

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)

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧.....	2
2.7.1.1 背景及び概観.....	3
2.7.1.1.1 ワクチンの製造方法.....	3
2.7.1.1.2 臨床試験で使用了たワクチン製剤.....	3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約.....	8
2.7.1.3 全試験を通過しての結果の比較と解析.....	8
2.7.1.4 付録.....	8

表一覧

頁

表2.7.1: 1 V501の臨床試験で用いた治験薬	5

1 背景及び概観

生物薬剤学試験は、本製造販売承認申請のためには実施していない。ワクチンの評価の一環として生物薬剤学試験が実施されることは一般的でない。V501は注射可能な6型、11型、16型及び18型ヒトパピローマウイルス（HPV）の組換えワクチンであり、速やかな生物学的利用が可能である。V501の生物学的利用率は、その L1 ウイルス様粒子（VLP）型に対する抗 HPV 免疫反応によって確かめられる。

V501 [GARDASIL^{TM1}; 4価HPV（6型、11型、16型、18型）組換え沈降ワクチン（20/40/40/20 µg）、4価HPV（6型、11型、16型、18型）L1 VLPワクチン（20/40/40/20 µg）、又は4価HPV（16型、18型、6型、11型）L1 VLPワクチン（40/20/20/40 µg）と呼ばれる] は組換えVLPワクチンであり、遺伝子組換え技術で生成したL1たん白質が自己集合し、VLPを形成している。V501はHPV6型、11型、16型及び18型に対するL1カプシドたん白質から成る高度に精製したVLPを含有しており、このVLPが免疫応答を惹起する。臨床試験では3回接種法（Month 0、Month 2、Month 6）により、本剤の有効性が示されている。

本剤の製法及び臨床試験で用いた製剤ロットに関して、概略を以下に示す。

1.1 ワクチンの製造方法

V501の原薬及び製剤の製造は Merck Sharp & Dohme Corp. で実施している。

V501は HPV6型、11型、16型及び18型に対する L1カプシドたん白質から成る高度に精製されたVLP を含有している。VLP はアルミニウムを含むアジュバント（非晶質アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させており、製剤中には塩化ナトリウム、L-塩酸ヒスチジン、ポリソルベート80、ホウ砂及び注射用水が含まれる。また、本剤0.5 mL 中には6型 L1たん白質20 µg、11型 L1たん白質40 µg、16型 L1たん白質40 µg 及び18型 L1たん白質20 µg が含まれる。V501小分製品は単回投与用バイアルあるいはプレフィルドシリンジのいずれかに充填された注射用滅菌懸濁液である。各製品には1回量0.5 mL のワクチンを筋肉内注射するのに十分量の薬液が充填されている。

V501は生ウイルスワクチンではない。また、ウイルス性デオキシリボ核酸（DNA）は含まれていない。したがって、本剤自体に感染を引き起こす能力はない。

V501の製剤開発において、種々の製剤処方が検討され、市販製品とする製剤は以下の条件を有するように開発した。

1. 再溶解の必要がない筋肉内注射可能な単一溶液であること
2. 冷蔵条件（2～8℃）で36ヵ月間の保存が可能なこと

1.2 臨床試験で使用したワクチン製剤

V501の最終製剤の開発は初期の第 I 相及び第 II 相臨床試験成績に基づき、長期にわたって行わ

¹ GARDASIL は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. の登録商標である。

れた。これらの開発初期の臨床試験において、HPV11型、16型及び18型 L1 VLP 1価ワクチン製剤は免疫原性を有し、忍容性は全般的に良好であることが示された。加えて、001試験[資料5.3.5.1.16: P001]では、HPV11型ウイルスを中和する HPV11型 L1 VLP に対する型特異的な抗体反応が確認され、HPV11型 L1 VLP ワクチンが HPV11型ウイルスを中和する能力は、競合的発光免疫測定法（cLIA 法）で測定された HPV11型血清抗体価と相関することが確認された。これらの臨床試験成績は最終製剤を選択する上で有益な情報となったが、本製造販売承認申請で特記すべき情報ではなかったため、これらの試験で使用した製剤ロットについてはこれ以上言及していない。これら初期臨床試験の詳細については、各試験の治験総括報告書（CSR）に記載されている[資料5.3.5.1.16: P001][資料5.3.5.1.17: P002][資料5.3.5.1.18: P004][資料5.3.5.1.19: P006]。

また、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. は V501の供給に加え、V501（又はプラセボ）との併用接種（同日接種）を検討した011試験[資料5.3.5.1.3: P011]において使用した既承認の組換え沈降 B 型肝炎ワクチンとそのプラセボ製剤の供給も行った。このワクチン、RECOMBIVAX HBTM（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン）及びプラセボ製剤は、治験用のワクチンとして取り扱った。

005試験[資料5.3.5.1.15: P005]及び012試験[資料5.3.5.1.4: P012]では HPV16型 L1 VLP1価ワクチンを接種した。これらの試験の被験者は HPV16型に関連したエンドポイントの有効性解析にのみ含まれた。

V501、HPV16型 L1 VLP1価ワクチン及びプラセボ製剤のロット番号を用量及び使用された臨床試験番号とともに[表2.7.1: 1]に示す。また、併用試験で用いた RECOMBIVAX HBTM とそのプラセボも掲載した。

V501の製造方法の詳細と規格については[2.3項]品質に関する概括資料に記載した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表2.7.1: 1 V501の臨床試験で用いた治験薬（その1）

治験薬	臨床試験番号	ロット番号	含有量／容量
HPV16型L1 VLP 1価ワクチン製剤	005試験	V501 HSS009C001	0.5 mL中にHPV 16型 VLPを40 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
HPV16型L1 VLP 1価ワクチン製剤	005試験	V501 HSS009C002	0.5 mL中にHPV 16型 VLPを40 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	005試験	PV501 HSS009A001	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	005試験	PV501 HSS009A002	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	007試験	V501 VAI014I001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型、及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	007試験	PV501 VAI013A002	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	007試験	PV501 VAI012A002	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを450 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	011試験／013試験、 015試験	V501 VAI018I001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	011試験／013試験、 012試験／013試験、 015試験	PV501 VAI019A001	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
RECOMBIVAX HB™	011試験／013試験	CV501 VAI002A001	1.0 mL中にHBs抗原を10 µg、アルミニウムアジュバントを500 µg含有する。

治験薬はすべて単回投与用バイアルに充填された製剤を使用した（2～8℃で冷蔵保存）。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表2.7.1: 1 V501の臨床試験で用いたワクチン製剤（その2）

治験薬	臨床試験番号	ロット番号	含有量／容量
RECOMBIVAX HB ™の プラセボ製剤	011試験／013試験	PV501 VAI003P001	1.0 mL中にアルミニウムアジュバントを420 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	012試験／013試験	V501 VAI020I001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	012試験／013試験	V501 VAI020I002	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
1価HPV16型L1 VLPワクチン製 剤	012試験／013試験	V501 VAI021C001	0.5 mL中にHPV 16型 VLPを40 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	015試験	V501 VAI025T001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	015試験	V501 VAI025T002	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤 （Consistency Lot 1）	015試験	V501 VAI020I001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び 18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤 （Consistency Lot 2）	015試験	V501 VAI020I002	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。

治験薬はすべて単回投与用バイアルに充填された製剤を使用した（2～8℃で冷蔵保存）。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

表2.7.1: 1 V501の臨床試験で用いたワクチン製剤（その3）

治験薬	臨床試験番号	ロット番号	含有量／容量
V501（HPV 6型、11型、16型及び18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤（Consistency Lot 3）	015試験	V501 VAI025T003	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤	015試験	PV501 VAI028P005	0.5 mL中にアルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	016試験	V501 VAI020I004	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	018試験	V501 VAI025T004	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
プラセボ製剤（アルミニウム不含）	018試験	PV501 VAI036P001	0.5 mL中にHPV L1 VLP及びアルミニウムアジュバントを除くすべての添加物を含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	007延長試験	V501 VAI047T001	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。
V501（HPV 6型、11型、16型及び18型L1 VLP 4価ワクチン）製剤	007延長試験	WL00016624	0.5 mL中にHPV 6型、11型、16型及び18型VLPをそれぞれ20/40/40/20 µg、アルミニウムアジュバントを225 µg含有する。

治験薬はすべて単回投与用バイアルに充填された製剤を使用した（2～8℃で冷蔵保存）。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 付録

該当なし。

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)

2.7 臨床概要 2.7.2 臨床薬理試験

MSD株式会社

目次

	頁
2.7.2.1 背景及び概観.....	2
2.7.2.2 個々の試験結果の要約.....	2
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	2
2.7.2.4 特別な試験.....	2
2.7.2.5 付録.....	2

1 背景及び概観

V501 の薬物動態及び薬力学を検討するための臨床薬理試験は、本製造販売承認申請のためには実施していない。ワクチンの評価の一環として臨床薬理試験が実施されることは一般的でない。

Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) の「Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines」(1999 年 5 月 19 日) (CPMP/EWP/463/97) [資料 5.4: 99]に述べられているように、注射剤のワクチンの場合、薬物動態試験によって適切な推奨用量・用法を決定する有用な情報は得られないため、これらの試験は一般に不要である。

2 個々の試験結果の要約

該当なし。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

4 特別な試験

該当なし。

5 付録

該当なし。

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)

2.7 臨床概要 2.7.3 臨床的有効性

MSD株式会社

目次

	頁
表一覧	10
図一覧	22
付録一覧	24
2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請—子宮頸癌（有効性）	
2.7.3A.1 背景及び概観	26
2.7.3A.1.1 V501の臨床開発プログラムの概観：ワクチンに含まれる HPV 型に関連した子宮頸癌（及び前癌性の子宮頸部異形成病変）の予防について	28
2.7.3A.1.2 ワクチンに含まれる HPV 型に関連した子宮頸癌（又は前癌性の子宮頸部異形成病変）の予防について実施した試験の根拠	29
2.7.3A.1.3 臨床試験のデザイン	36
2.7.3A.1.4 臨床的有効性の評価項目	41
2.7.3A.1.5 統計的方法	43
2.7.3A.1.5.1 解析対象集団の定義	43
2.7.3A.1.5.2 有効性の変数	45
2.7.3A.1.5.3 統計手法	50
2.7.3A.2 個々の試験結果の要約	51
2.7.3A.2.1 HPV 16型 L1 VLP ワクチンの前期第Ⅱ相試験（005試験）	63
2.7.3A.2.2 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）	64
2.7.3A.2.3 第Ⅲ相有効性試験（013試験）	65
2.7.3A.2.4 第Ⅲ相有効性試験（015試験）	68
2.7.3A.3 全試験を通しての結果の比較と解析	71
2.7.3A.3.1 試験対象集団	71
2.7.3A.3.1.1 被験者の内訳	73
2.7.3A.3.1.2 被験者の詳しい内訳	77
2.7.3A.3.1.3 ベースラインの被験者特性	81
2.7.3A.3.1.4 組入れ時の年齢分布	83
2.7.3A.3.1.5 性的因子の分布	86
2.7.3A.3.1.6 Day 1における HPV 関連病変	98
2.7.3A.3.1.7 Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果	100
2.7.3A.3.1.8 前治療及び併用療法とワクチン接種	106
2.7.3A.3.1.8.1 前治療とワクチン接種	106
2.7.3A.3.1.8.2 併用療法とワクチン接種	107
2.7.3A.3.1.9 Day 1における病歴	107
2.7.3A.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	107

2.7.3A.3.2.1	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する有効性.....	107
2.7.3A.3.2.1.1	予防効果.....	108
2.7.3A.3.2.1.2	MITT-3解析対象集団における有効性（予防／治療効果の混合）.....	109
2.7.3A.3.2.2	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する有効性.....	111
2.7.3A.3.2.2.1	予防効果.....	112
2.7.3A.3.2.2.2	MITT-3解析対象集団における有効性（予防／治療効果の混合）.....	113
2.7.3A.3.2.2.3	感染の評価項目（予防効果）.....	126
2.7.3A.3.2.3	ワクチンに含まれる HPV 型による免疫刺激を経験済みの被験者における有効性.....	126
2.7.3A.3.2.3.1	治療効果—ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の被験者における有効性.....	126
2.7.3A.3.2.3.2	治療効果—ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陽性の被験者における有効性.....	127
2.7.3A.3.2.3.3	ベースライン時に PCR 陰性かつ血清抗体反応陽性の被験者における有効性.....	127
2.7.3A.3.2.4	集団的な利益.....	129
2.7.3A.3.2.4.1	CIN の発生率に対する総合的な効果.....	130
2.7.3A.3.2.4.2	Pap テスト異常に関する総合的な効果.....	136
2.7.3A.3.2.4.3	子宮頸部の侵襲性処置に関する総合的な効果.....	139
2.7.3A.3.2.4.4	ワクチンに含まれる HPV 型からワクチンに含まれない HPV 型への交代現象に関する解析.....	139
2.7.3A.3.2.4.5	交差免疫（クロスプロテクション）に関する解析.....	140
2.7.3A.3.3	部分集団における結果の比較.....	142
2.7.3A.3.4	免疫原性と予防効果との関連性.....	147
2.7.3A.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析.....	147
2.7.3A.5	効果の持続、耐薬性.....	147
2.7.3A.6	V501に含まれる HPV 型に関連した子宮頸癌（及び前癌性異形成病変）の予防における V501の臨床的有効性に関する結論.....	149
2.7.3A.7	付録.....	150
2.7.3B	臨床的有効性 海外初回申請—子宮頸癌（免疫原性）	
2.7.3B.1	背景及び概観.....	151
2.7.3B.1.1	V501の臨床開発プログラムの概観及び実施した免疫原性試験の根拠.....	152
2.7.3B.1.2	臨床試験のデザイン.....	155
2.7.3B.1.3	免疫測定法.....	156

2.7.3B.1.4	臨床的免疫原性の評価項目	159
2.7.3B.1.5	統計的方法	160
2.7.3B.2	個々の試験結果の要約	164
2.7.3B.2.1	第Ⅰ相／前期第Ⅱ相1価 HPV ワクチン試験（cRIA 法）（001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験）	173
2.7.3B.2.2	後期第Ⅱ相4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン有効性試験（007試験）	173
2.7.3B.2.3	V501＋組換え沈降 B 型肝炎ワクチン同時接種の第Ⅲ相試験（011試験）（cLIA 法）	173
2.7.3B.2.4	V501及び1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンに関する第Ⅲ相ブリッジング試験（012試験）（cLIA 法）	174
2.7.3B.2.5	V501のロット間の一致性に関する第Ⅲ相試験（015試験）（cLIA 法）	175
2.7.3B.2.6	V501の第Ⅲ相有効性試験—持続期（cLIA 法）	175
2.7.3B.2.7	V501の第Ⅲ相若年者～成人ブリッジング免疫原性サブスタディ及び免疫原性最小用量確認サブスタディ（016試験）（cLIA 法）	175
2.7.3B.2.8	V501の第Ⅲ相若年者安全性試験（018試験）	177
2.7.3B.3	全試験を通しての結果の比較と解析	177
2.7.3B.3.1	試験対象集団	178
2.7.3B.3.1.1	被験者の内訳	180
2.7.3B.3.1.2	被験者の詳しい説明	180
2.7.3B.3.1.3	被験者の基本的特性	187
2.7.3B.3.1.4	組入れ時の年齢分布	189
2.7.3B.3.1.5	性的因子の分布	193
2.7.3B.3.1.6	Day 1の HPV 関連病変	204
2.7.3B.3.1.7	Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果	206
2.7.3B.3.1.8	ベースライン時の医学的事象	214
2.7.3B.3.2	免疫原性に関する全試験の結果の比較検討	214
2.7.3B.3.3	部分集団における結果の比較	221
2.7.3B.3.3.1	16～26歳の被験者における有効性の結果の性的経験がない若年男女への外挿	221
2.7.3B.3.3.1.1	ベースラインの人口統計学的因子別の免疫原性の結果	221
2.7.3B.3.3.1.2	初回接種時の年齢別の免疫原性の結果	221
2.7.3B.3.3.2	特定のベースライン特性に関する補足的解析	222
2.7.3B.4	免疫原性と有効性との関連性	237
2.7.3B.5	推奨用法・用量に関する臨床的免疫原性情報の解析	237
2.7.3B.5.1	用量反応試験	237
2.7.3B.5.2	レジメン当りの接種回数の評価	245

2.7.3B.5.3	3回接種（Day 1、Month 2及びMonth 6）の接種時期のばらつき	247
2.7.3B.6	免疫原性の持続性	250
2.7.3B.7	V501の免疫原性に関する結論	254
2.7.3B.8	付録	255
2.7.3C	臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版—子宮頸癌（有効性）	
2.7.3C.1	臨床的有効性の背景及び概観	256
2.7.3C.1.1	予防的ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）ワクチンの理論的根拠	256
2.7.3C.1.2	V501の有効性臨床試験プログラムの概説	259
2.7.3C.1.3	V501の海外初回申請に提示した有効性の結果	263
2.7.3C.1.4	V501の海外適応拡大申請の申請資料に提示する有効性の構成要素の概説	265
2.7.3C.1.5	臨床有効性試験のデザイン	272
2.7.3C.1.6	臨床的有効性の評価項目	273
2.7.3C.1.6.1	感染の評価項目	274
2.7.3C.1.6.2	疾患の評価項目	275
2.7.3C.1.6.3	複合評価項目に含まれる個々の評価項目の測定	277
2.7.3C.1.7	統計的方法	279
2.7.3C.1.7.1	解析対象集団の定義	279
2.7.3C.1.7.2	解析対象の変数	287
2.7.3C.1.7.3	統計手法	287
2.7.3C.2	個々の試験結果の要約	288
2.7.3C.2.1	HPV 16型 L1 VLP ワクチンの前期第Ⅱ相試験（005試験）	292
2.7.3C.2.2	後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）	292
2.7.3C.2.3	第Ⅲ相有効性試験（013試験）	297
2.7.3C.2.4	第Ⅲ相有効性試験（015試験）	301
2.7.3C.3	全試験を通しての結果の比較と解析	305
2.7.3C.3.1	試験対象集団	306
2.7.3C.3.1.1	被験者の分布	306
2.7.3C.3.1.2	被験者の内訳	310
2.7.3C.3.1.3	被験者の主要なベースライン特性	323
2.7.3C.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	325
2.7.3C.3.2.1	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果	327
2.7.3C.3.2.2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果	334
2.7.3C.3.2.3	ワクチンに含まれる HPV 型に対する免疫応答反応を既に有している被験者における有効性	343

2.7.3C.3.2.3.1	予防効果	343
2.7.3C.3.2.3.2	治療効果	344
2.7.3C.3.2.3.2.1	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果	344
2.7.3C.3.2.3.2.2	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果	345
2.7.3C.3.2.4	ワクチンに含まれない HPV 型による感染及び疾患に対する効果	348
2.7.3C.3.2.5	HPV 型の交代現象	362
2.7.3C.3.2.6	子宮頸癌及び子宮頸部異形成病変の総発生リスクに対する V501の効果	369
2.7.3C.3.2.6.1	概説	369
2.7.3C.3.2.6.2	CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する V501の効果に関して事前に規定された解析	369
2.7.3C.3.2.6.3	CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501の効果	371
2.7.3C.3.2.6.4	CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501の効果	388
2.7.3C.3.2.6.5	Pap テスト異常に関する総合的な効果	395
2.7.3C.3.2.6.6	子宮頸部の侵襲性処置に関する総合的な効果	399
2.7.3C.3.3	部分集団における結果の比較	401
2.7.3C.3.4	免疫応答と防御効果との関連性	405
2.7.3C.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	405
2.7.3C.5	効果の持続性	406
2.7.3C.6	子宮頸癌（及び前癌病変）の予防における V501の臨床的有効性に関する結論	407
2.7.3C.7	付録	409
2.7.3D	臨床的有効性 海外適応拡大申請—子宮頸癌（免疫原性）	
2.7.3D.1	背景及び概観	410
2.7.3D.1.1	本海外適応拡大申請の申請資料に含まれる免疫原性データ	412
2.7.3D.2	重要な血清学的評価変数及び測定法	412
2.7.3D.3	個々の試験結果の要約	413
2.7.3D.3.1	V501の後期第Ⅱ相試験の延長（007延長試験）	415
2.7.3D.3.1.1	V501の追加接種の効果に関する解析	415
2.7.3D.3.1.2	長期の持続性及び追加接種に関する要約	421
2.7.3D.4	全試験を通しての結果の比較と解析	422
2.7.3D.5	考察	422
2.7.3D.6	結論	423
2.7.3D.7	付録	423

2.7.3E 臨床的有効性 日本—子宮頸癌

2.7.3E.1	背景及び概観	424
2.7.3E.1.1	日本における臨床開発プログラムの要約	424
2.7.3E.1.1.1	国内臨床試験（027試験及び028試験）の概要	424
2.7.3E.1.2	試験デザイン	426
2.7.3E.1.3	評価項目	427
2.7.3E.1.3.1	有効性の評価項目	427
2.7.3E.1.3.2	免疫原性の評価項目	429
2.7.3E.1.4	評価項目の定義	429
2.7.3E.1.4.1	有効性の評価項目の定義	429
2.7.3E.1.4.2	免疫原性の評価項目の定義	430
2.7.3E.1.5	統計的方法	430
2.7.3E.1.5.1	解析対象集団の定義	430
2.7.3E.1.5.1.1	有効性解析対象集団	430
2.7.3E.1.5.1.2	免疫原性解析対象集団	432
2.7.3E.1.5.2	統計手法	433
2.7.3E.1.5.2.1	有効性の主要仮説に関する統計的推測	433
2.7.3E.1.5.2.2	血清抗体価に関する優越性	433
2.7.3E.2	個々の試験結果の要約	434
2.7.3E.2.1	有効性に関する個々の試験結果の要約	434
2.7.3E.2.2	免疫原性に関する個々の試験結果の要約	436
2.7.3E.3	全試験を通しての結果の比較と解析	440
2.7.3E.3.1	有効性に関する全試験を通しての結果の比較と解析	440
2.7.3E.3.1.1	試験対象集団	440
2.7.3E.3.1.1.1	被験者の内訳	440
2.7.3E.3.1.1.2	ベースラインの被験者特性	441
2.7.3E.3.1.1.3	性的背景因子	442
2.7.3E.3.1.1.4	Day 1の HPV 関連病変	443
2.7.3E.3.1.1.5	Day 1での HPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果	444
2.7.3E.3.1.1.6	前治療及び併用療法とワクチン接種	446
2.7.3E.3.1.1.6.1	前治療及びワクチン接種	446
2.7.3E.3.1.1.6.2	併用薬及びワクチン	447
2.7.3E.3.1.1.7	既往歴又は合併症	447
2.7.3E.3.1.1.7.1	既往歴	447
2.7.3E.3.1.1.7.2	合併症	447
2.7.3E.3.1.2	全有効性試験の結果の比較検討	447

2.7.3E.3.1.2.1	HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患の複 合イベントの発生率	447
2.7.3E.3.1.2.1.1	予防効果	448
2.7.3E.3.1.2.1.2	MITT-3解析対象集団における有効性	450
2.7.3E.3.1.2.2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する持続感染並びに生殖器疾患 それぞれに対する有効性評価に関する解析及び HPV 型別の解析	455
2.7.3E.3.1.2.2.1	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する持続感染の発生率	455
2.7.3E.3.1.2.2.2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する生殖器疾患の発生率	457
2.7.3E.3.1.2.3	海外データとの比較	458
2.7.3E.3.1.3	部分集団における結果の比較	461
2.7.3E.3.1.3.1	Pap テスト異常及び子宮頸部の侵襲性処置	461
2.7.3E.3.1.3.1.1	Pap テスト異常	461
2.7.3E.3.1.3.1.2	子宮頸部病変及び性器周辺部病変の処置	461
2.7.3E.3.1.3.2	ベースライン共変量による検討	461
2.7.3E.3.1.4	海外臨床試験におけるアジア人集団の有効性	461
2.7.3E.3.2	免疫原性に関する全試験を通しての結果の比較と解析	465
2.7.3E.3.2.1	試験対象集団	465
2.7.3E.3.2.1.1	被験者の内訳	465
2.7.3E.3.2.1.2	ベースラインの被験者特性	465
2.7.3E.3.2.1.3	性的背景因子	467
2.7.3E.3.2.1.4	Day 1の HPV 関連病変	467
2.7.3E.3.2.1.5	Day 1での HPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果	467
2.7.3E.3.2.1.6	前治療及び併用療法とワクチン接種	468
2.7.3E.3.2.1.6.1	前治療及びワクチン接種	468
2.7.3E.3.2.1.6.2	併用薬及びワクチン	468
2.7.3E.3.2.1.7	既往歴又は合併症	468
2.7.3E.3.2.1.7.1	既往歴	468
2.7.3E.3.2.1.7.2	合併症	468
2.7.3E.3.2.2	免疫原性に関する全試験の結果の比較検討	469
2.7.3E.3.2.2.1	各抗体価の幾何平均及び抗体陽転率	469
2.7.3E.3.2.2.2	海外データとの比較	472
2.7.3E.3.2.3	部分集団における結果の比較	473
2.7.3E.3.2.3.1	初回接種時の年齢別の免疫原性の結果	473
2.7.3E.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	473
2.7.3E.5	効果の持続、耐薬性	474
2.7.3E.6	結論	475
2.7.3E.6.1	臨床的有効性の結論	475

2.7.3E.6.2	免疫原性の結論	476
2.7.3E.7	付録	477
2.7.3K 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌		
2.7.3K.1	背景及び概観	541
2.7.3K.2	個々の試験結果の要約	541
2.7.3K.3	全試験を通しての結果の比較と解析	545
2.7.3K.3.1	試験対象集団	545
2.7.3K.3.1.1	被験者の分布	545
2.7.3K.3.1.2	全有効性試験の結果の比較検討	548
2.7.3K.3.1.3	被験者の主要なベースライン特性	549
2.7.3K.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	553
2.7.3K.3.2.1	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果 (005試験、007試験、013試験及び015試験)	553
2.7.3K.3.2.2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に 対する効果 (007試験、013試験及び015試験)	556
2.7.3K.3.3	部分集団における結果の比較	558
2.7.3K.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	561
2.7.3K.5	効果の持続、耐薬性	561
2.7.3K.6	子宮頸癌（及び前癌病変）の予防における V501の臨床的有効性に関する結論	561
2.7.3L 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－免疫原性		
2.7.3L.1	背景及び概観	562
2.7.3L.2	個々の試験結果の要約	562
2.7.3L.3	全試験を通しての結果の比較と解析	563
2.7.3L.3.1	試験対象集団	563
2.7.3L.3.1.1	被験者の分布	563
2.7.3L.3.1.2	被験者の内訳	564
2.7.3L.3.1.3	被験者の主要なベースライン特性	569
2.7.3L.3.2	免疫原性に関する全試験の結果の比較検討	573
2.7.3L.3.2.1	免疫原性の持続性	573
2.7.3L.4	V501の免疫原性に関する結論	579
2.7.3N 臨床的有効性 海外24歳以上女性－子宮頸癌		
2.7.3N.1	背景及び概観	580
2.7.3N.2	個々の試験結果の要約	580
2.7.3N.3	全試験を通しての結果の比較と解析	582

2.7.3N.3.1	試験対象集団	582
2.7.3N.3.1.1	被験者の分布	582
2.7.3N.3.1.2	有効性解析対象集団	585
2.7.3N.3.1.3	ベースラインの被験者特性	588
2.7.3N.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	597
2.7.3N.3.2.1	HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率	597
2.7.3N.3.2.2	HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率	599
2.7.3N.3.2.3	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する年齢別及び HPV 型別の有効性解析	601
2.7.3N.4	子宮頸癌（及び前癌病変）の予防における V501の臨床的有効性に関する結論	603
2.7.3O	臨床的有効性 海外24歳以上女性－免疫原性	
2.7.3O.1	背景及び概観	604
2.7.3O.2	個々の試験結果の要約	604
2.7.3O.3	全試験を通しての結果の比較と解析	604
2.7.3O.3.1	試験対象集団	604
2.7.3O.3.1.1	被験者の分布	604
2.7.3O.3.1.2	被験者の内訳	604
2.7.3O.3.1.3	被験者の主要なベースライン特性	605
2.7.3O.3.2	免疫原性に関する全試験の結果の比較検討	606
2.7.3O.3.2.1	各 HPV 型の血清抗体価の経時的推移	606
2.7.3O.3.2.2	各 HPV 型の血清抗体価の年齢別評価	610
2.7.3O.3.2.3	抗体陽転率	612
2.7.3O.4	V501の免疫原性に関する結論	616

表一覧

	頁
表2.7.3A: 1	子宮頸部の HPV 関連病態の生涯発生リスク 29
表2.7.3A: 2	HPV 16型及び18型を対象としたワクチンの有効性試験における子宮頸癌移行過程の病態に基づく評価項目と従来の代替指標との比較 30
表2.7.3A: 3	005試験、007試験、013試験、015試験より得られた検体スライドの コンセンサス診断による HPV 子宮頸部診断区分別の HPV 発生率 34
表2.7.3A: 4	HPV L1 VLP ワクチンの有効性試験において評価した子宮頸部関連評価項目 36
表2.7.3A: 5	Pap テスト異常に基づくコルポスコピー実施決定手順についての試験間比較（005試験、007試験、013試験及び015試験） 39
表2.7.3A: 6	解析に用いた評価項目の要約 46
表2.7.3A: 7	HPV 16型及び18型に関する PPE 解析対象集団に含まれ、有効性の追跡データが得られた被験者数（005試験、007試験、013試験及び015試験） 49
表2.7.3A: 8	子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（005試験、007試験、013試験及び015試験） 52
表2.7.3A: 9	試験及び地域ごとの被験者数（有効性解析対象集団）（005試験、007試験、013試験及び015試験） 62
表2.7.3A: 10	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析－PPE 解析対象集団（013試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 8]において情報が更新されている） 67
表2.7.3A: 11	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性主要解析－PPE 解析対象集団（015試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 10]において情報が更新されている） 70
表2.7.3A: 12	被験者の内訳（005試験、007試験、013試験及び015試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 12]において情報が更新されている） 74
表2.7.3A: 13	接種群別の有効性解析対象集団に含まれた被験者の内訳（005試験、007試験、013試験及び015試験） 78
表2.7.3A: 14	ワクチン接種群別の被験者特性の要約－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験） 82
表2.7.3A: 15	組入れ時の年齢分布－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験） 85
表2.7.3A: 16	接種群別の組入れ時の性的経歴の要約－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験） 88
表2.7.3A: 17	接種群別の組入れ時の婦人科歴－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験） 89
表2.7.3A: 18	接種群別の Day 1の HPV でない子宮頸部、陰部感染(CVI) 及び性感染症(STD)の有病率－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）

		92
表2.7.3A: 19	接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約—有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）	93
表2.7.3A: 20	避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた被験者数（%） —005試験、007試験、013試験及び015試験（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目の来院接種日前）	95
表2.7.3A: 21	接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約—有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）	99
表2.7.3A: 22	接種群別の Day 1 の PCR 及び血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态—有効性解析対象集団（007試験、013試験及び015試験）	102
表2.7.3A: 23	接種群別の Day 1 の HPV 6型、11型、16型及び18型の PCR 検査結果— 有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）	103
表2.7.3A: 24	接種群別の Day 1 の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果— 有効性解析対象集団（007試験、013試験及び015試験）	104
表2.7.3A: 25	接種群別の Day 1 の PCR によって検出された HPV 型の数 —有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）	106
表2.7.3A: 26	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性（007試験、013試験及び015試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 22]において情報が更新されている）	115
表2.7.3A: 27	疾患の重症度別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性（007試験、013試験及び015試験の併合）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 23]において情報が更新されている）	117
表2.7.3A: 28	HPV 型別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合 [‡] ）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 24]において情報が更新されている）	119
表2.7.3A: 29	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する HPV L1 VLP ワクチンの有効性（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 18]において情報が更新されている）	121
表2.7.3A: 30	疾患の重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 19]において情報が更新されている）	123
表2.7.3A: 31	HPV 型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 20]において情報が更新されている）	125
表2.7.3A: 32	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する治療効果の解析（007試験、013試験及び015試験の併合）	128
表2.7.3A: 33	疾患の重症度別のいずれかの HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] の	

	発生率における V501 の効果 —RMITT-2、RMITT-3、MITT-3 解析対象集団 (007 試験、013 試験及び 015 試験の併合)	134
表 2.7.3A: 34	Pap テスト異常の発生率における V501 の効果—RMITT-2 解析対象集団及び MITT-3 解析対象集団 (007 試験、013 試験及び 015 試験の併合)	137
表 2.7.3A: 35	子宮頸部処置の発生率における V501 の効果—RMITT-2 解析対象集団及び MITT-3 解析対象集団 (007 試験、013 試験及び 015 試験の併合)	141
表 2.7.3A: 36	根治治療後の CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の転帰の要約 (007 試験、013 試 験及び 015 試験の併合)	142
表 2.7.3A: 37	ベースライン共変量のカテゴリ別の HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連 した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する有効性 —PPE 解析対象集団 (007 試験、013 試験及び 015 試験の併合)	143
表 2.7.3B: 1	免疫原性解析で用いた統計的方法及び評価項目の要約	162
表 2.7.3B: 2	V501 の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験、016 試験及び 018 試験)	165
表 2.7.3B: 3	被験者の分布 免疫原性解析対象集団 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、 015 試験、016 試験及び 018 試験)	182
表 2.7.3B: 4	接種群別の PPI 解析対象集団の被験者の内訳—18～26 歳の女性被験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験及び 016 試験)	184
表 2.7.3B: 5	接種群別の被験者特性の要約— 免疫原性解析対象集団の 18～26 歳の女性被 験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験及び 016 試験)	188
表 2.7.3B: 6	試験及び地域別の免疫原性解析対象集団に組み入れられた被験者数 (007 試 験、011 試験、012 試験、015 試験、016 試験及び 018 試験)	189
表 2.7.3B: 7	年齢及び性別別の被験者数 免疫原性解析対象集団に無作為割付けされた全 被験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験、016 試験及び 018 試験)	191
表 2.7.3B: 8	試験及び年齢別免疫原性解析対象集団の被験者数 (007 試験、011 試験、012 試験、015 試験、016 試験及び 018 試験)	192
表 2.7.3B: 9	接種群別の組入れ時の性的経歴の要約— 免疫原性解析対象集団の 18～26 歳 の女性被験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験及び 016 試験)	194
表 2.7.3B: 10	接種群別の組入れ時の婦人科病歴— 免疫原性解析対象集団の 18～26 歳の女 性被験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験及び 016 試験)	195
表 2.7.3B: 11	接種群別の Day 1 の HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染及び性感染症の有病率 — 免疫原性解析対象集団の 18～26 歳の女性被験者 (007 試験、011 試験、012 試験、013 試験、015 試験及び 016 試験)	197
表 2.7.3B: 12	接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約— 免疫原性解析対象集団の 18～26 歳の	

	女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	199
表2.7.3B: 13	避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた16～26歳の女性被験者数（%） （007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目接種前）	201
表2.7.3B: 14	接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約—免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	205
表2.7.3B: 15	接種群別の Day 1 の PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态—免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	208
表2.7.3B: 16	接種群別の Day 1 の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果—免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	209
表2.7.3B: 17	接種群別の Day 1 の HPV 血清検査結果の要約—免疫原性解析対象集団の9～17歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）	211
表2.7.3B: 18	接種群別の Day 1 の HPV 6型、11型、16型及び18型の PCR 検査結果—免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	212
表2.7.3B: 19	接種群別の Day 1 の PCR によって検出された HPV 型の数—免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）	213
表2.7.3B: 20	Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率—18～26歳の女性被験者（PPI 解析対象集団 [†] ）（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）	215
表2.7.3B: 21	Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率—9～17歳の女性被験者（PPI 解析対象集団 [†] ）（007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験）	218
表2.7.3B: 22	Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率—16～17歳の女性被験者（PPI 解析対象集団 [†] ）（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）	225
表2.7.3B: 23	Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率—9～15歳の男性被験者（PPI 解析対象集団 [†] ）（016試験及び018試験）	228
表2.7.3B: 24	免疫原性試験の9～15歳女性被験者を対象とした、有効性試験の16～26歳女性被験者に対する免疫原性を利用したブリッジング（PPI 解析対象集団 [†] ）（013試験、015試験、016試験及び018試験）	230

表2.7.3B: 25	ベースラインにおける人口統計学的因子別の Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均 V501を接種した9～26歳の女性被験者 (PPI 解析対象集団 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験)	231
表2.7.3B: 26	Day 1における血清抗体及び PCR 状態別の Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均 適切な治験薬の接種を受け、接種を完了した18～26歳の女性被験者 [†] (007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)	232
表2.7.3B: 27	Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均 Day 1から Month 7までのホルモン避妊薬の使用有無別の 18～26歳の V501接種女性被験者 (PPI 解析対象集団 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)	234
表2.7.3B: 28	Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均 Day 1から Month 7までのステロイド又は免疫抑制薬の使用有無別の9～26歳の V501接種女性被験者 (PPI 解析対象集団 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験)	235
表2.7.3B: 29	Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均 Day 1から Month 7までの授乳実施の有無別の18～26歳の V501接種女性被験者 (PPI 解析対象集団 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)	236
表2.7.3B: 30	用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (007試験)	238
表2.7.3B: 31	用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (007試験)	239
表2.7.3B: 32	用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (004試験、005試験及び007試験)	239
表2.7.3B: 33	用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (006試験及び007試験)	240
表2.7.3B: 34	用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験、016試験及び018試験)	240
表2.7.3B: 35	用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験、016試験及び018試験)	241
表2.7.3B: 36	用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験、016試験及び018試験)	241
表2.7.3B: 37	用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－ 3回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験、016試験及び018試験)	241
表2.7.3B: 38	用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (007試験)	242
表2.7.3B: 39	用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均	

	(cRIA 法) (007試験)	242
表2.7.3B: 40	用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (004試験及び007試験)	243
表2.7.3B: 41	用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (006試験及び007試験)	243
表2.7.3B: 42	用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験及び016試験)	244
表2.7.3B: 43	用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験及び016試験)	244
表2.7.3B: 44	用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験及び016試験)	245
表2.7.3B: 45	用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－ 2回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均 (cLIA 法) (007試験及び016試験)	245
表2.7.3B: 46	Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均に及ぼす1回目接種から2 回目接種までの接種間隔の影響 18～26歳の V501接種女性被験者 (PPI 解析 対象集団投与間隔逸脱の解析 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、 015試験及び016試験)	248
表2.7.3B: 47	Month 7における血清抗体価 (cLIA 法) の幾何平均に及ぼす2回目接種から3 回目接種までの接種間隔の影響 18～26歳の V501接種女性被験者 (PPI 解析 対象集団様投与間隔逸脱の解析 [†]) (007試験、011試験、012試験、013試験、 015試験及び016試験)	249
表2.7.3B: 48	Day 1、Month 7、Month 12及び Month 24における HPV 抗体価 (cLIA 法) の 幾何平均－V501を接種し、すべてのポイントで血清学的データが得られた PPI 解析対象集団 [†] に含まれる18～26歳の女性被験者 (007試験、011試験、012 試験、013試験及び015試験)	252
表2.7.3B: 49	Day 1、Month 7、Month 12及び Month 24における HPV 抗体価 (cLIA 法) の 幾何平均－Day 1に V501に含まれる HPV 型に対して血清抗体反応陽性及び PCR 陰性 [†] であったが、血清陽転し、すべてのポイントで血清学的データが得 られた 18～26歳の女性被験者 (007試験、011試験、012試験、013試験及び 015試験)	253
表2.7.3C: 1	子宮頸癌にみられる HPV 型の分布	257
表2.7.3C: 2	V501第Ⅲ相有効性試験のプラセボ群で、試験開始時に HPV 未感染の16～26 歳の 被験者集団にて偶発的感染に起因する CIN 1、CIN 2、CIN 3又は AIS に おいて多く検出される HPV 型の寄与率	258
表2.7.3C: 3	成人期初期の女性における V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの臨床有効 性試験	267

表2.7.3C: 4	V501海外初回申請及び V501海外適応拡大申請の申請資料に提示した有効性の証明	270
表2.7.3C: 5	有効性試験及び有効性解析データセット [†] の予防的有効性評価集団の定義	284
表2.7.3C: 6	子宮頸部病変への有効性データを提示した治験実施計画書の一覧（005試験 [†] 、007試験、013試験及び015試験）	289
表2.7.3C: 7	Month 7から Month 60までの HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は生殖器周辺部病変に対する有効性解析（全被験者の Month 36までのデータ及び延長試験参加被験者の Month 60までのデータ）（007試験－PPE 解析対象集団）	295
表2.7.3C: 8	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（013試験－PPE 解析対象集団）（海外初回申請資料の[表 2.7.3A: 10]の更新版）	299
表2.7.3C: 9	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の初回申請と適応拡大申請時の有効性結果の比較：予防的有効性評価項目（013試験）	300
表2.7.3C: 10	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（015試験－PPE 解析対象集団）（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 11]の更新版）	303
表2.7.3C: 11	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の初回申請と適応拡大申請時の有効性結果の比較：予防的有効性評価項目（015試験）	304
表2.7.3C: 12	被験者の内訳－有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 12]の更新版）	307
表2.7.3C: 13	解析データセットの説明及びその使用根拠	312
表2.7.3C: 14	HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析対象集団（MITT-2解析対象集団）の被験者の内訳（013試験及び015試験の併合）	315
表2.7.3C: 15	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析の解析対象集団の被験者の内訳（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）	319
表2.7.3C: 16	有効性解析対象集団の被験者の内訳（007試験、013試験及び015試験の併合）	322
表2.7.3C: 17	ベースライン時の被験者特性（007試験、013試験及び015試験の併合）	324
表2.7.3C: 18	治験実施計画書別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性解析（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 29]の更新版）	330
表2.7.3C: 19	重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対す	

	る有効性解析 (005試験、007試験、013試験及び015試験の併合) (海外初回申請資料の[表2.7.3A: 30]の更新版)	331
表2.7.3C: 20	HPV の型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析 (005試験、007試験、013試験及び015試験の併合) (海外初回申請資料の[表2.7.3A: 31]の更新版)	332
表2.7.3C: 21	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する海外初回申請と海外適応拡大申請の結果の比較 (005試験、007試験、013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団)	333
表2.7.3C: 22	治験実施計画書別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する 有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合) (海外初回申請資料の[表2.7.3A: 26]の更新版)	338
表2.7.3C: 23	重症度別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する 有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合) (海外初回申請資料の[表2.7.3A: 27]の更新版)	339
表2.7.3C: 24	HPV 型別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する 有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合) (海外初回申請資料の[表2.7.3A: 28]の更新版)	340
表2.7.3C: 25	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する海外初回申請と海外適応拡大申請の結果の比較 (007試験、013試験、015試験の併合—MITT-3解析対象集団)	341
表2.7.3C: 26	Day 1において少なくとも1つのワクチンに含まれる型の HPV 型に PCR 陽性又は血清抗体反応陽性の被験者の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防的有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合—MITT-2解析対象集団)	346
表2.7.3C: 27	Day 1において少なくとも1つのワクチンに含まれる型の HPV 型に PCR 陽性の被験者の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防的有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合—MITT-2解析対象集団)	347
表2.7.3C: 28	HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する有効性解析 (012試験—MITT-4解析対象集団)	355
表2.7.3C: 29	HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する V501の有効性解析 (013試験及び015試験疾患クロスプロテクションデータセット)	356
表2.7.3C: 30	HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する V501の有効性解析 (013試験及び015試験の併合)	357
表2.7.3C: 31	重症度別の HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対するクロスプロテクションの有効性解析 (013試験及び015試験の併合)	358

表2.7.3C: 32	重症度別の HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 [†] に対する クロスポテクションの有効性解析（013試験及び015試験の併合）	360
表2.7.3C: 33	重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（013試験及び015試験の併合—MITT-2解析対象集団）	363
表2.7.3C: 34	重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（013試験及び015試験の併合—RMITT-2解析対象集団）	365
表2.7.3C: 35	重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）	367
表2.7.3C: 36	V501に含まれる又は含まれない HPV 型別の CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の二次仮説検定（013試験及び015試験の併合）	376
表2.7.3C: 37	重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析 [‡] （013試験及び015試験の併合—MITT-2解析対象集団）	382
表2.7.3C: 38	重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析 [‡] （013試験及び015試験の併合—RMITT-2解析対象集団）	384
表2.7.3C: 39	重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析 [‡] （013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）	386
表2.7.3C: 40	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（013試験及び015試験の併合）	390
表2.7.3C: 41	疾患重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（013試験及び015試験の併合）	391
表2.7.3C: 42	Pap 異常発現への V501の影響（007試験、013試験及び015試験の併合）	397
表2.7.3C: 43	子宮頸部処置施行率への V501の影響（007試験、013試験及び015試験の併合）	400
表2.7.3C: 44	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性のベースライン共変量カテゴリー別の解析（007試験、013試験及び015試験の併合—PPE 解析対象集団）	402
表2.7.3C: 45	AN 54 ■■■、AN 55 ■■■ 及び AN 56 ■■■ の Month 7 の HPV 16型抗体価の要約(015試験)	405
表2.7.3D: 1	V501の免疫原性に関する成績が得られた試験（007延長試験）	414

表2.7.3D: 2	4回目接種1ヵ月後（Month 61）の HPV 16型及び18型の血清抗体価の解析 （Extension PPI 解析対象集団）（007-10試験）	416
表2.7.3E: 1	国内臨床試験デザインの要約	426
表2.7.3E: 2	有効性解析対象集団の要約	432
表2.7.3E: 3	免疫原性解析対象集団の要約	433
表2.7.3E: 4	有効性試験データの要約（027試験）	434
表2.7.3E: 5	免疫原性データの要約（027試験及び028試験）	436
表2.7.3E: 6	被験者の内訳（027試験）	440
表2.7.3E: 7	被験者背景（PPE 解析対象集団）（027試験）	441
表2.7.3E: 8	接種群別の性経験歴（PPE 解析対象集団）（027試験）	443
表2.7.3E: 9	接種群別の Day 1の Pap テスト結果の要約（PPE 解析対象集団）（027試験）	444
表2.7.3E: 10	Day 1での PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の 総合的 状態（MITT-3解析対象集団）（027試験）	445
表2.7.3E: 11	Day 1の血清検査結果別の PCR 検査結果（MITT-3解析対象集団）（027試験）	446
表2.7.3E: 12	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合 イベントの発生率（PPE 解析対象集団 [†] ）（027試験）	451
表2.7.3E: 13	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合 イベントの発生率（MITT-1解析対象集団 [†] ）（027試験）	452
表2.7.3E: 14	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合 イベントの発生率（MITT-2解析対象集団 [†] ）（027試験）	453
表2.7.3E: 15	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合 イベントの発生率（MITT-3解析対象集団 [†] ）（027試験）	454
表2.7.3E: 16	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率（PPE 解析対象集団 [†] ）（027試験）	456
表2.7.3E: 17	国内臨床試験（027試験）及び海外臨床試験（007試験及び012試験）における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した 持続感染及び生殖器疾患の予防効 果（PPE 解析対象集団 [†] ）	460
表2.7.3E: 18	V501の子宮頸部病変予防効果—人種別—（007試験、013試験及び015試験の 併合解析の結果、PPE 解析対象集団）	463
表2.7.3E: 19	HPV 16型及び18型の持続感染予防に対する V501の効果—全体解析—（012 試験、PPE 解析対象集団）	463
表2.7.3E: 20	HPV 16型及び18型の持続感染予防に対する V501の効果—アジア人種での解 析—（012試験、PPE 解析対象集団）	464
表2.7.3E: 21	V501の子宮頸部病変予防効果—地域別—（007試験、013試験及び015試験の	

	併合解析の結果、PPE 解析対象集団)	464
表2.7.3E: 22	被験者の内訳 (028試験)	465
表2.7.3E: 23	被験者背景 (9～17歳) (無作為化された被験者集団) (028試験)	466
表2.7.3E: 24	Month 7の各 HPV 型に対する GMT (PPI 解析対象集団 [†]) (027試験)	470
表2.7.3E: 25	Month 7の各 HPV 型に対する GMT (PPI 解析対象集団 [†]) (028試験)	470
表2.7.3E: 26	Month 7の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団 [†]) (027試験)	471
表2.7.3E: 27	Month 7の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団 [†]) (028試験)	471
表2.7.3E: 28	Month 7の各 HPV 型の血清抗体価の027試験と028試験の比較 (PPI 解析対象 集団)	472
表2.7.3E: 29	国内臨床試験 (027試験) 及び海外臨床試験 (012試験) における Month 7で の HPV 6型、11型、16型及び18型の GMT (PPI 解析対象集団)	472
表2.7.3K: 1	子宮頸部病変に対する有効性の更新データを提示した臨床試験一覧 (013試験 及び015試験)	542
表2.7.3K: 2	被験者の内訳 (005試験、007試験、013試験及び015試験)	546
表2.7.3K: 3	接種群別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する有効性解 析の解析対象集団の被験者内訳 (005試験、007試験、013試験及び015試験の 併合)	548
表2.7.3K: 4	ベースライン時の被験者特性 (007試験、013試験及び015試験の併合)	550
表2.7.3K: 5	疾患の重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 に対する有効性解析 (005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)	554
表2.7.3K: 6	HPV 型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対す る有効性解析 (005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)	555
表2.7.3K: 7	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対 する有効性解析 (007試験、013試験及び015試験の併合)	557
表2.7.3K: 8	ベースライン共変量のカテゴリー別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析 (007試験、013試験及 び015試験の併合－PPE 解析対象集団)	559
表2.7.3L: 1	被験者の分布 免疫原性解析対象集団 (013試験及び015試験)	565
表2.7.3L: 2	接種群別 PPI 解析対象集団の被験者の内訳 女性被験者 (013試験及び015試 験)	567
表2.7.3L: 3	ベースライン時の被験者特性 (013試験及び015試験－PPI 解析対象集団)	570
表2.7.3L: 4	Day 1、Month 7、Month 24及び試験終了時における HPV 抗体価 (cLIA 法) の幾何平均－V501を接種し、すべてのポイントで血清学的データが得られた PPI 解析対象集団 [†] に含まれる女性被験者 (013試験及び015試験の併合)	574

表2.7.3N: 1	有効性及び免疫原性データの要約 (019試験)	581
表2.7.3N: 2	被験者の内訳 (019試験)	583
表2.7.3N: 3	接種群別の有効性解析対象集団の被験者内訳 (019試験)	586
表2.7.3N: 4	ベースライン時の被験者特性 (019試験)	589
表2.7.3N: 5	接種群別の性経験歴 (019試験)	590
表2.7.3N: 6	接種群別の Day 1の HPV でない子宮頸部及び膣部感染 (CVI) 並びに性感染症 (STD) の有病率 (019試験)	591
表2.7.3N: 7	接種群別の Day 1の Pap テスト結果の要約 (019試験)	592
表2.7.3N: 8	Day 1での PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の 総合的状態 (019試験)	593
表2.7.3N: 9	Day 1の血清検査結果別の PCR 検査結果 (019試験)	594
表2.7.3N: 10	接種群別の Day 1の V501に含まれる HPV 型の PCR 検査結果 (019試験)	596
表2.7.3N: 11	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率 (PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集団及び FAS 解析対象集団) (019試験)	598
表2.7.3N: 12	HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率 (PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集団及び FAS 解析対象集団) (019試験)	600
表2.7.3N: 13	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する 年齢別及び HPV 型別の有効性解析 (PPE 解析対象集団) (019試験)	602
表2.7.3O: 1	ワクチン接種群別の被験者特性の要約 (019試験)	605
表2.7.3O: 2	各接種群における HPV 抗体価の幾何平均の要約 (PPI 解析対象集団) (019試験)	607
表2.7.3O: 3	年齢層別の各 HPV 型に対する血清抗体価の比較 (PPI 解析対象集団) (019試験)	611
表2.7.3O: 4	各接種群における抗体陽転率の要約 (PPI 集団) (019試験)	613
表2.7.3O: 5	年齢層別の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団) (019試験)	614

図一覧

	頁
図2.7.3A: 1	高リスク型 HPV（HPV 16型及び18型など）感染の自然経過.....28
図2.7.3A: 2	臨床的有効性で用いている解析対象集団の解説（005試験 [†] 、007試験、013試験、015試験及び併合解析）.....72
図2.7.3A: 3	組入れ時の年齢分布—有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）.....84
図2.7.3B: 1	V501の臨床免疫原性の要約の対象とした被験者の要約（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）.....179
図2.7.3B: 2	組入れ時の年齢分布—免疫原性解析対象集団（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）.....190
図2.7.3C: 1	第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性解析プログラム及び V501申請提出のタイムライン 272
図2.7.3C: 2	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生までの時間の解析（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）.....334
図2.7.3C: 3	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生までの時間の解析（007試験、013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）.....342
図2.7.3C: 4	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生までの時間の解析（007試験、013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）.....343
図2.7.3C: 5	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—MITT-2解析対象集団）.....379
図2.7.3C: 6	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—RMITT-2解析対象集団）.....380
図2.7.3C: 7	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）.....381
図2.7.3C: 8	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—MITT-2解析対象集団）.....393
図2.7.3C: 9	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—RMITT-2解析対象集団）.....394
図2.7.3C: 10	V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団）.....395
図2.7.3D: 1	V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における 4回目接種前（Month 60） vs. 4回目接種後（Month 60 + 1 Week）の HPV 抗体価（007-10試験）.....417
図2.7.3D: 2	V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における 4回目接種前

	(Month 60) vs. 4回目接種後 (Month 61) の HPV 抗体価 (007-10試験)	419
図2.7.3E: 1	V501の有効性に関する国内臨床試験 (027試験) と海外臨床試験 (007及び012試験) の視覚的な比較 (PPE 解析対象集団)	459
図2.7.3E: 2	Month 7の V501群の GMT に関する028試験と海外臨床試験 (016及び018試験) の視覚的な比較 (年齢別: 9~12歳、13~15歳) (PPI 解析対象集団)	473
図2.7.3E: 3	Month 30 までの各 HPV 型の血清抗体価の推移 (PPI 解析対象集団) (027試験)	474
図2.7.3E: 4	Month 30 までの各 HPV 型の血清抗体価の推移 (PPI 解析対象集団) (028試験)	475
図2.7.3L: 1	女性被験者における持続的な HPV 6型血清抗体反応 [Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]	575
図2.7.3L: 2	女性被験者における持続的な HPV 11型血清抗体反応 [Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]	576
図2.7.3L: 3	女性被験者における持続的な HPV 16型血清抗体反応 [Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]	577
図2.7.3L: 4	女性被験者における持続的な HPV 18型血清抗体反応 [Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]	578
図2.7.3O: 1	V501群の各 HPV 型における Month 48までの血清抗体価の幾何平均の推移† (PPI 解析対象集団) (019試験)	608

付録一覧

	頁
2.7.3E 付録: 1 接種群別の婦人科系疾患（PPE 解析対象集団）（027試験）	477
2.7.3E 付録: 2 接種群別の Day 1の HPV でない子宮頸部感染、膣部感染（CVI）及び性感染症（STD）の有病率（PPE 解析対象集団）（027試験）	478
2.7.3E 付録: 3 接種群別の妊娠歴（PPE 解析対象集団）（027試験）	479
2.7.3E 付録: 4 接種群別の避妊法（PPE 解析対象集団）（027試験）	480
2.7.3E 付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（PPE 解析対象集団）（027試験）	481
2.7.3E 付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン（PPE 解析対象集団）（027試験）	486
2.7.3E 付録: 7 既往歴を有する被験者数及びその割合（PPE 解析対象集団）（027試験）	498
2.7.3E 付録: 8 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合（PPE 解析対象集団）（027試験）	502
2.7.3E 付録: 9 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率（MITT-1解析対象集団 [†] ）（027試験）	505
2.7.3E 付録: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率（MITT-2解析対象集団 [†] ）（027試験）	506
2.7.3E 付録: 11 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率（MITT-3解析対象集団 [†] ）（027試験）	507
2.7.3E 付録: 12 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率（PPE 解析対象集団 [†] ）（027試験）	508
2.7.3E 付録: 13 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率（MITT-1解析対象集団 [†] ）（027試験）	509
2.7.3E 付録: 14 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率（MITT-2解析対象集団 [†] ）（027試験）	510
2.7.3E 付録: 15 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率（MITT-3解析対象集団 [†] ）（027試験）	511
2.7.3E 付録: 16 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率（PPE 解析対象集団 [†] ）（027試験）	512
2.7.3E 付録: 17 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率（PPE 解析対象集団 [†] ）（027試験）	513
2.7.3E 付録: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率（MITT-1解析対象集団 [†] ）（027試験）	514
2.7.3E 付録: 19 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率（MITT-1解析対象集団 [†] ）（027試験）	515
2.7.3E 付録: 20 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率	

(MITT-2解析対象集団 [†]) (027試験)	516
2.7.3E 付録: 21 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率 (MITT-2解析対象集団 [†]) (027試験)	517
2.7.3E 付録: 22 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率 (MITT-3解析対象集団 [†]) (027試験)	518
2.7.3E 付録: 23 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率 (MITT-3解析対象集団 [†]) (027試験)	519
2.7.3E 付録: 24 Pap テスト異常の発生率 (PPE 解析対象集団 [†]) (027試験)	520
2.7.3E 付録: 25 Pap テスト異常の発生率 (MITT-1解析対象集団 [†]) (027試験)	521
2.7.3E 付録: 26 Pap テスト異常の発生率 (MITT-2解析対象集団 [†]) (027試験)	522
2.7.3E 付録: 27 Pap テスト異常の発生率 (MITT-3解析対象集団 [†]) (027試験)	523
2.7.3E 付録: 28 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率 (PPE 解析対象集団 [†]) (027試験)	524
2.7.3E 付録: 29 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率 (MITT-1解析対象集団 [†]) (027試験)	525
2.7.3E 付録: 30 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率 (MITT-2解析対象集団 [†]) (027試験)	526
2.7.3E 付録: 31 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率 (MITT-3解析対象集団 [†]) (027試験)	527
2.7.3E 付録: 32 過去の性交渉相手の数別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する有効性 (PPE 解析対象集団 [†]) (027試験)	528
2.7.3E 付録: 33 Day 1での Pap 検査結果別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する有効性 (PPE 解析対象集団 [†]) (027試験)	530
2.7.3E 付録: 34 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合 (無作為化された被験者集団) (028試験)	531
2.7.3E 付録: 35 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン (無作為化された被験者集団) (028試験)	533
2.7.3E 付録: 36 既往歴を有する被験者数及びその割合 (無作為化された被験者集団) (028試験)	537
2.7.3E 付録: 37 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合 (無作為化された被験者集団) (028試験)	538
2.7.3E 付録: 38 Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の GMT (All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団 [†]) (027試験)	539
2.7.3E 付録: 39 Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の抗体陽転率 (All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団 [†]) (027試験)	540

臨床的有効性

以下のサブセクションでは、V501の臨床開発プログラム中の諸試験で得られた子宮頸癌に関する有効性データを提示する。海外適応拡大申請[2.7.3C 項]に更新情報を記載した。

1 背景及び概観

ヒトパピローマウイルス（HPV）感染症は世界で最も多い性感染症である。性交渉を行う成人の50%以上は、一生涯のうちどこかの時点で HPV に感染する[資料5.4: 132]、[資料5.4: 133]。

HPV 感染は子宮頸部、膣、外陰、肛門及び性器周辺皮膚の前癌性異形成病変及び癌並びに性器及び呼吸器の良性腫瘍（それぞれ尖圭コンジローマ及び再発性呼吸器乳頭腫症）を引き起こす。

毎年、全世界で49万人を超える人が子宮頸癌の診断を受けている[資料5.4: 134]。その5年生存率は診断時の病期にもよるが、世界の平均で50～70%である。子宮頸癌は家庭での出産や育児、社会での労働の主体である重要な立場にある30～50歳代の女性に多いため、子宮頸癌による死亡や子宮頸癌を罹患している状態は他の癌に比べて影響度が大きい[資料5.4: 135]。

先進国では、パパニコロー（Pap）テストを用いた組織的な子宮頸癌スクリーニングプログラムによってその発生率は約4分の1に低下した[資料5.4: 136]、[資料5.4: 137]、[資料5.4: 138]。これに伴い、HPV 疾患に関わる問題は、子宮頸癌への罹患やそれによる死亡に対処することから、HPV 関連の多数の前癌病変に対処することにシフトしてきた。その結果、推計で毎年（1）200万人の米国女性が境界域又は軽度の異形成病変と診断され[資料5.4: 139]、（2）225,000人の米国女性が高度の前癌病変と診断され[資料5.4: 139]、（3）1万人の米国女性が子宮頸癌と診断されている[資料5.4: 134]。

男性においては、HPV 感染は陰茎や性器皮膚の疣贅及び異形成病変並びに肛門癌、陰茎癌を引き起こす。男性は HPV 疾患を女性に伝播する主要な媒介者でもあり、近年の研究が明らかにしたところによれば、包皮環状切除（これは男性における HPV の慢性感染を助長する）、特定 HPV 型の感染、そのウイルス量などの男性側因子が、女性パートナーの HPV 感染と大きく関係している[資料5.4: 140]、[資料5.4: 141]。したがって、女性に対する予防介入が全女性集団の100%までは予防しない（すなわち、介入の有効性が100%未満であるか、介入が全女性集団の100%未満で実施されるか又はその両方が該当する）場合、HPV 疾患の懸念を軽減ないし解消するには、男性へのワクチン接種によって集団免疫を確立する必要があると考えられる。

男女ともに加齢は尖圭コンジローマ並びに若年性及び成人性再発性呼吸器乳頭腫のリスク因子である（これらの疾患についての説明は[2.7.3F]参照）。

男女とも性活動を行っている限り HPV 感染のリスクがあるが、最もそれが多く生じるのは性的初体験後10年以内である（大部分の国では、性的初体験の平均年齢は15～17歳である）[資料5.4: 142]、[資料5.4: 143]、[資料5.4: 144]。

HPV 16型及び18型は、子宮頸癌、肛門癌並びに HPV 関連の外陰癌及び膣癌の70%、中等度又は高度の子宮頸部異形成病変〔グレード2/3の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）〕及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）の70%、軽度の子宮頸部異形成病変〔グレード1の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1）〕

の25～30%を引き起こす。HPV 6型及び11型は、典型的な尖圭コンジローマの90%、CIN 1の10～20%を引き起こす[資料5.4: 132]、[資料5.4: 145]、[資料5.4: 146]。

最適な HPV ワクチンとは、HPV 関連疾患の死亡率及び有病率を減らすものであると考えられる。したがって、そのようなワクチンは以下の条件を満たす必要がある。(1) 子宮頸癌、外陰癌、陰癌、陰茎癌及び肛門癌の発生率を低下させる。(2) CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させることで、これらの病態に伴う心理社会的及び経済的コストを低減する。(3) 主に思春期～成人期初期の人において身体的外観を損ない情緒的問題を引き起こす一般的な性感染症である尖圭コンジローマ[資料5.4: 147]、[資料5.4: 148]の発生率を低下させることで、大規模な HPV ワクチン接種促進運動の主要な対象となるこれらの人々に直接結び付く利益をもたらす。(4) 一般集団における高リスク型 HPV の感染を減少させることによって、伝播を減らすとともに、他のワクチン接種プログラムの存在下で集団免疫を生み出す状況を作る。

4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 ウイルス様粒子（VLP）ワクチンは、これらの基準をすべて満たすことが期待できる。

予防的 HPV ワクチンの接種は次の集団に適用した場合に、公衆衛生上の利益を最短期間で最大限得られるものと考えられる。(1) 性的初体験が間近な思春期初期の人々。(2) 感染のリスクに現在曝されている性活動を行う思春期後期～成人期初期の人々。(3) 男性及び女性。これは、HPV 感染の伝播サイクルを断ち切り、集団免疫を誘導し、最大限のがん予防効果を集団に（すなわち、女性には子宮頸癌、外陰癌、陰癌及び肛門癌の予防効果を、男性には陰茎癌及び肛門癌の予防効果を）もたらすことを意図している。

V501 [GARDASIL®; ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン] の臨床試験プログラムは、上記のすべての集団について V501 の利益を証明するために計画された。V501 は、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン（20/40/40/20 µg）、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）若しくは4価 HPV（16型、18型、6型及び11型）L1 VLP ワクチン（40/20/20/40 µg）とも呼ばれる。

海外初回申請に含まれる男性被験者を用いた複数の臨床試験によって、9～15歳の男性における V501 の免疫原性が女性における V501 の免疫原性に対して非劣性であることが示されている。また、16～26歳の男性を対象に進行中の臨床試験では、持続感染並びに陰茎及び肛門の前癌病変の発生率に及ぼす V501 の効果について評価されている。

海外初回申請に含まれる女性を対象とした臨床試験では、子宮頸部の前癌病変及び癌、膣の前癌病変及び癌、外陰及び性器周辺部の前癌病変及び癌、尖圭コンジローマなど、V501 に含まれる HPV 型による様々な病変に対する V501 の効果が評価された。

有効性評価においては、以下の理由から、これらの病変を子宮頸部の病変と子宮頸部以外の病変とに分けた。(1) 子宮頸癌及びそれに先行する異形成病変は、性器の HPV 感染に起因する最も一般的かつ最も予後的に重要な病変である。(2) 子宮頸部の解剖学的構造（非角化型扁平上皮と腺上皮／円柱上皮との間に移行帯がある）は、他の生殖器官の解剖学的構造（角化の程度が様々

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

な扁平上皮）と異なる。

ワクチンに含まれる HPV 型に関連した子宮頸部病変に関する臨床的有効性の要約は、本項「臨床的有効性一子宮頸癌」に提示する。ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変（膣及び外陰病変、尖圭コンジローマなど）に関する臨床的有効性の要約は、[2.7.3F 項]に提示する。免疫原性データは[2.7.3B 項]に提示する。

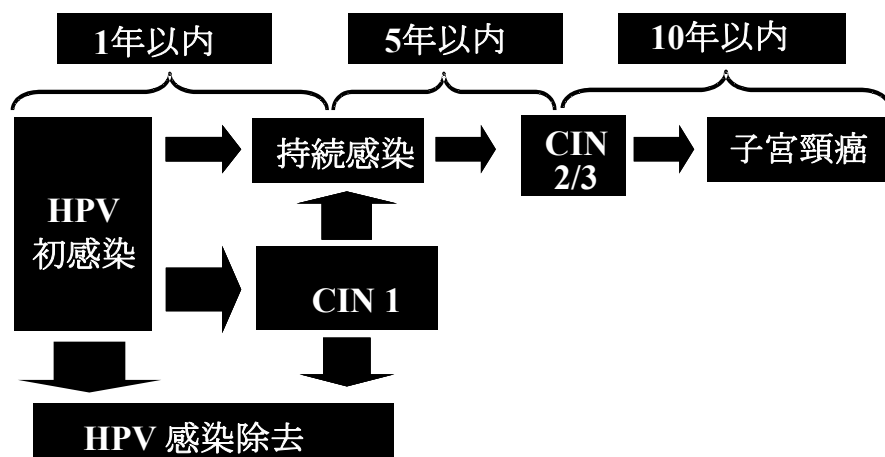
1.1 V501の臨床開発プログラムの概観: ワクチンに含まれるHPV型に関連した子宮頸癌（及び前癌性の子宮頸部異形成病変）の予防について

[図2.7.3A: 1]に子宮頸部 HPV 感染の自然経過を図解した。

子宮頸癌は高リスク型の発癌性 HPV によって引き起こされる。ただし、HPV 感染の大部分は非顕性で自己限定的である。

早期の HPV 感染は軽度の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1）として発現することが多い。低リスク型 HPV（例：HPV 6型及び11型）による CIN 1は、臨床的にも、コルポスコピーでも、組織学的にも、高リスク型 HPV（例：HPV 16型及び18型）による CIN 1と見分けがつかない。CIN 1は大部分が臨床的続発症なしに消退するが、凍結療法又は根治切除による治療が通常に行われている。

一部の女性では、HPV 感染によって中等度又は高度の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）、AIS あるいは癌が引き起こされる。CIN 2/3では、正常な子宮頸部上皮細胞が異型度の高い細胞に置き換わっている。CIN 2/3は子宮頸癌の直前に必ず生じる前癌病変である。CIN 2及び CIN 3はともに海外では切除療法の適応とされている。子宮頸部腺癌及びその前癌病変の AIS は、Pap テストでは十分に検出されず、先進国と開発途上国の双方で発生率が上昇している[資料5.4: 149]。進行期分類の観点からすれば、AIS の子宮頸部腺癌に対する関係は CIN 2/3の子宮頸癌に対する関係に相当する[資料5.4: 57]。



HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍

図2.7.3A: 1 高リスク型 HPV（HPV 16型及び18型など）感染の自然経過

HPV 感染から子宮頸癌の発生までに長い時間がかかることが、Pap テストを用いたスクリーニングプログラムの導入を可能にした。Pap テストによって、癌の発生前に CIN 2/3や AIS 病変を発見、切除することが可能となり、子宮頸癌の発生率低下につながっている。

[表2.7.3A: 1]は、HPV 感染、CIN 1、CIN 2/3又は AIS 及び子宮頸癌（子宮頸癌スクリーニングがある場合とない場合）の生涯発生リスクを比較したものである。このリスクデータは米国の自然経過研究及びがん統計より算出した。CIN 2/3は発見して切除しないと子宮頸癌に進行する（スクリーニングプログラムがない場合の、CIN 2/3の生涯リスクと子宮頸癌の生涯リスクとの比較による）。先進国では、子宮頸癌スクリーニングプログラムによってその発生率は約4分の1に低下した[資料5.4: 136]、[資料5.4: 137]、[資料5.4: 138]。

表2.7.3A: 1 子宮頸部の HPV 関連病態の生涯発生リスク

HPV 関連病態	生涯リスク（概算）
HPV 感染	1:2又は50%
CIN 1	1:6又は17%
CIN 2/3又は AIS	1:25又は4%
子宮頸癌（Pap テストを用いないスクリーニング）	1:31又は3%
子宮頸癌（Pap テストを用いたスクリーニング）	1:123又は0.8%

HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、Pap = パパニコロー。

[資料5.4: 134]、[資料5.4: 150]、[資料5.4: 151]

V501の臨床開発プログラムで評価した子宮頸部の HPV 関連病態は、V501に含まれる HPV 型の持続感染、軽度の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1）、中等度～高度の子宮頸部上皮内腫瘍及び International Federation of Gynecology and Obstetrics（FIGO）分類0期（非浸潤性）の子宮頸癌（CIN 2/3及び AIS）並びに浸潤性子宮頸癌であった。ワクチンの有効性に関する Proof-of-Concept 試験として、HPV の持続感染に対するワクチンの有効性を評価する試験を行った。CIN 又は子宮頸癌の総リスク（CIN 1、CIN 2/3、AIS、子宮頸癌を含む）に関するワクチンの有効性を評価する試験は、HPV に関連するすべての子宮頸部病変に対するワクチンの効果を明らかにするために行われた。CIN 2/3、AIS 及び子宮頸癌の複合発生率に関するワクチンの有効性を評価する試験は、女性の子宮頸癌に対するワクチンの有効性を検証するために行った。

1.2 ワクチンに含まれるHPV型に関連した子宮頸癌（又は前癌性の子宮頸部異形成病変）の予防について実施した試験の根拠

新規ワクチンが認可されるには、その標的の病原体が引き起こす最も重要な疾患に対してワクチンの有効性が強固に証明される必要がある。HPV 16型及び18型など高リスク型の発癌性 HPV の場合、それに該当する疾患は子宮頸癌である。しかし、子宮頸癌を評価項目として予防的 HPV 16型及び18型ワクチンの有効性を証明する第Ⅲ相試験は、以下の理由から実施不可能である。(1)

感染から子宮頸癌発生までの期間が中央値で20年を超える。(2) 世界的な標準的治療では、女性を対象とするスクリーニングによって CIN 2/3を発見し、それが癌に進行する前に切除することとしている。臨床試験においては、最高水準の医療を被験者に提供しなければならない。したがって、癌に関する有効性の評価のみのために、スクリーニングや治療を行わないままにするのは倫理的でない。

子宮頸癌を評価項目とする予防的 HPV ワクチンの有効性試験は実施不可能であるため、子宮頸癌のリスクに対するワクチンの効果を示すための有効性試験では、子宮頸癌に先行する HPV 関連病態を主要有効性評価項目とせざるを得ない。そのような子宮頸癌に移行する途中の病態は、当該病態における有効性の証明が、高い確率で子宮頸癌リスクの低下を意味すると言えるほどに頑健な性質を持たなければならず、次の基準に合致する必要がある。(1) 子宮頸癌の発生に必要な状態である。(2) 病態生理学的な連鎖において子宮頸癌への進展と近い関連性をもつ。(3) 子宮頸癌が発生する高いリスクを伴う。(4) 治療を必要とする臨床的に重要な症候群を呈する。(5) その発生率の低下又はその治療によって子宮頸癌のリスクが低下することが既に示されている。

Pap テストはスクリーニングの手段であり、Pap テストで検出された異常はコルポスコピー及び生検による確定診断が必要であるため、Pap テストによる診断は予防的 HPV ワクチンに関する臨床試験の主要評価項目としては不適切である。

HPV 16型及び18型の感染、HPV 16型及び18型に関連した CIN 1並びに HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS は、子宮頸癌に対する V501の有効性を証明するための評価項目となりうる病態である。各病態を HPV ワクチン認可に向けた有効性の主要な評価項目として用いた場合の長所と短所を[表2.7.3A: 2]に示し、次に述べる。

表2.7.3A: 2 HPV 16型及び18型を対象としたワクチンの有効性試験における子宮頸癌移行過程の病態に基づく評価項目と従来の代替指標との比較

従来の代替指標 \ 評価項目	HPV 16型及び18型の新規感染	HPV 16型及び18型に関連した CIN 1	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3 又は AIS
子宮頸癌の真の前癌病変	関連あり	関連なし	関連あり
子宮頸癌発生に至る一時的状態との密接な関係	関連なし	関連なし	関連あり
子宮頸癌の発生リスク	関連性低	関連性低／中	関連性高
子宮頸癌発生リスクの低下に結びつく疾患発生数の低下若しくは疾患治療の低下	関連なし	関連なし	関連あり
HPV=ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌			

HPV 16型及び18型新規感染

定義 : HPV 16型（又は18型）新規感染とは、HPV 型特異的ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）など高感度の検出法によって子宮頸部及び膣から HPV 16型（又は18型）のデオキシリボ核酸（DNA）が新規（すなわち組入れ後）かつ持続的に検出されることが定義される。

長所： HPV 感染は子宮頸癌が発生する前に必ず生じる。この評価項目は比較的測定しやすく、客観性、再現性が高い。発生頻度が高いため、ワクチンの有効性を小さな被験者数で早期に（約 2,000 例の被験者を 2 年間追跡）評価することが可能である。

短所：新規 HPV 感染の 90% 以上は持続発症なしに解消し、高度異形成病変や子宮頸癌への進行率は低い。癌を引き起こす高リスクの HPV 感染と、明確に消失する HPV 感染とを区別する臨床的、分子的、あるいは宿主の特徴は不明である。それゆえ、HPV 感染に対して 95% の予防効果をもつワクチンでも、子宮頸癌の発生率は低下させない可能性がありうる。つまり、何ら介入がなくとも解消するタイプの HPV 感染を防ぐのみかもしれない。また、HPV 感染は疾患進行の時間的順序において子宮頸癌に近くなく、HPV 感染それ自体は無症候性で治療を必要としない。

HPV 16 型及び 18 型に関連した CIN 1

定義：CIN 1 は軽度の子宮頸部上皮内腫瘍である。HPV 16 型（又は 18 型）に関連した CIN 1 とは、PCR などの分子的方法によって HPV 16 型（又は 18 型）が検出される CIN 1 と定義される。

長所：CIN 1 は子宮頸部 HPV 感染において最も多くみられる臨床病態であり、HPV 感染の経済的及び心理社会的負荷の相当な部分を占める。CIN 1 が初めて検出されたときの管理法は注意深い観察（短い間隔で Pap テストを繰り返し実施）であるが、持続的な CIN 1（例：1 年超にわたり CIN 1 の所見が繰り返し認められる場合）には切除術がルーチンに施行されている。このような理由から、CIN 1 は臨床的に重要な病変であり、特に医療経済及び疾病負荷の評価において大きな意義をもつ。

短所：CIN 1 は子宮頸癌の前に必ず生じるとは限らない。HPV 感染全般と同様、CIN 1 は医学的介入なしに消退することが多い。また、CIN 1 は疾患進行の時間的順序において子宮頸癌に近くない。

HPV 16 型及び 18 型に関連した CIN 2/3 又は AIS

HPV 16 型及び 18 型に関連した CIN 2、CIN 3 又は AIS の定義：CIN 2 は中等度の子宮頸部上皮内腫瘍である。HPV 16 型（又は 18 型）に関連した CIN 2 とは、PCR などの分子的方法によって HPV 16 型（又は 18 型）が検出される CIN 2 と定義される。CIN 3 は子宮頸部上皮内癌を含む高度の子宮頸部上皮内腫瘍である。HPV 16 型（又は 18 型）に関連した CIN 3 とは、PCR などの分子的方法によって HPV 16 型（又は 18 型）が検出される CIN 3 と定義される。HPV 16 型（又は 18 型）に関連した AIS とは、PCR などの分子的方法によって HPV 16 型（又は 18 型）が検出される AIS と定義される。

長所：CIN 2 は疾患進行の時間的順序において浸潤性子宮頸癌に近い（CIN 2 と子宮頸癌との間にあるのは CIN 3 のみである）。CIN 2 の女性は子宮頸癌の発生リスクが高い。コルポスコピーを施行した女性の研究では、パンチ生検で CIN 2 と診断された女性の 4.9% が、既に広範囲切除標本では子宮頸癌の所見を示していた[資料 5.4: 152]。前癌病変に対する切除術が広く用いられるようになる前のスクリーニングデータを評価した population-based study では、中等度の子宮頸部上皮内腫瘍と診断された女性のうち、26.3% が高度の子宮頸部上皮内腫瘍又はそれより後の段階に、4.6% が上皮内癌又はそれより後の段階に、初回診断後 2 年以内に進行した[資料 5.4: 153]。自然経過研究

のメタアナリシスでは、治療を全く施さなかった場合、CIN 2の22%が上皮内癌に進行したと推定された[資料5.4: 154]。CIN 2は子宮頸癌の発生リスクが高いため、広範囲切除術による治療が一樣に行われる。

CIN 3は子宮頸癌の直前の病態である。CIN 3の女性は子宮頸癌の発生リスクがかなり高い。診断的生検と根治円錐切除術との相関を検討した研究では、パンチ生検でCIN 3と診断された女性の6.4%が、広範囲切除で得られた標本では既に子宮頸癌の所見を示していた[資料5.4: 152]。上述の population-based study では、高度の子宮頸部上皮内腫瘍と診断された女性の12.1%が、初回診断後2年以内に上皮内癌に進行した[資料5.4: 153]。子宮頸部上皮内腫瘍の自然経過研究のメタアナリシスでは、治療を全く施さなかった場合、CIN 3の12%超が浸潤性子宮頸癌に進行したと推定された[資料5.4: 154]。CIN 3は浸潤性子宮頸癌の発生リスクが高いため、切除術による治療が一樣に行われる。CIN 3の診断は再現性が高い。CIN 3は（AIS と並んで）FIGO 0期の（非浸潤性）子宮頸癌に分類される[資料5.4: 57]。

AIS は0期の子宮頸部腺癌にあたる[資料5.4: 57]。子宮頸部腺癌及び AIS の発生率は近年上昇してきた[資料5.4: 155]、[資料5.4: 156]、[資料5.4: 157]、[資料5.4: 158]。頸管内は外頸部ほど検体採取が容易でないために、AIS は Pap テストでは十分に検出されない。また、AIS に先行して発生する前癌性の組織病態で、明瞭であり発見及び切除が可能なものは存在しない[資料5.4: 149]。

CIN 2、CIN 3又は AIS の臨床的重要性を鑑みて、標準的治療法では、癌の発生を防ぐためにすべての CIN 2又は CIN 3を切除することとしている。

CIN 2/3や AIS を評価項目とする臨床試験は実行可能である。組入れ時点で HPV に未感染の被験者において十分な数の CIN 2/3又は AIS を認めるには、大きな被験者数（10,000例を超える）と2～4年間の追跡期間が必要である。

最後に、最も大切なことであるが、Pap テストによるスクリーニングの成果として、CIN 2、CIN 3又は AIS を除去する方法が、浸潤性子宮頸癌の発生率を大幅に低減することが示されている。CIN 2/3や AIS の発生を防ぐことが示されているワクチンは、子宮頸癌の発生率も同様に大きく減らすであろうと想定することが理にかなっている。

短所：子宮頸部上皮内癌を含む CIN 3又は AIS は、浸潤癌を含まないものとして最も正確な評価項目である。これらの評価項目を臨床試験で用いる上での短所はない。

ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) の研究グループによる論文は、CIN 2について、これが自然に消退する病変も癌に進行する病変も含む、均一でない HPV 関連疾患のグループであるという仮説を提示している。ALTS では、ベースラインの Pap テストで意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US /境界域の異形成）を示した女性が、(1) 保守的管理 [高度扁平上皮内病変（HSIL）又は癌を表す Pap テスト結果を得た場合のみコルポスコピーを施行]、(2) HPV 検査（ベースライン時の高リスク型 HPV に関する検査結果が陽性であればコルポスコピーを行い、その後は HSIL 又は癌の所見をみた場合にコルポスコピーを行う）、(3) コルポスコピー即時実施、以上3つの群のいずれかに無作為に割り付けられた。半年に1度の Pap テストを含む2年間の追跡期間の最後には、すべての女性にコルポスコピーが実施された。CIN 2又は CIN 3が発見された場合は、根治療法が施行された。2年間の終わりに実施したコルポスコピーの時点で、CIN 2の発生率は保守的管理群

(4.7%)の方がHPV検査群(7.3%)及びコルポスコピー即時実施群(7.9%)より低かった($P=0.005$)。ALTSの著者らは、保守的管理群でCIN 2の発生率が低かったのは、Papテストで発見されなかったCIN 2の一部が自然に消退したためであると結論した。しかし、CIN 3の発生率は保守的管理群(9.3%)の方がHPV検査群(8.7%)及びコルポスコピー即時実施群(8.3%)より高く、CIN 2とCIN 3を合わせた発生率は3群で同程度であった(それぞれ14.0%、16.0%、16.2%; $P=0.26$)ことから、CIN 2の発現率が保守的管理群で低かったのは、既存のCIN 2が2年間のうちにCIN 3に進行したためという可能性が推察される。この説明は他の試験の所見とも整合すると思われる[資料5.4: 159]。また、CIN 1とCIN 2の診断基準が一部重複しているために、CIN 1がCIN 2と誤診され、それが発生率の差に現れたという可能性も考えられる。

臨床試験の観点からすれば、次の2つの方法によって、CIN 2の診断を子宮頸癌の真の前癌病変としてよりの確に定めることが可能である。

診断の妥当性が確認されている婦人科病理学の専門家委員会が、試験目的のみのために生検標本／根治切除標本の組織学的形態を診断する。委員会の診断性能は、標準スライドを用いることで検証可能であり、また経時的に追跡することができる。

評価項目としてのCIN 2を、分子的方法で高リスク型HPVが検出された病変に限る。子宮頸部及び膣の組織病理標本から高リスク型HPV(特にHPV 16型及び18型)が検出される場合、高度異形成及び癌の発生リスクが高いことが示されている。HPV 16型及び18型の検出をCIN 2の判定要件に含めれば、未治療のままにしたときに癌に進行する可能性の高い病変が比較的多くなり、CIN 2による癌の予測能力が向上する。

V501の臨床開発プログラムでは、上の両方のアプローチを用いて評価項目としてのCIN 2の診断を確認、補強している。すべての試験評価項目の判定に、婦人科病理医から成る専門家委員会が関与している。この委員会は、継続的な品質管理プログラムによって診断の妥当性の確認及び追跡がされている[資料5.4: 160]、[資料5.4: 161]、[資料5.4: 162]、[資料5.4: 163]、[資料5.4: 164]、[資料5.4: 165]、[資料5.4: 166]、[資料5.4: 167]、[資料5.4: 168]。加えて、ワクチンに含まれるHPV型に関連したCIN 2/3の発生率に対するワクチンの効果を評価する試験では、HPV 16型及び18型が検出された異形成病変のみを評価項目として集計している。Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A. (以下、米国本社)の臨床試験プログラムで得られた生検検体で、HPV 16型及び18型が検出された割合を、本プログラムの病理審査委員会が下した診断別に[表2.7.3A: 3]に示す。高度な異形成病変になるほど、HPV 16型及び18型が検出される異形成病変の割合は高い。HPV 16型及び18型は全子宮頸癌の71%を引き起こすことが示されている。米国本社の臨床試験でも同様に、CIN 2の症例の46.5%、CIN 3の症例の64.6%がHPV 16型及び18型によって引き起こされた。したがって、臨床試験で用いる評価項目の判定要件に高リスク型の発癌性HPVの検出を含めたことによって、それらの組織病理診断の厳格性が増し、癌の予測能力が向上したことになる。

表2.7.3A: 3 005試験、007試験、013試験、015試験より得られた検体スライドの
コンセンサス診断による HPV 子宮頸部診断区分別の HPV 発生率

HPV 陽性 n (%) [†]					
	陰性	CIN 1	CIN 2	CIN 3	合計
HPV 16型及び18型	927 (11.2%)	492 (21.9%)	346 (46.5%)	518 (64.6%)	2290 (18.9%)
HPV 6型及び11型	123 (1.5%)	156 (7.0%)	23 (3.1%)	10 (1.3%)	314 (2.6%)

[†]%は特定の病理医によって特定の組織学的分類ごとに、スライドが HPV 陽性を示した割合。
n = HPV 型に対して陽性を示した組織学的カテゴリー内のスライド数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍

[資料5.3.5.4.1: R3]

V501の臨床試験プログラムで用いた臨床的評価項目

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS（又は検出されれば浸潤性子宮頸癌）の複合発生率は、予防的 HPV ワクチンの認可のための有効性の評価項目として最も適切である。そのため、子宮頸癌発生リスクに対する V501の効果を測定するためにこの評価項目を用いてきた。実施可能性を考慮した場合、CIN 2/3又は AIS は、予防的 HPV ワクチンの第Ⅲ相試験で評価しうる最も進行した異形成病変である。CIN 2/3又は AIS の標準的治療法は広範囲切除術である。最初の HPV 感染から CIN 2/3又は AIS の発生までの期間（6ヵ月～5年）は、臨床試験の枠内で実施可能である。CIN 3又は AIS は FIGO 0期の子宮頸癌に相当する。CIN 2を評価項目とした際の子宮頸癌リスクの予測能力は、評価項目判定のための病理診断を病理専門医から成る診断の妥当性が確認された委員会のみ委ねること及び当該病変からの HPV 16型及び18型の検出を評価項目の判定要件に含めることによって大幅に向上する。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率は、V501に含まれる HPV 型が引き起こす疾患の重要な尺度である。この複合発生率に対する V501の有効性を評価すれば、V501による医療経済的及び心理社会的利益の有意義な指標になると考えられる。

複合評価項目を構成する個々の評価項目

第Ⅲ相プログラムの目的は、V501に含まれる HPV 型に関連した疾患の発生率における V501の有効性を包括的に検証することであった。そのほかに補足的な目的として、(1) HPV 疾患全体に対する V501の効果を評価すること並びに (2) V501に含まれる HPV 型に関連した疾患の自然経過及び（原因の HPV 型を問わず）臨床的 HPV 疾患全体を詳細に描写することがあった。これらは、HPV 感染の臨床疫学の全体像と、HPV という頻度の高い性感染症による有病率及び死亡率に V501が及ぼす効果とを保健衛生関係当局に示すことを意図したものである。

このような目的があったため、臨床試験全体を通じて、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型が引き起こした全部の病変について十分な説明を示すことが極めて重要となった。[2.7.3A.1.3項]に示す包括的な検出プログラムによって、対象となるすべての HPV 関連病変が試験過程で検出されるようにした。

自然経過研究の示すところ、HPV に感染した女性は別の HPV 型に感染するリスクが一般集団に比べて高い[資料5.4: 169]。また、HPV 感染が多数の感染巣を伴い、そのそれぞれが比較的独立した自然経過をたどるために、あるいは感染が静的でなく、進行して HPV 関連臨床病変が悪化する可能性があるため、1つの HPV 型への感染が複数のタイプの臨床病変を発生させることがある[資料5.4: 152]。このように、1例の被験者がワクチンの複数の HPV 型に感染したり、複数の病変を同時に又は連続的に発現したりすることが、本プログラムの計画段階で判明していた。

V501の有効性を正確に明らかにするために、また、HPV 感染に対する V501の効果について説明するために、複合評価項目に関する解析のほかに、複合評価項目に含まれる個々の評価項目についての解析を実施した。複合評価項目は様々な事項を検討するために設けられた（例：子宮頸癌リスクに対する V501の効果を検討するために、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合評価項目に関する解析を実施した）。複合評価項目を構成する個々の項目は、複合評価項目の結果に対してさらなる分析を与えるもので、HPV 感染の自然経過に V501が及ぼす効果について特定の機序から検討するため、あるいは特定の重要病変（CIN 3、AIS など）に関する V501の有効性を評価するために用いられた。

海外初回申請に含まれる有効性評価項目の多くが複合評価項目であり、複数のタイプの病変（すなわち病理診断名）を包含したもの、複数の HPV 型を包含したもの、その両方に該当するものがある。ある被験者が、ある複合評価項目を構成する1つ以上の要素の基準を満たした場合、その被験者については、当該複合評価項目のイベント発生症例として1回のみカウントし、2回以上はカウントしない。

有効性解析の複合評価項目に関する表の多くは、複合評価項目の行の下に、それを構成する個々の評価項目を表す行が付いている。それらの行では、各評価項目の基準を満たした被験者がその評価項目に1回カウントされる。複合評価項目を構成する2つ以上の評価項目の基準を満たす被験者が多かったため、同一の被験者が複数の要素の行でカウントされることはよくあった。その結果、大抵の場合、評価項目の各行にカウントされた症例数の合計は、複合評価項目の行にカウントされた症例数を上回った。

1例の被験者が1つの複合評価項目を構成する複数の評価項目にカウントされるパターンは、次の3通りであった。

- (1) ある複合評価項目を構成する複数の評価項目の基準をそれぞれに満たす複数の別個の病変が認められた被験者は、当該複合評価項目として1回カウントされたほか、その下にある評価項目の該当する行に1回ずつカウントされた。
- (2) ワクチンに含まれる 複数の HPV 型が1つの病変内に認められた被験者は、当該複合評価項目として1回カウントされたほか、その病変内に検出された各 HPV 型について1回ずつカウントされた。
- (3) 感染が進行した結果、複合評価項目を構成する複数の要素の基準を1つの病変がそれぞれ異なる時点で満たすようになった被験者は、該当する各評価項目のそれぞれにカウントされた。

以下にイベントのカウントの例を示す。これは、「HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS

又は子宮頸癌」という複合評価項目のケースである。

被験者 X は HPV 16型及び18型の両方に関連した評価項目の解析対象集団に含まれた。Month 12、HPV 18型を含む CIN 2が認められた。Month 17、HPV 18型を含む CIN 3が認められた（Month 12に検出されたのと同じ感染による可能性が高い）。Month 20、HPV 16型を含む CIN 2が認められた。この被験者 X は、「HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌」という複合評価項目に1回カウントされ、さらに以下の個別の評価項目カテゴリーにそれぞれ1回カウントされる。

A. HPV 型別の複合評価項目に当たるもの

- ・ HPV 16型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌
- ・ HPV 18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌

B. 病変のタイプ別の複合評価項目に当たるもの

- ・ HPV 16型及び18型に関連した CIN 2
- ・ HPV 16型及び18型に関連した CIN 3又は AIS

1.3 臨床試験のデザイン

すべての子宮頸部 HPV 疾患を網羅するために、子宮頸部関連の評価項目を評価する HPV L1 VLP ワクチンの有効性評価プログラムは、4つの試験ごとの解析と、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性データベースを対象とする1つの併合解析により構成された。試験ごと及び併合解析で評価した子宮頸部関連の評価項目を[表2.7.3A: 4]を示す。

表2.7.3A: 4 HPV L1 VLP ワクチンの有効性試験において評価した子宮頸部関連評価項目

治験実施計画書番号	HPV 感染に関連した病態群			
	HPV 型	無症候性感染	CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌	CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌
005	16型	主要	副次	副次
007	6型、11型、16型及び18型	主要（有効性に対して）		副次
013	6型、11型、16型及び18型	実施していない	主要	副次
015	16型及び18型	実施していない	副次	主要
第Ⅱ相及び第Ⅲ相併合解析	16型及び18型	実施していない	副次	主要
統合された有効性の要約	6型、11型、16型及び18型	実施していない	主要	副次
VLP = ウィルス様粒子、HPV = ヒトパピローマウィルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌				

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.7: R1]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

全被験者に対して、Pap テスト及び HPV 検出用の子宮頸部及び膣の検体採取を定期的な来院間隔で（005試験、007試験及び013試験では6ヵ月ごとに、015試験では1年ごとに）実施した。治験実施計画書に定められた子宮頸癌スクリーニングは ThinPrep™ Pap test によって行った。ThinPrep™など液状処理標本を用いた細胞診は、Pap 塗抹検査に比べて CIN 2/3の検出感度が高く、不適正な検査の割合が低いことが示されている[資料5.4: 170]、[資料5.4: 171]。

コルポスコピーは、Pap テストの診断結果が Triage of Abnormal Pap Tests for Colposcopy (Pap テストによる選別アルゴリズム) のコルポスコピー実施基準を満たした場合になされた。Pap テストによる選別アルゴリズムは、013試験及び015試験では必須とされ、005試験及び007試験では大いに推奨された。

013試験で用いた Pap テストによる選別アルゴリズムは、6ヵ月ごとに Pap テストを実施し、HPV 感染を示唆する異常 (ASC-US を認めかつ Hybrid Capture II で低リスク型 HPV 陽性又はそれより悪い状態) がみられればコルポスコピーを実施するという積極的なものであった。このアプローチの意図は、存在期間が比較的短いと思われる異形成病変 (例: HPV 6型に関連した CIN 1) を含め、HPV 6型、11型、16型及び18型の感染により生じた子宮頸部の病変をすべて捕捉することにあった。007試験で用いた選別アルゴリズムは013試験のものと同一であった。

015試験で用いた Pap テストによる選別アルゴリズムは、年1回 Pap テストを実施し、軽度の細胞診異常 [ASC-US 及び LSIL (軽度扁平上皮内病変)] がみられた場合のみ6ヵ月後に再検査するという保守的なものであった。注意深く観察するというこの方法は、多数の国で推奨されている標準的なものを反映したものである。このアプローチの意図は、存在期間が比較的短いと思われる軽度の異形成病変は消退するに任せ、高度の異形成病変を完全に把握することに被験者管理の目的を絞ることにあった。005試験で用いた Pap テストによる選別アルゴリズムは015試験のものと同様であった。

[表2.7.3A: 5]は、Pap テストによる選別アルゴリズムを試験間で比較したものである。試験間で異なる部分は下線で強調した。

根治療法の適用は臨床における診断の結果のみに基づいて決定した。CIN 2/3、AIS 若しくは反復した CIN 1の診断を受けた被験者又は Pap テストで高度扁平上皮内病変 (HSIL) と診断され、コルポスコピーで不適例となった被験者には、外科的切除術を施行した。凍結療法及び他の切除療法は、病理診断及び HPV 型判別のために利用可能な組織標本を得ることができないため、不可とした。

005試験及び007試験の早期段階では、採取した各異形成病変を2分割した (又は、生検組織が小さすぎたときは隣接組織を1片採取した)。1片の組織は組織診断に回し、もう1片は PCR による HPV 検査に回した。007試験の後期段階並びに013試験及び015試験の全体では、局所的な PCR 法の発展を受けて、組織診断及び原因 HPV 型の判定を同一組織標本で行った。

組織標本のスライドは治験中央検査センターが作製した。治験中央検査センターはスライドを検討し、被験者管理のための診断を提供した。医学的管理の目的で組織スライドを判定する病理医は、法医学的な圧力のために CIN 1を過剰に診断する傾向のあることが諸研究で明らかにされている[資料5.4: 172]。このため、治験中央検査センターによる診断は評価項目の判定基準に含めなかった。治験中央検査センターが子宮頸部の生検標本/根治切除標本から作製したスライドは、専門医の病理審査委員会に提出された。病理審査委員会は4名の病理医より構成され、ワクチンの有効性の主要解析に用いる正式な診断を提供するためにスライドを検討した。病理審査委員会は、子宮頸部の生検標本/根治切除標本並びに定期的な来院時に採取された HPV PCR 用スワブの PCR 解析結果に対して盲検化された。病理審査委員会のコンセンサス診断が、試験目的における

最終診断となった[\[資料5.4: 173\]](#)、[\[資料5.4: 174\]](#)、[\[資料5.4: 175\]](#)、[\[資料5.4: 176\]](#)。

病理審査委員会による診断が臨床試験期間全体にわたり一貫して妥当かつ信頼できることを保証するために、quality control (QC) スライドを用いて病理審査委員会の定期的な評価が行われた。病理審査委員会の診断性能は（1）コンセンサス診断の一致性、（2）観察者内妥当性、（3）観察者内信頼性、（4）構成妥当性、（5）臨床試験における診断の一致性、（6）病理審査委員会の診断と中央検査センターの診断との一致性、以上6つの尺度を用いて評価した。最終的に、QC スライドの検討結果より、病理審査委員会の委員が下した診断が、18ヵ月の試験期間を通して妥当かつ信頼できるもので、一貫して高い感度、特異度及び信頼性を備えていたことを示すものであった。また、シミュレートされたコンセンサス診断も、一貫して至適基準たる診断との高い一致性を示しており、臨床試験で評価項目の判定に用いられたコンセンサス診断が頑健かつ妥当なものであることが示唆された。さらに、診断の重症度が高いほど発癌性 HPV の検出が多くなる傾向が観察され、構成概念妥当性を有することが確認された[\[資料5.4: 160\]](#)、[\[資料5.4: 161\]](#)、[\[資料5.4: 162\]](#)、[\[資料5.4: 163\]](#)、[\[資料5.4: 164\]](#)、[\[資料5.4: 165\]](#)、[\[資料5.4: 166\]](#)、[\[資料5.4: 167\]](#)、[\[資料5.4: 168\]](#)。

各試験の追跡期間、接種群及び被験者数に関する詳細は[\[2.7.3A.2項\]](#)に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 5 Pap テスト異常に基づくコルポスコピー実施決定手順についての試験間比較（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

ThinPrep™ Pap テスト結果	005 試験	007 試験、013 試験	015 試験
上皮内病変（反応、炎症等を含む）陰性	治験実施計画書で規定された通常の来院間隔	治験実施計画書で規定された通常の来院間隔	治験実施計画書で規定された通常の来院間隔
意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）	治験中央検査センターが <u>ThinPrep™ 残留物における反射性 HPV テストを実施した。（DIGENE 社 Hybrid Capture II™ 高リスクプローブ）陽性の場合、被験者にコルポスコピーを施行した。陰性の場合、被験者は Pap テストのため通常の来院間隔で来院した。</u>	治験中央検査センターが <u>ThinPrep™ 残留物における反射性 HPV テストを実施した。（DIGENE 社 Hybrid Capture II™ 高リスク及び低リスクプローブ）陽性の場合、被験者にコルポスコピーを施行した。陰性の場合、被験者は Pap テストのため通常の来院間隔で来院した。</u>	<u>6 ヶ月後に再度 ThinPrep™ Pap テストを実施[†]。</u>
HSIL を除外できない意義不明の異型扁平上皮細胞（ASC-H）	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行
低度扁平上皮内病変（LSIL）	<u>コルポスコピーの施行</u>	<u>コルポスコピーの施行</u>	<u>6 ヶ月後に再度 ThinPrep™ Pap テストを実施^{†,‡}</u>
高度扁平上皮内病変（HSIL）	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 5 Pap テスト異常に基づくコルポスコピー実施決定手順についての試験間比較（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

ThinPrep™ Pap テスト結果	005 試験での対処	007 試験、013 試験での対処	015 試験での対処
異型腺細胞（AGC）（異型頸管内、子宮内 膜、NOS、AIS、腺癌を含むため）	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行	コルポスコピーの施行
検査不可	早急に再度 ThinPrep™ Pap テストを 実施	早急に、 <u>ただし Pap テストで検査不可と いう結果が出てから 4 週間後、再度 ThinPrep™ Pap テストを実施。</u>	早急に、 <u>ただし Pap テストで検査不可と いう結果が出てから 4 週間後、再度 ThinPrep™ Pap テストを実施。</u>
† ASC-US 及び LSIL の再 Pap テスト: ThinPrep™ Pap テスト再検査結果が ASC-H、LSIL、HSIL 又は AGC の場合、被験者にはコルポスコピーを施行した。再検査結果が SIL 陰性の場合、被験者は通常の ThinPrep™ Pap テストスケジュールに戻った。Pap テスト再検査結果で ASC-US がみられた場合、治験中央検査センターが ThinPrep™ 残留物（DIGENE 社 Hybrid Capture II™ 高リスクプローブ）において反射性 HPV 検査を実施した。陽性又は ThinPrep™ 残留物の量が検査を実施するのに十分でなかった場合、被験者にコルポスコピーを施行した。陰性の場合、被験者は通常の Pap テストのため通常の来院間隔で来院した。 ‡ Day 1 又は Month 48 に LSIL と診断された被験者には、早急にコルポスコピーを施行した。Month 48 に ASC-US と診断された被験者は、ThinPrep™ 残留物（DIGENE 社 Hybrid Capture II™ 高リスクプローブ）において反射性 HPV 検査を完了していなければならなかった。陽性の場合、被験者は早急にコルポスコピーを施行された。このコルポスコピーは Month 48 の来院から 2 ヶ月以内に実施されなければならなかった。このコルポスコピーにおいて得られたすべての検体は治験中央検査センターを通じて処理された。 試験間で異なる部分は下線で表示されている。 コルポスコピーはこの表中の手順に従って実施されていなければならない。 Pap =パパニコロー、SIL =扁平上皮内病変、HPV =ヒトパピローマウイルス、NOS =not otherwise specified、AIS =子宮頸部上皮内腺癌。			

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

1.4 臨床的有効性の評価項目

（海外適応拡大申請 [2.7.3C.1.4項] に追加情報を記載）

有効性の測定手順には、HPV 6型、11型、16型及び18型 PCR 用の子宮頸部及び膣／性器周辺部スワブを全被験者において採取すること、生検や根治治療による組織標本を得ることが含まれた。有効性の評価項目は、感染の評価項目と病変の評価項目の2つのカテゴリーに分類される。

感染の評価項目

005試験及び007試験では HPV 持続感染に対するワクチンの効果を評価した。持続感染の定義には以下が含まれた。

CIN が確認されない、ワクチンに含まれる HPV 型の持続感染。これは、4ヵ月以上の間隔が開いた2回以上の連続する来院時に採取された子宮頸部及び膣の検体において、ワクチンに含まれる HPV 型が PCR で検出された場合と定義された。

CIN が確認されたワクチンに含まれる HPV 型の感染。これは、病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌となり、かつ、CIN と診断された病変及び CIN を示す生検検体が採取されたコルポスコピー来院の直前又は直後の定期的な来院時に採取された検体において、ワクチンに含まれる HPV 型が検出された場合と定義された。

ワクチンに含まれる HPV 型の持続感染を確認することはできないが、記録されている最後の来院時の子宮頸部及び膣の検体においてワクチンに含まれる HPV 型が検出された場合。

持続感染の定義として、4ヵ月以上の間隔が開いた2回以上の連続する来院時にワクチンに含まれる HPV 型が検出されることを要件としたのは、次の2つの理由からである。

被験者に対し、子宮頸部及び膣／性器周辺部検体採取を行う各来院の前48時間は性交を控えるよう指示したものの、1回の来院のみでは、HPV の検出が、被験者自身の感染ではなく、感染したパートナーに由来するウイルス DNA の付着によるものである可能性があった。間隔の開いた2回の来院時にワクチンに含まれる HPV 型の DNA が検出されることを要件とすることで、そのような汚染が真の感染としてカウントされるリスクが抑えられた。

HPV 16型の持続感染（2回以上の連続する来院時に HPV が検出）は、1回の HPV 検出に比べて、CIN 2/3及び子宮頸癌への進行に対する予測能が高いことが示されていた[資料5.4: 177]、[資料5.4: 178]、[資料5.4: 179]。来院日が6ヵ月間隔（5～7ヵ月まで許容範囲）で設定されたことから、最低4ヵ月間隔という条件は、試験中にみられるすべての来院パターンに該当するであろうと考えられた。

被験者はいつでも試験を中止できたことから、持続感染を確認する機会がなくとも、記録されている最後の来院時にワクチンに含まれる HPV 型が検出されていれば、持続感染とみなすことと定義した。この定義を用いることより、真の感染ではない HPV の付着を持続感染としてカウントする可能性があるため、通常の水準の特異度は得られないが、疾患検出の感度を保つことができた。

子宮頸部病変の評価項目

すべての有効性試験において HPV に関連する子宮頸部病変を評価項目として設定した。検討したワクチンの違いのために、評価項目の定義は試験間で異なった（005試験は HPV 16型 L1 VLP ワクチンを検討する試験であったため、同試験の評価項目は HPV 16型によるものに限られた）。病変内の原因 HPV 型を判定する方法が進歩したことも、005試験、007試験、013試験及び015試験の間で評価項目の定義に差をもたらした。

005試験における子宮頸部病変の評価項目は HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であった。以下のすべての条件に該当した被験者が、HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であると判断された。(1) 生検において病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌。(2) PCR 検査用に隣接箇所を生検により採取した組織において HPV 16型が PCR で検出。(3) 生検日の直前の定期的な来院時に採取した子宮頸部及び腔の検体において HPV 16型を検出。

007試験における子宮頸部病変の評価項目は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であった。生検、子宮頸管内膜搔爬（ECC）、電気外科的ループ切除法（LEEP）又は円錐切除術による特定の検体が以下の2つの条件に該当した被験者が、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であると判断された。(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 6型、11型、16型及び18型が Thinsection PCR で検出。

Thinsection PCR が007試験に導入されたのは試験開始後であった。そのため、生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体について Thinsection PCR の結果が得られなかった場合は、その検体が次のすべての条件に該当すれば有効性の評価項目としてカウントすることにした。(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌。(2) 生検箇所から採取したスワブ又は隣接箇所を生検により採取した組織において HPV 6型、11型、16型及び18型が PCR で検出。(3) 生検日の直前の定期的な来院時に採取した子宮頸部及び腔のスワブにおいて (2) と同じ HPV 型が検出。

013試験において子宮頸部病変に関わる主要評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の2つの条件に該当した被験者が、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であると判断された。(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 6型、11型、16型及び18型が Thinsection PCR で検出。

015試験において主要評価項目は HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の2つの条件に該当した被験者が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌であると判断された。

(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 16型及び18型が Thinsection PCR で検出。

探索的解析として、扁平上皮内病変（SIL）を示唆する Pap テスト異常を示した被験者の割合、

コルポスコピー下生検及び子宮頸部の根治切除術（LEEP、レーザー円錐切除術、コールドナイフ円錐切除術）を施行した被験者の割合、CIN 2/3、AIS 又は浸潤性子宮頸癌（ワクチンに含まれる HPV 型又はワクチンに含まれない HPV 型によるもの）が発生した被験者の割合など、疾患発生に関するワクチンの有効性を評価することが事前に計画された。

これらの評価項目は、HPV 感染の公衆衛生上の負荷及び臨床的な影響に基づいて選択された。異形成病変を示唆する Pap テスト異常は、HPV に関連する子宮頸部病変の存在を示す決定的な証拠にはならず、確定診断はコルポスコピー下生検や組織診によってなされる。しかし、Pap テストは子宮頸癌スクリーニングに最もよく用いられるツールであり、HPV に関連する子宮頸部病変を示唆する Pap テスト結果の発生率にワクチンが及ぼす効果を評価することによって、HPV 疾患の医療的、経済的、心理社会的負荷に対する V501 の効果に関して重要な情報が得られるものと思われる。また、コルポスコピー下生検及び根治療法は、費用と時間がかかり、患者にとっては痛みや心理的外傷を与えるものであるため、それらの実施を減らすことによって重要な心理社会的及び経済的利益があるものと考えられる。

要約すると、子宮頸癌のリスクや確認された HPV に関連する子宮頸部病変に関して V501 がもたらす全体の集団的利益は、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に V501 が及ぼす長期的な効果及び CIN 1、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率という形でそれぞれ測定することができる。

1.5 統計的方法

1.5.1 解析対象集団の定義

次の解析対象集団に対して統計解析を行った。

Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析対象集団：PPE 解析対象集団は以下のすべての条件に該当する被験者から構成された。

適切な用量の適切な治験薬の接種を3回すべて受けた。

ベースラインの血清検体及び PCR 検体が、ベースライン時の血清抗体価及び PCR の状態が判定できると考えられる初回接種日からの範囲内に採取された。

試験に関わるワクチンの成分に対して初回接種前に血清抗体反応陰性を示し、かつそのワクチン成分に対して Month 7 まで PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）であった。

治験薬の接種前後それぞれ14日以内に治験薬以外の不活化又は遺伝子組換えワクチンを接種されておらず、かつ、治験薬の接種前21日以内又は接種後14日以内に治験薬以外の生ワクチンを接種されていない。

試験の Month 7 まで免疫グロブリン及び血液製剤の投与を全く受けていない。

治験薬に対するその被験者の反応を妨げる可能性ありと医学専門家が判断した免疫抑制薬を投与されておらず、そのような免疫疾患に罹患していない。

治験薬に対するその被験者の反応を妨げる可能性ありと医学専門家が判断した他の治験薬の試験に参加していない。

Month 7 の PCR 結果を決定する上で許容されると考えられる期間内に Month 7 として来院した。

感染の評価項目（のみ）の解析については、Day 1及び Month 7の来院前それぞれ48時間以内に性交を行っていないこと。また、被験者が Month 7以降の来院において来院前48時間以内に性交を行った場合、当該来院時に得られた検体の PCR 結果は解析に含めなかった（被験者自身の感染によるものではない、性交渉の相手に由来する HPV の付着が PCR の陽性結果をもたらす可能性があったため）。

HPV 6型及び11型関連の評価項目に関する有効性解析については、HPV 6型及び11型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ HPV 6型及び11型に対して Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）である被験者を解析に含めた。HPV 16型及び18型関連の評価項目に関する有効性解析については、解析対象の成分に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び生検組織において）である被験者を解析に含めた。PPE 解析対象集団の解析では、イベント数のカウントは Month 7後から開始した。

Modified Intention-to-Treat Population 2（MITT-2）解析対象集団：MITT-2解析対象集団は、HPV 型に関連したイベント〔例：HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変〕の解析における解析対象集団とした。MITT-2解析対象集団には、ワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）を示し、1回以上のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者を解析に含めた。この集団では、イベント数のカウントは Day 1の30日後から開始した。

Modified Intention-to-Treat Population 3（MITT-3）解析対象集団：MITT-3解析対象集団には、最初の血清検査結果及び PCR 結果に関係なく、1回以上のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者を含めた。この集団では、イベント数のカウントは Day 1の30日後から開始した。MITT-3解析対象集団は16～26歳の一般的な女性集団を近似する解析集団であった。

ワクチンに含まれる HPV 型のみに限定しない解析（集団的利益に関する解析）では、以下の解析対象集団を検討した。

MITT-3解析対象集団：前述のとおり。

Restricted MITT-2（RMITT-2）解析対象集団：RMITT-2解析対象集団では、HPV の型を問わない子宮頸部又は性器周辺部病変、Pap テスト異常及び根治療法を解析する際に、ワクチンに含まれる4つの HPV 型すべてに対して Day 1に血清抗体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）を示し、Day 1の Pap テスト結果が正常であり、1回以上のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者が含まれた。この集団の解析においては、イベント数のカウントは Day 1の30日後から開始された。RMITT-2解析対象集団に対する解析は、性経験のない若年者における V501の効果を推定することが目的であった。

Restricted MITT-3（RMITT-3）解析対象集団：RMITT-3解析対象集団には、最初の血清検査結果及び PCR 結果に関係なく、1回以上のワクチン接種を受け、Day 1の Pap テスト結果が正常であり、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者が含まれた。この集団の解析においては、症例のカウントは Day 1の30日後から開始した。RMITT-3解析対象集団は、SIL を示唆する Pap テスト所見を治験薬接種前に示したことがない16～26歳の女性から成る一般的な集団を近似する解

析対象集団であった。

併合解析報告書[資料5.3.5.3.7: R1]にはこのほか、Modified Intention-to-Treat Population 1（MITT-1 解析対象集団）における解析結果を示した。MITT-1解析対象集団は、3回すべてのワクチン接種を受け、ワクチンに含まれる当該の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性、かつ Day 1から Month 7まで PCR 陰性を示した被験者で構成された。

1.5.2 有効性の変数

子宮頸部 HPV 感染及び関連病変に関する有効性を臨床的に示すのに使用された評価項目を[表 2.7.3A: 6]に示す。この表には、各評価項目について、実施した解析の種類、解析対象集団、解析に含めた試験番号を示す。[表2.7.3A: 7]には、HPV 16型及び18型に関する PPE 解析対象集団に含まれ、有効性の追跡データが得られた被験者数を示す。併合解析の目的は、(1) 特定の評価項目に対するワクチンの効果について臨床開発プログラム全体を通じた推定値を得ること、(2) 個々の試験では症例数が不足しがちなサブグループにおける結果を検討することにあった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 6 解析に用いた評価項目の要約（その1）

評価項目	解析	解析対象集団					試験番号／有効性データセット					
		PPE	MITT-2	MITT-3	RMITT-2	RMITT-3	005 [†]	007	013	015	併合（007、013、015）	併合（005、007、013、015） [‡]
予防に関わる有効性評価項目												
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3を含む持続感染	ワクチンの予防効果	X					X	X				
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	ワクチンの予防効果	X	X	X					X		X	
HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	ワクチンの予防効果	X	X	X						X		X
治療に関わる有効性評価項目 [§]												
HPV 16型に関連した感染のクリアランス	発生率の推定値						X					
HPV 16型に関連した感染のクリアランスまでの期間	Kaplan・マイヤープロット						X					
HPV 16型に関連した CIN 1/2/3を含む再感染	発生率の推定値						X					
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	ワクチンの予防効果										X	

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 6 解析に用いた評価項目の要約（その2）

評価項目	解析	解析対象対象集団					解析対象試験／有効性データセット					
		PPE	MITT-2	MITT-3	RMITT-2	RMITT-3	005 [†]	007	013	015	併合（007、013、015）	併合（005、007、013、015） [‡]
集団的利益に関する評価項目												
型に関わらない HPV による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	ワクチンの予防効果			X	X	X					X	
Pap テスト異常	ワクチンの予防効果			X	X						X	
侵襲的子宮頸部手技	ワクチンの予防効果			X	X						X	
根治治療後の CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	単純な割合			X								
部分集団に関する評価項目												
HPV6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	ワクチンの予防効果	X									X	
予防評価項目との相関												
HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	逆累積分布関数のプロット	X									X	

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 6 解析に用いた評価項目の要約（その3）

評価項目	解析	解析対象対象集団					解析対象試験／有効性データセット					
		PPE	MITT-2	MITT-3	RMITT-2	RMITT-3	005 [†]	007	013	015	併合 (007、013、015)	併合 (005、007、013、015) [‡]
有効性追跡期間中の性的活動を示すもの												
新しい性交渉の相手	発生率の推定値	X									X	
HPV によるものではない子宮頸部、膣部の感染及び性感染症	発生数の推定値	X									X	
ホルモン避妊薬使用	人年の推定値	X									X	
[†] 005試験において、HPV 16型に関連した評価項目のみが解析された。 [‡] 005試験は、併合解析における HPV 16型に関連した評価項目にのみ寄与した。 [§] これらの評価項目はワクチンに含まれる HPV 型に対して、ベースラインの血清抗体反応陽性又は PCR 陽性の被験者において評価される。 HPV =ヒトパピローマウイルス、PPE =Per-Protocol Efficacy、MITT = Modified intention-to-treat、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、Pap =パパニコロー、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応法、AIS =子宮頸部上皮内腺癌。												

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 7 HPV 16型及び18型に関する PPE 解析対象集団に含まれ、有効性の追跡データが得られた被験者数
(005試験、007試験、013試験及び015試験)

	HPV L1 VLP ワクチン [†] (N=10,268)	プラセボ (N=10,273)	合計 (N=20,541)
HPV 16型 PPE解析対象集団	7,450	7,265	14,715
Month 7後の追跡調査を行った被験者数	7,393	7,200	14,593
Month 7後の追跡調査を行わなかった被験者数	57	65	122
HPV 18型 PPE解析対象集団	7,449	7,383	14,832
Month 7後の追跡調査を行った被験者数	7,376	7,312	14,688
Month 7後の追跡調査を行わなかった被験者数	73	71	144
[†] HPV L1 VLP ワクチン群は、005試験において HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種を受けた被験者及び007試験、013試験、015試験で V501の接種を受けた被験者を含む。 N = それぞれの治験薬接種群に無作為化された被験者のうち、1回以上の接種を受けた被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子			

[資料5.3.5.3.7: R1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

1.5.3 統計手法

有効性の統計解析には、条件付きの正確な推測手法を用いた。つまり、ある評価項目について、2つの治験薬接種群のイベント数がそれぞれ独立なポアソン分布に従う確率変数であるとの仮定の下、合計イベント数で条件付けたとき、V501群で観察されたイベント数は二項分布に従う。この条件付き二項分布（追跡期間の差を問わない）を用いて、予防効果に関する評価項目の点推定値及び正確な両側信頼区間（CI）の推定値を計算した。接種群間の追跡期間の差を調整した推定値を計算した。

各解析対象集団におけるイベント数のカウントについては、その集団に関する定義であらかじめ定められたそれぞれの時点（来院）から開始した。一般に、各被験者の追跡期間は、イベント数のカウントが開始される来院日から当該被験者の最終来院日までの日数を計算し、それを365.25で割ることによって人年単位に換算した。イベントが発生した被験者では、イベントが確認された来院日（感染の場合は、PCR 陽性結果が2回連続で得られた最初の来院日）を最終来院日とみなした。特定の評価項目について2つ以上のイベントが発生した被験者では、当該評価項目の最初のイベントが認められた日を最終来院日とみなした。子宮頸部の評価項目のイベントが発生しなかった被験者では、子宮頸部の評価項目を最後に検討した日を最終来院日とみなし、これは当該被験者の子宮頸部検体（生検、ECC、根治療法又は Pap テスト）を採取した最後の日と定義した。性器周辺部病変の評価項目のイベントが発生しなかった被験者では、性器周辺部病変の評価項目を最後に検討した日を最終来院日とみなし、規定された来院の最後の来院若しくは性器周辺部の診察又は生検を実施した規定されていない来院の最後の来院日と定義した。

発生率はすべて人年単位で示した。

複数の試験を併合したデータを用いた HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の解析については、層別化した正確な解析法を用いた。これは単一の試験に対して上述した手法について、試験を層別化因子とする手法である[資料5.4: 180]。他の評価項目については、試験を層別因子とはしなかったが、情報量を増やすために、各試験のデータを併合し、単一の試験に対して上述した解析方法を用いて解析した。併合解析を行う前に、相対危険度の試験間の均一性を正確検定により統計的に評価した[資料5.3.5.3.5: RW3278]。

発生率の累積分布関数〔(1-生存分布関数)で定義〕のグラフは、カプラン・マイヤー法を用いて作成した。また、ワクチンの予防効果×時間の交互作用の検定並びにプラセボ群におけるイベント発生ハザード（又は瞬間発生率）の経時的な増減を検定するために、ワイブル分布に基づくパラメトリックな手法を用いた[資料5.3.5.3.5: RW3278]。

評価項目のイベント発生リスクとベースラインの共変量との関連性を評価するために、Cox 比例ハザードモデルを用いた[資料5.3.5.3.5: RW3278]。

2 個々の試験結果の要約

（007試験、013試験、015試験の情報が海外適応拡大申請[\[2.7.3C.2項\]](#)において更新されている）

子宮頸部 HPV 病変に関する V501の有効性の根拠となる試験を[\[表2.7.3A: 8\]](#)に示す。005試験、007試験、013試験及び015試験の個々の試験結果は、それぞれ[\[2.7.3A.2.1項\]](#)、[\[2.7.3A.2.2項\]](#)、[\[2.7.3A.2.3項\]](#)及び[\[2.7.3A.2.4項\]](#)に示す。

各試験に組み入れた地域別の被験者数を[\[表2.7.3A: 9\]](#)に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
005 [†] [資料 5.3.5.1.15: P005]	無作為化、二重盲検、 多施設共同、プラセボ 対照、有効性、免疫原 性及び安全性試験	(1) HPV 16型 L1 VLP ワクチ ン (40 µg/0.5 mL) (N = 1193) (2) プラセボ (N = 1198)	女性：2409例 男性：0例 平均年齢：21.5歳 年齢範囲：16～25歳	平均：3.1年	結果： (1) 規定イベント数が発生した際に実施した主要解 析における HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防効果の 点推定値は100%であり、統計的に有意であった（P <0.001）。 (2) 3回接種完了後約3.5年時点で、HPV 16型に関連 した持続感染に対する HPV 16型 L1 VLP ワクチンの 予防効果は94.3%（95% CI：87.8, 97.7%）であった。 HPV 16型 L1 VLP ワクチン群でイベントが発生した 被験者はすべて、最後の来院時に HPV 16型 DNA が 検出され、感染の持続性が確認されていない症例で あった。 (3) CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率は、HPV 16 型 L1 VLP ワクチン接種者の方がプラセボ接種者よ り低い傾向にあった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン接 種群にみられた CIN の発生率の減少度は、評価対象 の CIN のグレードが高いほど大きかった。 (4) 得られたデータからは、HPV 16型 DNA の排除 率に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群とプラセ ボ群との間に明らかな差はみられなかった。HPV 16 型 DNA の排除までの時間に関しても、両接種群間に 明らかな差はみられなかった。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
005 [†] [資料 5.3.5.1.15: P005] （続き）					（5）HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種は、HPV 16型感染の再感染を減らすことが示唆された。 結論： （1）HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）の3回接種（全3回を1年以内に実施）は、組入れ時に HPV 16型に未感染で、Month 7まで HPV 16型 DNA 陰性である16～23歳の女性において、HPV 16型持続感染のリスクを大幅に低下させ、HPV 16型に関連した CIN 1/2/3の発生を予防する。組入れ時に HPV 16型に未感染の16～23歳の女性から構成されるより広い集団（ワクチン接種期間中の HPV 16型 DNA の状態を考慮しない）においても、同等の効果が得られる。 （2）HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）の3回接種は、16～23歳の女性（組入れ時の HPV 16型の状態及び Pap テスト結果を考慮しない）において、CIN の総発生リスク及び CIN 2/3の発生リスクを低下させる。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その3）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
005 [†] [資料 5.3.5.1.15: P005] （続き）					(3) 16～23歳の女性において、HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）の接種は、HPV 6型、11型及び18型の感染を防御せず、それらの感染を促進することもない。 (4) 探索的解析から、HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）の3回接種は、接種開始時に HPV 16型 DNA が子宮頸部及び膣より検出された16～23歳の女性において、HPV 16型感染の排除率や排除までの時間に影響を及ぼさないことが示唆され、一方、接種開始時に HPV 16型血清抗体陽性を示す（しかし子宮頸部及び膣より HPV 16型 DNA は検出されない）16～23歳の女性において、HPV 16型持続感染の再発リスクを低下させることが示唆される。これらの予備的な所見を確認するには、さらに大規模な試験が必要と思われる。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その4）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.1: P007]	パート A：無作為化、 二重盲検、多施設共 同、プラセボ対照、用 量漸増試験 パート B：無作為化、 二重盲検（社内盲検の 手順により実施）、多 施設共同、プラセボ対 照、用量反応、有効性、 免疫原性及び安全性 試験	パート A： (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 11) (2) プラセボ (450 µg/0.5 mL) (N = 6) (3) V501 (20/40/40/20 µg/0.5 mL) (N = 13) (4) 4価 HPV（6型、11型、 16型及び18型）L1 VLP ワクチ ン (40/40/40/40 µg/0.5 mL) (N = 10) (5) 4価 HPV（6型、11型、 16型及び18型）L1 VLP ワクチ ン (80/80/40/80 µg/0.5 mL) (N = 12)	パート A 女性：52例 男性：0例 平均年齢：20.5歳 年齢範囲：18～23歳 パート B 女性：1106例 男性：0例 平均年齢：20.0歳 年齢範囲：13～24歳	平均：2.4年	結果： (1) 3回接種完了後約2.5年時点で、HPV 6型、11型、 16型及び18型に関連した持続感染又は病変に対する ワクチンの予防効果は89.5%（95% CI：70.7, 97.3%） であった。 (2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮 頸部又は性器周辺部病変の複合評価項目に関して、 各 MITT 集団におけるワクチン予防効果の点推定値 は64.5～89.7%であり、その95% CI の下限はいずれも 40%を上回った。 結論： V501の3回接種（全3回を1年以内に実施）は、組入れ 時に当該 HPV 型に未感染で、Month 7まで同じ HPV 型に対して PCR 陰性である16～23歳の女性におい て、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又 は性器周辺部病変発生のリスクを大幅に低下させ、 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN の複 合評価項目の発生リスクを大幅に低下させる。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その5）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた人数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.1: P007] (続き)		パート B : (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 135) (2) プラセボ (450 µg/0.5 mL) (N = 140) (3) V501 (20/40/40/20 µg/0.5 mL) (N = 276) (4) 4価 HPV (6型、11型、 16型及び18型) L1 VLP ワクチ ン (40/40/40/40 µg/0.5 mL) (N = 272) (5) 4価 HPV (6型、11型、 16型及び18型) L1 VLP ワクチ ン (80/80/40/80 µg/0.5 mL) (N = 280)			

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その6）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.5: P013V1]	無作為化、二重盲検 （社内盲検の手順に より実施）、プラセボ 対照、多施設共同、国 際共同、安全性、免疫 原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 2717) (2) プラセボ (N = 2725)	女性：5455例 男性：0例 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24歳	平均：1.7年	結果： HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、 AIS 又は子宮頸癌の複合イベントの発生に対する V501の予防効果は100%であった。これは多重性を調 整した有意水準 $\alpha = 0.0125$ （片側）と比較したとき、 $P < 0.001$ であり、統計的に有意に20%よりも高かつ た。予防効果の97.5% CI の下限が20%より高かったこ とから、V501の3回接種が、接種開始時に HPV 6型、 11型、16型及び18型に未感染で、Month 7まで当該 HPV 型に対して陰性である被験者において、HPV 6 型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生を予防するのに有効であるとい う結論が導かれた。CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の評 価項目に関して、浸潤性子宮頸癌の症例はいずれの 集団の被験者にも認められなかった。MITT-2解析対 象集団における予防効果は97%（95% CI：87, 100%） であり、PPE 解析対象集団の結果の安定性が示され た。MITT-3解析対象集団においても、予防効果の信 頼区間の下限は20%より高かった（ワクチン予防効 果：43%、95% CI：22, 59%）。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その7）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.5: P013V1] （続き）					MITT-3解析対象集団では、平均約2年の追跡期間にお ける HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の累積発生率が、プラセボ群で4.3%、 V501群で2.5%であった。したがって、この一般的集 団では、平均約2年の追跡期間の間に HPV 6型、11型、 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS と診断さ れるリスクが、プラセボ群の23例に1例の割合から、 V501群では40例に1例の割合に低下したことになる。 結論： （1）16～24歳の女性に対する V501の予防的接種は、 以下に関して極めて有効である：1）HPV 6型、11型、 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生予 防。2）HPV 16型及び18型に関連した CIN 2、CIN 3 又は AIS の発生予防及びそれに伴う HPV 16型及び18 型に関連した子宮頸癌の予防。（2）これらの評価項 目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現 れる。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その8）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2]	無作為化、二重盲検 （社内盲検の手順に より実施）、プラセボ 対照、多施設共同、国 際共同、安全性、免疫 原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 6082) (2) プラセボ (N = 6075)	女性：12,167例 男性：0例 平均年齢：19.9歳 年齢範囲：15～26歳	平均：1.4年	結果： PPE 解析対象集団における HPV 16型及び18型に関連 した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合イベントの発 生率に関して、治験実施計画書に定められた中間解 析の時点に実施した V501の有効性の主要解析では、 100%のワクチン予防効果が得られた。これは、多重 性を調整した有意水準 $\alpha = 0.0102$ （片側）に対して統 計的に有意な結果であった（ $P < 0.001$ ）。この結果か ら、V501の3回接種が、HPV 16型及び18型に対して 組入れ時に血清抗体反応陰性、Month 7まで PCR 陰性 を示す被験者において、HPV 16型及び18型に関連し た CIN 2/3、AIS 又は浸潤性子宮頸癌の発生予防に関 して有効であるという結論が導かれた。MITT-2解析 対象集団における有効性の結果より、PPE 解析対象 集団における主要解析の結果の安定性が示された。 MITT-2解析対象集団の解析で HPV 16型及び18型に 関連した CIN 2/3又は AIS が認められた14例中、1例 が V501群、13例がプラセボ群の被験者であった。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その9）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2] （続き）					これらのデータは、CIN 2/3又はAISの原因となるHPV 16型及び18型感染に関する効果が、3回接種の実施期間中に現れ始めたことを示唆している。V501はMITT-3解析対象集団においても、HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3又はAISの複合発生率に関して有効性を示したが、他の集団に比べてそのワクチン予防効果は低かった。MITT-2解析対象集団と比較して、MITT-3解析対象集団ではさらに141例の被験者（V501群66例、プラセボ群75例）について、HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3又はAISのイベントが認められた。これらのイベントの大多数は、組入れ時にHPV 16型PCR陽性又はHPV 18型PCR陽性を示した被験者に認められた。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 8 子宮頸部病変に関する有効性のデータが得られた臨床試験一覧（その10）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 接種期間	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回、2回又は3回受けた被 験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間 [‡]	子宮頸部病変に関する有効性の結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2] （続き）					結論： 16～26歳の女性に対する V501の予防的3回接種は、 以下に関して極めて有効である。 ・ HPV 16型及び18型に関連した CIN 2、CIN 3又は AIS の発生を予防し、それによって HPV 16型及 び18型に関連した子宮頸癌を予防すること ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防すること これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実 施期間中から現れる。
[†] 005試験では、HPV 16型に関連した子宮頸部の評価項目（CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌）のみ検討された。 [‡] 013試験及び015試験の平均追跡期間は、013試験では20██年██月██日時点、015試験では20██年██月██日時点で完了しているすべての来院に基づいて算出された。 HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、DNA=デオキシリボ核酸、MITT=Modified intention-to-treat、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応法、AIS=子宮頸部上皮内腺癌、Pap=パパニコロー、PPE=Per-Protocol Efficacy。					

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 9 試験及び地域ごとの被験者数（有効性解析対象集団）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

試験実施計画書番号	地域別の被験者数			
	北アメリカ	ラテンアメリカ	ヨーロッパ	アジア太平洋
005	2391	0	0	0
007	251	187	113	0
013	1713	2278	1189	566
015	913	3191	7872	181

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]

2.1 HPV 16型L1 VLPワクチンの前期第Ⅱ相試験（005試験）

（海外適応拡大申請 [2.7.3C.2.1項]に追加情報を記載）

005試験[資料5.3.5.1.15: P005]は、16～23歳の女性を対象にパイロットスケールの HPV 16型 L1 VLP ワクチンの HPV 16型感染予防効果を検討した二重盲検（社内盲検の手順により実施）、プラセボ対照試験であり、米国の16施設で16～23歳の健康女性2409例を組み入れた。適格な被験者を Day 1、Month 2及び Month 6に HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）又はプラセボ〔アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(AAHS)〕を接種する群に無作為に割り付けた。Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30、Month 36、Month 42及び Month 48に Pap テストのほか HPV DNA 検査用の子宮頸部及び膣の検体採取を実施した。推奨された Pap テストによる選別アルゴリズムに基づいて被験者はコルポスコピーを受けた。評価項目であるイベント発生の有無を判定するために、すべての生検検体について、一般的な HPV の型の有無を PCR で検査し、本プログラムの病理審査委員会が組織診断を行った。

主要有効性評価項目は、[2.7.3A.1.4項]に定義した新規の HPV 16型持続感染の発生率であった。

次の2つの有効性解析を実施した。(1) 主要解析（規定したイベント数が発生した時点で解析を行った）一治験実施計画書では、PPE 解析対象集団に HPV 16型持続感染の症例が31例以上認められた時点で有効性の主要解析を実施し、この解析に基づいて HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性に関する推測を行う計画とした。(2) 最終解析一治験実施計画書では、HPV 16型 L1 VLP ワクチンの長期の有効性についての情報を得るために、被験者を4年間追跡する計画とした。これにより、4年間の追跡期間の終了時点（3回目接種3.5年後）で得られているすべての情報を用いて、ワクチンの有効性を再度評価した。

規定したイベント数が発生した際に行った主要解析では、HPV 16型持続感染の41例すべてがプラセボ群の症例であった。HPV 16型持続感染の予防に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチンは100%の予防効果（95% CI：91, 100%）を示した。これは統計的に有意であった（ $P < 0.001$ ）[2.7.3A 付録: 1]。試験終了時に再度評価したワクチン予防効果は94%（95% CI：88, 98%）であった[2.7.3A 付録: 2]。試験終了時にイベントが認められた HPV 16型 L1 VLP ワクチン群の7例はすべて、最後の来院時に HPV 16型 DNA が検出され、感染の持続性が観察されていない症例であった。確認可能な HPV 16型持続感染に関しては、試験終了時点でのワクチンの予防効果は100%であり、規定したイベント数が発生した際に行った主要解析の結果と同じであった。

本試験の有効性に関する主な結論は次のとおりであった。 HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）の3回接種（全3回を1年以内に実施）は、組入れ時に HPV 16型に未感染で、接種完了まで HPV 16型 DNA 陰性である16～23歳の女性において、HPV 16型持続感染のリスクを大幅に低下させ、HPV 16型に関連した CIN 1/2/3の発生を予防する。組入れ時に HPV 16型に未感染の16～23歳の女性から成るこれより広い集団（ワクチン接種期間中の HPV 16型 DNA の状態を考慮しない）でも、同様の効果が得られる。

2.2 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）

（海外適応拡大申請 [2.7.3C.2.2項]に追加情報を記載）

007試験[資料5.3.5.1.1: P007]は、16～23歳の女性を対象とする4価 HPV L1 VLP ワクチンのプラセボ対照、用量反応試験であり、以下の2つのパートで実施された。パート A は、被験者52例を対象とする無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量探索、安全性パイロット試験であった。パート A の結果は治験総括報告書（以下、CSR）[資料5.3.5.1.1: P007]に示す。パート B は、無作為化、二重盲検（社内盲検の手順により実施）、プラセボ対照、多施設共同、用量反応試験であった。パート B の結果は CSR[資料5.3.5.1.1: P007]に示すほか、本項で概要を述べる。パート B には、米国、ブラジル、ノルウェー、フィンランド及びスウェーデンの23施設より16～23歳の健康女性1106例を組み入れた。適格な被験者を3つの用法・用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン製剤のいずれか又は2種類のプラセボ製剤のいずれかの3回接種に無作為に割り付け、Day 1、Month 2及び Month 6に接種を行った。Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30及び Month 36に Pap テスト及び HPV DNA 検査用の子宮頸部及び陰の検体採取を実施した。推奨された Pap テストによる選別アルゴリズムに基づいて被験者はコルポスコピーを受けた。すべての生検検体について、評価項目に関わるために一般的な HPV 型の有無を PCR で検査し、本プログラムの病理審査委員会が組織診断を行った。事前に定められた免疫原性及び忍容性の中間解析に基づいて、第Ⅲ相試験で用いる4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）を選択した[資料5.3.5.4.4: R6]。その後、試験はこの用量の製剤（V501）の有効性、免疫原性及び安全性を評価するパートに移行した。

有効性解析で検討した評価項目は、以下のイベントが1件以上認められた被験者数であった。(1) HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌。(3) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌。(4) 持続性が確認されない場合でも、最後の来院時に HPV 6型、11型、16型及び18型 DNA を検出。

試験終了時（3回接種完了後約2.5年）のワクチン予防効果は89.5%（95% CI : 70.7, 97.3%）であった[2.7.3A 付録: 3]。V501を接種した被験者で試験の評価項目が認められた4例中、3例は記録されている最後の来院時に HPV 16型を検出されたが、感染の持続性は確認されていない。もう1例は HPV 18型の持続感染を確認された。評価項目の定義を HPV 6型、11型、16型及び18型の持続性が確認された感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部若しくは性器周辺部病変に限ると、ワクチン予防効果は96.4%（95% CI : 77.8, 99.9%）になった[2.7.3A 付録: 4]。

本試験の有効性に関する主な結論は次のとおりであった。V501の3回接種（全3回を1年以内に実施）は、組入れ時に V501に含まれる HPV 型に未感染で、接種完了まで同じ HPV 型に対して PCR 陰性である16～23歳の女性において、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した病変の発生リスクを大幅に低下させ、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の複合評価項目の発生リスクを大幅に低下させる。

2.3 第Ⅲ相有効性試験（013試験）

（海外適応拡大申請[2.7.3C.2.3項]の追加情報を参照）

013試験[資料5.3.5.1.5: P013V1]は、16～23歳の女性において HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は腔癌の発生率に対する V501の疾患予防効果を評価する二重盲検（社内盲検の手順により実施）、プラセボ対照、有効性試験であり、16カ国の62施設において16～23歳の健康女性を対象として5455例を組み入れた。このほか、013試験のサブスタディである012試験の中で、別の304例に HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した。全体として、適格な被験者を V501、HPV 16型 L1 VLP ワクチン（40 µg）又はプラセボを Day 1、Month 2及び Month 6に3回接種する群にそれぞれ6：1：6の割付け比で無作為に割り付けた。

Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30、Month 36及び Month 48に Pap テストを実施した。Pap テストによる選別アルゴリズムの適用を義務付け、それに基づいて被験者はコルポスコピーを受けた。根治療法の適用は、治験実施計画書に定められた指針に基づいて決定した。また、Day 1並びに Month 3、Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30、Month 36及び Month 48に、詳細な性器視診及び HPV DNA 検査用の子宮頸部及び腔の検体採取を実施した。性器周辺部病変はすべて写真に撮った。コルポスコピーで異常が観察された部分並びに治験担当医師が HPV との因果関係を「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定した又は診断が定かでない性器周辺部病変はすべて生検した。病変のすべての形態学的特徴及びすべての解剖学的部位がカバーされるように生検を行うこととした。すべての生検検体について、評価項目に関連するためにワクチンに含まれる HPV 型の有無を PCR で検査し、本プログラムの病理審査委員会が組織診断を行った。このほか、Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 24及び Month 48に血清検査を実施した。

本試験には次の2つの有効性主要評価項目があった。(1) 性器周辺部病変の評価項目：HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腔癌のいずれか1つ以上が認められた被験者数。(2) 子宮頸部病変の評価項目：HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌のいずれか1つ以上が認められた被験者数。

次の2つの解析を計画した。(1) 主要（規定したイベント数が発生した際に行った）解析—治験実施計画書では、PPE 解析対象集団に子宮頸部又は性器周辺部病変の評価項目に該当するイベントがそれぞれ38例以上認められた時点で有効性の主要解析を実施し、この解析に基づいて V501の有効性についての推測を行うこととしていた。(2) 最終解析—治験実施計画書では、V501の長期の有効性について情報を得るために、被験者を4年間追跡することとしていた。これにより、4年間の追跡期間の終了時点で得られているすべての情報を用いて、ワクチンの有効性を再度評価した。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対するワクチン予防効果は100%であった。ワクチンの予防効果が（治験実施計画書に規定した）20%より高いという仮説に関して、多重性を調整した有意水準 $\alpha = 0.0125$ （片側）に対して、統計的に有意に高かった（ $P < 0.001$ ）。ワクチン予防効果の97.5% CI の下限が20%より高かったことから、

V501の3回接種が、接種開始時に HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して陰性である被験者において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生を予防するのに有効であるという結論が導かれる。CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の評価項目に関して、浸潤性子宮頸癌に至った症例はいずれの集団の被験者にも認められなかった。MITT-2解析対象集団におけるワクチンの予防効果は97% (95% CI: 87, 100%) であり、PPE 解析対象集団における主要解析結果の安定性が示された。MITT-3解析対象集団においても、ワクチン予防効果の信頼区間の下限は20%より高かった（ワクチン予防効果：43%、95% CI：22, 59%）。MITT-3解析対象集団では、平均約2年の追跡期間における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の累積発生率が、プラセボ群で4.3%、V501群で2.5%であった。したがって、この一般的な集団では、平均約2年の追跡期間の間に HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS と診断されるリスクが、プラセボ群の23例に1例の割合から、V501群では40例に1例の割合に低下したことになる。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の予防に関して、PPE 解析対象集団における V501の有効性の主要解析結果を HPV 型及び病変のタイプ別に[表2.7.3A: 10]に示す。MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団については、それぞれ[2.7.3A 付録: 5] 及び[2.7.3A 付録: 6]に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の予防に関する有効性解析結果を HPV 型及び病変のタイプ別に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
－PPE 解析対象集団（013試験）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 8]において情報が更新されている）

評価項目	V501群 (N=2,717)				プラセボ群 (N=2,725)				予防効果 (%)	CI†
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	37	3,787.4	1.0	100.0	(87.4, 100.0)
HPV 型別										
HPV 6型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,960	0	3,316.0	0.0	1,975	7	3,332.6	0.2	100.0	(30.3, 100.0)
HPV 11型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,960	0	3,316.0	0.0	1,975	3	3,334.9	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,887	0	3,201.0	0.0	1,847	22	3,130.6	0.7	100.0	(82.1, 100.0)
HPV 18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	2,101	0	3,557.9	0.0	2,120	8	3,569.1	0.2	100.0	(41.2, 100.0)
病変の型別										
CIN 1	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	25	3,789.7	0.7	100.0	(84.1, 100.0)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	20	3,794.4	0.5	100.0	(79.7, 100.0)
CIN 2	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	14	3,794.8	0.4	100.0	(69.7, 100.0)
CIN 3、AIS 又は子宮頸癌	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	10	3,796.2	0.3	100.0	(55.2, 100.0)
子宮頸癌	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	0	3,796.6	0.0	NA	NA

†多重性を調整した主要仮説の検証を行うために、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の評価項目における信頼係数を97.5%とした。型特異性及び病変特異性評価項目については、目的が推定であるため、95%CIを表示した。
被験者は該当する各カテゴリーに各1回カウントされている。同一の被験者が複数のカテゴリーに含まれることがある。
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。
n = 当該集団において、Month7以降に、1回以上の来院を行った被験者数。
NA = ワクチン予防効果及び信頼区間を計算せず。
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス。

[資料5.3.5.1.5: P013V1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

本試験の主な結論は次のとおりであった：

- (1) 16～24歳の女性に対する V501の予防的接種は、以下に関して極めて有効である。
 - 1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防すること。
 - 2) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2、CIN 3又は AIS の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌を予防する。
- (2) これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れる。
性器周辺部病変の評価項目に関する本試験の結果は[2.7.3F.2.2項]に記述する。

2.4 第Ⅲ相有効性試験（015試験）

（海外適応拡大申請[2.7.3C.2.4項]に追加情報を記載）

015試験[資料5.3.5.1.8: P015V2]は、16～23歳の女性において V501の安全性、免疫原性及び HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に対する効果を検討する無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、国際共同、有効性試験であり、13カ国の90施設において16～26歳の健康女性を対象として12,167例を組み入れた。

適格な被験者を V501又はプラセボを Day 1、Month 2及び Month 6に3回接種する群に1：1の割付け比で無作為に割り付けた。Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 24、Month 36及び Month 48に、Pap テスト、HPV DNA 検査用の子宮頸部及び膣の検体採取及び詳細な性器視診（治験実施計画書改訂番号015-01へ改訂後）を実施した。Pap テストによる選別アルゴリズムの適用を義務付け、それに基づいて被験者はコルポスコピーを行った。根治療法の適用は、治験実施計画書に定められた指針に基づいて決定した。コルポスコピーで異常が観察された部分並びに治験担当医師が HPV との因果関係を「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定した又は診断が定かでない性器周辺部病変はすべて生検した。病変のすべての形態学的特徴及びすべての解剖学的部位がカバーされるように生検を行うこととした。すべての生検検体について、評価項目判定のためにワクチンに含まれる HPV 型の有無を PCR で検査し、本プログラムの病理審査委員会が組織診断を行った。

本試験の主要評価項目は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌の発生率であった。検討した他の評価項目は、(1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌、(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は膣癌の複合発生率であった。

次の2つの解析を計画した。(1) 中間解析—治験実施計画書では、評価項目に該当するイベントが PPE 解析対象集団に19例以上認められた時点で中間解析を実施することとしていた。(2) 最終解析—治験実施計画書では、評価項目に該当するイベントが PPE 解析対象集団に29例以上認められた時点で有効性の主要解析を実施することとした（4年間の追跡期間の終了時期に、この29例が集積されると予測した）。治験実施計画書では、本試験が中間解析の時点で統計的な試験の成功基準を満たせば、米国本社のコーディネーティングセンターに対して盲検性を解除し、中間解析の試験成績に基づいて V501の有効性を推測することとした。以下に示すように、本試験は中間解析の時点で統計的な成功基準を満たした。

PPE 解析対象集団における HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は浸潤性子宮頸癌の複合発生率に関して、治験実施計画書に定められた中間解析の時点に実施した V501の有効性の主要解析では、100%のワクチン予防効果が認められた。これは、多重性を調整した有意水準 $\alpha = 0.0102$ （片側）に対して統計的に有意であった（ $P < 0.001$ ）。この結果から、V501の3回接種が、HPV 16型及び18型に対して組入れ時に血清抗体反応陰性、組入れから接種完了後1ヵ月まで PCR 陰性を示す被験者において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は浸潤性子宮頸癌の発生を予防するのに有効であるという結論が導かれた。

MITT-2解析対象集団におけるワクチン予防効果は、PPE 解析対象集団における主要解析結果の安定性を示すものである。MITT-2解析対象集団の解析で HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS が認められた14例中、1例が V501群、13例がプラセボ群の被験者であった。これらのデータは、CIN 2/3又は AIS の原因となる HPV 16型及び18型感染に関する効果が、3回接種の実施期間中から現れることを示唆している。

V501は MITT-3解析対象集団においても、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発生率に関して有効性を示したが、他の集団に比べてそのワクチン予防効果は低かった。MITT-2解析対象集団と比較して、MITT-3解析対象集団ではさらに141例の被験者（V501群66例、プラセボ群75例）に、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS のイベントが認められた。これらのイベントの大多数は、組入れ時に HPV 16型 PCR 陽性又は HPV 18型 PCR 陽性を示した被験者に生じた。

PPE 解析対象集団における HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関して、有効性の中間解析結果を HPV 型及び病変のタイプ別に[表2.7.3A: 11]に示す。MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団については、それぞれ[2.7.3A 付録: 7]及び[2.7.3A 付録: 8]に、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する有効性解析結果を HPV 型及び病変のタイプ別に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 11 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性主要解析
－PPE 解析対象集団（015試験）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 10]において情報が更新されている）

評価項目	V501群 (N=6,082)				プラセボ群 (N=6,075)				予防効果 (%)	CI†	P値‡
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	5,301	0	7,435.1	0.0	5,258	21	7,385.5	0.3	100.0	(75.8, 100.0)	< 0.001
HPVの型別											
HPV 16型に関連	4,552	0	6,407.9	0.0	4,405	16	6,215.7	0.3	100.0	(74.8, 100.0)	
HPV 18型に関連	5,051	0	7,083.2	0.0	4,968	8	6,980.2	0.1	100.0	(42.3, 100.0)	
HPVの病変別											
CIN 2	5,301	0	7,435.1	0.0	5,258	15	7,386.3	0.2	100.0	(72.3, 100.0)	
CIN 3又はAIS	5,301	0	7,435.1	0.0	5,258	16	7,386.5	0.2	100.0	(74.2, 100.0)	
子宮頸癌	5,301	0	7,435.1	0.0	5,258	0	7,387.4	0.0	NA	NA	
† 多重性の調整並びに、中間解析及び試験完了の解析において、全体の第一種の過誤を0.025（片側）に抑えるため、HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に関する主要解析の信頼係数を97.96%とした。型特異性及び病変特異性評価項目については、目的が推定であるため、95%CIを表示した。											
‡ P<0.0102（片側）は、ワクチン予防効果の信頼区間の下限が0%以上であることに対応し、ワクチンが当該の評価項目において有効であるという結論を支持するものである。被験者は該当する各カテゴリーに各1回カウントされている。同一の被験者が複数のカテゴリーに含まれることがある。											
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。											
n = 当該集団において、Month 7以降に、1回以上の来院を行った被験者数。											
NA = ワクチンの有効性及び信頼区間の算出せず。											
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、PPE = Per-Protocol Efficacy、HPV = ヒトパピローマウイルス。											

[資料5.3.5.1.8: P015V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

中間解析に基づく本試験の主な結論は次のとおりであった。(1) 16～26歳の女性に対する V501 の予防的な3回接種は、以下に関して極めて有効である。1) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2、CIN 3、AIS の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した浸潤性子宮頸癌を予防する。2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防する。(2) これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れる。

性器周辺部病変の評価項目に関する本試験の結果は[2.7.3F.2.2項]に記述する。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

試験対象集団の定義は[2.7.3A.1.5.1項]に示した。

各種の試験対象集団を[図2.7.3A: 2]に示す。また、有効性解析対象集団に含まれた被験者の内訳を治験薬接種群別に[表2.7.3A: 13]に示す。

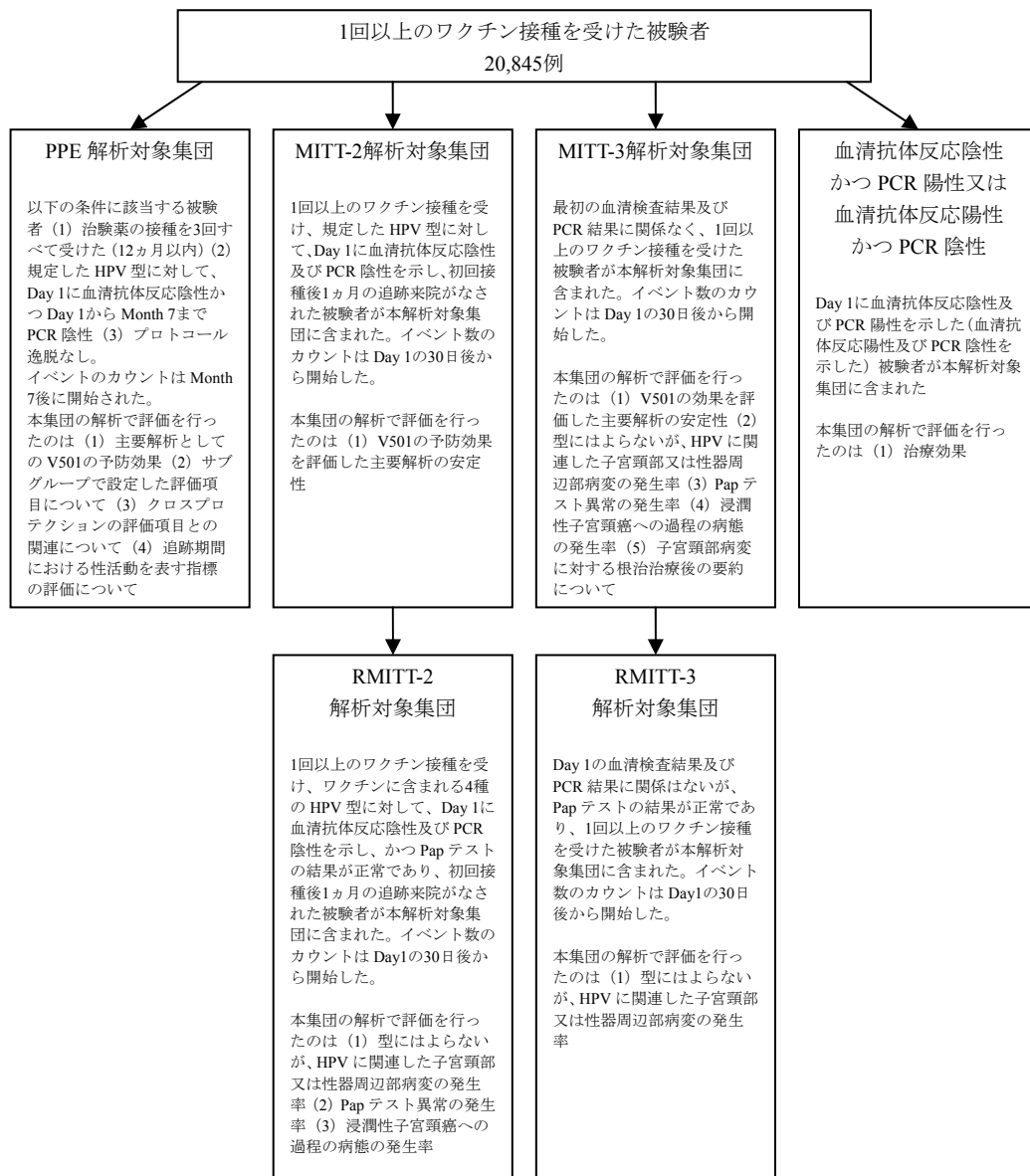


図2.7.3A: 2 臨床的有効性で用いている解析対象集団の解説

(005試験[†]、007試験、013試験、015試験及び併合解析)

MITT = Modified intention-to-treat、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPE = Per-Protocol Efficacy、Pap = パパニコロー。

[†] 005試験は HPV16型に関連した子宮頸部病変の評価項目についてのみ含まれた。

3.1.1 被験者の内訳

（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.1.1項]に追加情報を記載）

3回のワクチン接種は Day 1、Month 2及び Month 6に実施した。連続した3回のワクチン接種に対する免疫応答は、Month 6に行う3回目接種の約1ヵ月後にピークに達するとの考えから、Month 7の来院までを含む期間をワクチン接種期間と定義した。有効性の追跡期間には Month 7後のすべての来院が含まれる。

005試験、007試験、013試験及び015試験の合計で20,887例の被験者を組み入れた。これには、013試験のサブスタディである012試験の中で、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した304例が含まれる。ベースラインの要約はいずれも、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種者を含めたものである。無作為割付けを行った被験者数、ワクチンを接種した被験者数、ワクチン接種期間を完了又は中止した被験者数、有効性の追跡期間を完了又は中止した被験者数を接種群別に[表 2.7.3A: 12]に要約する。全体で、被験者の95%がワクチン接種期間を完了した。ワクチン接種期間を完了した被験者の割合は、V501群とプラセボ群とで同様であった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン群ではワクチン接種期間を完了した被験者の割合が低かった。これは、005試験における試験完了率の低さによるところが大きかった（同試験は米国本社初の大規模な HPV L1 VLP ワクチンの試験であり、被験者の脱落を防ぐ手段がまだ導入されていなかった）。

有効性解析対象集団全体で、同意の撤回又は有害事象のために試験を中止した被験者はわずかであった。

013試験及び015試験は海外初回申請以降も継続された。そのため、海外初回申請時には多数の被験者が有効性の追跡期間を継続中であった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 12 被験者の内訳（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 12]において情報が更新されている）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者							1547	
無作為化	9087		1508		10292		20887	
ワクチン接種回数:								
1 回	9075	(99.9)	1497	(99.3)	10273	(99.8)	20845	(99.8)
2 回	8926	(98.2)	1390	(92.2)	10063	(97.8)	20379	(97.6)
3 回	8813	(97.0)	1312	(87.0)	9890	(96.1)	20015	(95.8)
4 回	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
5 回	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
ワクチン接種期間（Day 1～Month 7）								
組入れ	9075		1497		10273		20845	
完了 [†]	8754	(96.5)	1283	(85.7)	9837	(95.8)	19874	(95.3)
中止	321	(3.5)	214	(14.3)	436	(4.2)	971	(4.7)
長期追跡調査を行った [‡]	39	(0.4)	0	(0.0)	27	(0.3)	66	(0.3)
臨床症状の有害事象	2	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.0)
その他の理由	25	(0.3)	0	(0.0)	5	(0.0)	30	(0.1)
妊娠	12	(0.1)	0	(0.0)	14	(0.1)	26	(0.1)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 12 被験者の内訳（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 12]において情報が更新されている）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
長期追跡調査を行わなかった §	282	(3.1)	214	(14.3)	409	(4.0)	905	(4.3)
臨床症状の有害事象	8	(0.1)	4	(0.3)	11	(0.1)	23	(0.1)
追跡不能	94	(1.0)	94	(6.3)	158	(1.5)	346	(1.7)
転居	27	(0.3)	1	(0.1)	31	(0.3)	59	(0.3)
その他の理由	11	(0.1)	17	(1.1)	14	(0.1)	42	(0.2)
妊娠	3	(0.0)	19	(1.3)	16	(0.2)	38	(0.2)
治験実施計画書からの逸脱	3	(0.0)	22	(1.5)	17	(0.2)	42	(0.2)
同意の撤回	136	(1.5)	57	(3.8)	162	(1.6)	355	(1.7)
追跡期間（Month 7の後）								
登録	8783		1283		9846		19912	
完了	239	(2.7)	835	(65.1)	1078	(10.9)	2152	(10.8)
継続中	8431	(96.0)	282	(22.0)	8456	(85.9)	17169	(86.2)
中止	113	(1.3)	166	(12.9)	312	(3.2)	591	(3.0)
臨床症状の有害事象	3	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.1)	8	(0.0)
追跡不能	54	(0.6)	71	(5.5)	121	(1.2)	246	(1.2)
転居	12	(0.1)	7	(0.5)	17	(0.2)	36	(0.2)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 12 被験者の内訳（その3）

（005試験、007試験、013試験及び015試験）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 12]において情報が更新されている）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
その他の理由	4	(0.0)	11	(0.9)	25	(0.3)	40	(0.2)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
治験実施計画書からの逸脱	0	(0.0)	1	(0.1)	2	(0.0)	3	(0.0)
同意の撤回	40	(0.5)	76	(5.9)	141	(1.4)	257	(1.3)
[†] 3回の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期追跡調査を行った被験者数。 [‡] 3回以下の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期追跡調査を行った被験者数。 [§] Month 7又はそれ以前に中止した被験者のうち、長期追跡期間を行わなかった被験者数。 内訳の%はそれぞれの期間に組み入れられた被験者数に基づいて算出された。 HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子								

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.2 被験者の詳しい内訳

有効性の主要解析は Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析対象集団を対象とした。有効性解析対象集団に含まれた被験者及び除外された被験者の詳しい内訳をワクチン接種群別に[表2.7.3A: 13]に示す。

全体として、ワクチンに含まれる HPV 型別にみると、66～75%の被験者が対応する PPE 解析に含まれた。最も多かった除外理由は、当該 HPV 型に対する陽性であった。除外理由は接種群間で偏りはなかった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 13 接種群別の有効性解析対象集団に含まれた被験者の内訳（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N=9,087) n	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N=1,508) n	プラセボ群 (N=10,292) n	合計 (N=20,887) n	除外カテゴリーに該当する 解析対象集団	
					PPE	MITT-2
1回以上の接種を受けた被験者数 [†]	9,075	1,497	10,273	20,845		
PPE解析対象集団に含まれない						
HPV 6型及び11型 [‡]	2,109	N/A	2,183	4,292		
HPV 16型	2,393	514	3,008	5,915		
HPV 18型 [‡]	1,626	N/A	1,692	3,318		
PPE解析対象集団に含まれる						
HPV 6型及び11型 [‡]	6,966	N/A	6,892	13,858		
HPV 16型	6,682	983	7,265	14,930		
HPV 18型 [‡]	7,449	N/A	7,383	14,832		
除外理由 [§]						
治験実施計画書からの逸脱	583	213	743	1,539	x	
間違って無作為化された	7	3	7	17	x	
すでに他の臨床試験に参加していた	0	0	2	2	x	
1回以上登録された	1	1	0	2	x	
間違った治験薬又は用量	29	6	33	68	x	
不完全な一連のワクチン接種	262	185	383	830	x	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 13 接種群別の有効性解析対象集団に含まれた被験者の内訳（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N=9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N=1,508)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,887)	除外カテゴリーに該当する 解析対象集団	
					PPE	MITT-2
	n	n	n	n		
治験薬以外の接種を受けた	96	16	102	214	x	
免疫抑制薬、IgG又は血液製剤の接種を受けた	89	7	100	196	x	
免疫障害の既往	6	0	7	13	x	
尖圭コンジローマの既往又はDay 1に尖圭コンジローマを発生 [¶]	2	0	3	5	x	
ワクチン保存温度の逸脱	40	0	38	78	x	
一連のワクチン接種が12ヵ月以内に未完了 [#]	75	5	95	175	x	
試験前に子宮頸部切除手術	3	0	0	3	x	
臀部に接種を受けた被験者	0	0	1	1	x	
二つの頸部を持つ被験者	2	0	1	3	x	
早期に非盲検化された被験者	5	1	2	8	x	
Day 1の血清検体又は検査結果紛失	9	0	9	18	x	x
Day 1の血清検体が規定期限日を逸脱	12	3	7	22	x	x
Day 1のスワブ検体又は検査結果紛失	176	18	145	339	x	x
Day 1のスワブ検体が規定期限日を逸脱	3	0	4	7	x	x
Month 3のスワブ検体又は検査結果紛失 [¶]	148	18	170	336	x	
Month 7のスワブ検体又は検査結果紛失 [#]	232	46	217	495	x	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 13 接種群別の有効性解析対象集団に含まれた被験者の内訳（その3）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N=9,087) n	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N=1,508) n	プラセボ群 (N=10,292) n	合計 (N=20,887) n	除外カテゴリーに該当する解析対象集団	
					PPE	MITT-2
Month 7のスワブ検体が規定期限日を逸脱 [†] HPV 6型及び11型に対して陽性 ^{‡,††}	169	30	200	399	x	
Day 1	1,092	N/A	1,099	2,191	x	x
Month 7以前	1,214	N/A	1,333	2,547	x	
HPV 16型に対して陽性 ^{††}						
Day 1	1,439	261	1,679	3,379	x	x
Month 7以前	1,537	284	2,029	3,850	x	
HPV 18型に対して陽性 ^{‡,††}						
Day 1	574	N/A	572	1,146	x	x
Month 7以前	655	N/A	773	1,428	x	

[†] 一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析集団から除外された。
[‡] 005試験は、HPV 6型、11型及び18型に関連した評価項目の解析に貢献しないため計算に含まれない。
[§] 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみカウントしている。同一の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがありうる。
^{||} ワクチン接種試験の21日前又は14日後以内に接種を受けた生ワクチン又はワクチン接種試験の14日以内に接種を受けた不活性化又は組み換えワクチンを含む。
[¶] 013試験のみに適応する。
[#] 全3回の接種を受けた被験者。
^{††} それぞれのHPV型の解析対象集団のみに適応する。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為化割付けされた被験者数、n = それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数。
N/A = HPV 6型、11型及び18型に関連した評価項目において解析されていない被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、IgG = Immunoglobulin G、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.3 ベースラインの被験者特性

接種群別にみた被験者特性の要約を[表2.7.3A: 14]に示す。被験者は大部分が白人で、喫煙経験のない人が多数を占めた。HPV 16型 L1 VLP ワクチンの被験者は大部分が米国で組み入れられた。

PPE 解析対象集団における接種群別の被験者特性は[2.7.3A 付録: 9]に要約する。地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた接種群別の被験者特性はそれぞれ[2.7.3A 付録: 10]、[2.7.3A 付録: 11]、[2.7.3A 付録: 12]及び[2.7.3A 付録: 13]に要約する。PPE 解析対象集団と有効性解析対象集団全体とを比べて、被験者特性はおおむね同様であった。被験者特性はまた、全地域において接種群間でおおむねバランスが取れていた。いずれの接種群とも、各地域の被験者の人種的背景は、その地域の人種的構成を反映していた。ヨーロッパ及び北アメリカで組み入れた被験者は大部分が白人であった。ラテンアメリカで組み入れた被験者は大部分がヒスパニック系又は白人であった。「その他」のカテゴリーに入ったラテンアメリカの被験者はおおむね、自身をヒスパニック系とアメリカ先住民の両方の子孫と分類した人であると思われる。アジア太平洋で組み入れた被験者は大部分がアジア人であった。

表2.7.3A: 14 ワクチン接種群別の被験者特性の要約－有効性解析対象集団（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
性別				
女性	9,087 (100)	1,508 (100)	10,292 (100)	20,887 (100)
年齢（歳）				
平均	20.0	20.1	20.0	20.0
標準偏差	2.0	1.7	2.0	2.0
中央値	20	20	20	20
範囲	15 to 26	16 to 25	13 to 26	13 to 26
体重（kg）				
平均	61.4	65.4	62.0	62.0
標準偏差	12.2	15.2	12.4	12.6
中央値	60	62	60	60
範囲	36 to 161	29 to 162	33 to 146	29 to 162
BMI [†]				
平均	22.9	24.1	23.1	23.1
標準偏差	4.1	5.4	4.2	4.3
中央値	22	23	22	22
範囲	15 to 79	3 to 61	15 to 60	3 to 79
人種				
アジア人	309 (3.4)	96 (6.4)	384 (3.7)	789 (3.8)
黒人	332 (3.7)	99 (6.6)	526 (5.1)	957 (4.6)
ヒスパニック系アメリカ人	1,136 (12.5)	182 (12.1)	1,236 (12.0)	2,554 (12.2)
アメリカ先住民	13 (0.1)	11 (0.7)	26 (0.3)	50 (0.2)
白人	6,400 (70.4)	1,089 (72.2)	7,211 (70.1)	14,700 (70.4)
その他	897 (9.9)	31 (2.1)	909 (8.8)	1,837 (8.8)
地域				
アジア太平洋	349 (3.8)	46 (3.1)	353 (3.4)	748 (3.6)
ヨーロッパ	4,557 (50.1)	68 (4.5)	4,556 (44.3)	9,181 (44.0)
ラテンアメリカ	2,800 (30.8)	71 (4.7)	2,795 (27.2)	5,666 (27.1)
北アメリカ	1,381 (15.2)	1,323 (87.7)	2,588 (25.1)	5,292 (25.3)

表2.7.3A: 14 ワクチン接種群別の被験者特性の要約－有効性解析対象集団（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
喫煙状態				
喫煙者	2,418 (26.6)	372 (24.7)	2,780 (27.0)	5,570 (26.7)
元喫煙者	647 (7.1)	203 (13.5)	907 (8.8)	1,757 (8.4)
喫煙経験なし	6,018 (66.2)	919 (60.9)	6,593 (64.1)	13,530 (64.8)
未記載又は不明	4 (0.0)	14 (0.9)	12 (0.1)	30 (0.1)
[†] BMIは「体重(kg)/身長(m) ² 」として算出された。 %は100*(n/N)として算出された。 N = 無作為化された被験者数。 n = 各カテゴリーに分類された被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。				

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

3.1.4 組入れ時の年齢分布

無作為割付けを行った全被験者の組入れ時の年齢分布を[図2.7.3A: 3]に示す。被験者の大部分が16～23歳であった。

各試験に組み入れた年齢別の被験者数を[表2.7.3A: 15]に示す。

年齢カテゴリー及び男女別にみた被験者数は[2.7.3A 付録: 14]に要約する。

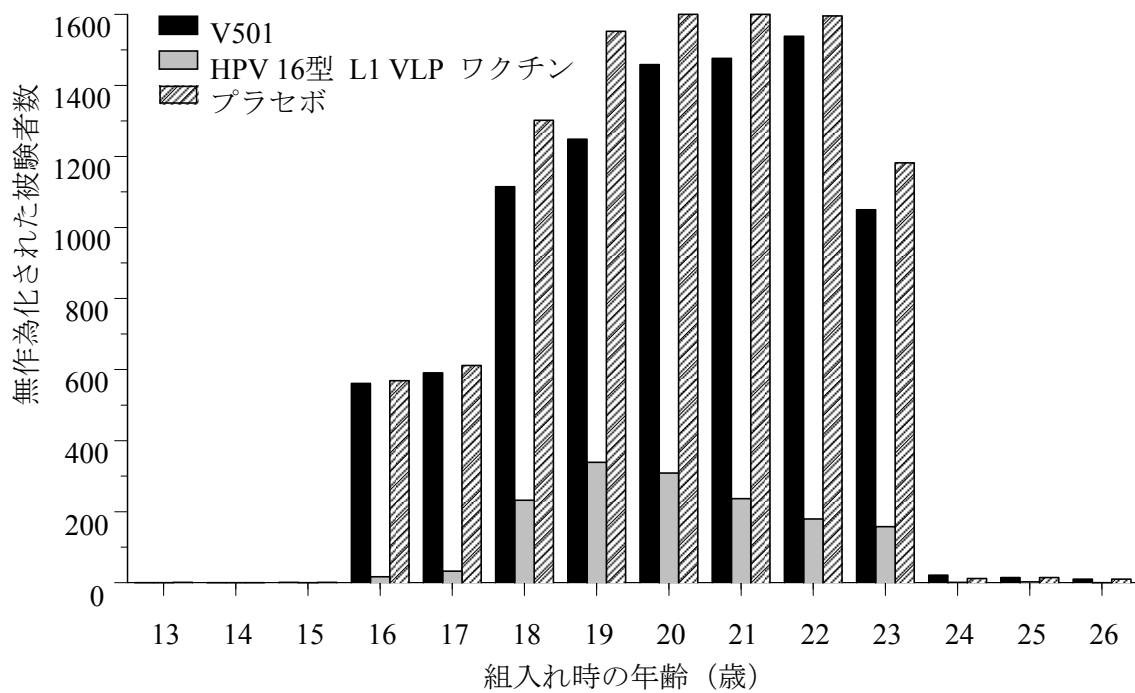


図2.7.3A: 3 組入れ時の年齢分布—有効性解析対象集団
(005試験、007試験、013試験及び015試験)

HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。

[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5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 15 組入れ時の年齢分布－有効性解析対象集団
(005試験、007試験、013試験及び015試験)

治験実施計画書番号	年齢別の組み入れられた被験者数（歳）													
	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
005	0	0	0	25	35	384	571	481	375	278	239	1	2	0
007	0	0	0	5	14	97	112	102	86	77	57	0	0	0
013	0	0	0	122	222	714	943	1073	1007	909	752	4	0	0
015	0	0	2	995	964	1448	1508	1846	1936	2042	1337	29	30	20

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]

3.1.5 性的因子の分布

性経験歴：組入れ時の性経験歴を接種群別に[表2.7.3A: 16]に要約する。性的初体験時の平均年齢は16.7歳であった。75%以上の被験者は、Day 1においてこれまでの性交渉の相手が3人以下であると報告した。性経験歴プロファイルは接種群間で同様であったが、Day 1においてこれまでの性交渉の相手が5人以上である被験者の割合は例外的に、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群で大幅に高かった。これは、005試験ではこれまでの性交渉の相手が5人以上である女性の組入れを認めたのに対し、他の後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験ではそれを認めなかったためである。

PPE 解析対象集団における接種群別にみた組入れ時の性経験歴は[2.7.3A 付録: 15]に要約する。地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた組入れ時の性経験歴は、それぞれ[2.7.3A 付録: 16]、[2.7.3A 付録: 17]、[2.7.3A 付録: 18]、[2.7.3A 付録: 19]に接種群別に要約する。有効性解析対象集団全体に含まれる PPE 解析対象集団及び地域的部分集団の性経験歴プロファイルは、有効性解析対象集団全体のそれとおおむね同様であった。

組入れ時の婦人科歴：組入れ時の婦人科歴を接種群別に[表2.7.3A: 17]に要約する。

全体で11.3%の被験者が婦人科処置の経験ありと報告した。最も多く報告された処置は外陰／膣手術（おおむね、出産に関連した損傷によるものと思われる）であった。合計22.0%の被験者が子宮頸部及び膣の感染症又は性感染症の既往を報告した。最も多く報告された感染症は膣カンジダ症であった。婦人科歴プロファイルは接種群間でおおむね同様であった。

PPE 解析対象集団における接種群別にみた組入れ時の婦人科歴を[2.7.3A 付録: 20]に要約する。地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた組入れ時の婦人科歴は、それぞれ[2.7.3A 付録: 21]、[2.7.3A 付録: 22]、[2.7.3A 付録: 23]及び[2.7.3A 付録: 24]に接種群別に要約する。PPE 解析対象集団の婦人科歴プロファイルは、有効性解析対象集団全体でみられるものとおおむね同様であった。地域間では婦人科歴に関して大きな差が認められた。ラテンアメリカの被験者は、主として膣／外陰手術（おおむね、分娩中に被った損傷の修復のためのものと思われる）の施行率が高いために、婦人科処置歴を報告した割合が他の地域より高かった。ラテンアメリカの被験者は、他の地域の被験者に比べて子宮頸部及び膣の感染症又は性感染症の既往を報告した割合が高かった。

Day 1における HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症（STD）：Day 1における HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症（STD）の有病率を接種群別に[表2.7.3A: 18]に要約する。クラミジア感染症及び淋疾の罹患の割合は接種群間で同等であった。005試験では膣カンジダ症の検査をルーチンに行うように規定したため、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群では Day 1における膣カンジダ症の有病率が他の接種群に比べて高くなった。

PPE 解析対象集団における接種群別にみた Day 1の HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び STD の有病率を[2.7.3A 付録: 25]に要約する。地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた Day 1の HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び STD の有病率は、それぞれ[2.7.3A 付録: 26]、[2.7.3A 付録: 27]、[2.7.3A 付録: 28]及び[2.7.3A 付録: 29]に接種群別に要約する。PPE 解析対象集団におけるクラミジア感染症及び淋疾の有病率は、有効性解析対象集団全体でみられる有病率と同様であった。地域間ではこの有病率に差が認められた。ラテンアメリカ

カでは、クラミジア感染症及び淋疾の有病率はそれぞれ6.7%及び0.6%であったのに対して、他の地域における有病率は最も高い地域でそれぞれ3.1%及び0.4%であった。

妊娠歴：Day 1における妊娠歴を接種群別に[表2.7.3A: 19]に要約する。PPE 解析対象集団における接種群別にみた組入れ時の妊娠歴は[2.7.3A 付録: 30]に要約する。大部分の被験者は出産未経験者であった。有効性解析対象集団全体においても、PPE 解析対象集団においても、妊娠の既往を報告した被験者の割合は接種群間で同様であった。005試験に組み入れた被験者では、後期胎児死亡、子宮外妊娠及び人工妊娠中絶に関する情報が収集されなかったため、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群はこれらの項目が不明となった被験者の割合が高かった。

地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた組入れ時の妊娠歴は、それぞれ[2.7.3A 付録: 31]、[2.7.3A 付録: 32]、[2.7.3A 付録: 33]及び[2.7.3A 付録: 34]に接種群別に要約する。地域間では妊娠歴に関して大きな差が認められた。ラテンアメリカの被験者は、他の地域で組み入れた被験者に比べて過去の妊娠を報告した割合が大幅に高かった。ラテンアメリカの被験者はさらに、他の地域で組み入れた被験者に比べて、複数の妊娠歴を報告する割合が大幅に高かった。

Day 1における避妊法の使用状況：1回目接種の来院前に特定の避妊法（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を用いていた被験者の例数及び割合を[表2.7.3A: 20]に要約する。また、PPE 解析対象集団において1回目接種の来院前に特定の避妊法（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を用いていた被験者の例数及び割合を[2.7.3A 付録: 35]に要約する。

Day 1時点で最も多く用いられていた避妊法はホルモン避妊薬であり、次いでバリア法、行動的避妊法の順であった。有効性解析対象集団全体においても、PPE 解析対象集団においても、Day 1時点で特定カテゴリーの避妊法を用いていた被験者の割合は接種群間でおおむね同様であった。

1回目接種の来院前に特定の避妊法（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を用いていた被験者の例数及び割合について、地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別の要約をそれぞれ[2.7.3A 付録: 36]、[2.7.3A 付録: 37]、[2.7.3A 付録: 38]及び[2.7.3A 付録: 39]に示す。地域間では被験者による避妊法の使用状況に差が認められた。ヨーロッパの被験者は、ホルモン避妊薬の使用を報告した割合が最も高かった。子宮内器具の使用者はほとんどがラテンアメリカの被験者であった。

まとめ－性的因子の分布：Day 1における性的因子の分布プロファイルは、V501群とプラセボ群とでおおむね同様であった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン群における性的因子の分布が他の接種群と異なっていた部分は、005試験で用いた組入れ／除外基準が他の有効性試験とはやや異なることによるものであった。性的因子の分布に関する地域的なばらつきは試験参加集団に多様性をもたらした。これにより、認可後に V501が接種されると予測される幅広いカテゴリーの被験者において、その有効性を評価することが可能となった。

表2.7.3A: 16 接種群別の組入れ時の性的経歴の要約－有効性解析対象集団
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
組入れ時に性的経歴データのある被験者	9,084	1,503	10,286	20,873
未経験者	517 (5.7)	78 (5.2)	615 (6.0)	1,210 (5.8)
経験者	8,567 (94.3)	1,425 (94.5)	9,671 (94.0)	19,663 (94.1)
経験のある被験者の性的初体験の年齢 (歳)				
平均	16.7	16.9	16.7	16.7
標準偏差	1.9	1.8	1.9	1.9
中央値	17	17	17	17
範囲	5 to 25	6 to 23	4 to 26	4 to 26
経験のある被験者の組入れ時における これまでの性交渉の相手（男性又は女性）の数				
不明	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
1	2,929 (34.2)	384 (26.9)	3,217 (33.3)	6,530 (33.2)
2	2,210 (25.8)	302 (21.2)	2,465 (25.5)	4,977 (25.3)
3	1,798 (21.0)	297 (20.8)	1,966 (20.3)	4,061 (20.7)
4	1,519 (17.7)	260 (18.2)	1,731 (17.9)	3,510 (17.9)
5人以上	111 (1.3)	182 (12.8)	289 (3.0)	582 (3.0)
中央値	2	3	2	2
経験のある被験者の試験開始6ヵ月以内の 新たな性交渉相手（男性又は女性）の数				
不明	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
0	5,990 (69.9)	944 (66.2)	6,604 (68.3)	13,538 (68.9)
1	2,196 (25.6)	408 (28.6)	2,578 (26.7)	5,182 (26.4)
2	307 (3.6)	65 (4.6)	381 (3.9)	753 (3.8)
3	50 (0.6)	5 (0.4)	76 (0.8)	131 (0.7)
4	12 (0.1)	1 (0.1)	17 (0.2)	30 (0.2)
5人以上	11 (0.1)	2 (0.1)	13 (0.1)	26 (0.1)

%は100* (n／組入れ時に性的経歴のあった被験者数) として算出された。
N = 無作為化された被験者数。
n = 各カテゴリーに分類された被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

表2.7.3A: 17 接種群別の組入れ時の婦人科歴－有効性解析対象集団（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
子宮頸部、膣部、外陰部の外科処置の 経験				
すべての婦人科処置	1,111 (12.2)	86 (5.7)	1,171 (11.4)	2,368 (11.3)
妊娠中絶	48 (0.5)	0 (0.0)	72 (0.7)	120 (0.6)
バルトリン腺膿瘍摘出	2 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
帝王切開	294 (3.2)	5 (0.3)	295 (2.9)	594 (2.8)
子宮頸部外科手術	18 (0.2)	0 (0.0)	17 (0.2)	35 (0.2)
コルポスコピー	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
妊娠合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
出産	6 (0.1)	2 (0.1)	12 (0.1)	20 (0.1)
子宮頸管拡張及び吸引	160 (1.8)	9 (0.6)	157 (1.5)	326 (1.6)
子宮頸管内搔爬術	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
不特定の性器手術	14 (0.2)	54 (3.6)	52 (0.5)	120 (0.6)
卵巣又は卵管手術	25 (0.3)	2 (0.1)	31 (0.3)	58 (0.3)
尿道手術	1 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
膣部又は外陰部手術	630 (6.9)	16 (1.1)	626 (6.1)	1,272 (6.1)
生殖管感染又は性感染症の病歴				
すべての生殖管感染又は性感染症	1,978 (21.8)	346 (22.9)	2,276 (22.1)	4,600 (22.0)
細菌性膣症	435 (4.8)	125 (8.3)	549 (5.3)	1,109 (5.3)
トラコーマクラミジア	523 (5.8)	76 (5.0)	586 (5.7)	1,185 (5.7)
真菌感染	1 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
陰部ヘルペス	54 (0.6)	36 (2.4)	89 (0.9)	179 (0.9)
淋疾	34 (0.4)	18 (1.2)	35 (0.3)	87 (0.4)
婦人科感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.1)	4 (0.0)	5 (0.0)
A 型肝炎	12 (0.1)	0 (0.0)	11 (0.1)	23 (0.1)
B 型肝炎	3 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	10 (0.0)
C 型肝炎キャリアー	2 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	5 (0.0)
口唇ヘルペス	11 (0.1)	2 (0.1)	15 (0.1)	28 (0.1)
単純ヘルペス	5 (0.1)	1 (0.1)	7 (0.1)	13 (0.1)

表2.7.3A: 17 接種群別の組入れ時の婦人科歴－有効性解析対象集団（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HIV感染	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
HPV感染	30 (0.3)	49 (3.2)	89 (0.9)	168 (0.8)
HTLV-1抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
HTLV-2抗体陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
伝染性軟属腫	3 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	6 (0.0)
骨盤内感染	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
梅毒	5 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)	6 (0.0)
膣カンジダ症	652 (7.2)	94 (6.2)	680 (6.6)	1,426 (6.8)
膣部又は外陰部膿瘍	3 (0.0)	0 (0.0)	5 (0.0)	8 (0.0)
膣部トリコモナス症	26 (0.3)	20 (1.3)	41 (0.4)	87 (0.4)
外陰部膣炎	20 (0.2)	0 (0.0)	16 (0.2)	36 (0.2)
その他	547 (6.0)	28 (1.9)	516 (5.0)	1,091 (5.2)
その他の婦人科病歴				
その他すべての婦人科病歴	29 (0.3)	24 (1.6)	62 (0.6)	115 (0.6)
良性子宮頸部腫瘍	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
外陰の良性新生物	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮頸部障害	3 (0.0)	1 (0.1)	5 (0.0)	9 (0.0)
子宮頸部病変	1 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)	5 (0.0)
女性生殖器障害	2 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
陰唇病変	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
生殖器病変	3 (0.0)	19 (1.3)	30 (0.3)	52 (0.2)
性器潰瘍形成	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
妊娠初期の出血	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
分娩開始切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
妊娠中毒症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮頸部潰瘍	13 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.1)	22 (0.1)
膣障害	3 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	4 (0.0)
膣病変	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	3 (0.0)
外陰部障害	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)	4 (0.0)

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 17 接種群別の組入れ時の婦人科歴－有効性解析対象集団（その3）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
外陰部病変	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
女性外陰部潰瘍	1 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.0)	4 (0.0)
%は100*(n/N)として算出された。 N = 無作為化された被験者数。 n = 各カテゴリーに分類された被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。				

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 18 接種群別の Day 1の HPV でない子宮頸部、膣部感染（CVI）及び性感染症（STD）の有病率－有効性解析対象集団
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
ベースライン有病率合計				
すべてのHPVでないCVI又はSTD	486/9,087 (5.3)	615/1,508 (40.8)	1,064/10,292 (10.3)	2,165/20,887 (10.4)
必須検査				
クラミジア	381/8,939 (4.3)	53/1,488 (3.6)	412/10,107 (4.1)	846/20,534 (4.1)
淋疾	35/6,764 (0.5)	6/1,490 (0.4)	27/7,934 (0.3)	68/16,188 (0.4)
疑われる場合に実施された検査 [†]				
細菌性膣症	23/9,087 (0.3)	76/1,508 (5.0)	91/10,292 (0.9)	190/20,887 (0.9)
B型肝炎 [‡]	10/9,087 (0.1)	2/1,508 (0.1)	16/10,292 (0.2)	28/20,887 (0.1)
ヘルペス	2/9,087 (0.0)	0/1,508 (0.0)	5/10,292 (0.0)	7/20,887 (0.0)
HIV	1/9,087 (0.0)	0/1,508 (0.0)	0/10,292 (0.0)	1/20,887 (0.0)
梅毒	1/9,087 (0.0)	0/1,508 (0.0)	0/10,292 (0.0)	1/20,887 (0.0)
トリコモナス症	1/9,087 (0.0)	5/1,508 (0.3)	5/10,292 (0.0)	11/20,887 (0.1)
酵母菌	22/9,087 (0.2)	142/1,508 (9.4)	131/10,292 (1.3)	295/20,887 (1.4)

[†] 必須でない検査は、被験者にSTDの症状（膣分泌物や病変など）が現れた場合又は被験者がリスクの高い性行動（性交渉相手が麻薬使用者であったなど）に関与した、新しい性交渉相手があり検査を要求したなどの場合、治験責任医師の裁量により行われた。005試験及び007試験において、細菌性膣症及びトリコモナス症の検査は強制であったが、この要約においては必須でない検査とした。

[‡] B型肝炎検査結果は米国本社の血清アッセイに基づいたものではない。

%は100*(m/n)として算出した。

N = 無作為化された被験者数。

m = Day 1に感染していた被験者数。

必須検査における n = 検査を受けた被験者数。ベースライン有病率及び記載があった場合実施された検査におけるn = 無作為化された被験者数。

HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

表2.7.3A: 19 接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約－有効性解析対象集団（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
過去の妊娠回数				
不明	4 (0.0)	5 (0.3)	6 (0.1)	15 (0.1)
0	7,026 (77.3)	1,261 (83.6)	8,059 (78.3)	16,346 (78.3)
1	1,393 (15.3)	175 (11.6)	1,616 (15.7)	3,184 (15.2)
2	477 (5.2)	47 (3.1)	447 (4.3)	971 (4.6)
3	140 (1.5)	12 (0.8)	117 (1.1)	269 (1.3)
4	44 (0.5)	6 (0.4)	41 (0.4)	91 (0.4)
5	2 (0.0)	1 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.0)
6	1 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.0)
出生回数: 満期 [†]				
不明	70 (3.4)	88 (36.4)	146 (6.6)	304 (6.7)
0	534 (26.0)	119 (49.2)	692 (31.1)	1,345 (29.7)
1	1,091 (53.0)	23 (9.5)	1,059 (47.6)	2,173 (48.0)
2	301 (14.6)	9 (3.7)	284 (12.8)	594 (13.1)
3	56 (2.7)	3 (1.2)	38 (1.7)	97 (2.1)
4	5 (0.2)	0 (0.0)	8 (0.4)	13 (0.3)
出生回数: 早期（37週未満） [†]				
不明	77 (3.7)	89 (36.8)	153 (6.9)	319 (7.0)
0	1,866 (90.7)	149 (61.6)	1,961 (88.1)	3,976 (87.8)
1	108 (5.3)	4 (1.7)	100 (4.5)	212 (4.7)
2	6 (0.3)	0 (0.0)	11 (0.5)	17 (0.4)
3	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.1)	2 (0.0)
自然流産回数（20週未満） [†]				
不明	29 (1.4)	116 (47.9)	144 (6.5)	289 (6.4)
0	1,725 (83.9)	115 (47.5)	1,787 (80.2)	3,627 (80.1)
1	277 (13.5)	8 (3.3)	270 (12.1)	555 (12.3)
2	22 (1.1)	3 (1.2)	22 (1.0)	47 (1.0)
3	2 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.2)	6 (0.1)
4	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
5	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)

表2.7.3A: 19 接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約－有効性解析対象集団（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験）

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
後期死産回数（20週以上） [†]				
不明	80 (3.9)	182 (75.2)	271 (12.2)	533 (11.8)
0	1,958 (95.2)	59 (24.4)	1,925 (86.4)	3,942 (87.1)
1	17 (0.8)	1 (0.4)	31 (1.4)	49 (1.1)
2	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
子宮外妊娠回数 [†]				
不明	80 (3.9)	181 (74.8)	271 (12.2)	532 (11.8)
0	1,967 (95.6)	60 (24.8)	1,945 (87.3)	3,972 (87.8)
1	10 (0.5)	1 (0.4)	11 (0.5)	22 (0.5)
人工妊娠中絶回数 [†]				
不明	18 (0.9)	116 (47.9)	145 (6.5)	279 (6.2)
0	1,595 (77.5)	107 (44.2)	1,653 (74.2)	3,355 (74.1)
1	394 (19.2)	17 (7.0)	394 (17.7)	805 (17.8)
2	39 (1.9)	2 (0.8)	25 (1.1)	66 (1.5)
3	10 (0.5)	0 (0.0)	10 (0.4)	20 (0.4)
4	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
[†] %は過去の妊娠歴が1回以上の被験者数に基づいて算出した。 N = 無作為化された被験者数。 n = 各カテゴリーに分類された被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。				

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 20 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた被験者数（％）

ー005試験、007試験、013試験及び015試験（その1）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目の来院接種日前）

	V501群 (N=9087)		HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N=1508)		プラセボ群 (N=10292)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ワクチン接種を受けた被験者数：	9075		1497		10273	
避妊法使用情報のある被験者	9075		1497		10273	
避妊法使用情報のない被験者	0		0		0	
避妊法使用：						
バリア型 避妊具	2531	(27.9)	555	(37.1)	3001	(29.2)
子宮頸管キャップ	0	(0.0)	1	(0.1)	1	(0.0)
避妊ペッサリー	6	(0.1)	3	(0.2)	14	(0.1)
女性用コンドーム	6	(0.1)	0	(0.0)	4	(0.0)
男性用コンドーム	2517	(27.7)	552	(36.9)	2987	(29.1)
殺精子フォーム	24	(0.3)	0	(0.0)	17	(0.2)
殺精子ゼリー	25	(0.3)	3	(0.2)	21	(0.2)
殺精子フォーム／ゼリー	3	(0.0)	25	(1.7)	32	(0.3)
殺精子剤挿入	0	(0.0)	2	(0.1)	0	(0.0)
膣内避妊用スポンジ	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
行動的避妊法	1477	(16.3)	271	(18.1)	1667	(16.2)
禁欲	1394	(15.4)	262	(17.5)	1572	(15.3)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 20 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた被験者数（%）

ー005試験、007試験、013試験及び015試験（その2）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目の来院接種日前）

	V501群 (N=9087)		HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N=1508)		プラセボ群 (N=10292)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
周期避妊法	55	(0.6)	6	(0.4)	43	(0.4)
膣外射精	50	(0.6)	7	(0.5)	67	(0.7)
ホルモン避妊薬	5342	(58.9)	808	(54.0)	5934	(57.8)
緊急避妊薬（モーニングアフターピル）	18	(0.2)	3	(0.2)	27	(0.3)
ホルモン避妊薬パッチ	27	(0.3)	1	(0.1)	21	(0.2)
埋め込み型避妊薬	62	(0.7)	9	(0.6)	79	(0.8)
注射避妊薬	25	(0.3)	85	(5.7)	106	(1.0)
注射避妊薬の併用	211	(2.3)	9	(0.6)	252	(2.5)
注射避妊薬、プロゲステンのみ	432	(4.8)	18	(1.2)	403	(3.9)
経口避妊薬の併用	4473	(49.3)	673	(45.0)	4907	(47.8)
経口避妊薬の併用、プロゲステンのみ	83	(0.9)	11	(0.7)	124	(1.2)
不明な注射避妊薬	1	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)
不明な経口避妊薬	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
膣内避妊リングとの併用	19	(0.2)	0	(0.0)	18	(0.2)
その他	355	(3.9)	19	(1.3)	371	(3.6)
女性不妊手術	19	(0.2)	3	(0.2)	27	(0.3)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 20 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた被験者数（%）

—005試験、007試験、013試験及び015試験（その3）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目の来院接種日前）

	V501群 (N=9087)		HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N=1508)		プラセボ群 (N=10292)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
子宮内避妊器具	316	(3.5)	16	(1.1)	332	(3.2)
男性不妊手術	20	(0.2)	0	(0.0)	8	(0.1)
無月経	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
授乳	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(0.0)
避妊法なし	19	(0.2)	2	(0.1)	24	(0.2)

%は避妊法使用情報のある被験者数に基づいて算出された。
被験者は2つ以上の避妊法を用いていても、該当するカテゴリーにおいては被験者を1回のみ計数している。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。
N = 無作為化された被験者数。
n = 特定の避妊法を用いた被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.6 Day 1におけるHPV関連病変

Day 1のPapテスト結果を接種群別に[表2.7.3A: 21]に要約する。PPE 解析対象集団における接種群別にみたDay 1のPapテスト結果は[2.7.3A 付録: 40]に要約する。地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみたDay 1のPapテスト結果は、それぞれ[2.7.3A 付録: 41]、[2.7.3A 付録: 42]、[2.7.3A 付録: 43]及び[2.7.3A 付録: 44]に接種群別に要約する。

これらの表に示した集団において、適正なPapテストの結果は大多数が扁平上皮内病変（SIL）陰性であった。最も多く報告されたPapテスト異常はLSILであり、ASC-USがそれに続いた。いずれの集団においても、PapテストでSILを認めた被験者の割合は接種群間で同様であった。アジア太平洋では他の地域と比べて、PapテストでSILを認めた被験者の割合が低かった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 21 接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約－有効性解析対象集団
(005試験、007試験、013試験及び015試験)

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)	プラセボ群 (N = 10,292)	合計 (N = 20,887)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Day 1のPapテスト結果のある被験者数	8,992	1,494	10,174	20,660
Day 1のPap テスト結果 †				
十分でない	161 (1.8)	24 (1.6)	187 (1.8)	372 (1.8)
十分である	8,831 (98.2)	1,470 (98.4)	9,987 (98.2)	20,288 (98.2)
Day 1のPap テスト診断 ‡				
SILに対して陰性	7,813 (88.5)	1,260 (85.7)	8,789 (88.0)	17,862 (88.0)
正常	7,727 (87.5)	1,259 (85.6)	8,707 (87.2)	17,693 (87.2)
反応／修復	86 (1.0)	1 (0.1)	82 (0.8)	169 (0.8)
SILあり	1,018 (11.5)	210 (14.3)	1,198 (12.0)	2,426 (12.0)
ASC-US	398 (4.5)	98 (6.7)	528 (5.3)	1,024 (5.0)
ASC-H	28 (0.3)	1 (0.1)	25 (0.3)	54 (0.3)
LSIL	524 (5.9)	96 (6.5)	585 (5.9)	1,205 (5.9)
HSIL	62 (0.7)	14 (1.0)	55 (0.6)	131 (0.6)
異型腺細胞	6 (0.1)	0 (0.0)	4 (0.0)	10 (0.0)
子宮頸部上皮内腺癌	0 (0.0)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
HPVに関連しない異常	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)

† 十分である又は十分でないの%は、 $100 * (n / \text{Day 1 Papテスト結果のある被験者数})$ として算出された。
‡ Pap診断の%は、 $100 * (n / \text{十分なPapテスト結果の被験者数})$ として算出された。
N = 無作為化された被験者数。
n = 記載された診断又はPapテスト結果がある被験者数。
ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、ASC-H = HSILを除外できない意義不明の異型扁平上皮細胞、HSIL = 高度扁平上皮内病変、LSIL = 軽度扁平上皮内病変、HPV = ヒトパピローマウイルス、SIL = 扁平上皮内病変、VLP = ウイルス様粒子、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.7 Day 1のHPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果

総合的な HPV 感染の状態：PCR 及び血清検査で評価した Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态を接種群別に[表2.7.3A: 22]に示す。大部分の被験者が Day 1には V501に含まれるすべての HPV 型に未感染（血清検査及び PCR による判断）であった。V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性を示した被験者の割合は、V501に含まれる HPV 型の DNA が PCR で陽性となった被験者の割合より高かった。血清抗体反応陽性はその HPV 型に対するこれまでに起きた曝露を表し、一方 HPV DNA の検出は進行中の感染のみを表すことから、この所見は HPV 感染の自然経過に一致している。

PCR 及び血清検査による Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态について、地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた接種群別の要約はそれぞれ[2.7.3A 付録: 45]、[2.7.3A 付録: 46]、[2.7.3A 付録: 47]及び[2.7.3A 付録: 48]に示す。V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して陽性となった被験者の割合は、ラテンアメリカで最も高く、アジア太平洋で最も低かった。ラテンアメリカでみられた V501に含まれる HPV 型に対する高い陽性率は、主に血清抗体反応陽性によるものであった。このため、V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対する全陽性率はラテンアメリカが最も高かったが、進行中の感染（すなわち PCR 陽性）率はヨーロッパで最も高かった。

HPV DNA の検出：Day 1の HPV PCR 検査結果を接種群別に[表2.7.3A: 23]に示す。最も多く検出された V501に含まれる HPV 型は HPV 16型であった。HPV 6型、11型、16型及び18型の DNA が Day 1に検出された被験者の割合は、V501群とプラセボ群とで同等であった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン群の被験者は、HPV 6型、11型及び18型の DNA が Day 1に検出された割合が数値的に高かった。

地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた Day 1の HPV PCR 検査結果は、それぞれ[2.7.3A 付録: 49]、[2.7.3A 付録: 50]、[2.7.3A 付録: 51]及び[2.7.3A 付録: 52]に接種群別に要約する。全体として、V501に含まれる HPV 型の DNA が検出された割合はヨーロッパで最も高く、アジア太平洋で最も低かった。いずれの地域でも、最も多くみられた V501に含まれる HPV 型は HPV 16型であった。

HPV PCR 結果と血清 HPV 抗体検査結果との関係：HPV 6型、11型、16型及び18型の Day 1の HPV PCR 結果と血清検査結果とのクロス集計を接種群別に[表2.7.3A: 24]に示す。HPV 6型、11型、16型及び18型の各血清抗体の陽性率は接種群間で同等であった。いずれの HPV 型についても、ある特定の HPV 型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者の大部分はその HPV 型に対して PCR 陰性を示し、ある特定の HPV 型に対して PCR 陽性を示した被験者の大部分はその HPV 型に対して血清抗体反応陰性を示した。この現象は HPV 感染の自然経過と一致するものである。具体的には、HPV 感染が検出可能な血清 HPV 抗体価をもたらすのは50～70%の女性にとどまり、それがみられるのは通常、感染から数ヵ月を経てからのことである。こうした HPV 抗体反応の出現は一般に感染の解消に結び付く。感染が解消した後、HPV 抗体価は長期間にわたり検出可能な水準を維持する。V501に含まれる4つの HPV 型のうち、血清 HPV 抗体の陽性率は HPV 16型が最も高かった。

地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた HPV 6型、11型、

16型及び18型の Day 1の HPV PCR 結果と血清検査結果とのクロス集計は、それぞれ[2.7.3A 付録: 53]、[2.7.3A 付録: 54]、[2.7.3A 付録: 55]及び[2.7.3A 付録: 56]に接種群別に示す。いずれの HPV 型についても、血清抗体反応陽性率はラテンアメリカで最も高く、アジア太平洋で最も低かった。V501に含まれる2つ以上の HPV 型の DNA の検出: Day 1に PCR で検出された HPV 型の数を接種群別に[表2.7.3A: 25]に要約する。全体として、Day 1に V501に含まれる2つ以上の HPV 型が検出された被験者はごく少数（2.3%）であった。Day 1に V501に含まれる3つ以上の HPV 型の DNA が検出されたのは30例（有効性解析対象集団全体の0.2%）にすぎなかった。Day 1に V501に含まれる4つの HPV 型すべての DNA が検出されたのは1例のみであった。

Day 1における V501に含まれる複数の HPV 型の DNA の検出について、地域（北アメリカ、ラテンアメリカ、ヨーロッパ、アジア太平洋）別にみた接種群別の要約はそれぞれ[2.7.3A 付録: 57]、[2.7.3A 付録: 58]、[2.7.3A 付録: 59]及び[2.7.3A 付録: 60]に示す。V501に含まれる2つ以上の HPV 型が検出された被験者はごく少数であるが、その割合はヨーロッパで最も高く、アジア太平洋で最も低かった。

まとめベースライン時におけるワクチンに含まれる HPV 型の検出:有効性解析対象集団全体の70%以上が、V501に含まれる4つの HPV 型すべてに対して未感染であることが血清検査及び PCR で示された。4つの HPV 型のうち、Day 1に最も多く DNA が検出されたのは HPV 16型であった。V501に含まれる4つの HPV 型に対する血清抗体反応のうち、最も多くみられたのは HPV 16型抗体反応であった。血清検査（cLIA 法）及び PCR で評価した総合的な V501に含まれる HPV 型の分布は、V501群とプラセボ群とで同様であった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 22 接種群別の Day 1の PCR 及び血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态－有効性解析対象集団
(007試験、013試験及び015試験)

	V501群 (N = 9,087)	HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 304)	プラセボ群 (N = 9,087)	合計 (N = 18,478)
Day 1のHPV6型、11型、16型及び18型総合的状态	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
HPV 6型、11型、16型及び18型に対して陰性				
血清検査	7,271/9,066 (80.2)	249/304 (81.9)	7,278/9,066 (80.3)	14,798/18,436 (80.3)
PCR	7,603/8,936 (85.1)	268/301 (89.0)	7,641/8,966 (85.2)	15,512/18,203 (85.2)
血清検査及びPCR	6,531/8,968 (72.8)	228/301 (75.7)	6,562/8,982 (73.1)	13,321/18,251 (73.0)
HPV 6型、11型、16型及び18型に対して陽性				
血清検査	1,795/9,066 (19.8)	55/304 (18.1)	1,788/9,066 (19.7)	3,638/18,436 (19.7)
PCR	1,333/8,936 (14.9)	33/301 (11.0)	1,325/8,966 (14.8)	2,691/18,203 (14.8)
血清検査又はPCR	2,437/8,968 (27.2)	73/301 (24.3)	2,420/8,982 (26.9)	4,930/18,251 (27.0)

%は100*(m/n)として算出された。
 血清検査による陽性（陰性）とは、HPV抗体価（cLIA法）がHPV 6型、11型、16型及び18型に対して、血清状態のカットオフがそれぞれ20、16、20、24 mMU/mL以上（未満）であること。
 特定のHPV型に対してPCR陽性とは、Day 1にそれぞれのHPV型に対して、少なくとも1つのスワブ又は生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陽性であること。
 特定のHPV型に対してPCR陰性とは、Day 1にそれぞれのHPV型に対して、すべてのスワブ又は生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陰性であること。
 N = 無作為化された被験者数、m = それぞれのカテゴリ内の被験者数
 n = Day 1のHPV 6型、11型、16型及び18型に対する結果（血清検査、PCR又は両方）がある被験者数。
 cLIA法 = competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、VLP = ウイルス様粒子、mMU = milli Merck units。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 23 接種群別の Day 1 の HPV 6型、11型、16型及び18型の PCR 検査結果－
有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）

HPV型	V501群 (N = 9,087)			HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 1,508)			プラセボ群 (N = 10,292)			合計 (N = 20,887)		
	n	Day 1のPCR検査結果		n	Day 1のPCR検査結果		n	Day 1のPCR検査結果		n	Day 1のPCR検査結果	
		陽性 [†] m (%)	陰性 [‡] m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6型、11型、16 型及び18型 [§]	8,987	1,333 (14.8)	7,603 (84.6)	1,493	227 (15.2)	1,257 (84.2)	10,202	1,517 (14.9)	8,644 (84.7)	20,682	3,077 (14.9)	17,504 (84.6)
HPV 6型	8,966	376 (4.2)	8,590 (95.8)	1,491	65 (4.4)	1,426 (95.6)	10,181	414 (4.1)	9,767 (95.9)	20,638	855 (4.1)	19,783 (95.9)
HPV 11型	8,978	66 (0.7)	8,912 (99.3)	1,487	17 (1.1)	1,470 (98.9)	10,193	71 (0.7)	10,122 (99.3)	20,658	154 (0.7)	20,504 (99.3)
HPV 16型	8,956	805 (9.0)	8,151 (91.0)	1,490	124 (8.3)	1,366 (91.7)	10,177	898 (8.8)	9,279 (91.2)	20,623	1,827 (8.9)	18,796 (91.1)
HPV 18型	8,972	320 (3.6)	8,652 (96.4)	1,487	58 (3.9)	1,429 (96.1)	10,188	369 (3.6)	9,819 (96.4)	20,647	747 (3.6)	19,900 (96.4)

[†] 少なくとも1つのスワブ又は生検検体（得られた場合）がDay 1にそれぞれのHPV型に対して陽性である。

[‡] すべてのスワブ及び生検検体（得られた場合）がDay 1にそれぞれのHPV型に対して陰性である。

[§] 陽性とは、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれかに陽性であり、陰性とは、HPV 6型、11型、16型及び18型に陰性である。1つ以上の検査結果が欠測である”陽性でない被験者”は計数していない。したがって、この列の%は100%にならないことがある。

%は100*(m/n)として算出された。

N = 無作為化された被験者数。

n = それぞれのHPV 6型、11型、16型及び18型に対するDay 1のPCR検査結果がある被験者数。

m = それぞれのカテゴリ内の被験者数。

HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 24 接種群別の Day 1の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果－
有効性解析対象集団（007試験、013試験及び015試験）（その1）

	V501群 (N = 9,087)			HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 304)			プラセボ群 (N = 9,087)			合計 (N = 18,478)		
	n	Day 1の血清検査結果†		n	Day 1の血清検査結果†		n	Day 1の血清検査結果†		n	Day 1の血清検査結果†	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6	9,056	733 (8.1)	8,323 (91.9)	304	16 (5.3)	288 (94.7)	9,063	742 (8.2)	8,321 (91.8)	18,423	1,491 (8.1)	16,932 (91.9)
PCR (+)*		150 (1.7)	224 (2.5)		3 (1.0)	6 (2.0)		137 (1.5)	217 (2.4)		290 (1.6)	447 (2.4)
PCR (-)§		570 (6.3)	8,000 (88.3)		13 (4.3)	280 (92.1)		595 (6.6)	8,022 (88.5)		1,178 (6.4)	16,302 (88.5)
PCR 不明 又は欠測¶		13 (0.1)	99 (1.1)		0 (0.0)	2 (0.7)		10 (0.1)	82 (0.9)		23 (0.1)	183 (1.0)
HPV 11	9,055	184 (2.0)	8,871 (98.0)	304	6 (2.0)	298 (98.0)	9,063	187 (2.1)	8,876 (97.9)	18,422	377 (2.0)	18,045 (98.0)
PCR (+)*		23 (0.3)	42 (0.5)		0 (0.0)	0 (0.0)		22 (0.2)	35 (0.4)		45 (0.2)	77 (0.4)
PCR (-)§		160 (1.8)	8,730 (96.4)		6 (2.0)	294 (96.7)		165 (1.8)	8,761 (96.7)		331 (1.8)	17,785 (96.5)
PCR 不明 又は欠測¶		1 (0.0)	99 (1.1)		0 (0.0)	4 (1.3)		0 (0.0)	80 (0.9)		1 (0.0)	183 (1.0)
HPV 16	9,056	1,002 (11.1)	8,054 (88.9)	304	35 (11.5)	269 (88.5)	9,063	1,039 (11.5)	8,024 (88.5)	18,423	2,076 (11.3)	16,347 (88.7)
PCR (+)*		371 (4.1)	431 (4.8)		8 (2.6)	11 (3.6)		389 (4.3)	407 (4.5)		768 (4.2)	849 (4.6)
PCR (-)§		610 (6.7)	7,522 (83.1)		27 (8.9)	255 (83.9)		639 (7.1)	7,534 (83.1)		1,276 (6.9)	15,311 (83.1)
PCR 不明 又は欠測¶		21 (0.2)	101 (1.1)		0 (0.0)	3 (1.0)		11 (0.1)	83 (0.9)		32 (0.2)	187 (1.0)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 24 接種群別の Day 1 の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果－
有効性解析対象集団（007試験、013試験及び015試験）（その2）

	V501群 (N = 9,087)			HPV 16型L1 VLPワクチン群 (N = 304)			プラセボ群 (N = 9,087)			合計 (N = 18,478)		
	n	Day 1 の血清検査結果†		n	Day 1 の血清検査結果†		n	Day 1 の血清検査結果†		n	Day 1 の血清検査結果†	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 18	9,055	330 (3.6)	8,725 (96.4)	304	9 (3.0)	295 (97.0)	9,063	338 (3.7)	8,725 (96.3)	18,422	677 (3.7)	17,745 (96.3)
PCR (+)‡		78 (0.9)	242 (2.7)		1 (0.3)	8 (2.6)		95 (1.0)	233 (2.6)		174 (0.9)	483 (2.6)
PCR (-)§		246 (2.7)	8,383 (92.6)		8 (2.6)	284 (93.4)		239 (2.6)	8,413 (92.8)		493 (2.7)	17,080 (92.7)
PCR 不明 又は欠測¶		6 (0.1)	100 (1.1)		0 (0.0)	3 (1.0)		4 (0.0)	79 (0.9)		10 (0.1)	182 (1.0)

† 血清抗体反応陽性（陰性）とは、Day 1のHPV血清抗体価（cLIA法）がHPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 milli Merck units/mL以上（未満）であること。

‡ 少なくとも1つのDay 1のスワブ又は生検検体（得られた場合）がそれぞれのHPV型に対して陽性である。

§ すべてのDay 1のスワブ及び生検検体（得られた場合）がそれぞれのHPV型に対して陰性である。

|| 該当するHPV型に対して、被験者は（1）少なくとも1つの必要なDay 1スワブのPCR検査結果が欠測している及び（2）少なくとも1つのDay 1スワブ又は生検検体（得られた場合）が陰性であり、そのいずれに対しても陽性でない。

¶ すべてのDay 1のスワブ及び生検検体（得られた場合）において、それぞれのHPV型に対する検査結果が欠測している。

%は 100*(m/n)として算出された。

N = 無作為化された被験者数、n = Day 1の抗HPV（cLIA）の検査結果がある被験者数、m = Day 1に血清抗体反応陽性（又は陰性）の被験者数。

cLIA = competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

表2.7.3A: 25 接種群別の Day 1の PCR によって検出された HPV 型の数
一有効性解析対象集団（005試験、007試験、013試験及び015試験）

Day 1にPCRで検出された HPV型の数 [†]	V501群 (N = 9,087)		HPV 16型L1 VLP ワクチン群 (N = 1,508)		プラセボ群 (N = 10,292)		合計 (N = 20,887)	
	n	m (%)	n	m (%)	n	m (%)	n	m (%)
2つ以上の型	9,068	217 (2.4)	304	4 (1.3)	9,070	199 (2.2)	18,442	420 (2.3)
2つの型	9,068	201 (2.2)	304	4 (1.3)	9,070	184 (2.0)	18,442	389 (2.1)
HPV 6型及び11型		6 (0.1)		0 (0.0)		4 (0.0)		10 (0.1)
HPV 6型及び16型		89 (1.0)		3 (1.0)		70 (0.8)		162 (0.9)
HPV 6型及び18型		26 (0.3)		0 (0.0)		18 (0.2)		44 (0.2)
HPV 11型及び16型		14 (0.2)		0 (0.0)		16 (0.2)		30 (0.2)
HPV 11型及び18型		5 (0.1)		0 (0.0)		8 (0.1)		13 (0.1)
HPV 16型及び18型		61 (0.7)		1 (0.3)		68 (0.7)		130 (0.7)
3つの型	9,067	15 (0.2)	304	0 (0.0)	9,070	15 (0.2)	18,441	30 (0.2)
HPV 6型、11型及び16型		1 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.0)		2 (0.0)
HPV 6型、11型及び18型		2 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.0)
HPV 6型、16型及び18型		11 (0.1)		0 (0.0)		14 (0.2)		25 (0.1)
HPV 11型、16型及び18型		1 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.0)
4つの型	9,064	1 (0.0)	304	0 (0.0)	9,069	0 (0.0)	18,437	1 (0.0)

[†] PCR陽性反応によって判断された。少なくとも1つのDay 1の必要なスワブ又は生検検体（得られた場合）があるHPV型に対してPCR陽性であった場合、被験者はそれぞれのHPV型に対してPCR陽性と判断された。
%は100*(m/n)として算出された。
N = 無作為化された被験者数。
m = それぞれのカテゴリ内の被験者数。
n = 該当する数のHPV型において、少なくともDay1のPCR検査結果が欠測でない被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.5: RW3278]

3.1.8 前治療及び併用療法とワクチン接種

3.1.8.1 前治療とワクチン接種

1回目接種の来院前3日以内に特定の治療（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を用いた被験者の例数及び割合を[2.7.3A 付録: 61]に示す。使用報告が多かった前治療は、ホルモン避妊薬、ビタミン剤、抗炎症薬、抗リウマチ薬及び鎮痛薬であった。

1回目接種、2回目接種、3回目接種の各来院前3日以内に免疫抑制作用をもつ薬剤（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を投与された被験者の例数及び割合を示す表を、それぞれ[2.7.3A 付録: 62]、[2.7.3A 付録: 63]及び[2.7.3A 付録: 64]に掲載する。この種の薬剤を投与された被験者はごく少数であった。

1回目接種の来院前21日以内に生ワクチンの接種を受けた被験者はいなかった。1回目接種の来院前14日以内に特定の不活化又は遺伝子組換えワクチン（1つ以上の接種群で割合が0%でなかつ

たもの）を接種された被験者の例数及び割合は[2.7.3A 付録: 65]に示す。1例のみの被験者が、1回目接種の来院前14日以内に破傷風トキソイドワクチンの接種を受けた。

3.1.8.2 併用療法とワクチン接種

Day 1からワクチン接種の来院後15日までに特定の治療（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を併用した被験者の例数及び割合を[2.7.3A 付録: 66]に示す。1つ以上の併用療法を用いた被験者の割合は HPV 16型 L1 VLP ワクチン群が最も高かった。これは、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群ではすべての被験者に対してワクチン日誌（VRC）を用いた追跡調査を行っており、このVRC に併用療法が記録されたためであると考えられる。015試験における米国及びプエルトリコの被験者を除いて、V501群及びプラセボ群に組み入れた被験者の追跡調査には VRC を用いなかった。そのため、解析対象集団中の V501群及びプラセボ群には、併用薬の情報が収集されなかった被験者が含まれている。

Day 1からワクチン接種の来院後15日までの間に免疫抑制作用をもつ薬剤を投与された被験者の例数及び割合を[2.7.3A 付録:67]に示す。有効性解析対象集団全体の約5%の被験者がこの種の薬剤を投与された。これは主にコルチコステロイドの局所剤又は吸入剤であった。

Day 1からワクチン接種の来院後15日までに他の特定のワクチン（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）を併用接種された被験者の例数及び割合を[2.7.3A 付録: 68]に示す。合計161例の被験者が、Day 1からワクチン接種の来院後15日までに他のワクチンを併用接種された。併用ワクチンの接種を受けた被験者の割合は3接種群間において同様であった。

3.1.9 Day 1における病歴

1回目接種の来院前に特定の病歴（1つ以上の接種群で割合が0%でなかったもの）が報告された被験者の例数及び割合を、器官別大分類に基づいて接種群別に[2.7.3A 付録: 69]に要約する。報告の多かった病歴は、月経困難症、季節性アレルギー及び頭痛であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌に関する有効性（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.2.2項]に追加情報を記載）

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する有効性を、PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。PPE 解析対象集団において、HPV 6型及び11型関連の評価項目に関する有効性解析に含まれるには、HPV 6型及び11型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ HPV 6型及び11型に対して Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）である必要があった。HPV 16型及び18型関連の評価項目に関する有効性解析に含まれるには、解析対象の HPV 16型及び18型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び生検組織において）である必要があった。PPE 解析対象集団の解析では、イベントのカウントは Month 7後に開始された。MITT-2解析対象集団には、ワクチンに含まれる当該の HPV 型に対して Day 1に血清抗

体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）を示し、少なくとも1回のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベントのカウントは Day 1の30日後から開始された。MITT-3解析対象集団は、最初の血清検査結果及び PCR 結果に関係なく、1回以上のワクチン接種を受け、初回接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者で構成された。この集団では、イベントのカウントは Day 1の30日後から開始された。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性について、全試験を併合した解析及び試験ごとの解析の結果を[表2.7.3A: 26]に示す。[表2.7.3A: 27]には、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果を示す。[表2.7.3A: 28]には、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を HPV 型別に解析した結果を示す。浸潤性子宮頸癌の症例は認められなかった。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団における有効性解析では V501の予防効果を評価した。MITT-2解析対象集団（及び PPE 解析対象集団）と異なり、MITT-3解析対象集団には、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた又はワクチンに含まれる HPV 型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者も含まれた。MITT-3解析対象集団における有効性解析では、予防効果と治療効果とを混合したものが測定された。

評価した有効性のタイプが解析対象集団によって異なることから、予防効果として PPE 解析及び MITT-2解析の結果を[2.7.3A.3.2.1.1項]で考察し、予防／治療効果の混合として MITT-3解析の結果を[2.7.3A.3.2.1.2項]に別途提示する。

3.2.1.1 予防効果

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に関する V501の予防効果は95%（95% CI : 87, 99%）であった。013試験の CSR に報告した予防効果の95% CI は、主要仮説を検討するための多重性を調整した有効性の推定を行うなかで計算されたが、[表2.7.3A: 26]に示した013試験における予防効果の95% CI はそれと異なり、多重性を調整せずに計算したものである。

MITT-2解析対象集団における V501の予防効果は、PPE 解析対象集団における予防効果と同様であった。MITT-2解析対象集団は PPE 解析対象集団と比較して、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS を1つ以上発現した被験者数が、V501群では5例、プラセボ群では60例多かった。MITT-2解析対象集団が PPE 解析対象集団と異なる2つの点は、(1) ワクチン接種期間中に V501に含まれる HPV 型に感染した被験者、(2) 治験実施計画書の実質的な逸脱があった被験者を含むことにある。V501の予防効果が MITT-2解析対象集団と PPE 解析対象集団とで同様であったことから、V501の有効性が治験実施計画書逸脱に影響されなかったこと及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に関する V501の有効性が3回接種の実施期間中から現れたことが認められた。

MITT-2解析対象集団のプラセボ群では、約2年の追跡期間における HPV 6型、11型、16型及び

18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の累積発生率が1.6%であった。評価項目が発生するリスクは、プラセボ群での60例に1例の割合から、V501群では952例に1例の割合に低下した。

[表2.7.3A: 27]は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果である。PPE 解析対象集団では、V501群にみられた4例の HPV 16型に関連した CIN はいずれも CIN 1であった。したがって、V501に含まれる HPV 型に関連する高度子宮頸部前癌病変及び非浸潤性子宮頸癌（CIN 3及び AIS）に対する V501の予防効果は100%（95% CI : 85, 100%）であった。

MITT-2解析対象集団では、V501群の症例は1例を除くすべてが CIN 1であった。CIN に対する V501の予防効果の推定値は異なる重症度を通じて近似していた。V501に含まれる HPV 型に関連する FIGO 0期子宮頸癌（CIN 3及び AIS）に対する V501の予防効果は、MITT-2解析対象集団でも100%（95% CI : 91, 100%）であった。

[表2.7.3A: 28]は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を HPV 型別に解析した結果である。この解析は CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を HPV 6型及び11型関連、16型関連、18型関連に分けて示すものであり、そのため005試験が含まれている（HPV 16型関連の評価項目に関してのみ）。また、012試験の1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン接種被験者も含まれている（HPV 16型関連の評価項目に関してのみ）。PPE 解析対象集団では、HPV L1 VLP ワクチン群にみられた4例の CIN はいずれも HPV 16型関連であった。MITT-2解析対象集団では、CIN に対する HPV L1 VLP ワクチンの予防効果の推定値は、関連した異なる HPV 型間で同様であった。

総合すると、V501の予防的接種は（1）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の発生率を大幅に低下させ、（2）V501に含まれる HPV 型に関連する CIN 1の発生率を大幅に低下させ、（3）V501に含まれる HPV 型に関連する FIGO 0期（非浸潤性）子宮頸癌（CIN 3 及び AIS）の発生を防ぐことが認められた。また、V501の予防効果はワクチンに含まれる各 HPV 型に関して同様であることが認められた。最後に、V501の予防効果は3回接種の実施期間中から認められた。

3.2.1.2 MITT-3解析対象集団における有効性（予防／治療効果の混合）

[表2.7.3A: 26]に示すように、MITT-3解析対象集団における V501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率をプラセボと比較して46%（95% CI : 35~56%）低下させた。主要な効能としてその HPV 型に関わる感染及び病変の予防が（それらの状態の治療よりも）期待されるワクチンについて、予想されるように、MITT-3解析対象集団で観察された V501の利益は MITT-2解析対象集団で観察されたものより小さかった。

MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS と時間との関係を解析した結果を[2.7.3A 付録: 70]に示す。プラセボ群では HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS が発生する確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意である（ $P < 0.001$ ）ことは、プラセボ群と比べ V501 群における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の発生率の減少度が経時

的に増加したことを示している。試験の早期にみられた CIN の大部分は、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた女性における既存の CIN 及びそのような女性で Day 1より後に発生した CIN であった。これらの症例に対する V501の効果は限られており、したがって、MITT-3解析対象集団における V501の早期の利益は小さかった。しかし、ベースライン時に HPV に未感染のプラセボ接種被験者は、V501接種被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN を生じる率が高く、観察ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、ワクチンの有効性が明らかになっていった。

[表2.7.3A: 27]は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果である。MITT-3解析対象集団における V501の予防効果の推定値は、CIN 2又は CIN 3に比べて CIN 1で数値的に高かった。これはおそらく、CIN 1が一般に早期の（新規）感染に関連したものであるためと思われる。MITT-3解析対象集団では、V501に含まれる HPV 型に関連した CIN 2/3又は AIS を生じた女性が MITT-2解析対象集団に比べて234例（各接種群117例ずつ）多かった。MITT-2解析対象集団に比べて MITT-3解析対象集団で増えた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1の被験者数は、プラセボ群と比べて V501群では数値的に少なかった。

MITT-3解析対象集団のプラセボ群では、約2年の追跡期間における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の累積発生率が3.6%であった。評価項目が発生するリスクは、プラセボ群の28例に1例の割合から、V501群では50例に1例の割合に低下した。

MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS と時間との関係を解析した結果を[2.7.3A 付録: 71]に示す。プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS が発生する確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意である（ $P < 0.001$ ）ことは、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS に関して、プラセボ群と比較して V501群における発生率の減少度が経時的に増加したことを示している。試験の早期にみられた CIN 2/3又は AIS の大部分は、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた女性における既存の CIN 2/3又は AIS 及びそのような女性で Day 1より後に発生した CIN 2/3又は AIS であった。これらの症例に対する V501の効果は限られており、したがって、MITT-3解析対象集団における V501の早期の利益は小さかった。しかし、ベースライン時に HPV に未感染のプラセボ接種被験者は、V501接種被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS を生じる率が高く、観察ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、V501の有効性が明らかになっていった。

[表2.7.3A: 28]は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を HPV 型別に解析した結果である。HPV 6型及び11型に対する有効率が高かった理由としては、尖圭コンジローマが視認できる被験者を除外したために、既存の HPV 6型及び11型に関連した子宮頸部病変をもつ被験者も除外されたという可能性が考えられる。

本項に提示したすべての解析において、MITT-3解析対象集団における有効率の推定値は MITT-2解析対象集団より低かった。これは予想されたように、V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陽性（特に HPV 16型 PCR 陽性）の被験者が含まれたために、HPV 6型、11型、16型及び18型に関

連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率が V501接種被験者とプラセボ接種被験者とで同程度に増えたことによるものであった。このような被験者を含めることにより、V501の総合的な効果が低下した点については、以下の理由が考えられる。

[2.7.3A.3.2.2.2項]で述べるように、V501の接種は、Day 1に PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の被験者には小さな治療効果をもたらすが、Day 1に PCR 陽性かつ血清抗体反応陽性の被験者には治療効果がないことが示唆された。

- (1) ベースライン時に HPV PCR 陽性の被験者は、HPV の持続感染（CIN 2/3の発生と強い関連がある、特に HPV 16型において）が成立しやすかったこと、また (2) Day 1の PCR で陽性を示した HPV 感染者は概して、新規に HPV に感染した被験者よりも観察した期間が長かった（後者は病変が出現する前に、最初に感染を獲得する必要があったため）ことから、ベースライン時に HPV PCR 陽性の被験者は、その HPV 型に関連した CIN の発生リスクが高い集団を構成した。この現象は、プラセボ群における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を、MITT-2解析対象集団（ベースライン時に未感染の被験者）（[表2.7.3A: 26]参照）と、ベースライン時に V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陽性を示した被験者から成る集団（[表2.7.3A: 32]参照）において比較することによっても示される。ベースライン時に V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陽性を示した集団は、イベント発生率が MITT-2解析対象集団より8倍高かった。

総合すると、思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501の接種は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させる。この集団における V501の利益は、観察ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに増加する。

3.2.2 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に関する有効性

（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.2.1項]に追加情報を記載）

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する有効性を、PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。PPE 解析対象集団において、HPV 6型及び11型関連の評価項目に関する有効性解析対象例は、HPV 6型及び11型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ HPV 6型及び11型に対して Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）であることを条件とした。HPV 16型及び18型関連の評価項目に関する有効性解析対象例は、解析対象の HPV 16型及び18型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び生検組織において）であることを条件とした。PPE 解析対象集団の解析では、イベントのカウントは Month 7後から開始した。MITT-2解析対象集団には、ワクチンに含まれる当該の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ及び、採取した場合は生検検体において）を示し、1回以上の治験薬接種を受け、1回目接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベントのカウントは Day 1の30日後から開始された。MITT-3解析対象集団には、最初の血清検査結果及び PCR 結果に関係なく、1回以上の治験薬接種を受け、1回目接種後1ヵ月の追跡来院がなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベントのカウントは Day 1の30日後から開始さ

れた。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性について、全試験を併合した解析及び試験ごとの解析の結果を[表2.7.3A: 29]に示す。PPE 解析対象集団及び MITT-2 解析対象集団における全試験を併合した解析では、ワクチンの予防効果はそれぞれ100%及び98.8%となり、95% CIは両集団とも（92.9, 100%）であった。[表2.7.3A: 30]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果である。[表2.7.3A: 31]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を HPV 型別に解析した結果である。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の評価項目に関わる解析と同様、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌について実施した有効性解析の考察は、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団（予防効果）（[2.7.3A.3.2.2.1項]参照）と MITT-3解析対象集団（予防／治療効果の混合）（[2.7.3A.3.2.2.2項]参照）とに分けて提示する。これらの解析すべてにおいて、HPV 16型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の評価項目に関しては、第Ⅱ相及びⅢ相試験 CIN 2/3有効性データ併合解析計画書[資料5.4: 180]に示したとおり、解析に005試験を含めた。試験中、浸潤性子宮頸癌の症例は発見されなかった。

これらの解析を裏付ける統計解析報告書は[資料5.3.5.3.7: R1]として示す。

3.2.2.1 予防効果

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する疾患予防効果について、全試験を併合した解析及び試験ごとの解析の結果を[表2.7.3A: 29]に示す。PPE 解析対象集団において、この評価項目に対して認められたワクチン予防効果は100%であり、25%と比較して統計的に有意に高かった〔有意水準 $\alpha = 0.025$ （片側）に対して $P < 0.0001$ 〕ことから、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）が HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌を防ぐのに有効であるという結論が支持される。ワクチン予防効果は4試験すべてにおいて100%であった。

MITT-1解析対象集団及び MITT-2解析対象集団におけるワクチンの疾患予防効果はそれぞれ100%（95% CI：93, 100%）及び99%（95% CI：93, 100%）であり、PPE 解析対象集団における主要解析結果と一致した。MITT-2解析対象集団が MITT-1解析対象集団と異なる大きな点は、ワクチン接種期間中に HPV 16型及び18型に感染した被験者を含むことにある。MITT-1解析対象集団に比べて MITT-2解析対象集団では、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例が、ワクチン群で1例、プラセボ群で24例多かった。したがって、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防効果が3回接種の実施期間中から現れた。

[表2.7.3A: 30]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果である。PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-2解析対象集団とも、HPV 16型及び18型に関連した CIN 3又は AIS に対する予防効果は100%であった（95% CI の下限は87%より高かった）。

PPE 解析対象集団及び MITT-1解析対象集団において、AIS を生じた被験者はワクチン群では認

められず、プラセボ群では6例認められた。プラセボ群で AIS の症例となった6例のうち、5例は HPV 16型に関連した AIS であり、1例は HPV 16型及び18型の両方に関連した AIS であった。MITT-2 解析対象集団において、AIS の症例となった被験者はワクチン群では認められず、プラセボ群では9例認められた。この9例では、8例が HPV 16型に関連した AIS であり、2例が HPV 18型に関連した AIS であった（1例は HPV 16型及び18型の両方に関連した AIS）。

[表2.7.3A: 31]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果を HPV 型別に解析した結果である。PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-2解析対象集団において、HPV 16型に関して認められた予防効果は98.5～100%であった（95% CI の下限は91%より高かった）。HPV 18型に関して認められた予防効果は3集団とも100%であった（95% CI の下限は70%より高かった）。

要約すると、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、(1) 3回の接種をすべて受け、ワクチン接種期間を通じてワクチンに含まれる HPV 型に未感染のままである女性において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生を防ぎ、(2) 接種開始前に HPV 16型及び18型に未感染である女性において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を大幅に低下させた。すべての集団において、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した FIGO 0期（非浸潤性）子宮頸癌（CIN 3又は AIS）の発生を防いだ。V501の HPV 16型成分及び HPV 18型成分の有効性は同様であった。V501又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性は、3回接種の実施期間中から認められた。

総合すると、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを大幅に低下させた。

3.2.2.2 MITT-3解析対象集団における有効性（予防／治療効果の混合）

ワクチンに含まれる HPV 型に関連する感染及び病変の予防（治療よりも）を主たる目的に設計されたワクチンについて予想されるように、MITT-3解析対象集団におけるワクチンの有効性は他の集団より低かった[表2.7.3A: 29]。それでもなお、ワクチンの有効性の CI の下限は23%であり、この集団に V501又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチンが有効なことを示している。005試験及び007試験におけるワクチン予防効果は013試験及び015試験に比べて高かった。MITT-3 解析対象集団では4つの試験を通じて有効性が均一ではなかったが、4試験ともワクチン予防効果は0%を超えていた。これは、ワクチンの有効性の大きさは4試験間で異なるが、ワクチンが有効であるという方向性は同じであることを意味している。

MITT-2解析対象集団と比較して MITT-3解析対象集団で増えたイベントはほぼすべてが、ワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に PCR 陽性を示した被験者に発生した。第Ⅲ相試験の013試験及び015試験における予防効果の推定値がそれより早期の005試験及び007試験より低かったのは、第Ⅲ相の2試験では早期の2試験に比べて、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の全症例の中で、ワクチン接種開始時に HPV 16型及び18型に感染していた女性の症例（予防的 HPV ワクチンはこの種の症例に対して、ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の人

では小さな治療効果を示し、ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陽性の人では本質的に治療効果をもたない）の割合が高いことによるところが大きかった。このほかに以下のことが挙げられる。

013試験及び015試験では、Day 1に HPV 16型及び18型に対してPCR 陽性を示した被験者のうち、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例となった割合が、両接種群とも005試験及び007試験に比べて高かった。005試験では米国のみで被験者の組入れを行い、007試験では主に米国で被験者の組入れを行った。第Ⅲ相試験（013試験及び015試験）では、主にラテンアメリカ及びヨーロッパで被験者の組入れを行った。米国では、性的初体験後又は18歳になるうちの早い方の時期から子宮頸癌スクリーニングが開始される。ラテンアメリカでは、子宮頸癌スクリーニング実施は極めて限られている。ヨーロッパでは、20歳台半ばよりスクリーニングが開始される。Pap テスト異常又は CIN の診断を過去に得た人はすべての試験において除外したため、このような除外例は米国の治験実施施設で募集された女性に多かったと考えられ、その結果、005試験及び007試験では、HPV 16型及び18型感染による既存の HPV 病変が少なかった可能性が考えられる。

013試験及び015試験では005試験及び007試験に比較して追跡期間が短かったために、ベースライン時に既に存在する HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例（予防的 HPV ワクチンはこの種の症例に対して、ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の人では小さな治療効果を示し、ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陽性の人では本質的に治療効果をもたない）が、試験中に観察されたイベント数を増加させた。

このような制約はあったが、CIN 2の評価項目及び CIN 3、AIS 又は子宮頸癌の評価項目について36%以上の有効性が認められ、95% CI の下限はそれぞれ0%を越えるものであった[表2.7.3A: 30]。

MITT-3解析対象集団において、HPV 16型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する有効性の95% CI の下限は20%であり、HPV 18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する有効性の95% CI の下限は51%であった[表2.7.3A: 31]。HPV 16型は HPV 18型より感染する割合が高いために、HPV 16型に対して Day 1に血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示し、HPV 16型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例となった被験者が多くなり、その結果、HPV 16型に対する予防効果は HPV 18型と比較して低かった。

総合すると、思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を低下させた。思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501（又はそのプロトタイプの HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを低下させることが示唆された。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 26 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その1）
（007試験、013試験及び015試験）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 22]において情報が更新されている）

試験集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
Per-Protocol [‡]											
併合解析	7,858	4	11,884.0	0.0	7,861	83	11,873.9	0.7	95.2	(87.2, 98.7)	—
試験007	235	0	562.2	0.0	233	3	552.5	0.5	100.0	(<0.0, 100.0)	—
試験013	2,240	0	3,779.8	0.0	2,258	37	3,787.4	1.0	100.0	(89.5, 100.0)	—
試験015	5,383	4	7,542.1	0.1	5,370	43	7,534.0	0.6	90.7	(74.4, 97.6)	—
接種群×試験の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.245
MITT-2 [§]											
併合解析	8,625	9	17,133.4	0.1	8,673	143	17,193.8	0.8	93.7	(87.7, 97.2)	—
試験007	258	0	716.9	0.0	256	7	700.7	1.0	100.0	(32.2, 100.0)	—
試験013	2,557	2	5,490.1	0.0	2,573	57	5,489.0	1.0	96.5	(86.7, 99.6)	—
試験015	5,810	7	10,926.3	0.1	5,844	79	11,004.1	0.7	91.1	(80.7, 96.5)	—
接種群×試験の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.559

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 26 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その2）
（007試験、013試験及び015試験）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 22]において情報が更新されている）

試験集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
MITT-3											
併合解析	8,814	170	17,418.8	1.0	8,846	317	17,425.9	1.8	46.4	(35.2, 55.7)	—
試験007	260	3	722.4	0.4	262	12	714.1	1.7	75.3	(8.4, 95.5)	—
試験013	2,607	65	5,566.5	1.2	2,611	113	5,525.4	2.0	42.9	(21.9, 58.6)	—
試験015	5,947	102	11,129.9	0.9	5,973	192	11,186.3	1.7	46.6	(31.8, 58.4)	—
接種群×試験の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.462
[†] ワクチンに含まれるHPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、ワクチンに含まれるHPV型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。 [‡] PPE解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、すべての3回のワクチン接種を受け、関連するHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7までPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはMonth 7後からカウントされた。 [§] 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1に関連するHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。 1回以上の接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。015試験においては、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検が含まれた。 N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。 n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。 CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法。											

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 27 疾患の重症度別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その1）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 23]において情報が更新されている）

試験集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮 頸癌	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
Per-Protocol [‡]										
CIN 1	7,858	4	11,884.0	0.0	7,861	58	11,878.4	0.5	93.1	(81.4, 98.2)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	7,858	0	11,887.6	0.0	7,861	43	11,888.4	0.4	100.0	(91.0, 100.0)
CIN 2	7,858	0	11,887.6	0.0	7,861	31	11,889.6	0.3	100.0	(87.4, 100.0)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	7,858	0	11,887.6	0.0	7,861	26	11,891.9	0.2	100.0	(84.8, 100.0)
MITT-2 [§]										
CIN 1	8,625	8	17,133.4	0.0	8,673	106	17,201.4	0.6	92.4	(84.5, 96.8)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,625	1	17,139.1	0.0	8,673	69	17,231.2	0.4	98.5	(91.6, 100.0)
CIN 2	8,625	1	17,139.1	0.0	8,673	51	17,233.4	0.3	98.0	(88.5, 100.0)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	8,625	0	17,139.1	0.0	8,673	44	17,238.9	0.3	100.0	(91.2, 100.0)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 27 疾患の重症度別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その2）
（007試験、013試験及び015試験の併合）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 23]において情報が更新されている）

試験集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮 頸癌	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3 [‡]										
CIN 1	8,814	97	17,443.9	0.6	8,846	213	17,457.5	1.2	54.4	(41.8, 64.5)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,814	118	17,467.0	0.7	8,846	186	17,527.5	1.1	36.3	(19.4, 49.9)
CIN 2	8,814	73	17,482.7	0.4	8,846	124	17,542.7	0.7	40.9	(20.5, 56.4)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	8,814	84	17,478.8	0.5	8,846	126	17,551.4	0.7	33.1	(11.1, 49.8)

[†] ワクチンに含まれるHPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、ワクチンに含まれるHPV型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] PPE解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、すべての3回のワクチン接種を受け、関連するHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7までPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはMonth 7後からカウントされた。

[§] 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1に関連するHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

[‖] 1回以上の接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。015試験においては、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検が含まれた。

適切な各評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリに含まれることがある。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 28 HPV 型別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合[‡]）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 24]において情報が更新されている）

試験集団 HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS、 又は子宮頸癌	HPV L1 VLP ワクチン群 (N=10,572)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
Per-Protocol [§]										
HPV 6型及び11型	6,897	0	10,449.0	0.0	6,827	23	10,342.8	0.2	100.0	(82.8, 100.0)
HPV 16型 [‡]	7,603	4	12,907.9	0.0	7,200	73	12,197.1	0.6	94.8	(86.2, 98.6)
HPV 18型	7,376	0	11,179.1	0.0	7,312	20	11,079.5	0.2	100.0	(79.9, 100.0)
MITT-2										
HPV 6型及び11型	7,649	2	15,230.5	0.0	7,693	39	15,299.5	0.3	94.8	(80.1, 99.4)
HPV 16型 [‡]	8,397	5	18,224.8	0.0	8,193	118	17,683.4	0.7	95.9	(90.1, 98.7)
HPV 18型	8,145	2	16,215.3	0.0	8,204	35	16,334.1	0.2	94.2	(77.6, 99.3)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 28 HPV 型別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合[‡]）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 24]において情報が更新されている）

試験集団 HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS、 又は子宮頸癌	HPV L1 VLP ワクチン群 (N=10,572)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3 [†]										
HPV 6型及び11型	8,814	16	17,486.7	0.1	8,846	61	17,532.0	0.3	73.7	(53.8, 85.8)
HPV 16型 [‡]	10,121	155	21,696.4	0.7	9,896	278	21,153.3	1.3	45.6	(33.6, 55.6)
HPV 18型	8,814	19	17,486.3	0.1	8,846	63	17,539.5	0.4	69.7	(48.8, 82.9)

[†] ワクチンに含まれるHPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、ワクチンに含まれるHPV型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。
[‡] HPV 16型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌は、005試験及び013試験のHPV 16型L1 VLPワクチン群、007試験、013試験、015試験のV501群を含む。 その他すべての解析は、005試験及び013試験のHPV 16型L1 VLPワクチン群を除外する。
[§] PPE解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、すべての3回のワクチン接種を受け、関連するHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7までPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはMonth 7後からカウントされた。
^{||} 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1に関連するHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。
[¶] 1回以上の接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。015試験においては、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検が含まれた。
適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。
n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、ある解析対象集団内の被験者数。
CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、VLP = ウイルス様粒子。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 29 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する HPV L1 VLP ワクチンの有効性（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 18]において情報が更新されている）

試験集団	HPV L1 VLPワクチン群 [‡] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI [§]	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
Per-Protocol											
併合解析	8,487	0	14,178.1	0.0	8,460	53	14,060.6	0.4	100.0	(92.9, 100.0)	<0.0001
005試験	755	0	2,471.9	0.0	750	12	2,393.9	0.5	100.0	(65.1, 100.0)	
007試験	231	0	554.4	0.0	230	1	545.2	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)	
013試験	2,200	0	3,716.7	0.0	2,222	19	3,736.0	0.5	100.0	(78.5, 100.0)	
015試験	5,301	0	7,435.1	0.0	5,258	21	7,385.5	0.3	100.0	(80.9, 100.0)	
一様性の検定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0000
MITT-1											
併合解析	8,957	0	14,855.0	0.0	8,943	57	14,741.7	0.4	100.0	(93.4, 100.0)	<0.0001
005試験	786	0	2,560.7	0.0	777	13	2,474.3	0.5	100.0	(68.3, 100.0)	
007試験	245	0	587.3	0.0	239	1	564.3	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)	
013試験	2,374	0	3,965.7	0.0	2,384	20	3,976.6	0.5	100.0	(79.7, 100.0)	
015試験	5,552	0	7,741.3	0.0	5,543	23	7,726.5	0.3	100.0	(82.6, 100.0)	
一様性の検定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0000
MITT-2											
併合解析	9,342	1	19,970.1	0.0	9,400	81	20,029.8	0.4	98.8	(92.9, 100.0)	<0.0001
005試験	834	0	3,044.0	0.0	843	16	3,013.5	0.5	100.0	(74.3, 100.0)	
007試験	254	0	707.4	0.0	253	2	692.1	0.3	100.0	(<0.0, 100.0)	
013試験	2,518	0	5,421.5	0.0	2,538	27	5,442.8	0.5	100.0	(85.3, 100.0)	
015試験	5,736	1	10,797.2	0.0	5,766	36	10,881.5	0.3	97.2	(83.4, 99.9)	
一様性の検定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0000

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 29 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する HPV L1 VLP ワクチンの有効性（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 18]において情報が更新されている）

試験集団	HPV L1 VLPワクチン群 [‡] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI [§]	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
MITT-3											
併合解析	9,831	122	21,107.3	0.6	9,896	201	21,228.4	0.9	39.0	(23.3, 51.7)	0.0543
005試験	1,017	5	3,640.3	0.1	1,050	23	3,699.9	0.6	77.9	(40.6, 93.4)	
007試験	260	2	722.5	0.3	262	7	714.2	1.0	71.8	(<0.0, 97.1)	
013試験	2,607	48	5,585.0	0.9	2,611	60	5,570.4	1.1	20.2	(<0.0, 46.6)	
015試験	5,947	67	11,159.5	0.6	5,973	111	11,243.9	1.0	39.2	(16.9, 55.8)	
一様性の検定	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

[†] HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌とは、HPV 16型及び18型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] HPV L1 VLPワクチン群は、HPV 16型1価のL1 VLPワクチン又はHPV 6型、11型、16型及び18型4価のL1 VLPワクチンいずれかの接種を受けた被験者を含む。

[§] 併合解析においては、信頼区間は試験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。

^{||} 併合解析においてP値が 0.025（片側）未満の場合、ワクチンの有効性に対する信頼区間の下限が25%を超え、ワクチンはHPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS、又は子宮頸癌に対して有効であるという結論を支持するものである。一様性の検定においてP値が0.10を超える場合、ワクチンの有効性は4つの試験において均質であるという結論を支持するものである。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、PPE 及び MITT-1解析対象集団内の被験者；Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2及び MITT-3解析対象集団内の被験者。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA =デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.3.7: R1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 30 疾患の重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その1）

（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）

（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 19]において情報が更新されている）

試験集団 HPV 16型及び18型に関連し たCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	HPV L1 VLPワクチン群 [‡] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
Per-Protocol										
CIN 2	8,487	0	14,178.1	0.0	8,460	36	14,064.0	0.3	100.0	(89.3, 100.0)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	8,487	0	14,178.1	0.0	8,460	32	14,066.2	0.2	100.0	(87.9, 100.0)
CIN 3又はAIS	8,487	0	14,178.1	0.0	8,460	32	14,066.2	0.2	100.0	(87.9, 100.0)
子宮頸癌	8,487	0	14,178.1	0.0	8,460	0	14,069.8	0.0	NA	NA
MITT-1										
CIN 2	8,957	0	14,855.0	0.0	8,943	38	14,746.4	0.3	100.0	(89.9, 100.0)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	8,957	0	14,855.0	0.0	8,943	36	14,747.3	0.2	100.0	(89.3, 100.0)
CIN 3又はAIS	8,957	0	14,855.0	0.0	8,943	36	14,747.3	0.2	100.0	(89.3, 100.0)
子宮頸癌	8,957	0	14,855.0	0.0	8,943	0	14,752.2	0.0	NA	NA
MITT-2										
CIN 2	9,342	1	19,970.1	0.0	9,400	55	20,035.5	0.3	98.2	(89.4, 100.0)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	9,342	0	19,970.1	0.0	9,400	52	20,040.2	0.3	100.0	(92.6, 100.0)
CIN 3又はAIS	9,342	0	19,970.1	0.0	9,400	52	20,040.2	0.3	100.0	(92.6, 100.0)
子宮頸癌	9,342	0	19,970.1	0.0	9,400	0	20,046.3	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 30 疾患の重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）
（海外適応拡大申請[表2.7.3C: 19]において情報が更新されている）

試験集団 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	HPV L1 VLPワクチン群 [‡] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3										
CIN 2	9,831	76	21,123.1	0.4	9,896	131	21,246.6	0.6	41.8	(22.1, 56.7)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	9,831	85	21,119.4	0.4	9,896	134	21,256.6	0.6	36.3	(15.7, 52.0)
CIN 3又はAIS	9,831	85	21,119.4	0.4	9,896	134	21,256.6	0.6	36.3	(15.7, 52.0)
子宮頸癌	9,831	0	21,138.7	0.0	9,896	0	21,275.7	0.0	NA	NA

[†] HPV16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌とは、HPV 16型及び18型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] HPV L1 VLPワクチン群は、HPV 16型1価のL1 VLPワクチン又はHPV 6型、11型、16型及び18型4価の L1 VLPワクチンいずれかの接種を受けた被験者を含む。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院したPPE及びMITT-1解析対象集団内の被験者；Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2及びMITT-3解析対象集団内の被験者。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.3.7: R1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 31 HPV 型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)
(海外適応拡大申請[表2.7.3C: 20]において情報が更新されている)

試験集団 HPV型に関連したCIN 2/3、AIS又 は子宮頸癌	HPV L1 VLPワクチン群 [‡] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
Per-Protocol										
HPV 16型	7,393	0	12,558.6	0.0	7,200	44	12,218.1	0.4	100.0	(91.5, 100.0)
HPV 18型 [§]	7,376	0	11,179.1	0.0	7,312	14	11,080.8	0.1	100.0	(70.1, 100.0)
MITT-1										
HPV 16型	7,791	0	13,147.3	0.0	7,599	48	12,790.3	0.4	100.0	(92.2, 100.0)
HPV 18型 [§]	7,793	0	11,736.0	0.0	7,739	14	11,644.8	0.1	100.0	(70.1, 100.0)
MITT-2										
HPV 16型	8,155	1	17,708.9	0.0	8,193	68	17,719.0	0.4	98.5	(91.5, 100.0)
HPV 18型 [§]	8,145	0	16,216.4	0.0	8,204	18	16,342.0	0.1	100.0	(77.1, 100.0)
MITT-3										
HPV 16型	9,831	115	21,109.3	0.5	9,896	184	21,232.9	0.9	37.2	(20.3, 50.7)
HPV 18型 [§]	8,814	7	17,495.9	0.0	8,846	33	17,561.6	0.2	78.7	(51.0, 92.0)

[†] HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌とは、HPV 16型及び18型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] HPV L1 VLPワクチン群は、HPV 16型1価のL1 VLPワクチン又はHPV 6型、11型、16型及び18型4価の L1 VLPワクチンいずれかの接種を受けた被験者を含む。

[§] 005試験における被験者は、HPV 18型に関連する評価項目解析に含まれない。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院したPPE及びMITT-1解析対象集団内の被験者；Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2及びMITT-3解析対象集団内の被験者。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-protocol Efficacy、DNA = デオキシリボ核酸、VLP = ウイルス様粒子、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.3.7: R1]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

3.2.2.3 感染の評価項目（予防効果）

持続感染の評価項目の定義は[2.7.3A.1.4項]に示した。

005試験[資料5.3.5.1.15: P005]では、HPV 16型持続感染の予防に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチンが100%の予防効果（95% CI : 90.9, 100%）を、規定したイベント数が発生した際に実施した主要解析で示した。これは $P < 0.001$ で統計的に有意であった[2.7.3A 付録: 1]。試験終了時に再度評価したワクチンの予防効果は94.3%（95% CI : 87.8, 97.7%）であった[2.7.3A 付録: 2]。試験終了時に評価項目が認められた HPV 16型 L1 VLP ワクチン群の7例はすべて、最後の来院時に HPV 16型 DNA が検出されたが、感染の持続性が確認されていない症例であった。確認可能な HPV 16型持続感染に関しては、試験終了時点でのワクチンの予防効果は100%となり、規定したイベント数が発生した際に実施した主要解析結果と同様であった。

007試験[資料5.3.5.1.1: P007]では、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染の予防に関して、試験終了時（3回接種完了後約2.5年）のワクチンの予防効果は89.5%（95% CI : 70.7, 97.3%）と推定された[2.7.3A 付録: 3]。試験の評価項目が認められた V501接種被験者のうち、3例は記録されている最後の来院時に HPV 16型が検出され、1例は HPV 18型の持続感染が確認された。評価項目の定義を HPV6型、11型、16型及び18型の持続性が確認された感染又は HPV6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に限ると、ワクチンの予防効果の推定値は96.4%（95% CI : 77.8, 99.9%）になった[2.7.3A 付録: 4]。子宮頸部病変の評価項目のみに関する有効性解析を、治験中央検査センター及び病理審査委員会による診断結果の悪い方を用いて PPE 解析対象集団を対象に実施したところ、V501に含まれる HPV 型に関連した CIN の症例がプラセボ群に4例認められた（V501群では0例であった）。

3.2.3 ワクチンに含まれるHPV型による免疫刺激を経験済みの被験者における有効性

3.2.3.1 治療効果ベースライン時にPCR陽性かつ血清抗体反応陰性の被験者における有効性

005試験ではその試験デザインから、感染の排除率及び排除までの時間に対するワクチンの効果を探索的に評価することができた。得られたデータからは、HPV 16型 L1型 DNA の排除率に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチン群とプラセボ群との間に明らかな差はみられなかった[2.7.3A 付録: 72]。HPV 16型 DNA の排除までの時間に関しても、両接種群間に明らかな差はみられなかった[2.7.3A 付録: 73]。

Day 1に V501に含まれる HPV 型への感染が認められた被験者において、V501の接種がプラセボと比較して、その HPV 型による疾患が発生する被験者の割合を低下させたかどうかを検討するべく、事前に定めた V501の有効性に関する解析を実施した。この解析は、Day 1に感染が認められた（PCR 陽性）が、感染に対する体液性反応は認められなかった（血清抗体反応陰性）被験者に対象を絞ることとしていた。HPV に感染している被験者のうちこのサブグループに着目したのは、免疫応答の欠如をワクチン接種によって代償し、感染を排除又は感染の臨床的影響を低減できる可能性が考えられたからである。

解析の結果を[表2.7.3A: 32]に示す。特定の HPV 型に対して PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性を示した被験者の中で、V501を接種した被験者はプラセボを接種した被験者と比較して、その HPV

型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率並びにその HPV 型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率が低い傾向が認められた。両方の評価項目について約26～28%という予防効果の推定値が認められたが、その95% CI の下限は0%未満であった。

3.2.3.2 治療効果—ベースライン時にPCR陽性かつ血清抗体反応陽性の被験者における有効性

Day 1に血清抗体反応陽性かつ PCR 陽性の被験者は、一般集団の中で体液性反応にもよらず感染が持続した集団を代表すると考えられた。この種の被験者では、HPV 抗体価をさらに上げることによる利益は期待しがたいと思われた。

特定の HPV 型に対して血清抗体反応陽性かつ PCR 陽性を示した被験者について V501の効果を評価する post-hoc 解析を実施した。その結果、子宮頸部病変に関して有効性は認められなかった[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.4: 100]。

3.2.3.3 ベースライン時にPCR陰性かつ血清抗体反応陽性の被験者における有効性

女性は性的に活動的である限り、HPV 感染のリスクに曝されている。HPV 感染の獲得後、自然免疫によって感染を排除した女性が、その HPV 型の再度の感染から完全に保護され続けるかどうかは明らかになっていない。この種の免疫が歳月を通じて弱体化し、再感染を起こしやすくなる可能性が考えられる。このため、そのような自然免疫による HPV 抗体反応が感染に対する防御をもたらしたかどうか、また HPV L1 VLP ワクチンが自然免疫反応を強化してそうした防御を維持するかどうかを検討することが必要であった。

005試験では、感染後に HPV16型抗体反応を生じたが、HPV に感染したことが認められなくなった女性において、HPV 16型 L1 VLP ワクチンが HPV 再感染を防ぐかどうかを検討するために、HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した被験者とプラセボを接種した被験者とで、ワクチン接種レジメン完了後における HPV 持続感染及び HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を比較した。HPV 16型感染に対する長期の免疫応答が HPV 16型感染の再感染を防ぐ所見は全被験者においてみられなかった。一方、HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種は、HPV 感染の再感染の発生率を減らすように見受けられた[2.7.3A 付録: 74]。

V501に含まれる HPV 型の自然感染に対して免疫応答を作動させ、試験開始時にはその HPV 型に感染していない（ベースライン時に PCR 陰性かつ血清抗体反応陽性の）被験者における病変に関して、V501が予防効果をもつかどうかを評価するための解析を実施した。その結果は[表2.7.3A: 32]に示す。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生が認められた女性はごくわずかであった。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の症例は5例すべてがプラセボ群にみられた。イベント数が少なかったため、この解析から結論を下すことはできなかった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 32 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する治療効果の解析
(007試験、013試験及び015試験の併合)

評価項目・試験集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌										
被験者における病変の発生										
Day 1に血清抗体反応陰性、PCR陽性 [‡]										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	798	70	1,491.0	4.7	767	91	1,424.6	6.4	26.5	(<0.0, 47.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	798	42	1,517.0	2.8	767	56	1,462.5	3.8	27.7	(<0.0, 52.7)
被験者における病変の発生										
Day 1に血清抗体反応陽性、PCR陰性 [§]										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	1,245	0	2,454.1	0.0	1,283	5	2,528.6	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	1,245	0	2,454.1	0.0	1,283	3	2,529.1	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)

[†] HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、ワクチンに含まれるHPV型のDNAが病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1に関連するHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陽性だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

[§] 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1に関連するHPV型に対して血清抗体反応陽性及びPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = 特定の集団において、Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.4 集団的な利益

V501の公衆衛生上の利益は、子宮頸部、外陰及び膣の前癌病変及び癌の発生率（すなわち、HPVの型を問わない）にV501が及ぼす効果並びに子宮頸癌スクリーニング及びHPVに関連した生殖器疾患に関わる物理的、精神的及び金銭的コストにV501が及ぼす効果（例えば、Papテスト異常の発生やコルポスコピー、生検又は根治治療を実施する総合的な割合への効果）から評価されると考えられる。

公衆衛生及びワクチン接種実施の観点から、予防的HPVワクチンが最も有益なのは次の2つの集団であると考えられる。

性経験のない思春期前～思春期の集団：性経験のない人は高確率でHPVに未感染である。また、性的初体験後の5年間はHPV感染獲得のリスクが最も高い期間であることが、自然経過研究から示唆されている[資料5.4: 101]、[資料5.4: 102]。この2つの要素を考え合わせると、性的初体験の直前の時期にV501を接種することで、HPV関連の子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率を最も大きく抑制できるはずである。

16～26歳の女性の一般集団：この年齢層の女性の大部分は性的初体験を経ていると考えられ、極めて大きなHPV感染リスクに曝されている。V501に含まれるHPV型の1つに既に感染した人でも、V501に含まれる他のHPV型に関わる感染及び病変のリスクが残されている。

性経験のない（HPVに未感染と推定される）思春期初期の人々においてHPVワクチンの有効性を評価することは、これらの人々から性的なデータを収集することが困難なため、実行不可能である。この集団におけるV501の有効性を推測するために、米国本社は、組入れ時に高リスク型HPVのパネルの少なくとも1つのHPV型に対して陰性又はPapテスト陰性の被験者と定義したHPV未感染若年女性の集団を対象とする有効性解析を事前に計画した。この解析は、第Ⅲ相試験の実施過程の後期に、V501に含まれない高リスク型HPVに関する測定データが得られてから行う。

集団的な利益に関する解析は、RMITT-2解析対象集団、MITT-3解析対象集団及びRMITT-3解析対象集団を対象に実施した。

RMITT-2解析対象集団：性経験のない（HPVに未感染と推定される）思春期の集団に米国本社のHPVワクチンがもたらす集団的な効果に関して暫定的な推計を得るべく、HPV未感染の内容を強化したRMITT-2解析対象集団（Day 1時点でワクチンに含まれるすべてのHPV型に未感染かつPapテスト陰性の被験者）を対象とする解析を実施した。1回のThinPrep™ PapテストによるCIN 2/3の検出感度が65～85%であること[資料5.4: 181]から、多数の既存病変がDay 1時点で未発見のままであったことが推測される。これらの症例が有効性解析でカウントされ、観察された予防効果を押し下げた。2011年に予定された解析では、このような既存病変の症例を適切に分類し、性経験のない若年者におけるV501の効果をより正確に推定する。

MITT-3解析対象集団：16～26歳の女性の一般集団は、試験におけるMITT-3解析対象集団によって近似した。MITT-3解析対象集団には、ベースラインのHPV検査結果及びPapテスト結果に関係なく、治験薬を1回以上接種したすべての女性が含まれた。

RMITT-3解析対象集団：上記に加えてRMITT-3解析対象集団を対象とする解析を実施した。この

集団には、Day 1のPapテスト結果が扁平上皮内病変（SIL）陰性となり、治験薬を1回以上接種したすべての女性が含まれた。Day 1のPapテスト結果がSIL陰性であることをRMITT-3解析対象集団の要件としたのは、医師が利用しやすいスクリーニングテスト（Papテスト）を用いて、既存病変をもつ確率が低い女性で構成された一般集団への近似度を高めることができるからである。ベースラインのHPVの状態には関係なく被験者を含めた。SILを示唆するPapテスト結果を組入れ前に得たことのある女性は試験から除外された。したがって、この集団は、SILを示唆するPapテスト結果をワクチン接種前に示したことがない16～26歳の女性から成る一般集団を近似するものであった。1回のThinPrep™ PapテストによるCIN 2/3の検出感度が65～85%であること[資料5.4: 181]から、多数の既存病変がDay 1時点で未発見のままであったことが推測される。

3.2.4.1 CINの発生率に対する総合的な効果

[表2.7.3A: 33]は、RMITT-2解析対象集団、RMITT-3解析対象集団及びMITT-3解析対象集団について、全HPV型によるCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌の発生率にV501が及ぼす効果を重症度別に示したものである。

RMITT-2解析対象集団では、V501の接種はプラセボの接種と比較してCINの発生率を低下させた（予防効果の95% CIの下限が0%を上回った）。低下の大きさ（21.9%）は、型特異的なCINの評価項目について観察されたものより小さかった。これは、V501に含まれないHPV型による既存又は新規のCINが両群に加わったためと考えられる。

また、V501の接種はプラセボの接種と比較してCIN 2/3の発生率を低下させた（予防効果の95% CIの下限が0%を上回った）。

高グレード病変に対するV501の効果の大きさは、低グレード病変に対するV501の効果より大きかった。既存のCINの症例が有効性解析に含まれず、V501に含まれるHPV型に関連する異形成に対してV501が100%の予防効果をもつという理想的な条件では、CIN 1、CIN 2又はCIN 3の発生率に対する減少度は、V501に含まれる型に関連するCIN全体に対する寄与度に比例するはずである。病理審査委員会の経験により得られた大規模なデータセットからこの寄与度は計算できる。[表2.7.3A: 3]に示すように、CIN 1、CIN 2及びCIN 3のうちHPV 16型及び18型のDNAが検出された割合はそれぞれ21.9%、46.5%及び64.6%であり、HPV 6型及び11型のDNAが検出された割合はそれぞれ7.0%、3.1%及び1.3%であった。したがって、上述した理想的な環境では、CIN 1、CIN 2及びCIN 3の発生率に対するV501の予防効果はそれぞれ約30%、約50%及び約65%になると考えられる。V501に含まれないHPV型による既存のHPV病変をRMITT-2解析対象集団から除外するために用いた方法が不完全であったことを踏まえれば（V501の治療効果は、ベースライン時にPCR陽性かつ血清抗体反応陰性の人では限られたものであり、ベースライン時にPCR陽性かつ血清抗体反応陽性の人ではほとんどない。このため、既存病変は新規病変に関するワクチンの有効性を希薄化する）、CIN 1、CIN 2及びCIN 3の発生率に関して認められたそれぞれ20.1%、42.6%及び45.5%という有効性は、CIN全体に対するV501に含まれるHPV型の寄与度に一致する。

RMITT-3解析対象集団では、V501群で認められたCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌の発生率に関する予防効果は、RMITT-2解析対象集団で同じ評価項目に関して認められた予防効果と同程度であ

った。CIN 2/3に関して V501群で認められた予防効果は、RMITT-2解析対象集団で同じ評価項目に関して認められた予防効果より低かったが、RMITT-2解析対象集団と RMITT-3解析対象集団における予防効果の95% CI 推定値は互いに重複していた。

RMITT-3解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（原因 HPV 型を問わない）と時間との関係を解析した結果を[2.7.3A 付録: 75]に示す。プラセボ群では CIN 1/2/3が発生する確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意（ $P < 0.001$ ）であることは、プラセボ群と比較した V501群における CIN 1/2/3の発生率の減少度が経時的に増加したことを示している。[2.7.3A 付録: 76]は、RMITT-3解析対象集団における CIN 2/3の病変（原因 HPV 型を問わない）と時間との関係を解析した結果である。プラセボ群では CIN 2/3になる確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意（ $P < 0.001$ ）であることは、プラセボ群と比較した V501群における CIN 2/3の発生率の減少度が経時的に増加したことを示している。

いずれの時間-イベント解析でも、試験の早期にみられたイベントの大部分が、Day 1で HPV に感染していた女性における既存の CIN 及びそのような女性で Day 1より後に発生した CIN であった。これらの症例に対する V501の効果は乏しく、そのため、RMITT-3解析対象集団における V501の早期の利益は小さかった。しかし、プラセボを接種した被験者は、V501を接種した被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変を生じる率が高く、観察ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、V501の有効性が明らかになっていった。

MITT-3解析対象集団の被験者において、CIN 1/2/3を認めた割合及び CIN 1を認めた割合はプラセボ群より V501群の方が低かった（予防効果の95% CI の下限が0%を上回った）。CIN 2/3の発生率に関しても、V501群で低くなる傾向がみられた（ただし、予防効果の95% CI の下限は0%を下回っており、統計的有意性は認められなかった）。

MITT-3解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（原因 HPV 型を問わない）と時間との関係を解析した結果を[2.7.3A 付録: 77]に示す。プラセボ群では CIN 1/2/3の症例になる確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意（ $P < 0.001$ ）であることは、V501群における CIN 1/2/3の発生率の減少度が経時的に増加したことを示している。

MITT-3解析対象集団における CIN 2/3 又は AIS（原因 HPV 型を問わない）と時間との関係を解析した結果を[2.7.3A 付録: 78]に示す。プラセボ群では CIN 2/3の症例になる確率が経時的に増加した（ $P < 0.001$ ）。相対危険度についての接種群×時間の交互作用が有意（ $P < 0.001$ ）であることは、V501群における CIN 2/3の発生率の減少度が経時的に増加したことを示している。

いずれの時間-イベント解析でも、試験の早期にみられたイベントの大部分が、Day 1で HPV に感染していた女性における既存の CIN 及びそのような女性で Day 1より後に発生した CIN であった。これらの症例に対する V501の効果は乏しく、そのため、MITT-3解析対象集団における V501の早期の利益は小さかった。しかし、プラセボを接種した被験者は、V501を接種した被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変を生じる率が高く、観察ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、V501の有効性が明らかになっていった。

MITT-3解析対象集団を対象とする有効性解析は、予防効果と治療効果の混合されたものを反映

している。CIN 1/2/3又は AIS 並びに CIN 1、CIN 2、CIN 3/AIS の別にみた評価項目について、有効性の評価は、Day 1に認められた異形成及び Day 1に既に HPV に感染していた被験者で生じた異形成が多数存在したことによって影響された。これまでのまとめを以下に示す。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の予防に関する V501の予防効果は94～95%であった。

V501に含まれない HPV 型による新規の感染及び病変に対する予防効果は、V501に含まれる HPV 型に対する予防効果より大幅に低いと推定される。

V501の治療効果は、ベースライン時に V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の人では限られたものであり、ベースライン時に V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陽性かつ血清抗体反応陽性の人ではほとんどないと考えられる。

HPV 16型及び18型の DNA が Day 1に検出された V501接種被験者及びプラセボ接種被験者は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率が高かった。

V501に含まれない HPV 型に接種開始時点で既に感染している女性において、V501はそれに含まれない HPV 型による病変に対しては治療効果を発揮しないと推測される。

子宮頸部 HPV 病変は主に、既存の病変及びワクチン接種開始時に既に感染していた被験者における病変で構成された。例えば、RMITT-2及び MITT-3のプラセボ群では、それぞれ286例及び784例が追跡期間中に CIN を認めた。したがって、既存の CIN 及び接種開始時点で既に HPV に感染していた被験者に生じた CIN が、発見された CIN の約60～65%を占めたことになる。これらの試験の被験者の大部分は、思春期～成人期初期の人々が性的に活動的であるが Pap テストが一般的に行われていない地域（例：ラテンアメリカ）又は組織的な Pap テストが20歳台半ばから開始される地域（例：ヨーロッパ）で組み入れられた。このことが、蔓延している感染が原因の CIN をもたらしめていると考えられる。

最後に、予防的 HPV ワクチンの集団的な利益は、長期的な視野に立つことで適切に測定される。一部の被験者（ベースライン時に PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性の被験者）に対する V501の治療効果が限られたものであったことからして、集団的な利益の推定値は、CIN の評価項目の総数に対する既存病変と新規病変の相対的な寄与度に高く依存する。HPV 16型及び18型特異的な CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌並びに V501に含まれる型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という両評価項目に関して、005試験及び007試験と、013試験及び015試験との間に差がみられたのは、前者において追跡期間が長いことによるものと考えられる。したがって、第Ⅲ相試験の実施過程の後期に予定している集団的利益の主要解析では、子宮頸癌及び高度前癌病変に関するワクチンの利益がよりの確に評価されるであろうと思われる。

以上より総括すると次のようになる。

V501の接種は、接種開始時にすべての HPV 型に未感染でかつ Pap テストが陰性である思春期後期～成人期初期の女性（性的初体験前の若年女性の集団を近似する）において、CIN 1/2/3 又は AIS 及び CIN 2/3又は AIS の発生率の低下が認められる。したがって、性的初体験前の思春期に対する V501の接種は、子宮頸癌の総発生リスクを低下させる。

思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501は CIN 1/2/3又は AIS の発生を低減

する。この集団における子宮頸癌の総リスクに V501 が及ぼす効果を明らかにするには、さらに長期の試験が必要であると考えられる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 33 疾患の重症度別のいずれかの HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]の発生率における V501の効果

－RMITT-2、RMITT-3、MITT-3解析対象集団（その1）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸 癌	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
RMITT-2 [‡]										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	5,638	222	11,238.7	2.0	5,701	286	11,313.1	2.5	21.9	(6.6, 34.7)
CIN 1	5,638	196	11,252.5	1.7	5,701	247	11,333.9	2.2	20.1	(3.2, 34.1)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	5,638	59	11,333.4	0.5	5,701	96	11,454.4	0.8	37.9	(13.2, 55.9)
CIN 2	5,638	42	11,337.4	0.4	5,701	74	11,459.6	0.6	42.6	(15.1, 61.7)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	5,638	28	11,344.4	0.2	5,701	52	11,474.5	0.5	45.5	(12.2, 66.9)
RMITT-3 ^{§,}										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	7,457	371	14,778.8	2.5	7,481	460	14,753.5	3.1	19.5	(7.5, 30.0)
CIN 1	7,457	302	14,810.8	2.0	7,481	380	14,786.7	2.6	20.7	(7.5, 32.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	7,457	134	14,923.1	0.9	7,481	171	14,967.6	1.1	21.4	(0.9, 37.8)
CIN 2	7,457	88	14,940.7	0.6	7,481	129	14,977.6	0.9	31.6	(9.6, 48.5)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	7,457	74	14,941.9	0.5	7,481	100	14,997.7	0.7	25.7	(<0.0, 45.8)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 33 疾患の重症度別のいずれかの HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]の発生率における V501の効果
－RMITT-2、RMITT-3、MITT-3解析対象集団（その2）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 CIN 1/2/3、AIS又は子宮 頸癌	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3 [‡]										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	8,814	677	17,089.2	4.0	8,846	784	17,079.7	4.6	13.7	(4.2, 22.2)
CIN 1	8,814	533	17,161.1	3.1	8,846	637	17,158.7	3.7	16.3	(6.0, 25.6)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,814	287	17,409.5	1.6	8,846	328	17,469.4	1.9	12.2	(<0.0, 25.3)
CIN 2	8,814	199	17,442.2	1.1	8,846	241	17,498.5	1.4	17.2	(<0.0, 31.7)
CIN 3、AIS又は子宮頸癌	8,814	168	17,460.9	1.0	8,846	190	17,532.7	1.1	11.2	(<0.0, 28.3)

[†] いずれかのHPV型によるCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

[‡] 1回以上のワクチン接種を受け、Day 1にすべてのHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性、かつ、Papテスト診断が"SILに対して陰性"だったすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

[§] 1回以上のワクチン接種を受けたすべての被験者を含む。ただし、Day 1 Papテスト診断が"SILに対して陰性"であった被験者。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

^{||} 試験領域以外で行われた生検も含まれる。治験実施計画書番号013及び015において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検も含まれる。

[¶] 1回以上の接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

それぞれの該当する評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回計数された。被験者は複数のカテゴリに計数されることがある。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = 評価可能な集団において、1回の追跡調査のため来院した被験者数。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、Pap = パパニコロ一、SIL = 扁平上皮内病変。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.4.2 Papテスト異常に関する総合的な効果

RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における Pap テスト異常の発生率に V501が及ぼす効果を[表2.7.3A: 34]に示す。

RMITT-2解析対象集団において、2年の追跡期間を通じて ASC-US 以上の Pap テスト結果を1回以上認められた被験者の割合は、V501群で22.6%、プラセボ群で25.0%であった。つまり、V501を接種した被験者ではプラセボを接種した被験者と比較して、Pap テスト異常の発生率が多少低かった（予防効果の95% CI の下限が0%を上回った）。

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) が開発したコルポスコピー実施ガイドライン[資料5.4: 104]によれば、ASC-US+高リスク型 HPV プローブ陽性、ASC-H、LSIL 又は HSIL の診断は（AGC 及び癌とともに）、CIN 2/3、AIS 又は癌の予測値が高いため、コルポスコピー及び生検の適応となる。V501の接種で最も顕著な減少をみせたのは、ASC-US+高リスク又は低リスク型 HPV プローブ陽性、ASC-H、LSIL、HSIL といったこれらの診断であった。

RMITT-2解析対象集団において、V501は ASC-US+HPV プローブ陰性の発生率には影響を与えなかった。ALTS スタディ[資料5.4: 159]によれば、HPV プローブ陰性は CIN 2/3陰性の強い予測因子である。したがって、ASC-US+HPV プローブ陰性が臨床的に有意義な病変と関連する可能性は極めて低い。ASCCP のガイドラインでは、Pap テストで ASC-US かつ HPV プローブで陰性の結果は、コルポスコピーを正当化する理由にはならないとしている。このように、子宮頸癌スクリーニングの見地からすれば、ASC-US+HPV プローブ陰性は偽陽性結果（基本的にバックグラウンドノイズ）である。有効性データベース全体の中で Pap テスト異常を示した全女性のうち、約14%で ASC-US+HPV プローブ陰性の結果が得られたために、観察された V501の有効性が低下した。

総合すると、以上の結果は次のことを示している。

Pap テストで正常所見かつ V501に含まれる HPV 型に対して陰性を示す思春期後期～成人期初期の女性（すなわち、性的初体験前の思春期の女性に近似する集団）は、Pap テストで異常結果を得るリスクが高い。この集団で生じた Pap テスト異常の大部分がコルポスコピーによる追跡検査を要する。

V501の接種は、接種開始時に Pap テストで正常所見かつ V501に含まれる HPV 型に対して陰性を示す思春期後期～成人期初期の女性（すなわち、性的初体験前の若年女性に近似する集団）において、Pap テストで異常結果、特にコルポスコピーによる追跡検査が必要な CIN 2/3 が予測されるような異常結果を得るリスクを低下させる。MITT-3解析対象集団では、RMITT-2解析対象集団とおおむね一致する結果が認められたが、既存の HPV 病変が含まれたために、観察された有効性は低くなった。特筆すべき点として、2年間の観察期間を通じて MITT-3解析対象集団全体の31%が Pap テスト異常を1回以上経験し、19%が Pap テストで AGC、LSIL、HSIL 又は AIS の診断を1回以上受けていた。これは、16～26歳の女性における HPV 疾患の重要性が高いことを示している。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 34 Pap テスト異常の発生率における V501の効果－RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団（その1）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 Papテスト異常	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率（%）	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 （／100人年）	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 （／100人年）		
RMITT-2 [†]										
ASC-US又はそれ以上	5,638	1,273	10,105.2	12.6	5,700	1,425	10,108.0	14.1	10.6	(3.6, 17.2)
ASC-US+HPVプローブ陰性	5,638	185	11,166.7	1.7	5,700	187	11,282.1	1.7	0.0	(-23.1, 18.9)
ASC-US+HPVプローブ陽性	5,638	207	11,171.4	1.9	5,700	261	11,259.2	2.3	20.1	(3.7, 33.7)
ASC-H	5,638	54	11,279.2	0.5	5,700	76	11,393.4	0.7	28.2	(-3.1, 50.3)
AGC、LSIL又はそれ以上	5,638	740	10,700.7	6.9	5,700	859	10,732.4	8.0	13.6	(4.6, 21.8)
AGC	5,638	2	11,317.8	0.0	5,700	2	11,446.6	0.0	-1.1	(-1,295, 92.7)
LSIL	5,638	722	10,712.8	6.7	5,700	833	10,757.2	7.7	13.0	(3.7, 21.3)
HSIL	5,638	30	11,302.5	0.3	5,700	45	11,415.8	0.4	32.7	(-9.3, 59.0)
AIS	5,638	0	11,319.1	0.0	5,700	0	11,448.5	0.0	N/A	N/A
子宮頸癌	5,638	0	11,319.1	0.0	5,700	0	11,448.5	0.0	N/A	N/A
MITT-3 [‡]										
ASC-US又はそれ以上	8,810	2,658	14,700.3	18.1	8,838	2,809	14,608.8	19.2	6.0	(0.8, 10.9)
ASC-US+HPVプローブ陰性	8,810	377	17,101.2	2.2	8,838	351	17,167.2	2.0	-7.8	(-25.1, 7.0)
ASC-US+HPVプローブ陽性	8,810	544	16,977.9	3.2	8,838	621	17,005.1	3.7	12.3	(1.4, 21.9)
ASC-H	8,810	133	17,343.1	0.8	8,838	175	17,379.6	1.0	23.8	(4.0, 39.7)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 34 Pap テスト異常の発生率における V501の効果－RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団（その2）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 Papテスト異常	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率（%）	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 （／100人年）	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 （／100人年）		
AGC、LSIL又はそれ以上	8,810	1,618	15,945.7	10.1	8,838	1,779	15,841.2	11.2	9.6	(3.3, 15.6)
AGC	8,810	7	17,436.3	0.0	8,838	8	17,500.6	0.0	12.2	(-177.2, 72.9)
LSIL	8,810	1,537	15,996.6	9.6	8,838	1,699	15,907.9	10.7	10.0	(3.6, 16.1)
HSIL	8,810	116	17,375.4	0.7	8,838	125	17,425.3	0.7	6.9	(-20.8, 28.3)
AIS	8,810	2	17,440.0	0.0	8,838	0	17,508.3	0.0	N/A	N/A
子宮頸癌	8,810	0	17,441.9	0.0	8,838	0	17,508.3	0.0	N/A	N/A

† 1回以上のワクチン接種を受けたすべての被験者を含む。ただし、Day 1にV501に含まれるすべてのHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性、かつ、Papテスト診断が"SILに対して陰性"であった被験者。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

‡ 1回以上のワクチン接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

適切な各評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリに含まれることがある。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = 特定の集団において、Day 1後30日後に、1回の追跡調査のため来院した被験者数。

N/A = ワクチンの有効性及び信頼区間は算出されていない。

AGC = 異型腺細胞、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、ASC-H = HSILを除外できない意義不明の異型扁平上皮細胞、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、HSIL = 高度扁平上皮内病変、LSIL = 軽度扁平上皮内病変、MITT = Modified intention-to-treat、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、SIL = 扁平上皮内病変。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.4.3 子宮頸部の侵襲性処置に関する総合的な効果

RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における子宮頸部処置の実施率に V501が及ぼす効果を[表2.7.3A: 35]に示す。

コルポスコピー、子宮頸部生検及び根治療法の実施率に関して、RMITT-2解析対象集団におけるこれらの子宮頸部診断及び治療処置の複合発生率は、プラセボ群に比べて V501群で低かった（予防効果の95% CI の下限が0%を上回った）。最も予防効果の小さかったのはコルポスコピーの実施率であった。この理由としては、007試験及び013試験におけるコルポスコピー実施閾値の低さ並びに Pap テストに固有の偽陽性率が考えられる。根治療法の実施率は、プラセボ群に対して V501群は28.1%低かった。これには、CIN 2/3、AIS 又は HPV 16型に関連した CIN 1（これは他の HPV 型に関連した CIN に比べて持続しやすい）の発生率が、プラセボを接種した被験者より V501を接種した被験者で低かったことが関係していると考えられる。

MITT-3解析対象集団で認められた結果は RMITT-2解析対象集団における結果と一致していた。子宮頸部処置の実施率に関して MITT-3解析対象集団の V501群でみられた予防効果と、RMITT-2解析対象集団におけるその予防効果とは、95% CI が互いに重複しており同様であった。

根治療法後の CIN の発生率に V501が及ぼす効果を[表2.7.3A: 36]に要約する。V501群はプラセボ群に比べて根治療法を施行した被験者が少なかった（V501群326例、プラセボ群388例）。根治療法を施行した被験者の中で、病因にかかわらずその後 CIN を生じた例数は、プラセボ群（26例）に比べて V501群（14例）の方が少なかった。これらの CIN のうち、V501に含まれる HPV 型に関連した CIN はごく少数（V501群3例、プラセボ群3例）であった。V501に含まれる HPV 型に関連した CIN 2/3の症例は2例、いずれもプラセボ群に発生した。

以上に述べた解析の結果は次のように要約することができる。

V501の接種は、接種開始時に Pap テストで正常所見かつ V501に含まれる HPV 型に対して陰性を示す思春期後期～成人期初期の女性（すなわち、性的初体験前の若年女性に近似する集団）において、子宮頸部の診断及び治療処置、特に根治療法の実施率を低下させる。

V501の接種は、思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、子宮頸部の診断的及び治療的処置、特に根治療法の実施率を低下させる。

V501の接種は、根治療法を施行した被験者における CIN の再発率を低下させる可能性がある。

3.2.4.4 ワクチンに含まれるHPV型からワクチンに含まれないHPV型への交代現象に関する解析

（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.2.5項]の追加情報を参照）

HPV 16型及び18型は最も重症度な病変に関連しており、V501はそのような病変の予防に有効である。このことから、少なくとも理論上は、V501を接種した女性において V501に含まれる HPV 型が存在しなくなり、V501に含まれる HPV 型が存在したときよりも、V501に含まれない HPV 型による感染及び病変の発生率が高まる又は V501に含まれない HPV 型による病変の進行が促進され、HPV 関連病変の発生率が低下しない（すなわちウイルス交代現象）という可能性はある。加えて、ワクチンの登場前は、CIN 2又は CIN 3の診断を受けた女性では病因にかかわらず根治療法

が施行され、この治療によって罹患部位が除去されるために、ワクチンに含まれない HPV 型の病変への進行リスクが抑えられたと考えられる。これらのことから、ワクチン接種はワクチンに含まれない HPV 型による病変の発見プロセスを変化させる。

第Ⅲ相有効性試験の013試験及び015試験では、V501接種対象集団における病変が V501に含まれない HPV 型に関連したものに交代する可能性並びに V501の接種が V501に含まれない HPV 型による病変の発見に及ぼす影響を評価するための探索的解析を実施した。具体的には、V501に含まれない HPV 型に関連した新規の子宮頸部病変の総発生リスクに V501が及ぼす影響を評価した。

013試験の RMITT-2解析対象集団を対象に、CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌において V501に含まれる HPV 型が置換される可能性を検討した探索的解析の結果を[2.7.3A 付録: 79]に示す。この表で、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した病変と、これらの HPV 型に関連しない病変の両方をもつ被験者は、両方のカテゴリーにカウントした。V501に含まれる HPV 型に関連しない CIN の発生率は、RMITT-2解析対象集団の V501群とプラセボ群とでおおむね同等であった。

015試験の CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の探索的解析の結果を[2.7.3A 付録: 80]に示す。V501に含まれる HPV 型に関連しない CIN の発生率は、V501群とプラセボ群とでおおむね同等であった。

V501に含まれる HPV 型に関連した病変の V501接種による減少が、V501に含まれない他の HPV 型に関連した CIN の増加につながったことを示唆する根拠は認められなかった[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]。

3.2.4.5 交差免疫（クロスプロテクション）に関する解析

（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.2.4項]の追加情報を参照）

HPV の型は、ウイルス DNA の配列の変異に基づいて種にまとめられる。HPV L1 VLP ワクチンが惹起する免疫応答は、L1たん白質のアミノ酸配列が種の間で異なるために種特異的であることが、臨床試験によって示されている。HPV の種内の交差免疫に関して、決定的なデータは存在しない。A7グループ（典型例：HPV 16型）には HPV 31型、33型、52型及び58型が含まれる。A9グループ（典型例：HPV 18型）には HPV 45型及び59型が含まれる。L1アミノ酸の種間相同性は64～70%であり、種内相同性はこれより高い。最も相同性が高いのは HPV 6型及び11型との間、並びに HPV 18型及び45型との間である。

海外初回申請に含まれている諸試験のデータ解析計画では、V501に含まれる HPV 型に関する有効性の解析を最初に実施し、その後、第Ⅲ相試験の終了前後に、交差免疫及び全体的な利益に関する評価を行うことが定められた。そのときには、A7グループ（HPV 16型に相似）及び A9グループ（HPV 18型に相似）の中で、(1) L1アミノ酸レベルで HPV 16型及び18型と80%以上の相同性を有し、(2) 世界の子宮頸癌の2%以上を引き起こす HPV 型の持続感染に関して、V501が予防効果をもたらすかどうかを検討する解析を行う。この基準を満たす HPV 型は、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型である。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 35 子宮頸部処置の発生率における V501の効果ーRMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団
(007試験、013試験及び015試験の併合)

試験集団 子宮頸部処置	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
RMITT-2 [†]										
コルポスコピー [‡]	5,638	641	10,876.6	5.9	5,701	756	10,916.5	6.9	14.9	(5.3, 23.5)
子宮頸部生検	5,638	542	10,993.8	4.9	5,701	657	11,037.0	6.0	17.2	(7.1, 26.2)
根治治療	5,638	76	11,351.9	0.7	5,701	107	11,484.6	0.9	28.1	(2.7, 47.2)
MITT-3 [§]										
コルポスコピー [‡]	8,817	1,726	15,878.1	10.9	8,848	1,888	15,787.5	12.0	9.1	(2.9, 14.9)
子宮頸部生検	8,817	1,461	16,281.5	9.0	8,848	1,624	16,210.4	10.0	10.4	(3.8, 16.6)
根治治療	8,817	322	17,509.6	1.8	8,848	387	17,575.0	2.2	16.5	(2.9, 28.2)

[†] 1回以上のワクチン接種を受けたすべての被験者を含む。ただし、Day 1にV501に含まれるすべてのHPV型に対して血清抗体反応陰性及びPCR陰性、かつ、Papテスト診断が"SILに対して陰性"であった被験者。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

[‡] 実施された理由にかかわらず、すべてのコルポスコピーを含む。

[§] 1回以上のワクチン接種を受けたすべての被験者を含む。イベントはDay 1から30日後にカウントが開始された。

試験領域外で行われた処置は、RMITT-2解析対象集団内からは除外され、MITT-3解析対象集団内には含まれた。

適切な各評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリに含まれることがある。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = 特定の集団において、Day 1後30日後に、1回の追跡調査のため来院した被験者数。

CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、SIL = 扁平上皮内病変。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

表2.7.3A: 36 根治治療後の CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の転帰の要約
(007試験、013試験及び015試験の併合)

CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌の転帰	V501群 (N=9,075)			プラセボ群 (N=9,075)		
	n	m	(%)	n	m	(%)
いずれかのHPV型によるCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌 [†]	326	14	(4.3%)	388	26	(6.7%)
重症度別						
CIN 1	326	11	(3.4%)	388	25	(6.4%)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	326	4	(1.2%)	388	10	(2.6%)
V501に含まれるHPV型別						
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌 [‡]	326	3	(0.9%)	388	3	(0.8%)
CIN 1	326	3	(0.9%)	388	1	(0.3%)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	326	0	(0.0%)	388	2	(0.5%)
V501に含まれるHPV型に関連しないCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌 [§]	326	11	(3.4%)	388	24	(6.2%)
CIN 1	326	8	(2.5%)	388	24	(6.2%)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	326	4	(1.2%)	388	8	(2.1%)

[†] 病理審査委員会によってCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。013試験及び015試験において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。
[‡] HPV 6型、11型、16型及び18型のDNAが同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によってCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。
[§] V501に含まれるHPV型のDNAが同じ病変から得られた細胞組織から検出されず、病理審査委員会によってCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。
 %は 100*(m/n) として算出された。
 N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。
 n = 子宮頸部の根治治療を行った被験者数。
 m = 記載されたCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌の転帰があった被験者数。
 CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

3.3 部分集団における結果の比較

(海外適応拡大申請[2.7.3C.3.3項]に追加情報を記載)

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変に対する有効性をベースライン共変量のカテゴリー別に解析した結果を[表2.7.3A: 37]に示す。検討した共変量は、接種開始時の年齢、性的初体験時の年齢、人種、地域、性交渉の相手の人数、Day 1における性感染症又は子宮頸部及び膣の感染症、喫煙歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用である。ベースライン共変量に関して、ワクチン予防効果の推定値はその共変量のカテゴリー間で同等であった。V501群におけるイベントは少なく（4例）、PPE 解析対象集団内で検討したすべての部分集団で84%以上の有効性が認められた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 37 ベースライン共変量のカテゴリ別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性

－PPE 解析対象集団（その1）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
ワクチン接種開始時の年齢											
17歳以下	1,039	1	1,511.4	0.1	1,057	12	1,551.4	0.8	91.4	(42.2, 99.8)	0.459
18 ～ 20歳	3,254	1	4,984.7	0.0	3,309	46	5,032.7	0.9	97.8	(87.1, 99.9)	
21歳以上	3,565	2	5,387.9	0.0	3,495	25	5,289.7	0.5	92.1	(68.5, 99.1)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
性的初体験時の年齢											
未経験	463	0	686.0	0.0	508	5	757.1	0.7	100.0	(<0.0, 100.0)	1.000
17歳以下	5,020	3	7,564.3	0.0	4,961	55	7,492.3	0.7	94.6	(83.4, 98.9)	
18 ～ 20歳	2,117	1	3,242.0	0.0	2,161	21	3,268.6	0.6	95.2	(70.1, 99.9)	
21歳以上	257	0	390.2	0.0	227	2	350.6	0.6	100.0	(<0.0, 100.0)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
人種											
白人	5,573	2	8,352.8	0.0	5,535	58	8,268.8	0.7	96.6	(87.1, 99.6)	0.408
黒人	275	0	432.6	0.0	347	8	528.3	1.5	100.0	(28.5, 100.0)	
アジア人	275	0	436.5	0.0	281	2	461.6	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヒスパニック	943	2	1,478.5	0.1	941	13	1,466.4	0.9	84.7	(32.6, 98.3)	
その他	792	0	1,183.7	0.0	757	2	1,148.8	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 37 ベースライン共変量のカテゴリ別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性

－PPE 解析対象集団（その2）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
地域											
北アメリカ	1,102	0	1,801.9	0.0	1,131	15	1,811.9	0.8	100.0	(72.0, 100.0)	0.821
ラテンアメリカ	2,414	2	3,729.7	0.1	2,377	25	3,669.9	0.7	92.1	(68.4, 99.1)	
アジア太平洋	302	0	492.3	0.0	312	5	504.5	1.0	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヨーロッパ	4,040	2	5,860.1	0.0	4,041	38	5,887.5	0.6	94.7	(79.5, 99.4)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
性交渉の相手の数											
0 人	463	0	686.0	0.0	508	5	757.1	0.7	100.0	(<0.0, 100.0)	0.714
1～2 人	4,500	2	6,860.8	0.0	4,507	48	6,851.6	0.7	95.8	(84.1, 99.5)	
3 人以上	2,895	2	4,337.3	0.0	2,843	30	4,261.2	0.7	93.5	(74.2, 99.2)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Day 1 の性感染症状態											
陽性	359	1	540.0	0.2	325	7	505.9	1.4	86.6	(<0.0, 99.7)	0.342
陰性	7,499	3	11,344.0	0.0	7,536	76	11,367.9	0.7	96.0	(88.0, 99.2)	
接種群×共変量の交互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 37 ベースライン共変量のカテゴリ別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性

－PPE 解析対象集団（その3）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
Day 1 のCVI状態											
陽性	40	0	72.3	0.0	41	0	68.7	0.0	N/A	N/A	N/A
陰性	7,818	4	11,811.6	0.0	7,820	83	11,805.2	0.7	95.2	(87.2, 98.7)	
接種群×共変量の相互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
喫煙歴											0.301
喫煙歴あり	2,597	3	3,918.6	0.1	2,696	34	4,081.7	0.8	90.8	(70.8, 98.2)	
喫煙歴なし	5,260	1	7,963.1	0.0	5,163	49	7,787.4	0.6	98.0	(88.3, 100.0)	
接種群×共変量の相互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
妊娠歴											0.161
妊娠歴あり	1,758	2	2,681.1	0.1	1,712	14	2,604.3	0.5	86.1	(39.6, 98.5)	
妊娠歴なし	6,099	2	9,201.4	0.0	6,149	69	9,269.6	0.7	97.1	(89.0, 99.7)	
接種群×共変量の相互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3A 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3A: 37 ベースライン共変量のカテゴリー別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する有効性
－PPE 解析対象集団（その4）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
ホルモン避妊薬の使用											
Day 1にホルモン避妊薬投薬中	4,656	1	7,032.8	0.0	4,648	45	7,018.0	0.6	97.8	(87.0, 99.9)	0.339
Day 1にホルモン避妊薬投薬中 ではない	3,192	3	4,837.7	0.1	3,196	38	4,830.3	0.8	92.1	(75.2, 98.4)	
接種群×共変量の相互作用	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

† V501に含まれるHPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌とは、V501に含まれるHPV型のDNAが同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によってCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。治験実施計画書番号013及び015において、前回来院時にPapテスト異常がない場合に行われた子宮頸部生検は除外された。

PPE解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、すべての3回のワクチン接種を受け、関連するHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7までPCR陰性だったすべての被験者を含む。イベントはMonth 7後からカウントが開始された。

N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数。

N/A = ワクチンの有効性及び信頼区間は算出されていない。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CVI = 子宮頸部・腔感染（カンジダ性腔炎又は細菌性腔症）、DNA =デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、Pap = パパニコロー、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPE =Per-Protocol Efficacy。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

3.4 免疫原性と予防効果との関連性

（海外適応拡大申請[2.7.3C.3.4項]の追加情報を参照）

V501を接種した被験者において、V501に含まれる特定の HPV 型に関連した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の獲得リスクと、cLIA 法で測定した当該 HPV 型の Month 7 の HPV 抗体価との関連性を検討した。PPE 解析対象集団の V501接種被験者に関して、Month 7 の cLIA 法による HPV 16型抗体価と HPV 16型に関連した子宮頸部病変の状態との累積分布プロット（反転表示）を[2.7.3A 付録: 81]に示す。HPV 6型、11型及び18型に関連した病変の症例は、V501接種者では発見されなかった。HPV 16型に関連した CIN が発生しブレイクスルー症例となった3例の被験者において cLIA 法で測定した Month 7の HPV 16型抗体価は、イベントがなかった被験者における HPV 16型抗体価とおおむね同水準であった。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501は0、2及び6ヵ月目に0.5 mL を筋肉内接種する。

各接種群における2回目及び3回目接種の（治験実施計画書に定められた時期と比較した）タイミングをそれぞれ[2.7.3A 付録: 82]及び[2.7.3A 付録: 83]に示す。この要約図には、V501又はプラセボを2回以上接種した被験者のみが含まれている。

2回目接種の目標（初回接種後2ヵ月）から逸脱した例数・時期の分布は、3つの接種群間で同様であった。被験者の大多数は、2ヵ月目の接種予定日の前後2週間以内に2回目接種を完了した。3回目接種の目標（初回接種後6ヵ月）から逸脱した例数・時期の分布も、3つの接種群間で同様であった。被験者の大多数は、6ヵ月目の接種予定日の前後4週間以内に3回目接種を完了した。

各被験者には0、2及び6ヵ月目接種のスケジュールを遵守するよう促している。しかし、臨床試験では、3回すべての接種を1年以内に受けた人々において有効性が示されてきた。

5 効果の持続、耐薬性

（海外適応拡大申請[2.7.3C.5項]の追加情報を参照）

有効性の追跡期間中に予定された来院を完了した被験者数を接種群別に[2.7.3A 付録: 84]に要約する。予定された各追跡来院を完了した被験者の割合は、V501群とプラセボ群とでほぼ同等であった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン群は、予定された各追跡来院を完了した被験者の割合がやや低かった。Month 24より後の来院を完了した被験者の割合が低いのは、海外初回申請に示す解析を実施にあたり十分な数の評価項目が集積するまでに、それだけの追跡期間を要したことを示している。

第Ⅲ相試験では、接種完了後約18ヵ月間にわたり V501の有効性が認められた。この期間を過ぎてワクチンの効力が減弱化することを示す根拠はみられなかった[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]。005試験では、HPV 16型の確認された持続感染又は HPV 16型に関連した CIN に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチンは接種完了後約3.5年間を通じて100%の予防効果を示した。007試験では、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関

連した子宮頸部又は性器周辺部病変に関して、V501は接種完了後約2.5年間を通じて90%の予防効果を示した。

これらの結果を総合すると、V501の予防効果は、HPV 6型、11型若しくは18型の持続感染又はHPV 6型、11型若しくは18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に関しては少なくとも2.5年間、HPV 16型感染又はHPV 16型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に関しては少なくとも3.5年間持続すると結論付けられる。

有効性の追跡期間中の新たな性交渉の相手：

HPV 感染の発生ピークは性的初体験から程ない時期であり、感染の獲得リスクは生涯を通じた性交渉の相手の人数と強く相関する[資料5.4: 132]、[資料5.4: 182]、[資料5.4: 183]。有効性の追跡期間中の新たな性交渉の相手に関する要約を[2.7.3A 付録: 85]に示す。V501群及びプラセボ群において被験者より報告された新たな性交渉の相手の発生率は、試験によって差があった。013試験及び015試験では、被験者より報告された新たな性交渉の相手の発生率は、V501群及びプラセボ群とで同等であった。007試験では、この発生率に関して V501群とプラセボ群との差が認められたが、これは、プラセボ接種被験者の数人が、多数の新たな性交渉の相手を有効性の追跡期間中に得たことによるところが大きかった。全試験の通算では、被験者より報告された新たな性交渉の相手の発生率は、V501群及びプラセボ群とで同等であった。平均すると、被験者は2.3年ごとに新たなパートナーと性的接触を開始した。

有効性の追跡期間を通じた HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症の発生率：

性感染症の病歴と HPV 感染又は病変との関連性がいくつかの研究で示唆されてきた[資料5.4: 184]、[資料5.4: 185]。有効性の追跡期間を通じた HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症（具体的には、細菌性膣炎、クラミジア感染症、淋疾、トリコモナス症）の発生率を[2.7.3A 付録: 86]に要約する。細菌性膣炎（100人年当たり約4～6例）及びクラミジア感染症（100人年当たり約5～6例）の発生率は、V501群とプラセボ群とで同等であった。淋疾（1000人年当たり約2～5例）及びトリコモナス症（1000人年当たり約1～3例）の発生率も、V501群とプラセボ群とで同等であった。

有効性の追跡期間中のホルモン避妊薬の使用：

このほか、経口避妊薬の使用と子宮頸癌リスクとの関連性がいくつかの研究で示唆されてきた[資料5.4: 132]、[資料5.4: 186]。経口避妊薬の使用が HPV 感染のリスクを上昇させるとの考えも唱えられている[資料5.4: 132]。また別の研究では、排卵を抑制する避妊薬の使用又は非使用が頸管分泌中の抗体濃度に影響し、それによってワクチンの有効性に影響を及ぼす可能性が示唆された[資料5.4: 187]。007試験、013試験及び015試験を通じて、Month 7の追跡調査を終え、ホルモン避妊薬の使用に関する情報が得られた15,879例の被験者（V501群＝7,935例、プラセボ群＝7,944例）においてホルモン避妊薬の使用状況を評価した。この評価では、所定の来院時に報告されたホルモン避妊薬の使用は、次の回の完了した来院まで継続していたものとみなした。

007試験、013試験及び015試験を通じて、Month 7の追跡調査を終えた PPE 解析対象集団の被験

者の約84%がホルモン避妊薬を使用していた。V501群及びプラセボ群の被験者の合計で、有効性の追跡期間を通じて27,021人年（V501群＝13,508人年、プラセボ群＝13,513人年）の追跡がなされた。ホルモン避妊薬を使用していた期間の全追跡期間に占める割合は、V501群とプラセボ群とで同等であった（V501＝全追跡期間の65.4%、プラセボ＝全追跡期間の64.9%）。

6 V501に含まれるHPV型に関連した子宮頸癌（及び前癌性異形成病変）の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

本項に述べた V501の臨床開発プログラム（海外臨床試験）のデータから以下の結論を下すことができる。

1. 16～26歳の女性に対する V501の予防的3回接種は、以下に関して極めて有効であった。(1) HPV 16型及び18型に関連する FIGO 0期（非浸潤性）子宮頸癌（CIN 3又は AIS）の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防した。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防した。(3) V501に含まれる HPV 型による感染を予防した。

16～26歳の女性において、V501が HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れた。

2. V501に含まれる HPV 型に起因する子宮頸部 HPV 病変の発生抑制に関して、V501の予防効果は各 HPV 型において同様であった。
3. 性的初体験前の思春期後期～成人期初期の女性に対する V501の接種は、(1) CIN 2/3又は AIS の発生率を低下させ、それによって子宮頸癌の総発生リスクを低下させた。(2) CIN 1/2/3の総発生リスクを低下させた。(3) Pap テストで異常、特にコルポスコピーによる追跡検査が必要な CIN 2/3が予測される結果を得るリスクを低下させた。(4) 子宮頸部の診断的及び治療的処置、特に根治療法を受けるリスクを低下させた。
4. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生リスクを低下させ、それによって子宮頸癌の発生リスクを低下させた。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS を減少させた。(3) V501に含まれる HPV 型による感染を減少させた。
5. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) CIN 1/2/3又は AIS の総発生リスクを低下させた。(2) Pap テストで異常、特に CIN 2/3が予測されるもので、それによってコルポスコピーによる追跡検査が必要な結果となるリスクを低下させた。(3) 子宮頸部の診断及び治療処置、特に根治療法を受けるリスクを低下させた。

この集団における子宮頸癌の総リスクに関しては、V501の効果をより決定的に評価するにはさらに長期の試験が必要である。

6. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変に対する V501の予防効果は、人種、年齢（16～26歳の範囲内で）、性経歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用、あるいは HPV 以外の子宮頸部病変によって影響されなかった。
7. V501の2回目接種における前後1ヵ月の幅（すなわち接種開始後1～3ヵ月目に行う）及び3回

目接種における前後2ヵ月の幅（すなわち接種開始後4～8ヵ月目に行う）は、V501の予防効果に影響を与えなかった。

8. HPV 6型、11型及び18型による持続感染及び生殖器疾患に関しては、V501がもたらす予防効果は少なくとも接種完了後2.5年間持続した。
9. HPV 16型による持続感染及び生殖器疾患に関しては、V501がもたらす予防効果は少なくとも接種完了後3.5年間持続した。
10. 接種開始時に V501に含まれる型の HPV に感染しているが、その感染に対する免疫応答が認められない（早期感染）集団において、V501の接種は検出可能な子宮頸部病変への進行率を幾分低下させた。接種開始時に V501に含まれる型の HPV に感染しており、その感染に対する免疫応答が認められる集団では、V501の接種は検出可能な子宮頸部病変の発生率を低下させなかった。

7 付録

[資料5.3.5.3.1 CTD2.7.3（子宮頸癌）付録]に添付した。

免疫原性

以下のサブセクションでは、V501の臨床開発プログラム中の諸試験で得られた免疫原性データを提示する。免疫原性データは本[2.7.3B 項]に示すが、このデータは海外初回申請一性器周辺部病変（免疫原性）[2.7.3G 項]の裏付けともなるものでもある。

1 背景及び概観

HPV 感染に対する防御をもたらす免疫応答は明らかではない。HPV 感染及び疾患の免疫学的性質を検討した研究では、次のような知見が得られている。

HPV の自然感染に対する免疫応答は概して弱い。HPV は宿主の免疫応答を惹起する要因を伴わないように見える。例えば、HPV 感染は細胞溶解を伴わず、またウイルス血症を呈さない。

したがって、宿主は相当な期間、HPV の存在に対して免疫学的に「未感染」の状態にとどまる可能性がある[資料5.4: 188]、[資料5.4: 189]。

HPV 感染に対する血清抗体の産生から評価した液性免疫応答は一般に強くなく、HPV 感染後の陽性転換は必ずしも起こるとは限らない。すなわち、HPV 感染が確認された人の最高50%までは陽性転換に至らないと考えられる[資料5.4: 190]。

HPV 感染に対する細胞性免疫応答は明らかではない。HIV 感染者や臓器移植者では HPV 疾患が重症で急速に進行することから、細胞性免疫応答が HPV 感染の抑制及び除去に重要なことが推察される[資料5.4: 191]、[資料5.4: 192]。

パピローマウイルス粒子のカプシドは L1（メジャーカプシド）たん白質と L2（マイナーカプシド）たん白質から成る。L1たん白質は全カプシドたん白質の90%以上を占める。遺伝子組換え系で発現した L1は、自己集合によってウイルス様粒子（VLP）を形成する。VLP は天然のウイルス粒子に立体構造的に類似している。したがって、L1 VLP に対する免疫応答の発現が、パピローマウイルス感染及び疾患からの型特異的な防御をもたらすという概念には生物学的整合性が認められる。

パピローマウイルス疾患の動物モデルを用いた非臨床試験では、HPV ワクチンの候補を選択する目的で、種特異的 L1 VLP の免疫原性を評価した。

それらのモデルにおいて、

L1 VLP ワクチンの接種は強い血清抗体反応を惹起した。

ワクチンを接種した動物は、当該グループの特異的パピローマウイルス感染及び疾患から保護された。

この予防効果には、ウイルスを中和する型特異的、立体構造依存的な免疫応答が関係していた。

ワクチン接種済みの動物由来の血清を投与したワクチン未接種の動物も、感染及び疾患から保護された。

総合すると、型特異的な HPV L1 VLP を接種することにより引き起こされる強い全身性 HPV 血清抗体反応の誘起が、その HPV 型の HPV 感染及び疾患に対する防御免疫をもたらすという仮説が裏付けられた[資料5.4: 105]、[資料5.4: 106]、[資料5.4: 107]。これを受けて米国本社は、HPV L1

VLP ワクチンの候補を評価する臨床試験プログラムの策定に着手した。パピローマウイルスの動物試験の結果に基づいて、この臨床試験プログラムでは、HPV L1 VLP ワクチンの免疫原性を評価する主要な指標として、ワクチンに含まれる型に特異的な血清中 HPV 抗体価を用いた。

HPV 感染及び疾患の防御効果が得られるための、最小限の HPV 血清抗体反応については、データが確立していない。また、HPV のライフサイクルは上皮細胞の最終分化に依存するため、ワクチンに対する HPV 血清抗体反応が生ウイルス粒子を中和することを示す機能的アッセイの開発は不可能である。そのため、V501の臨床試験プログラムでは、免疫原性に関して以下を目的としてきた。

ワクチン接種期間中、3回接種完了後1ヵ月時点（ワクチンに対する免疫応答がおおむね最大になると予測される時点）及び以降最大3.5年間における、ワクチンが惹起した HPV 血清抗体反応を評価する。

ベースライン共変量（年齢、性別、人種など）及びワクチン接種用法からの逸脱が3回目接種4週間後時点の HPV 血清抗体反応に及ぼす影響を明らかにする。

HPV 11型について、ワクチンによる免疫応答がウイルスを中和することを示す（HPV 11型はこの種のアッセイに十分な数のウイルス粒子が産生される唯一の型である）。

組入れ時の年齢が9～15歳の被験者における3回目接種後の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体反応が、組入れ時の年齢が16～23歳の女性被験者での抗体反応と非劣性であることを示すことによって、16～23歳の女性被験者で得られた有効性データを9～15歳の被験者に外挿する。

ワクチンによって惹起される免疫応答が、HPV の自然感染に対する免疫応答と同等又はそれより強いことを証明する。

ワクチンに含まれる1つ以上の HPV 型に対してベースライン時に血清抗体反応陽性を示した被験者では、HPV L1 VLP ワクチンの接種によって免疫記憶が引き起こされることを証明する。

ワクチンの有効性と免疫応答との関連（ワクチンによって惹起された HPV 血清抗体反応で HPV 感染及び疾患の防御効果が得られる最低限の水準）を検討する。

1.1 V501の臨床開発プログラムの概観及び実施した免疫原性試験の根拠

この HPV ワクチン開発プログラムの目的は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する防御効果を女性及び男性にもたらす4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンを開発することである。4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの臨床試験に向けた準備として、HPV 11型、16型及び18型の1価 L1 VLP ワクチンの第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験を実施した。HPV 6型の L1たん白質はアミノ酸レベルで HPV 11型の L1たん白質と92%の相同性を有するため、HPV 6型の1価 L1 VLP ワクチンの試験は実施しなかった。

4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの臨床開発プログラムは、後期第Ⅱ相用量反応及び有効性試験である007試験から開始された。免疫原性の結果に基づき、この試験で検

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

討した3通りの用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの1つを第Ⅲ相試験の評価対象として選択した。第Ⅲ相試験で検討した4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（V501）が本海外初回申請書の対象である。

1価 HPV ワクチンの第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験）

第Ⅰ相試験は次の3試験で構成された。(1) 001試験では、HPV 11型1価 L1 VLP ワクチンの免疫原性及び安全性を評価した。ヒトにおける評価を行う最初のワクチンに HPV 11型 L1 VLP ワクチンを選んだのは、HPV 11型感染異種移植マウスモデルにおいて、生 HPV 粒子のヒト細胞感染を防ぐ中和抗体が HPV 11型 L1 VLP ワクチンによって誘導されるかどうかを明らかにすることができたからである。(2) 002試験では、HPV 16型1価 L1 VLP ワクチンの免疫原性及び忍容性を評価した。(3) 006試験では、HPV 18型1価 L1 VLP ワクチンの免疫原性及び忍容性を評価した。

第Ⅱ相試験は次の2試験で構成された。(1) 前期第Ⅱ相試験の004試験は、各種用量の HPV 16型 L1 VLP ワクチンの免疫原性を評価する目的で計画された。(2) 後期第Ⅱ相試験の005試験は、組入れ時からワクチン接種完了までを通じて HPV に未感染であった女性において、HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種が HPV 16型の感染及びそれに関連した子宮頸部病変の発生率を低減するかどうかを評価する目的で計画された。

4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの後期第Ⅱ相試験（007試験）

007試験は、第Ⅲ相有効性試験で評価する最適な4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンを選択するために、各種用量の製剤の免疫原性及び忍容性を評価する目的で計画された。第Ⅲ相試験で用いる製剤の用量は、2011年1月に実施した事前に計画された中間解析に基づいて選択された。同試験の目的はその後、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に関してこの用量の製剤（V501）の有効性を予備的に評価することに移行した（[2.7.3A.2.2項]及び[2.7.3C.2.2項]）。

V501の第Ⅲ相免疫原性試験

V501又はそれと異なる用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの免疫原性を、6つの治験（011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）で評価した。

011試験及び012試験は、V501の主要な有効性試験の1つである013試験に組み込まれた免疫原性に関するサブスタディである。011試験及び012試験では、013試験の有効性に関する主要な仮説とは別の免疫原性に関する仮説を検討した。013試験に組み入れられたすべての被験者が、2つのサブスタディのいずれかに組み入れられた。

011試験は、V501と RECOMBIVAX HB™（日本における販売名：ヘプタバックス®-Ⅱ）との同時接種の忍容性及び免疫原性を評価する目的で計画された。米国では、B 型肝炎ワクチンの接種が中学入学の要件とされている。カナダ及び一部のヨーロッパ連合国家では、思春期の人々に対する B 型肝炎ワクチンの接種が標準的に行われている。V501は主として予防を意図したワクチンであるため、思春期の人々が接種の対象集団となる。なぜなら、性的初体験はこの時期になされることが多く、HPV 感染は性的初体験後程なくして起きるからである。B 型肝炎ワクチンには2～3回接種法、V501には3回接種法が用いられる。B 型肝炎ワクチンと V501との同時接種が可能ながことが証明されれば、両ワクチンの接種のために5～6回来院しなくても済むことになる。

012試験は、V501によって惹起される HPV 16型に対する抗体反応が、005試験で用いたパイロ

ットスケールの HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤によって惹起される反応と非劣性であることを示す目的で計画された。このことが証明されれば、005試験で HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種後に観察された有効性の結果を V501に外挿することが支持されると考えられる[資料5.3.5.1.15: P005]。

製造ロット間の一致性を検討するサブスタディが、グレード2/3の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）に関する有効性試験（015試験）に組み込まれた。20██年██月██日より後に015試験に組み入れられた被験者はすべて、ロット間の一致性に関するサブスタディにも組み入れられた。このサブスタディでは、V501の最終製造プロセス（FMP）で製造された3ロットの免疫原性を比較することによって、ワクチン製造プロセスの一致性を評価した。

011試験、012試験及び015試験のロット間の一致性に関するサブスタディにおいて事前に設定された免疫原性及び忍容性に関する仮説は、Month 7（3回目接種後1ヵ月）の時点で検討された。これらの被験者は013試験及び015試験にも組み入れられたため、ワクチン接種完了後最大1.5年間にわたって追跡を受けている。この長い追跡期間が、ワクチンに対する HPV 血清抗体反応の持続性を評価する機会を提供した。そこで、013試験及び015試験は本質的には有効性試験であるが、そのワクチン接種後の追跡期間（すなわち Month 7以降）を通じてワクチンの免疫原性についても評価を行った。

性的初体験後の5年間は HPV 感染獲得のリスクが最も高い期間であることが自然経過をみた研究から示唆されている[資料5.4: 102]、[資料5.4: 193]、[資料5.4: 194]。大部分の国では、性的初体験年齢の中央値／平均値は15～16歳である[資料5.4: 142]、[資料5.4: 143]、[資料5.4: 144]。それゆえ、性的経験のない15歳以下の人々は、一般的な HPV 型を標的とした安全かつ有効な予防的ワクチンによる利益が最も大きい集団であると思われる。過去の公衆衛生データによれば、性特異的なワクチン接種プログラムの効果は普遍的なワクチン接種に比べて大幅に低い。したがって、HPV 疾患の負担を安全かつ有効な予防的 HPV ワクチンを用いて低減する最も効果的な方法は、男女双方にワクチン接種を行うことであろうと考えられる。性的経験のない若年男女は大規模な HPV ワクチン接種促進運動の対象として最適であるが、この種の人々を対象に HPV ワクチンの有効性を評価することは、低年齢者の性的活動という概念を取り巻く社会的、文化的、法的な制約のために実行不可能である。そのため、V501の有効性試験は、思春期後期（16～17歳）の女性及び成人期初期（18～26歳）の女性を対象に実施してきた。有効性試験のプログラムは、016試験及び018試験の2つの免疫原性試験によって補われた。この両試験は、V501の3回接種に対する9～15歳の被験者の免疫応答が16～23歳の被験者で観察される免疫応答と非劣性であることを示すことによって、16歳以上の被験者における有効性の所見を性的経験のない15歳以下の人々に外挿する目的で計画された。016試験にはまた、V501の出荷時及び有効期限時の力価に関して製造プロセスから予測し得るばらつきが免疫原性に与える影響を評価するのに有用な臨床的情報を得る目的があった。

1.2 臨床試験のデザイン

HPV L1 VLP ワクチンの臨床試験プログラムに含まれるすべての試験（006試験及び016試験を

除く）は、免疫原性を評価する上で2つのパートに分けられた。

組入れから Month 7の来院までの期間を試験のワクチン接種期と定めた。この期間に行われた免疫原性の評価は以下を目的とした。(1) ワクチンの各接種後の免疫応答を明らかにし、それによって3回接種の必要性を正当化する。(2) 各ワクチンによって引き起こされる HPV 血清抗体反応のピークを明らかにする（ワクチンによる免疫応答はおおむね Month 7に最大になると予測された）。

Month 7来院より後の期間は試験の持続期と称した。この期間に行われた免疫原性の評価は、ワクチンによる免疫応答の持続期間を明らかにすること、及びワクチンの有効性と免疫応答との関連を検討することが目的であった。

006試験及び016試験は7ヵ月間の試験であったため、ワクチン接種期しか含まなかった。011試験及び012試験の持続期は013試験の一部として実施された。

VLP の用量に関する検討は、1価 HPV L1 VLP ワクチンの試験、及び4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの用量反応試験である007試験を通じてなされた。これらの試験では、ワクチンによる免疫応答を詳しく分析するために、血清検体の採取を接種前1回目（組入れ時）、接種前2回目、2回目接種4週後、3回目接種前、3回目接種4週後といった高頻度を実施した。

他の試験（005試験、011試験、012試験、015試験のロット間の一貫性に関するサブスタディ、016試験、及び018試験）では、組入れ時及びワクチンによる免疫応答がおおむね最大になると予測される3回目接種4週後に HPV 血清抗体検査を実施した。016試験ではこのほか、Month 3（2回目接種1ヵ月後）に血清抗体検査を実施した。

臨床試験プログラムに含まれる4件の有効性試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）の被験者は、試験の持続期を通じて6～24ヵ月間隔で血清検体を採取された。

001試験及び002試験を除いて、臨床試験への組入れは HPV 未感染者に限られなかった。その結果、試験対象集団には、HPV に未感染の被験者、ワクチンに含まれる HPV 型に Day 1時点で感染中の被験者、及びワクチンに含まれる HPV 型に組入れ前に感染し、感染に対する免疫応答を作動させ、Day 1では感染が認められなかった被験者が含まれた。

HPV 未感染者以外の人を臨床試験に組み入れたことによって、ワクチンが惹起した免疫応答と感染が惹起した免疫応答との相互作用を評価することが可能となった。この評価は、副次的又は補足的解析として実施した。

免疫原性を評価した臨床試験には、合計で9～26歳の被験者12,344例が組み入れられた。これには男女両方が含まれた。免疫原性の試験は5大陸の33ヵ国で行われたため、試験対象集団の人種、社会経済的環境及び付随する病歴は極めて多様となり、その結果、これらの共変量が V501の免疫原性に及ぼす影響を評価することが可能となった。

1.3 免疫測定法

HPV L1 VLP ワクチンの免疫原性は以下3種類のアッセイのいずれかによって測定された。(1) 競合的放射免疫測定法（cRIA 法）、(2) 競合的 Luminex 免疫測定法（cLIA 法）、(3) 異種移植を用いた HPV 11型中和アッセイ。当初は cRIA 法が用いられたが、007試験の実施中に cLIA 法に移

行し、現在これが用いられている。

cRIA 法による HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応の測定

001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験、並びに007試験の一部では、ワクチンによって惹起された免疫応答を放射免疫測定法で測定した。001試験では、その後に用いたアッセイとは異なるタイプの HPV 11型に対する抗体免疫測定法を使用した[資料5.3.5.1.16: P001]。

残りの第 I 相及び第 II 相試験では標準的な cRIA 法を用いた。cRIA 法はすべて米国本社の Merck Research Laboratories (MRL) (West Point, PA, U.S.A.) で実施した。ワクチンの各 HPV 型に対する免疫応答を個々に測定した。

各型特異的 HPV cRIA 法の詳しい説明は、005試験及び007試験の治験総括報告書に記載されている[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]。

要点は、以下のとおりである。

ポリスチレンビーズをワクチンの型に特異的な HPV VLP でコートし、対応する中和モノクローナル抗体 (mAb) 及び血清検体とともにインキュベートした。血清抗体はポリスチレンビーズ上の結合部位においてこの型特異的な mAb と競合した。¹²⁵I で標識した mAb を用いることで、ビーズに結合した血清中の mAb 量が確認された。検体の抗体価は標準曲線により求めた。

各アッセイに用いた mAb は、型特異的であり、かつ当該 HPV 型の L1たん白質にある既知の中和エпитープに結合するという性質ゆえに選択された。001試験において HPV 11型血清抗体価と中和能との相関が認められたことから、cRIA 法で測定した HPV 抗体価は中和能を反映すると考えられる。

各 cRIA 法について固定の下限カットオフ値を定めた。カットオフ値は、陽性及び陰性検体のパネルを繰り返し試験し、標準曲線と対比することによって求めた。測定値がカットオフ値未満の検体は血清抗体反応陰性と判定した。測定値がカットオフ値以上の検体は血清抗体反応陽性と判定した。陽性検体の値は標準曲線より読み取り、必要に応じて希釈度で補正した上で、mMU (milli Merck Units) /mL の形で報告した。

cLIA 法による HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応の測定

007試験の一部、並びに011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験の全体で、ワクチンによって惹起された免疫応答を Luminex 免疫測定法 (cLIA 法) で測定した。

HPV cLIA 法の詳しい説明は、007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験の CSR に記載されている[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]。

簡潔に言えば、4通りに蛍光着色された一組の Luminex 微粒子に酵母由来の VLP を結合させ、競合的な方法によって抗体価を測定した。このアッセイでは、フィコエリトリン (PE) で標識した既知の型特異的な中和 mAbs が、VLP 上の立体構造的感受性をもつ中和エピトープとの結合において被験者の血清抗体と競合した。結合した HPV 特異的検出 mAb からの蛍光シグナルは被験者の中和抗体価と反比例する。アッセイの結果は抗体の濃度 (mMU/mL) として報告した。アッ

セイに用いた高値対照、低値対照及び陰性対照は、抗体を除去したヒト血清（ADHS）にアフリカミドリザル（AGM）の熱失活血清を希釈し、これにスパイクングを行ったものである。

各アッセイに用いた mAb は、型特異的であり、かつ当該 HPV 型の L1 たん白質にある既知の中和エピトープに結合するという性質ゆえに選択された。001 試験からのサンプルを用いて、cLIA 法による HPV 11 型抗体価と中和能との相関が確認された[資料5.4: 195]。したがって、cLIA 法で測定した HPV 抗体価は中和能を反映している。

血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値は、アッセイの定量範囲内にあり、「陰性」サンプルから高い信頼度で区別できる最小の抗体価と定義した。このカットオフ値を決定するために、約500のサンプルの陽性率を11の水準（8 mMU/mL から48 mMU/mL まで4 mMU/mL 刻み）で評価した。サンプルの血清は事前に、臨床経過及び PCR 検査結果からそれが真に陽性である可能性に基づいてパネルに分類された。その上で、PCR 陰性が判明しているサンプル及び陰性と考えられるサンプルの全部又はほぼ全部が陰性結果となるような最小の抗体価を血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値として選択した。

HPV 11 型中和アッセイ

HPV の中和アッセイは Department of Anatomy, Indiana University School of Medicine (Indiana, U.S.A.) が実施した。ヒト包皮表皮組織を HPV 11 型ウイルス及び血清とともにインキュベートし、感染させた包皮組織を胸腺欠損ヌードマウスの腎被膜下に移植して10週後、マウスを犠牲させ、移植片を回収して中和能を検討した。移植片の評価は以下3通りの方法で行った。(1) 物理的所見（重量、サイズ、幾何学径）。(2) 組織学的検査 [ヘマトキシリン・エオシン染色法 (H&E)]。(3) DNA in situ ハイブリダイゼーション。固定した組織は、処理・加工、染色 (H&E) した上で、HPV 11 型感染の所見について検討した。

中和アッセイの妥当性を保証するために、neutralization control 及び growth control を用いた。すべてのアッセイの完了後、集積されたデータに基づいて各移植片の最終グレードを決定した。組織学的検査と DNA in situ ハイブリダイゼーションの両方で陰性となった移植片は陰性として記録した。組織学的検査と DNA in situ ハイブリダイゼーションの両方で陽性となった移植片は陽性と判定した。組織学的検査で陰性、DNA in situ ハイブリダイゼーションで陽性となった移植片は、DNA in situ ハイブリダイゼーションに基づき陽性と判断し、その最終グレードは陽性となった。組織学的検査で陽性、DNA in situ ハイブリダイゼーションで陰性となったときは、DNA in situ ハイブリダイゼーションを再実施し、そこでも陰性となった場合、その移植片は DNA in situ ハイブリダイゼーションについて陰性、最終グレードは陽性と記録した。

ある血清検体について、すべての移植片が HPV 感染の所見に関して組織学的に陰性と評価され、かつ、すべての移植片が DNA in situ ハイブリダイゼーションで陰性となった場合、その検体は中和能ありと判定した。組織学的検査又は DNA in situ ハイブリダイゼーションにおいていずれかの移植片で HPV 感染の証拠が認められた場合、その検体は中和能なしと判定した。

中和アッセイの詳しい説明は、001 試験の CSR に記載されている[資料5.3.5.1.16: P001]。

HPV 11 型 L1 VLP ワクチンの第 I 相試験（001 試験）、並びに HPV 16 型 L1 VLP ワクチンの第 I

相及び第Ⅱ相試験（002試験及び005試験）では、スクリーニング目的に限り、それぞれ HPV 11 型抗体並びに HPV 16型抗体を捕捉する ELISA（enzyme-linked immunosorbent assay）を使用した。ワクチンによって惹起された免疫応答の分析には RIA 法を用いた[資料5.3.5.1.16: P001]、[資料5.3.5.1.17: P002]、[資料5.3.5.1.15: P005]。

1.4 臨床的免疫原性の評価項目

米国本社 HPV ワクチン臨床試験プログラムにおける免疫原性に関する目的は[2.7.3B.1項]に記載した。

ワクチンで予防可能な疾患の発生を最大限抑えるには、ワクチンによって標的集団の極めて高い割合に免疫が誘導される必要がある。しかし、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染を防ぐ最小血清 HPV 抗体価はまだ明らかにされていない。したがって、アッセイのバリデーションデータに基づいた HPV 抗体価のカットオフ値（陽性サンプルと陰性サンプルとを高い信頼度で区別するのに最適な感度及び特異度をもたらすカットオフ値）を用いるのが適当である。そこで、V501 の臨床試験プログラムでは、HPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体価の定量にバリデートされた cLIA 法を用い、次の2つのパラメータを免疫原性の評価項目とした。（1）免疫原性の標準的な要約指標である HPV 抗体価の幾何平均、（2）3回目接種4週後に「基準を満たす」HPV 抗体価が得られた被験者の割合。

「基準を満たす」HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応の定義として事前に定められた値は、臨床試験プログラムの過程で以下のように変更された。

001試験、002試験及び004試験では、霊長類における非臨床試験で持続性が認められた HPV 抗体価に基づいてその値を定めた。これらの閾値の臨床的意義は不明であった。

005試験、006試験及び007試験（試験開始から、第Ⅲ相試験で評価する用量を選択するための免疫原性に関する中間解析までの間）では、001試験に示す異種移植マウスモデルで HPV 11 型ウイルス粒子に対する高い中和能が得られた最小の HPV 11型抗体価から外挿した HPV 抗体価を用いた。これらの閾値の臨床的意義は不明であった。

HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体の免疫測定法が cRIA 法 から cLIA 法に移行した後、米国食品医薬品局（FDA）Centers for Biologics Evaluation and Research（CBER）との間で討議がなされた。米国本社と CBER は、評価項目を「3回目接種4週後に基準を満たす HPV 抗体価が得られた被験者の割合」から「3回目接種4週後に血清抗体反応陽性を示した被験者の割合」に置き換えることに合意した[資料5.4: 196]。

免疫原性の評価は以下の時点で行われた。

Month 7：この臨床試験プログラムにおける免疫原性の主要評価項目は、Month 7の免疫原性反応と定義された。これは、ワクチンによる免疫応答がその時期に最大になると推定されたからである。

Month 2、Month 3、Month 6：第Ⅰ相及び第Ⅱ相用量反応試験では、1回又は2回目接種後の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応をこれらの時点で評価した。Month 2には1

回目接種後の HPV 血清抗体反応を測定した。Month 3は、2回目接種後の HPV 血清抗体反応がおおむね最大になると推定された時点である。Month 6の測定は、2回目接種後の HPV 血清抗体反応の減少度を評価するために Month 3の測定と併せて行った。

持続期の評価時点：治験実施計画書によっては、Month 7の来院後に6～24ヵ月間隔で血清学的検査を実施した。これらの時点で収集されたデータは、ワクチンによって惹起された HPV 血清抗体反応の持続性を評価するために用いた。

1.5 統計的方法

試験対象集団の説明：

Per-Protocol Immunogenicity (PPI) 解析対象集団：PPI 解析対象集団は次のすべての基準に合致する被験者で構成された。(1) 適切な用量の適切な治験薬の接種を3回すべて受けた。(2) 初回接種からの許容期間内に Day 1の血清検体及び(016試験及び018試験における16歳未満の被験者を除くすべての被験者について) Day 1の PCR 検体を採取された。(3) ワクチン成分の HPV 型に対して初回接種前に血清抗体反応陰性を示し、かつ(016試験及び018試験における16歳未満の被験者を除くすべての被験者について) ワクチン成分の HPV 型に対して Month 7まで PCR 陰性（スワブや生検検体において）であった。(4) 治験薬の接種前後それぞれ14日以内に治験薬以外の不活化又は組換えワクチンを接種されていず、かつ、治験薬の接種前21日以内又は接種後14日以内に治験薬以外の生ワクチンを接種されていない。(5) 試験の Month 7まで免疫グロブリン及び血液製剤の投与を全く受けていない。(6) ワクチンに対するその被験者の反応を妨げる可能性ありと医学専門家が判断する免疫抑制薬を投与されておらず、そのような免疫疾患に罹患していない。

(7) ワクチンに対するその被験者の反応を妨げる可能性ありと医学専門家が判断する他の治験薬の試験に参加していない。(8) Month 7の PCR 結果を決定する上で許容され则认为される期間内に Month 7の来院がなされた。(9) 3回のワクチン接種をすべて許容期間内に受け、Month 7の血清検体が許容期間内に採取された。HPV 6型及び11型関連の評価項目に関する免疫原性解析に含まれるには、HPV 6型及び11型に対して Day 1に血清抗体反応陰性、かつ(016試験及び018試験における16歳未満の被験者を除くすべての被験者について) HPV 6型及び11型に対して Day 1から Month 7まで PCR 陰性（スワブや生検検体において）であることが要件であった。

HPV 16型及び18型関連の評価項目に関する免疫原性解析に含まれるには、解析対象の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性、かつ(016試験及び018試験における16歳未満の被験者を除くすべての被験者について) Day 1から Month 7まで PCR 陰性（スワブや生検検体において）であることのみが求められた。

評価項目：

すべての臨床試験において、V501の HPV 型に対する抗体価の幾何平均及び陽性転換を示した被験者の割合を要約した。第Ⅲ相試験ではまた、他のワクチンとの同時接種、製造プロセスの一致性、低用量製剤の評価、集団間又は HPV ワクチン間のブリッジングといった問題を検討するために、免疫応答を接種群間で比較する仮説検定を実施した。仮説検定に用いた統計手法は個々の

試験の CSR に記載されている。

本項で免疫原性データを提示するひとつの目的は、(1) ワクチンに対する免疫応答について臨床試験プログラム全体を通じた推定を得ること (2) 個々の試験では症例数が不足しがちなサブグループにおける免疫応答を検討するために、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験全体を通じた免疫原性データを統合することにあった。複数の試験を統合したデータについて本項で提示する解析及び要約を[表2.7.3B: 1]に列挙する。この表には、実施した解析の種類、評価項目、解析対象のサブグループ／集団並びにそのデータ源となった臨床試験を示した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 1 免疫原性解析で用いた統計的方法及び評価項目の要約（その1）

解析	統計的方法		解析対象集団 [†]
	解析評価項目	方法	
Month 7の免疫応答	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均及び 抗体陽転率	要約	1) 9～17歳の PPI 解析対象集団の女性被験者 2) 16～17歳の女性被験者 3) 18～26歳の女性被験者 4) 9～15歳の男性被験者
Month 7の免疫応答に及ぼすベースライン変化量の影響	HPV cLIA 法 抗体価	回帰分析、要約	18～26歳の PPI 解析対象集団の女性被験者
Month 7の免疫原性 に及ぼす Day 1の血清及び PCR 状態の影響	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均	要約	18～26歳の女性被験者
Day 1の血清状態別の Month 7の幾何平均	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均	要約	18～26歳の女性被験者
HPV 血清抗体反応の持続性	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均 及び抗体陽転率	要約	1) PPI 解析対象集団 2) ベースライン時の血清抗体反応陽性及び PCR 陰性 3) ベースライン時の血清抗体反応陰性及び PCR 陽性 4) ベースライン時の血清抗体反応陽性及び PCR 陽性
Month 7 cLIA 法 の免疫応答に及ぼす投与間隔逸脱の影響	HPV cLIA 法 抗体価	回帰分析、要約	18～26歳の PPI 解析対象集団（代替日程範囲において）での投与間隔逸脱の解析をするための女性被験者
Month 7の免疫原性 に及ぼすワクチン接種期間中の避妊法使用の影響	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均	要約	18～26歳の PPI 解析対象集団の女性被験者

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 1 免疫原性解析で用いた統計方法及び評価項目の要約（その2）

解析	統計的方法		解析対象集団 [†]
	解析評価項目	方法	
Month 7の免疫原性 に及ぼすワクチン接種期間中のステロイド及び免疫抑制薬使用の影響	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均	要約	9～26歳の PPI 解析対象集団の女性被験者（ステロイド及び免疫抑制薬の使用を問わず）
Month 7の免疫原性 に及ぼすワクチン接種期間中の授乳への影響	HPV cLIA 法 抗体価の幾何平均	要約	18～26歳の PPI 解析対象集団の女性被験者
Month 7の免疫原性の有効性への外挿	HPV cLIA 法 抗体価	要約、RCDF プロット	1) 9～15歳の PPI 解析対象集団の女性被験者 2) 16～26歳の PPI 解析対象集団の女性被験者
[†] 007試験、011試験、012試験、015試験、016試験では、9～17歳、16～17歳、18～26歳の女性被験者、016試験では、9～15歳の男性被験者、018試験では、9～15歳の男性被験者及び9～17歳の女性被験者の解析を行った。 PPI = Per-Protocol Immunogenicity、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応法、HPV = ヒトパピローマウイルス、RCDF = 逆累積分布関数			

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

2 個々の試験結果の要約

（海外適応拡大申請[\[2.7.3D.3項\]](#)に007延長試験の追加情報を記載）

この臨床試験プログラムにおける免疫原性の主要解析は PPI 解析対象集団を対象に実施した（PPI 解析対象集団を定義するために用いた組入れ基準の説明は[\[2.7.3B.1.5項\]](#)参照）。免疫原性データが得られた試験番号及び個々の免疫原性試験結果の要約を[\[表2.7.3B: 2\]](#)に列挙する。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その1）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.1: P007] [†]	本試験は2つのパートで構成された。 パート A は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増試験であった。 パート B は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、用量反応試験であった。	(1) プラセボ（アルミニウムアジュバント225 µg） (n = 135) (2) プラセボ（アルミニウムアジュバント450 µg） (n = 140) (3) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg） (n = 276) (4) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（40/40/40/40 µg） (n = 272) (5) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（80/80/40/80 µg） (n = 280)	女性：1106例 男性：0例 平均年齢：20歳 年齢範囲：13～24歳	結果：ワクチンに含まれるいずれの HPV 型についても、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）群では各接種後に抗体価の幾何平均が大幅に上昇した。全体として、ワクチンはプラセボに比べて大幅に強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を3回目接種4週後時点でもたらし 結論：4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～23歳の女性において、（1）強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を接種完了後4週時点でもたらし、（2）接種完了後2.5年間にわたり HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を持続させる。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その2）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
011 [資料 5.3.5.1.3: P011]	本試験は、大規模な無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同試験の一部であった。	(1) V501＋組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (n = 466) (2) V501＋プラセボ（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン対応） (n = 468) (3) プラセボ（V501対応）＋組換え沈降 B 型肝炎ワクチン (n = 467) (4) プラセボ（V501対応）＋プラセボ（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン対応） (n = 470)	女性：1877例 男性：0例 平均年齢： 20歳 年齢範囲： 16～24歳	結果：HPV に関する反応： (1) V501を接種した2つの群では、V501に含まれる4つの HPV 型すべてについて高い抗体価の幾何平均が Month 7に認められた。HPV 抗体価の幾何平均に関して、同時接種群（V501＋組換え沈降 B 型肝炎ワクチン）は V501単独接種群（V501＋プラセボ）と非劣性であることが示された。(2) また、V501群のほぼすべての被験者が Month 7までに陽性転換を達成した。HPV 抗体陽転率に関して、同時接種群は V501単独接種群と非劣性であることが示された。 B 型肝炎に関する反応：組換え沈降 B 型肝炎ワクチンを接種した2つの群では、高い HBs 抗体価の幾何平均が Month 7に認められた。組換え沈降 B 型肝炎ワクチン接種群の96%を超える被験者が、B 型肝炎の防御効果が得られる抗体水準を Month 7に達成した。HBs 抗体の出現に関して、同時接種群は組換え沈降 B 型肝炎ワクチン単独接種群（組換え沈降 B 型肝炎ワクチン＋プラセボ）と非劣性であることが示された。 結論：(1) V501と組換え沈降 B 型肝炎ワクチンの同時3回接種（Day 1、Month 2、6）は、どちらのワクチンについても免疫応答を妨げない。 (2) V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～23歳の女性において、強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を接種完了4週間時点でもたらす。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その3）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
012 [資料 5.3.5.1.4: P012]	本試験は、大規模な無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同試験の一部であった。	(1) プラセボ（アルミニウムアジュバント225 µg） (n = 1788) (2) V501の最終製剤 (n = 1783) パイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤 (n = 304)	女性：3882例 男性：0例 平均年齢：20歳 年齢範囲：16～24歳	結果： (1) 2つの HPV ワクチン群ではともに、高い HPV 16型抗体価の幾何平均が Month 7に認められた。HPV 16型抗体価の幾何平均に関して、V501の最終製剤を接種した群はパイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤を接種した群と非劣性であることが示された。実際のところ、Month 7の抗体価の幾何平均は、パイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤を接種した群よりも V501の最終製剤を接種した群の方が数値的に高かった。(2) V501の最終製剤を接種した群の1144例中、Month 7までに陽性転換を達成しなかった被験者は2例のみであった。HPV 16型抗体の抗体陽転率に関して、V501の最終製剤を接種した群はパイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤を接種した群と非劣性であることが示された。(3) V501の最終製剤は HPV 6型、11型及び18型に関しても、3回目接種4週間後時点で高い抗体価の幾何平均及び抗体陽転率をもたらした。 結論： (1) 最終製造プロセス（FMP）による V501の3回接種は、3回目接種4週間後時点で、パイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤によって惹起されるのと同等の HPV 16型に対する抗体反応をもたらす。 (2) V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～23歳の女性において、強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を接種完了4週間後時点で引き起こす。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その4）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.5: P013V1] [‡]	本試験は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同有効性試験であった。各被験者はさらに、免疫原性に関する2つのサブスタディ（011試験、012試験）のいずれかに組み入れられた。	(1) プラセボ（アルミニウムアジュバント225 µg） (n = 2725) (2) V501 (n = 2717)	女性：5455例 男性：0例 平均年齢：20歳 年齢範囲：16～24歳	結果：V501を接種した被験者において、3回目接種4週後（Month 7）の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均は、プラセボ群のうち組入れ時に血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性を示した被験者（すなわち、以前に V501に含まれる HPV 型に曝露され、免疫応答を作動させ、組入れ前に感染が除去された被験者）に比べて大幅に高かった。V501接種者における Month 24の HPV 抗体価の幾何平均は、Month 7の水準の約10～20%であった。V501接種者における HPV 抗体価の幾何平均は、血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性のプラセボ接種者より Month 24でも高かった。 結論：V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、組入れ時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで同じ HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～24歳の女性において、接種完了後約1.5年間にわたり強く持続的な HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらす。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その5）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.7: P015V1] [§]	本サブスタディは、大規模な無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同試験の一部であった。	(1) V501ロット1 (n = 499) (2) V501ロット2 (n = 509) (3) V501ロット3 (n = 504)	女性：1514例 男性：0例 平均年齢：20歳 年齢範囲：16～26歳	結果：V501を接種した3つの群では、V501の4つの HPV 型すべてについて高い HPV 血清抗体価の幾何平均が Month 7に記録され、HPV 血清抗体反応に関する3群間の一致性が確認された。また、3つの V501群のほぼすべての被験者で Month 7までに陽性転換が得られ、各型の HPV 抗体陽転率に関して3つのロットの一致性が確認された。 結論：V501の最終製造プロセスにおける3つのロットのいずれかを16～26歳の女性に3回接種（Day 1、Month 2、6）した場合、ワクチンのすべての成分について、cLIA 法で測定した Month 7の各型の HPV 血清抗体反応はロット間において均一（抗体価の幾何平均及び抗体陽転率に関して）である。
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2]	本試験は、大規模な無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同有効性試験であった。	(1) プラセボ (n = 6075) (2) V501 (n = 6082)	女性：12,167例 男性：0例 平均年齢：20歳 年齢範囲：15～26歳	結果：PPI 解析対象集団の V501接種者において、Month 24の HPV 血清抗体価の幾何平均は Month 7の水準の約10～20%であった。V501接種者における HPV 血清抗体価の幾何平均は、組入れ時に血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性を示したプラセボ群のサブグループ（すなわち、以前に V501の HPV 型に曝露され、免疫応答を作動させ、組入れ前に感染が除去された被験者）に比べて Month 24でも高かった。 結論：V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～26歳の女性において、接種完了後約1.5年間にわたり強く持続的な HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応をもたらす。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その6）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
016 [資料 5.3.5.1.10: P016V1] [†]	016試験は2つのサブスタディ、具体的には若年者免疫原性サブスタディと免疫原性最小用量確認サブスタディで構成された。若年者免疫原性サブスタディは、16～23歳の女性、10～15歳の女性、及び10～15歳の男性という3つの人口統計学的集団を対象に実施された多施設共同、免疫原性及び忍容性試験であった。すべての被験者にV501の3回接種を行った。	(1) V501 (n = 1525)	女性：513例 平均年齢：20歳 年齢範囲：16～23歳 女性：506例 平均年齢：12.6歳 年齢範囲：10～15歳 男性：510例 平均年齢：12.6歳 年齢範囲：10～15歳	結果：（1）V501に含まれる4つのHPV型すべてにベースライン時点で未感染の10～15歳の女性、10～15歳の男性及び16～23歳の女性において、V501の接種は強いHPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を引き起こした。PPI解析対象集団に含まれる全被験者の97%以上が2回目接種後で既に血清抗体反応陽性となった。（2）10～15歳の被験者で3回目接種4週後に測定されたHPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応は、血清抗体価の幾何平均に関しても、Month 7に血清抗体反応陽性を示した被験者の割合に関しても、16～23歳の被験者における反応に劣らなかった。 結論：（1）ベースライン時点でHPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～15歳の女性に対するV501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、ベースライン時点でHPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の16～23歳の女性でみられるのと少なくとも同等のHPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応をもたらす。 （2）ベースライン時点でHPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～15歳の男性に対するV501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、ベースライン時点でHPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の16～23歳の女性でみられるのと少なくとも同等のHPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらす。 （3）10～15歳の男女でV501の2回接種後1ヵ月に測定されたHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均は、16～23歳の女性でV501の3回目接種1ヵ月後に測定されたのと同水準であることが認められた。

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その7）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
016 [資料 5.3.5.1.11: P016V2] ^{††}	016試験は2つのサブスタディ、具体的には若年者免疫原性サブスタディ及び免疫原性最小用量確認サブスタディで構成された。免疫原性最小用量確認サブスタディは、16～23歳の女性、及び10～15歳の女性という2つの人口統計学的集団を対象にワクチンの有効期限内の効力低下を想定した低用量を評価する多施設共同試験であった。	(1) V501（100%用量製剤） (n = 1017) (2) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型） L1 VLP ワクチン（60%用量製剤） (n = 508) (3) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型） L1 VLP ワクチン（40%用量製剤） (n = 513) (4) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型） L1 VLP ワクチン（20%用量製剤） (n = 503)	女性：2545例 男性：0例 平均年齢：16.3歳 年齢範囲：10～23歳	結果：本サブスタディで検討した4つの製剤はすべて、試験対象集団において高い免疫原性を示した。3つの低用量ワクチン製剤はいずれも、100%用量製剤と非劣性の免疫原性を有すると治験実施計画書で定義された基準を満たした。また、ベースライン時に HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染で、Month 7に各 HPV 型に対して血清抗体反応陽性を示した人の割合は4群同程度であった。Month 7の抗体価の幾何平均に関してはワクチン接種群間に用量反応が認められ、各 HPV 型の抗体価の幾何平均は20%用量製剤を接種した被験者で最も低く、100%用量製剤で最も高かった。 結論：HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～23歳の女性において、V501の20%の用量を含む4価 HPV（6型、11型、16型及び18型） L1 VLP ワクチン製剤（すなわち、1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ4μg、8μg、8μg 及び4 μg 含む）の3回接種は、V501（すなわち、1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ20μg、40μg、40μg 及び20 μg 含む）の3回接種と比較して同等の免疫応答を引き起こす。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 2 V501の免疫原性データが得られた臨床試験の一覧（その8）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び接種期間	接種群及び適切な治験薬の接種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受けた人数）、組入れ時の平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
018 [資料 5.3.5.1.12: P018V1]	本試験は、無作為化、二重盲検（第三者の監督下で社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同試験であった。	(1) プラセボ（アルミニウムを含まない） (n = 596) (2) V501 (n = 1179)	女性：939例 平均年齢：12歳 年齢範囲：9～15歳 男性：842例 平均年齢：12歳 年齢範囲：9～16歳	結果：男女小児に対する V501の3回接種は強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を引き起こした。ベースライン時に血清抗体反応陰性であった V501接種者のほぼ100%が、3回目接種後には V501に含まれる4つの HPV 型すべてに対して血清抗体反応陽性を示した。 結論：(1) 9～15歳の男性に対する V501の3回接種は、3回目接種4週間後時点で、9～15歳の女性に V501を3回接種して4週間後に認められるのと少なくとも同等の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらす。 (2) 9～15歳の男女に対する V501の3回接種は、3回目接種4週間後時点で、検出可能な HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体を、98%を超える人に発生させる。

† P007については、V501（20/40/40/20 µg）を接種した被験者及びすべてのプラセボ接種被験者を含めた。
‡ P013V1 では、011 試験及び 012 試験に組み入れた被験者のうち、012 試験における 1 価 HPV 16 型 L1 VLP ワクチンの接種者（n=304）以外の被験者に関する免疫原性データ及び免疫応答の持続性を検討した。
§ P015V1 には、ロット間の一致性に関するサブスタディに組み入れた被験者及び対応するプラセボを接種した被験者のみが含まれた。
|| P015V2 では、015 試験に組み入れた被験者に関する免疫応答の持続性を検討した。
* P016V1（成人／若年者免疫原性サブスタディ）には、V501（100%用量製剤）を接種した男女のみが含まれた。
†† P016V2（免疫原性最小用量確認サブスタディ）では、V501（100%用量製剤）を接種した女性（男性は除く）のみを検討した。
n＝無作為割付けを受け、適切な治験薬を1回以上接種された被験者数
HPV＝ヒトパピローマウイルス、VLP＝ウイルス様粒子、PCR＝ポリメラーゼ連鎖反応法、cLIA 法＝競合的 Luminex 免疫測定法

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

2.1 第Ⅰ相／前期第Ⅱ相1価HPVワクチン試験（cRIA法）（001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験）

001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験には16～26歳のアメリカ人が合計3,178例組み入れられた。このうち3,160例が1価 HPV L1 VLP ワクチン（1,842例）又はプラセボ（1,318例）を1回以上接種された。実ワクチンを接種された1,842例では、112例が HPV 11型 L1 VLP ワクチン、1,703例が HPV 16型 L1 VLP ワクチン、27例が HPV 18型 L1 VLP ワクチンの接種を受けた。001試験、002試験、004試験、005試験及び006試験の概要は、それぞれ[2.7.3B 付録: 55]、[2.7.3B 付録: 56]、[2.7.3B 付録: 57]、[2.7.3B 付録: 58]及び[2.7.3B 付録: 59]に示した。

2.2 後期第Ⅱ相4価HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLPワクチン有効性試験（007試験）（cRIA 法－試験開始から免疫原性に関する中間解析まで；cLIA 法－中間解析後から試験終了まで）

007試験は4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（V501）を検討した最初の試験であり、2つのパートで構成された。パート A は、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同、用量漸増試験であった。パート B は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、用量反応、免疫原性及び有効性試験であった。全被験者に3通りの用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの1つ又はプラセボを Day 1、Month 2及び Month 6に接種した。治験薬の適切な対照を設定するために、1回につきアルミニウム225 µg を含むプラセボ又はアルミニウム450 µg を含むプラセボのいずれかをパート A 及びB のプラセボ接種被験者に接種した。全被験者において、HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体価の測定に用いる血清検体を Day 1並びに Month 2、Month 3、Month 6、Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30及び Month 36に採取した。

以下の結論が本試験から得られた。4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）の3回接種（Day 1、2、6）は、接種開始時にワクチンに含まれる HPV 型に未感染で、接種完了までワクチンに含まれる HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～23歳の女性において、(1) 強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を接種完了後4週時点でもたらす。

(2) 接種完了後2.5年間にわたり HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を持続させる[資料5.3.5.1.1: P007]。

2.3 V501＋組換え沈降B型肝炎ワクチン同時接種の第Ⅲ相試験（011試験）（cLIA法）

011試験[資料5.3.5.1.3: P011]は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同の、子宮頸部又は性器周辺部病変に関する有効性試験（013試験）のサブスタディの1つであった。Month 7の来院までに収集した免疫原性データは011試験の枠内で報告し、免疫応答の持続性に関するデータは013試験の枠内で報告した。

011試験では、V501と組換え沈降B型肝炎ワクチンとを同時接種した被験者で生じた HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応が V501と組換え沈降 B 型肝炎ワクチンのプラセボとを同

時接種した被験者の抗体反応と非劣性か否か、また V501と組換え沈降 B 型肝炎ワクチンとを同時接種した被験者で生じた HBs（B 型肝炎ウイルス表面抗原）抗体反応が組換え沈降 B 型肝炎ワクチンと V501のプラセボとを同時接種した被験者の抗体反応と非劣性かどうかを評価した。被験者を V501+組換え沈降 B 型肝炎ワクチン、V501+プラセボ、組換え沈降 B 型肝炎ワクチン+プラセボ、又はプラセボ+プラセボの同時接種の4群に1：1：1：1の比率で無作為に割り付けた。この割付けの結果、本試験の親試験である子宮頸部又は性器周辺部病変に関する有効性試験（013試験）において、V501群とプラセボ群の被験者の割合は治験実施施設のレベルで1：1に保たれた。免疫原性に関する以下の結論が本試験から得られた。(1) V501と組換え沈降 B 型肝炎ワクチンの同時3回接種（Day 1、2、6）は、どちらのワクチンについても免疫応答を妨げなかった。(2) V501の3回接種（Day 1、2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了時まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を維持した16～23歳の女性において、強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応が接種完了後4週時点でもたらされた[2.7.3B 付録: 1][2.7.3B 付録: 2][2.7.3B 付録: 3]。

2.4 V501及び1価HPV 16型L1 VLPワクチンに関する第Ⅲ相ブリッジング試験（012試験）（cLIA法）

012試験[資料5.3.5.1.4: P012]は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同の、子宮頸部又は性器周辺部病変に対する有効性試験（013試験）のサブスタディであった。Month 7来院までに収集した免疫原性データは012試験の枠内で報告し、免疫応答の持続性に関するデータは013試験の枠内で報告した。

012試験では、V501の最終製剤によって惹起された HPV 16型に対する抗体反応が、HPV 16型抗体価の幾何平均及び3回目接種4週後までに陽性転換を達成した被験者の割合に関して、パイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤の接種者における反応と非劣性かどうかを評価した。被験者を V501の最終製造プロセスで製造した製剤、パイロットスケールで製造した1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤、又はプラセボにそれぞれ6：1：6の比率で無作為に割り付けた。V501群の中では、V501の2つのロットを1：1の比率で無作為に割り付けた。全体的に6：1：6の比率で割付けを行った結果、本試験の親試験である子宮頸部又は性器周辺部病変に関する有効性試験（013試験）において、V501群とプラセボ群の被験者の割合は治験実施施設のレベルで1：1に保たれた。また、この割付けによって、012試験における V501接種者と1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン接種者との割合は6：1に保たれた。以下の結論が本試験から得られた。(1) 最終製造プロセス（FMP）による V501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、パイロットスケールの1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン製剤によって惹起されるのと同等の HPV 16型に対する抗体反応をもたらした。(2) V501の3回接種（Day 1、2、6）は、接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了時まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～23歳の女性において、強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を接種完了後4週時点で引き起こした。

2.5 V501のロット間の一致性に関する第Ⅲ相試験（015試験）（cLIA法）

015試験[資料5.3.5.1.8: P015V2]は、米国本社の HPV ワクチンプログラムの主要な有効性試験であった。被験者は Day 1から4年間にわたる来院予定を設定された。015試験には、V501の製造プロセスの一致性を示すための試験（ロット間の一致性に関するサブスタディ）が含まれた。

015試験のロット間の一致性に関するサブスタディ[資料5.3.5.1.7: P015V1]は、V501の3つのロットのいずれか1つを3回接種した被験者において、免疫応答が3ロット間で同等であるかどうかを評価する目的で計画された。適格なすべての被験者に1:1:1の比率で、V501の3つのロットのいずれかを Day 1、Month 2及び Month 6に接種した。本体の有効性試験全体の盲検性を維持するために、プラセボ接種被験者を同時に組み入れた。本試験で得られたデータから、以下の結論を下すことができた。V501の最終製造プロセスにおける3つのロットのいずれかを16～26歳の女性に3回接種（Day 1、2、6）した場合、ワクチンのすべての成分について、cLIA法で測定した Month 7の各型の HPV 血清抗体反応はロット間において一致（抗体価の幾何平均及び抗体陽転率に関して）していた[2.7.3B 付録: 4]。

2.6 V501の第Ⅲ相有効性試験－持続期（cLIA法）

013試験及び015試験の主要解析及び中間解析は、V501に含まれる HPV 型によって引き起こされる評価項目が試験の Per-Protocol Efficacy（PPE）解析対象集団においてそれぞれ事前に定めた数に達した段階で実施することとされた。両試験の詳しい説明は[2.7.3A.2.3項]及び[2.7.3A.2.4項]に示した。

両試験のワクチン接種期に得られた免疫原性データは、011試験、012試験、及び015試験のロット間の一致性に関するサブスタディの枠内で解析、要約し報告した。

013試験及び015試験の持続期は、ワクチン接種後3.5年間以上にわたって V501の免疫原性を評価する機会をもたらした。013試験では、Month 12、Month 24及び Month 48に HPV 血清抗体検査を行っている。015試験では、ロット間の一致性に関するサブスタディの被験者より Month 24及び Month 48に HPV 血清抗体検査用の血清を採取している。各試験のデータベースがクリーンアップされた時点で、Month 48の来院を実施済みの被験者はなかった。そのため、本海外初回申請書では Month 24までの免疫原性データを要約する。

16～24歳の集団（013試験）及び16～26歳の集団（015試験）の両方について、V501に対する HPV 血清抗体反応の持続性に関して以下の結論が2つの試験から導かれた。(1) V501の3回接種（Day 1、2、6）は、接種開始時に V501に含まれる HPV 型に未感染で、接種完了まで V501に含まれる HPV 型に対して PCR 陰性を保つ女性において、接種完了後約1.5年間にわたり強く持続的な HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を引き起こした。

2.7 V501の第Ⅲ相若年者～成人ブリッジング免疫原性サブスタディ及び免疫原性最小用量確認サブスタディ（016試験）（cLIA法）

016試験は、思春期前～思春期の被験者における V501の免疫原性及び忍容性を示し、また V501

の有効期限時に要求される規格を検討するための試験であり、若年者免疫原性サブスタディ及び免疫原性最小用量確認サブスタディという2つのサブスタディで構成された。

若年者免疫原性サブスタディ[資料5.3.5.1.10: P016V1]は、V501の3回接種によって10～15歳の女性及び10～15歳の男性に惹起される3回目接種4週後の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応が、16～23歳の女性における反応と非劣性であることを示す目的で計画された多施設共同免疫原性及び忍容性試験である。本試験は、16～23歳の女性、10～15歳の女性、及び10～15歳の男性という3つの人口統計学的集団を対象に実施された。適格な被験者に V501を3回接種した。16～23歳の被験者では、試験の全追跡期間は7ヵ月であった。10～15歳の被験者では、試験の全追跡期間は12ヵ月であった。HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価を Day 1、Month 3及び Month 7に測定した。免疫原性の主要解析は PPI 解析対象集団を対象に実施した。

本試験で得られた免疫原性に関する主な結論は以下のとおりである。(1) ベースライン時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～15歳の女性に対する V501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、ベースライン時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の16～23歳の女性でみられるのと少なくとも同等の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらした。この結果から、16～23 歳の女性における有効性の所見を10～15歳の女性に外挿することが支持された。(2) ベースライン時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～15歳の男性に対する V501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、ベースライン時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の16～23歳の女性でみられるのと少なくとも同等の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらした。この結果は、V501を用いた大規模なワクチン接種促進運動の性別の区別のない実施を支持するものであった。

免疫原性最小用量確認サブスタディ[資料5.3.5.1.11: P016V2]は、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの3回接種において、3回目接種4週後の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応が V501（100%用量製剤）と非劣性の最小用量製剤を明らかにする目的で計画された多施設共同、免疫原性及び忍容性試験であった。本試験は、16～23歳の女性、及び10～15歳の女性という2つの人口統計学的集団を対象に実施された。適格な被験者を以下4つの4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンのいずれかの3回接種に無作為に割り付けた。(1) V501（HPV 6型、11型、16型及び18型の VLP をそれぞれ20、40、40、20 µg 含む）。(2) V501に含まれる VLP の60%を含む製剤（HPV 6型、11型、16型及び18型の VLP をそれぞれ12、24、24、12 µg 含む）。(3) V501に含まれる VLP の40%を含む製剤（HPV 6型、11型、16型及び18型の VLP をそれぞれ8、16、16、8 µg 含む）。(4) V501に含まれる VLP の20%を含む製剤（HPV 6型、11型、16型及び18型の VLP をそれぞれ4、8、8、4 µg 含む）。いずれの製剤もアルミニウムアジュバントを1回量につき225 µg 含有した。16～23歳の被験者では、試験の全追跡期間は7ヵ月であった。10～15歳の被験者では、試験の全追跡期間は12ヵ月であった。HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価を Day 1、Month 3及び Month 7に測定した。免疫原性の主要解析は PPI 解析対象集団を対象に実施した。若年者免疫原性サブスタディで V501が10～15歳の女性に惹起した免疫応答が16～23歳の女性に惹起した免疫応答と非劣性であったことから、免疫原性最小用量確認サブスタディの仮説検証においては2つの集団を統合した。

本試験の主な結論は次のとおりであった。ベースライン時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染の10～23歳の女性において、V501の20%の用量を含む4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン製剤（すなわち、1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ4、8、8、4 µg 含む）の3回接種は、V501（すなわち、1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ20、40、40、20 µg 含む）の3回接種と同等の免疫応答を引き起こした。

2.8 V501の第Ⅲ相若年者安全性試験（018試験）

018試験[資料5.3.5.1.12: P018V1]、[資料5.3.5.1.13: R2]は、思春期前～思春期の人を対象に V501の安全性及び免疫原性を検討した無作為化、二重盲検（第三者の監督下で社内盲検の手順により実施）、プラセボ対照、多施設共同であり、9～15歳の被験者において V501の3回接種が全般的に忍容性良好であることを示す目的で計画された。本試験には以下の副次的（免疫原性に関する）目的があった。(1) V501の3回接種によって思春期前～思春期の男性に惹起される3回目接種4週後の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応が、思春期前～思春期の女性でみられる反応と非劣性であることを示す。(2) V501 3回接種後の免疫応答の持続性を示す。組入れに際しては性別及び年齢による層別化を行い、男女比が1：1、9～12歳と13～15歳の比率が2：1になるようにした。適格な被験者を V501又はアルミニウムを含まないプラセボの3回接種に2：1の比率で無作為に割り付けた（アルミニウムを含まないプラセボの使用は米国規制当局の要求で行われた[資料5.4: 197]）。018試験は、第Ⅲ相試験でアルミニウムを含まないプラセボを使用した唯一の試験であった。試験の全追跡期間は18ヵ月であった（海外初回申請時のデータにおいて）。HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価測定用の血清を Day 1、Month 7及び Month 18に採取した。免疫原性の主要解析は PPI 解析対象集団を対象に実施した。

本試験は実施中である。本海外初回申請書には Month 12までのすべての来院に由来するデータが含まれている。本試験のデータは、主たる CSR（試験のワクチン接種期）及び追加の報告書（Month 7の来院後から Month 12の来院までの期間が対象）に要約した。

本試験の主な結論は次のとおりである。(1) 9～15歳の男性に対する V501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、9～15歳の女性に V501を3回接種4週後に認められるのと少なくとも同等の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらす。(2) 9～15歳の男女に対する V501の3回接種は、3回目接種4週後時点で、検出可能な HPV 6型、11型、16型及び18型抗体を、98%を超える人に発生させる。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

V501の免疫原性に関する統合分析は、次の治験実施計画書番号に由来するデータを対象としている。(1) 007試験 [V501 (20/40/40/20 µg/回) 接種群及びプラセボ群（パート B）] (2) 011試験、(3) 012試験（1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン接種被験者を除く）(4) 015試験（ロット間の一致性に関するサブスタディのみ）(5) 016試験（100%用量製剤のみ）(6) 018試験。本セクションでは、V501群とプラセボ群の2群に関するデータを要約する。統合した免疫原性データはすべて HPV

6型、11型、16型及び18型抗体の測定（cLIA 法）に基づいて報告されたものである。各第Ⅰ相及び第Ⅱ相試験（血清検査に RIA 法を使用）並びに部分用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン製剤を評価した第Ⅲ相試験で得られた免疫原性データはそれぞれ別途に要約する。これらの要約は、用量・用法に関する推奨[2.7.3B.5項]及び HPV 血清抗体反応の持続性[2.7.3B.6項]に関連した臨床的免疫原性の情報を分析する中で用いた。

3.1 試験対象集団

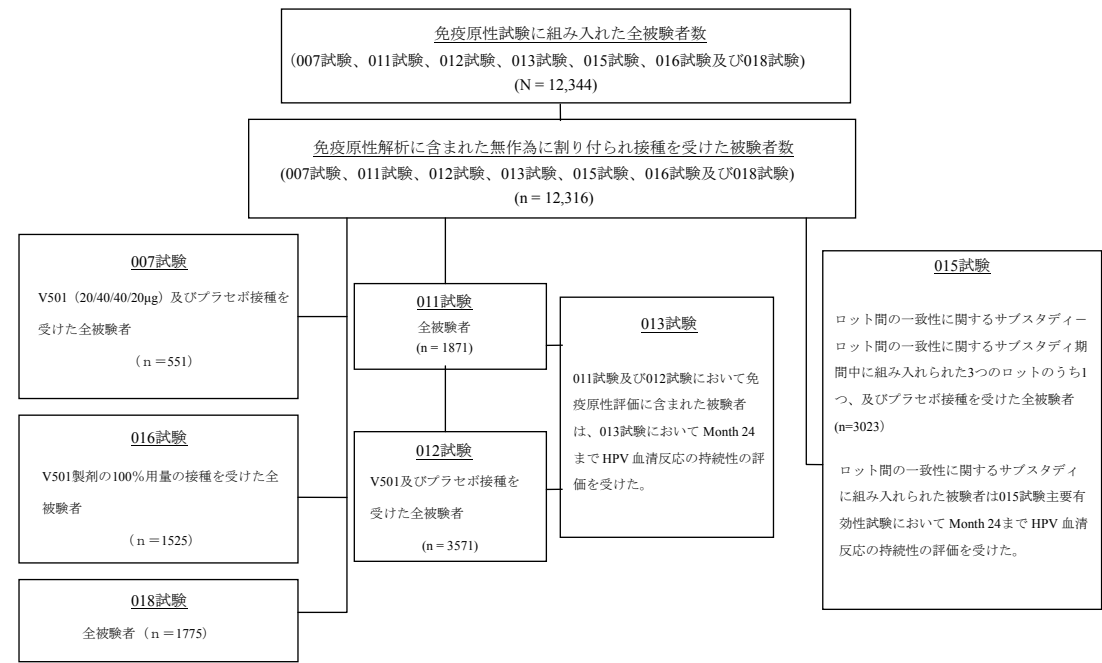
免疫原性の解析に含まれた全被験者数を[図2.7.3B: 1]に要約する。V501の免疫原性に関する統合分析には、ベースライン時の HPV 検査結果及び治験実施計画書の遵守状況により定義した集団のほか、ワクチン接種時の年齢及び性別により定義した集団を対象とする要約が場合に応じて含まれる。これらの集団は次のようなものである。(1) 9～26歳の全被験者、(2) 18～26歳と定義した成人の女性、(3) 16～17歳の女性（その大部分は有効性試験に組み入れられた）、(4) 9～15歳の女性、(5) 9～17歳の女性〔(3) と (4) の合計〕(6) 9～15歳の男性。

以下のサブセクションに提示した被験者因子別の集計表にみられるように、16～17歳の被験者は、HPV 感染を含む性感染症のリスクが少なくとも成人と同程度に高い集団にあたる。したがって、16～17歳の集団は、有効性及び免疫原性データが収集された成人と、免疫原性データのみが収集された9～15歳の人との有効な橋渡しとなる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）



N = 免疫原性試験に組み入れられた全被験者数。
n = 免疫原性解析の対象とした被験者数、すなわち当該試験に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス

図2.7.3B: 1 V501の臨床免疫原性の要約の対象とした被験者の要約
(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験)

3.1.1 被験者の内訳

無作為に割り付けられ、ワクチン接種を受け、試験を完了又は中止した被験者数をワクチン接種群別に[表2.7.3B: 3]に要約する。全体で、ワクチン接種を受けた被験者の95.2%が試験のワクチン接種期を完了した（すなわち、3回すべてのワクチン接種を受けた）。海外初回申請以降も013試験、015試験及び018試験は継続された。合計588例の被験者が、ワクチン接種を中止又はワクチン接種期中に試験参加を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回又は追跡不能であった。ワクチン接種を完了しなかった被験者の割合、及びその理由の分布は両接種群間でおおむね同様であった。年齢層（16～17歳の女性、18～26歳の女性、9～15歳の女性、9～15歳の男性）ごとの内訳表はそれぞれ[2.7.3B 付録: 5]、[2.7.3B 付録: 6]、[2.7.3B 付録: 7]及び[2.7.3B 付録: 8]に示した。16～17歳の被験者では、V501接種者はプラセボ接種者に比べて試験参加中止率がやや高かった。

3.1.2 被験者の詳しい説明

合計12,344例の被験者が、V501の臨床開発プログラム中の免疫原性試験において無作為割付けを受けた。無作為割付けを受けた被験者のうち、12,316例（99.8%）がワクチンを1回以上接種された。大部分の試験はワクチン接種期と持続期と称される2つの期間に分けられた。ワクチン接種期には Day 1から Month 7までのすべての来院が含まれた。つまり、ワクチン接種期には、V501又はプラセボを接種した期間のほか、ワクチンによる最大の HPV 血清抗体反応を測定した時点（Month 7）が含まれた。持続期には、Month 7以降から試験完了まで、又は継続中の試験では定められた解析のカットオフ日までのすべての来院が含まれた。特記すべき点として、016試験では、16～23歳の女性被験者は Month 7で試験を完了し、持続期には参加しなかったのに対して、10～15歳の被験者は Month 12で試験を完了したため、持続期に参加したことになる。

被験者は年齢と性別により、9～15歳の男性、9～17歳の女性、及び18～26歳の女性に分けた。

18～26歳の女性被験者における PPI 解析からの除外理由を[表2.7.3B: 4]に要約した。HPV 6型及び11型、HPV 16型及び18型の各 PPI 解析対象集団には、全 PPI 解析対象集団を構成する被験者のそれぞれ67.2%、63.6%及び71.9%が含まれた。PPI 解析対象集団から除外された3つの主な理由は次のとおりである。(a) ワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性又は Month 7以前に PCR 陽性を示した。(b) Month 7の血清検体が許容期間外に採取された（そのため、3回目接種後の HPV 血清抗体反応が最大になる時期を逃した可能性がある）。(c) 2回目又は3回目のワクチン接種を許容期間外に受けた。3つの PPI 解析対象集団（HPV 6型及び11型、HPV 16型及び18型）から除外された被験者の割合は、全体としても、除外理由別にみても、V501及びプラセボの両接種群間に偏りはなかった。

9～17歳の女性及び9～15歳の男性について同種のデータを集計した表は、それぞれ[2.7.3B 付録: 9]及び[2.7.3B 付録: 10]に示した。この年齢層の男女は大部分が性的経験のない人であったため、ベースライン時に HPV 陽性のために3つの PPI 解析対象集団から除外された被験者は成人に比べて大幅に少なかった。この年齢層の女性では、統合免疫原性データセットを構成する試験に組み入れた9～17歳の被験者の76.3～78.8%が PPI 解析対象集団に含まれた。PPI 解析対象集団から除外された3つの主な理由は次のとおりである。(1) Month 7の血清検体が許容期間外に採取された。

(2) ベースライン時に V501に含まれる HPV 型に対して陽性を示した（大部分は16～17歳の被験者）。(3) ワクチン接種を完了しなかった。この年齢層の男性では、試験に組み入れた被験者の83.1～83.6%が PPI 解析対象集団に含まれた。PPI 解析対象集団から除外された3つの主な理由は次のとおりである。(1) ワクチン接種を完了しなかった。(2) Month 7の血清検体が許容期間外に採取された。(3) 2回目又は3回目のワクチン接種を許容期間外に受けた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 3 被験者の分布（その1）

免疫原性解析対象集団（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

	V501群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者数：					1622	
無作為割付け	7227		5117		12344	
ワクチン接種:						
1回目	7209	(99.8)	5107	(99.8)	12316	(99.8)
2回目	7045	(97.5)	4990	(97.5)	12035	(97.5)
3回目	6897	(95.4)	4899	(95.7)	11796	(95.6)
ワクチン接種期間（Day 1～Month 7）						
登録例：	7209		5107		12316	
完了例 [†] ：	6851	(95.0)	4875	(95.5)	11726	(95.2)
継続例：	2	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.0)
中止例：	356	(4.9)	232	(4.5)	588	(4.8)
長期追跡を行った [‡]	39	(0.5)	21	(0.4)	60	(0.5)
臨床症状の有害事象	4	(0.1)	4	(0.1)	8	(0.1)
その他の理由	20	(0.3)	6	(0.1)	26	(0.2)
妊娠	15	(0.2)	10	(0.2)	25	(0.2)

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 3 被験者の分布（その2）

免疫原性解析対象集団（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

	V501群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
長期追跡を行わなかった §	317	(4.4)	211	(4.1)	528	(4.3)
臨床症状の有害事象	8	(0.1)	5	(0.1)	13	(0.1)
追跡不能	124	(1.7)	68	(1.3)	192	(1.6)
転居	23	(0.3)	24	(0.5)	47	(0.4)
その他の理由	5	(0.1)	3	(0.1)	8	(0.1)
保護者による同意撤回	14	(0.2)	8	(0.2)	22	(0.2)
妊娠	3	(0.0)	2	(0.0)	5	(0.0)
治験実施計画書逸脱	1	(0.0)	3	(0.1)	4	(0.0)
同意撤回	139	(1.9)	98	(1.9)	237	(1.9)
追跡期（Month 7以降）						
登録例：	5889		4885		10774	
完了例：	685	(11.6)	242	(5.0)	927	(8.6)
継続例：	5107	(86.7)	4558	(93.3)	9665	(89.7)
中止例：	97	(1.6)	85	(1.7)	182	(1.7)
臨床症状の有害事象	2	(0.0)	2	(0.0)	4	(0.0)
追跡不能	53	(0.9)	40	(0.8)	93	(0.9)
転居	11	(0.2)	11	(0.2)	22	(0.2)
その他の理由	2	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
同意撤回	29	(0.5)	31	(0.6)	60	(0.6)
[†] 3回のワクチン接種を完了し、長期追跡期間に入った、又はMonth 7においてper-protocol対象として試験を完了した被験者。 [‡] 3回未満のワクチン接種を受け、長期追跡期間に入った被験者。 [§] Month 7以前に試験を中止し、長期追跡期間に入らなかった被験者。 状況の%はそれぞれの期間に到達した被験者数に基づいて算出した。						

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 4 接種群別の PPI 解析対象集団の被験者の内訳－18～26歳の女性被験者（その1）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N=4,676) n	プラセボ群 (N=4,258) n	合計 (N=8,934) n
少なくとも1回の接種を受けた被験者数†	4,666	4,249	8,915
PPI解析対象集団から除外被験者数			
HPV 6型及び11型	1,533	1,375	2,908
HPV 16型	1,674	1,557	3,231
HPV 18型	1,305	1,184	2,489
PPI解析対象集団に含まれる被験者数			
HPV 6型及び11型	3,133	2,874	6,007
HPV 16型	2,992	2,692	5,684
HPV 18型	3,361	3,065	6,426
除外理由‡			
一般的な治験実施計画書からの逸脱	648	547	1,195
誤って無作為割付けされた	1	1	2
すでに他の治験に参加していた	0	1	1
1回以上登録された	2	0	2
不適切な治験薬又は用量	3	5	8
ワクチン接種を完了していない	203	168	371
試験ワクチン以外の接種を受けた§	69	42	111
2回目又は3回目接種が規定の範囲外	324	284	608
免疫抑制剤、IgG、又は血液製剤の接種を受けた	53	41	94
免疫障害の既往	5	6	11
尖圭コンジローマの既往又はDay 1に尖圭コンジローマを発生	2	3	5

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 4 接種群別の PPI 解析対象集団の被験者の内訳－18～26歳の女性被験者（その2）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N=4,676) n	プラセボ群 (N=4,258) n	合計 (N=8,934) n
ワクチン温度が規定の範囲外	13	18	31
ワクチン接種を12ヵ月以内に完了しなかった [†]	44	36	80
試験開始前に子宮頸部切除手術	3	0	3
試験以外でB型肝炎ワクチン接種を受けた [#]	1	0	1
臀部にB型肝炎ワクチン又はプラセボ接種を受けた [#]	0	1	1
臀部に接種を受けた被験者	0	1	1
2つの頸部を有する被験者	1	0	1
早期に開鍵した被験者	3	1	4
Day 1の血清検体、又は検査結果不明	4	2	6
Day 1 の血清検体の日数が規定期限日を超えている	4	1	5
Day 1のスワブ検体、又は検査結果不明	102	71	173
Day 1のスワブ検体が規定期限日を超えている	2	1	3
Month 3のスワブ検体、又は検査結果不明 [‡]	137	159	296
Month 7のスワブ検体、又は検査結果不明 [†]	111	84	195
Month 7の血清検体、又は検査結果不明 [†]	41	28	69
Month 7のスワブ検体が規定期限日を超えている [†]	311	299	610

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 4 接種群別の PPI 解析対象集団の被験者の内訳－18～26歳の女性被験者（その3）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N=4,676) n	プラセボ群 (N=4,258) n	合計 (N=8,934) n
Month 7以前にHPV 6型又は11型陽性 ^{††}	617	613	1,230
Month 7以前にHPV 16型陽性 ^{††}	793	846	1,639
Month 7以前にHPV 18型陽性 ^{††}	321	352	673
[†] 一度も接種を受けなかった被験者はすべての解析対象集団から除外された。 [‡] 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみ計数している。1人の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。 [§] ワクチン接種試験の21日前又は14日後以内に接種を受けた生ワクチン、又はワクチン接種試験の14日以内に接種を受けた不活性化又は組換えワクチンを含む。 011試験及び012試験のみに適応する。 [¶] 全3回の接種を受けた被験者。 [#] 011試験のみに適応する ^{††} 当該HPV型に対して、Day 1に血清抗体反応陽性又はMonth 7以前にPCR陽性。それぞれのHPV型の解析対象集団のみに適応する。 N=それぞれのワクチン接種群に無作為化割付けされた被験者数、n=それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数。 HPV=ヒトパピローマウイルス、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol Immunogenicity			

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.3 被験者の基本的特性

V501の臨床開発プログラムに組み入れた18～26歳の女性被験者の基本的特性をワクチン接種群別に[表2.7.3B: 5]に示した。9～17歳の女性及び9～15歳の男性について同種のデータを集計した表は、それぞれ[2.7.3B 付録: 11]及び[2.7.3B 付録: 12]に示した。また、PPI解析対象集団に含まれる9～17歳の女性及び18～26歳の女性について同種のデータを集計した表を、それぞれ[2.7.3B 付録: 13]及び[2.7.3B 付録: 14]に示した。

18～26歳の集団において、被験者の基本的特性は両接種群間で同様であった。この集団には多様な人種や社会経済的環境の被験者が含まれた。

9～17歳の女性集団及び9～15歳の男性集団において、被験者の基本的特性はV501及びプラセボの両接種群間で同様であった。この2つの集団には多様な人種や社会経済的環境の被験者が含まれた。成人集団と比較して、若年者の集団は体重が少なく、アジア人の被験者が多かった。

PPI解析対象集団に含まれる9～17歳の被験者及び18～26歳の被験者の基本的特性は、免疫原性解析対象集団におけるそれぞれの年齢集団と同様であった。免疫原性解析対象集団を構成した各試験における被験者の地域分布を[表2.7.3B: 6]に示した。

表2.7.3B: 5 接種群別の被験者特性の要約－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
性別			
女性	4,676 (100)	4,258 (100)	8,934 (100)
年齢 (歳)			
平均	20.5	20.5	20.5
標準偏差	1.6	1.6	1.6
中央値	20	20	20
範囲	18 to 26	18 to 26	18 to 26
体重 (kg)			
平均	61.1	60.9	61.0
標準偏差	12.7	12.2	12.5
中央値	59	59	59
範囲	34 to 153	33 to 142	33 to 153
BMI [†]			
平均	23.1	23.0	23.0
標準偏差	4.4	4.1	4.2
中央値	22	22	22
範囲	14 to 79	15 to 50	14 to 79
人種			
アジア人	272 (5.8)	231 (5.4)	503 (5.6)
黒人	232 (5.0)	249 (5.8)	481 (5.4)
ヒスパニック系アメリカ人	850 (18.2)	808 (19.0)	1,658 (18.6)
アメリカ先住民	12 (0.3)	12 (0.3)	24 (0.3)
白人	2,901 (62.0)	2,554 (60.0)	5,455 (61.1)
その他	409 (8.7)	404 (9.5)	813 (9.1)
地域			
アジア太平洋	387 (8.3)	289 (6.8)	676 (7.6)
ヨーロッパ	1,351 (28.9)	1,221 (28.7)	2,572 (28.8)
ラテンアメリカ	1,741 (37.2)	1,668 (39.2)	3,409 (38.2)
北アメリカ	1,197 (25.6)	1,080 (25.4)	2,277 (25.5)
喫煙状態			
喫煙者	1,164 (24.9)	1,053 (24.7)	2,217 (24.8)
元喫煙者	364 (7.8)	380 (8.9)	744 (8.3)
喫煙経験なし	3,143 (67.2)	2,821 (66.3)	5,964 (66.8)
不明	5 (0.1)	4 (0.1)	9 (0.1)
[†] BMIは (体重(kg)/身長(m) ²)として算出された。 %は100*(n/N)として算出された。 N = 無作為化された被験者数。 n = 記載された特性がある被験者数。			

[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5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、
 [資料5.3.5.1.11: P016V2]

表2.7.3B: 6 試験及び地域別の免疫原性解析対象集団に組み入れられた被験者数
(007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験)

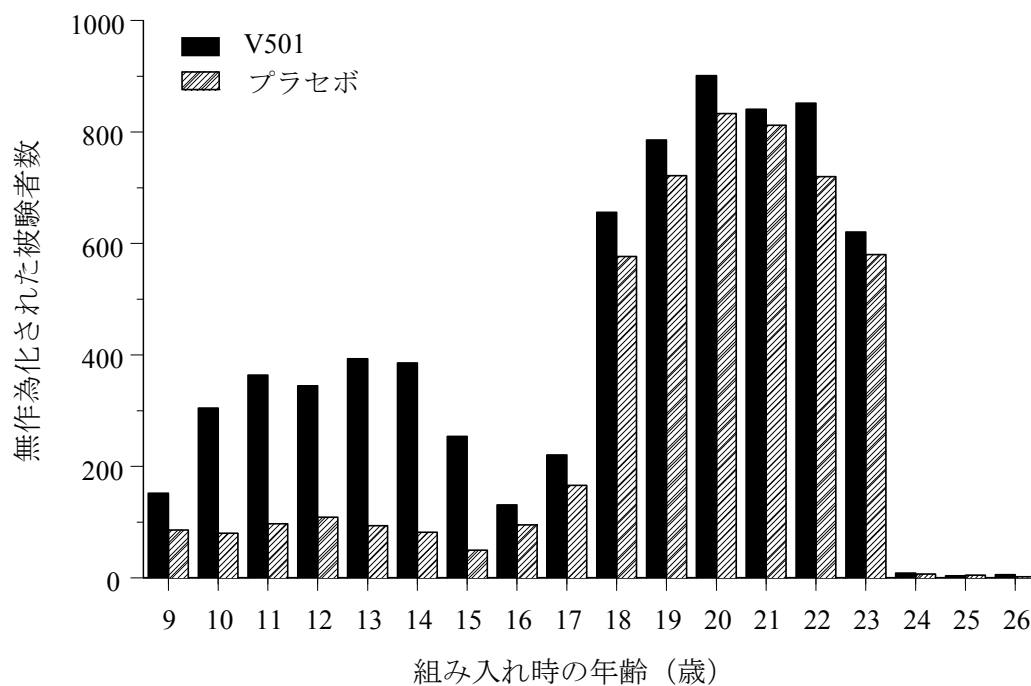
治験実施計画 書番号	地域別に組み入れられた被験者数			
	北アメリカ	ラテンアメリカ	ヨーロッパ	アジア太平洋
007 (パート B)	251	187	114	0
011	144	1369	364	0
012	1453	846	758	521
015 (ロット間 比較)	416	1129	1402	80
016	553	319	303	354
018	740	317	512	212
地域ごとの 全被験者数	3557	4167	3453	1167

[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5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

3.1.4 組入れ時の年齢分布

試験参加者の組入れ時の年齢分布を[図2.7.3B: 2]に示す。性別別（9～26歳の女性被験者及び9～15歳の男性被験者）の組入れ時の年齢分布の分析を[2.7.3B 付録: 15]及び[2.7.3B 付録: 16]に示す。組入れ時の年齢分布は、本臨床概要を構成した試験の影響を受けている。具体的には、016試験及び018試験に組み入れた9～23歳の被験者のうち、V501群は合わせて2704例であるのに対し、プラセボ接種群はわずか596例であることが影響している。これは、016試験にプラセボ群が含まれなかったためである。

全免疫原性試験に登録した年齢層及び男女別の被験者数を[表2.7.3B: 7]に、免疫原性解析を構成する各試験に組み入れた年齢別の被験者数を[表2.7.3B: 8]に示す。015試験に組み入れた16～17歳の女性の相当な割合が、015試験のロット間の一致性に関するサブスタディに参加していないため表に計上されていない。



[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5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、
[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

図2.7.3B: 2 組入れ時の年齢分布—免疫原性解析対象集団
(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験)

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 7 年齢及び性別別の被験者数

免疫原性解析対象集団に無作為割付けされた全被験者

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

年齢 (歳)	V501群			プラセボ群		
	男性 (n=1077)	女性 (n=6150)	合計 (N=7227)	男性 (n=275)	女性 (n=4842)	合計 (N=5117)
15以下	1076	1123	2199	275	323	598
16～17	1	351	352	0	261	261
18～26	0	4676	4676	0	4258	4258
26超	0	0	0	0	0	0
平均	12.3	18.8	17.8	11.8	19.7	19.3
標準偏差	1.76	3.62	4.12	1.83	2.78	3.27
中央値	12.0	20.0	19.0	12.0	20.0	20.0
年齢範囲	9～16	9～26	9～26	9～15	9～26	9～26

N = 接種群に無作為割付けされた被験者数、n=それぞれのカテゴリーで無作為割付けされた被験者数。

[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5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 8 試験及び年齢別免疫原性解析対象集団の被験者数

（007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号	年齢別の組み入れられた被験者数（歳）																	
	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26
007（パートB）	0	0	0	0	1	0	0	5	14	97	112	102	86	77	57	0	0	0
011	0	0	0	0	0	0	0	63	108	188	246	304	342	324	294	2	0	0
012	0	0	0	0	0	0	0	56	102	485	641	706	616	542	421	2	0	0
015（ロット間比較）	0	0	0	0	0	0	0	71	115	397	447	533	527	541	363	12	9	8
016	0	127	173	168	202	209	135	30	47	65	60	83	80	83	63	0	0	0
018	237	254	287	285	284	259	168	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
年齢カテゴリーごとの全被験者数	237	381	460	453	487	468	303	226	386	1232	1506	1728	1651	1567	1198	16	9	8
注：合計12,316例の被験者が無作為割付けされ、少なくとも1回の接種を受けた。																		

[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5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

3.1.5 性的因子の分布

性経験歴、婦人科歴、妊娠歴、避妊法の使用などの性的因子に関する情報は、16歳未満の被験者からは収集しなかった。9～15歳の被験者については、組入れ時に性的経験がないことを要件とした。

性経験歴

組入れ時の年齢が18～26歳の被験者に関する性経験歴を[表2.7.3B: 9]に要約する。大部分の被験者は自身を性的に活動的であると報告した。性的初体験時の平均年齢は両接種群とも17歳であった。全体として、試験の被験者が報告した性経験歴は両接種群間で同様であった。

16～17歳の被験者における同種の要約を[2.7.3B 付録: 17]に示す。全体として、この年齢層の被験者が報告した性経験歴は両接種群間で同様であった。この年齢層の被験者が報告した性的初体験時の年齢は、成人の被験者に比べて低かった。

表2.7.3B: 9 接種群別の組入れ時の性的経歴の要約－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
組入れ時に性的経歴データのある被験者	4,672	4,256	8,928
未経験者	202 (4.3)	199 (4.7)	401 (4.5)
経験者	4,470 (95.6)	4,057 (95.3)	8,527 (95.4)
経験者である被験者の性的初体験の年齢（歳）			
平均	17.0	17.0	17.0
標準偏差	1.9	1.9	1.9
中央値	17	17	17
範囲	5 ～ 25	4 ～ 24	4 ～ 25
経験者である被験者の組入れ時の生涯の性交渉の相手（男性又は女性）の数			
1	1,570 (35.1)	1,423 (35.1)	2,993 (35.1)
2	1,260 (28.2)	1,096 (27.0)	2,356 (27.6)
3	953 (21.3)	868 (21.4)	1,821 (21.4)
4	686 (15.3)	668 (16.5)	1,354 (15.9)
5人以上	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
中央値	2	2	2
未経験者でない被験者の試験開始6ヵ月前の新たな男性又は女性の性交渉相手数			
不明	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
0	3,341 (74.7)	3,007 (74.1)	6,348 (74.4)
1	1,020 (22.8)	929 (22.9)	1,949 (22.9)
2	96 (2.1)	107 (2.6)	203 (2.4)
3	10 (0.2)	14 (0.3)	24 (0.3)
4	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
%は100*(n/組入れ時に性的経歴のあった被験者数)として算出された。 N = 無作為化された被験者数。 n = 記載された特性がある被験者数。			

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

婦人科病歴

組入れ時の年齢が18～26歳の被験者に関する婦人科病歴を[表2.7.3B: 10]に要約する。この年齢層では、全体で24%の被験者が生殖器感染症又は性感染症の既往を報告した。多く報告された感染症は、膣カンジダ症、細菌性膣症及びクラミジア感染症であった。両接種群は組入れ時の婦人科病歴に関しておおむね同様であった。16～17歳の被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 18]にある。この年齢層の被験者は、生殖器感染症又は性感染症を報告した割合がやや少なかった。

表2.7.3B: 10 接種群別の組入れ時の婦人科病歴－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その1）

(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
子宮頸部、膣部、外陰部の外科処置の経歴			
すべての婦人科処置	594 (12.7)	608 (14.3)	1,202 (13.5)
妊娠中絶	10 (0.2)	16 (0.4)	26 (0.3)
バルトリン腺膿瘍摘出	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
帝王切開	178 (3.8)	168 (3.9)	346 (3.9)
子宮頸部外科手術	8 (0.2)	9 (0.2)	17 (0.2)
コルポスコピー、膣鏡診	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
出産	3 (0.1)	6 (0.1)	9 (0.1)
子宮頸管拡張及び吸引	82 (1.8)	77 (1.8)	159 (1.8)
不特定の性器手術	11 (0.2)	9 (0.2)	20 (0.2)
卵巣、又は卵管手術	23 (0.5)	23 (0.5)	46 (0.5)
尿道手術	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
膣部、又は外陰部手術	314 (6.7)	331 (7.8)	645 (7.2)
生殖管感染、又は性感染症の病歴			
すべての生殖管感染、又は性感染症	1,099 (23.5)	1,038 (24.4)	2,137 (23.9)
細菌性膣炎	280 (6.0)	269 (6.3)	549 (6.1)
トラコーマクラミジア	227 (4.9)	235 (5.5)	462 (5.2)
真菌感染	1 (0.0)	1 (0.0)	2 (0.0)
陰部ヘルペス	37 (0.8)	37 (0.9)	74 (0.8)
淋疾	15 (0.3)	14 (0.3)	29 (0.3)
婦人科感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
肝炎	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
A 型肝炎	9 (0.2)	8 (0.2)	17 (0.2)
B 型肝炎	3 (0.1)	3 (0.1)	6 (0.1)
C 型肝炎キャリアー	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
口唇ヘルペス	6 (0.1)	12 (0.3)	18 (0.2)
単純ヘルペス	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)
HIV感染	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
HPV感染	8 (0.2)	17 (0.4)	25 (0.3)

表2.7.3B: 10 接種群別の組入れ時の婦人科病歴－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その2）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
伝染性軟属腫	2 (0.0)	1 (0.0)	3 (0.0)
梅毒	3 (0.1)	0 (0.0)	3 (0.0)
膣カンジダ症	396 (8.5)	333 (7.8)	729 (8.2)
膣部、又は外陰部膿瘍	1 (0.0)	2 (0.0)	3 (0.0)
膣部トリコモナス症	20 (0.4)	9 (0.2)	29 (0.3)
外陰部膣炎	9 (0.2)	8 (0.2)	17 (0.2)
その他	313 (6.7)	263 (6.2)	576 (6.4)
その他の婦人科病歴			
その他すべての婦人科病歴	20 (0.4)	18 (0.4)	38 (0.4)
外陰の良性新生物	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮頸部障害	2 (0.0)	4 (0.1)	6 (0.1)
女性生殖器障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
生殖器病変	3 (0.1)	1 (0.0)	4 (0.0)
妊娠初期の出血	0 (0.0)	1 (0.0)	1 (0.0)
子宮頸部潰瘍	11 (0.2)	7 (0.2)	18 (0.2)
膣障害	2 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.0)
膣病変	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
外陰部障害	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
女性外陰部潰瘍	0 (0.0)	2 (0.0)	2 (0.0)
%は100*(n/N)として算出された。 N = 無作為化された被験者数。 n = 記載された特性がある被験者数。			

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染及び性感染症の病歴

組入れ時の年齢が18～26歳の被験者について、HPV 以外の感染症及び性感染症の Day 1における有病率を[表2.7.3B: 11]に示す。この年齢層では、全体で5.4%の被験者が HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症の検査で陽性を示した。HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症の有病率は両接種群間で同様であり、そのなかではクラミジア感染症が最も多く報告された。16～17歳の被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 19]にある。この年齢層の女性では、クラミジア感染症の有病率が成人集団より高かった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 11 接種群別の Day 1 の HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染及び性感染症の有病率－
免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者
(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
ベースライン有病率合計			
すべてのHPV以外のCVI又はSTD	242/4,676 (5.2)	239/4,258 (5.6)	481/8,934 (5.4)
必須検査			
クラミジア	172/4,179 (4.1)	184/4,183 (4.4)	356/8,362 (4.3)
淋疾	17/3,913 (0.4)	13/3,915 (0.3)	30/7,828 (0.4)
記載があった場合、実施された検査 [†]			
細菌性膣症	9/4,676 (0.2)	13/4,258 (0.3)	22/8,934 (0.2)
B型肝炎 [‡]	4/4,676 (0.1)	7/4,258 (0.2)	11/8,934 (0.1)
ヘルペス	2/4,676 (0.0)	3/4,258 (0.1)	5/8,934 (0.1)
HIV	1/4,676 (0.0)	0/4,258 (0.0)	1/8,934 (0.0)
トリコモナス症	1/4,676 (0.0)	2/4,258 (0.0)	3/8,934 (0.0)
酵母菌	20/4,676 (0.4)	14/4,258 (0.3)	34/8,934 (0.4)

[†]必須でない検査は、被験者に性感染症の症状（膣分泌物や病変など）が現れた場合、又は被験者がリスクの高い性行動（性交渉相手が麻薬使用者であったなど）に関与した、新しい性交渉相手があり検査を要求したなどの場合、治験担当医師の裁量により行われた。005試験及び007試験において、細菌性膣炎及びトリコモナス症の検査は必須であったが、この要約においては必須でない検査とした。

[‡]B型肝炎検査結果は米国本社の血清アッセイに基づいたものではない。

%は100*(m/n)として算出した。

N＝無作為割付けされた被験者数。

m＝Day 1に感染していた被験者数。

必須検査において、n＝検査を受けた被験者数。ベースライン有病率及び記載があった場合実施された検査において、n＝無作為化された被験者数、HPV＝ヒトパピローマウイルス、CVI＝子宮頸部及び膣の感染、STD＝性感染症。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

妊娠歴

組入れ時の年齢が18～26歳の被験者から報告された妊娠歴を[表2.7.3B: 12]に要約する。組入れ時の妊娠歴は両接種群間でおおむね同様であった。この年齢層では、全体で26.3%の被験者が妊娠歴ありと報告した。16～17歳の被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 20]にある。この年齢層において組入れ時の妊娠歴は両接種群間でおおむね同様であった。成人集団と比較して、16～17歳の被験者は妊娠歴ありと報告した被験者が少なかった。

避妊法の使用に関する要約

16歳以上の被験者における1回目接種前の避妊法の使用状況を[表2.7.3B: 13]に示す。バリア法、行動的避妊法、ホルモン避妊薬及びその他の避妊法の使用者の割合は、両接種群間で同様であった。最も多く用いられた避妊法は、男性用コンドーム（約30%）及び混合型経口避妊薬（約45%）であった。地域別（アジア太平洋、北アメリカ、ラテンアメリカ及びヨーロッパ）にみた同種の要約は、それぞれ[2.7.3B 付録: 21]、[2.7.3B 付録: 22]、[2.7.3B 付録: 23]、[2.7.3B 付録: 24]に、PPI解析対象集団の女性被験者における避妊法の使用状況の要約は[2.7.3B 付録: 25]に示した。避妊法の使用状況には、地域的な差異が認められた。ホルモン避妊薬はすべての地域で最も一般的な避妊法であったが、V501群でホルモン避妊薬を使用していた女性の割合はラテンアメリカの42.4%からヨーロッパの73.4%まで幅があった。ヨーロッパの女性は、他の地域で登録した被験者に比べてバリア法や行動的避妊法を用いる割合が低かった。また、子宮内器具の使用者は、大半がラテンアメリカの女性であった。

表2.7.3B: 12 接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その1）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
過去の妊娠回数			
不明	4 (0.1)	2 (0.0)	6 (0.1)
0	3,459 (74.0)	3,121 (73.3)	6,580 (73.7)
1	812 (17.4)	815 (19.1)	1,627 (18.2)
2	281 (6.0)	235 (5.5)	516 (5.8)
3	89 (1.9)	58 (1.4)	147 (1.6)
4	29 (0.6)	22 (0.5)	51 (0.6)
5	1 (0.0)	5 (0.1)	6 (0.1)
6	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)
出産回数: 満期 [†]			
不明	61 (5.0)	57 (5.0)	118 (5.0)
0	339 (27.9)	323 (28.5)	662 (28.2)
1	594 (49.0)	578 (50.9)	1,172 (49.9)
2	180 (14.8)	151 (13.3)	331 (14.1)
3	35 (2.9)	22 (1.9)	57 (2.4)
4	4 (0.3)	4 (0.4)	8 (0.3)
出産回数: 早期（37週未満） [†]			
不明	65 (5.4)	60 (5.3)	125 (5.3)
0	1,076 (88.7)	1,001 (88.2)	2,077 (88.5)
1	67 (5.5)	66 (5.8)	133 (5.7)
2	5 (0.4)	6 (0.5)	11 (0.5)
3	0 (0.0)	2 (0.2)	2 (0.1)
自然流産回数（20週未満） [†]			
不明	19 (1.6)	22 (1.9)	41 (1.7)
0	1,002 (82.6)	957 (84.3)	1,959 (83.4)
1	174 (14.3)	141 (12.4)	315 (13.4)
2	14 (1.2)	12 (1.1)	26 (1.1)
3	2 (0.2)	3 (0.3)	5 (0.2)
4	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
5	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)

表2.7.3B: 12 接種群別の組入れ時の妊娠歴の要約－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その2）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
後期死産回数（20週以上） [†]			
不明	67 (5.5)	74 (6.5)	141 (6.0)
0	1,131 (93.2)	1,039 (91.5)	2,170 (92.4)
1	13 (1.1)	22 (1.9)	35 (1.5)
2	2 (0.2)	0 (0.0)	2 (0.1)
子宮外妊娠回数 [†]			
不明	67 (5.5)	74 (6.5)	141 (6.0)
0	1,141 (94.1)	1,054 (92.9)	2,195 (93.5)
1	5 (0.4)	7 (0.6)	12 (0.5)
人工妊娠中絶回数 [†]			
不明	15 (1.2)	23 (2.0)	38 (1.6)
0	949 (78.2)	900 (79.3)	1,849 (78.7)
1	215 (17.7)	194 (17.1)	409 (17.4)
2	27 (2.2)	10 (0.9)	37 (1.6)
3	6 (0.5)	8 (0.7)	14 (0.6)
4	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.0)
[†] %は過去の妊娠歴が1回以上の被験者数に基づいて算出した。 N = 無作為割付けされた被験者数。 n = 記載された特性がある被験者数。			

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 13 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた16～26歳の女性被験者数（%）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）（その1）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目接種前）

	V501群 (N=5027)		プラセボ群 (N=4520)	
	n	(%)	n	(%)
ワクチン接種を受けた被験者数：	5016		4511	
避妊法使用情報のある被験者	5016		4511	
避妊法使用情報のない被験者	0		0	
避妊法使用：				
バリア型避妊具	1529	(30.5)	1385	(30.7)
子宮頸管キャップ	2	(0.0)	2	(0.0)
女性用コンドーム	4	(0.1)	3	(0.1)
男性用コンドーム	1521	(30.3)	1380	(30.6)
殺精子フォーム	19	(0.4)	15	(0.3)
殺精子ゼリー	20	(0.4)	13	(0.3)
殺精子フォーム又はゼリー	3	(0.1)	4	(0.1)
膈内避妊用スポンジ	0	(0.0)	1	(0.0)
行動的避妊法	865	(17.2)	768	(17.0)
自制	804	(16.0)	703	(15.6)
周期避妊法	35	(0.7)	27	(0.6)
膈外射精	45	(0.9)	51	(1.1)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 13 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた16～26歳の女性被験者数（%）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）（その2）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目接種前）

	V501群 (N=5027)		プラセボ群 (N=4520)	
	n	(%)	n	(%)
ホルモン避妊薬	2882	(57.5)	2547	(56.5)
緊急避妊薬（モーニングアフターピル）	15	(0.3)	23	(0.5)
ホルモン避妊薬パッチ	32	(0.6)	17	(0.4)
埋め込み型避妊薬	28	(0.6)	28	(0.6)
注射避妊薬	25	(0.5)	25	(0.6)
注射避妊薬の併用	148	(3.0)	168	(3.7)
注射避妊薬、プロゲステンのみ	220	(4.4)	200	(4.4)
経口避妊薬の併用	2347	(46.8)	2012	(44.6)
経口避妊薬の併用、プロゲステンのみ	63	(1.3)	65	(1.4)
不明の注射避妊薬	1	(0.0)	1	(0.0)
不明の経口避妊薬	0	(0.0)	4	(0.1)
膣内避妊リングとの併用	12	(0.2)	9	(0.2)
その他	225	(4.5)	229	(5.1)
女性不妊手術	15	(0.3)	12	(0.3)
子宮内避妊器具	199	(4.0)	209	(4.6)
男性不妊手術	9	(0.2)	5	(0.1)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 13 避妊カテゴリー別の特定の避妊法を用いた16～26歳の女性被験者数（%）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）（その3）

（少なくとも1つのワクチン接種群において発現率が0%を超える）（1回目接種前）

	V501群 (N=5027)		プラセボ群 (N=4520)	
	n	(%)	n	(%)
無月経	1	(0.0)	1	(0.0)
授乳	2	(0.0)	3	(0.1)
避妊法なし	9	(0.2)	12	(0.3)
％は避妊法使用情報のある被験者数に基づいて算出された。 被験者は2つ以上の避妊法を用いていても、該当するカテゴリーにおいて被験者を1回のみ計数している。1人の被験者が別のカテゴリーに含まれることがあり得る。 N＝各接種群に組み入れられた被験者数。				

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.6 Day 1のHPV関連病変

18～26歳の被験者における Day 1の Pap テスト結果を[表2.7.3B: 14]に示す。Day 1の Pap テスト結果が得られた8815例中、1027例（11.9%）で HPV 関連疾患を示唆する結果がみられた。最も多かった Pap テスト異常所見は軽度扁平上皮内病変（LSIL）であった。概して、異常な Pap テスト結果を得た被験者の割合は両接種群間で同様であった。16～17歳の被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 26]に示す。この年齢層の被験者は、HPV 関連疾患を示唆する Pap テスト結果が出る割合が18～26歳の集団よりやや高かった。9～15歳の被験者では生殖器検体を採取しなかった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 14 接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約一

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
	n (%)	n (%)	n (%)
Day 1のPapテスト結果のある被験者数	4,618	4,197	8,815
Day 1のPap テスト結果 †			
十分でない	83 (1.8)	85 (2.0)	168 (1.9)
十分である	4,535 (98.2)	4,112 (98.0)	8,647 (98.1)
Day 1のPap テスト診断 ‡			
SIL陰性	4,025 (88.8)	3,595 (87.4)	7,620 (88.1)
正常	3,982 (87.8)	3,552 (86.4)	7,534 (87.1)
反応又は修復	43 (0.9)	43 (1.0)	86 (1.0)
SILあり	510 (11.2)	517 (12.6)	1,027 (11.9)
ASC-US	205 (4.5)	216 (5.3)	421 (4.9)
ASC-H	16 (0.4)	13 (0.3)	29 (0.3)
LSIL	257 (5.7)	267 (6.5)	524 (6.1)
HSIL	27 (0.6)	21 (0.5)	48 (0.6)
異型腺細胞	5 (0.1)	0 (0.0)	5 (0.1)

† 十分である/十分でないの%は、 $100 * (n / \text{Day 1 Papテスト結果のある被験者数})$ として算出された。

‡Pap診断の%は、 $100 * (n / \text{十分なPapテスト結果の被験者数})$ として算出された。

N = 無作為割付けされた被験者数。

n = 記載された診断、又はPapテスト結果がある被験者数。

SIL = 扁平上皮内病変、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、ASC-H = HSILを除外できない異型扁平上皮細胞、HSIL = 高度扁平上皮内病変、LSIL = 軽度扁平上皮内病変。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1.7 Day 1のHPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果

18～26歳の女性被験者について、HPV 6型、11型、16型及び18型の PCR 又は血清検査で評価した Day 1の HPV 感染の総合的状态を接種群別に[表2.7.3B: 15]に要約する。この年齢層では、全体で約73%の被験者が、V501に含まれるすべての HPV 型に対して Day 1の PCR 及び血清検査の両方で陰性を示した。血清抗体反応陽性者は PCR 陽性者より多かった。1つ以上の V501に含まれる HPV 型に対して、血清検査で陽性の被験者の割合及び PCR で陽性の被験者の割合は、両接種群間で同様であった。16～17歳の女性被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 27]に示した。1つ以上の V501に含まれる HPV 型に対して Day 1に陽性を示した被験者の割合について、16～17歳の被験者と18～26歳の被験者とは同様であった。9～15歳の被験者では生殖器検体を採取しなかったため、PCR データが得られなかった。

18～26歳の被験者について、Day 1の HPV PCR 結果と血清検査結果とのクロス集計を接種群別に[表2.7.3B: 16]に示す。Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体価（cLIA 法）がそれぞれ20、16、20、24 mMU/mL 以上の被験者を血清抗体反応陽性と判定した。PCR 陽性とは、規定により採取した少なくとも1個のスワブ又は（採取した場合は）生検検体において、Day 1に当該の HPV 型に対して陽性結果が出ることと定義された。PCR 陰性と判定されるには、規定により採取したすべてのスワブ及び（採取した場合は）生検検体において、当該の HPV 型に対して陰性となる必要があった。

大部分の被験者は、V501に含まれるすべての HPV 型に対してベースライン時点で未感染（PCR、血清検査とも陰性）であった。V501に含まれる各 HPV 型の相対的な有病率と一致して、HPV 16型に対して血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示した被験者は V501に含まれる他の HPV 型の陽性者より多かった。各 HPV 型において、血清抗体反応陽性者は PCR 陽性者より多く、血清抗体反応陽性者の大部分は PCR 陰性であった。血清抗体反応陽性率の方が高かったのは、血清抗体反応陽性がその HPV 型に対する累積曝露のマーカーであるのに対して、PCR 陽性は進行中の HPV 感染に限られるためである。V501に含まれる各 HPV 型に対して血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示した被験者の割合は両接種群間でおおむね同様であった。16～17歳の女性被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 28]に示した。この年齢層において、V501に含まれる各 HPV 型に対して血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示した被験者の割合は両接種群間でおおむね同様であった。V501に含まれる各 HPV 型に対する Day 1の血清抗体反応陽性率は、18～26歳の被験者に比べて16～17歳の被験者でやや低い傾向にあった。9～15歳の被験者では生殖器検体を採取しなかったため、PCR データが得られなかった。

9～17歳の女性被験者について、Day 1の HPV 血清検査結果を接種群別に[表2.7.3B: 17]に要約する。16～17歳の被験者を除いて、これらの被験者では HPV DNA 検査のための生殖器検体を Day 1に採取しなかった。この年齢層では、全体で7.5%の被験者が V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性を示した。HPV 6型抗体及び HPV 16型抗体に関しては、Day 1に血清抗体反応陽性を示した被験者の割合はプラセボ群の方がやや高かった。18～26歳の集団と比較して、9～17歳の女性被験者は Day 1の血清抗体反応陽性率が大幅に低かった。この結果は、9～15歳の被験者について組入れ時点で性的経験がないことを要件としたためである。9～15歳の

男性被験者に関する同種の要約は[2.7.3B 付録: 29]に示した。男性被験者は9～17歳の女性被験者に比べて、ベースライン時の血清 HPV 血清抗体陽性者が大幅に少なかった。

18～26歳の女性被験者について、Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型に関する PCR 検査結果を接種群別に[表2.7.3B: 18]に要約する。この年齢層では、全体で14.3%の被験者が V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して Day 1に PCR 陽性を示した。V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して PCR 陽性を示した被験者の割合は両接種群間でおおむね同様であった。HPV 16型に対して PCR 陽性を示した被験者は V501に含まれる他の HPV 型の陽性者より多かった。16～17歳の女性被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 30]にある。16～17歳の被験者はベースライン時の PCR において、V501に含まれる各 HPV 型に対して陽性である割合及びいずれかの HPV 型に対して陽性である割合がやや高かった。

18～26歳の女性被験者について、Day 1に PCR で検出された HPV 型の数を接種群別に[表2.7.3B: 19]に要約する。V501に含まれる1つ以上の HPV 型に対して PCR 陽性を示した被験者はわずかであった。2つの HPV 型に対して陽性を示した被験者では、HPV 6型及び16型が最も多くみられた。V501に含まれる4つの HPV 型すべてに対して PCR 陽性を示した被験者はいなかった。V501に含まれる2つ以上の HPV 型に対して PCR 陽性を示した被験者数は、両接種群間で同様であった。16～17歳の女性被験者における同種の要約は[2.7.3B 付録: 31]に示した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 15 接種群別の Day 1の PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の総合的状态－
免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)	プラセボ群 (N = 4,258)	合計 (N = 8,934)
Day 1のHPV 6型、11型、16型及び18型総合的状态	m/n (%)	m/n (%)	m/n (%)
HPV 6型、11型、16型及び18型陰性			
血清検査	3,735/4,662 (80.1)	3,385/4,247 (79.7)	7,120/8,909 (79.9)
PCR	3,931/4,585 (85.7)	3,591/4,197 (85.6)	7,522/8,782 (85.7)
血清検査、及びPCR	3,361/4,603 (73.0)	3,055/4,209 (72.6)	6,416/8,812 (72.8)
HPV 6型、11型、16型又は18型陽性			
血清検査	927/4,662 (19.9)	862/4,247 (20.3)	1,789/8,909 (20.1)
PCR	654/4,585 (14.3)	606/4,197 (14.4)	1,260/8,782 (14.3)
血清検査、又はPCR	1,242/4,603 (27.0)	1,154/4,209 (27.4)	2,396/8,812 (27.2)
%は100*(m/n)として算出された。 血清検査による陽性（陰性）とは、HPV抗体価（cLIA法）がHPV 6型、11型、16型及び18型に対して、血清状態のカットオフがそれぞれ20、16、20、24 mMU/mL以上（未満）であること。 特定のHPV型に対してPCR陽性とは、Day 1にそれぞれのHPV型に対して、少なくとも1つのスワブ、又は生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陽性であること。 特定のHPV型に対してPCR陰性とは、Day 1にそれぞれのHPV型に対して、すべてのスワブ、又は生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陰性であること。 N = 無作為割付けされた被験者数、m = それぞれのカテゴリー内の被験者数。 n = Day 1のHPV 6型、11型、16型及び18型に対する結果（血清検査、PCR、又は両方）がある被験者数。 cLIA = Competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、mMU = milli Merck units			

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 16 接種群別の Day 1の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果－
免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その1）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)			プラセボ群 (N = 4,258)			合計 (N = 8,934)		
	n	Day 1の血清検査結果†		n	Day 1の血清検査結果†		n	Day 1の血清検査結果†	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6型	4,659	375 (8.0)	4,284 (92.0)	4,247	345 (8.1)	3,902 (91.9)	8,906	720 (8.1)	8,186 (91.9)
PCR (+)‡		75 (1.6)	111 (2.4)		62 (1.5)	98 (2.3)		137 (1.5)	209 (2.3)
PCR (-)§		292 (6.3)	4,113 (88.3)		278 (6.5)	3,768 (88.7)		570 (6.4)	7,881 (88.5)
PCR 不明 、又は紛失¶		8 (0.2)	60 (1.3)		5 (0.1)	36 (0.8)		13 (0.1)	96 (1.1)
HPV 11型	4,659	96 (2.1)	4,563 (97.9)	4,247	93 (2.2)	4,154 (97.8)	8,906	189 (2.1)	8,717 (97.9)
PCR (+)‡		7 (0.2)	18 (0.4)		9 (0.2)	15 (0.4)		16 (0.2)	33 (0.4)
PCR (-)§		88 (1.9)	4,483 (96.2)		84 (2.0)	4,105 (96.7)		172 (1.9)	8,588 (96.4)
PCR 不明 、又は紛失¶		1 (0.0)	62 (1.3)		0 (0.0)	34 (0.8)		1 (0.0)	96 (1.1)
HPV 16型	4,659	514 (11.0)	4,145 (89.0)	4,247	509 (12.0)	3,738 (88.0)	8,906	1,023 (11.5)	7,883 (88.5)
PCR (+)‡		187 (4.0)	217 (4.7)		180 (4.2)	202 (4.8)		367 (4.1)	419 (4.7)
PCR (-)§		317 (6.8)	3,867 (83.0)		323 (7.6)	3,495 (82.3)		640 (7.2)	7,362 (82.7)
PCR 不明 、又は紛失¶		10 (0.2)	61 (1.3)		6 (0.1)	41 (1.0)		16 (0.2)	102 (1.1)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 16 接種群別の Day 1の血清検査結果別の HPV PCR 検査結果－

免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者（その2）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

	V501群 (N = 4,676)			プラセボ群 (N = 4,258)			合計 (N = 8,934)		
	n	Day 1の血清検査結果 [†]		n	Day 1の血清検査結果 [†]		n	Day 1の血清検査結果 [†]	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 18型	4,659	165 (3.5)	4,494 (96.5)	4,247	162 (3.8)	4,085 (96.2)	8,906	327 (3.7)	8,579 (96.3)
PCR (+) [‡]		24 (0.5)	112 (2.4)		42 (1.0)	105 (2.5)		66 (0.7)	217 (2.4)
PCR (-) [§]		136 (2.9)	4,319 (92.7)		120 (2.8)	3,941 (92.8)		256 (2.9)	8,260 (92.7)
PCR 不明 、又は紛失 [¶]		5 (0.1)	63 (1.4)		0 (0.0)	39 (0.9)		5 (0.1)	102 (1.1)

[†] 血清抗体反応陽性（陰性）とは、Day 1のHPV血清抗体価（cLIA法）がHPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 milli Merck units/mL以上（未満）であること。
[‡] 少なくとも1つのDay 1のスワブ又は生検検体（得られた場合）がそれぞれのHPV型に対して陽性である。
[§] すべてのDay 1のスワブ及び生検検体（得られた場合）がそれぞれのHPV型に対して陰性である。
^{||} 該当するHPV型に対して、被験者は（1）少なくとも1つの必要なDay 1のスワブのPCR検査結果を紛失した、及び（2）少なくとも1つの必要なDay 1のスワブ又は生検検体（得られた場合）が陰性であり、そのいずれに対しても陽性でない。
[¶] すべてのDay 1のスワブ及び生検検体（得られた場合）から得られた、それぞれのHPV型に対する検査結果を紛失した。
%は 100*(m/n)として算出された。
N = 無作為割付けされた被験者数、n = Day 1のHPV抗体価（cLIA法）の検査結果がある被験者数、m = Day 1に血清抗体反応陽性（又は陰性）の被験者数。
cLIA = Competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 17 接種群別の Day 1の HPV 血清検査結果の要約－

免疫原性解析対象集団の9～17歳の女性被験者

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

HPV型	V501群 (N = 1,474)			プラセボ群 (N = 584)			合計 (N = 2,058)		
	n	Day 1の血清検査結果 [†]		n	Day 1の血清検査結果 [†]		n	Day 1の血清検査結果 [†]	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6型、11型、16型及び18型 [‡]	1,456	97 (6.7)	1,359 (93.3)	575	56 (9.7)	519 (90.3)	2,031	153 (7.5)	1,878 (92.5)
HPV 6型	1,456	40 (2.7)	1,416 (97.3)	575	23 (4.0)	552 (96.0)	2,031	63 (3.1)	1,968 (96.9)
HPV 11型	1,456	10 (0.7)	1,446 (99.3)	575	4 (0.7)	571 (99.3)	2,031	14 (0.7)	2,017 (99.3)
HPV 16型	1,456	49 (3.4)	1,407 (96.6)	575	36 (6.3)	539 (93.7)	2,031	85 (4.2)	1,946 (95.8)
HPV 18型	1,456	20 (1.4)	1,436 (98.6)	575	10 (1.7)	565 (98.3)	2,031	30 (1.5)	2,001 (98.5)

[†]血清抗体反応陽性（陰性）とは、Day 1のHPV血清抗体価（cLIA法）がHPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 milli Merck units/mL以上（未満）であること。

[‡] HPV 6型、11型、16型及び18型のうち少なくとも1つの型に対して陽性の場合、被験者をそれぞれの型に陽性として計数した。4つの型すべてに対して陰性の場合、被験者を陰性として計数した。

%は 100*(m/n)として算出された。

N = それぞれの接種群に無作為割付けされた被験者数、n = Day 1の HPV 抗体価（cLIA 法）の検査結果がある被験者数、m = Day 1に血清抗体反応陽性（又は陰性）の被験者数。

HPV = ヒトパピローマウイルス、cLIA = Competitive Luminex immunoassay

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 18 接種群別の Day 1 の HPV 6型、11型、16型及び18型の PCR 検査結果－
免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者
(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)

HPV型	V501群 (N = 4,676)			プラセボ群 (N = 4,258)			合計 (N = 8,934)		
	n	Day 1のPCR検査結果		n	Day 1のPCR検査結果		n	Day 1のPCR検査結果	
		陽性 [†] m (%)	陰性 [‡] m (%)		陽性 [†] m (%)	陰性 [‡] m (%)		陽性 [†] m (%)	陰性 [‡] m (%)
HPV 6型、11型、16型及び18型 [§]	4,614	654 (14.2)	3,931 (85.2)	4,217	606 (14.4)	3,591 (85.2)	8,831	1,260 (14.3)	7,522 (85.2)
HPV 6型	4,601	187 (4.1)	4,414 (95.9)	4,208	160 (3.8)	4,048 (96.2)	8,809	347 (3.9)	8,462 (96.1)
HPV 11型	4,606	25 (0.5)	4,581 (99.5)	4,215	24 (0.6)	4,191 (99.4)	8,821	49 (0.6)	8,772 (99.4)
HPV 16型	4,598	405 (8.8)	4,193 (91.2)	4,202	382 (9.1)	3,820 (90.9)	8,800	787 (8.9)	8,013 (91.1)
HPV 18型	4,601	136 (3.0)	4,465 (97.0)	4,210	147 (3.5)	4,063 (96.5)	8,811	283 (3.2)	8,528 (96.8)

[†] 少なくとも1つの必要なスワブ、又は生検検体（得られた場合）がDay 1にそれぞれのHPV型に対して陽性である。
[‡] すべての必要なスワブ、及び生検検体（得られた場合）がDay 1にそれぞれのHPV型に対して陰性である。
[§] 陽性とは、HPV 6型、11型、16型又は18型のいずれかに陽性であり、陰性とは、HPV 6型、11型、16型及び18型に陰性である。陽性でない被験者のうち、1つ以上の検査結果を紛失した被験者は計数していない。したがって、この列の%は100%に合計されない。
%は100*(m/n)として算出された。
N = 無作為割付けされた被験者数。
n = それぞれのHPV 6型、11型、16型及び18型に対するDay 1のPCR検査結果がある被験者数。
m = それぞれのカテゴリ内の被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

表2.7.3B: 19 接種群別の Day 1 の PCR によって検出された HPV 型の数－
免疫原性解析対象集団の18～26歳の女性被験者
(007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験)

Day 1にPCRで検出されたHPV 型の数 [†]	V501群 (N = 4,676)		プラセボ群 (N = 4,258)		合計 (N = 8,934)	
	n	m (%)	n	m (%)	n	m (%)
2つ以上の型	4,655	91 (2.0)	4,246	100 (2.4)	8,901	191 (2.1)
2つの型	4,655	83 (1.8)	4,246	93 (2.2)	8,901	176 (2.0)
HPV 6型及び11型		1 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.0)
HPV 6型及び16型		46 (1.0)		39 (0.9)		85 (1.0)
HPV 6型及び18型		7 (0.2)		14 (0.3)		21 (0.2)
HPV 11型及び16型		4 (0.1)		5 (0.1)		9 (0.1)
HPV 11型及び18型		3 (0.1)		5 (0.1)		8 (0.1)
HPV 16型及び18型		22 (0.5)		30 (0.7)		52 (0.6)
3つの型	4,655	8 (0.2)	4,246	7 (0.2)	8,901	15 (0.2)
HPV 6型、11型及び16型		1 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.0)
HPV 6型、11型及び18型		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)
HPV 6型、16型及び18型		7 (0.2)		7 (0.2)		14 (0.2)
HPV 11型、16型及び18型		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)
4つの型	4,653	0 (0.0)	4,246	0 (0.0)	8,899	0 (0.0)
[†] PCR陽性反応によって判断された。少なくとも1つのDay 1の必要なスワブ、又は生検検体（得られた場合）があるHPV型に対してPCR陽性であった場合、被験者はそれぞれのHPV型に対してPCR陽性と判断された。 %は100*(m/n)として算出された。 N = 無作為割付けされた被験者数。 m = それぞれのカテゴリー内の被験者数。 n = 少なくとも記載された型の数に対してDay1のPCR検査結果を紛失していない被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法						

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

3.1.8 ベースライン時の医学的事象

ベースライン時の医学的事象の要約を[2.7.3B 付録: 32]に示す。全体として、1つ以上の医学的事象を報告した被験者の割合は両接種群間で同様であった。組入れ時に多く報告された医学的事象は、月経困難症、頭痛、季節性アレルギー、薬物過敏症及び喘息であった。

3.2 免疫原性に関する全試験の結果の比較検討

PPI 解析対象集団に含まれる18～26歳の女性被験者について、Month 7の cLIA 法による HPV 抗体価の幾何平均及び抗体陽転率を試験ごとに[表2.7.3B: 20]に示す。9～17歳の女性被験者における同種の要約は[表2.7.3B: 21]に示す。どちらの年齢層でも、V501に含まれる各 HPV 型の抗体価の幾何平均及び抗体陽転率は試験間でおおむね同様であった。18～26歳の被験者では、V501接種者で Month 7に測定した HPV 16型及び18型の抗体価の幾何平均が、007試験に組み入れた被験者で幾分高かった。9～17歳の女性被験者は V501に含まれる各 HPV 型について、Month 7の抗体価の幾何平均が18～26歳の女性被験者より高かった。V501の接種を受け統合 PPI 解析対象集団に含まれた9～17歳の女性被験者及び18～26歳の女性被験者はともに、V501に含まれる各 HPV 型に対して99.5%以上が3回目接種4週後時点で血清抗体反応陽性を示した。両年齢層のプラセボ群で少数みられた陽性転換は、新規感染に対する HPV 血清抗体反応の発生によるものと考えられる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 20 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－18～26歳の女性被験者（その1）
（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=4,666)						プラセボ群 (N=4,249)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 6型												
全体	3,133	544.6	(529.5, 560.2)	3,128	99.8	(99.6%, 99.9%)	2,874	<8	(<8, <8)	38	1.3	(0.9%, 1.8%)
007試験	203	582.0	(526.4, 643.6)	203	100	(98.2%, 100%)	192	<8	(<8, <8)	4	2.1	(0.6%, 5.2%)
011試験	529	506.9	(475.3, 540.7)	529	100	(99.3%, 100%)	540	<8	(<8, <8)	4	0.7	(0.2%, 1.9%)
012試験	1,146	567.5	(540.8, 595.6)	1,143	99.7	(99.2%, 99.9%)	1,155	<8	(<8, <8)	18	1.6	(0.9%, 2.5%)
015試験	982	518.4	(493.6, 544.5)	980	99.8	(99.3%, 100%)	987	<8	(<8, <8)	12	1.2	(0.6%, 2.1%)
016試験	273	598.2	(538.9, 664.0)	273	100	(98.7%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV 11型												
全体	3,133	751.2	(727.4, 775.9)	3,126	99.8	(99.5%, 99.9%)	2,874	<8	(<8, <8)	18	0.6	(0.4%, 1.0%)
007試験	203	693.2	(613.6, 783.3)	203	100	(98.2%, 100%)	192	<8	(<8, <8)	1	0.5	(0.0%, 2.9%)
011試験	529	756.8	(703.0, 814.7)	528	99.8	(99.0%, 100%)	540	<8	(<8, <8)	2	0.4	(0.0%, 1.3%)
012試験	1,146	790.5	(747.2, 836.4)	1,143	99.7	(99.2%, 99.9%)	1,155	<8	(<8, <8)	10	0.9	(0.4%, 1.6%)
015試験	982	720.6	(681.7, 761.8)	979	99.7	(99.1%, 99.9%)	987	<8	(<8, <8)	5	0.5	(0.2%, 1.2%)
016試験	273	737.2	(657.4, 826.7)	273	100	(98.7%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 20 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－18～26歳の女性被験者（その2）
（PPI 解析対象集団[†]）
（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=4,666)						プラセボ群 (N=4,249)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 16型												
全体	2,992	2,404.8	(2,298.6, 2,515.9)	2,987	99.8	(99.6%, 99.9%)	2,692	<12	(<12, <12)	48	1.8	(1.3%, 2.4%)
007試験	191	3,879.1	(3,305.1, 4,552.7)	191	100	(98.1%, 100%)	179	<12	(<12, <12)	5	2.8	(0.9%, 6.4%)
011試験	492	2,221.5	(1,994.0, 2,474.9)	492	100	(99.3%, 100%)	509	<12	(<12, <12)	11	2.2	(1.1%, 3.8%)
012試験	1,102	2,282.4	(2,111.3, 2,467.4)	1,100	99.8	(99.3%, 100%)	1,076	<12	(<12, <12)	18	1.7	(1.0%, 2.6%)
015試験	948	2,337.3	(2,161.7, 2,527.2)	945	99.7	(99.1%, 99.9%)	928	<12	(<12, <12)	14	1.5	(0.8%, 2.5%)
016試験	259	2,723.3	(2,343.9, 3,164.1)	259	100	(98.6%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 20 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－18～26歳の女性被験者（その3）
（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=4,666)					プラセボ群 (N=4,249)				
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率	
		GMT	(95% CI)	m	% (95% CI)		GMT	(95% CI)	m	% (95% CI)
HPV 18型										
全体	3,361	473.7	(457.0, 491.1)	3,344	99.5 (99.2%, 99.7%)	3,065	<8	(<8, <8)	23	0.8 (0.5%, 1.1%)
007試験	215	797.5	(688.9, 923.2)	215	100 (98.3%, 100%)	203	<8	(<8, <8)	2	1.0 (0.1%, 3.5%)
011試験	576	439.1	(403.4, 477.9)	572	99.3 (98.2%, 99.8%)	593	<8	(<8, <8)	1	0.2 (0.0%, 0.9%)
012試験	1,218	476.8	(448.8, 506.6)	1,214	99.7 (99.2%, 99.9%)	1,217	<8	(<8, <8)	9	0.7 (0.3%, 1.4%)
015試験	1,060	444.6	(418.0, 472.9)	1,054	99.4 (98.8%, 99.8%)	1,052	<8	(<8, <8)	11	1.0 (0.5%, 1.9%)
016試験	292	459.4	(405.4, 520.5)	289	99.0 (97.0%, 99.8%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

[†] PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び（016試験及び018試験の16歳未満の被験者を除く全被験者）Day 1からMonth 7に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、少なくとも1回の接種を受けた18～26歳の女性被験者数。

n = 解析に含まれた被験者数、m = 血清陽転した被験者数。

N/A = 該当なし。016試験では、V501接種を受けた被験者のみを組み入れた。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 21 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－9～17歳の女性被験者（その1）
（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=1,471)						プラセボ群 (N=583)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 6型												
全体	1,149	865.6	(820.6, 913.1)	1,148	99.9	(99.5%, 100%)	437	<8	(<8, <8)	6	1.4	(0.5%, 3.0%)
007試験	5	587.6	N/A	5	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	51	540.9	(436.9, 669.7)	51	100	(93.0%, 100%)	54	<8	(<8, <8)	1	1.9	(0.0%, 9.9%)
012試験	45	734.5	(563.5, 957.3)	45	100	(92.1%, 100%)	51	<8	(<8, <8)	1	2.0	(0.0%, 10.4%)
015試験	74	663.2	(550.6, 798.8)	74	100	(95.1%, 100%)	71	<8	(<8, <8)	1	1.4	(0.0%, 7.6%)
016試験	473	946.6	(872.2, 1027.3)	473	100	(99.2%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	501	884.3	(813.3, 961.6)	500	99.8	(98.9%, 100%)	255	<8	(<8, <8)	3	1.2	(0.2%, 3.4%)
HPV 11型												
全体	1,149	1,209.2	(1,142.9, 1,279.4)	1,148	99.9	(99.5%, 100%)	437	<8	(<8, <8)	5	1.1	(0.4%, 2.6%)
007試験	5	841.4	N/A	5	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	51	827.8	(639.5, 1,071.5)	51	100	(93.0%, 100%)	54	<8	(<8, <8)	1	1.9	(0.0%, 9.9%)
012試験	45	1,035.7	(767.9, 1,396.9)	45	100	(92.1%, 100%)	51	<8	(<8, <8)	1	2.0	(0.0%, 10.4%)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 21 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－9～17歳の女性被験者（その2）
（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=1,471)						プラセボ群 (N=583)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
015試験	74	914.5	(751.0, 1,113.8)	74	100	(95.1%, 100%)	71	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 5.1%)
016試験	473	1,205.9	(1,104.9, 1,316.2)	473	100	(99.2%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	501	1,336.3	(1,225.4, 1,457.2)	500	99.8	(98.9%, 100%)	255	<8	(<8, <8)	3	1.2	(0.2%, 3.4%)
HPV 16型												
全体	1,144	4,434.6	(4,134.6, 4,756.3)	1,143	99.9	(99.5%, 100%)	427	<12	(<12, <12)	8	1.9	(0.8%, 3.7%)
007試験	3	4,838.4	N/A	3	100	N/A	6	<12	N/A	0	0.0	N/A
011試験	56	1,936.9	(1,388.7, 2,701.5)	56	100	(93.6%, 100%)	52	<12	(<12, <12)	0	0.0	(0.0%, 6.8%)
012試験	42	3,170.9	(2,096.4, 4,795.9)	42	100	(91.6%, 100%)	48	<12	(<12, <12)	0	0.0	(0.0%, 7.4%)
015試験	67	3,222.4	(2,439.3, 4,257.0)	67	100	(94.6%, 100%)	67	<12	(<12, <12)	1	1.5	(0.0%, 8.0%)
016試験	474	4,632.2	(4,175.8, 5,138.5)	474	100	(99.2%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	502	5,006.9	(4,500.9, 5,569.8)	501	99.8	(98.9%, 100%)	254	<12	(<12, <12)	7	2.8	(1.1%, 5.6%)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 21 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－9～17歳の女性被験者（その3）
（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、015試験、016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=1,471)						プラセボ群 (N=583)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 18型												
全体	1,170	912.1	(852.8, 975.5)	1,166	99.7	(99.1%, 99.9%)	452	<8	(<8, <8)	2	0.4	(0.1%, 1.6%)
007試験	4	1,030.3	N/A	4	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	61	423.1	(322.1, 555.7)	60	98.4	(91.2%, 100%)	64	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 5.6%)
012試験	46	617.9	(452.4, 843.9)	46	100	(92.3%, 100%)	57	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 6.3%)
015試験	79	559.5	(439.7, 712.0)	78	98.7	(93.1%, 100%)	67	<8	(<8, <8)	1	1.5	(0.0%, 8.0%)
016試験	477	904.7	(816.9, 1,001.9)	477	100	(99.2%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	503	1,127.8	(1,017.0, 1,250.6)	501	99.6	(98.6%, 100%)	258	<8	(<8, <8)	1	0.4	(0.0%, 2.1%)

[†] PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び（016試験及び018試験の16歳未満の被験者を除く全被験者）Day 1からMonth 7に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、少なくとも1回の接種を受けた9～17歳の女性被験者数。

n = 解析に含まれた被験者数、m = 血清陽転した被験者数。

N/A = 該当なし。016試験では、V501接種を受けた被験者のみを組み入れた。GMT及び抗体陽転率の信頼区間はnが10未満の際には計算していない。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

3.3 部分集団における結果の比較

3.3.1 16～26歳の被験者における有効性の結果の性的経験がない若年男女への外挿

性的経験のない若年男女は大規模な HPV ワクチン接種促進運動の対象として最適であるが、この種の人々を対象に HPV ワクチンの有効性を評価することは、低年齢者の性的活動という概念を取り巻く社会的、文化的、法的な制約のために実行不可能である。そのため、V501の有効性試験は、思春期後期（16～17歳）の女性及び成人期初期（18～26歳）の女性を対象に実施してきた。9～15歳の男女被験者を組み入れた試験は、16～26歳の女性における有効性の所見を性的経験のない若年男女に外挿する目的で計画された。

3.3.1.1 ベースラインの人口統計学的因子別の免疫原性の結果

16～17歳の女性被験者における抗体価の幾何平均及び抗体陽転率を[表2.7.3B: 22]に、9～15歳の男性被験者における抗体価の幾何平均及び抗体陽転率を[表2.7.3B: 23]に、それぞれ試験ごとに示す。V501の3回接種に対する9～17歳の被験者の免疫応答が18～26歳の被験者で観察される免疫応答と非劣性であることを示し、それによって18～26歳の年齢層における有効性の所見を17歳以下の人々に外挿するためには、これらの値を検討することが重要である。これらの部分集団において、V501の3回接種によって惹起された V501に含まれる HPV 型に特異的な免疫応答は試験間でおおむね同様であった。18歳以上の被験者で認められたのと同様に、007試験に組み入れた16～17歳の被験者は、他の試験の被験者に比べて HPV 16型及び18型の抗体価の幾何平均が高かった。9～15歳の男性被験者は、9～17歳の女性被験者に比べて Month 7の抗体価の幾何平均が高い傾向にあった。16～17歳の女性被験者では、V501に含まれる各 HPV 型に対する Month 7の抗体価の幾何平均が、15歳以下の女性被験者における値と18歳以上の女性被験者における値との間にあった。

有効性の評価は行わない V501の第Ⅲ相免疫原性試験に組み入れた被験者と、有効性試験に組み入れた被験者とのブリッジングの根拠となる抗体価の幾何平均を[表2.7.3B: 24]に要約する。また、V501に含まれる各 HPV 型に対する Month 7の HPV 血清抗体反応の累積分布グラフ（反転表示）を、[2.7.3B 付録: 33]、[2.7.3B 付録: 34]、[2.7.3B 付録: 35]及び[2.7.3B 付録: 36]に示す。免疫原性試験（016試験及び018試験）における9～15歳の女性被験者は、有効性試験（013試験及び015試験）における16～26歳の女性被験者と比較して、V501に含まれる各 HPV 型に対する Month 7の抗体価の幾何平均が大幅に高かったという強力な証拠が認められた。

9～26歳の女性被験者から得られた Month 7の抗体価の幾何平均を、HPV 型及びベースラインの人口統計学的因子別に[表2.7.3B: 25]に要約する。

3.3.1.2 初回接種時の年齢別の免疫原性の結果

V501のいずれの HPV 型についても、9～15歳の女性被験者では Month 7の抗体価の幾何平均が18～26歳の女性被験者に比べて高かった。16～17歳の被験者における抗体価の幾何平均も18～26歳の集団に比べて高かった。

Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を組入れ時の年齢別に[2.7.3B 付録: 37]、[2.7.3B 付録: 38]、[2.7.3B 付録: 39]及び[2.7.3B 付録: 40]に要約する。抗体価の幾何平均

が最も高かったのは、9～10歳に接種を開始した被験者であった。統合免疫原性データを1共変量モデルで分析した場合、接種開始時の年齢は Month 7に cLIA 法で測定した HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均の有意な予測因子であった。接種開始時の年齢が1年上がるごとに、Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均はそれぞれ2.4%、2.3%、4.6%及び4.4%低下すると推定された。この低下度は、接種開始時の年齢が9～16歳の範囲で最も大きいように見受けられた。

3.3.2 特定のベースライン特性に関する補足的解析

人種及び地域別の免疫原性の結果

試験対象集団は世界のさまざまな地域の被験者で構成された。そこで、ワクチンに対する HPV 血清抗体反応に人種及び地域が及ぼす影響を評価したところ、人種と地域は相互に強い相関を示した。Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均はいずれも、すべての地域及び人種で十分に高かった。他の人種集団と比較して、ヒスパニック系は Month 7の HPV 6型抗体価（cLIA 法）がやや高く、ヒスパニック系、白人及び黒人は Month 7の HPV 11型抗体価（cLIA 法）がやや高く、ヒスパニック系及び黒人は Month 7の HPV 16型抗体価（cLIA 法）がやや高く、アジア人は Month 7の HPV 18型抗体価（cLIA 法）がやや高かった。全体として、北アメリカの被験者は他の地域の被験者に比べて Month 7の抗体価の幾何平均がやや高い傾向にあった[資料5.3.5.3.6: RW3276]。地域や人種による HPV 血清抗体反応の差は小さく、ワクチンの全体的な有効性には影響しなかった。

他の因子別にみた免疫原性の結果

モデリングアプローチを用いて、他のベースライン因子が V501による Month 7の HPV 血清抗体反応に及ぼす影響を評価した。体格指数（BMI：体重と身長合成指標）は、Month 7の HPV 11型及び18型に対する抗体反応に影響するように見受けられた。BMI の高い方が HPV 血清抗体反応は低かった。ベースラインの喫煙状態、Day 1時点のホルモン避妊薬の使用、Day 1以前の Pap テスト異常結果、Day 1までの生涯を通じた性交渉相手の男性の数は、Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価（cLIA 法）に影響しないように見受けられた[資料5.3.5.3.6: RW3276]。

まとめーベースライン人口統計学データが V501に対する HPV 血清抗体反応に及ぼす影響： HPV の型にもよるが、組入れ時の年齢、人種、地域及び Day 1の BMI は、V501に含まれる一部又は全部の HPV 型に対する Month 7の抗体反応（cLIA 法）に影響を及ぼすように見受けられた。それでも、HPV 血清抗体反応の強さは年齢、人種、地域及び BMI を問わず十分であった。

Month 7の HPV 抗体価の幾何平均が接種開始時の年齢と負の相関を示すという所見、並びに016試験内で実施された10～15歳の女性と16～23歳の女性の免疫応答に関する正式な比較[資料5.3.5.1.10: P016V1]は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の16～26歳の被験者における有効性の所見を9～15歳の女性に外挿することを支持する強力な根拠となる。

Day 1の HPV 検査結果別の免疫原性の結果

適切な治験薬によるワクチン接種を完了した18～26歳の女性被験者について、Day 1の血清検査結果及びPCR 結果の別に、Month 7の HPV 抗体価の幾何平均（cLIA 法）を[表2.7.3B: 26]に要約する。この解析は、Day 1の血清検体、Day 1の PCR 検体及び Month 7の血清検体が許容期間内に採取された被験者を対象とした（Day 1から Month 7までの HPV 感染の状態は考慮しない）。

V501の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性の女性被験者は、その HPV 型に組入れ前に曝露され、免疫応答を作動させた結果、感染が除去された人であると推定される。解析対象のプラセボ接種者における HPV 抗体価の幾何平均は、V501によって惹起された HPV 抗体価の比較対照となる。この解析の対象集団において V501が惹起した Month 7の HPV 抗体価の幾何平均は、自然に発生する HPV 抗体価より10倍以上高かった。

V501接種者の中では、Day 1に血清検査のみ陽性の被験者は全体として、Day 1に PCR のみ陽性の被験者に比べて Month 7の抗体価の幾何平均が高かった。

V501に含まれる特定の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性を示した V501接種者は、その HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性を示した被験者と比較して、当該 HPV 型に対する Month 7の抗体価の幾何平均が大幅に高かった。V501の特定の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性を示し、V501接種を完了した18～26歳の女性被験者について、cLIA 法で測定した当該 HPV 型の Month 7の抗体価と Day 1の抗体価との関連を線形回帰モデルによって検討した。この回帰モデルでは、cLIA 法による Month 7の抗体価（自然対数値）を応答変数、同じ HPV 型の Day 1の抗体価（自然対数値）を予測変数とした。解析を通じて、Month 7の抗体価に対する年齢の影響を調整した。Month 7の抗体価に対する年齢と Day 1の抗体価の交互作用の有意な影響は、V501に含まれるいずれの HPV 型に関しても認められなかった。

Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体価が1倍上がるごとに、各型の Month 7の抗体価の幾何平均はそれぞれ37%（ $P<0.001$ ）、37%（ $P=0.003$ ）、9%（ $P=0.016$ ）及び33%（ $P<0.001$ ）高くなると推定された[資料5.3.5.3.6: RW3276]。総合すると、これらのデータは、HPV の自然感染が感染者の少なくとも一部において記憶 B 細胞を誘導すること、また V501が既往免疫応答を惹起することを示唆している。

V501に含まれる特定の HPV 型に対する Day 1の血清抗体反応陽性が、V501によって惹起された Month 7におけるその HPV 型及び他の HPV 型の抗体価に及ぼす影響を評価するための解析を実施した。V501接種を完了した18～26歳の女性被験者について、Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型の血清検査結果別に、Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を[2.7.3B 付録: 41]に要約する。また、Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型の各血清検査結果の別にみた Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均をそれぞれ[2.7.3B 付録: 42]、[2.7.3B 付録: 43]、[2.7.3B 付録: 44]、[2.7.3B 付録: 45]に示す。V501に含まれるいずれの HPV 型についても、ある特定の HPV 型のみに対して Day 1に血清抗体反応陽性を示した被験者は、V501に含まれる全 HPV 型に対して血清抗体反応陰性を示した被験者に比べて、当該 HPV 型に対する Month 7の抗体価の幾何平均が全体的に高かった。HPV 11型のみに対して血清抗体反応陽性を示した V501接種者は、V501に含まれる全 HPV 型に対して血清抗体反応陰性を示した V501接種者

と比較して、Month 7の HPV 16型抗体価がやや高い傾向にあった。HPV 16型のみに対して血清抗体反応陽性を示した V501接種者は、V501に含まれる全 HPV 型に対して血清抗体反応陰性を示した V501接種者と比較して、Month 7の HPV 6型、11型及び18型抗体価がやや高い傾向にあった。他の HPV 型に対する血清抗体反応陽性は、Month 7の免疫応答に負の影響を及ぼさないと考えられた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 22 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－16～17歳の女性被験者（その1）
（PPI 解析対象集団[†]）（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=350)						プラセボ群 (N=261)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 6型												
全体	222	637.7	(573.4, 709.1)	222	100	(98.4%, 100%)	182	<8	(<8, <8)	3	1.6	(0.3%, 4.7%)
007試験	5	587.6	N/A	5	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	51	540.9	(436.9, 669.7)	51	100	(93.0%, 100%)	54	<8	(<8, <8)	1	1.9	(0.0%, 9.9%)
012試験	45	734.5	(563.5, 957.3)	45	100	(92.1%, 100%)	51	<8	(<8, <8)	1	2.0	(0.0%, 10.4%)
015試験	74	663.2	(550.6, 798.8)	74	100	(95.1%, 100%)	71	<8	(<8, <8)	1	1.4	(0.0%, 7.6%)
016試験	47	631.5	(502.6, 793.4)	47	100	(92.5%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV 11型												
全体	222	877.6	(778.4, 989.4)	222	100	(98.4%, 100%)	182	<8	(<8, <8)	2	1.1	(0.1%, 3.9%)
007試験	5	841.4	N/A	5	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	51	827.8	(639.5, 1,071.5)	51	100	(93.0%, 100%)	54	<8	(<8, <8)	1	1.9	(0.0%, 9.9%)
012試験	45	1,035.7	(767.9, 1,396.9)	45	100	(92.1%, 100%)	51	<8	(<8, <8)	1	2.0	(0.0%, 10.4%)
015試験	74	914.5	(751.0, 1,113.8)	74	100	(95.1%, 100%)	71	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 5.1%)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 22 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－16～17歳の女性被験者（その2）
（PPI 解析対象集団[†]）（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=350)						プラセボ群 (N=261)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
016試験	47	751.1	(573.8, 983.3)	47	100	(92.5%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV 16型												
全体	215	2,769.7	(2,350.8, 3,263.2)	215	100	(98.3%, 100%)	173	<12	(<12, <12)	1	0.6	(0.0%, 3.2%)
007試験	3	4,838.4	N/A	3	100	N/A	6	<12	N/A	0	0.0	N/A
011試験	56	1,936.9	(1,388.7, 2,701.5)	56	100	(93.6%, 100%)	52	<12	(<12, <12)	0	0.0	(0.0%, 6.8%)
012試験	42	3,170.9	(2,096.4, 4,795.9)	42	100	(91.6%, 100%)	48	<12	(<12, <12)	0	0.0	(0.0%, 7.4%)
015試験	67	3,222.4	(2,439.3, 4,257.0)	67	100	(94.6%, 100%)	67	<12	(<12, <12)	1	1.5	(0.0%, 8.0%)
016試験	47	2,922.8	(2,065.3, 4,136.4)	47	100	(92.5%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
HPV 18型												
全体	238	533.4	(464.3, 612.7)	236	99.2	(97.0%, 99.9%)	194	<8	(<8, <8)	1	0.5	(0.0%, 2.8%)
007試験	4	1,030.3	N/A	4	100	N/A	6	<8	N/A	0	0.0	N/A
011試験	61	423.1	(322.1, 555.7)	60	98.4	(91.2%, 100%)	64	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 5.6%)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 22 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－16～17歳の女性被験者（その3）
（PPI 解析対象集団[†]）（007試験、011試験、012試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=350)						プラセボ群 (N=261)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
012試験	46	617.9	(452.4, 843.9)	46	100	(92.3%, 100%)	57	<8	(<8, <8)	0	0.0	(0.0%, 6.3%)
015試験	79	559.5	(439.7, 712.0)	78	98.7	(93.1%, 100%)	67	<8	(<8, <8)	1	1.5	(0.0%, 8.0%)
016試験	48	544.0	(387.5, 763.7)	48	100	(92.6%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

[†] PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7に当該HPV型に対してPCR陰性及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた16～17歳の女性被験者数。

n = 解析に含まれた被験者数、m = 血清陽転した被験者数。

N/A = 該当なし。016試験では、V501接種を受けた被験者のみを組み入れた。GMT及び抗体陽転率の信頼区間はnが10未満の際には計算していない。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 23 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率－9～15歳の男性被験者（その1）
（PPI 解析対象集団[†]）（016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=1,071)						プラセボ群 (N=275)					
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		
		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)		GMT	(95% CI)	m	%	(95% CI)
HPV 6型												
全体	901	1,037.6	(974.7, 1,104.7)	900	99.9	(99.4%, 100%)	223	<8	(<8, <8)	6	2.7	(1.0%, 5.8%)
016試験	431	1118.6	(1025.5, 1220.3)	431	100	(99.1%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	470	968.5	(885.6, 1,059.3)	469	99.8	(98.8%, 100%)	223	<8	(<8, <8)	6	2.7	(1.0%, 5.8%)
HPV 11型												
全体	901	1,391.7	(1,304.2, 1,485.0)	900	99.9	(99.4%, 100%)	223	<8	(<8, <8)	8	3.6	(1.6%, 6.9%)
016試験	431	1,399.6	(1,274.9, 1,536.6)	431	100	(99.1%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	470	1,384.4	(1,264.5, 1,515.7)	469	99.8	(98.8%, 100%)	223	<8	(<8, <8)	8	3.6	(1.6%, 6.9%)
HPV 16型												
全体	900	6,091.1	(5,639.5, 6,578.8)	898	99.8	(99.2%, 100%)	223	<12	(<12, <12)	7	3.1	(1.3%, 6.4%)
016試験	430	5,962.1	(5,362.7, 6,628.5)	430	100	(99.1%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	470	6,211.5	(5,556.0, 6,944.2)	468	99.6	(98.5%, 99.9%)	223	<12	(<12, <12)	7	3.1	(1.3%, 6.4%)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 23 Month 7における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均及び抗体陽転率—9～15歳の男性被験者（その2）
（PPI 解析対象集団†）（016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=1071)					プラセボ群 (N=275)				
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率		n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率	
		GMT	(95% CI)	m	% (95% CI)		GMT	(95% CI)	m	% (95% CI)
HPV 18型										
全体	905	1,358.9	(1,256.4, 1,469.9)	903	99.8 (99.2%, 100%)	225	<8	(<8, <8)	5	2.2 (0.7%, 5.1%)
016試験	432	1,241.6	(1,113.8, 1,384.1)	431	99.8 (98.7%, 100%)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
018試験	473	1,475.7	(1,318.6, 1,651.5)	472	99.8 (98.8%, 100%)	225	<8	(<8, <8)	5	2.2 (0.7%, 5.1%)
†PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、当該HPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。										
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた9～15歳の男性被験者数。										
n = 解析に含まれた被験者数、m = 血清陽転した被験者数。										
N/A = 該当なし。016試験では、V501接種を受けた被験者のみを組み入れた。GMT及び抗体陽転率の信頼区間はnが10未満の際には計算していない。										
CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。										

[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 24 免疫原性試験の9～15歳女性被験者を対象とした、
有効性試験の16～26歳女性被験者に対する免疫原性を利用したブリッジング（PPI 解析対象集団[†]）
（013試験、015試験、016試験及び018試験）

Assay (cLIA法)	V501群					
	9～15歳女性被験者 (免疫原性試験－016試験及び018試験) (N=1,121)			16～26歳女性被験者 (有効性試験－013試験及び015試験) (N=4,229)		
	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)
HPV 6型	927	931.3	(876.9, 989.2)	2,827	542.4	(526.6, 558.7)
HPV 11型	927	1,305.7	(1,226.2, 1,390.4)	2,827	766.1	(740.5, 792.6)
HPV 16型	929	4,944.9	(4,583.5, 5,334.8)	2,707	2,313.8	(2,206.2, 2,426.7)
HPV 18型	932	1,046.0	(971.2, 1,126.5)	3,040	460.7	(443.8, 478.3)

†PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び（016試験及び018試験の16歳未満の被験者を除く全被験者）Day 1からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N =それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた、9～15歳の女性被験者数（016試験及び018試験）若しくは16～26歳の女性被験者数（013試験及び015試験）。

n = 解析に含まれた被験者数。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI =Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、
[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 25 ベースラインにおける人口統計学的因子別の Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均
V501を接種した9～26歳の女性被験者（PPI 解析対象集団†）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

ベースライン 人口統計学的因子	V501群											
	HPV 6型			HPV 11型			HPV 16型			HPV 18型		
	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)
人種												
白人	2,702	616.5	(596.5, 637.1)	2,702	871.1	(839.7, 903.7)	2,614	2,702.7	(2,571.3, 2,840.9)	2,860	536.6	(514.4, 559.7)
黒人	184	597.5	(529.1, 674.7)	184	886.3	(780.0, 1,007.1)	171	3,498.8	(2,926.7, 4,182.7)	199	637.0	(548.8, 739.4)
アジア人	319	576.9	(525.2, 633.7)	319	738.7	(665.1, 820.5)	314	2,682.8	(2,308.2, 3,118.2)	327	662.9	(591.7, 742.8)
ヒスパニック	791	670.5	(630.8, 712.6)	791	889.7	(830.8, 952.8)	772	3,258.4	(2,984.7, 3,557.1)	834	598.7	(553.8, 647.3)
その他	286	540.4	(497.1, 587.5)	286	720.3	(656.5, 790.4)	265	3,036.2	(2,683.9, 3,434.7)	311	549.1	(491.7, 613.3)
年齢（歳）												
9 ～15	927	931.3	(876.9, 989.2)	927	1,305.7	(1,226.2, 1,390.4)	929	4,944.9	(4,583.5, 5,334.8)	932	1,046.0	(971.2, 1,126.5)
16 ～17	222	637.7	(573.4, 709.1)	222	877.6	(778.4, 989.4)	215	2,769.7	(2,350.8, 3,263.2)	238	533.4	(464.3, 612.7)
18 ～26	3,133	544.6	(529.5, 560.2)	3,133	751.2	(727.4, 775.9)	2,992	2,404.8	(2,298.6, 2,515.9)	3,361	473.7	(457.0, 491.1)
地域												
アジア太平洋	431	583.7	(535.8, 635.8)	431	737.7	(671.4, 810.6)	417	2,480.3	(2,171.3, 2,833.4)	439	589.4	(532.5, 652.5)
ヨーロッパ	1,242	598.4	(570.1, 628.2)	1,242	850.0	(805.7, 896.7)	1,194	2,721.0	(2,528.4, 2,928.3)	1,305	523.1	(491.7, 556.5)
ラテンアメリカ	1,466	576.9	(553.1, 601.7)	1,466	794.2	(758.0, 832.1)	1,411	2,876.3	(2,706.3, 3,056.9)	1,574	530.2	(502.7, 559.1)
北アメリカ	1,143	708.8	(673.8, 745.6)	1,143	993.7	(938.3, 1,052.4)	1,114	3,111.7	(2,876.1, 3,366.5)	1,213	639.5	(598.0, 683.9)

† PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び（016試験及び018試験の16歳未満の被験者を除く全被験者）Day 1からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。
n = 解析に含まれた被験者数。
人種の"その他"にはアメリカ先住民も含まれる。
CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 26 Day 1における血清抗体及び PCR 状態別の Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均
適切な治験薬の接種を受け、接種を完了した18～26歳の女性被験者[†]
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

HPV型	コホート		V501群 (N=4,666)		プラセボ群 (N=4,249)	
	Day 1 血清 状態 [‡]	Day 1 PCR 状態	n	GMT (mMU/mL)	n	GMT (mMU/mL)
				GMT (95% CI)		GMT (95% CI)
HPV 6型	陰性	陰性	3,582	552.2 (537.7, 567.0)	3,280	<8 (<8, <8)
	陰性	陽性	89	590.6 (492.1, 708.8)	88	14.0 (10.4, 18.8)
	陽性	陰性	244	1,200.2 (1,045.1, 1,378.3)	239	58.7 (51.9, 66.3)
	陽性	陽性	63	1,260.2 (978.7, 1,622.5)	51	88.2 (61.9, 125.5)
HPV 11型	陰性	陰性	3,582	758.9 (736.2, 782.3)	3,280	<8 (<8, <8)
	陰性	陽性	17	1,163.7 (637.7, 2,123.7)	11	14.5 (<8, 41.3)
	陽性	陰性	66	1,763.0 (1,324.5, 2,346.7)	72	39.9 (31.4, 50.8)
	陽性	陽性	6	1,754.8 N/A	7	42.6 N/A
HPV 16型	陰性	陰性	3,413	2,428.4 (2,327.8, 2,533.3)	3,103	<12 (<12, <12)
	陰性	陽性	188	2,072.2 (1,717.5, 2,500.2)	170	18.4 (14.6, 23.2)
	陽性	陰性	273	3,437.0 (2,995.2, 3,944.0)	287	55.7 (47.7, 65.2)
	陽性	陽性	165	2,858.1 (2,341.2, 3,489.1)	151	121.4 (100.4, 146.9)
HPV 18型	陰性	陰性	3,803	477.1 (461.3, 493.5)	3,484	<8 (<8, <8)
	陰性	陽性	100	486.2 (397.2, 595.0)	88	12.7 (9.6, 16.8)
	陽性	陰性	117	1,110.4 (930.2, 1,325.5)	107	50.4 (40.9, 62.1)
	陽性	陽性	22	1,012.5 (582.4, 1,760.3)	41	74.5 (55.7, 99.7)

[†] 本解析対象集団にはMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された被験者のみが含まれる。
[‡] 血清抗体反応陽性の被験者とはDay1にHPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体価がそれぞれ20、16、20又は24 mMU/mL以上の被験者と定義した。 HPV 6型及び11型については、被験者がHPV 6型及び11型の両方について血清反応陰性のときに限り、血清反応陰性と定義した。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた18～26歳の女性被験者数、n = 解析に含まれた被験者数。
CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、
[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ホルモン避妊薬の使用が Month 7の免疫応答に及ぼす影響

PPI 解析対象集団に含まれる18～26歳の V501接種女性被験者について、Day 1から Month 7までのホルモン避妊薬の使用又は非使用の別に、Month 7の血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均を[表2.7.3B: 27]に示す。V501のいずれの HPV 型についても、Day 1から Month 7までにホルモン避妊薬を使用した被験者と、同じ期間にホルモン避妊薬を使用しなかった被験者とは、Month 7の各 HPV 型の抗体価の幾何平均がおおむね同様であった。したがって、ワクチン接種期におけるホルモン避妊薬の使用は Month 7の免疫応答に影響しないと考えられた。

ステロイド又は免疫抑制薬が Month 7の免疫応答に及ぼす影響

PPI 解析対象集団に含まれる V501接種者で、ステロイド又は他の免疫抑制薬を Day 1から Month 7までに使用したと報告し、それが免疫原性の評価に影響するおそれがあると MRL の医学専門家に判定された（この判定は各試験の開鍵前になされた）9～26歳の女性について、Month 7の血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均を[表2.7.3B: 28]に要約する。Day 1から Month 7までのステロイド又は他の免疫抑制薬の使用が Month 7の免疫応答に影響する証拠は認められなかった。

授乳が Month 7の免疫応答に及ぼす影響

PPI 解析対象集団に含まれる V501接種者で、ワクチン接種期（Day 1から Month 7まで）に授乳を行った18～26歳の女性について、Month 7の抗体価（cLIA 法）の幾何平均を[表2.7.3B: 29]に要約する。ワクチン接種期の授乳が Month 7の免疫応答に影響する証拠は認められなかった。

表2.7.3B: 27 Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均
Day 1から Month 7までのホルモン避妊薬の使用有無別の
18～26歳の V501接種女性被験者（PPI 解析対象集団[†]）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群					
	Day1からMonth7までにおいて ホルモン避妊薬の使用 有 (N=3,525)			Day1からMonth7までにおいて ホルモン避妊薬の使用 無 (N=1,137)		
	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)
HPV 6型抗体	2,409	543.3	(526.6, 560.6)	724	549.0	(515.4, 584.9)
HPV 11型抗体	2,409	753.1	(726.5, 780.7)	724	745.0	(693.1, 800.9)
HPV 16型抗体	2,292	2,378.6	(2,259.3, 2,504.3)	700	2,492.4	(2,268.2, 2,738.7)
HPV 18型抗体	2,590	474.4	(455.5, 494.1)	771	471.3	(436.3, 509.2)

†PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N =無作為割付けされた後、Day1からMonth7までにおいて避妊薬を使用し、V501の接種を1回以上受けた18～26歳の女性被験者数。

n= 解析に含まれた被験者数。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI =Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

表2.7.3B: 28 Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均

Day 1からMonth 7までのステロイド又は免疫抑制薬の

使用有無別の9～26歳の V501接種女性被験者（PPI 解析対象集団[†]）

（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）

Assay(cLIA法)	V501群					
	Day 1からMonth 7までにおいて ステロイド又は免疫抑制薬の使用 有 (N=63)			Day 1からMonth 7までにおいて ステロイド又は免疫抑制薬の使用 無 (N=6,074)		
	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)
HPV 6型抗体	42	760.3	(565.4, 1,022.3)	4,284	616.6	(600.8, 632.7)
HPV 11型抗体	42	1,007.4	(737.3, 1,376.3)	4,284	853.6	(829.4, 878.5)
HPV 16型抗体	39	3,923.9	(2,581.7, 5,963.8)	4,138	2,847.8	(2,739.3, 2,960.7)
HPV 18型抗体	39	657.8	(420.6, 1,028.7)	4,533	561.0	(542.8, 579.7)

†PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく（ただし、免疫抑制薬の使用者は除く）、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び（016試験及び018試験の16歳未満の被験者を除く全被験者）Day 1からMonth 7に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N =無作為割付けされた後、免疫抑制薬を使用した群に属し、V501の接種を1回以上受けた9～26歳の女性被験者数。ステロイド及び免疫抑制薬に該当するかはMRLの医学専門家によって、免疫原性の評価に影響する可能性について検討され、判断された。

n = 解析に含まれた被験者数。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI =Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

表2.7.3B: 29 Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均
Day 1から Month 7までの授乳実施の有無別の18～26歳の
V501接種女性被験者（PPI 解析対象集団[†]）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	V501群					
	Day 1からMonth 7までにおいて 授乳の実施 有 (N=218)			Day 1からMonth 7までにおいて 授乳の実施 無 (N=4,177)		
	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)	n	GMT (mMU/mL)	(95% CI)
HPV 6型抗体	137	581.6	(513.0, 659.2)	2,790	540.1	(524.0, 556.6)
HPV 11型抗体	137	850.2	(746.0, 969.1)	2,790	751.1	(725.6, 777.6)
HPV 16型抗体	130	3,029.7	(2,585.2, 3,550.7)	2,668	2,300.0	(2,191.4, 2,414.1)
HPV 18型抗体	144	502.7	(431.1, 586.3)	3,000	454.5	(437.6, 472.0)

[†] PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清反応陰性、Day 1からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N=無作為割付けされた後、Day 1からMonth 7までにおいて母乳栄養を実施し、V501の接種を1回以上受けた18～26歳の女性被験者数。

n = 解析に含まれた被験者数。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI =Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

4 免疫原性と有効性との関連性

免疫原性と有効性との関連性についての考察は、「有効性の統合された要約」[第5.3.5.3.5項]に示す。

5 推奨用法・用量に関する臨床的免疫原性情報の解析

米国本社 HPV L1 VLP ワクチン免疫原性試験プログラムのひとつの主な目的は、V501の最適な接種レジメンを明らかにすることであった。そのため、V501の臨床開発プログラムでは幅広い用量の HPV L1 VLP の免疫原性を評価した。1回のワクチン接種レジメンに必要な接種回数を明らかにするため、1回目接種後、2回目接種後及び3回目接種後に HPV 血清抗体反応を測定したほか、3回接種法と4回接種法を並行して試験した。また、Day 1、Month 2及び Month 6の接種時期のばらつきが及ぼす影響を評価するための解析を実施した。

5.1 用量反応試験

V501の臨床試験プログラムの中で、1価 HPV L1 VLP ワクチン及び4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンの用量反応試験を実施した。各種用量のワクチン製剤に対する免疫応答を、3回目接種4週後に測定した抗体価の幾何平均によって比較した。001試験、002試験、004試験及び007試験では、ワクチンによる HPV 血清抗体反応の測定に cRIA 法を用いた。007試験及び016試験では cLIA 法を使用した。留意すべき点として、007試験（治験実施計画書改訂番号007-06の前）では、すべての検体を cRIA 法で検査することになっていた。そのため、Day 1、Month 2、Month 6及び Month 7の検体並びに少数の Month 12及び Month 18の検体は cRIA 法で検査された。治験実施計画書改訂番号007-06に従い、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）又はプラセボ接種に割り付けられた被験者では、Month 36までの各時点について、cLIA 法による HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均が求められた。cRIA 法と cLIA 法とは異なるため、用量反応の要約は cRIA 法を用いた試験と cLIA 法を用いた試験とで分けて提示する。

cLIA 法を用いた試験では幅広い年齢層（9～23歳）が評価された。ワクチンに対する HPV 血清抗体反応は年齢依存的であることから、用量反応の要約は9～15歳の被験者と16～23歳の被験者とで、別に提示する。

cRIA 法で測定した3回目接種4週後（Month 7）の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を、それぞれ[表2.7.3B: 30]、[表2.7.3B: 31]、[表2.7.3B: 32]及び[表2.7.3B: 33]に要約する。HPV 6型、11型及び18型の VLP については、検討した用量範囲で用量反応が認められなかった。HPV 16型 L1 VLP ワクチンについては、10 µg 製剤によって得られた Month 7の HPV 16型抗体価の幾何平均が、それより高用量の製剤に比べて低かった。

3回目接種後の HPV 11型及び16型に対する抗体反応は、1価 HPV L1 VLP ワクチンを接種した被験者と4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンを接種した被験者とでおおむね同様であった。1価 HPV 6型 L1 VLP ワクチンを評価する試験は実施しなかった。HPV 11型の L1は

アミノ酸レベルで HPV 6型の L1たん白質と92%の相同性を有するため、HPV 11型 L1における所見を HPV 6型 L1に外挿できるものと考えられた。3回目接種4週後の HPV 18型抗体価の幾何平均は、HPV 18型 L1 VLP ワクチン接種者の方が4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン接種者より高かった。総合すると、1価 HPV L1成分を混合して4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチンを作製したときに、実質的な免疫干渉が生じるという証拠は認められなかった。

表2.7.3B: 30 用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均（cRIA 法）（007試験）

治験実施 計画書番号	HPV 6型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
007	20 µg	77	646.5	(538.4, 776.2)
007	40µg	80	601.6	(493.5, 733.5)
007	80µg	82	726.2	(580.1, 909.0)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
 HPV =ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT =抗体価の幾何平均、
 cRIA =Competitive radioimmunoassay、CI =信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 31 用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均 (cRIA 法) (007試験)

治験実施 計画書番号	HPV 11型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
007	40 µg [†]	71	1518.3	(1262.0, 1826.5)
007	40 µg [‡]	75	1240.7	(1013.1, 1519.4)
007	80 µg	75	1492.3	(1236.6, 1800.9)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
[†] 20/40/40/20 µg 製剤の成分
[‡] 40/40/40/40 µg 製剤の成分
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、GMT = 抗体価の幾何平均、
cRIA = Competitive radioimmunoassay、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 32 用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均 (cRIA 法)

(004試験、005試験及び007試験)

治験実施 計画書番号	HPV 16型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
開発段階初期の製造工程による製剤 (再構築したもののみを含む)				
004	10 μg	52	981.6	(680.8, 1415.2)
004	20 μg	40	2045.2	(1444.6, 2895.4)
<u>004</u>	<u>40 μg</u>	<u>46</u>	<u>1790.4</u>	<u>(1384.9, 2316.0)</u>
005	40 μg	684	1518.8	(1385.5, 1665.0)
004	80 μg	46	2109.0	(1584.3, 2807.4)
開発段階初期の製造工程による製剤 (再構築していないものも含む)				
<u>007</u>	<u>40 μg[†]</u>	<u>76</u>	<u>3494.4</u>	<u>(2995.7, 4076.0)</u>
007	40 μg [‡]	83	3330.4	(2820.7, 3932.2)
007	40 μg [§]	85	3601.0	(2981.6, 4349.2)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。

[†] 20/40/40/20 μg 製剤の成分

[‡] 40/40/40/40 μg 製剤の成分

[§] 80/80/40/80 μg 製剤の成分

HPV =ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、 GMT =抗体価の幾何平均、
cRIA =Competitive radioimmunoassay、CI =信頼区間。

[資料5.3.5.1.18: P004]、[資料5.3.5.1.15: P005]、[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 33 用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均（cRIA 法）

（006試験及び007試験）

治験実施 計画書番号	HPV 18型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
<u>007</u>	<u>20 µg</u>	<u>84</u>	<u>763.3</u>	<u>(597.1, 975.7)</u>
007	40 µg	82	696.2	(559.6, 866.1)
007	80 µg	89	788.5	(648.1, 959.3)
006	80 µg	23	1448.3	(1004.0, 2089.4)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。

HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、GMT = 抗体価の幾何平均、

cRIA = Competitive radioimmunoassay、CI =信頼区間。

[資料5.3.5.1.19: P006]、[資料5.3.5.1.1: P007]

cLIA 法を用いた諸試験では、V501の含有量より低用量の VLP について評価が行われた。これらの試験で cLIA 法により測定した HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を、それぞれ[表2.7.3B: 34]、[表2.7.3B: 35]、[表2.7.3B: 36]及び[表2.7.3B: 37]に要約する。いずれの HPV L1 VLP についても、Month 7の抗体価の幾何平均に関して多少の用量反応性が見受けられた。この用量反応性は、9～15歳の被験者よりも16～23歳の被験者で顕著にみられた。L1 VLP の用量が5倍に増えた場合、9～15歳の被験者における Month 7の抗体価の幾何平均の増加は、16～23歳の被験者における増加に比べて小さかった（約半分）。

表2.7.3B: 34 用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験、016試験及び018試験）

治験実 施計画 書番号	HPV 6型 L1 VLP 用量	9～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	4 µg	212	804.3	(701.3, 922.4)	163	387.8	(339.5, 443.1)
016	8 µg	220	901.2	(784.7, 1035.0)	173	514.6	(450.0, 588.6)
016	12 µg	217	966.8	(840.0, 1112.7)	153	461.2	(394.8, 538.8)
<u>016</u>	<u>20 µg</u>	<u>426</u>	<u>989.8</u>	<u>(907.7, 1079.2)</u>	<u>320</u>	<u>603.0</u>	<u>(548.5, 662.9)</u>
<u>018</u>	<u>20 µg</u>	<u>501</u>	<u>884.3</u>	<u>(813.3, 961.6)</u>	—	—	—
<u>007</u>	<u>20 µg</u>	—	—	—	<u>208</u>	<u>582.2</u>	<u>(527.2, 642.8)</u>

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。

HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、GMT = 抗体価の幾何平均、

cLIA = Competitive Luminex immunoassay、CI =信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

表2.7.3B: 35 用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号	HPV 11型 L1 VLP 用量	9～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	8 µg	212	921.3	(804.0, 1055.7)	163	391.7	(334.4, 458.9)
016	16 µg	220	1048.4	(910.6, 1207.1)	173	575.9	(498.2, 665.8)
016	24 µg	217	1165.1	(1008.3, 1346.3)	153	533.5	(450.9, 631.4)
016	40 µg	426	1270.6	(1159.5, 1392.3)	320	739.2	(665.6, 821.0)
018	40 µg	501	1336.3	(1225.4, 1457.2)	—	—	—
007	40 µg	—	—	—	208	696.5	(617.8, 785.2)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

表2.7.3B: 36 用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号	HPV 16型 L1 VLP 用量	9～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	8 µg	213	3505.1	(2943.8, 4173.4)	155	1442.3	(1169.2, 1779.2)
016	16 µg	216	4060.9	(3454.1, 4774.2)	161	1940.6	(1578.2, 2386.2)
016	24 µg	217	4644.5	(3904.2, 5525.0)	153	1798.0	(1460.2, 2213.9)
016	40 µg	427	4873.0	(4373.1, 5428.9)	306	2753.0	(2400.5, 3157.3)
018	40 µg	503	5006.9	(4500.9, 5569.8)	—	—	—
007	40 µg	—	—	—	194	3892.3	(3324.2, 4557.6)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、[資料5.3.5.1.12: P018V1]

表2.7.3B: 37 用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－

3回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験、016試験及び018試験）

治験実施計画書番号	HPV 18型 L1 VLP 用量	9～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	4 µg	214	780.6	(663.0, 919.0)	171	349.7	(296.8, 412.0)
016	8 µg	221	933.0	(799.8, 1088.5)	187	410.6	(353.0, 477.6)
016	12 µg	216	1027.1	(882.4, 1195.6)	168	364.6	(308.2, 431.3)
016	20 µg	429	957.7	(861.3, 1064.8)	340	470.5	(418.5, 528.9)
018	20 µg	474	1127.8	(1017.0, 1250.6)	—	—	—
007	20 µg	—	—	—	219	801.2	(693.8, 925.4)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[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が含有する HPV L1 VLP の用量反応特性をさらに評価するために、2回目接種後（Month 3）の抗体価の幾何平均に関して検討した。cRIA 法で測定した2回目接種4週後の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を、それぞれ[表2.7.3B: 38]、[表2.7.3B: 39]、[表2.7.3B: 40]及び[表2.7.3B: 41]に要約する。HPV 11型、16型及び18型の VLP について多少の用量反応性が見受けられた。

表2.7.3B: 38 用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均（cRIA 法）

（007試験）

治験実施計画 書番号	HPV 6型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
007	20 µg	62	164.2	(117.2, 230.0)
007	40 µg	71	166.0	(122.6, 224.9)
007	80 µg	60	190.6	(138.1, 263.1)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、GMT = 抗体価の幾何平均、
cRIA = Competitive radioimmunoassay、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 39 用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均（cRIA 法）

（007試験）

治験実施計画 書番号	HPV 11型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
007	40 µg [†]	67	596.0	(436.2, 814.3)
007	40 µg [‡]	74	492.7	(368.8, 658.3)
007	80 µg	73	783.0	(615.2, 996.7)

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量
[†] 20/40/40/20 µg 製剤の成分
[‡] 40/40/40/40 µg 製剤の成分
 HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、GMT = 抗体価の幾何平均、
 cRIA = Competitive radioimmunoassay、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 40 用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均（cRIA 法）

（004試験及び007試験）

治験実施計画 書番号	HPV 16型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
開発段階初期の製造工程による製剤 (再構築したもののみを含む)				
004	10 μg	52	412.1	(301.3, 563.6)
004	20 μg	40	644.9	(475.8, 874.0)
<u>004</u>	<u>40 μg</u>	<u>45</u>	<u>952.6</u>	<u>(764.4, 1187.1)</u>
004	80 μg	45	781.7	(567.9, 1075.8)
開発段階初期の製造工程による製剤 (再構築していないものも含む)				
<u>007</u>	<u>40 μg[†]</u>	<u>76</u>	<u>1486.3</u>	<u>(1158.0, 1907.8)</u>
007	40 μg [‡]	83	1257.0	(1006.5, 1569.9)
007	40 μg [§]	85	1377.9	(1120.4, 1694.7)
下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量				
† 20/40/40/20 μg 製剤の成分				
‡ 40/40/40/40 μg 製剤の成分				
§ 80/80/40/80 μg 製剤の成分				
HPV =ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、 GMT =抗体価の幾何平均、 cRIA =Competitive radioimmunoassay、 CI =信頼区間。				

[資料5.3.5.1.18: P004]、[資料5.3.5.1.1: P007]

表2.7.3B: 41 用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均（cRIA 法）

（006試験及び007試験）

治験実施計画 書番号	HPV 18型 L1 VLP 用量	16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI
007	20 µg	83	257.7	(205.8, 322.7)
007	40 µg	82	294.0	(235.7, 366.7)
007	80 µg	88	476.9	(392.1, 580.0)
006	80 µg	22	477.2	(328.2, 693.7)
下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。 HPV＝ヒトパピローマウイルス、VLP＝ウイルス様粒子、GMT＝抗体価の幾何平均、 cRIA＝Competitive radioimmunoassay、CI＝信頼区間。				

[資料5.3.5.1.19: P006]、[資料5.3.5.1.1: P007]

cLIA 法を用いた試験で cLIA 法により測定した2回目接種後の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均を、それぞれ[表2.7.3B: 42]、[表2.7.3B: 43]、[表2.7.3B: 44]及び[表2.7.3B: 45]に要約する。いずれの HPV L1 VLP についても、Month 3の抗体価の幾何平均に関して多少の用量反応性が見受けられた。この用量反応性は、10～15歳の被験者よりも16～23歳の被験者で顕著にみられた。L1 VLP の用量が5倍に増えた場合、10～15歳の被験者における Month 3の抗体価の幾

何平均の増加は、16～23歳の被験者における増加に比べて小さかった。

表2.7.3B: 42 用量反応性－HPV 6型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 6型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験及び016試験）

治験実施計画書番号	HPV 6型 L1 VLP 用量	10～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	4 µg	211	427.2	(383.0, 476.4)	161	269.0	(234.6, 308.5)
016	8 µg	216	517.3	(461.7, 579.7)	168	310.0	(272.0, 353.4)
016	12 µg	215	662.6	(581.5, 755.1)	144	347.7	(300.0, 402.9)
<u>016</u>	<u>20 µg</u>	<u>417</u>	<u>635.2</u>	<u>(583.8, 691.1)</u>	<u>315</u>	<u>437.7</u>	<u>(401.2, 477.6)</u>
<u>007</u>	<u>20 µg</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>205</u>	<u>409.1</u>	<u>(366.5, 456.6)</u>

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

表2.7.3B: 43 用量反応性－HPV 11型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 11型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験及び016試験）

治験実施計画書番号	HPV 11型 L1 VLP 用量	10～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	8 µg	211	439.7	(390.6, 495.1)	161	277.8	(242.5, 318.2)
016	16 µg	216	560.3	(495.8, 633.3)	168	359.8	(312.6, 414.0)
016	24 µg	215	702.3	(614.7, 802.4)	144	394.0	(333.2, 465.8)
<u>016</u>	<u>40 µg</u>	<u>418</u>	<u>781.3</u>	<u>(713.5, 855.6)</u>	<u>315</u>	<u>549.7</u>	<u>(497.2, 607.8)</u>
<u>007</u>	<u>40 µg</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>—</u>	<u>205</u>	<u>450.2</u>	<u>(394.8, 513.2)</u>

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

表2.7.3B: 44 用量反応性－HPV 16型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 16型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験及び016試験）

治験実施計画書番号	HPV 16型 L1 VLP 用量	10～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	8 µg	212	1836.1	(1553.4, 2170.3)	153	1019.1	(843.9, 1230.6)
016	16 µg	212	2226.5	(1893.0, 2618.8)	156	1296.0	(1049.8, 1600.0)
016	24 µg	215	2742.4	(2291.1, 3282.6)	143	1115.6	(882.4, 1410.5)
<u>016</u>	<u>40 µg</u>	<u>419</u>	<u>2842.3</u>	<u>(2528.7, 3194.7)</u>	<u>302</u>	<u>1705.6</u>	<u>(1479.5, 1966.2)</u>
<u>007</u>	<u>40 µg</u>	<u>二</u>	<u>二</u>	<u>二</u>	<u>192</u>	<u>2818.2</u>	<u>(2426.8, 3272.7)</u>

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay、CI=信頼区間。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

表2.7.3B: 45 用量反応性－HPV 18型 L1 VLP－

2回目接種後 HPV 18型抗体価の幾何平均（cLIA 法）

（007試験及び016試験）

治験実施計画書番号	HPV 18型 L1 VLP 用量	10～15歳女性被験者			16～23歳女性被験者		
		N	GMT	95%CI	N	GMT	95%CI
016	4 µg	213	278.8	(240.0, 323.8)	168	148.7	(124.2, 178.1)
016	8 µg	217	336.9	(289.2, 392.4)	182	183.2	(156.4, 214.5)
016	12 µg	214	386.3	(329.6, 452.7)	158	166.4	(140.1, 197.7)
<u>016</u>	<u>20 µg</u>	<u>421</u>	<u>369.1</u>	<u>(334.7, 407.1)</u>	<u>334</u>	<u>216.6</u>	<u>(193.9, 242.0)</u>
<u>007</u>	<u>20 µg</u>	<u>二</u>	<u>二</u>	<u>二</u>	<u>217</u>	<u>288.3</u>	<u>(246.1, 337.8)</u>

下線の用量が最終製剤に選択された V501の用量。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、GMT=抗体価の幾何平均、
cLIA=Competitive Luminex immunoassay

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]

総合すると、V501が含有する HPV 6型、11型、16型及び18型の各 L1 VLP の用量としてそれぞれ20 µg、40 µg、40 µg 及び20 µg を選択することがこれらの試験から支持された。

5.2 レジメン当りの接種回数の評価

本臨床試験プログラムの開始時、中心的なワクチン接種レジメンは3回接種とし、最初の2回を短い間隔で接種し、3回目はそれから数ヵ月後に接種することによって、長期の免疫学的記憶を得ることを想定した。この想定は、HPV ワクチンと多くの類似点をもつ B 型肝炎ワクチン（両ワクチンともウイルスカプシドたん白質及びアルミニウムを含有し、性行為感染症を標的とする）の

先例に基づいていた。

この想定から以下のことから確認された。

1回目接種後、2回目接種後及び3回目接種後の HPV 血清抗体反応の評価

3回接種法と4回接種法との正式な比較

2回以下の HPV ワクチン接種を受けた被験者と標準的な3回接種を受けた被験者における接種後の HPV 血清抗体反応の比較

1回目接種後、2回目接種後及び3回目接種後の HPV 血清抗体反応の評価

HPV L1 VLP ワクチンの3回接種（Day 1、Month 2及び Month 6に接種）が HPV 抗体価に与える影響の詳細な評価を、001試験、002試験、004試験、006試験、007試験及び016試験の中で実施した[資料5.3.5.1.16: P001]、[資料5.3.5.1.17: P002]、[資料5.3.5.1.18: P004]、[資料5.3.5.1.19: P006]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]。

V501の各 HPV 型に対する HPV 血清抗体反応を cRIA 法（001試験、002試験、004試験、006試験及び007試験）又は cLIA 法（007試験及び016試験）によって評価し、各試験の PPI 解析対象集団において、抗体価の幾何平均を2回目接種4週後と3回目接種4週後とで比較した。全体として、各 HPV 型の HPV 血清抗体反応に関する3回目接種後と2回目接種後との比較から、V501に含まれるいずれの HPV 型についても、3回接種法では2回接種法よりピークの HPV 血清抗体反応が強くなると考えられた。

すべてのワクチンと同様に、HPV 血清抗体反応はワクチン接種レジメンの完了後に低下した。そこで、001試験、002試験（cRIA 法）及び007試験（cLIA 法）では、Month 6（2回目接種後4ヵ月）及び Month 12（3回目接種後6ヵ月）の時点で HPV 血清抗体反応の持続性を検討した。これらの時点の測定値から、3回接種法が2回接種法と比較して高い HPV 抗体価の幾何平均を持続期にもたらすかどうかを推定した。接種から測定までの間隔は3回目接種から Month 12の来院までの方が長いにもかかわらず、V501に含まれるいずれの HPV 型についても、HPV 抗体価の幾何平均は Month 6に比べて Month 12の方が高かった。したがって、3回接種法は2回接種法よりも強く持続的な HPV 血清抗体反応を引き起こすと考えられる。

上記の各試験における HPV 血清抗体反応の詳細な結果は[資料5.3.5.1.16: P001]、[資料5.3.5.1.17: P002]、[資料5.3.5.1.18: P004]、[資料5.3.5.1.19: P006]、[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]に示した。

3回接種法と4回接種法との正式な比較

001試験[資料5.3.5.1.16: P001]では、3回接種法と比較した4回接種法の効果を評価する目的で、ワクチン又はプラセボの4回目接種を Month 12に、被験者の自由意思に基づいて20 µg 群、50 µg 群及び100 µg 群の約半数に実施した。各ワクチン接種群（10 µg 群を除く）に割り付けた被験者の半数が4回目接種を受けるまで、各被験者の Month 12来院時に順次、4回目の接種を提案した。すべてのワクチン接種群において、4回目接種を受けた被験者の HPV 11型に対する抗体反応は、3回目接種後より4回目接種後の方が高かった。しかし、抗体価の幾何平均に関する4回接種者と3

回接種者との差は時間とともに減少し、記録されている最後の来院の Month 36には、4回接種者における HPV 11型抗体価の幾何平均は3回接種者の約2倍の水準になった。なお、サンプルサイズが小さいため、各用量群の4回接種者と3回接種者において観察された抗体価の幾何平均の信頼区間は互いに大きく重複した。こうしたデータから、長期の防御効果を得るために一段と高い長期的な HPV 抗体価が必要であるならば、追加接種によってそれが実現可能であると考えられた。

5.3 3回接種（Day 1、Month 2及びMonth 6）の接種時期のばらつき

[2.7.3B 付録: 46]及び[2.7.3B 付録: 47]は、それぞれ1回目接種後の2回目及び3回目接種の目標時点とその完了時点との関係をプロットしたものである。被験者の大部分が、1回目接種後2ヵ月という目標日の前後2週間以内に2回目接種を完了した。また、被験者の大部分が、1回目接種後6ヵ月という目標日の前3週間から後2週間の間に3回目接種を完了した。

V501に含まれる HPV 型に試験開始時に未感染であった18～26歳の V501接種女性被験者を対象に、組入れ時の年齢、1回目接種から2回目接種までの間隔（日）及び2回目接種から3回目接種までの間隔（日）を共変量とするモデルを用いて、3回目接種から Month 7の血清検体採取までの間隔（日）について調整を施した上で、ワクチン接種及び血清検体採取のタイミングが当該 HPV 型の Month 7の抗体価（自然対数値）に及ぼす影響を検討した。

1回目接種から2回目接種までの間隔は、「早い」（36～50日）、「適切」（51～70日）、「遅い」（71～84日）の3カテゴリーに分けた。同様に、2回目接種から3回目接種までの間隔は、「早い」（80～105日）、「適切」（106～137日）、「遅い」（138～160日）、「非常に遅い」（161日～200日）の4カテゴリーに分けた。1回目接種から2回目接種までの間隔及び2回目接種から3回目接種までの間隔について、接種間隔の別にみた抗体価の幾何平均（未調整値及びモデルによる推定値）をそれぞれ[表2.7.3B: 46]及び[表2.7.3B: 47]に示す。いずれの接種間隔でも強い HPV 血清抗体反応がみられたが、cLIA 法で測定した Month 7の HPV 抗体価は1回目接種から2回目接種までの間隔が長いほど低くなっており、この間隔が15日増えると HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均はそれぞれ7%、9%、12%及び10%低下すると推定された。

2回目接種から3回目接種までの間隔については、いずれの接種間隔でも強い HPV 血清抗体反応がみられたが、cLIA 法で測定した Month 7の HPV 抗体価は2回目接種から3回目接種までの間隔が長いほど高くなっており、この間隔が30日増えると HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均はそれぞれ8%、11%、6%及び5%上昇すると推定された。

これらのデータから、2回目接種における前後1ヵ月の幅（すなわち接種を1～3ヵ月目に行う）、及び3回目接種における前後2ヵ月の幅（すなわち接種を4～8ヵ月目に行う）は、V501に対する免疫応答にさほど影響しないと考えられた。さらに、第Ⅲ相有効性試験において高い有効性が認められたこと、また、主要な有効性試験の PPE 解析対象集団には、接種間隔にかかわらず1年以内に V501の3回接種を受けたすべての被験者が含まれたことを踏まえると、この程度の幅は V501の予防効果に影響しないという証拠が認められた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 46 Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均に及ぼす1回目接種から2回目接種までの接種間隔の影響
18～26歳の V501接種女性被験者（PPI 解析対象集団投与間隔逸脱の解析[†]）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	1回目接種から2回目接種までの接種間隔 [‡]	未調整のGMT (mMU/mL)		モデルベースのGMT (mMU/mL)
		n	GMT (95% CI)	
HPV 6型	早い (36～50 日)	939	578.1 (549.4,608.2)	592.2
	適切 (51～70 日)	1,884	548.1 (528.9,568.0)	546.8
	遅い (71～84 日)	323	446.7 (405.5,492.0)	509.9
HPV 11型	早い (36～50 日)	939	836.4 (788.8,886.9)	842.0
	適切 (51～70 日)	1,884	742.1 (712.3,773.1)	757.0
	遅い (71～84 日)	323	610.4 (548.5,679.1)	689.7
HPV 16型	早い (36～50 日)	898	2,665.1 (2,455.8,2,892.4)	2,694.8
	適切 (51～70 日)	1,811	2,390.4 (2,256.8,2,531.9)	2,363.1
	遅い (71～84 日)	294	1,886.5 (1,625.1,2,190.0)	2,106.6
HPV 18型	早い (36～50 日)	997	522.0 (487.7,558.6)	534.9
	適切 (51～70 日)	2,037	466.8 (446.0,488.7)	475.9
	遅い (71～84 日)	347	388.6 (349.5,432.1)	429.6

[†] PPI解析対象集団様の集団であり、ワクチン接種日及びMonth 7のサンプル採取日の規定を取り除いたものである。
ただし、パラメータ推定に影響のあるいくつかの外れ値を除くため、1回目接種から2回目接種の間隔が36日から84日、2回目接種から3回目接種の間隔が80日から200日及び3回目接種からMonth 7の検体採取までが20日から49日以内である被験者のみを含めた。
[‡] モデルベースのGMTは21歳、2回目接種から3回目接種の間隔が122日、3回目接種からMonth 7の検体採取までが30日を想定し、1回目接種から2回目接種の間隔は"早い"場合は45日、"適切"な場合は61日、"遅い"場合は75日として算出している。
n = 解析に含まれた被験者数、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PPI = Per-Protocol Immunogenicity

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、
[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3B 臨床的有効性 海外初回申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3B: 47 Month 7における血清抗体価（cLIA 法）の幾何平均に及ぼす2回目接種から3回目接種までの接種間隔の影響
18～26歳の V501接種女性被験者（PPI 解析対象集団様投与間隔逸脱の解析[†]）
（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験及び016試験）

Assay (cLIA法)	2回目接種から3回目接種までの接種間隔 [‡]	未調整のGMT (mMU/mL)		モデルベースのGMT (mMU/mL)
		n	GMT (95% CI)	
HPV 6型	早い (80～105 日)	521	491.1 (459.8,524.7)	506.0
	適切 (106～137 日)	2,221	548.6 (530.6,567.1)	546.8
	遅い (138～160 日)	349	592.7 (541.6,648.5)	590.9
	非常に遅い (161～200 日)	55	680.6 (546.8,847.0)	638.6
HPV 11型	早い (80～105 日)	521	663.6 (614.2,716.9)	679.4
	適切 (106～137 日)	2,221	755.1 (726.9,784.5)	757.0
	遅い (138～160 日)	349	877.8 (794.2,970.3)	843.5
	非常に遅い (161～200 日)	55	891.6 (682.3,1,165.1)	939.8
HPV 16型	早い (80～105 日)	501	2,171.6 (1,949.6,2,419.0)	2,236.8
	適切 (106～137 日)	2,113	2,416.9 (2,290.6,2,550.2)	2,363.1
	遅い (138～160 日)	337	2,764.0 (2,411.8,3,167.6)	2,496.7
	非常に遅い (161～200 日)	52	2,580.5 (1,795.2,3,709.4)	2,637.8
HPV 18型	早い (80～105 日)	552	416.6 (383.6,452.4)	454.3
	適切 (106～137 日)	2,386	482.1 (461.8,503.3)	475.9
	遅い (138～160 日)	379	502.5 (450.0,561.2)	498.6
	非常に遅い (161～200 日)	64	511.5 (382.6,683.8)	522.3

[†] PPI解析対象集団様の集団であり、ワクチン接種日及びMonth 7のサンプル採取日の規定を取り除いたものである。具体的には1回目接種から2回目接種の間隔が36日から84日、2回目接種から3回目接種の間隔が80日から200日、3回目接種からMonth 7の検体採取までが20日から49日以内である被験者のみを含めた。

[‡] モデルベースのGMTは21歳、1回目接種から2回目接種の間隔が61日、3回目接種からMonth 7の検体採取までが30日を想定し、2回目接種から3回目接種の間隔は"早い"場合は92日、"適切"な場合は122日、"遅い"場合は152日、"非常に遅い"場合は182日として算出している。

n = 解析に含まれた被験者数、cLIA = Competitive Luminescence immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、[資料5.3.5.1.10: P016V1]、[資料5.3.5.1.11: P016V2]、
[資料5.3.5.3.6: RW3276]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

6 免疫原性の持続性

（海外適応拡大申請[\[2.7.3D.3.1.2項\]](#)において関連情報を記載している）

Day 1、Month 7、Month 12及びMonth 24のそれぞれの許容期間内に血清学的データが得られ、適切な治験薬によるワクチン接種レジメンを完了した18～26歳の女性被験者について、cLIA法で測定したHPV血清抗体反応の持続性を[\[表2.7.3B: 48\]](#)に要約する。また、V501に含まれるHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陽性、Day 1からMonth 7までPCR陰性を示し、すべての測定時点で血清学的データが得られた18～26歳の女性被験者について、免疫原性の持続性を[\[表2.7.3B: 49\]](#)に要約する。V501に含まれるHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性かつPCR陽性を示した被験者、及びV501に含まれるHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陽性かつPCR陽性を示した被験者に関する同種の要約は、それぞれ[\[2.7.3B 付録: 48\]](#)及び[\[2.7.3B 付録: 49\]](#)に示す。PPI解析対象集団に含まれる16～17歳の女性被験者については[\[2.7.3B 付録: 50\]](#)に同種の要約を示す。

これらの各集団のV501接種者では、各HPV型に特異的な免疫応答がMonth 7に最高値を記録し、その後低下した。Month 7には、ほぼすべての被験者がV501の各HPV型に対して血清抗体反応陽性になっていた。概して、V501に含まれるHPV型に対してベースライン時に血清抗体反応陽性を示した被験者は、同じHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陰性を示した被験者と比較して、Month 7、Month 12及びMonth 24の抗体価の幾何平均が大幅に高かった。

PPI解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均の経時プロットを、それぞれ[\[2.7.3B 付録: 51\]](#)、[\[2.7.3B 付録: 52\]](#)、[\[2.7.3B 付録: 53\]](#)及び[\[2.7.3B 付録: 54\]](#)に示す。比較のために、ベースライン時に血清抗体反応陽性かつPCR陰性を示したプラセボ接種者についても、cLIA法によるHPV血清抗体価の幾何平均をプロットした。この種のプラセボ接種者は、以前に当該HPV型に感染し、感染に対する免疫応答を作動させ、組入れ前に感染が除去された人であると推定された。これらのプラセボ接種者で観察された抗体価の幾何平均は、ワクチンによって惹起されたHPV免疫応答を評価する比較対照となるものであり、それらの値は2年間を通じて、HPV 16型及び18型でやや低下したもののおおむね安定していた。Month 7の時点で、PPI解析対象集団のV501接種者におけるHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均は、過去の自然感染が推定されたプラセボ接種者より9～40倍ほど高かった。Month 24の時点では、PPI解析対象集団のV501接種者における抗体価の幾何平均は、過去の自然感染が推定されたプラセボ接種者より2～14倍ほど高かった。また、Month 24の時点で、PPI解析対象集団のV501接種者の95.7%、97.6%、99.6%及び73.9%が、それぞれHPV 6型、11型、16型及び18型に対して血清抗体反応陽性を示した。

Day 1、Month 7又はMonth 24のデータが得られた、さらに大きな評価可能集団についての同種の表を「免疫原性の統合された要約」[\[資料5.3.5.3.6: RW3276\]](#)の表19～23として提示した。それらの結果は本項で提示したものと同様である。

Month 7のHPV抗体価がHPV抗体価の持続性に及ぼす影響を評価するための解析を実施した。各HPV型のMonth 24の抗体価は、そのHPV型のMonth 7の抗体価と正の相関を示した。例えば、Month 7のHPV 18型血清抗体価が高い被験者は、Month 24のHPV 18型抗体価が高い傾向にあった。この解析の詳細は「免疫原性の統合された要約」[\[資料5.3.5.3.6: RW3276\]](#)の図17～20に示す。

007試験では、V501の3回接種完了後2.5年間にわたり被験者を追跡調査した。007試験の PPI 解析対象集団において、Month 24の HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均は、[表 2.7.3B: 8]に示す PPI 解析対象集団における値と同様であった。Month 36の時点で、007試験の PPI 解析対象集団における HPV 抗体価の幾何平均は、Month 24に観察された水準にほぼ等しかった[資料5.3.5.1.1: P007]。これらのデータから、V501の3回接種法は、接種完了後の追跡調査において少なくとも2.5年間にわたり強い HPV 血清抗体反応をもたらすことが推察された。

全被験者の約4分の1は、Month 24以降、HPV 18型に対して血清抗体反応陰性であった。この血清抗体反応陰性と予防効果の喪失との関連を示す証拠は認められなかった。見かけ上の血清抗体反応陰性にもかかわらず予防効果が存在する状態は、B 型肝炎ワクチンについて観察されており、抗原曝露に対する強い既往反応がそれをもたらしている。B 型肝炎ワクチンの場合、一連のワクチン接種を受けた人は、循環血中の抗体が検出されなくなった後でも防御的な免疫記憶を維持するものと考えられる。この主張は、高リスク集団における長期追跡研究において、ワクチン接種者の相当な割合が HBs 抗原に対する抗体を喪失したにもかかわらず、HBs 抗原陽性の感染例はほとんどみられず、良性のブレイクスルー感染（HBc 抗体陽性、HBs 抗原陰性）を少数認めるのみであったことから裏付けられている[資料5.4: 108]、[資料5.4: 109]。

V501が既往反応を惹起することを示唆する所見（[2.7.3B.3.3.2項]の「Day 1の HPV 検査結果別にみた免疫原性の結果」参照）からみて、HPV 18型を含む HPV についても、抗原曝露に対して防御抗体の産生が同様に起きるものと推察される。V501の統合有効性データセットの Modified Intention To Treat-2（MITT-2）集団のうち、プラセボ接種者では HPV 18型に関連した CIN が36例にみられたのに対して、V501接種者でこれを認めたのは1例であった。V501群におけるこの唯一の HPV 関連 CIN の症例は Month 18から Month 24の間に発現したが、その感染獲得時期は Month 7より前である。プラセボ群における症例は、V501接種者の血清抗体反応陽性率が低下した後期の時点を含め、全追跡期間を通じて発現した[資料5.4: 198]。V501に含まれる各成分の効果持続期間を確定的に評価するには、さらに長期の追跡調査が必要と考えられる。

表2.7.3B: 48 Day 1、Month 7、Month 12及びMonth 24における HPV 抗体価
（cLIA 法）の幾何平均—V501を接種し、すべてのポイント
で血清学的データが得られた PPI 解析対象集団[†]に含まれる
18～26歳の女性被験者
（007試験、011試験、012試験、013試験及び015試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=2,818)						
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			
		GMT	95% CI	n	m	%	95% CI
HPV 6型							
Day 1	1,740	<8	(<8, <8)	1,740	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	1,740	551.5	(531.0, 572.7)	1,740	1,737	99.8	(99.5%, 100%)
Month 12	1,740	202.4	(194.1, 211.1)	1,740	1,727	99.3	(98.7%, 99.6%)
Month 24	1,740	114.6	(109.5, 119.9)	1,740	1,665	95.7	(94.6%, 96.6%)
HPV 11型							
Day 1	1,740	<8	(<8, <8)	1,740	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	1,740	770.4	(737.2, 805.2)	1,740	1,736	99.8	(99.4%, 99.9%)
Month 12	1,740	252.8	(241.5, 264.6)	1,740	1,726	99.2	(98.7%, 99.6%)
Month 24	1,740	144.9	(138.2, 151.8)	1,740	1,698	97.6	(96.8%, 98.3%)
HPV 16型							
Day 1	1,662	<12	(<12, <12)	1,662	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	1,662	2,407.1	(2,262.9, 2,560.4)	1,662	1,660	99.9	(99.6%, 100%)
Month 12	1,662	957.4	(908.5, 1,009.0)	1,662	1,655	99.6	(99.1%, 99.8%)
Month 24	1,662	485.5	(461.4, 510.8)	1,662	1,656	99.6	(99.2%, 99.9%)
HPV 18型							
Day 1	1,869	<8	(<8, <8)	1,869	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	1,869	499.2	(475.4, 524.2)	1,869	1,862	99.6	(99.2%, 99.8%)
Month 12	1,869	119.7	(112.8, 127.0)	1,869	1,678	89.8	(88.3%, 91.1%)
Month 24	1,869	56.2	(52.7, 60.0)	1,869	1,381	73.9	(71.8%, 75.9%)

[†] PPI解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及びDay 1からMonth 7に当該HPV型に対してPCR陰性、及びMonth 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた007試験、011試験及び012試験の18～26歳の女性被験者数。

n = すべてのポイントで血清学的データが得られた被験者数。

m = 血清陽転した被験者数。血清抗体反応陽性例はHPV 6型、11型、16型又は18型の血清抗体価（cLIA法）がそれぞれ20、16、20又は24 mMU/mL以上の被験者と定義した。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法、PPI = Per-Protocol Immunogenicity。

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

表2.7.3B: 49 Day 1、Month 7、Month 12及びMonth 24における HPV 抗体価
（cLIA 法）の幾何平均—Day 1に V501に含まれる HPV 型に
対して血清抗体反応陽性及び PCR 陰性[†]であったが、血清陽
転し、すべてのポイントで血清学的データが得られた
18～26歳の女性被験者
（007試験、011試験、012試験、013試験及び015試験）

Assay (cLIA法)	V501群 (N=2,818)			プラセボ群 (N=2,825)		
	n	GMT (mMU/mL)		n	GMT (mMU/mL)	
		GMT	(95% CI)		GMT	(95% CI)
HPV 6型						
Day 1	138	57.2	(49.8, 65.8)	132	62.8	(53.6, 73.6)
Month 7	138	1,337.2	(1,121.7, 1,594.0)	132	61.1	(51.0, 73.2)
Month 12	138	740.8	(608.1, 902.5)	132	53.1	(44.4, 63.5)
Month 24	138	424.7	(351.0, 513.9)	132	52.8	(43.2, 64.5)
HPV 11型						
Day 1	40	52.9	(42.1, 66.4)	46	37.7	(30.0, 47.3)
Month 7	40	1,788.1	(1,237.2, 2,584.3)	46	43.3	(30.9, 60.6)
Month 12	40	977.7	(664.1, 1,439.3)	46	35.5	(25.3, 49.6)
Month 24	40	713.5	(480.5, 1,059.5)	46	35.5	(25.3, 49.8)
HPV 16型						
Day 1	157	81.5	(69.2, 96.1)	173	74.3	(63.4, 87.1)
Month 7	157	3,613.3	(3,035.0, 4,301.7)	173	56.3	(46.4, 68.4)
Month 12	157	1,794.1	(1,516.7, 2,122.2)	173	44.1	(36.2, 53.8)
Month 24	157	1,089.6	(910.1, 1,304.5)	173	32.8	(26.6, 40.4)
HPV 18型						
Day 1	62	56.2	(47.2, 66.9)	61	55.4	(46.2, 66.4)
Month 7	62	940.6	(734.8, 1,204.0)	61	40.9	(31.5, 53.1)
Month 12	62	357.4	(261.1, 489.2)	61	36.8	(27.5, 49.2)
Month 24	62	204.2	(148.5, 280.6)	61	27.1	(20.0, 36.9)

[†] 血清抗体反応陽性例はDay1にHPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体価がそれぞれ20、16、20又は24 mMU/mL以上の被験者と定義した。 HPV 6型及び11型については、被験者がHPV 6型及び11型の両方についてPCR陰性のときに限り、PCR陰性と定義した。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされ、1回以上の接種を受けた007試験、011試験及び012試験の18～26歳の女性被験者数。

n = 割り付けられたワクチンを適切に接種完了し、すべてのポイントで血清学的データが得られた被験者数。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法

[資料5.3.5.1.1: P007]、[資料5.3.5.1.3: P011]、[資料5.3.5.1.4: P012]、[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.7: P015V1]、
[資料5.3.5.1.8: P015V2]、[資料5.3.5.3.6: RW3276]

7 V501の免疫原性に関する結論

V501の臨床開発プログラムで得られた免疫原性に関する所見に基づいて、全体として以下の結論を下すことができた。

1. 9～26歳の女性において、V501の3回接種は V501に含まれる HPV 型に特異的な強い免疫応答を3回目接種後1ヵ月時点でもたらした。
2. 9～15歳の男性において、V501の3回接種は V501に含まれる HPV 型に特異的な強い免疫応答を3回目接種後1ヵ月時点でもたらした。
3. 9～26歳の年齢範囲において、V501の3回接種がもたらす3回接種後1ヵ月の HPV 抗体価の幾何平均は、接種開始時の年齢が下がるほど高くなった。
4. 9～15歳の女性において、V501の3回接種は V501に含まれる HPV 型による子宮頸部及び生殖器の感染及び疾患に対する予防効果をもたらす。これは、V501によって9～15歳の女性に惹起される、16～26歳の女性におけるのと比べて数値的に勝り、統計的に非劣性の抗 HPV 型に対する抗体反応に基づくものである。
5. V501のいずれの HPV 型についても、その HPV 型に対して接種開始前に血清抗体反応陽性を示す女性の V501接種者は、同じ HPV 型に対して接種開始前に血清抗体反応陰性を示す人に比べて Month 7及びその後の抗体価の幾何平均が高い傾向にあった。これは、HPV の自然感染が記憶 B 細胞を誘導することを示唆している。
6. V501の3回接種は、性別、人種、BMI、喫煙状態、Day 1の Pap テスト結果、組入れ時までの生涯を通じた性交渉相手の人数、接種開始前に使用した避妊法に関係なく、強い HPV 血清抗体反応を惹起した。
7. ワクチン接種期中のホルモン避妊法の使用の有無は、V501の3回接種が惹起する HPV 血清抗体反応に影響を与えなかった。
8. ワクチン接種期中の局所ステロイド薬（吸入薬、皮膚用薬）又は免疫抑制薬の使用は、V501の3回接種が惹起する HPV 型に対する抗体反応を減弱しなかった。
9. 授乳婦に対する V501の3回接種は、授乳婦でない同年齢の女性に対する V501の3回接種によって得られるのと同様の HPV 型に対する抗体反応をもたらした。
10. V501は3回目接種後少なくとも2.5年間にわたり強い HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応を惹起した。
11. V501が惹起する HPV 血清抗体反応は、3回目接種後少なくとも2.5年の間は、自然な免疫応答を作動させ、接種開始前に HPV 感染が除去されたと推定される女性で観察される反応に比べて概して高かった。
12. V501のために選択された VLP の用量は、極めて高い臨床的有効性及び強い免疫原性によって裏付けられた適切なものであった。
13. V501の2回目接種における前後1ヵ月の幅（すなわち接種開始後1～3ヵ月目）、及び3回目接種における前後2ヵ月の幅（すなわち接種開始後4～8ヵ月目に行う）が、3回目接種後の免疫応答に与える影響は許容される範囲にあった。
14. RECOMBIVAX HB™（日本における販売名：ヘプタバックス®－Ⅱ）と V501 3回接種の同

時投与は、それぞれを別に接種したときに観察されるのと同等の HPV 抗体価及び HBs 抗体価をもたらした。

15. V501の最終製造プロセスは、cLIA 法で測定した Month 7の HPV 血清抗体反応に関して一貫性のある製剤を生み出した。

個別の試験結果から、以下の追加的な結論が支持された。

16. V501の HPV 16型 L1 VLP ワクチン成分は、3回目接種後少なくとも3.5年間にわたり持続的な HPV 16型に対する抗体反応をもたらした。
17. V501の HPV 11型 L1 VLP ワクチン成分の接種は、HPV 11型中和抗体反応を惹起した。
18. 9～15歳の男性に対する V501の3回接種は、Month 7の時点で、16～23歳の女性で認められる抗体反応と非劣性の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらした。
19. 9～15歳の男性に対する V501の3回接種は、Month 7の時点で、9～15歳の女性で認められる抗体反応と非劣性の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する抗体反応をもたらした。
20. V501の20%の用量を含む4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン製剤（1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ4、8、8及び4 µg 含む）の3回接種が、V501（1回量に HPV 6型、11型、16型及び18型 L1 VLP をそれぞれ20、40、40及び20 µg 含む）の3回接種と同等の免疫応答を引き起こすという所見に照らして、提案されている V501の力価に関する出荷時規格は妥当なものであった。

8 付録

[資料5.3.5.3.1 CTD2.7.3（子宮頸癌）付録]に添付した。

臨床的有効性 ー海外適応拡大申請ー

本項では、海外臨床試験において海外初回申請後に得られた有効性データを含めて、子宮頸癌予防に関する V501 の臨床的有効性について述べる。

1 臨床的有効性の背景及び概観

1.1 予防的ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）ワクチンの理論的根拠

HPV 感染が公衆衛生に及ぼす影響 HPV 感染症は世界中で最も多い性感染症である。性的に活動的な成人の半数以上が一生のうちに一度は HPV に感染する[資料5.4: 1]、[資料5.4: 199]。

HPV 感染は子宮頸部、膣、外陰、肛門及び性器周辺皮膚の前癌性異形成病変及び癌、並びに性器及び呼吸器の良性腫瘍（それぞれ尖圭コンジローマ及び再発性呼吸器乳頭腫）を引き起こす。

毎年、世界で49万人を超える人が子宮頸癌の診断を受けている[資料5.4: 3]。その5年生存率は診断時の病期にもよるが、世界の平均で50～70%である。子宮頸癌は家庭での出産や育児、社会での労働の主体で重要な立場にある30～50歳代の女性に多いため、子宮頸癌による死亡や病的状態は他の癌に比べて影響度が大きい[資料5.4: 6]。

先進国では、子宮がん細胞診 [Papanicolaou's (Pap) テスト] を用いた組織的な子宮頸癌スクリーニングプログラムの成果として子宮頸癌の発生率は約4分の1に低下した[資料5.4: 200]、[資料5.4: 7]、[資料5.4: 8]。それに伴い、HPV 疾患に関連した問題は、子宮頸癌への罹患やそれに起因する死亡をコントロールすることから、HPV 関連の多数の前癌病変をコントロールすることへと変わった。例えば、米国では推計で毎年、(1) 200万人の女性が境界域又は軽度の異形成と診断され[資料5.4: 9]、(2) 22万5,000人の女性が高度の前癌病変と診断され[資料5.4: 9]、(3) 1万人の女性が子宮頸癌と診断されている[資料5.4: 3]。

男性においては、HPV 感染は陰茎や性器皮膚の疣贅及び異形成病変並びに肛門癌、陰茎癌を引き起こす。男性は HPV 疾患を女性に伝播させる主要な媒介者でもある。近年の研究により、包皮環状切除（これは男性において HPV の慢性感染を助長する）、特定の HPV 型の感染、そのウイルス量などの男性側因子が、女性パートナーの HPV 感染と大きく関係することが明らかにされている[資料5.4: 53]、[資料5.4: 54]。したがって、女性に対する予防介入が全女性集団の100%までは防衛しない（すなわち、介入の有効性が100%未満であるか、介入の実施率が女性集団の100%未満であるか又はその両方）場合、HPV 疾患への罹患リスクを軽減ないし解消するには、男性へのワクチン接種によって集団免疫を確立する必要があると考えられる。

男女ともに年齢は尖圭コンジローマ並びに若年性及び成人性再発性呼吸器乳頭腫のリスク因子である（これらの疾患についての考察は[2.7.3H 項]参照）。

男女とも性的に活動的である限り HPV 感染のリスクがあるが、その発生率が最も高いのは性的初体験後10年以内である（ほとんどの国では、性的初体験の平均年齢は15～17歳である）[資料5.4: 49]、[資料5.4: 50]、[資料5.4: 51]。

HPV のウイルス学 HPV はメジャーカプシドたん白質である L1をコードする遺伝子の配列相同性に基づいたグループに分けられる[資料5.4: 32]。個々のグループにはそれぞれに異なる複数の HPV 型が含まれる。

肛門や性器に感染することが知られている40種の HPV 型のうち、18種の型（5つのグループに属する）が、強力な疫学的・系統学的根拠に基づいて発癌性ありと分類されている[資料5.4: 31]。これらの HPV 型は HPV 16型、18型、26型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、53型、56型、58型、59型、66型、68型、73型及び82型である。

HPV 関連の癌のほとんどが HPV 16型若しくは18型又はその両方によって引き起こされる。外陰癌又は陰癌は HPV 16型に起因するものが80%を超え、残りも多くが HPV 16型との関係が近い HPV 型によるものである（外陰癌及び陰癌についての考察は[2.7.3H]参照）。子宮頸癌にみられる HPV 型は[表2.7.3C: 1]に要約した。HPV 16型及び18型が全子宮頸癌の約70%を引き起こしている。

表2.7.3C: 1 子宮頸癌にみられる HPV 型の分布

グループ	HPV 型	割合
A9	HPV 16型	58.7%
A7	HPV 18型	12.2%
A7	HPV 45型	4.7%
A9	HPV 31型	3.8%
A9	HPV 33型	2.3%
A9	HPV 52型	2.2%
A9	HPV 58型	2.2%
A9	HPV 35型	1.4%
A7	HPV 59型	1.2%
A5	HPV 51型	0.7%
A6	HPV 56型	0.6%
A7	HPV 39型	0.5%
A5、A6、A7、A11	HPV 26型、53型、66型、68型、73型 及び82型	0.9%
多種	中等度及び低度のリスク型	2.0%
--	型分類不能及び3型以上に感染	7.2%
2つ以上の HPV 型に感染している場合は、既知の HPV 型の病原性（HPV 16型>18型>31/45型>52/58型>33型>その他すべて）に基づいた分類を用いて算出した。 HPV = ヒトパピローマウイルス。		

[資料5.4: 31]

第Ⅲ相有効性試験のプラセボ群（26歳までの女性8,812人が含まれる）は、HPV 関連の前癌子宮頸部病変に対する高リスク HPV 型と低リスク HPV 型の寄与率を評価する大規模な自然経過研究に相当する。グレード3の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 3）又は子宮頸部上皮内腺癌（AIS）（子宮頸部扁平上皮内癌及び子宮頸部上皮内腺癌を含む高度異形成病変）、グレード2の CIN（CIN 2：中等度の子宮頸部上皮内腫瘍）及びグレード1の CIN（CIN 1：子宮頸部によくみられる軽度の子宮頸

部上皮内腫瘍）の新規症例に対する一般的な HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）の相対的寄与率を[表2.7.3C: 2]に示す。HPV 16型及び18型は、多数の CIN 3又は AIS の原因となっており、CIN 2又は CIN 1でも寄与率はやや低いものの原因となっている。HPV 6型及び11型は、CIN 1の7.6%の原因となっており、CIN 2又は CIN 3での寄与率は CIN 1での寄与率より低かった。HPV 16型の近縁 HPV 型及び HPV 18型の近縁 HPV 型も相当な割合で CIN の原因となる。

表2.7.3C: 2 V501第Ⅲ相有効性試験のプラセボ群で、試験開始時に HPV 未感染の16～26歳の被験者集団にて偶発的感染に起因する CIN 1、CIN 2、CIN 3又は AIS において多く検出される HPV 型の寄与率

HPV 型	CIN 1 (N = 1556)	CIN 2 (N = 495)	CIN 3又は AIS (N = 532)
HPV 16型	20.1%	40.1%	66.0%
HPV 18型	5.8%	6.0%	2.9%
HPV 16型近縁（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型） ワクチンに含まれる HPV 型に重複感染していない HPV 16型近縁（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型）	27.9% 20.1%	47.9% 41.7%	38.8% 23.3%
HPV 18型近縁（HPV 39型、45型及び59型） ワクチンに含まれる HPV 型に重複感染していない HPV 18型近縁（HPV 39型、45型及び59型）	15.8% 10.2%	12.8% 8.5%	9.7% 2.9%
HPV 51型 ワクチンに含まれる HPV 型に重複感染していない HPV 51型	16.4% 12.3%	15.4% 8.5%	1.0% 1.0%
HPV 56型 ワクチンに含まれる HPV 型に重複感染していない HPV 56型	18.4% 14.0%	10.3% 6.0%	9.7% 4.9%
HPV 6型又は HPV 11型	7.6%	1.7%	2.9%
N = 第Ⅲ相有効性試験の Restricted MITT-2 (RMITT-2) 解析対象集団でプラセボ接種を受けた女性数（Day 1 に HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型及び58型に感染しておらず、Pap テスト陰性の女性）。 被験者はそれぞれの HPV 型で一度のみカウントされている。被験者は1つ以上の HPV 型でカウントされることもあり得る。例えば、被験者が HPV 6型及び33型が検出された CIN 1病変であった場合、被験者はそれぞれ HPV 6型及び33型に関連した病変に一度ずつカウントされる。 HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌。			

HPV 6型及び11型はまた、典型的な尖圭コンジローマの90%の原因となる（尖圭コンジローマについての考察は[2.7.3H 項]参照）。

予防的 HPV ワクチン 最良の HPV ワクチンとは、HPV 関連疾患の死亡率及び有病率を減らすものである。したがって、かかるワクチンは以下の条件を満たす必要がある。(1) 子宮頸癌、外陰癌、陰癌、陰茎癌及び肛門癌の発生率を低下させる。(2) CIN 1/2/3 又は AIS の発生率を低下させ、それによってこれらの診断に関連した心理社会的及び経済的コストを軽減する。(3) 主に思春期～成人期初期の人において身体的外観を損ない情緒的問題を引き起こす一般的な性感染症である尖圭コンジローマ[資料5.4: 22]、[資料5.4: 23]の発生率を低下させることで、大規模な HPV ワクチン接種促進運動の主要な標的に直接結び付いた利益をもたらす。(4) 一般集団における高リスク HPV 型の感染を低下させることによって、伝播を抑制するとともに、別のワクチン接種プログラムの存在下において集団免疫を生み出す条件をつくり出す。

有効な4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1ウイルス様粒子（VLP）ワクチンは、これらの基準をすべて満たすことができる。このような理由から、米国本社は V501 [GARDASIL®：ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン（20/40/40/20 µg）、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg）、4価 HPV（16型、18型、6型及び11型）L1 VLP ワクチン（40/20/20/40 µg）又は SILGARD™と呼ばれる]を開発した。

1.2 V501の有効性臨床試験プログラムの概説

予防的 HPV ワクチンによる公衆衛生上のベネフィットは、次の集団にワクチンを適用した場合に最短期間で最大限の予防効果が得られると考えられる。(1) 性的初体験が間近な思春期初期の集団。(2) 感染のリスクに今現在曝されている性的に活動的な思春期後期～成人期初期の集団。

(3) 男女両方の集団。これは、HPV 感染の伝播サイクルを断ち切り、集団免疫を誘導し、最大限のがん予防効果を集団に（すなわち、女性には子宮頸癌、外陰癌、陰癌及び肛門癌の予防効果を、男性には陰茎癌及び肛門癌の予防効果を）もたらすことになる。

V501の臨床開発プログラムは、上記すべての集団において V501のベネフィットを証明できるように計画された。

試験対象集団 性的初体験年齢の中央値は多くの国で16歳前後である[資料5.4: 49]、[資料5.4: 50]、[資料5.4: 51]。若年女性の約半数は、性的初体験後5年までの間に、性器に感染する40種の HPV 型の少なくとも1つに感染している[資料5.4: 1]、[資料5.4: 199]。男性でも同様の感染パターンであることが研究から推察される[資料5.4: 52]。これらのデータによれば、HPV 感染が最も多く発生するのは男女とも10代後半から20代前半である。それゆえ、V501の有効性に関する評価は16～26歳

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

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

の被験者を対象に実施されてきた。

V501は予防を意図したワクチンであるため、16歳未満の男女も HPV ワクチン接種プログラムの重要な対象になる。小児において性器検体を採取したり性的活動を調査することは不可能なため、この年齢集団における有効性試験は実施していない。そこで、思春期初期の人々における有効性は、9～15歳の被験者において V501の強い免疫原性を示した試験より推測された。

V501の臨床試験では男性における評価も行われた。男性は尖圭コンジローマの発生率が高く、HPV 関連の癌を生じるリスクがあり、HPV を女性に伝播させるからである[資料5.4: 53]、[資料5.4: 54]。また、主な病的症状が女性のみを生じる感染症（例：風疹／先天性風疹症候群）を標的とする性特異的なワクチン接種プログラムは、疾患の根絶に有効でないことが明らかとなっている[資料5.4: 55]、[資料5.4: 56]。

試験の評価項目 — 男性 V501の臨床試験は段階的に実施されている。最初に、9～15歳の男性に対する V501の接種が9～15歳の女性で認められる HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体反応と非劣性の血清抗体反応をもたらすことを示すための試験に着手した。その後、持続感染並びに陰茎及び肛門の前癌病変の発生率に対する V501の効果を評価する目的で、16～26歳の男性を対象とする1件の試験を開始した。

試験の評価項目 — 女性 女性を対象とする臨床的有効性評価プログラムでは、HPV に関連した子宮頸部、外陰及び膣の広範な臨床疾患に対する V501の効果が検討されている。これらの評価項目を選択した根拠は海外初回申請資料に記載した。

V501の臨床試験で評価対象とした子宮頸部の病的状態は、持続感染、CIN 1、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌である。

CIN 2/3及び AIS はそれぞれ子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌の直前に必ず生じる前癌病変であることから、米国食品医薬品局（FDA）及び世界保健機関（WHO）は、予防的 HPV ワクチンを認可するにはワクチンに含まれる HPV 型が引き起こす CIN 2/3又は AIS に関して有効性を証明する必要があるとしている[資料5.4: 62]、[資料5.4: 63]。そのため、子宮頸癌の発生率に対するワクチンの効果を評価するには、有効性主要評価項目を CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に限定した試験を用いた。

主要評価項目に HPV 感染を含めた試験は、ワクチンの有効性の Proof of Concept（POC）をみるための試験として、あるいは、V501が（1）V501に含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型に起因する疾患を減らすのに有効か否か（クロスプロテクション）、並びに（2）他の一般的な発癌性 HPV 型による疾患を減らすのに有効か否かを評価する目的で用いた。

主要評価項目に CIN（CIN 1、CIN 2/3及び AIS を含む）を含めた試験は、子宮頸部 HPV 疾患に及ぼすワクチンの効果を明らかにする。

V501の臨床試験で評価対象となった外陰及び膣の病的状態は、尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN）1、膣上皮内腫瘍（VaIN）1、VIN 2/3及び VaIN 2/3である。

VIN 2/3及び VaIN 2/3はそれぞれ、HPV 関連の外陰癌及び膣癌の直前に必ず生じる前癌病変であ

る。そこで、外陰癌及び陰癌の発生リスクに対する V501 の効果を、VIN 2/3 及び VaIN 2/3 の発生率に V501 が及ぼす効果を測定することによって評価した（これらの疾患についての考察は[2.7.3H 項]参照）。尖圭コンジローマは高度に病的な病変で、一般によくみられる。VIN 1 及び VaIN 1 は“扁平な”疣贅であり、臨床上的対応方法は尖圭コンジローマと似ている。

主要評価項目 — ワクチンに含まれる HPV 型に関連する疾患 V501 の有効性に関する主要解析は、ワクチンに含まれる HPV 型に起因する疾患について行われた。子宮頸部及び性器の幅広い HPV 疾患に対する V501 の予防効果を評価するには、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した評価項目を用いた。子宮頸癌、外陰癌及び陰癌に対する V501 の予防効果を評価（それぞれ CIN 2/3 及び AIS、VIN 2/3 並びに VaIN 2/3 を代替指標として）するには、HPV 16 型及び 18 型に関連した評価項目を用いた。これは、HPV 16 型及び 18 型が高リスク HPV 型であるのに対して、HPV 6 型及び 11 型が子宮頸癌を発生させることは少ないためである。

クロスプロテクションに関する評価項目 — ワクチンに含まれない HPV 型に関連する疾患 子宮頸癌を引き起こす 18 個の HPV の型は、L1 遺伝子の相同性に基いて 5 つのグループに分類される。HPV 16 型及び 18 型は、発癌性 HPV の A9 グループ及び A7 グループをそれぞれ代表する型である。HPV 16 型及び 18 型の L1 たん白質は、それぞれの所属グループに含まれる HPV 型（A9 グループ：HPV 31 型、33 型、52 型及び 58 型；A7 グループ：HPV 39 型、45 型及び 59 型）の L1 たん白質と様々な程度の相同性を有する。V501 に含まれない A9 グループ及び A7 グループの HPV 型は、全子宮頸癌の最大 20% までを引き起こし、CIN についてはさらに高い割合がそれらに起因する。他の 3 つの発癌性 HPV グループ [A5 グループ（代表例：HPV 51 型）、A6 グループ（代表例：HPV 56 型）、A11 グループ（代表例：HPV 73 型）] に含まれる HPV 型は、癌を引き起こすことは少ないが、CIN を引き起こすことはよくある。したがって、臨床的な HPV 疾患の相当な割合が、A5、A6、A7、A9 及び A11 グループに含まれる HPV 16 型及び 18 型以外の HPV 型に起因している。

HPV 16 型及び 18 型の L1 たん白質は、それぞれの所属グループに含まれる HPV 型の L1 たん白質とアミノ酸レベルで様々な程度の相同性を有する。この相同性に加えて、V501 が惹起する免疫応答が多クローン性であることに鑑みると、V501 によって誘導される HPV 16 型抗体及び HPV 18 型抗体が、HPV 16 型又は 18 型の近縁 HPV 型のウイルス粒子を中和し、それらの HPV 型による感染及び疾患の発生率を低下させる（クロスプロテクション）という考えは生物学的に論理的である。V501 に含まれない A9 グループ及び A7 グループの HPV 型が全子宮頸癌の 17～20% を、また相当な量の子宮頸部、外陰及び陰の異形成病変を引き起こすことからして、こうしたクロスプロテクションは公衆衛生上重要な意味をもっている。

V501 の臨床試験プログラムでは、L1 たん白質がアミノ酸レベルで HPV 16 型又は 18 型と 80% 以上の相同性を有し、かつ子宮頸癌の 2% 以上を引き起こす HPV 型（HPV 31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型）に対して V501 が予防効果をもつかどうか（クロスプロテクション）を明らかにすることが重要な目的のひとつとされた。また、A9 グループ及び A7 グループに属する他の HPV 型並びに A5 グループ及び A6 グループの HPV 型に対する V501 の効果も評価した。A11 グループの HPV

型はあまり認められないため、それらに関する予防効果は評価しなかった。

以上の目的を満たすために、2つの解析が事前に計画された。

012試験（感染のクロスプロテクション） これは、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染及び HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した疾患の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである[資料5.4: 73]。

感染のクロスプロテクションに関する解析は、疾患のクロスプロテクションに関する解析のためにウイルス学的な関連情報を提供する（ワクチンに含まれる HPV 型に関連する疾患に対する V501の予防効果の評価プログラムと同様の形で）こと及び V501の持続感染に対する効果を評価することを目的に計画された。持続感染の評価はスクリーニングや追加の来院を必要としないため、診断バイアスが入る可能性を免れている。CIN 1/2/3又は AIS という評価項目（それらの発見には Pap テストによるスクリーニングが必要である）に関するワクチンの効果は、診断バイアスがあると人為的に過大評価されるおそれがある。

013試験及び015試験（疾患のクロスプロテクション） これは、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである[資料5.4: 74]。

疾患のクロスプロテクションに関する解析は、臨床的に重要な評価項目（CIN 2/3及び AIS、並びに CIN 1）に対する V501の予防効果を評価するように計画された。CIN 2/3及び AIS は子宮頸癌の直前に必ず生じる前癌病変である。CIN 1はしっかりとした医学的管理を要し、場合によっては侵襲性の外科的処置の適応となる。

HPV 型の交代現象に関する評価項目 — ワクチンに含まれない HPV 型に関連する疾患 HPV 感染の生物学的機序に V501が及ぼす影響に関しては、もうひとつの仮説として、一般的な HPV 型が排除されることによってワクチンに含まれない HPV 型の感染が増える（ウイルス型の交代現象）可能性が提起されている。しかしながら、この仮説は自然経過研究では支持されていない（1つの HPV 型への感染は他の HPV 型への感染を妨げないことが示されている）[資料5.4: 31]、[資料5.4: 64]、[資料5.4: 65]が、V501の接種が V501に含まれない HPV 型の感染発生率にどのような影響を与えるかを正式に評価することが重要であった。

HPV 型の交代現象に関する解析では、全子宮頸部病変、ワクチンに含まれる HPV 型に関連する子宮頸部病変及びワクチンに含まれない HPV 型に関連する子宮頸部病変の各発生率に対する V501の影響を評価することに焦点が当てられた。

副次評価項目 — ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型に関連する疾患 予防的 HPV ワクチンが公衆衛生に及ぼす効果は、子宮頸部又は性器周辺部病変の総発生率（ワクチンに含まれる HPV 型に起因するものとワクチンに含まれない HPV 型に起因するものの合計）に対するワクチンの効果によって評価されると考えられる。この種の解析は、個々の接種対象者における子宮頸

癌、外陰癌又は陰癌並びに子宮頸部、外陰又は陰の HPV 関連病変の総発生リスクがワクチン接種によって低下するかどうかを検討するものでもあるため、医師及びワクチンの適用集団にとっても重要な意味をもつ。

1.3 V501の海外初回申請に提示した有効性の結果

V501の承認に向けた臨床プログラムには、V501又はその開発初期の製造プロセスで製造された HPV 16型ワクチンを若年女性において検討した4つの第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）と、事前に定めたそれらの試験の併合解析が含まれた[表2.7.3C: 3]。4つの試験は同様の試験デザイン及び実施基盤で行われた。各試験では Pap テストを必須とし、その結果に応じてコルポスコピーを実施するアプローチを用いて、子宮頸癌スクリーニング及び子宮頸部上皮内腫瘍の管理に関する種々の標準的慣行に沿った形で V501の有効性を評価した。また 005試験を除いて、HPV に関連した性器周辺部病変の包括的な評価が行われた。試験間の類似点や、有効性評価のために試験を併合することの根拠を含め、4つの試験についての詳細な考察を[資料5.3.5.1.32: R1441]に示す。

これらの試験の主要目的は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果を評価することに焦点を当てた。

各試験の主要有効性解析対象集団の中で評価項目（イベント）を認めた症例数が事前に定めた数に達した時点で、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験並びに第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合解析データセットの中間又は主要有効性解析が実施された。これらの事前に定めた解析が成功裡に完了したのを受けて、海外初回申請が提出された（[表2.7.3C: 4]及び[図2.7.3C: 1]参照）。

海外初回申請に示した子宮頸部 HPV 疾患に関する有効性の結論は次のとおりである。

1. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、以下に関して極めて有効であった
 - (1) HPV 16型及び18型に関連する FIGO 分類 0期（非浸潤性）子宮頸癌（CIN 3及び AIS）の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防した。
 - (2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防した。
 - (3) V501に含まれる HPV 型による持続感染の発生を予防した。

16～26歳の女性において V501が HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れた。
2. V501に含まれる HPV 型に起因する子宮頸部 HPV 疾患の発生抑制に関して、V501の効果は各 HPV 型において同等であった。
3. 性的初体験前の思春期後期～成人期初期の女性に対する V501の接種は、(1) CIN 2/3又は AIS の総発生率を低下させ、それによって子宮頸癌の総発生リスクを低下させた。(2) CIN 1/2/3又は AIS の総発生リスクを低下させた。(3) Pap テストで異常、特にコルポスコピーによる追跡検査が必要な CIN 2/3が予測される結果を得るリスクを低下させた。(4) 子宮頸部の診断及び治療処置、特に根治治療の実施率を受けるリスクを低下させた。
4. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) HPV 16型及び18

型に関連した CIN 2/3 又は AIS の発生リスクを低下させ、それによって子宮頸癌の発生リスクを低下させた。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS を減少させた。(3) V501に含まれる HPV 型による感染を減少させた。

5. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) CIN 1/2/3 又は AIS の総発生リスクを低下させた。(2) Pap テストで異常、特に CIN 2/3が予測されるもので、それによってコルポスコピーによる追跡検査が必要な結果を得るリスクを低下させた。(3) 子宮頸部の診断及び治療処置、特に根治療法を受けるリスクを低下させた。

この集団における子宮頸癌の総リスクに関しては、V501の効果をより決定的に評価するにはさらに長期の試験が必要である。

6. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変に対する V501の予防効果は、人種、年齢（16～26歳の範囲内で）、性経験歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用、あるいは HPV 以外の子宮頸部病変によって影響されなかった。
7. V501の2回目接種における前後1ヵ月の幅（すなわち接種開始後1～3ヵ月に行う）及び3回目接種における前後2ヵ月の幅（すなわち接種開始後4～8ヵ月に行う）は、V501の防御効果に影響を与えなかった。
8. HPV 6型、11型及び18型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に関しては、V501の予防効果は少なくとも接種完了後2.5年間持続した。
9. HPV 16型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に関しては、V501がもたらす予防効果は少なくとも接種完了後3.5年間持続した。
10. 接種開始時に V501に含まれる HPV 型に感染しているが、その感染に対する免疫応答が認められない（早期感染）集団において、V501の接種は、検出可能な子宮頸部病変への進行率を幾分低下させた。接種開始時に V501に含まれる HPV 型に感染しており、その感染に対する免疫応答が認められる集団では、V501の接種は検出可能な子宮頸部病変の発生率を低下させなかった。

海外初回申請に示した外陰及び膣の HPV 疾患に関する有効性の結論は次のとおりである。

1. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、以下に関して極めて有効であった：
 - (1) HPV 16型及び18型に関連する VIN 2/3 又は VaIN 2/3の発生を予防し、それによってこれらの HPV 型に起因する外陰癌及び膣癌の発生を予防した。
 - (2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1 又は VaIN 1の発生を予防した。
 - (3) V501に含まれる HPV 型による持続感染の発生を予防した。16～26歳の女性において V501が HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した評価項目に対して示す予防効果は、3回接種の実施期間中から現れた。
2. V501に含まれる HPV 型に起因する外陰及び膣の HPV 疾患の発生抑制に関して、V501の効果は各 HPV 型において同様であった。
3. 性的初体験前の思春期後期～成人期初期の女性において、V501の接種は (1) VIN 2/3 又は

VaIN 2/3の総発生率を低下させ、それによって外陰癌又は陰癌の総発生リスクを低下させた。

(2) HPV に関連した性器周辺部病変の総発生リスクを低下させた。(3) 性器周辺部病変の診断及び治療処置、特に根治療法を受けるリスクを低下させた。

4. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3の発生リスクを低下させ、それによってこれらの HPV 型に起因する外陰癌及び陰癌の発生リスクを低下させた。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1又は VaIN1を減少させた。(3) V501に含まれる HPV 型による感染を減少させた。
5. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) VIN 2/3又は VaIN 2/3の総発生率を低下させ、それによって外陰癌及び陰癌の総発生リスクを低下させた。(2) HPV に関連した性器周辺部病変の総発生リスクを低下させた。(3) 性器周辺部病変の診断処置及び治療処置、特に根治療法を受けるリスクを低下させた。
6. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は、人種、年齢（16～26歳の範囲内で）、性経験歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用、あるいは HPV 以外の子宮頸部及び陰の病変によって影響されなかった。
7. V501の2回目接種における前後1ヵ月の幅（すなわち接種開始後1～3ヵ月に行う）及び3回目接種における前後2ヵ月の幅（すなわち接種開始後4～8ヵ月に行う）は、V501の予防効果に影響を与えなかった。
8. HPV 6型、11型、16型及び18型による性器周辺部の感染又は病変に関して、V501による予防効果は少なくとも接種完了後2.5年間持続した。

本臨床プログラムで得られたデータに基づいて、V501は米国では2006年6月に、ヨーロッパ連合では2006年9月に、カナダでは2006年7月に、オーストラリアでは2006年6月に承認された。2007年8月時点で、米国及び EU を含む世界80以上の国又は地域で承認されている。

1.4 V501の海外適応拡大申請の申請資料に提示する有効性の構成要素の概説

海外初回申請におけるデータのカットオフ日以降、V501に関する3つの臨床有効性試験（007試験、013試験及び015試験）が継続された。この継続された追跡は、本プログラムで事前に定めた以下の目的を支えるデータの集積を目指したものである（[表2.7.3C: 4]及び[図2.7.3C: 1]参照）。

HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌、外陰癌又は陰癌に対する V501の予防効果持続期間を（代替指標を用いて）評価する。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部、外陰又は陰の前癌病変に対する V501の予防効果持続期間を評価する。

V501の接種が、V501に含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による感染の発生率を低下させるかどうかを評価する。

V501の接種が、V501に含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による子宮頸部病変の発生率を低下させるかどうかを評価する。

V501の接種が、子宮頸癌、外陰癌又は陰癌の総発生リスク（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に与える効果を（代替指標を用いて）評価する。

V501の接種が、子宮頸部、外陰又は陰の前癌病変の総発生リスク（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の総発生リスクに与える効果を評価する。

本海外適応拡大申請の目的は、海外初回申請におけるデータのカットオフ日以降に得られた追跡データを含めて、後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験を対象とする以下の内容の解析を提示することにある。

HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌、外陰癌又は陰癌に対する V501の予防効果についての（代替指標を介した）知見を更新する。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部、外陰又は陰の前癌病変に対する V501の予防効果持続期間についての情報を更新する。

V501の接種が、V501に含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による感染の発生率を低下させるかどうかを確定的に評価する。

V501の接種が、V501に含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による子宮頸部前癌病変の発生率を低下させるかどうか（クロスプロテクション）を評価する。

V501の接種が、V501に含まれない HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率に悪い影響を及ぼすかどうか（HPV 型の交代現象）を確定的に評価する。

V501の接種が、子宮頸癌、外陰癌又は陰癌の総発生リスク（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の総発生リスクに与える効果を（代替指標を用いて）確定的に評価する。

V501の接種が、子宮頸部、外陰又は陰の前癌病変及び癌の総発生リスク（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に与える効果を確定的に評価する。

本海外適応拡大申請の申請資料に示す有効性解析は、次の理由から、子宮頸部病変に対する予防効果の評価と、子宮頸部以外の疾患に対する予防効果の評価に分けて提示した。

- (1) 子宮頸癌及びそれに先行する異形成病変は、性器の HPV 感染によって引き起こされる最も一般的で最も予後的に重要な病変である。
- (2) 子宮頸部の解剖学的構造（非角化型扁平上皮と腺上皮／円柱上皮との間に移行帯がある）は、他の生殖器官のそれ（角化の程度が様々な扁平上皮）と異なる。
- (3) 海外初回申請で用いたのと同じアプローチである。

子宮頸部 HPV 疾患に関する臨床的有効性の要約は、この[2.7.3C 項]に提示する。HPV に関連した性器周辺部病変（陰及び外陰病変、尖圭コンジローマなど）に関する臨床的有効性の要約は、[2.7.3H 項]に提示する。免疫原性データは[2.7.3D 項]に提示する。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 3 成人期初期の女性における V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの臨床有効性試験（その1）

	005試験	007試験	013試験	015試験	第Ⅱ相／第Ⅲ相併合解析データセット
開発の相	前期第Ⅱ相	後期第Ⅱ相	第Ⅲ相	第Ⅲ相	--
試験ワクチン	HPV 16型 L1 VLP ワクチン	V501	V501	V501	V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチン
組入れ被験者数	2,409	1,106	5,455	12,167	20,541 [†]
対象集団	16～23歳の女性	16～24歳の女性	16～24歳の女性	16～26歳の女性	16～26歳の女性
有効性主要評価項目	HPV 16型の持続感染	HPV 6型、11型、16型及び18 型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、子宮頸癌、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌	HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 3 成人期初期の女性における V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの臨床有効性試験（その2）

	005試験	007試験	013試験	015試験	第Ⅱ相／第Ⅲ相併合解析データセット
主な副次評価項目	HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	--	HPV 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	– HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 – HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌	– HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰癌 – CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） – VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌、陰癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 3 成人期初期の女性における V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの臨床有効性試験（その3）

	005試験	007試験	013試験	015試験	第Ⅱ相／第Ⅲ相併合解析データセット
クロスプロテクションに関する評価項目	--	--	012試験: HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染又は HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS、子宮頸癌、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌	--	013試験／015試験: – HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌 – HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌
† 被験者数には、012試験において1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン接種を受けた304例、並びに007試験において V501以外の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型） L1 VLP ワクチンの製剤の接種を受けた被験者は含まれない。これらの被験者は複合データセット有効性解析に寄与していない。 HPV =ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、VIN =外陰上皮内腫瘍、VaIN =陰上皮内腫瘍					

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.24: R1164]、[資料5.3.5.1.2: R2047]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.3.8: R2051]、[資料5.3.5.3.9: R2052]、[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 4 V501海外初回申請及びV501海外適応拡大申請の申請資料に提示した有効性の証明（その1）

試験	海外初回申請	海外適応拡大申請
007試験	登録後最大3年間の追跡調査における HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変の複合発生率に対する V501 の予防効果の証明	登録後最大5年間の追跡調査における HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染又は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変の複合発生率に対する V501の予防効果の証明
013試験	- HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に対する V501の予防的有効性の主要解析 - HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3又は VaIN 1/2/3の複合発生率に対する V501の予防的有効性の主要解析 - 登録後最大3年間の追跡調査	- HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に対する V501の予防的有効性の主要解析の更新 - HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3又は VaIN 1/2/3の複合発生率に対する V501の予防的有効性の主要解析の更新 - 登録後最大4年間の追跡調査
015試験	- HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501の予防的有効性の中間解析 - 登録後最大3年間の追跡調査	- HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501の予防的有効性の主要解析 - 登録後最大4年間の追跡調査
第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性複合解析データセット	- HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防的有効性の主要解析 - CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防的有効性の中間解析（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） - 登録後最大3年間の追跡調査	- HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防的有効性の主要解析の更新 - CIN 2/3又は AIS の複合発生率に対する V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防的有効性の主要解析（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） - 登録後最大4年間の追跡調査

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 4 V501海外初回申請及び V501海外適応拡大申請の申請資料に提示した有効性の証明（その2）

試験	海外初回申請	海外適応拡大申請
疾患のクロスプロテクション解析（013試験及び015試験併合データベース）	データ提出なし	－ <u>HPV 16型及び18型に関連した並びに HPV 51型及び56型に関連した型による CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の有効性解析</u>
感染のクロスプロテクション解析（013試験サブスタディ）	データ提出なし	－ <u>HPV 16型又は18型に関連した型による持続感染、CIN 1/2/3、AIS、尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN に対する V501の有効性解析</u>
013試験及び015試験併合	第Ⅲ相有効性試験（013試験及び015試験）の探索的解析 によって V501に含まれない新たな HPV 型に関連した子宮頸部病変の発生に関する女性の総体的リスクへの V501の影響を評価した。 － Day 1に V501に含まれる4種すべての HPV 型に感染しておらず、Day 1のPapテスト陰性の被験者集団に実施した。 － 10種の追加の高リスク HPV 型の検査結果なし。	013試験及び015試験疾患クロスプロテクションデータセット の併合解析によって、ワクチンに含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS、CIN 1/2/3への V501の影響を示した － RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団に実施した。 － 10種の追加の高リスク HPV 型の検査結果が利用でき、より正確な評価を行うことができる。
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、VIN =外陰上皮内腫瘍、VaIN =陰上皮内腫瘍、MITT =Modified Intention-to-Treat		

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.32: R1441]、[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.1.2: R2047]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.3.8: R2051]、[資料5.3.5.3.9: R2052]、[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

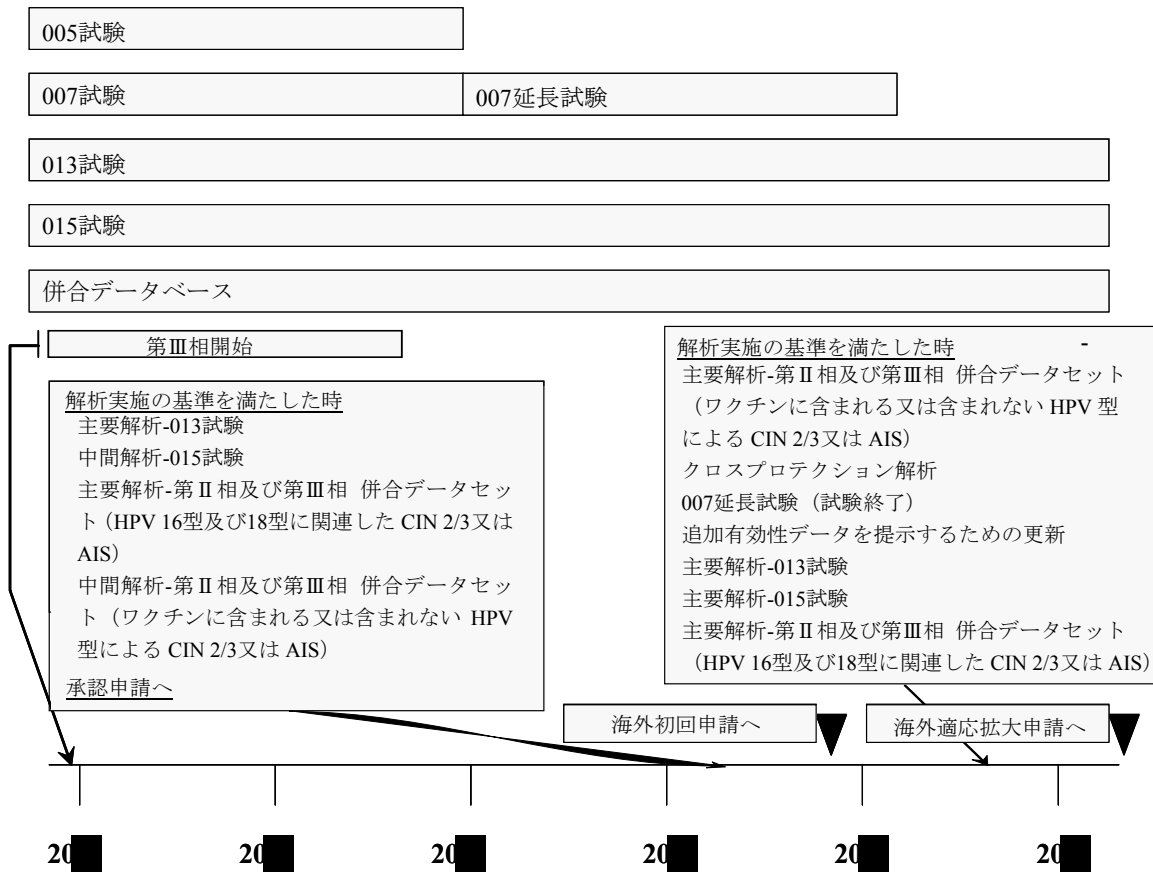


図2.7.3C: 1 第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性解析プログラム及び V501申請提出のタイムライン

1.5 臨床有効性試験のデザイン

V501の臨床有効性試験プログラムには、4つの個別の有効性試験（005試験、007試験、013試験及び015試験）が含まれた。4つの試験は同様の試験デザイン及び実施基盤で行われた。各試験ではPapテストを必須とし、その結果に応じてコルポスコピーを実施するアプローチを用いて、子宮頸癌スクリーニング及び子宮頸部異形成病変の管理に関する種々の標準的慣行に沿った形でV501の有効性を評価した。4つの試験についての詳細な考察や、試験間の類似点、有効性評価のために試験を併合する根拠を[資料5.3.5.1.32: R1441]に示す。

要点を以下に記載する。

この4試験の被験者は Day 1、Month 2及び Month 6に実施する V501又はプラセボの接種に無作為に割り付けられた。4試験とも二重盲検（社内盲検）試験であった。来院スケジュールは試験によって幾分異なったが、いずれの試験でも、被験者は検体採取、婦人科診察又はPapテストのために、3回目接種後に治験実施施設に来院した。005試験、007試験及び013試験では、約6ヵ月間隔で定期的な追跡来院がなされた。015試験では、約12ヵ月間隔で定期的な追跡来院がなされたが、

意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）又は軽度扁平上皮内病変（LSIL）が初めて検出された場合は、再度の Pap テストのためにその6ヵ月後にも来院が設けられた。

いずれの試験でも、規定の来院時に実施した手順及び規定外の来院時に実施した手順の双方から有効性のデータが得られた。規定の来院時に有効性データを得る目的で実施された手順は、組入れ時の血清検体採取、組入れ時及び Month 7（013試験では Month 3も含む）の子宮頸部及び膣の検体採取、Month 7及びその後すべての来院時の Pap テストなどであった。主に規定外の来院時に有効性データを得る目的で実施された手順は、規定の来院時の Pap テスト結果に基づく再度の Pap テスト、コルポスコピー及び生検であった。各試験において、Month 7及びその後の来院時に実施した Pap テストの結果により、子宮頸部 HPV 疾患の可能性のある被験者を特定した。治験実施計画書で定めたガイドライン（013試験及び015試験では必須であったが、005試験及び007試験では必須でなかった）に基づいて、Pap テスト異常が示された被験者はコルポスコピーを受けた。HPV との関連が疑われる病変がコルポスコピーで観察された場合、生検を施行した。生検にあたっては、異常がみられた各部位につき別々の鉗子を用いた。各生検組織はそれぞれ別の容器に入れて、治験中央検査センターに搬送した。

海外初回申請資料に記述したように、4つの試験それぞれの組入れ時に採取した血清検体について、米国本社の Merck Research Laboratories（MRL）が HPV 6型、11型、16型及び18型抗体反応を分析した。また、組入れ時及び Month 7（013試験では Month 3も含む）に採取した子宮頸部及び膣のスワブ検体並びに試験を通して採取した生検検体について、ポリメラーゼ連鎖反応法（PCR）による HPV 6型、11型、16型及び18型の検査を MRL が実施した。加えて、クロスプロテクション及び HPV 型の交代現象に関する解析のために、Day 1（013試験では Month 3も含む）に採取した子宮頸部及び膣のスワブ検体並びに試験を通して採取した生検検体について、最大10種の他の HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）が PCR によって検査された。

4つの試験とも、生検検体は治験中央検査センター〔 Diagnostic Cytology Laboratory (Indianapolis IN USA) 〕において、組織診断のために処理・加工された。治験中央検査センターの病理医が、医学的な面からの管理のために組織スライドを判定した。

一方、4名の病理医で構成される委員会（病理審査委員会）が、ワクチンの有効性の解析に用いる正式な病理診断を提供する目的で、すべての子宮頸部生検スライドを審査し、すべての子宮頸部病理検体を判定した。MRL 及び病理審査委員会は、スライドの審査に関する既成のガイドラインに従った。病理審査委員会の委員構成は、今回の解析に含まれたすべての試験の実施期間を通して変更がなかった。被験者の接種群及び HPV PCR 検査結果を知らされていない病理審査委員会の各委員が独立してスライドを審査し、合意を形成した。病理審査委員会の合意が得られたコンセンサス診断が、試験のための最終的な診断となった。病理審査委員会の実施した審査は、品質管理プログラムによる監視を受けた。

1.6 臨床的有効性の評価項目

有効性試験に組み入れた被験者における有効性の測定手順には、HPV 6型、11型、16型及び18

型に対する PCR（全試験）並びに HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型に対する PCR（013試験及び015試験）のための子宮頸部及び膣／性器スワブ検体並びに子宮頸部、外陰及び膣の組織検体の採取が含まれた。有効性の評価項目は、感染の評価項目と疾患の評価項目の2つのカテゴリーに分けることができる。

1.6.1 感染の評価項目

HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染 005試験及び007試験では HPV 持続感染に対するワクチンの効果を評価した。持続感染の定義には以下が含まれた。

CIN が確認されないワクチンに含まれる HPV 型の持続感染。これは、4ヵ月以上の間隔が開いた2回以上の連続する来院時に採取された子宮頸部及び膣の検体において、ワクチンに含まれる HPV 型が PCR で検出された場合と定義された。

CIN が確認されたワクチンに含まれる HPV 型の感染。これは、病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌となり、かつ、CIN と診断された当の病変及びCINを示す生検検体が採取されたコルポスコピー来院の直前又は直後の定期的な来院時に採取された検体において、ワクチンに含まれる HPV 型が検出された場合と定義された。

記録されている最後の来院時の子宮頸部及び膣の検体においてワクチンに含まれる HPV 型が検出され、ワクチンに含まれる HPV 型の持続感染を確認する機会がない場合。

持続感染の定義として、4ヵ月以上の間隔が開いた2回以上の連続する来院時にワクチンに含まれる HPV 型が検出されることを要件としたのは、次の2つの理由からである。

被験者に対して、子宮頸部及び膣／性器周辺部検体採取を行う各来院の前48時間は性交を控えるよう指示したものの、1回の来院のみでは、HPV が検出されてもそれは被験者自身の感染ではなく、感染したパートナーに由来するウイルス DNA の付着によるものである可能性があった。間隔の開いた2回の来院時にワクチンに含まれる HPV 型の DNA が検出されることを要件とすることで、そのような汚染が真の感染としてカウントされるリスクが抑えられた。

HPV 16型の持続感染（2回以上の連続する来院時に HPV が検出）は、1回の HPV 検出に比べて、CIN 2/3又は子宮頸癌への進行をより精度良く予測することが示されていた[資料5.4: 64]、[資料5.4: 201]、[資料5.4: 202]。来院日は6ヵ月間隔（5～7ヵ月まで許容範囲）で設定されたため、最低4ヵ月間隔という条件は、試験中にみられるすべての来院パターンに該当するであろうと考えられた。

被験者はいつでも試験を中止できたことから、持続感染を確認する機会がなくとも、記録されている最後の来院時にワクチンに含まれる HPV 型が検出されていれば、持続感染とみなすことにした。これにより、真の感染ではない HPV の付着が持続感染としてカウントされた可能性はあったが、かかる定義を用いることによって、通常の水準の特異度が得られないこの状況で病変検出の

感度を保つことができた。

HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による持続感染（感染のクロスプロテクション）

013試験のサブスタディである012試験の被験者は、ワクチンに含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による持続感染（及び子宮頸部又は性器周辺部病変）に対して V501が示す予防効果の評価対象となった。この解析における主要評価項目は、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS、尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN の複合発生率であった。この評価項目は、次のいずれかの状態と定義された。

4ヵ月以上の間隔が空いた2回以上の連続する来院時に HPV 31型、33型、45型、52型又は58型の DNA が検出された場合（両方の来院時に同じ HPV 型が検出されることが必要）。

以下（1）（2）両方の条件を満たす場合。

生検、子宮頸管内膜搔爬（ECC）又は電気外科的ループ切除法（LEEP）／円錐切除術による1つの組織塊において、(a) 病理審査委員会でのコンセンサス診断が、CIN 1、CIN 2、CIN 3、扁平上皮内癌、AIS、浸潤子宮頸部扁平上皮癌、浸潤子宮頸部腺癌、尖圭コンジローマ、VIN 1、VIN 2、VIN 3、外陰癌、VaIN 1、VaIN 2、VaIN 3又は腔癌であり、かつ (b) 隣接切片より HPV 31型、33型、45型、52型又は58型の DNA が検出される。

(1) の検体を採取した来院の直前又は直後の定期的な来院時に採取した子宮頸部及び腔のスワブより (1) と同じ HPV 型の DNA が検出される。

1.6.2 疾患の評価項目

すべての有効性試験において子宮頸部 HPV 疾患の評価項目が用いられた。

ワクチンに含まれる HPV 型に特異的な子宮頸部病変の評価項目

検討したワクチンの違いのために、評価項目の定義は試験間で異なった（005試験は HPV 16型 L1 VLP ワクチンを検討する試験であったため、同試験の評価項目は HPV 16型によるものに限られた）。また、病変内の原因 HPV 型を判定する方法が進歩したことも、005試験、007試験、013試験及び015試験の間で評価項目の定義に差をもたらした。

005試験では、疾患の評価項目は HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌であった。以下のすべてに該当した被験者が、HPV 16型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。(1) 生検検体において、病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である。(2) PCR 検査用に隣接箇所の生検により採取した組織において HPV 16型が PCR で検出された。(3) 生検日の直前の定期的な来院時に採取した子宮頸部及び腔の検体において HPV 16型が検出された。

007試験では、疾患の主要評価項目は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS

又は子宮頸癌、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN、外陰癌、VaIN、腔癌又は尖圭コンジローマであった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の両方に該当した被験者が、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。(1) 病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS、子宮頸癌、VIN、外陰癌、VaIN、腔癌又は尖圭コンジローマである。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 6型、11型、16型又は18型が Thinsection PCR で検出された。

Thinsection PCR が007試験に導入されたのは試験開始後であった。そのため、生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体について Thinsection PCR の結果が得られなかった場合は、その検体が次の条件にすべて該当すれば有効性の評価項目としてカウントすることにした。(1) 病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS、子宮頸癌、VIN、外陰癌、VaIN、腔癌又は尖圭コンジローマである。(2) 生検部位から採取したスワブ又は隣接箇所が生検により採取した組織において HPV 6型、11型、16型又は18型が PCR で検出された。(3) 生検日の直前又は直後の定期的な来院時に採取した子宮頸部及び膣のスワブにおいて (2) と同じ HPV 型が検出された。

013試験では、子宮頸部病変に関わる主要評価項目は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の両方に該当した被験者が、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。(1)病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 6型、11型、16型又は18型が Thinsection PCR で検出された。

015試験では、主要評価項目は HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の両方に該当した被験者が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。(1) 病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において HPV 16型又は18型が Thinsection PCR で検出された。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験併合データベースでは、主要評価項目は HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。該当する評価項目の基準をそれぞれの試験で満たした被験者が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。副次評価項目は、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率であった。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体について病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である被験者が、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。

疾患のクロスプロテクションに関する解析

013試験及び015試験の併合データベースを対象に、(1) HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS 及び (2) HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS に対する V501の予防効果を評価するための解析を実施した。生検、ECC、LEEP 又は円錐切除術による特定の検体が以下の両方に該当した被験者が、当該 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。(1) 病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である。(2) 組織診に用いた切片の隣接切片において当該 HPV 型が Thinsection PCR で検出された。

ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型に関連する子宮頸部病変に対する予防効果

第Ⅲ相有効性試験及び第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合データベースにおいて、すべての HPV 型（すなわち、ワクチンに含まれる HPV 型かどうかを問わない）に関連した子宮頸部病変、Pap テスト異常及び感染に伴う子宮頸部処置に及ぼす V501の効果を評価するための解析を事前に計画した。

第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合データベースの解析では、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）を副次評価項目として事前に定めた[資料5.3.5.3.8: R2051]。病理審査委員会でのコンセンサス診断が CIN 2、CIN 3、AIS 又は子宮頸癌である被験者が、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例であると判断された。

また、V501を検討した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験（007試験、013試験及び015試験）の併合データベースを対象に、CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）に対するワクチン接種の効果を評価する解析を実施した。

事前に定めた探索的解析には、SIL を示唆する Pap テスト異常を示した被験者、コルポスコピー下で生検を受けた被験者、あるいは子宮頸部の根治切除術（LEEP、レーザー円錐切除術、コールドナイフ円錐切除術）を受けた被験者の割合にワクチンが及ぼす効果の評価が含まれた。

これらの評価項目は、HPV 感染の公衆衛生上の負荷及び臨床的な影響に基づいて選択された。異形成を示唆する Pap テスト異常は、子宮頸部 HPV 疾患の存在を示す決定的な証拠にはならず、確定診断はコルポスコピー下生検及び組織診によって下される。しかし、Pap テストは子宮頸癌スクリーニングに最もよく用いられるツールであり、V501が子宮頸部 HPV 疾患を示唆する Pap テスト結果の発生率に及ぼす効果を評価することによって、HPV 疾患の医療的、経済的、心理社会的負荷に対する V501の効果に関して重要な情報が得られるものと思われる。また、コルポスコピー下生検及び根治療法は、費用や時間がかかる上、患者にとっては痛みや心理的外傷を与えるものであるため、それらの実施を減らすことによって重要な心理社会的及び経済的利益があるものと考えられる。

1.6.3 複合評価項目に含まれる個々の評価項目の測定

第Ⅲ相プログラムの目的は、V501に含まれる HPV 型に関連した疾患の発生率に及ぼす V501の効果を包括的に明らかにすることであった。そのほかに副次的な目的として、(1) HPV 疾患に対する V501の効果を評価すること、(2) V501に含まれる HPV 型に関連した疾患の自然経過及び

HPV 関連臨床疾患（原因 HPV 型を問わず）に関する負荷を詳しく説明することであった。これは、HPV 感染症という一般的な性感染症の臨床疫学の全体像と、その有病率及び死亡率に V501 が及ぼす効果とを保健当局に示すことを意図したものであった。

これらの目的のもと、臨床試験全体を通じて、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型が引き起こしたすべての病変について十分な説明を示すことが極めて重要であった。[2.7.3C.1.2項]に示す包括的な検出プログラムによって、対象となるすべての HPV 関連病変が試験過程で検出されるようにした。

自然経過研究の示すところによれば、HPV に感染した女性は別の HPV 型に感染するリスクが一般集団に比べて高い[資料5.4: 65]。また、HPV 感染が多数の感染巣を伴い、そのそれぞれが比較的独立した自然経過をたどるために、あるいは感染が静的でなく、進行して HPV 関連臨床疾患の悪化をきたしうるために、1つの HPV 型への感染が複数のタイプの臨床病変を発生させることがある[資料5.4: 203]。このように、1人の被験者がワクチンの複数の HPV 型に感染したり、複数の病変を同時に又は連続的に発現したりすることが、本プログラムの計画段階で判明していた。

V501の有効性を正確に明らかにするために、また HPV 感染に対する V501の効果についてその内容を説明するために、複合評価項目に関する解析のほかに、複合評価項目に含まれる個々の要素についての解析を実施した。複合評価項目は大きな問題を検討するために設けられた（例：子宮頸癌リスクに対する V501の効果を検討するために、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という複合評価項目に関する解析を実施した）。複合評価項目を構成する個々の項目は、複合評価項目の結果をさらに細かく分析するものであり、HPV 感染の自然経過に V501が及ぼす効果をめぐる特定の機構的問題を検討するため、あるいは特定の重要病変（CIN 3又は AIS など）に対する V501の予防効果を評価するために用いられた。

本海外適応拡大申請に含まれる有効性評価項目の多くが複合評価項目であり、複数のタイプの病変（すなわち病理診断名）を包含したもの、複数の HPV 型を包含したもの、その両方に該当するものがある。ある被験者が、ある複合評価項目を構成する1つ以上の要素の基準を満たした場合、その被験者は当該複合評価項目の症例として1回カウントされ、2回以上はカウントされない。

有効性解析の複合評価項目に関する表の多くは、複合評価項目の行の下に、それを構成する個々の要素を表す行が付いている。それらの付加された行では、各要素の基準に該当した被験者がその要素に1回カウントされている。被験者が複合評価項目を構成する複数の要素の基準を同時に満たすことがよく起きたため、1人の被験者が複数の要素の行でカウントされることが多々あった。その結果、多くの場合、要素の各行に計上された症例数の合計は、複合評価項目の行に計上された症例数を上回った。

1人の被験者がある複合評価項目の複数の要素にカウントされる場合は、次の3通りであった。

1. 複合評価項目を構成する複数の要素の基準をそれぞれに満たす複数の別個の病変が認められた被験者は、当該複合評価項目として1つカウントされたほか、その下にある各要素の行のうち該当するものそれぞれに1つカウントされた。
2. ワクチンに含まれる複数の HPV 型が1つの病変内に認められた被験者は、当該複合評価項

目として1つカウントされたほか、その病変内に検出された各 HPV 型について1つずつカウントされた。

3. 感染が進行した結果、複合評価項目を構成する複数の要素の基準を1つの病変がそれぞれ異なる時点で満たすようになった被験者は、該当する各要素のそれぞれにカウントされた。

以下にカウントの例を示す。これは、「HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌」という複合評価項目のケースである。

被験者 X は HPV 16型及び18型の両方に関連した評価項目の解析対象集団に含まれた。Month 12に、HPV 18型を含む CIN 2が認められた。Month 17に、HPV 18型を含む CIN 3が認められた（Month 12に検出されたのと同じ感染による可能性が高い）。Month 20に、HPV 16型を含む CIN 2が認められた。この被験者 X は、「HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌」という複合評価項目に1回カウントされ、さらに以下の個別要素のそれぞれに1回カウントされたことになる。

A. HPV 型別の要素

HPV 16型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌

HPV 18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌

B. 病変のタイプ別の要素

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2

HPV 16型及び18型に関連した CIN 3又は AIS

1.7 統計的方法

1.7.1 解析対象集団の定義

V501は予防ワクチンであるが、接種の対象集団には、性的に活動的な、したがって HPV に感染している可能性がある女性が含まれる。そのため、若年女性をベースラインの HPV 感染状態によらず臨床試験に組み入れた。このような組入れ方法を考慮して、V501の予防効果に関する解析、すなわち、V501のベネフィットの主たる評価は、ベースライン時に当該 HPV 型に感染していない女性を解析対象として実施した。

このベースライン時に当該 HPV 型に感染していない女性を対象とする解析とは別に、一般的な集団（HPV に感染している女性を含む）において既存の子宮頸部病変の罹患率及び新規の子宮頸部病変の発生率が V501接種によって減少する割合を検討する解析も実施した。

予防効果解析対象集団（[表2.7.3C: 5]参照）

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の解析では、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析対象集団と Modified Intention-to-Treat-2（MITT-2）解析対象集団の2つの集団が検討された。PPE 解析対象集団が主たる解析対象集団であった。MITT-2解析対象集団は、PPE 解析対象集団における解析の結論を補強するために用いられた。両解析対象集団は以下のように定義した。

PPE 解析対象集団：(1) ワクチンに含まれる当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ

Day 1から Month 7まで PCR 陰性を示し、(2) 3回の接種をすべて受け、(3) 治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者で構成された。評価項目のイベント発生例のカウントは Month 7の後より行われた。

PPE 解析対象集団は型特異的な HPV 未感染集団であり、被験者を評価項目の検討対象に含めるかどうかは、ワクチン接種前及び接種期間中の HPV 感染状態により HPV 型ごとに決定された。PPE 解析対象集団は、性経験がないか又は性経験を有するが一般的な HPV 型の少なくとも1つに未感染の（ただし、それ以外の1つ以上の HPV 型に曝露された可能性はある）思春期～成人期初期の女性で、ワクチン接種期間中に HPV に感染しない可能性が高い広範な集団を近似するように設計された。したがってこの集団は、先進国及び中所得国の16～26歳の女性からなる一般集団の多数部分におおむね近似している。

MITT-2解析対象集団：(1) ワクチンに含まれる当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を示し、(2) 接種を1回以上受け、(3) 1回目接種1ヵ月後より後の追跡来院が1回でもなされた被験者で構成された。評価項目のイベント発生例のカウントは Day 30の後より行われた。

MITT-2解析対象集団は型特異的な HPV 未感染集団であり、被験者を評価項目の検討対象に含めるかどうかは、ベースラインの HPV 感染状態により HPV 型ごとに決定された。検査した HPV 型について Day 1の結果（ワクチンに含まれる HPV 型に関しては血清抗体反応検査又は PCR、ワクチンに含まれない HPV 型に関しては PCR のみ）が欠測又は Day 1の Pap テスト結果（PCR 検査が行われなかった HPV 型に関わる解析について）が欠測である被験者は、その HPV 型についてのみ MITT-2解析対象集団から除外された。MITT-2解析対象集団は、性経験がないか又は性経験を有するが一般的な HPV 型の少なくとも1つに未感染の（ただし、それ以外の1つ以上の HPV 型に接種開始前に曝露された可能性はある）思春期～成人期初期の女性の広範な集団を近似するように設計された。したがってこの集団は、先進国及び中所得国の16～26歳の女性からなる一般集団の大多数部分におおむね近似している。

クロスプロテクションの評価には、MITT-4解析対象集団、RMITT-2解析対象集団、MITT-2解析対象集団の3つの解析対象集団を用いた。RMITT-2解析対象集団は HPV 型の交代現象の評価にも用いられた。感染のクロスプロテクションに関する解析（012試験）では、MITT-4解析対象集団が主要解析対象集団であった。疾患のクロスプロテクションに関する解析（013試験及び015試験の併合データベース）では、MITT-2解析対象集団が主要解析対象集団であった。

MITT-4解析対象集団：(1) 当該 HPV 型に対して Day 1から Month 3までに採取したすべての検体で PCR 陰性を示し、(2) 治験薬の3回接種のうち最初の2回を受け、(3) Month 3より後の追跡がなされた被験者で構成された。評価項目のイベント発生例のカウントは Month 3の後より行われた。

MITT-4解析対象集団は、V501の接種完了前にワクチンに含まれる当該 HPV 型に感染していない思春期～成人期初期の女性を近似するように設計された。したがってこの集団は、性的初体験

前の思春期の女性全体及び性的に活動的な若年女性の大部分に相当する。

注：MITT-4解析対象集団は感染のクロスプロテクションに関する解析のみに用いられ、疾患のクロスプロテクションに関する解析には用いられなかった。これは、疾患のクロスプロテクションに関する解析に含まれる015試験において、Month 3の来院時に子宮頸部及び膣のスワブを採取しなかったためである。

RMITT-2解析対象集団：(1) V501に含まれる4つの HPV 型すべてに対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を示し、(2) HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型に対して Day 1に PCR 陰性を示し、(3) Day 1の Pap テスト結果が SIL 陰性で、(4) 治験薬の接種を1回以上受け、(5) Day 30より後の追跡来院が1回以上なされたすべての被験者が含まれた。イベント数のカウントは Day 30の後より行われた。

RMITT-2解析対象集団は、V501の1回目接種前に HPV に全く感染していない思春期～成人期初期の女性を近似するように設計された。したがってこの集団は、性的初体験前の思春期の女性の全体及び性的に活動的な若年女性のかかなりの部分（主として、これまでの性交渉の相手が少ない女性又は性的初体験後間もない女性）に相当する。

MITT-2解析対象集団：(1) Day 1時点で当該 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）に感染しておらず、(2) 治験薬の接種を1回以上受け、(3) Day 30より後の追跡来院が1回以上なされた被験者で構成された。イベント数のカウントは Day 30の後より行われた。

MITT-2解析対象集団は最も広範な予防効果解析対象集団である。MITT-2解析対象集団は、V501の1回目接種前に当該 HPV 型に感染していない思春期～成人期初期の女性を近似するように設計された。この集団は、性的初体験前の思春期の女性の全体及び性的に活動的な若年女性の多数部分に相当する。

集団的なベネフィットの評価項目に関する有効性解析（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による疾患の発生率に V501が及ぼす効果の評価）及びクロスプロテクションに関する解析には、2通りの MITT 解析対象集団が用いられた。これらは次のように定義される。

MITT-2解析対象集団：(1) V501に含まれる当該 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）については Day 1に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を、PCR 検査が行われた V501に含まれない当該 HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）については Day 1に PCR 陰性を、PCR 検査が行われなかった V501に含まれない当該 HPV 型については Day 1に Pap テスト陰性を示し、(2) 接種を1回以上受け、(3) 1回目接種1ヵ月後より後の追跡来院が1回以上なされた被験者で構成された。

R-MITT2解析対象集団：この集団には、(1) V501に含まれる4つの HPV 型すべてに対して Day 1

に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を示し、(2) HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型に対して Day 1に PCR 陰性を示し、(3) Day 1の Pap テスト結果が SIL 陰性で、(4) 治験薬の接種を1回以上受け、(5) Day 30より後の追跡来院が1回以上なされたすべての被験者が含まれた。評価項目のイベント発生例のカウントは Day 30の後より行われた。

RMITT-2解析対象集団に含まれるには、検査したいずれの HPV 型にも Day 1時点で感染しておらず、かつ Day 1の Pap テストで陰性であることが要件とされたため、Day 1の血清検査（V501に含まれる HPV 型について）又は PCR（検査したすべての HPV 型について）が欠測、あるいは Day 1の Pap テストが欠測である被験者は RMITT-2解析対象集団に含まなかった。RMITT-2解析対象集団は、性経験がないか又は性経験を有するがどの HPV 型にも曝露されたことのない思春期～成人期初期の女性の集団を近似するように設計された。この集団には、先進国及び中所得国の16～26歳の女性からなる一般集団のかなりの部分が含まれる。

PCR 検査は性器に感染する HPV 型（特に、高リスク HPV 型）のすべてに対しては行われていない。そのため、検査した14タイプの HPV のいずれも検出されない CIN 2/3又は AIS の症例がみられた。こうした症例は「新規」症例とみなされ、Day 1の Pap テストで CIN を示す結果が出なければ MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団に組み入れることができた。つまり、検査が行われていない HPV 型については、ベースラインの HPV 感染状態の代わりに Pap テスト結果が用いられた。海外初回申請資料で述べたように、Pap テストは HPV 感染を発見する手段としては不完全であり、したがってそれらの症例を含める手順は、保守的なアプローチであった（ワクチンの効果を低下させるバイアスがある）。具体的には、CIN 2/3を発見する上で1回の Pap テストの感度は65～85%であり、また CIN にまだ進行していない感染を発見することはできない[資料 5.4: 204]。

V501に含まれない高リスク HPV 型については、ベースラインの血清検査は計画されず、実施もされなかった。このアプローチは保守的なものであった。なぜなら、計画された解析の予防効果に関する対象集団に、V501に含まれない HPV 型に対して Day 1時点で血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性を示す被験者が含まれた可能性があったからである。この種の被験者は、当該の高リスク HPV 型の感染を既に除去しており、Day 1に血清抗体反応陽性を示すその HPV 型による感染や病変が再発するリスクはワクチン群かプラセボ群かによらず低かった。

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、試験の評価項目としてカウントされた CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例を以下に例示する。

Day 1の血清検査及び PCR で HPV 16型に陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 16型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

Day 1の PCR で HPV 31型に陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 31型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 3と診断された場合。

Day 1の Pap テストで陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得ら

れた検体が、検査した14の HPV 型のいずれにも陽性を示さず、かつ病理審査委員会によって CIN 1と診断された場合。

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、試験の評価項目としてカウントされなかった CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例を以下に例示する。

Day 1に血清 HPV 16型抗体陽性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 16型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

Day 1に HPV 31型に対して PCR 陽性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 31型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 3と診断された場合。

Day 1の Pap テストで軽度扁平上皮内病変（LSIL）と診断された被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、検査した14の HPV 型のいずれにも陽性を示さず、かつ病理審査委員会によって CIN 1と診断された場合。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 5 有効性試験及び有効性解析データセット[†]の予防的有効性評価集団の定義（その1）

パラメータ	PPE	MITT-4	MITT-2	RMITT-2
定義	ワクチンに含まれる HPV 型特異的な集団： – Day 1に血清検査及び PCR で評価項目に関連する HPV 型に未感染 – Month 7まで評価項目の HPV 型に感染していない – 全3回の治験薬接種を受けた – 治験実施計画書からの重大な逸脱なし	HPV 型特異的な集団： – Day 1に PCR でワクチンに含まれる評価項目に関連する HPV 型未感染 – Month 3まで評価項目に関連する HPV 型に感染していない – 少なくとも2回の治験薬接種を受けた	HPV 型特異的な集団： – Day 1に血清検査及び PCR で評価項目に関連する HPV 型未感染 – Day 1に少なくとも10種の V501に含まれない一般的な高リスク HPV 型の1つに PCR 陰性（必要に応じ） – Day 1の Pap テスト陰性（必要に応じ） – 少なくとも1回の治験薬接種を受けた	単独集団： – Day 1に血清検査及び PCR で V501に含まれるすべての HPV 型に未感染 – Day 1に V501に含まれない一般的な高リスク HPV 型10種すべての PCR 陰性 – Day 1の Pap テスト陰性 – 少なくとも1回の治験薬接種を受けた
イベント数のカウント	Month 7来院後に開始	Month 3後に開始	Day 30後に開始	Day 30後に開始
関連評価項目	– HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 – HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	– HPV 31型、33型、45型、52型及び58型持続感染及び HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌並びに性器周辺部病変	– HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 – HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	– CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） – ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 5 有効性試験及び有効性解析データセット[†]の予防的有効性評価集団の定義（その2）

パラメータ	PPE	MITT-4	MITT-2	RMITT-2
関連評価項目（続き）			– CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） – CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による） – 子宮頸部の疾患クロスプロテクション解析 – 感染クロスプロテクション解析	– 子宮頸部の疾患クロスプロテクション解析 – 感染クロスプロテクション解析
関連試験	005試験、007試験、013試験、015試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相併合有効性プログラムデータセット	感染クロスプロテクション評価（012試験）	005試験、007試験、013試験、015試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相 併合有効性プログラムデータセット、子宮頸部の疾患クロスプロテクション解析（013試験及び015試験）、感染クロスプロテクション評価（012試験）	013試験、015試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相併合有効性 プログラムデータセット、子宮頸部の疾患クロスプロテクション解析（013試験及び015試験）、感染クロスプロテクション評価（012試験）

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 5 有効性試験及び有効性解析データセット[†]の予防的有効性評価集団の定義（その3）

パラメータ	PPE	MITT-4	MITT-2	RMITT-2
解析計画での役割	すべての関連試験の主要有効性解析集団	– 感染クロスプロテクション評価の主要解析集団	– ワクチンに含まれる型に特異的な評価項目（例えば、HPV 16 型及び18型に関連した CIN 2/3、 AIS 又は子宮頸癌）副次集団 – 子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型が原因）の発生に及ぼす V501 の効果の評価主要解析集団 – 疾患クロスプロテクション評価の主要解析集団	– 子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生に及ぼす V501 の効果の評価のための副次的解析集団の要因 – 疾患クロスプロテクション評価の副次的解析集団の要因 – 差し替え解析集団の要因（012試験、013試験及び015試験併合データセット）
[†] MITT-3解析対象集団は[2.7.3C.1.7.1項]で定義されている。 HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、Pap =パパニコロー、PPE =Per-Protocol Efficacy、MITT =Modified Intention-to-Treat、RMITT =Restricted MITT				

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.24: R1164]、[資料5.3.5.1.2: R2047]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.3.8: R2051]、[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

集団的な効果に関する解析

V501が一般試験集団において HPV 感染及び関連病変に及ぼす効果を評価するための解析を実施した。集団的な効果をみるこれらの解析は MITT-3解析対象集団を対象に実施した。MITT-3解析対象集団は（1）接種を1回以上受け、（2）1回目接種後1ヵ月より後の追跡来院が1回以上なされた被験者で構成された。主たる解析対象集団と比べると、MITT-3解析対象集団には、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型に Day 1時点で既に感染していた被験者や、Day 1時点で CIN が認められた（例：Day 1の Pap テストで異常結果が出た）被験者も含まれている。この集団は、先進国及び中所得国の性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団に近似している。

集団的な効果に関する解析では、以下の HPV 型に起因する子宮頸部病変を評価した。

HPV 6型、11型、16型及び18型（主要解析）

ワクチンに含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型（クロスプロテクションに関する解析）

他の一般的な発癌性 HPV 型（クロスプロテクションに関する解析）

ワクチンに含まれない HPV 型全般（HPV 型の交代現象に関する解析）

すべての HPV 型（集団としての全体的効果に関する解析）

MITT-3解析対象集団における V501の効果は、予防効果（CIN につながる感染の防止）と治療効果（Day 1時点で既に存在する感染への効果）の両方を含んでいるため、この集団で観察される CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率のワクチンによる低下は、ワクチンの疾患予防効果ではなく集団の効果と呼ぶ。また、V501は予防的 HPV ワクチンであり、Day 1に既に存在する感染の経過には影響を与えないため、MITT-3解析対象集団において V501が CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に及ぼす効果は、予防効果解析対象集団でみられる効果よりも低いと予想される。

1.7.2 解析対象の変数

若年女性における V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性試験の一覧は[表2.7.3C: 3]に、予防効果解析対象集団及び有効性解析のデータセットの定義は[表2.7.3C: 5]に示した。予防効果解析対象集団の被験者の内訳は[2.7.3C.3.1.2項]に示す。

[2.7.3C 付録: 1]には、（1）すべての HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌、（2）すべての HPV 型による CIN 1/2/3に対する予防効果の解析に用いた MITT-2解析対象集団に含まれ、有効性の追跡データが得られた被験者数を示す。

1.7.3 統計手法

有効性の統計解析には、条件付きの正確な推測手法を用いた。つまり、ある評価項目について、2つのワクチン接種群のイベント数がそれぞれで独立なポアソン分布に従う確率変数であるとの仮定の下、合計のイベント数で条件付けたとき、V501接種群で観察されたイベント数は二項分布に従う。この条件付き二項分布（追跡期間の差を問わない）を用いて、ワクチン予防効果に関する評価項目の点推定値及び正確な両側信頼区間（CI）の推定値を計算した。接種群間の追跡期間の差を調整した推定値を計算した。

各解析対象集団におけるイベント数のカウントについては、その集団に関する定義に示された

それぞれの時点（来院）から開始した。一般に、各被験者の追跡期間は、イベントのカウントが開始される来院日から当該被験者の最終来院日までの日数を計算し、それを365.25で割ることによって人年単位に換算した。イベントが発生した被験者では、イベントが確認された来院日（感染の場合は、PCR 陽性結果が2回連続で得られた最初の方の来院日）を最終来院日とみなした。特定の評価項目について2つ以上のイベントが発生した被験者では、当該評価項目の最初のイベントが認められた日を最終来院日とみなした。子宮頸部の評価項目のイベントが発生しなかった被験者では、子宮頸部の評価項目を最後に検討した日を最終来院日とみなし、これは当該被験者の子宮頸部検体（生検、ECC、根治療法又は Pap テスト）を採取した最後の日と定義した。発生率はすべて人年単位で示した。

複数の試験を併合したデータを用いた HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌、あるいはすべての HPV 型（ワクチンに含まれない HPV 型を含む）に起因する CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の解析については、層別化した正確な解析法を用いた。これは単一の試験に対して上述した方法について、試験を層別因子とする手法である[資料5.4: 205]。他の評価項目については、試験を層別因子とはしなかったが、情報量を増やすために、各試験のデータを併合し、単一の試験に対して上述した解析方法を用いて解析した。併合解析を行う前に、相対危険度の試験間の均一性を正確検定により統計的に評価した[資料5.3.5.3.10: R2053]。

発生率の累積分布関数〔(1－生存関数) と定義〕のグラフは、カプランマイヤー法を用いて作成した[資料5.3.5.3.8: R2051]、[資料5.3.5.3.9: R2052]、[資料5.3.5.3.10: R2053]。カットオフ日時点で Month 36より後の来院のあった被験者の割合が小さかったため、このグラフは Month 36までについて作成した[資料5.4: 206]。

評価項目のイベント発生リスクとベースラインの共変量との関連性を評価するために、Cox 比例ハザードモデルを用いた[資料5.3.5.3.10: R2053]。

2 個々の試験結果の要約

子宮頸部 HPV 疾患に対する V501の予防効果を裏付けるために用いた試験を[表2.7.3C: 6]に列挙する。005試験、007試験、013試験及び015試験の個々の試験結果は、それぞれ[2.7.3C.2.1項]、[2.7.3C.2.2項]、[2.7.3C.2.3項]及び[2.7.3C.2.4項]に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 6 子宮頸部病変への有効性データを提示した治験実施計画書の一覧（その1）
（005試験[†]、007試験、013試験及び015試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び正確な治験薬の 1、2、3 回接種を受けた被験 者数 (N)	性別、無作為割付された 被験者数、平均年齢、組 入れ時の年齢範囲	Month 7 追 跡期間	子宮頸部病変に対する有効性結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.2: R2047]	パート B: 無作 為化、二重盲検 （社内盲検の手 順で実施）、多 施設共同、プラ セボ対照、用量 反応、有効性、 免疫原性及び安 全性試験 延長試験： 多施 設共同、非盲検、 有効性、免疫原 性及び安全性評 価のための延長	パート B: (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 135) (2) プラセボ (450 µg /0.5 mL) (N = 140) (3) V501 (20/40/40/20 µg /0.5 mL) (N = 276) (4) 4価 HPV (6型、11型、 16型及び18型) L1 VLP ワクチ ン (40/40/40/40 µg /0.5 mL) (N = 272) (5) 4価 HPV (6型、11型、 16型及び18型) L1 VLP ワクチ ン (80/80/40/80 µg /0.5 mL) (N = 280) 延長試験： V501 (N = 224)	パート B 女性：1106例 男性：0人 平均年齢：20.0歳 年齢範囲：13～24歳 延長試験 女性：241例 男性：0人 平均年齢：20.1歳 年齢範囲：13～23歳	延長試験以 外の被験 者： 平均：2.3年 延長被験 者： 平均：4.4年	パート B の結果及び結論は海外初回申請で提示された。 延長結果： (1) 主要評価項目に関する高い予防効果が維持された。例えば、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団において、延長試験期間中に 新たな HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変は、007試験においてプラセボ接種を受けた被験者のみに観察された。 (2) PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団の延長試験の有効性の推定は007試験の治験総括報告書（CSR）[資料5.3.5.1 23: R1141]において報告されたものよりも高かった。 延長試験の結論（以下の結論が導かれる） 有効性：（1）16～23歳の女性において、V501の3回接種は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の感染予防に、5年間の追跡調査を通して極めて効果的である。 免疫原性：（1）16～23歳の女性において、V501の3回接種はほとんどの被験者において検出可能な HPV 型抗体反応を、5年間の追跡調査を通して誘導する。（2）V501接種は強い免疫記憶反応を誘導する。（3）一連の接種4.5年後の V501の4回目接種は強い既往反応をもたらす。 安全性：（1）16～23歳の女性における V501の3回接種の忍容性は、5年間の追跡調査を通して全般的に良好である。（2）16～23歳の女性における V501の4回目接種の忍容性は全般的に良好である。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 6 子宮頸部病変への有効性データを提示した治験実施計画書の一覧（その2）
（005試験[†]、007試験、013試験及び015試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び正確な治験薬の 1、2、3 回接種を受けた被 験者数 (N)	性別、無作為割付された 被験者数、平均年齢、組 入れ時の年齢範囲	Month 7 追 跡期間	子宮頸部病変に対する有効性結果及び結論
013 [資料5.3.5.1.6: R2048]	無作為化、二重盲 検（社内盲検の手 順で実施）、プラ セボ対照、多施設 共同、国際共同、 有効性、免疫原性 及び安全性試験	(1) V501 (N = 2,717) (2) プラセボ (N = 2,725)	女性：5,455例 男性：0人 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24 歳	平均 = 2.4年	結果： (1) PPE 解析対象集団 観察された HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の併合発生率に対するワクチンの有効性は100%(95% CI： 94～100%)であった。子宮頸部病変の評価項目に関して、子宮頸癌が検出された被験者の症例は いずれの集団においてもなかった。(2) MITT-2解析対象集団におけるワクチンの有効性は98% (95%CI： 92, 100%) であり、これは PPE 解析対象集団での結果を支持するものであった。(3) MITT-3解析対象集団において V501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を55.8% (95% CI： 40.9～67.2%)、HPV 16、18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を32.9% (95% CI： 3.3～53.7%) 軽減させた。今回の解析では、これらの評価項目における発生率が、013試験の治験総括報告書作成時点での解析結果と比較して、より大きく軽減した。これは、追加の追跡期間中に認められた病変のほとんどが HPV 6型、11型、16型及び18型への感染によるものであったためである（V501はこれらの感染を予防するが、プラセボは予防しない）。 結論： (1) 16～24歳の女性に対する V501の予防的接種は、1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS、2) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生の予防に極めて有効であり、したがって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。(2) HPV 型に未感染の思春期及び成人女性に対する V501の接種は、ワクチンに含まれる HPV 型及び含まれない HPV 型に関連した CIN 1/2/3又は AIS、ワクチンに含まれる HPV 型及び含まれない HPV 型に関連した CIN 2/3又は AIS の全体的な発生率を軽減し、したがって子宮頸癌の全体的リスクを低下させる。(3) HPV 型に未感染の思春期及び成人女性又は性的経験のない成人女性に対する V501の接種は、性器周辺部の生検又は HPV 型に関連した性器周辺部病変の治療の全体的リスクを低下させる。(4) 性的経験のある成人女性に対する V501の接種は、HPV 型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変発生全体的リスクを低下させる。これらの評価項目に対する予防効果は3回のワクチン接種期間中に認められる。

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 6 子宮頸部病変への有効性データを提示した治験実施計画書の一覧（その3）
（005試験[†]、007試験、013試験及び015試験）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び正確な治験薬の 1、2、3 回接種を受けた被験 者数（N）	性別、無作為割付され た被験者数、平均年齢、 組入れ時の年齢範囲	Month 7 追 跡期間	子宮頸部病変に対する有効性結果及び結論
015 [資料5.3.5.1.9: R2049]	無作為化、二重盲 検（社内盲検の手 順で実施）、プラ セボ対照、多施設 共同、国際共同、 安全性、免疫原性 及び有効性試験	(1) V501 (N = 6082) (2) プラセボ (N = 6075)	女性：12,167例 男性：0人 平均年齢：19.9歳 年齢範囲：15～26歳	平均 = 2.4 年	結果： （1）PPE 解析対象集団 V501の予防的な3回接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を97.6%（95% CI：85.6, 100.0%; P<0.001）低下させる。（2）MITT-2解析対象集団 MITT-2解析対象集団のワクチンの有効性は主要 PPE 結果を支持するものである。解析に加えられた HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の22例の被験者のうち、2例が V501群、20例がプラセボ群の被験者であった。これらのデータから、CIN 2/3又は AIS を発生する HPV 16型及び18型の感染に関する有効性は、3回のワクチン接種期間中に現れはじめる。（3）MITT-3解析対象集団 ワクチンの有効性は他の集団と比較して低いものの、MITT-3解析対象集団において V501は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の併合発生率に対する効果は依然として高かった。MITT-2解析対象集団と比較して、MITT-3解析対象集団の追加の166例（80例が V501群、86例がプラセボ群）が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例が認められた。これらの症例のほとんどが、登録時に HPV 16又は18型に PCR 陽性であった被験者であった。 結論： （1）16～26歳の女性において、V501の予防的接種は以下の発生予防に極めて有効である。HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS、したがって、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。（2）16～26歳の女性において、V501の予防的接種は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生予防において極めて有効である。これらの評価項目に対する予防効果は3回のワクチン接種期間中に認められる。（3）HPV に未感染の思春期及び成人期初期の女性において、V501接種は CIN 2/3又は AIS の全般的な発生リスクを低下させる、したがって、子宮頸癌、CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防する。（4）成人期初期の女性の一般人口における V501接種は、CIN 2/3又は AIS の全般的な発生リスクを低下させる、したがって、子宮頸癌、CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防する。（5）V501接種はワクチン接種開始時に既存の感染経路に影響を及ぼさない。

[†] 005試験は海外初回申請前に完了した、したがって005試験に関する新たなデータはない。海外初回申請を参照。
HPV＝ヒトパピローマウイルス、VLP＝ウイルス様粒子、PPE＝Per-Protocol Efficacy、MITT＝Modified Intention-to-Treat、CI＝信頼区間、CIN＝子宮頸部上皮内腫瘍、AIS＝子宮頸部上皮内腺癌、PCR＝ポリメラーゼ連鎖反応

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

2.1 HPV 16型L1 VLPワクチンの前期第Ⅱ相試験（005試験）

005試験[資料5.3.5.1.24: R1164]は、16～23歳の女性においてパイロットスケールで製造した HPV 16型 L1 VLP ワクチンの HPV 16型の感染予防効果を検討した二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照試験であり、米国の16施設で組み入れた16～23歳の健康女性2,409例を対象に実施された。

主要有効性評価項目は新規の HPV 16型に関する持続感染の発生率であった。次の2つの有効性解析を実施した。あるイベント数に達した際に実施する fixed-case 解析では、HPV 16型に関する持続感染の41例すべてがプラセボ群の症例であった。HPV 16型に関する持続感染の予防に関して、HPV 16型 L1 VLP ワクチンは100%の効果（95% CI : 91, 100%）を示した。これは $P < 0.001$ で統計的に有意であった。試験終了時に再度評価したワクチンの効果は94%（95% CI : 88, 98%）であった。試験終了時に評価項目を認められた HPV 16型 L1 VLP ワクチン群の7例はすべて、最後の来院時に HPV 16型 DNA が検出され、感染の持続性が確認されていない症例であった。確認可能な HPV 16型持続感染に関しては、試験終了時点でのワクチンの効果は100%となり、固定症例解析の結果に等しかった[資料5.3.5.1.24: R1164]。

本試験は海外初回申請前に完了した。005試験に関する新たなデータは、別の10種の HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）の PCR 検査結果のみである。このデータは、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合データセットを用いた有効性の感度解析に含まれている。[2.7.3C 付録: 2]

2.2 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）

007試験は、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同試験であった。被験者を3通りの用量の4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン（20/40/40/20 µg、40/40/40/40 µg、80/80/40/80 µg）の1つ又はプラセボに無作為に割り付け、Day 1、Month 2及び Month 6に接種を実施した。007試験の治験実施計画書の下で、被験者を合計3年間追跡した。Day 1並びに Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30及び Month 36に内診を実施し、Pap テストを行ったほか HPV PCR 用の子宮頸部及び膣の／性器スワブ検体を採取した。また、ベースラインの HPV 血清抗体反応、接種に対する HPV 抗体反応及びその持続性の評価のために、Day 1並びに Month 2、Month 3、Month 6、Month 7、Month 12、Month 18、Month 24、Month 30及び Month 36に血清を採取した。試験中に発見された尖圭コンジローマ又は性器周辺部病変に対しては、生検を施行することとした。Pap テスト異常結果に基づいてコルポスコピー対象者を選別するためのガイドラインが与えられた。医学的に必要とされた場合、子宮頸部生検検体を採取した。生検検体は独立した病理審査委員会が検討し、評価項目についての判定を行った。

ワクチンの長期の効果及び免疫記憶誘導能についてデータを得るために、延長試験を実施した。北欧及びブラジルの被験者（007試験で V501又はプラセボを接種された被験者）に Month 45前後に連絡を取り、延長試験への参加を依頼した。参加を選択した被験者は、Month 54の来院時に延長試験に組み入れられた。

延長試験に組み入れられた被験者は、Pap テスト用検体の採取並びに有効性の評価に用いる子宮頸部及び膣の／性器スワブ検体及び（必要とされた場合）組織検体の採取のために、Month 54

及び Month 60 に治験実施施設に来院した。延長試験に参加した被験者はさらに、Month 60 に V501 を1回接種された。Month 60 の接種後1週及び4週に、全被験者において抗体反応を評価した。延長試験に参加した被験者は、最初の3回の接種の割付けについて、Month 61 の来院時まで盲検下に置かれた。007試験で治験薬3回の接種期間中に V501 を接種された被験者は、Month 61 で試験を完了したものとした。

プラセボに無作為に割り付けられ、延長期に参加した被験者には、Month 62 及び Month 66 に V501 のそれぞれ2回目及び3回目接種を実施した。これらの被験者には Month 67 に連絡を取り、重篤な有害事象の有無を確認したほか、ワクチン日誌（VRC）に記録された重篤でない有害事象を収集した。また Month 67 に、妊娠に関する情報を被験者から得た。

全体で、延長期に参加した被験者を3回目接種後約4.5年間にわたり追跡することにより、5年間にわたるワクチンの有効性を評価した。また、4回目接種後約4週間の追跡により、1回目接種から約5年後の V501 の4回目接種によって免疫記憶の存在が示されたかどうかを評価するとともに、抗体反応の反応速度を評価した。

主たる有効性評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変という複合評価項目であった。有効性の推定値の計算は、007試験の全被験者を対象に、007試験での接種群を基準として、007試験及び007延長試験の累積データ（延長試験に参加した被験者については Month 60 までのデータ）を用いて行った。Day 1 から3年～5年後の有効性の追跡データが得られたのは、延長期に組み入れた被験者のみである。そのため、有効性の要約における評価可能例数は全追跡期間を通して一定ではない。

PPE 解析対象集団における有効性の要約を[表2.7.3C: 7]に示す。延長期に参加した被験者については Month 60 までの追跡、延長期に参加しなかった被験者については Month 36 までの追跡で評価したところ、PPE 解析対象集団における持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の全体に対してワクチンの効果は95.8%（95% CI : 83.8, 99.5%）であった。V501群で持続感染とカウントされた2例のうち、1例は Month 12 及び18に HPV 18型の感染を認められた症例で、もう1例は記録されている最後の来院時（Month 36）に HPV 16型を検出し、感染の持続性は確認されていない症例であった。この2例は007試験の CSR で言及されている[資料5.3.5.1.23: R1141]。PPE 解析対象集団の V501群に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の症例は認められなかった。

MITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団における有効性の要約はそれぞれ[2.7.3C 付録: 3] 及び[2.7.3C 付録: 4]に示す。持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変という複合評価項目に対するワクチンの全体的な効果は、MITT-2解析対象集団において93.7%（95% CI : 83, 98.3%）、MITT-3解析対象集団において73.2%（95% CI : 56, 84.3%）であった。

007試験の CSR では、PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団におけるワクチンの効果はそれぞれ89.5%（95% CI : 70.7, 97.3%）、88.5%（95% CI : 73, 96%）及び64.5%（95% CI : 41.7, 79%）であった。3つの有効性解析対象集団ともに、今回報告するワクチンの効果は、007試験の CSR [資料5.3.5.1.23: R1141]で報告されたものより高かった。これは次の2つの要因によるものであった。

主要評価項目に対する予防効果は依然として高かった。例えば、PPE 解析対象集団及び MITT-2 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の症例が延長試験期間に新たに認められたのはプラセボ群のみであった。

持続感染の症例の定義には、記録されている最後の来院時に陽性を示し、感染の持続性が確認されていない被験者も含まれる。PPE 解析対象集団では当初、V501群の3人が、記録されている最後の来院時（Month 36）に HPV 16型に対して PCR 陽性を示したためにイベント発生例としてカウントされた。この3例のうち2例が試験の延長試験期間に参加した。この2例は、Month 36の来院後初めて検体採取を行った Month 54の来院時に、HPV 16型に対して PCR 陰性を示した。したがって、この2例は持続感染の症例の基準を満たしていなかった。

MITT-3解析対象集団については、上記の要因に加えて、Day 1に存在する感染（V501が効果を及ぼす可能性が低い）に対する新規感染（V501が防御効果を示す）による症例の割合が、延長試験期間の終了時点では、007試験の CSR[資料5.3.5.1.23: R1141]に示した試験終了時の解析に比べて高かったことも、今回認められた高い効果に寄与した。

007試験の延長試験に関する詳細な結果を[資料5.3.5.1.2: R2047]に示す。

これらの結果から次の結論が得られた。

- 1) 接種開始時に当該 HPV 型に未感染で、接種完了まで同じ HPV 型に対して PCR 陰性を保つ 16～23歳の女性において、V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始後5年間を通じて、(a) HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染、並びに (b) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3又は尖圭コンジローマの予防に極めて有効であった。

接種開始時に当該 HPV 型に未感染の16～23歳の女性において、V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始後5年間を通じて、(a) HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染、並びに (b) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3又は尖圭コンジローマの予防に極めて有効であった。

接種開始時の HPV 感染状態にかかわらず、16～23歳の女性に対する V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、接種開始後5年間を通じて、(a) HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染、並びに (b) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3又は尖圭コンジローマの発生リスクを低下させた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 7 Month 7から Month 60までの HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する有効性解析
（全被験者の Month 36までのデータ及び延長試験参加被験者の Month 60までのデータ）（その1）
（007試験－PPE 解析対象集団）

評価項目	V501群 (N=276)				プラセボ群 (N=275)				予防効果 (%)	95%CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率（／ 100人年）	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率（／ 100人年）		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染 [†] 並びに子宮頸部又は性器周辺部病変 [‡]	235	2	767.8	0.3	233	46	748.2	6.1	95.8	(83.8, 99.5)
HPV 型別										
HPV 6型	214	0	700.5	0.0	209	17	703.5	2.4	100.0	(75.7, 100.0)
HPV 11型	214	0	700.5	0.0	209	3	713.1	0.4	100.0	(-146.3, 100.0)
HPV 16型	199	1	662.9	0.2	198	28	638.2	4.4	96.6	(79.2, 99.9)
HPV 18型	224	1	732.6	0.1	224	11	754.7	1.5	90.6	(35.6, 99.8)
評価項目の型別										
持続感染	235	2	764.4	0.3	233	45	750.7	6.0	95.6	(83.3, 99.5)
子宮頸部病変	235	0	771.7	0.0	233	6	797.1	0.8	100.0	(12.3, 100.0)
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	235	0	756.0	0.0	233	3	775.6	0.4	100.0	(-148.3, 100.0)
CIN 1	235	0	756.0	0.0	233	2	776.2	0.3	100.0	(-446.7, 100.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	235	0	756.0	0.0	233	1	775.6	0.1	100.0	(-3901.2, 100.0)
CIN 2	235	0	756.0	0.0	233	1	775.6	0.1	100.0	(-3901.2, 100.0)
CIN 3	235	0	756.0	0.0	233	0	776.2	0.0	NA	NA
AIS	235	0	756.0	0.0	233	0	776.2	0.0	NA	NA
子宮頸癌	235	0	756.0	0.0	233	0	776.2	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 7 Month 7から Month 60までの HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する有効性解析
(全被験者の Month 36までのデータ及び延長試験参加被験者の Month 60までのデータ) (その2)
(007試験－PPE 解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=276)				プラセボ群 (N=275)				予防効果 (%)	95%CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／ 100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／ 100人年)		
性器周辺部病変	235	0	770.7	0.0	233	3	796.9	0.4	100.0	(-150.2, 100.0)
[†]2回以上の連続来院時（少なくとも1つの検体が病理組織委員によって病変として診断された細胞組織でない限り、4ヵ月の間隔があること）に採取された子宮頸部及び膣の検体からワクチンに含まれる HPV 型と同じ DNA が検出されること又は追跡不能となる前の最終来院時に採取された検体からワクチンに含まれる HPV 型と同じ DNA が検出されることと定義する。 [‡]組織検体が病理組織委員によって、CIN、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ又は子宮頸癌、外陰癌、膣癌と診断され、(1) 隣接した生検の細胞組織又は同じ病変のスワブ及び生検のための来院前に子宮頸部及び膣の検体からワクチンに含まれる HPV 型の DNA が検出された又は (2) 同じ病変から得られた細胞組織からワクチンに含まれる HPV 型の DNA が検出されたことと定義する。 N = 用量反応試験としてのパート B の時期に、それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数 n = 評価可能な被験者数、すなわち、特定の集団において Month 7以降に少なくとも1回の来院を行った被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、VIN = 外陰上皮内腫瘍、VaIN = 膣上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、CI = 信頼区間										

[資料5.3.5.1.2: R2047]

2.3 第Ⅲ相有効性試験（013試験）

013試験[資料5.3.5.1.33: R1443]は、16～23歳の女性において HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN、AIS 又は子宮頸癌の発生率及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌の発生率に対する V501の効果を評価した二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、有効性試験であり、16カ国の62施設で組み入れた健康女性5,455例を対象に実施された。

本試験には次の2つの有効性主要評価項目があった。(1) 性器周辺部病変の評価項目：HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌のいずれか1つ以上が認められた被験者数。(2) 子宮頸部病変の評価項目：HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN、AIS 又は子宮頸癌のいずれか1つ以上が認められた被験者数。

次の2つの解析を計画した。治験実施計画書では、PPE 解析対象集団に子宮頸部又は性器周辺部病変の評価項目に該当するイベントがそれぞれ38例以上において認められた時点で主要有効性解析を実施し、この解析に基づいて V501の有効性を推測することとしていた20██年██月██日までの全来院のデータセットに基づく013試験の主要解析は、013試験の CSR に示した[資料5.3.5.1.33: R1443]。

治験実施計画書には、被験者を組入れ後4年間にわたり追跡することが定められていた。そのため、013試験の主要解析のデータセットが同定された後も、013試験は継続された。この試験延長の目的は、V501の効果持続期間についてさらに情報を得ること、並びに V501の予防効果及び集団的な効果についてさらに詳細な推定を行うことにあった。

本海外適応拡大申請資料には、11ヵ月分の追跡データ（20██年██月██日までの全来院）に基づいて更新された解析結果を提示する。

主要評価項目である HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果について、更新されたデータセットを用いて新たに実施した解析の PPE 解析対象集団（主要解析対象集団）における結果を[表2.7.3C: 8]に示す。また、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（主要評価項目）及び HPV 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（副次評価項目）に対する予防効果について、更新された解析結果のすべての解析対象集団における要約を[表2.7.3C: 9]に示す。

追加された追跡期間中も HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生リスクがなおあった。V501の効果は、すべての予防効果解析対象集団において依然として高かった。

CSR[資料5.3.5.1.33: R1443]では、PPE 解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に対する V501の効果は100%（95% CI：87.4, 100%）であった。本海外適応拡大申請に含まれた追加データに、PPE 解析対象集団の V501群に HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の症例は発生しなかった。ワクチンの効果は、各複合評価項目において100%を維持した。また、プラセボ群で発生したイベント数が増えたために95%信頼区間は狭まり、有効性に関するこれらの値の精度が一層高められた。

MITT-2解析対象集団では、V501群に2例のみ発生した CIN 1の症例は、海外初回申請で既に報

告されていた。結果として、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の効果は97.8% (95% CI : 91.7, 99.7%) となった。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する予防効果も依然として高く、PPE 解析対象集団では100% (95% CI : 86.9, 100%)、MITT-2解析対象集団でも100% (95% CI : 90.6, 100%) の効果が認められた。

MITT-3解析対象集団では、V501の接種は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の発生率を55.8% (95% CI : 40.9, 67.2%)、HPV 16型、18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を32.9% (95% CI : 3.3, 53.7%) 低下させた。これらの評価項目に関して認められた発生率の低下は、013試験 CSR[資料5.3.5.1.33: R1443]に提示した解析よりも今回の解析の方が大きかった。これは、追加された追跡期間中に発生した子宮頸部病変の症例の大多数が、HPV 6型、11型、16型及び18型の新規感染（この種の感染を V501は防御したが、プラセボは防御しなかった）によるものであったからである。

013試験の更新された結果は[資料5.3.5.1.6: R2048]に示した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 8 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(013試験－PPE 解析対象集団)
(海外初回申請資料の[表2.7.3A: 10]の更新版)

評価項目	V501群 (N=2,717)				プラセボ群 (N=2,725)				予防効果 (%)	95%CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	65	5,379.3	1.2	100.0	(94.2, 100.0)
HPV型別										
HPV 6型	1,961	0	4,731.3	0.0	1,975	12	4,731.5	0.3	100.0	(64.0, 100.0)
HPV 11型	1,961	0	4,731.3	0.0	1,975	4	4,737.4	0.1	100.0	(-51.7, 100.0)
HPV 16型	1,888	0	4,572.7	0.0	1,847	39	4,462.4	0.9	100.0	(90.3, 100.0)
HPV 18型	2,102	0	5,069.9	0.0	2,120	16	5,072.0	0.3	100.0	(74.1, 100.0)
病変の型別										
CIN 1	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	49	5,384.3	0.9	100.0	(92.2, 100.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	32	5,396.6	0.6	100.0	(87.8, 100.0)
CIN 2	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	21	5,398.3	0.4	100.0	(80.7, 100.0)
CIN 3	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	17	5,401.5	0.3	100.0	(75.7, 100.0)
AIS	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	6	5,401.6	0.1	100.0	(14.8, 100.0)
子宮頸癌	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	0	5,402.6	0.0	NA	NA

適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることもあり得る。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = 特定の集団において Month 7以降に少なくとも1回の来院を行った被験者数。

NA = プラセボ群で症例数が0例の場合、ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス。

[資料5.3.5.1.6: R2048]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 9 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の初回申請と適応拡大申請時の有効性結果の比較
： 予防的有効性評価項目（013試験）

評価項目	集団	海外初回申請時有効性結果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、更新した適応拡大申請時の有効性結果			
		イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
		V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	PPE	0	37	100.0%	87.4%, 100.0% [†]	0	28	0	65	100.0%	94.2%, 100.0%
	MITT-2	2	57	96.5%	86.7%, 99.6%	0	32	2	89	97.8%	91.7%, 99.7%
	MITT-3	65	113	42.9%	21.9%, 58.6%	4	41	69	154	55.8%	40.9%, 67.2%
HPV 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	PPE	0	28	100.0%	85.9%, 100.0%	0	24	0	52	100.0%	92.6%, 100.0%
	MITT-2	1	42	97.6%	86.0%, 99.9%	0	29	1	71	98.6%	91.9%, 100.0%
	MITT-3	62	93	33.7%	7.5%, 52.7%	3	35	65	128	49.7%	31.7%, 63.3%
[†] 主要評価項目の97.5%信頼区間。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT =Modified Intention-to-Treat											

[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.1.6: R2048]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

2.4 第Ⅲ相有効性試験（015試験）

015試験[資料5.3.5.1.31: R1345]は、16～23歳の女性において V501の安全性、免疫原性及び HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に対する効果を検討した無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、国際共同、有効性試験であり、13カ国の90施設で組み入れた15～26歳の健康女性12,167例を対象に実施された。

本試験の主要評価項目は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率であった。検討した他の評価項目は、（1）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率、並びに（2）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌の複合発生率であった。

次の2つの解析を計画した：治験実施計画書では、評価項目に該当するイベントが PPE 解析対象集団に19例以上認められた時点で中間解析を実施することとしていた。実際は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例が主要解析対象集団に21例認められた時点で中間解析が実施された。海外初回申請資料に記載した中間解析は、20██年██月██日までの全来院のデータセットに基づいた。治験実施計画書では、試験が中間解析時点で成功基準を満たせば、米国本社のコディネーティングセンターに対して盲検を解除し、中間解析のデータセットより V501の有効性を推測することとしていた。本試験は中間解析の時点で統計的な適合基準を満たした。中間解析結果は海外初回申請資料に記載した。

治験実施計画書には、評価項目に該当するイベントが PPE 解析対象集団に29例以上認められた時点で主要な有効性解析を実施することが規定された（この29例が集積される時期は、本試験の4年間の追跡期間終了時になると予測された）。本海外適応拡大申請資料には、さらに1年間の追跡データ（20██年██月██日までの全来院）が更新された解析結果が記載された。

PPE 解析対象集団における HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌について、有効性の主要解析結果を[表2.7.3C: 10]に示す。015試験の主要有効性解析（PPE 解析対象集団）において、V501の予防的な3回接種は HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を97.6%（95% CI : 85.6, 100.0% ; P<0.001）低下させた。これにより、16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を低下させ、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを低下させるのに極めて有効であることが明らかに示された。

PPE 解析対象集団の V501群において、この評価項目が認められた唯一の症例は被験者 AN 49██であった。この被験者の経過を[2.7.3C 付録: 5]に示す。同被験者は Day 1に HPV 52型に対して陽性を示した。V501に含まれる HPV 型では、そのすべてに対して Day 1及び Month 7に PCR 陰性を示した。Pap テストの診断が2回連続で（Month 7及び Month 12）LSIL となったのを受けて、コルポスコピー及び生検が施行された。その来院時に採取した生検検体及び ECC 検体は CIN ではないと診断され（病理審査委員会の診断）、検査を実施した14種類の HPV 型すべてに対して陰性を示した。その後の1年間は Pap テスト陰性であったが、再び ASC-US、HSIL と連続して Pap テスト異常が確認されたため、Month 32.5にコルポスコピー下で生検が施行された。この生検で得た検体は病理審査委員会によって CIN 3と診断され、HPV 52型及び16型に対して陽性を示した。

1ヵ月後、LEEP が施行された。LEEP の来院時に採取した検体はすべて HPV 52型陽性であった。14種類の HPV 型すべてが検査された同被験者の11検体のうち、HPV 52型に対して陽性を示したのは8検体、HPV 16型に対して陽性を示したのは1検体であった[資料5.3.5.1.9: R2049]。015試験のプラセボ群に発生した42例の HPV 16型及び18型に関連したイベント発生例の中で、同様のパターンは1例もみられなかった。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（主要評価項目）及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（副次評価項目）に対する予防効果について、更新された解析結果のすべての解析対象集団における要約を[表2.7.3C: 11]に示す。追跡期間中、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生リスクがあった。V501の効果は、すべての予防効果解析対象集団において依然として高かった。

MITT-3解析対象集団の更新されたデータセットにおいて、V501接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を43.8%（95% CI : 26.0, 57.6%）、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を51.9%（95% CI : 40.0, 61.7%）低下させた。これらの評価項目に関して認められた発生率の低下は、015試験 CSR[資料5.3.5.1.31: R1345]に添付した解析よりも今回の解析の方が大きかった。これは、追加された追跡期間中に発生した病変の症例のほとんどが、HPV 6型、11型、16型及び18型の新規感染であったためである（この種の感染を V501 は防御したが、プラセボは防御しなかった）。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 10 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(015試験－PPE 解析対象集団)
(海外初回申請資料の[表2.7.3A: 11]の更新版)

評価項目	V501群 (N=6,082)				プラセボ群 (N=6,075)				予防効果 (%)	CI†	P値‡
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率（／ 100人年）	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率（／ 100人年）			
HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	5,305	1	12,784.6	0.0	5,260	42	12,622.9	0.3	97.6	(85.6, 100.0)	< 0.001
HPVの型別											
HPV 16型	4,559	1	11,058.0	0.0	4,408	35	10,665.0	0.3	97.2	(83.6, 99.9)	
HPV 18型	5,055	0	12,184.4	0.0	4,970	11	11,944.7	0.1	100.0	(60.9, 100.0)	
病変の型別											
CIN 2	5,305	0	12,784.7	0.0	5,260	28	12,625.2	0.2	100.0	(86.1, 100.0)	
CIN 3	5,305	1	12,784.6	0.0	5,260	29	12,624.7	0.2	96.6	(79.5, 99.9)	
AIS	5,305	0	12,784.7	0.0	5,260	1	12,627.0	0.0	100.0	(-3751.9, 100.0)	
子宮頸癌	5,305	0	12,784.7	0.0	5,260	0	12,627.1	0.0	NA	NA	
† 多重性についての調整、並びに、中間解析及び試験完了の解析において、全体の第一種の誤差を0.025（片側）に抑えたため、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する主要解析の信頼区間を95.89%とした。型特異性及び病変特異性評価項目については、推定を行う目的のため、95%信頼区間を表示した。											
‡ P 値が0.02055 （片側）未満 は V501の有効性が0%を超える信頼区間の下限に相当し、V501が特定の評価項目に対して有効であるという結論を支持するものである。適切な各評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリにまたがることがあり得る。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = 特定の集団において Month 7以降に少なくとも1回の来院を行った被験者数。											
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。											

[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 11 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の初回申請と適応拡大申請時の有効性結果の比較

：予防的有効性評価項目（015試験）

評価項目対象集団	海外初回申請有効性結果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、更新した適応拡大申請時の有効性結果			
	イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
	V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 16型及び18型に関連した CIN 2又はそれ以上										
PPE	0	21	100.0%	(75.8%, 100.0%)	1	21	1	42	97.6%	(85.6%, 100.0%)
MITT-2	1	36	97.2%	(83.4%, 99.9%)	2	26	3	62	95.2%	(85.2%, 99.0%)
MITT-3	67	111	39.2%	(16.9%, 55.8%)	16	37	83	148	43.8%	(26.0%, 57.6%)
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌										
PPE	4	43	90.7%	(74.4%, 97.6%)	2	37	6	80	92.6%	(83.1%, 97.4%)
MITT-2	7	79	91.1%	(80.7%, 96.5%)	3	45	10	124	91.9%	(84.7%, 96.2%)
MITT-3	102	192	46.6%	(31.8%, 58.4%)	18	57	120	249	51.9%	(40.0%, 61.7%)

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、MITT = Modified intention to treat.

[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3 全試験を通しての結果の比較と解析

複数の試験にまたがった有効性の解析によって次の項目を評価した。

CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501 の効果 第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合データセット（005試験、007試験、013試験及び015試験）の副次目的は、V501の予防的接種がプラセボと比較して、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させることを示すことであった。本海外適応拡大申請の申請資料には、この目的に関する明らかな解析（仮説検定を含む）を提示する。

CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501 の効果 CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の総発生率などを要素とする HPV 関連子宮頸部病変に V501が及ぼす効果、並びに Pap テスト異常結果の発生率、コルポスコピー及び根治療法の施行率に対する V501の効果について、更新された解析結果を提示する。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501 の効果 第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性併合データセットを対象に事前に定めた有効性解析の主要目的は、V501の予防的接種が HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させることを高い精度で示すことであった。この目的は、海外初回申請資料で詳細に検討された。本海外適応拡大申請の申請資料では、この集団における V501の予防効果について、約1年間の追跡データを加えて更新した結果を示す。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501 の効果 本海外適応拡大申請の申請資料では、ワクチンに含まれる HPV 型による子宮頸部病変の総発生率に V501が及ぼす予防効果について、約1年間の追跡データを加えて更新した結果を示す。

ワクチンに含まれる HPV 型の現在の感染又は過去の曝露が認められた被験者に対する V501 の効果 V501の臨床試験プログラムにはワクチンに含まれる HPV 型に既に感染している女性も含まれたため、V501接種が接種開始時に既に存在する持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の経過に影響を及ぼすか否か、また、ワクチンに含まれる HPV 型の感染が組入れ前に除去されたことが認められた被験者において、V501接種が当該感染の再発を防止するか否かを検討することができた。

クロスプロテクションに関する効果 本海外適応拡大申請の申請資料には、クロスプロテクション（又は HPV 型の交代現象）に関する事前に計画された2つの解析を提示する。012試験（感染のクロスプロテクション）は、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染及び HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した疾患の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである。013試験及び015試験の併合データセットを対象とする疾患のクロスプロテクションに関

する解析は、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率及び HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである。このほか、他の一般的な発癌性 HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率についても V501の予防効果を評価した。

HPV 型の交代現象に関する評価 013試験及び015試験の併合データセットを対象に、V501の接種がその標的でない HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変を増加させるか否かを評価する解析を実施した。

3.1 試験対象集団

試験対象集団の定義は[2.7.3C.1.7.1項]に示した。

3.1.1 被験者の分布

3回のワクチン接種は Day 1、Month 2及び Month 6に実施した。連続した3回のワクチン接種に対する免疫応答は、Month 6に行う3回目接種の約1ヵ月後にピークに達するとの考えから、Month 7の来院までを含む期間をワクチン接種期と定義した。有効性の追跡期には Month 7後のすべての来院が含まれる。

005試験、007試験、013試験及び015試験の合計で20,887例の被験者を組み入れた。これには、013試験のサブスタディである012試験の中で、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した304例が含まれる。ベースラインの要約はいずれも、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンの接種者を含めたものである。

無作為割付けを行った被験者数、ワクチンを接種した被験者数、ワクチン接種期を完了又は中止した被験者数、有効性の追跡期に参加した被験者数、有効性の追跡期を完了又は中止した被験者数を接種群別に[表2.7.3C: 12]に要約する。全体として、ワクチン接種期を完了した被験者の割合（95%）は海外初回申請以降、変わらなかった。唯一の変化は、ワクチン接種期を中止した被験者数がプラセボ群で1例増えたことである。

海外初回申請資料に記したように、有効性解析対象集団全体で、同意を撤回した又は有害事象のために試験を中止した被験者はわずかであった。

005試験の全部及び007試験は海外初回申請の時点で完了していた。013試験及び015試験は海外初回申請以降も継続された。この2つの試験が完了に近づくにつれて、48ヵ月の追跡期を完了した被験者の割合は、海外初回申請資料で報告した10.8%から22.2%へと上昇した。013試験及び015試験について、海外初回申請に用いたデータセットの最後の来院日から本海外適応拡大申請までに増えた追跡来院をそれぞれ[2.7.3C 付録: 6]及び[2.7.3C 付録: 7]に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 12 被験者の内訳ー有効性解析対象集団（その1）

（005試験、007試験、013試験及び015試験）

（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 12]の更新版）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者							1547	
無作為割り付けされた	9087		1508		10292		20887	
ワクチン接種期:								
1回目	9075	(99.9)	1497	(99.3)	10273	(99.8)	20845	(99.8)
2回目	8926	(98.2)	1390	(92.2)	10063	(97.8)	20379	(97.6)
3回目	8813	(97.0)	1312	(87.0)	9890	(96.1)	20015	(95.8)
4回目	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
5回目	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
6回目	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
ワクチン接種期間 (Day1～Month7)								
組入れ	9075		1497		10273		20845	
完了 [†]	8754	(96.5)	1283	(85.7)	9838	(95.8)	19875	(95.3)
中止	321	(3.5)	214	(14.3)	435	(4.2)	970	(4.7)
長期追跡調査を行った [‡]	39	(0.4)	0	(0.0)	27	(0.3)	66	(0.3)
臨床症状の有害事象	2	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.0)

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 12 被験者の内訳－有効性解析対象集団（その2）

（005試験、007試験、013試験及び015試験）

（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 12]の更新版）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
その他の理由	25	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.1)	32	(0.2)
妊娠	12	(0.1)	0	(0.0)	13	(0.1)	25	(0.1)
長期の追跡調査を行わなかった §	282	(3.1)	214	(14.3)	408	(4.0)	904	(4.3)
臨床症状の有害事象	8	(0.1)	4	(0.3)	11	(0.1)	23	(0.1)
追跡不能	93	(1.0)	94	(6.3)	158	(1.5)	345	(1.7)
転居	28	(0.3)	1	(0.1)	31	(0.3)	60	(0.3)
その他の理由	11	(0.1)	17	(1.1)	14	(0.1)	42	(0.2)
妊娠	3	(0.0)	19	(1.3)	16	(0.2)	38	(0.2)
治験実施計画書からの逸脱	3	(0.0)	22	(1.5)	17	(0.2)	42	(0.2)
同意の撤回	136	(1.5)	57	(3.8)	161	(1.6)	354	(1.7)
追跡期間（Month 7以降）								
登録	8790		1283		9853		19926	
完了	1379	(15.7)	876	(68.3)	2168	(22.0)	4423	(22.2)
継続中	7105	(80.8)	240	(18.7)	7163	(72.7)	14508	(72.8)
延長試験	114	(1.3)	0	(0.0)	127	(1.3)	241	(1.2)
中止	192	(2.2)	167	(13.0)	395	(4.0)	754	(3.8)
臨床症状の有害事象による中止	6	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	12	(0.1)

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 12 被験者の内訳一有効性解析対象集団（その3）

（005試験、007試験、013試験及び015試験）

（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 12]の更新版）

	V501群		HPV 16型L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
追跡不能	83	(0.9)	71	(5.5)	157	(1.6)	311	(1.6)
転居	30	(0.3)	7	(0.5)	33	(0.3)	70	(0.4)
その他の理由	4	(0.0)	11	(0.9)	27	(0.3)	42	(0.2)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
治験実施計画書からの逸脱	1	(0.0)	2	(0.2)	4	(0.0)	7	(0.0)
同意の撤回	68	(0.8)	76	(5.9)	167	(1.7)	311	(1.6)
[†] 3回の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期の追跡期間に入った被験者数。 [‡] 3回未満の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期の追跡期間に入った被験者数。 [§] Month 7又はそれ以前に中止した被験者で長期の追跡期間に入らなかった被験者数。 内訳の%はそれぞれの一定期間に入った被験者数に基づいて算出された HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子								

[資料5.3.5.3.8: R2051]

3.1.2 被験者の内訳

主要解析対象集団は、併合データセットを用いて実施した有効性解析のそれぞれについて規定された。各種の評価項目の解析は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性データセットの要素の様々な組合せを用いて実施された。[表2.7.3C: 13]に、各種の解析に用いたデータセットとそれを用いた根拠を示す。

CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501の効果 この副次評価項目の主要解析は、005試験、007試験、013試験及び015試験からなる併合データセットの MITT-2解析対象集団を対象に行うことが事前に規定された。被験者を該当する解析対象集団に正しく含めるには、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型について被験者ごとにベースラインの HPV 感染状態を明らかにし、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型についてすべての組織検体を検査する必要があった。ワクチンに含まれる HPV 型の検査は、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験の併合データセットについて完了した。しかし、005試験及び007試験の検体の記録から、両試験におけるスワブ検体（Day 1）の25～50%、生検検体（すべての治験来院）の約30%は、ワクチンに含まれない HPV 型の HPV PCR 検査を行うのに不十分なことが明らかとなった。副次解析のために必要な評価項目のイベントは013試験及び015試験のみから得られたこと、005試験及び007試験ではワクチンに含まれない HPV 型に関する PCR の欠測データが多いことから、副次評価項目の解析は013試験及び015試験の併合データセットにおいて実施した。005試験及び007試験のデータを除外したことの影響を評価するために、イベントの定義を修正した上でこの2つの試験のデータを含めた感度解析を実施した[2.7.3C 付録: 2]。

あらゆる HPV 型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果の解析において被験者を MITT-2解析対象集団から除外した理由と該当症例数を投与群別に[表2.7.3C: 14]に要約する。

MITT-2解析対象集団からの除外理由として最も多かったのは、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型に対する陽性であった。検査した HPV 型に対する陽性を含め、除外理由は接種群間でおおむねバランスが取れていた。

PCR 検査は性器に感染するすべての HPV 型（特に、[表2.7.3C: 14]に示されていない高リスク HPV 型）に対しては行われていない。そのため、検査した14種類の HPV 型のいずれも検出されない CIN 2/3又は AIS の症例がみられた。こうした症例は“新規”症例とみなされ、Day 1のPapテストが正常であれば MITT-2解析対象集団に組み入れることができた。つまり、検査が行われていない HPV 型については、ベースラインの HPV 感染状態の代わりに Pap テスト結果が用いられた。

CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501の効果 この評価項目の主要解析は、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501の効果について上述した集団と同じ集団を用いて実施された。あらゆる HPV 型に関連する CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対

する予防効果の解析において被験者を MITT-2解析対象集団から除外した理由と該当症例数を投与群別に[表2.7.3C: 14]に要約する。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501の効果 有効性の主要解析は、005試験、007試験、013試験及び015試験からなる併合データセットの PPE 解析対象集団を対象に実施した。この集団における被験者の内訳を[表2.7.3C: 15]に要約する。

HPV 16型に関する PPE 解析対象症例は合計14,720例、HPV 18型に関する PPE 解析対象症例は合計14,831例が対象となった。海外初回申請におけるのと同様、PPE 解析対象集団からの除外理由として多かったのは、当該 HPV 型に対する陽性、Day 1又は Month 7のスワブ検体の欠如及び2回目又は3回目接種の欠如であった。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501の効果 この評価項目に関する解析並びに CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に関する解析は、007試験、013試験及び015試験からなる併合データセットを用いて実施した。これらの解析に005試験を含めなかったのは、005試験では HPV 16型 L1 VLP ワクチンを評価対象としており、したがって HPV 6型、11型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果の評価は不可能であったためである。この集団における被験者の内訳を[表2.7.3C: 16]に要約する。

クロスプロテクションに関する効果及び HPV 型の交代現象に関する評価 これらの解析における被験者の内訳は[資料5.3.5.3.9: R2052]に別途示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 13 解析データセットの説明及びその使用根拠（その1）

解析	データセット	根拠
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501の有効性 詳細については[2.7.3C.3.2.6.2項]を参照。	主要評価：013試験及び015試験併合データセット 感度解析：005試験、007試験、013試験及び015試験データセット（修正されたイベントの定義）	本来、主要評価の解析は005試験、007試験、013試験及び015試験併合データセットで用いる予定であった。しかし、005試験及び007試験に組み入れられた被験者の Day 1のワクチンに含まれない HPV 型に関する状況評価のための標本の利用可能性に限度があったため、これら試験の使用を除外した。 しかし、提示された解析は以下の理由から強い根拠となるものである： － 013試験及び015試験は臨床プログラムにおいて主要な有効性試験である － 事前に規定したこの評価項目の解析の要因となる十分な数のイベント発生例が得られたのはこれら2試験のみである

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 13 解析データセットの説明及びその使用根拠（その2）

解析	データセット	根拠
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合発生率に対する V501の有効性 詳細については [2.7.3C.3.2.6.3項] を参照。	主要評価：013試験及び015試験データセット	海外初回申請時、主要評価の解析は、007試験、013試験及び015試験データベースにおいて実施された。しかし、005試験及び007試験に組み入れられた被験者のDay 1のワクチンに含まれない HPV 型に関する状況評価のための標本の利用可能性に限度があったため、これら試験の使用を除外した。 それにも関わらず、013試験及び015試験は臨床プログラムにおいて主要な有効性試験であるため、提示された解析は強いものである。
クロスプロテクション有効性評価 詳細については [2.7.3C.3.2.4 項] 及び [2.7.3C.3.2.5項] を参照。	感染クロスプロテクション：012試験 疾患クロスプロテクション：013試験及び015試験	012試験の被験者は子宮頸部及び膣の精密検査及び HPV の採取を受けた。 013試験及び015試験は臨床プログラムにおいて主要な有効性試験である。事前に規定した疾患クロスプロテクションの解析の要因となる十分な数の評価項目のイベント発生例がこれらの試験にあった。
HPV 型の交代現象に関する評価 詳細については [2.7.3C.3.2.4 項] 及び [2.7.3C.3.2.5項] を参照。	感染クロスプロテクション：012試験 疾患クロスプロテクション：013試験及び015試験	012試験の被験者は 子宮頸部及び膣の精密検査及び HPV の採取を受けた。 013試験及び015試験は臨床プログラムにおいて主要な有効性試験である。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 13 解析データセットの説明及びその使用根拠（その3）

解析	データセット	根拠
HPV 16型、18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501の有効性 詳細については [2.7.3C.3.2.1項] を参照。	005試験、007試験、013試験及び015試験 併合データセット	この解析データセットは海外初回申請時に、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3 又は AIS の全般的な発生率に対する V501 の有効性を評価するために用いられた。 HPV 16型及び18型のベースライン時の状況の結果はすべての試験で利用可能であった。
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生 率に対する V501の有効性 詳細については [2.7.3C.3.2.2項] を参照。	主要評価：007試験、013試験及び015試験 併合データセット	この解析データセットは海外初回申請時に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した CIN 1/2/3又は AIS の全般的な発生率 の対する V501の有効性を評価するため に用いられた。
ワクチンに含まれる HPV 型に継続感染又は 事前曝露が認められた被験者における V501の有効性 詳細については [2.7.3C.3.2.3項] を参照。	主要評価：007試験、013試験及び015試験 併合データセット	この解析データセットは海外初回申請時に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した CIN 1/2/3又は AIS の全般的な発生率 の対する V501の有効性を評価するため に用いられた。
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌。 注：007延長試験は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した病変が、延長追跡期間にわたりいずれのワクチン接種群においても検出されなかったため、 有効性併合解析に含まれない。		
[資料5.3.5.3.8: R2051] 、 [資料5.3.5.3.9: R2052] 、 [資料5.3.5.3.10: R2053]		

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 14 HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析対象集団 (MITT-2解析対象集団)
の被験者の内訳 （その1）
(013試験及び015試験の併合)

	V501群 (N=8,810)	プラセボ群 (N=8,812)	合計 (N=17,622)	除外カテゴリーが適応されるHPV型		
				6、11、16、18	31、33、35、39、 45、51、52、56、 58、59	その他すべての HPV型
少なくとも1回の接種を受けた被験者数 [†]	8,799	8,800	17,599			
MITT-2解析対象集団から除外						
HPV 6型	1,177	1,169	2,346			
HPV 11型	1,177	1,169	2,346			
HPV 16型	1,499	1,499	2,998			
HPV 18型	676	649	1,325			
HPV 31型	509	477	986			
HPV 33型	287	268	555			
HPV 35型	243	220	463			
HPV 39型	508	496	1,004			
HPV 45型	300	323	623			
HPV 51型	792	724	1,516			
HPV 52型	620	570	1,190			
HPV 56型	791	776	1,567			
HPV 58型	408	429	837			
HPV 59型	423	423	846			
他のHPV型	1,350	1,376	2,726			
MITT-2解析対象集団に含まれる						
HPV 6型	7,622	7,631	15,253			

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 14 HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析対象集団 (MITT-2解析対象集団)
の被験者の内訳（その2）
(013試験及び015試験の併合)

	V501群 (N=8,810)	プラセボ群 (N=8,812)	合計 (N=17,622)	除外カテゴリーが適応されるHPV型		
				6、11、16、18	31、33、35、39、 45、51、52、56、 58、59	その他すべての HPV型
HPV 11型	7,622	7,631	15,253			
HPV 16型	7,300	7,301	14,601			
HPV 18型	8,123	8,151	16,274			
HPV 31型	8,290	8,323	16,613			
HPV 33型	8,512	8,532	17,044			
HPV 35型	8,556	8,580	17,136			
HPV 39型	8,291	8,304	16,595			
HPV 45型	8,499	8,477	16,976			
HPV 51型	8,007	8,076	16,083			
HPV 52型	8,179	8,230	16,409			
HPV 56型	8,008	8,024	16,032			
HPV 58型	8,391	8,371	16,762			
HPV 59型	8,376	8,377	16,753			
他のHPV型	7,460	7,436	14,896			
除外理由 [‡]						
Day 1の血清検体又は結果を紛失	9	9	18	x		
Day 1の血清検体採取日が規定期限日を超えている	11	5	16	x		
Day 1のスワブ検体又は検査結果を紛失	321	301	622	x	x	
Day 1のスワブ検体採取日が規定期限日を超えている	3	3	6	x	x	

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 14 HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析対象集団 (MITT-2解析対象集団)
の被験者の内訳 （その3）
(013試験及び015試験の併合)

	V501群 (N=8,810)	プラセボ群 (N=8,812)	合計 (N=17,622)	除外カテゴリーが適応されるHPV型		
				6、11、16、18	31、33、35、39、 45、51、52、56、 58、59	その他すべての HPV型
Day 1に以下に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性						
HPV 6型	940	938	1,878	x		
HPV 11型	223	216	439	x		
HPV 16型	1,389	1,403	2,792	x		
HPV 18型	560	556	1,116	x		
HPV 31型	394	387	781		x	
HPV 33型	183	175	358		x	
HPV 35型	137	133	270		x	
HPV 39型	396	402	798		x	
HPV 45型	192	226	418		x	
HPV 51型	655	614	1,269		x	
HPV 52型	505	481	986		x	
HPV 56型	674	661	1,335		x	

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 14 HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析対象集団 (MITT-2解析対象集団) の被験者の内訳（その4）
(013試験及び015試験の併合)

	V501群 (N=8,810)	プラセボ群 (N=8,812)	合計 (N=17,622)	除外カテゴリーが適応されるHPV型		
				6、11、16、18	31、33、35、39、 45、51、52、56、 58、59	その他すべての HPV型
HPV 58型	301	342	643		x	
HPV 59型	315	326	641		x	
Day 1のPapテスト結果紛失	380	421	801			x
Day 1のPapテスト結果異常	970	955	1,925			x
†一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析集団から除外された。 ‡適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみカウントしている。1人の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。 HPV 6型、11型、16型及び18型に対して、血清抗体反応陽性及び PCR 陽性を含む。HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型に対して PCR 陽性のみを含む。005試験 は、HPV 16型以外の型の Day 1 血清データに起因しない。 N = 無作為割り付けされた被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応、MITT = Modified intention to treat、Pap = パパニコロー、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌。						

[資料5.3.5.3.9: R2052]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 15 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する
有効性解析の解析対象集団の被験者の内訳（その1）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）

	HPV L1 VLP ワクチン群 [†] (N=10,291)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,583)	除外カテゴリーが 適応される集団	
				PPE	MITT2
少なくとも1回の接種を受けた被験者数 [‡]	10,268	10,273	20,541		
PPE解析対象集団から除外					
HPV 16型	2,813	3,008	5,821		
HPV 18型 [§]	1,625	1,694	3,319		
PPE解析対象集団に含まれる					
HPV 16型	7,455	7,265	14,720		
HPV 18型 [§]	7,450	7,381	14,831		
除外理由					
治験実施計画書からの逸脱	538	565	1,103	x	
間違って無作為化された	10	7	17	x	
すでに他の臨床試験に参加していた	0	2	2	x	
2回以上登録された	2	0	2	x	
間違った治験薬又は用量の接種を受けた	33	33	66	x	
治験薬以外の接種を受けた [¶]	111	102	213	x	
免疫抑制薬、IgG 又は血液製剤の接種を受けた	93	100	193	x	
免疫障害の既往	6	7	13	x	
尖圭コンジローマの既往又はDay 1に尖圭コンジローマを発生 [#]	2	3	5	x	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 15 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する
有効性解析の解析対象集団の被験者の内訳（その2）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）

	HPV L1 VLP ワクチン群† (N=10,291)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,583)	除外カテゴリーが 適応される集団	
				PPE	MITT2
Month 7のswab検体が規定期限日を超えている††	193	201	394	x	
規定されたワクチン保管温度からの逸脱	40	38	78	x	
一連のワクチン接種が12ヵ月以内に完了しなかった ††	75	95	170	x	
試験前に子宮頸部切除手術	3	0	3	x	
臀部に接種を受けた被験者	0	1	1	x	
二つの頸部を持つ被験者	2	1	3	x	
早期に非盲検化された被験者	6	2	8	x	
2回目又は3回目接種を受けなかった	436	383	819	x	
Day 1の血清検体又は検査結果紛失	9	9	18	x	x
Day 1の血清検体が規定期限日を超えている	15	7	22	x	x
Day 1のswab検体又は検査結果紛失	188	146	334	x	x
Day 1のswab検体が規定期限日を超えている	3	4	7	x	x
Month 7のswab検体又は検査結果紛失 ††	267	217	484	x	
HPV 16型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性**					
Day 1	1,648	1,677	3,325		x
Month 7以前	1,763	2,027	3,790	x	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 15 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS、子宮頸癌に対する
有効性解析の解析対象集団の被験者の内訳（その3）
（005試験、007試験、013試験及び015試験の併合）

	HPV L1 VLP ワクチン群 [†] (N=10,291)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,583)	除外カテゴリーが 適応される集団	
				PPE	MITT2
HPV 18型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 ^{§ ‡‡}					
Day 1	574	572	1,146		x
Month 7以前	653	774	1,427	x	

[†] HPV L1 VLPワクチン群は、1価HPV 16型L1 VLP ワクチン又はV501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。
[‡] 一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析集団から除外された。
[§] 005試験は、HPV 18型に関連した評価項目の解析に寄与しないため計算に含まれない。
^{||} 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみカウントしている。1人の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。
[¶] ワクチン接種日の21日前又は14日後以内に接種された生ワクチン又はワクチン接種日の14日以内に接種を受けた不活性化又は組換えワクチンを含む。
[#] 013試験のみに適応される。
^{††} 全3回の接種を受けた被験者。
^{‡‡} Day 1に、血清抗体反応陽性又はPCR陽性を含む。Day 1後は、PCR陽性のみを含む。それぞれのHPV型の解析対象集団のみに適応する。
N = 無作為割り付けされた被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、MITT = Modified intention to treat、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子、IgG = Immunoglobulin G。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

表2.7.3C: 16 有効性解析対象集団の被験者の内訳（その1）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

	V501群 (N=9,087)	プラセボ群 (N=9,087)	合計 (N=18,174)	除外カテゴリーが 適応される集団	
	n	n	n	PPE	MITT-2
少なくとも1回の接種を受けた被験者数 [†]	9,075	9,075	18,150		
PPE解析対象集団から除外					
HPV 6型及び11型	2,109	2,187	4,296		
HPV 16型	2,388	2,575	4,963		
HPV 18型	1,625	1,694	3,319		
PPE解析対象集団に含まれる					
HPV 6型及び11型	6,966	6,888	13,854		
HPV 16型	6,687	6,500	13,187		
HPV 18型	7,450	7,381	14,831		
除外理由 [‡]					
治験実施計画書からの逸脱	583	570	1,153	x	
間違って無作為化された	7	4	11	x	
すでに他の臨床試験に参加していた	0	1	1	x	
2回以上登録された	1	0	1	x	
間違った治験薬又は用量の接種を受けた	29	25	54	x	
不完全な一連のワクチン接種	262	238	500	x	
治験薬以外の接種を受けた [§]	96	86	182	x	
免疫抑制薬、IgG 又は血液製剤の接種を受けた	89	88	177	x	
免疫障害の既往	6	7	13	x	
尖圭コンジローマの既往又はDay 1に尖圭コンジローマを発生	2	3	5	x	
規定されたワクチン保管温度からの逸脱	40	38	78	x	
一連のワクチン接種が12ヵ月以内に完了しなかった [#]	75	95	170	x	
試験前に子宮頸部切除手術	3	0	3	x	
臀部に接種を受けた被験者	0	1	1	x	
二つの頸部を持つ被験者	2	1	3	x	
早期に非盲検化された被験者	5	1	6	x	
Day 1の血清検体又は検査結果を紛失	9	9	18	x	x
Day 1の血清検体採取日が規定期限日を超えている	12	5	17	x	x
Day 1のスワブ検体又は検査結果を紛失	176	142	318	x	x
Day 1のスワブ検体採取日が規定期限日を超えている	3	3	6	x	x

表2.7.3C: 16 有効性解析対象集団の被験者の内訳（その2）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

	V501群 (N=9,087)	プラセボ群 (N=9,087)	合計 (N=18,174)	除外カテゴリーが 適応される集団	
	n	n	n	PPE	MITT-2
Month 3のスワブ検体又は検査結果を紛失	148	170	318	x	
Month 7のスワブ検体又は検査結果を紛失 [†]	232	202	434	x	
Month 7のスワブ検体採取日が規定期限日を超えている [†]	170	188	358	x	
HPV 6型又は11型陽性 [#]					
Day 1	1,092	1,101	2,193		x
Month 7以前	1,212	1,336	2,548	x	
HPV 16型陽性 [#]					
Day 1	1,433	1,445	2,878		x
Month 7以前	1,530	1,750	3,280	x	
HPV 18型陽性 [#]					
Day 1	574	572	1,146		x
Month 7以前	653	774	1,427	x	

[†]一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析集団から除外された。
[‡]適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみカウントしている。1人の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。
[§]ワクチン接種日の21日前又は14日後以内に接種された生ワクチン又はワクチン接種日の14日以内に接種された不活性化又は組換えワクチンを含む。
^{||}013試験のみに適応する。
^{††}全3回の接種を受けた被験者。
[#]それぞれの HPV 型の解析対象集団のみに適応する。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為化割付けされた被験者数。
n = それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数。
HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、IgG = Immunoglobulin G。

[資料5.3.5.3.10: R2053]

3.1.3 被験者の主要なベースライン特性

V501有効性試験全体を代表する007試験、013試験及び015試験の併合データセットについて、HPV ワクチンの有効性評価に関連のある主要な被験者特性を接種群別に[表2.7.3C: 17]に要約する。海外初回申請以降、007試験、013試験及び015試験の併合データセットに追加された被験者はいない。

海外初回申請資料に記したように、表に挙げたベースラインの被験者特性に関して両接種群はおおむねバランスが取れていた。

試験集団の平均年齢は20歳であった。したがって、試験集団は HPV 感染リスクが最も高い年齢層の若年者で構成され、試験集団には多様な人種が含まれていた。

被験者は概して性的に活動的であり、22.5%の被験者が妊娠歴ありと報告した。クラミジア感染症及び淋菌の感染率は、先進国の成人期初期の一般集団におけるそれらの感染率とおおむね等しかった。

ある程度の被験者で、HPV への過去の曝露又は進行中の HPV 感染が組入れ時に認められた。組入れ時点で、被験者の11.5%で Pap テスト異常結果が得られ、1つ以上の V501に含まれる1つ以

上の HPV 型に対して被験者の19.7%が血清抗体反応陽性を、14.7%が PCR 陽性を示した。

表2.7.3C: 17 ベースライン時の被験者特性（その1）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501群 (N=9,087)	プラセボ群 (N=9,087)	合計 (N=18,174)
年齢			
平均	20.0	20.0	20.0
標準偏差	2.0	2.0	2.0
中央値	20	20	20
分布	15～26	13～26	13～26
人種 - m/n (%)			
アジア人	309/9,087 (3.4%)	311/9,087 (3.4%)	620/18,174 (3.4%)
黒人	332/9,087 (3.7%)	412/9,087 (4.5%)	744/18,174 (4.1%)
ヒスパニック系アメリカ人	1,136/9,087 (12.5%)	1,143/9,087 (12.6%)	2,279/18,174 (12.5%)
アメリカ先住民	13/9,087 (0.1%)	12/9,087 (0.1%)	25/18,174 (0.1%)
白人	6,400/9,087 (70.4%)	6,322/9,087 (69.6%)	12,722/18,174 (70.0%)
その他	897/9,087 (9.9%)	887/9,087 (9.8%)	1,784/18,174 (9.8%)
組入れ時の生涯の性交渉の相手の人数-m/n (%)			
0（未経験者）	517/9,087 (5.7%)	561/9,087 (6.2%)	1,078/18,174 (5.9%)
1	2,929/9,087 (32.2%)	2,938/9,087 (32.3%)	5,867/18,174 (32.3%)
2	2,210/9,087 (24.3%)	2,224/9,087 (24.5%)	4,434/18,174 (24.4%)
3	1,798/9,087 (19.8%)	1,754/9,087 (19.3%)	3,552/18,174 (19.5%)
4	1,519/9,087 (16.7%)	1,477/9,087 (16.3%)	2,996/18,174 (16.5%)
5名以上	111/9,087 (1.2%)	128/9,087 (1.4%)	239/18,174 (1.3%)
不明	3/9,087 (0.0%)	5/9,087 (0.1%)	8/18,174 (0.0%)
試験開始6ヵ月前の新たな性交渉の相手数（未経験者でない）-m/n (%)			
0	5,990/8,570 (69.9%)	5,881/8,526 (69.0%)	11,871/17,096 (69.4%)
1	2,196/8,570 (25.6%)	2,231/8,526 (26.2%)	4,427/17,096 (25.9%)
2	307/8,570 (3.6%)	317/8,526 (3.7%)	624/17,096 (3.6%)
3	50/8,570 (0.6%)	64/8,526 (0.8%)	114/17,096 (0.7%)
4	12/8,570 (0.1%)	16/8,526 (0.2%)	28/17,096 (0.2%)
5人以上	11/8,570 (0.1%)	13/8,526 (0.2%)	24/17,096 (0.1%)
不明	4/8,570 (0.0%)	4/8,526 (0.0%)	8/17,096 (0.0%)

表2.7.3C: 17 ベースライン時の被験者特性（その2）

（007試験、013試験及び015試験の併合）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501群 (N=9,087)	プラセボ群 (N=9,087)	合計 (N=18,174)
性感染症の病歴 - m/n (%)			
クラミジア感染症	379/8,939 (4.2%)	367/8,915 (4.1%)	746/17,854 (4.2%)
淋病	35/6,764 (0.5%)	23/6,742 (0.3%)	58/13,506 (0.4%)
妊娠歴 - m/n (%)			
妊娠歴	2,057/9,087 (22.6%)	2,041/9,087 (22.5%)	4,098/18,174 (22.5%)
Day 1のPap状況 - m/n (%)			
試験前又はDay 1にASC-US 又はそれ以上	1,011/8,694 (11.6%)	988/8,658 (11.4%)	1,999/17,352 (11.5%)
Day 1のPCR状況 - m/n (%)			
HPV 6型、11型、16型及び 18型陽性	1,329/8,983 (14.8%)	1,317/8,996 (14.6%)	2,646/17,979 (14.7%)
HPV 6型陽性	372/8,962 (4.2%)	348/8,976 (3.9%)	720/17,938 (4.0%)
HPV 11型陽性	66/8,978 (0.7%)	55/8,991 (0.6%)	121/17,969 (0.7%)
HPV 16型陽性	781/8,932 (8.7%)	783/8,966 (8.7%)	1,564/17,898 (8.7%)
HPV 18型陽性	317/8,969 (3.5%)	323/8,985 (3.6%)	640/17,954 (3.6%)
Day 1の血清状況 - m/n (%)			
HPV 6型、11型、16型及び 18型抗体反応陽性	1,792/9,067 (19.8%)	1,788/9,066 (19.7%)	3,580/18,133 (19.7%)
HPV 6型抗体反応陽性	738/9,067 (8.1%)	745/9,066 (8.2%)	1,483/18,133 (8.2%)
HPV 11型抗体反応陽性	189/9,066 (2.1%)	187/9,066 (2.1%)	376/18,132 (2.1%)
HPV 16型抗体反応陽性	1,001/9,067 (11.0%)	1,037/9,066 (11.4%)	2,038/18,133 (11.2%)
HPV 18型抗体反応陽性	332/9,066 (3.7%)	338/9,066 (3.7%)	670/18,132 (3.7%)
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けられた被験者数。 n = Day 1の特定の特性の関連した評価方法に関する結果が不明でない被験者数。 m = Day 1の特定の特性の関連した評価方法に関して陽性である被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、Pap = パパニコロー。			

[資料5.3.5.3.10: R2053]

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

V501の公衆衛生上のベネフィットは、子宮頸部の前癌病変又は癌の総発生率（すなわち、原因となった HPV 型を問わない）に V501が及ぼす効果、並びに子宮頸癌スクリーニング及び HPV に関連した性器周辺部病変の治療（例えば、Pap テスト異常の総発生率、コルポスコピー、生検又は根治療法の総施行率など）に関わる身体的損害、精神的苦痛、医療コストに V501が及ぼす効果から評価される。

子宮頸部前癌病変又は子宮頸癌の総発生率（すなわち、原因となった HPV 型を問わない）に対する V501の効果は、V501に含まれる HPV 型に起因する子宮頸部病変に対する V501の予防効果、V501に含まれない HPV 型に起因する子宮頸部病変に対する V501の予防効果、Day 1に既に存在した HPV 感染に対する V501の効果及び HPV 型の交代現象に及ぼす V501の影響（もしあれば）

の総和になる。

本海外適応拡大申請の申請資料に提示する種々の解析では、子宮頸部 HPV 疾患を構成する上記の各要素に V501が与える効果を検討し、それらの結果を主たる解析において統合する。これは、V501が CIN 2/3又は AIS の総発生率を低下させ、それによって子宮頸癌の総発生リスクを低下させるかどうかを評価したものであり、本海外適応拡大申請の基盤となるものである。

予防効果（V501に含まれる HPV 型） V501の有効性に関する主要解析は、V501に含まれる HPV 型による子宮頸部病変に対する V501の予防効果の評価を中心とする。第Ⅲ相試験プログラムの主要評価項目は次の2つであった。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率

これらの評価項目に対する V501の効果は、海外初回申請資料に提示した解析で検討された。HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する海外初回申請資料に提示した結果について、013試験及び015試験の約1年分の追跡データを加えて更新した結果をそれぞれ[2.7.3C.3.2.1項]及び[2.7.3C.3.2.2項]に示す。更新された解析結果は、V501の予防効果が依然として高いこと及び一般集団（接種開始時に HPV に感染している被験者を含む）における V501のベネフィットが、追跡期間が長くなるにつれて大きくなることを示している。

治療効果 V501は予防的 HPV ワクチンであるが、その接種候補者には、接種開始時にワクチンに含まれる HPV 型に既に感染している女性や、それらの HPV 型への感染が接種開始前に除去された被験者も含まれる。[2.7.3C.3.2.3項]に示す解析は、これらの特殊集団における V501の効果を評価するために実施された。

クロスプロテクション ワクチンに含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型の感染は、多くの子宮頸部 HPV 疾患と関連している。V501に対する免疫応答が多クローン性であることからして、V501の予防的接種がワクチンに含まれないこれらの近縁 HPV 型による感染又は子宮頸部病変を防ぐという考えには生物学的整合性がある。クロスプロテクションの効果に関する事前に定めた解析を[2.7.3C.3.2.4項]に要約する。解析の結果、V501の予防的接種が、HPV 16型の近縁 HPV 型並びに HPV 56型及び59型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率を低下させることが明らかになった。これらの HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する効果は、接種開始時に HPV に感染していた女性を含む一般集団でも観察された。

HPV 型の交代現象 V501は一般的な HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の予防に極めて有効であるため、ワクチンの標的でない HPV 型の感染の増加（ウイルス型の交代現象）につながるのではないかと懸念が提起されていた。この問題を検討した解析を[2.7.3C.3.2.5項]に要約する。解析の結果、V501の接種は HPV 型の交代現象をもたらさないことが

示された。

総括—全体としての効果 [2.7.3C.3.2.1項]～[2.7.3C.3.2.5項]に示す解析は、子宮頸部 HPV 疾患を構成する種々の要素に V501が及ぼす効果を評価したものであるが、最後に、それらの結果を本海外適応拡大申請の最重要の解析において統合する。これは、V501が子宮頸癌の総発生率に及ぼす効果を（CIN 2/3又は AIS を代替指標として）十分に評価したものである[2.7.3C.3.2.6項]。また、子宮頸部 HPV 疾患の総発生率に対する V501の効果を検討した解析も提示する。解析の結果、V501の予防的接種は、子宮頸癌の発生、子宮頸部 HPV 疾患の発生、Pap テスト異常結果の出現及び子宮頸部の侵襲性処置（コルポスコピー下生検又は根治療法）の実施、といったリスクを低下させることが示された。これらの項目のすべてにおいて、V501の効果は接種開始時に HPV に感染していた女性を含む一般集団でも観察された。

3.2.1 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対する効果

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する V501の効果について、更新された解析結果の包括的な報告を[資料5.3.5.3.8: R2051]に示す。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果を、PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。HPV 16型及び18型に関連した評価項目に関する PPE 解析に含まれるには、解析対象の HPV 型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ Month 7まで PCR 陰性（スワブ及び生検検体において）である必要があった。PPE 解析対象集団において、イベント発生例のカウントは Month 7より後になされた。MITT-2解析対象集団には、ワクチンに含まれる解析対象の HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）を示し、接種を1回以上受け、1回目接種後1ヵ月より後の追跡来院が1回でもなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベント発生例のカウントは Day 1から30日後以降になされた。MITT-3解析対象集団には、最初の血清検査結果及び PCR 結果に関係なく、接種を1回以上受け、1回目接種1ヵ月後以降の追跡来院が1回でもなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベント発生例のカウントは Day 1から30日後以降になされた。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果について、全試験を併合した解析及び試験ごとの解析の結果を[表2.7.3C: 18]に示す。[表2.7.3C: 19]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果を疾患の重症度別に解析した結果である。[表2.7.3C: 20]は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果を HPV 型別に解析した結果である。

予防効果 PPE 解析対象集団において、この評価項目に対して認められた HPV L1 VLP ワクチンの効果は4つの試験全体で99%（95% CI : 93, 100%）であり、V501又はその開発初期の製造プロセスで製造された HPV 16型 L1 VLP ワクチンが HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌を防ぐのに有効であるという結論が支持された。PPE 解析対象集団の HPV L1 VLP ワクチン

ン群に唯一生じた HPV 16型に関連した CIN 3の症例については[2.7.3C.2.4項]で述べられている。

MITT-2解析対象集団における HPV L1 VLP ワクチンの効果は98% (95% CI: 93, 100%) であり、PPE 解析対象集団における主要解析結果を支持するものであった。MITT-2解析対象集団が PPE 解析対象集団と異なる大きな点は、ワクチン接種期中に HPV 16型及び18型に感染した被験者を含むことである。PPE 解析対象集団に比べると、MITT-2解析対象集団では HPV 16型に関連した CIN 2/3 の症例が2例多く HPV L1 VLP ワクチン群に含まれ、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の症例が36例多くプラセボ群に含まれた。海外初回申請資料では、MITT-2解析対象集団におけるワクチンの効果は99% (95% CI: 93, 100%) であった。したがって、今回の解析の結果は、追加された1年の追跡期間を通して HPV L1 VLP ワクチンの効果が維持されることを強く示している。

この複合評価項目を疾患の重症度別にみた各要素についても、HPV L1 VLP ワクチンの高い効果が認められた。注目すべきことに、MITT-2解析対象集団において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 3並びに HPV 16型及び18型に関連した AIS に対する効果はそれぞれ97.3 % (95% CI: 90.0, 99.7%) 及び100.0% (95% CI: 55.3, 100.0%) であった。この2つはそれぞれ、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸部扁平上皮癌及び子宮頸部腺癌の直前の前癌病変である。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団では、HPV 16型に関連した評価項目と18型に関連した評価項目とで同等の高い効果が認められた。

要約すると、ここで提示したデータは海外初回申請資料の次の結論を裏付けている。V501又はその開発初期の製造プロセスで製造された HPV 16型 L1 VLP ワクチンの予防的接種は、(1) 3回の接種をすべて受け、ワクチン接種期間を通じてワクチンに含まれる HPV 型に未感染のままでいる女性において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。(2) 接種開始前に HPV 16型及び18型に未感染の女性において、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を大幅に低下させ、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを大きく低下させる。V501の HPV 16型成分と18型成分の効果は同等であった。V501又はその開発初期の製造プロセスで製造された HPV 16型 L1 VLP ワクチンの効果は、3回接種の実施期間中から認められた。

一般集団における効果 組入れ時に HPV 16型及び18型に感染している被験者を含む MITT-3解析対象集団では、追跡期間が海外初回申請から1年延長した結果、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率に対するワクチンの効果が増加した。

[表2.7.3C: 21]は、海外初回申請と本海外適応拡大申請とで有効性の結果を比べたものである。海外初回申請の土台となったデータベースの解析以降、V501群には20例、プラセボ群には54例のイベント発生例が新たに認められた。V501群の新規症例はほぼすべてが、過去の HPV 曝露が認められ、ワクチンの効果がさほど期待できない被験者に生じた。一方、プラセボ群の新規症例のほとんどは、過去の HPV 曝露が認められない被験者に生じた。

HPV 16型に関連した CIN 2/3又は AIS に対するワクチンの効果の95% CI の下限は28%であり、HPV 18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対するワクチンの効果の95% CI の下限は59%であった[表

[2.7.3C: 20](#)]. HPV 16型は HPV 18型より有病率が高いために、HPV 16型に対して Day 1に血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示し、HPV 16型に関連した CIN 2/3又は AIS を生じた被験者が両群とも多くなった。その結果、HPV 16型に対する効果は HPV 18型に比較して低くなった。

[[図2.7.3C: 2](#)]は、MITT-3解析対象集団における HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生と時間との関係を示したものである。海外初回申請資料に述べたように、追跡期間早期に認められたイベント発生例数はワクチン群とプラセボ群とで同等であった。それらの症例は、接種開始時に存在した HPV 16型及び18型の感染によるものであった。時間の経過に伴って、プラセボ群では一定の速度でイベント発生が増え続けたのに対し、ワクチン群でのイベントの発生は少なくなっていた。

総括すると、ここで提示したデータは、海外初回申請資料の結論、すなわち、思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501（又はその開発初期の製造プロセスで製造された HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを低下させるという結論を一層強固にするものであった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 18 治験実施計画書別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する
V501又は HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性解析
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)
(海外初回申請資料の[表2.7.3A: 29]の更新版)

試験集団	HPV L1 VLPワクチン群† (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI‡
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
PPE										
併合試験	8,492	1	21,108.0	0.0	8,462	85	20,877.7	0.4	98.8	(93.3, 100.0)
005試験	755	0	2,471.9	0.0	750	12	2,393.9	0.5	100.0	(65.1, 100.0)
007試験	231	0	554.4	0.0	230	1	546.6	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)
013試験	2,201	0	5,297.1	0.0	2,222	30	5,314.3	0.6	100.0	(86.9, 100.0)
015試験	5,305	1	12,784.6	0.0	5,260	42	12,622.9	0.3	97.6	(86.2, 99.9)
MITT-2										
併合試験	9,344	3	27,459.5	0.0	9,400	121	27,441.7	0.4	97.5	(92.6, 99.5)
005試験	834	0	3,044.0	0.0	843	16	3,013.5	0.5	100.0	(74.3, 100.0)
007試験	254	0	707.4	0.0	253	2	693.5	0.3	100.0	(<0.0, 100.0)
013試験	2,518	0	7,192.8	0.0	2,538	41	7,187.7	0.6	100.0	(90.6, 100.0)
015試験	5,738	3	16,515.4	0.0	5,766	62	16,547.0	0.4	95.2	(85.2, 99.0)
MITT-3										
併合試験	9,834	142	28,826.1	0.5	9,897	255	28,866.5	0.9	44.3	(31.4, 55.0)
005試験	1,017	5	3,640.3	0.1	1,050	23	3,699.9	0.6	77.9	(40.6, 93.4)
007試験	260	2	722.5	0.3	262	7	715.6	1.0	71.7	(<0.0, 97.1)
013試験	2,607	52	7,405.4	0.7	2,611	77	7,360.9	1.0	32.9	(3.3, 53.7)
015試験	5,950	83	17,058.0	0.5	5,974	148	17,090.1	0.9	43.8	(26.0, 57.6)

† HPV L1 VLP ワクチン群は、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン又は V501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。

‡ 併合試験においては、信頼区間は試験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Month 7以降少なくとも1回の追跡調査のため来院した、PPE 解析対象集団の被験者。Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2解析対象集団及びMITT-3 解析対象集団の被験者。

AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子

[資料5.3.5.3.8: R2051]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 19 重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)
(海外初回申請資料の[表2.7.3A: 30]の更新版)

試験集団 HPV 16型及び18型に関連し たCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	HPV L1 VLP ワクチン群 [†] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
PPE										
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,492	1	21,108.0	0.0	8,462	85	20,877.7	0.4	98.8	(93.3, 100.0)
CIN 2	8,492	0	21,108.1	0.0	8,462	56	20,883.9	0.3	100.0	(93.3, 100.0)
CIN 3	8,492	1	21,108.0	0.0	8,462	51	20,887.2	0.2	98.1	(88.7, 100.0)
AIS	8,492	0	21,108.1	0.0	8,462	7	20,891.9	0.0	100.0	(30.5, 100.0)
子宮頸癌	8,492	0	21,108.1	0.0	8,462	0	20,893.0	0.0	NA	NA
MITT-2										
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	9,344	3	27,459.5	0.0	9,400	121	27,441.7	0.4	97.5	(92.6, 99.5)
CIN 2	9,344	1	27,459.7	0.0	9,400	77	27,451.1	0.3	98.7	(92.5, 100.0)
CIN 3	9,344	2	27,459.5	0.0	9,400	75	27,457.1	0.3	97.3	(90.0, 99.7)
AIS	9,344	0	27,459.7	0.0	9,400	10	27,464.8	0.0	100.0	(55.3, 100.0)
子宮頸癌	9,344	0	27,459.7	0.0	9,400	0	27,466.2	0.0	NA	NA
MITT-3										
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	9,834	142	28,826.1	0.5	9,897	255	28,866.5	0.9	44.3	(31.4, 55.0)
CIN 2	9,834	81	28,848.7	0.3	9,897	163	28,892.6	0.6	50.3	(34.8, 62.4)
CIN 3	9,834	99	28,850.6	0.3	9,897	162	28,905.7	0.6	38.9	(21.0, 52.9)
AIS	9,834	6	28,873.8	0.0	9,897	13	28,930.5	0.0	53.9	(-30.0, 85.6)
子宮頸癌	9,834	0	28,875.8	0.0	9,897	0	28,932.2	0.0	NA	NA

[†] HPV L1 VLP ワクチン群は、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン又は V501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。

N = 該当するワクチン接種群に無作為割り付けられた被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した PPE 解析対象集団内の被験者。Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2解析対象集団及びMITT-3 解析対象集団内の被験者。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出してない。

AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子

[資料5.3.5.3.8: R2051]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 20 HPV の型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)
(海外初回申請資料の[表2.7.3A: 31]の更新版)

試験集団 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	HPV L1 VLPワクチン群† (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
PPE										
HPV 16型	7,401	1	18,580.5	0.0	7,203	73	18,005.0	0.4	98.7	(92.4, 100.0)
HPV 18型‡	7,381	0	17,792.4	0.0	7,314	18	17,551.8	0.1	100.0	(77.5, 100.0)
MITT-2										
HPV 16型	8,162	3	24,262.8	0.0	8,195	103	24,189.1	0.4	97.1	(91.3, 99.4)
HPV 18型‡	8,147	0	23,393.0	0.0	8,204	25	23,452.9	0.1	100.0	(84.1, 100.0)
MITT-3										
HPV 16型	9,834	134	28,830.2	0.5	9,897	232	28,876.7	0.8	42.2	(28.2, 53.6)
HPV 18型‡	8,817	8	25,231.0	0.0	8,847	42	25,211.2	0.2	81.0	(59.0, 92.3)
† HPV L1 VLP ワクチン群は、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン又は V501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。 ‡005試験における被験者は、HPV 18型に関連する評価項目解析に寄与しない。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した PPE 解析対象集団の被験者。Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2解析対象集団及びMITT-3 解析対象集団の被験者。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PPE = Per-Protocol Efficacy、VLP = ウイルス様粒子										

[資料5.3.5.3.8: R2051]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 21 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する海外初回申請と海外適応拡大申請の結果の比較
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合ーMITT-3解析対象集団)

評価項目	試験期間	評価項目を発生した被験者数		予防効果 (95% CI)
		V501群	プラセボ群	
HPV 16型及び18型に 関連した CIN 2/3、 AIS 又は子宮頸癌	海外初回申請データベース	122	201	39.0 (23.3, 51.7)
	海外初回申請以降の新たな症例	20	54	--
	全体	142	255	44.3 (31.4, 55.0)
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間				

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.24: R1164]、[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.1.14: R2050]、[資料5.3.5.3.8: R2051]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

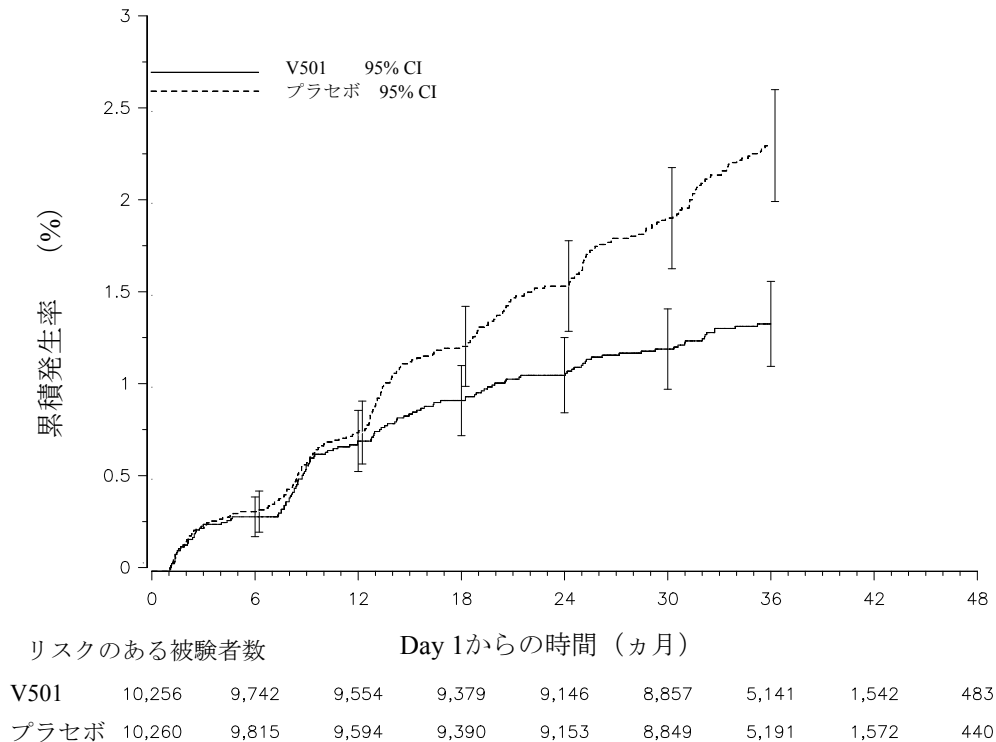


図2.7.3C: 2 HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生までの時間の解析
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合－MITT-3解析対象集団)

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat

[資料5.3.5.3.8: R2051]

3.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌に対する効果

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する効果を、PPE解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団においては、

HPV 6型及び11型に関連した評価項目について、有効性解析に含まれるためには、適切な時点で HPV 6型及び11型に対して血清抗体反応陰性かつ HPV 6型及び11型に対して PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）である必要があった。この要件は、HPV 6型と11型の L1たん白質の高い相同性（アミノ酸レベルで92%）を反映したものである。

HPV 16型及び18型に関連した評価項目に関する有効性解析に含まれるには、解析対象の HPV 型に対して血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性（スワブ及び生検組織において）であることが要件であった。

PPE 解析の対象者は、当該 HPV 型に対してベースライン時に血清抗体反応陰性、かつ Month 7

まで PCR 陰性を示す必要があった。イベントのカウントは Month 7 後よりなされた。

MITT-2解析対象集団には、ワクチンに含まれる当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性（スワブ及び採取した場合は生検検体において）を示し、接種を1回以上受け、1回目接種1ヵ月後以降の追跡来院が1回でもなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベントのカウントは Day 1から30日後以降になされた。

MITT-3解析対象集団には、最初の血清検査結果及びPCR 結果に関係なく、接種を1回以上受け、1回目接種1ヵ月後以降の追跡来院が1回でもなされたすべての被験者が含まれた。この集団では、イベントのカウントは Day 1から30日後以降になされた。MITT-2解析対象集団と異なり、MITT-3解析対象集団には、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた又はワクチンに含まれる HPV 型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者も含まれた。MITT-3解析対象集団を対象とする有効性解析は、ワクチンの疾患予防効果と治療効果の混合を評価するものであった。

子宮頸癌の症例は発見されなかった。そこで、ここでの評価項目は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率として表す。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果について、全試験を併合した解析及び試験ごとの解析の結果を[表2.7.3C: 22]に示す。[表2.7.3C: 23]は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果を疾患の重症度別に解析した結果である。[表2.7.3C: 24]は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果を HPV 型別に解析した結果である。

予防効果 PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率に対する V501の効果は96%（95% CI：91, 99%）であった。海外初回申請資料では、この効果は95%（95% CI：87, 99%）であった。

MITT-2解析対象集団では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率に対する V501の効果は95%（95% CI：90, 97%）であった。この推定値は、海外初回申請資料で報告した推定値の94%（95% CI：88, 97%）と同等であった。

ワクチンの効果はMITT-2解析対象集団と PPE 解析対象集団とでおおむね同等であった。MITT-2解析対象集団は PPE 解析対象集団と比較して、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS を1つ以上発現した被験者数が、V501群では6例、プラセボ群では71例多かった。MITT-2解析対象集団が PPE 解析対象集団と異なる主な2つの点は、(1) ワクチン接種中にワクチンに含まれる HPV 型に感染した被験者、(2) 治験実施計画書の重大な違反があった被験者を含むことである。V501の効果が MITT-2解析対象集団と PPE 解析対象集団とで同等であったことから、V501の効果が治験実施計画書違反に影響されなかったこと及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の効果が3回接種の実施期間中から現れたことが認められた。

MITT-2解析対象集団のプラセボ群において、約3年の追跡期間を通じた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の累積発生率は2.7%であった。この評価項目の発生リスクは、プラセボ群の40人に1人の割合から、V501群では719人に1人の割合に低下した。

海外初回申請以降、PPE 解析対象集団の V501群では HPV 18型に関連した CIN 1が1例新規に発

生し、HPV 16型に関連した CIN 3が1例報告された。この HPV 16型に関連した症例については[2.7.3C.2.4項]で述べられている。HPV 18型に関連した CIN 1が新規に発生した被験者は、組入れ時に HPV 56型の感染が認められ、試験を通して感染が持続しており、子宮頸部病変の診断（診断的生検による検体は HPV 56型陽性）を受けて LEEP を施行された。LEEP で得られた検体は HPV 56型に陽性を示したが、1検体は HPV 18型にも陽性を示した。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に関して、V501の効果はワクチンに含まれるすべての HPV 型について認められた。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団で認められた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の効果は、海外初回申請資料で報告されたのと同程度であった。

総括すると、ここで提示したデータは、海外初回申請資料で下された結論、すなわち、V501の予防的接種は（1）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を大幅に低下させ、（2）ワクチンに含まれる HPV 型による CIN 1の発生率を大幅に低下させるという結論を裏付けている。また、V501の予防効果は、ワクチンに含まれる各型に関して同等であることが強く示されている。最後に、V501の予防効果はその3回接種の実施期間中から認められた。

一般集団における効果 MITT-3解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を54%（95% CI：45, 61%）に減少させた。海外初回申請資料では、この発生率の減少は46%（95% CI：35, 56%）であった。

[表2.7.3C: 25]は、MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率に V501が及ぼす効果について海外初回申請と本海外適応拡大申請とを比べたものである。追加された1年の追跡期間中に、MITT-3解析対象集団では119例のイベント発生例が新たに認められ、うち22例が V501群、97例がプラセボ群であった。V501群の新規症例はほぼすべてに、過去の HPV 曝露が認められ、予防ワクチンの効果が期待できない被験者で生じた。一方、プラセボ群の新規症例のほとんどは、過去の HPV 曝露が認められない被験者に生じた。

[図2.7.3C: 3]は、MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生と時間との関係を解析したものである。V501の効果は経時的に増加した。海外初回申請資料で示したように、試験の早期にみられた CIN 1/2/3又は AIS のほとんどは、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた女性における既存の CIN 1/2/3又は AIS 若しくはそのような女性で Day 1より後に発生した CIN 1/2/3又は AIS であった。この種の症例に対して V501の効果は限られていたため、MITT-3解析対象集団における V501接種後早期の効果は小さかった。しかし、海外初回申請資料で報告したように、ベースライン時に HPV に未感染のプラセボ群被験者は、V501群の被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS を生じる率が高く、評価ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、V501群とプラセボ群との差が大きくなった。

MITT-3解析対象集団において、約3年の追跡期間を通じた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1の発生率は V501群に比べてプラセボ群の方が3倍高かった。HPV 6型、11型、16型及

び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の病変の発生リスクは、プラセボ群の37人に1人の割合から、V501群では64人に1人の割合に低下した。

[図2.7.3C: 4]は、MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3 又は AIS の発生と時間との関係を解析したものである。V501の効果は経時的に増加した。試験の早期にみられた CIN 2/3又は AIS のほとんどは、Day 1にワクチンに含まれる HPV 型に感染していた女性における既存の CIN 2/3又は AIS 若しくはそのような女性で Day 1より後に発生した CIN 2/3又は AIS であった。この種の症例に対して V501の効果は限られていたため、MITT-3解析対象集団における V501接種後早期の効果は小さかった。しかし、海外初回申請資料で報告したように、ベースライン時に HPV に未感染のプラセボ群被験者は、V501群の被験者に比べて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS を生じる率が高く、評価ポイント（推移曲線中の点）を経るごとに、V501群とプラセボ群との差が大きくなった。

[表2.7.3C: 24]は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する効果を HPV 型別に解析した結果である。HPV 6型及び11型に対する効果が高かった理由としては、尖圭コンジローマが視認できる人を組入れ対象外としたために、既存の HPV 6型及び11型に関連した CIN をもつ被験者も除外されたという可能性が考えられる。HPV 18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する効果が高かったのは、おそらく、一般集団における HPV 18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の有病率が HPV 16型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の有病率に比べて低いためであろうと考えられる。

総括すると、本海外適応拡大申請の申請資料に含まれる1年間の追跡データは、海外初回申請資料に提示したデータと同じ結論をもたらした。すなわち、思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501の接種は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させることが強く示されていた。この集団における V501の効果は、子宮頸癌スクリーニングの回を経るごとに大きくなった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 22 治験実施計画書別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（007試験、013試験、015試験の併合）
（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 26]の更新版）

試験集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
PPE										
併合試験	7,863	6	18,916.9	0.0	7,863	148	18,785.2	0.8	96.0	(91.0, 98.5)
007試験	235	0	562.2	0.0	233	3	553.9	0.5	100.0	(-138.4, 100.0)
013試験	2,241	0	5,383.8	0.0	2,258	65	5,379.3	1.2	100.0	(94.2, 100.0)
015試験	5,387	6	12,970.9	0.0	5,372	80	12,852.0	0.6	92.6	(83.1, 97.4)
MITT-2										
併合試験	8,628	12	24,708.6	0.0	8,673	219	24,653.6	0.9	94.5	(90.3, 97.2)
007試験	258	0	716.9	0.0	256	6	702.1	0.9	100.0	(16.8, 100.0)
013試験	2,557	2	7,281.3	0.0	2,573	89	7,242.5	1.2	97.8	(91.7, 99.7)
015試験	5,813	10	16,710.3	0.1	5,844	124	16,709.0	0.7	91.9	(84.7, 96.2)
MITT-3										
併合試験	8,817	192	25,112.9	0.8	8,847	414	24,971.9	1.7	53.9	(45.1, 61.3)
007試験	260	3	722.4	0.4	262	11	715.5	1.5	73.0	(-2.3, 95.2)
013試験	2,607	69	7,380.3	0.9	2,611	154	7,282.7	2.1	55.8	(40.9, 67.2)
015試験	5,950	120	17,010.1	0.7	5,974	249	16,973.7	1.5	51.9	(40.0, 61.7)
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。										
n =評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。										
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 23 重症度別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（007試験、013試験、015試験の併合）
（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 27]の更新版）

試験集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌										
PPE										
CIN 1	7,863	5	18,917.0	0.0	7,863	111	18,794.6	0.6	95.5	(89.2, 98.6)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	7,863	1	18,922.7	0.0	7,863	76	18,827.9	0.4	98.7	(92.5, 100.0)
CIN 2	7,863	0	18,922.8	0.0	7,863	51	18,832.0	0.3	100.0	(92.5, 100.0)
CIN 3	7,863	1	18,922.7	0.0	7,863	46	18,835.4	0.2	97.8	(87.3, 99.9)
AIS	7,863	0	18,922.8	0.0	7,863	7	18,837.8	0.0	100.0	(30.9, 100.0)
子宮頸癌	7,863	0	18,922.8	0.0	7,863	0	18,838.9	0.0	NA	NA
MITT-2										
CIN 1	8,628	9	24,708.8	0.0	8,673	166	24,667.0	0.7	94.6	(89.5, 97.6)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,628	3	24,717.5	0.0	8,673	108	24,737.2	0.4	97.2	(91.7, 99.4)
CIN 2	8,628	1	24,717.7	0.0	8,673	72	24,743.1	0.3	98.6	(92.0, 100.0)
CIN 3	8,628	2	24,717.5	0.0	8,673	67	24,749.9	0.3	97.0	(88.8, 99.6)
AIS	8,628	0	24,717.7	0.0	8,673	10	24,754.0	0.0	100.0	(55.3, 100.0)
子宮頸癌	8,628	0	24,717.7	0.0	8,673	0	24,755.3	0.0	NA	NA
MITT-3										
CIN 1	8,817	103	25,152.5	0.4	8,847	289	25,018.3	1.2	64.5	(55.5, 72.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,817	138	25,185.8	0.5	8,847	238	25,164.4	0.9	42.1	(28.3, 53.4)
CIN 2	8,817	78	25,208.3	0.3	8,847	156	25,188.0	0.6	50.0	(34.0, 62.4)
CIN 3	8,817	98	25,210.0	0.4	8,847	153	25,200.0	0.6	36.0	(17.0, 50.8)
AIS	8,817	6	25,233.1	0.0	8,847	13	25,222.1	0.1	53.9	(-30.1, 85.6)
子宮頸癌	8,817	0	25,235.1	0.0	8,847	0	25,223.8	0.0	NA	NA
適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることがあり得る。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、MITT = Modified intention to treat.										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 24 HPV 型別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析（007試験、013試験、015試験の併合）
（海外初回申請資料の[表2.7.3A: 28]の更新版）

試験集団 HPV型に関連したCIN 1/2/3、 AIS又は子宮頸癌	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
PPE										
HPV 6型	6,901	0	16,669.7	0.0	6,826	31	16,386.8	0.2	100.0	(87.6, 100.0)
HPV 11型	6,901	0	16,669.7	0.0	6,826	7	16,399.3	0.0	100.0	(31.7, 100.0)
HPV 16型	6,646	5	16,102.8	0.0	6,453	93	15,593.1	0.6	94.8	(87.4, 98.3)
HPV 18型	7,381	1	17,792.4	0.0	7,314	37	17,543.2	0.2	97.3	(84.2, 99.9)
MITT-2										
HPV 6型	7,651	1	22,012.1	0.0	7,691	41	21,965.1	0.2	97.6	(85.7, 99.9)
HPV 11型	7,651	1	22,010.2	0.0	7,691	13	21,980.0	0.1	92.3	(48.9, 99.8)
HPV 16型	7,328	7	21,213.1	0.0	7,352	140	21,142.0	0.7	95.0	(89.5, 98.0)
HPV 18型	8,147	3	23,391.9	0.0	8,204	55	23,433.2	0.2	94.5	(83.2, 98.9)
MITT-3										
HPV 6型	8,817	13	25,220.1	0.1	8,847	61	25,173.9	0.2	78.7	(60.9, 89.3)
HPV 11型	8,817	5	25,230.4	0.0	8,847	21	25,201.6	0.1	76.2	(35.2, 93.0)
HPV 16型	8,817	159	25,148.3	0.6	8,847	304	25,076.7	1.2	47.8	(36.6, 57.2)
HPV 18型	8,817	22	25,218.2	0.1	8,847	88	25,166.0	0.3	75.1	(59.8, 85.1)
適切な各評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリにまたがることがあり得る。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n=評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。 AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 25 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に関する海外初回申請と海外適応拡大申請の結果の比較

(007試験、013試験、015試験の併合ーMITT-3解析対象集団)

評価項目	試験期間	イベント発生例数		予防効果 (95% CI)
		V501群	プラセボ群	
HPV 6型、11型、16型 及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子 宮頸癌	海外初回申請データベース	170	317	46.4 (35.2, 55.7)
	海外初回申請以降の新たな症例	22	97	--
	全体	192	414	53.9 (45.1, 61.3)
HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、MITT = Modified intention to treat				

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.24: R1164]、[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.1.2: R2047]、[資料5.3.5.1.6: R2048]、
[資料5.3.5.1.9: R2049]、[資料5.3.5.1.14: R2050]、[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

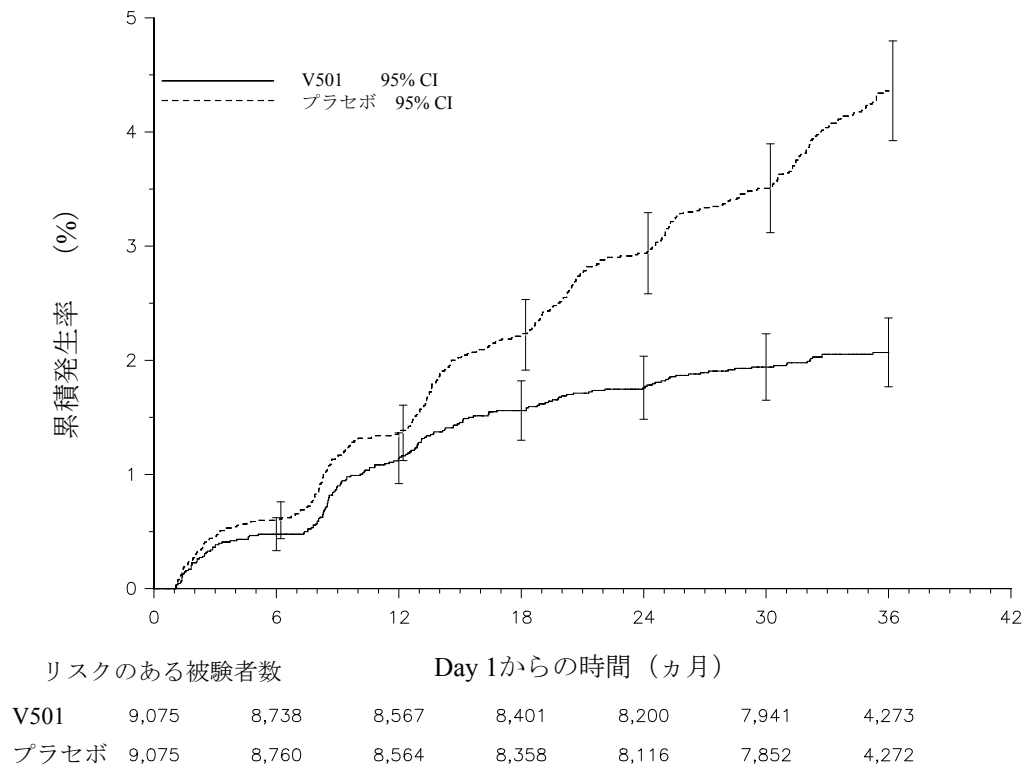


図2.7.3C: 3 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS
の発生までの時間の解析

(007試験、013試験及び015試験の併合－MITT-3解析対象集団)

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、
MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間

[資料5.3.5.3.10: R2053]

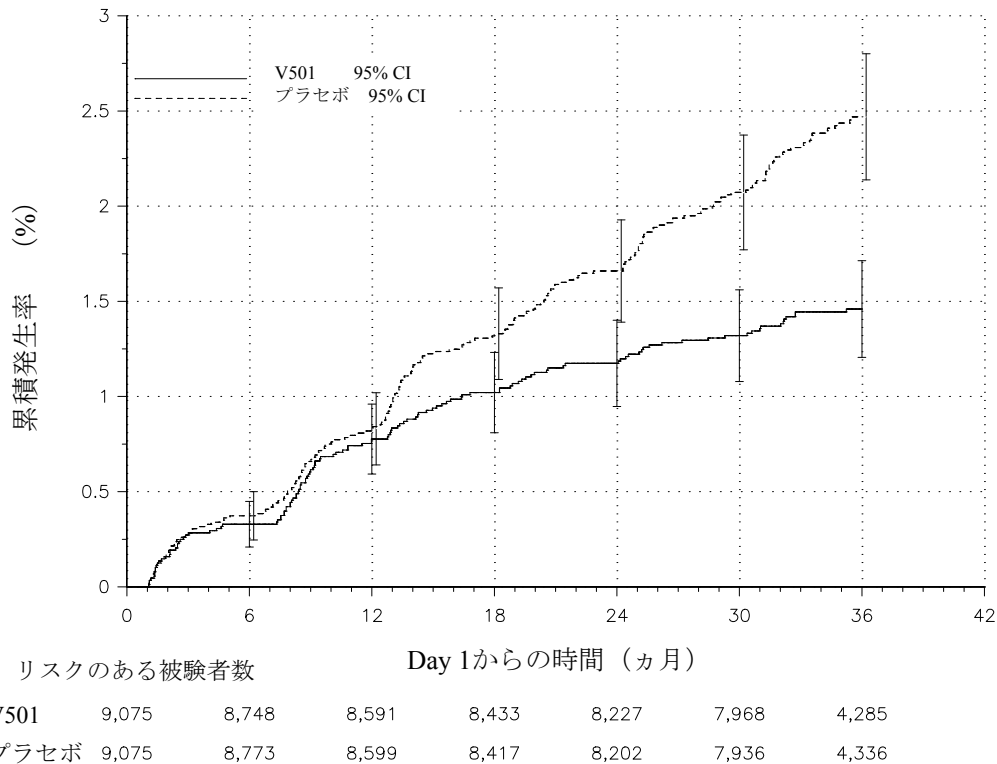


図2.7.3C: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生までの時間の解析 (007試験、013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団)

CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV =ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間

[資料5.3.5.3.10: R2053]

3.2.3 ワクチンに含まれるHPV型に対する免疫応答反応を既に有している被験者における有効性

3.2.3.1 予防効果

ワクチンに含まれる1つの HPV 型に対して現在の感染又は感染の既往が認められる被験者において、V501接種が他のワクチンに含まれる HPV 型による疾患の発生率を低下させるかどうかを評価する解析を実施した。1つ以上のワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に PCR 陽性又は血清抗体反応陽性を示した被験者における、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果の解析結果を[表2.7.3C: 26]に示す。MITT-2解析対象集団において、1つ以上のワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に PCR 陽性又は血清抗体反応陽性を示した被験者では、91% (95% CI : 76, 98%) の子宮頸部病変への予防効果が認められた。V501群に発生した4例の症例はいずれも CIN 1であり、関連したワクチンに含まれる HPV 型はそれぞれに異なっていた。以上より、Day 1に PCR 又は血清検査で HPV 陽性を示した被験者は、Day 1

時点で未感染のワクチンに含まれる他の HPV 型による CIN 1/2/3 又は AIS の発症を予防することが示された。

1つ以上のワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1 に PCR 陽性を示した被験者における、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果の解析結果を[表 2.7.3C: 27]に示す。Day 1 に PCR で HPV 陽性を示した被験者は、Day 1 時点で未感染の他のワクチンに含まれる HPV 型による CIN 1/2/3 又は AIS の発症を予防した。具体的には、ワクチンに含まれる 1つ以上の HPV 型に対して Day 1 に PCR 陽性を示した被験者において、92% (95%CI : 74, 98%) の子宮頸部病変への予防効果が認められた。

3.2.3.2 治療効果

3.2.3.2.1 HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する効果

HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501 が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1 の血清検査結果及び PCR 結果並びに試験の別に[2.7.3C 付録: 8]に示す。

HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501 が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1 の血清検査結果及び PCR 結果並びに疾患の重症度の別に[2.7.3C 付録: 9]に示す。

HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501 が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1 の血清検査結果及び PCR 結果並びに HPV 型の別に[2.7.3C 付録: 10]に示す。

Day 1 にワクチンに含まれる HPV 型の感染が認められた被験者において、V501 の接種がプラセボと比較して、その HPV 型による疾患を生じた被験者の割合を低下させたかどうかを検討する解析を実施した。Day 1 に感染が認められた（PCR 陽性）が、感染に対する体液性反応は確認されなかった（血清抗体反応陰性）被験者を評価対象とした。これは、免疫応答反応の欠如をワクチン接種によって解消し、感染除去又は感染の臨床的影響を低減できる可能性があると考えられたからである。海外初回申請資料で報告したように、特定の HPV 型に対して PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性を示した被験者の中で、V501 を接種した被験者は、プラセボを接種した被験者と比較して、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の複合発生率が低い傾向が認められた。本海外適応拡大申請のデータセットにおいて認められたワクチンの効果は 20% であったが、95%CI の下限は 0% を下回った。この結果は、海外初回申請資料に提示した結果とおおむね同じであった。したがって、V501 の接種が、接種開始時に存在する早期感染の経過に影響を及ぼすことを示す明白な証拠はない。

海外初回申請資料に示したように、ワクチンに含まれる HPV 型の自然感染に対して免疫応答を作動させたが、試験開始時にはその HPV 型に感染していない（血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性の）被験者において、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS が発生した例はわずかであった。それでも、この集団におけるワクチンの効果の 95% 信頼区間の下限は 0% を上回った。これにより、ワクチンに含まれる HPV 型への過去の曝露が認められるが、治験薬接種開始前にその感染が除去された女性において、V501 の接種が、当該 HPV 型による再感染及び疾患

の再発を生じる確率を低下させたことが示された。

海外初回申請資料において、ワクチンに含まれる HPV 型の自然感染に対して免疫応答を作動させ、かつ試験開始時にその HPV 型に感染している（血清抗体反応陽性かつ PCR 陽性の）被験者では、V501の治療効果は認められなかった。本海外適応拡大申請に含まれた追加の追跡期間中に、評価項目に該当する新たな症例はわずかししか発生しなかった。これは意外なことではない。なぜなら、この集団の被験者は Day 1時点で既に持続感染を来しており、したがってそれらの感染に由来する CIN のほとんどが、組入れ時又はその後間もなく発見された可能性が高いからである。

以上より、V501の接種が、接種開始時に既に存在する感染や疾患の経過に影響を及ぼさないことが示された。接種開始前に除去されたワクチンに含まれる HPV 型の感染については、V501の接種によってその再発又は再獲得が予防されることが示された。

3.2.3.2.2 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対する効果

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1の血清検査結果及び PCR 結果並びに試験の別に[2.7.3C 付録: 11]に示す。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1の血清検査結果及び PCR 結果並びに疾患の重症度の別に[2.7.3C 付録: 12]に示す。

HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に V501が及ぼす治療効果の併合解析結果を、Day 1の血清検査結果及び PCR 結果並びに HPV 型の別に[2.7.3C 付録: 13]に示す。

[2.7.3C.3.2.3.2.1項]に示した結論と同様に、特定の HPV 型に対して PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性を示した被験者の中で、V501を接種した被験者は、プラセボを接種した被験者と比較して、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の複合発現率が低い傾向が認められた。認められたワクチンの効果は19%であったが、95% CI の下限は0%を下回った。

ワクチンに含まれる HPV 型の自然感染に対して免疫応答を作動させたが、試験開始時にはその HPV 型に感染していない（血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性の）被験者については、イベント数が少なかったため、この解析から V501の治療効果に関する結論は得られなかった。

ワクチンに含まれる HPV 型の自然感染に対して免疫応答を作動させ、かつ試験開始時にその HPV 型に感染している（血清抗体反応陽性かつ PCR 陽性の）被験者では、V501の治療効果は認められなかった。本海外適応拡大申請に含まれた追加の追跡期間中に、評価項目に該当する新たな症例はわずかししか発生しなかった。この集団の被験者は Day 1時点で既に慢性感染を来しており、したがってそれらの感染に由来する CIN 2/3又は AIS のほとんどが、組入れ時又はその後間もなく発見されたためと考えられる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 26 Day 1において少なくとも1つのワクチンに含まれる型の HPV 型に PCR 陽性又は血清抗体反応陽性の被験者の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防的有効性解析
(007試験、013試験、015試験の併合ーMITT-2解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌 HPVの型別	2,218	4	6,079.0	0.1	2,207	45	6,047.7	0.7	91.2	(75.7, 97.7)
HPV 6型	1,265	1	3,444.5	0.0	1,249	10	3,369.6	0.3	90.2	(31.2, 99.8)
HPV 11型	1,265	1	3,442.7	0.0	1,249	2	3,376.6	0.1	51.0	(<0.0, 99.2)
HPV 16型	947	1	2,657.1	0.0	909	17	2,565.9	0.7	94.3	(63.7, 99.9)
HPV 18型	1,748	1	4,786.6	0.0	1,750	22	4,797.4	0.5	95.4	(71.8, 99.9)
病変の型別										
CIN 1	2,218	4	6,079.0	0.1	2,207	34	6,048.8	0.6	88.3	(67.2, 97.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	2,218	0	6,081.1	0.0	2,207	19	6,074.0	0.3	100.0	(78.6, 100.0)
CIN 2	2,218	0	6,081.1	0.0	2,207	12	6,074.5	0.2	100.0	(64.0, 100.0)
CIN 3	2,218	0	6,081.1	0.0	2,207	10	6,074.9	0.2	100.0	(55.4, 100.0)
AIS	2,218	0	6,081.1	0.0	2,207	0	6,075.3	0.0	NA	NA
子宮頸癌	2,218	0	6,081.1	0.0	2,207	0	6,075.3	0.0	NA	NA
それぞれの適切な評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることがあり得る。 N =それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の集団の被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応。										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 27 Day 1において少なくとも1つのワクチンに含まれる型の HPV 型に PCR 陽性の被験者の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防的有効性解析 (007試験、013試験、015試験の併合ーMITT-2解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	1,229	3	3,265.9	0.1	1,212	36	3,220.5	1.1	91.8	(74.0, 98.4)
HPVの型別										
HPV 6型	739	1	1,936.2	0.1	731	8	1,897.1	0.4	87.8	(8.6, 99.7)
HPV 11型	739	1	1,934.3	0.1	731	2	1,902.9	0.1	50.8	(<0.0, 99.2)
HPV 16型	445	1	1,228.0	0.1	440	15	1,231.7	1.2	93.3	(56.5, 99.8)
HPV 18型	933	0	2,464.1	0.0	911	17	2,409.3	0.7	100.0	(76.3, 100.0)
病変の型別										
CIN 1	1,229	3	3,265.9	0.1	1,212	27	3,221.4	0.8	89.0	(64.4, 97.9)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	1,229	0	3,267.9	0.0	1,212	16	3,243.3	0.5	100.0	(74.3, 100.0)
CIN 2	1,229	0	3,267.9	0.0	1,212	10	3,243.8	0.3	100.0	(55.7, 100.0)
CIN 3	1,229	0	3,267.9	0.0	1,212	9	3,243.9	0.3	100.0	(49.7, 100.0)
AIS	1,229	0	3,267.9	0.0	1,212	0	3,244.3	0.0	NA	NA
子宮頸癌	1,229	0	3,267.9	0.0	1,212	0	3,244.3	0.0	NA	NA
それぞれの適切な評価項目カテゴリにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリにまたがることがあり得る。 N =それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の集団の被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PCR =ポリメラーゼ連鎖反応										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

3.2.4 ワクチンに含まれないHPV型による感染及び疾患に対する効果

HPV 16型及び18型の近縁でワクチンに含まれない発癌性の HPV 型の感染は、子宮頸癌をはじめ多くの子宮頸部 HPV 疾患に関連している。V501に対する免疫応答が多クローン性であることから、V501の予防的接種がワクチンに含まれない HPV 16型及び18型の近縁 HPV 型による感染及び子宮頸部病変を防ぐという考えには生物学的観点から理に適うものである。（クロスプロテクション）

V501の臨床試験プログラムでは、子宮頸癌の2%以上を引き起こし、かつ L1たん白質がアミノ酸レベルで HPV 16型又は18型と80%以上の相同性を有する HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）に対して V501が予防効果をもつか否か（クロスプロテクション）を明らかにすることが重要な目的のひとつとされた。また、A9グループ及び A7グループに属する他の HPV 型並びに A5グループ及び A6グループの HPV 型に対する V501の効果も評価することとされた。

以上の目的を満たすために、2つの解析が事前に計画された。

012試験（感染のクロスプロテクション）：これは、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した子宮頸部病変の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである[資料5.4: 73]。

感染のクロスプロテクションに関する解析は、疾患のクロスプロテクションに関する解析のためにウイルス学的な関連情報を提供する（ワクチンに含まれる HPV 型に関連する疾患に対する V501の予防効果を評価するのと同様の方法で）こと及び V501の持続感染に対する効果を評価することを目的として計画された。持続感染の評価はスクリーニングや規定外の来院を必要としないため、診断バイアスが入る可能性を免れている。CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌という評価項目（それらの発見には Pap テストによるスクリーニングが必要である）に関するワクチンの効果は、診断バイアスがあると人為的に過大評価されるおそれがある。

013試験及び015試験（疾患のクロスプロテクション）：これは、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に関して V501の予防効果を評価するものである[資料5.4: 74]。

疾患のクロスプロテクションに関する解析は、臨床的に重要な評価項目（CIN 2/3及び AIS、並びに CIN 1）に対する V501の予防効果を評価するように計画された。CIN 2/3及び AIS は子宮頸癌の直前に必ず生じる前癌病変である。CIN 1は入念な医学的管理を要し、場合によっては侵襲性の外科的処置の適応となる。

これらの解析の詳細は[資料5.3.5.3.9: R2052]に示し、本項ではその要約を提示する。

感染のクロスプロテクションに関する解析（012試験）

主要目的 V501の接種がプラセボと比較して、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型による持続

感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率を低下させることを示す。

試験対象集団及び試験手順 013試験のサブスタディである012試験の中で V501又はプラセボを接種した16～24歳の被験者3,578例を対象に解析を実施した。被験者は6～12ヵ月間隔で、検体採取、Pap テスト、性器視診を含む子宮頸部及び膣の詳細な検査を受けた。包括的なコルポスコピー実施ストラテジーによって子宮頸部病変が最大限確認されるようにした。Day 1に採取した子宮頸部及び膣のスワブ検体及び試験中に採取したすべての生検検体について、高い感度と特異度を備えた PCR によって最大14種類の HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）を検査した。また、Month 3～Month 48の来院時に採取した子宮頸部及び膣のスワブ検体について、同じ測定法を用いて HPV 16型、18型、31型、33型、35型、45型、52型、58型及び59型を検査した。

主要解析対象集団：MITT-4解析対象集団 この集団は(1)当該 HPV 型に対して Day 1から Month 3までに採取したすべての検体で PCR 陰性を示し、(2) 治験薬の接種を2回以上受け、かつ (3) Month 3以降の追跡が行われた被験者で構成される。イベントのカウントは Month 3以降になされた。

予防効果に関する副次的な解析の対象集団 (1) MITT-2解析対象集団：この集団は、Day 1時点で当該 HPV 型に感染しておらず、治験薬の接種を1回以上受け、Day 30以降の追跡来院が1回以上なされた被験者で構成された（イベントのカウントは Day 31から開始された）。(2) RMITT-2解析対象集団：この集団には、Day 1の Pap テストで陰性を示し、Day 1時点で14の HPV 型いずれにも感染しておらず、治験薬の接種を1回以上受け、Day 30より後の追跡来院が1回以上なされた被験者が含まれた（イベントのカウントは Day 31から開始された）。

一般集団（MITT-3解析対象集団） MITT-3解析対象集団は、治験薬の接種を1回以上受け、Day 30より後の追跡来院が1回以上なされたすべての被験者で構成された（イベントのカウントは Day 31から開始された）。MITT-3解析対象集団には接種開始時に HPV に感染している女性も含まれた。

結果 主要解析対象集団（MITT-4解析対象集団）において、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感染並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の複合発生率を24.7%低下させた [95% CI : 9.1, 37.7% ; P=0.0014 (片側)] [表2.7.3C: 28]。持続感染、CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変それぞれに対する予防効果は同程度であった。認められた効果は主として HPV 31型及び33型に関連した評価項目のイベント発生率の減少によるものであった。RMITT-2解析対象集団を対象とする解析でもこの結果が支持された ([資料5.3.5.3.9: R2052]参照)。

一般集団（MITT-3解析対象集団）（Day 1時点で当該 HPV 型に既に感染していた女性を含む）においては、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の持続感

染並びに HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の複合発生率を18.9% [95% CI : 5.9, 30.2% ; P=0.0028 (片側)] 低下させた ([資料5.3.5.3.9: R2052]参照)。

V501に含まれないA9グループのHPV型による持続感染、CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変の複合発生率は、V501の予防的接種によって、MITT-2解析対象集団では20.1% (95% CI: 4.6, 33.2%)、RMITT-2解析対象集団では22.6% (95% CI : -0.3, 40.4%) 低下した。一般集団 (MITT-3解析対象集団) (Day 1時点で当該 HPV に既に感染していた被験者を含む) においても、V501の接種によって、持続感染、CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変の発生率が低下した ([資料5.3.5.3.9: R2052]参照)。

A7グループについては、012試験において完全に検査した HPV 型は HPV 45型及び59型のみであった (HPV 39型の検査は、Day 1の子宮頸部及び膣の検体及び試験の全期間に採取された生検検体に限られた)。MITT-2解析対象集団では、V501の予防的接種によって、HPV 45型及び59型の持続感染並びに HPV 45型及び59型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は性器周辺部病変の複合発生率は24.1% (95% CI : 1.8, 41.4%) 低下した。RMITT-2解析対象集団では、この複合発生率が V501群で低い傾向がみられた ([資料5.3.5.3.9: R2052]参照)。

疾患のクロスプロテクションに関する解析 (013試験及び015試験の併合データベース)

クロスプロテクション解析における主な目的 主要目的：V501の3回接種が、HPV 31型及び45型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させることを示す。副次目的：V501の3回接種が、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させることを示す。

クロスプロテクション解析における他の目的 16～26歳の女性に対する V501の3回接種が、以下の発生リスクを低下させることを示す。(1) V501に含まれないA9グループの HPV 型 (すなわち、HPV 31型、33型、35型、52型及び58型) による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌。(2) V501に含まれないA7グループの HPV 型 (すなわち、HPV 39型、45型及び59型) による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌。(3) HPV 56型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌。(4) HPV 51型による CIN 1/2/3又はAIS。

HPV 型の交代現象に関する目的 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種が、HPV 6型、11型、16型、18型以外の HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生リスクに与える影響を評価する。

試験対象集団及び試験手順 013試験と015試験の被験者は、主要な組入れ及び除外基準において同等であった。両試験とも、組入れ対象を全般的にこれまでの性交渉の相手が4名以下の女性に限定し、組入れ時の年齢が16～23歳であることを要件とし (例外として、シンガポールで募集された015試験の被験者は、組入れの年齢上限が26歳であった)、尖圭コンジローマ又は Pap テスト異

常結果の既往がある女性は全般的に除外した。両試験の対象集団は、予防的 HPV ワクチンの評価に関わる主要な組入れ特性についておおむね同等であった。

HPV に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変が完全に確認されるように、規定の来院時に性器の詳細な観察及び Pap テストを実施した。013試験では、48ヵ月間に8回の定期的な追跡来院が予定された。015試験では、同じ長さの期間に6回の定期的な追跡来院がなされたが、ASC-US 又は LSIL が初めて検出された場合は、その来院の6ヵ月後にも来院が設けられた。コルポスコピー実施アルゴリズムは両試験間で幾分異なっていたが、プラセボ群における子宮頸部 HPV 疾患の発生率はおおむね同等であった。両試験とも、婦人科の病理専門医からなる委員会（病理審査委員会）が組織診断を下した。高い感度と特異度を備えた PCR 検査によって14種類の HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）を分類した。

主要解析対象集団： MITT-2解析対象集団 MITT-2解析対象集団は、(1) 接種を1回以上受け、(2) 当該 HPV 型に対して Day 1の HPV PCR で陰性を示し、かつ (3) 1回目接種1ヵ月後以降の追跡来院が1回でもなされた被験者で構成された。

予防効果に関する重要な副次解析対象集団： RMITT-2解析対象集団 この集団には、Day 1の Pap テストで陰性を示し、Day 1時点で14種類の HPV 型いずれにも感染しておらず、治験薬の接種を1回以上受け、Day 30より後の追跡来院が1回以上なされた被験者が含まれた（イベントのカウントは Day 31から開始された）。RMITT-2解析対象集団は、V501に含まれる HPV 型にも V501に含まれない HPV 型（検査を実施したもの）にも接種開始時点で感染していない集団であり、そのためクロスプロテクションの解析において極めて重要な意義をもった。RMITT-2解析対象集団を対象とする解析では、複数の HPV 型の同時感染による疾患や既存の感染による疾患がもたらす交絡をほとんど受けずに、V501に含まれない HPV 型による疾患の発生率に V501が与える効果を明確に確認することができた。

一般集団： MITT-3解析対象集団 MITT-3解析対象集団は、治験薬の接種を1回以上受け、Day 30より後の追跡来院が1回以上なされたすべての被験者で構成された（イベントのカウントは Day 31から開始された）。MITT-3解析対象集団には接種開始時に HPV に感染している女性も含まれた。

結果 解析のカットオフ日時点で、全体でそれぞれ88.7%及び17.0%の被験者が、規定の Month 36 及び Month 48の来院を完了していた。ベースラインの主要な人口統計学的特性は両接種群間で同等であった。合計14.8%の被験者が、主要評価項目に含まれる5つの HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）の1つ以上に対して Day 1に PCR 陽性を示した。

疾患のクロスプロテクションに関する解析の主要及び副次評価項目について、MITT-2、RMITT-2、MITT-3解析対象集団における V501の効果を解析した結果をそれぞれ[表2.7.3C: 29]及び[表2.7.3C: 30]に、その病変の重症度別の結果をそれぞれ[表2.7.3C: 31]及び[表2.7.3C: 32]に示す。

主要解析対象集団（MITT-2解析対象集団）では、V501の接種によって、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率は25.1% [95% CI : -3.5, 46.0% ; P=0.0407（片側）]、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率は18.6% [95% CI : 1.0, 33.2% ; P=0.0198（片側）] 低下した。

他の要因となりうる既存の感染がない条件でクロスプロテクションに関する効果を評価できる RMITT-2解析対象集団では、V501の接種によって、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率は45.0% [95% CI : 6.4, 68.4% ; P=0.0131（片側）]、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率は33.1% [95% CI : 7.7, 51.7% ; P=0.0067（片側）] 低下した。

V501の効果は、CIN 1/2/3又は AIS という評価項目のほか、CIN 2/3又は AIS という評価項目についても認められた。RMITT-2解析対象集団では、V501の接種によって、HPV 31型及び45型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率は61.6% (95% CI : 9.7, 85.3%)、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率は43.3% (95% CI : 7.3, 66.0%) 低下した。

認められた効果はおおむね HPV 31型、33型、52型及び58型に関連した評価項目のイベント発生の減少によるものであった。HPV 45型に関しては疾患予防効果を認めなかった。疾患予防効果の所見は試験間で一致していたが、例外として HPV 45型に関連した評価項目のイベント発生は、013試験では V501の接種による減少がみられたが、015試験では減少がみられなかった。

Day 1時点で既に当該 HPV に感染している女性を含む一般集団（MITT-3解析対象集団）では、V501の接種によって、HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率に低下傾向がみられ、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率には明らかに低下が認められた。

主な複合評価項目について、A9グループの HPV 型（HPV 31型、33型、52型及び58型）における結果と、A7グループで検討した唯一の HPV 型（HPV 45型）における結果とが異なったことから、HPV 45型に関連した項目を除いて主要及び副次評価項目を検討する解析を実施し、V501の疾患予防効果を1つの HPV グループに着目して評価した（[2.7.3C 付録: 14]及び[2.7.3C 付録: 15]参照）。

MITT-2解析対象集団、RMITT-2解析対象集団及び MITT-3 解析対象集団において、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 31型に関連した CIN 1/2/3又は AIS（HPV 45型を除外した主要評価項目）の発生率をそれぞれ38.4% (95% CI : 9.4, 58.5%)、59.8% (95% CI : 23.3, 80.0%) 及び17.2% (95% CI : -7.2, 36.1%) 低下させ、HPV 31型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率をそれぞれ46.9% (95% CI : 3.3, 71.8%)、76.0% (95% CI : 34.6, 92.9%) 及び15.9% (95% CI : -20.9, 41.8%) 低下させた。

MITT-2、RMITT-2及び MITT-3 解析対象集団において、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 31型、33型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS（HPV 45型を除外した副次評価項目）の発生率をそれぞれ24.3% (95% CI : 6.9, 38.5%)、38.0% (95% CI : 13.1, 56.1%) 及び17.6% (95% CI : 4.0, 29.3%) 低下させ、HPV 31型、33型、52型及び58型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率をそれぞれ25.5% (95% CI : -1.9, 45.7%)、49.6% (95% CI : 16.2, 70.5%) 及び13.2% (95% CI : -7.5, 30.0%) 低下させた。

検査を実施したすべての V501に含まれない HPV 型を考慮した場合、クロスプロテクションに関する効果は A9グループの HPV 型に関して最も明瞭にかつ一貫して認められた[2.7.3C 付録: 16]。MITT-2解析対象集団において、HPV 31型、33型、35型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率は、プラセボ群に比べて V501群の方が22.5%（95% CI : 5.6, 36.5%）低かった。RMITT-2解析対象集団では、この減少率は33.7%（95% CI : 8.2, 52.4%）であった。両集団とも、CIN 1/2/3又は AIS という複合評価項目に対する効果と、CIN 2/3又は AIS という複合評価項目に対する効果は同程度であった。

A7グループの場合、HPV 59型に関連した評価項目については高い効果が[2.7.3C 付録: 17]、HPV 39型に関連した評価項目については多少の効果が認められ、HPV 45型に関連した評価項目については効果を認めなかった。MITT-2解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 59型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を42.6%（95% CI : 1.8, 67.2%）低下させた。RMITT-2解析対象集団では、この発生率が V501群で低い傾向がみられた（減少率=43.3% ; 95% CI : -16.7, 73.6%）。RMITT-2解析対象集団における信頼区間が MITT-2解析対象集団に比べて広いのは、効果が低かったためではなく、両接種群の症例数が少なかったためである。

HPV 51型に関連した CIN 1/2/3又は AIS については、予防効果がほとんどみられなかった[2.7.3C 付録: 18]。

HPV 56型に関連した評価項目については、強い予防効果が一貫して認められた[2.7.3C 付録: 19]。MITT-2解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、HPV 56型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を28.0%（95% CI : 3.1, 46.7%）低下させた。RMITT-2解析対象集団では、この減少率は41.1%（95% CI : 8.5, 62.6%）であった。

まとめ 疾患のクロスプロテクションに関する解析では、V501の接種によるクロスプロテクションに関する効果が認められた。感染のクロスプロテクションに関する解析と一致して、V501の接種は HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させた。

詳細な解析を行ったところ、認められた予防効果は HPV 31型、33型、52型及び58型（HPV 16型の近縁で HPV A9グループに属する）に関連した評価項目の発生率低下によるものであり、HPV 45型（A7グループに属する）に関してはほとんど効果がないことが明らかとなった。

HPV 56型に関連した CIN 1/2/3又は AIS については、強い予防効果が認められた。

結論 本項で要約した[資料5.3.5.3.9: R2052]に示すデータに基づいて、以下の結論を下すことができる。

1. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、V501に含まれない A9グループの HPV 型（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型）に関連した (1) CIN 2/3又は AIS、(2) CIN 1/2/3又は AIS、(3) 持続感染の発生率を低下させるのに有効であった。この効果は、主として HPV 31型又は33型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率低下によるものであった。

2. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の3回接種は、V501に含まれない A9グループの HPV 型（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型）に関連した（1）CIN 1/2/3 又は AIS、（2）持続感染の発生率を低下させるのに有効であった。この効果は、主として HPV 31型又は33型に関連した感染及び疾患の発生率低下によるものであった。
3. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、HPV 56型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効であった。
4. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の予防的な3回接種は、HPV 56 型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効であった。
5. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、HPV 59型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効であった。
6. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の予防的な3回接種は、HPV 59 型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効であった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 28 HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する有効性解析
(012試験－MITT-4解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=1,783)				プラセボ群 (N=1,788)				予防効果 (%)	95% CI	P値 [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
HPV 31型、33型、45型、52型及び58型 に関連した持続感染 [‡] 並びに子宮頸部又 は性器周辺部病変 [§]	1,663	200	4,241.3	4.7	1,655	260	4,153.1	6.3	24.7	(9.1, 37.7)	0.0014
HPVの型別											
HPV 31型に関連した評価項目	1,568	42	4,224.9	1.0	1,556	89	4,142.2	2.1	53.7	(32.5, 68.7)	
HPV 33型に関連した評価項目	1,634	25	4,419.8	0.6	1,636	42	4,413.6	1.0	40.6	(0.2, 65.3)	
HPV 45型に関連した評価項目	1,633	34	4,413.1	0.8	1,601	42	4,321.3	1.0	20.7	(-27.6, 51.1)	
HPV 52型に関連した評価項目	1,562	86	4,150.5	2.1	1,551	87	4,125.0	2.1	1.8	(-33.9, 27.9)	
HPV 58型に関連した評価項目	1,608	53	4,319.2	1.2	1,601	61	4,291.0	1.4	13.7	(-26.8, 41.4)	
評価項目別											
持続感染	1,643	200	4,132.9	4.8	1,640	259	4,043.2	6.4	24.5	(8.8, 37.5)	
病変	1,663	42	4,510.2	0.9	1,655	62	4,464.8	1.4	32.9	(-0.8, 55.8)	
子宮頸部病変	1,646	36	4,399.1	0.8	1,637	53	4,335.1	1.2	33.1	(-4.1, 57.4)	
性器周辺部病変	1,663	8	4,510.3	0.2	1,655	15	4,487.2	0.3	46.9	(-33.3, 80.5)	

[†]P 値 <0.025（片側）は、ワクチン有効率の信頼区間の下限が0%を超えることに対応し、ワクチンが HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対して有効であるという結論を支持するものである。

[‡]2回以上の連続来院時（少なくとも1つの検体が病理組織委員会によって疾患として診断された細胞組織でない限り、4ヵ月の間隔があること）に採取された子宮頸部及び膣の検体から検出された HPV 31型、33型、45型、52型及び58型と同じ DNA を有することと定義する。

[§]組織検体が病理審査委員会によって、CIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ又は子宮頸癌、外陰癌、膣癌と診断され、（1）隣接した生検の細胞組織又は同じ病変のスワブ及び生検のための来院前に子宮頸部及び膣の検体から HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の DNA が検出された又は（2）同じ病変から得られた細胞組織から HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の DNA が検出されたことと定義する。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも2回の接種を受けた被験者数。

n = 評価可能な被験者数、すなわち、Month 3以降少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、VIN = 外陰上皮内腫瘍、VaIN = 膣上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

[資料5.3.5.3.9: R2052]

表2.7.3C: 29 HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する V501の有効性解析
(013試験及び015試験疾患クロスプロテクションデータセット)

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI [‡]	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
MITT-2											
併合試験	8,425	69	24,115.6	0.3	8,462	92	24,127.4	0.4	25.1	(-3.5, 46.0)	0.0407
013試験	2,575	26	7,317.6	0.4	2,576	44	7,260.8	0.6	41.4	(2.7, 65.3)	
015試験	5,850	43	16,798.0	0.3	5,886	48	16,866.6	0.3	10.1	(-38.7, 41.8)	
RMITT-2											
併合試験	4,616	23	13,514.2	0.2	4,675	42	13,614.2	0.3	45.0	(6.4, 68.4)	0.0131
013試験	1,429	9	4,181.2	0.2	1,441	21	4,165.3	0.5	57.3	(2.8, 82.8)	
015試験	3,187	14	9,333.0	0.2	3,234	21	9,448.9	0.2	32.5	(-39.2, 68.3)	
MITT-3											
併合試験	8,557	146	24,412.6	0.6	8,585	169	24,376.2	0.7	13.8	(-8.2, 31.4)	0.1032
013試験	2,607	50	7,387.9	0.7	2,611	76	7,315.8	1.0	34.9	(5.7, 55.3)	
015試験	5,950	96	17,024.7	0.6	5,974	93	17,060.4	0.5	-3.4	(-39.1, 23.0)	

[†]HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌とは、HPV 31型及び HPV 45型の DNA が同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時に Pap テスト異常値がない場合に行われた試験外の生検は MITT-2解析から除外された。

[‡]併合試験においては、信頼区間は治験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。

[§] 併合試験の P<0.025（片側）は、ワクチン有効率の信頼区間の下限が0%を超えることに対応し、ワクチンが HPV 31型及び HPV 45型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対して有効であるという結論を支持するものである。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Day 1以降少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数。

CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、RMITT = Restricted MITT、AIS=子宮頸部上皮内腺癌、Pap = パパニコロー。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

[資料5.3.5.3.9: R2052]

表2.7.3C: 30 HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する
V501の有効性解析（013試験及び015試験の併合）

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI [‡]	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
MITT-2											
併合試験	8,459	189	24,142.4	0.8	8,502	232	24,142.8	1.0	18.6	(1.0, 33.2)	0.0198
013試験	2,581	69	7,310.7	0.9	2,588	95	7,251.6	1.3	28.0	(0.7, 47.9)	
015試験	5,878	120	16,831.7	0.7	5,914	137	16,891.2	0.8	12.1	(-13.1, 31.8)	
RMITT-2											
併合試験	4,616	66	13,492.2	0.5	4,675	99	13,574.7	0.7	33.1	(7.7, 51.7)	0.0067
013試験	1,429	24	4,173.8	0.6	1,441	46	4,144.7	1.1	48.2	(13.3, 69.8)	
015試験	3,187	42	9,318.5	0.5	3,234	53	9,430.0	0.6	19.8	(-22.5, 47.8)	
MITT-3											
併合試験	8,557	335	24,283.0	1.4	8,585	396	24,223.3	1.6	15.7	(2.3, 27.3)	0.0116
013試験	2,607	120	7,342.0	1.6	2,611	159	7,248.7	2.2	25.5	(5.0, 41.7)	
015試験	5,950	215	16,941.1	1.3	5,974	237	16,974.6	1.4	9.1	(-9.8, 24.8)	

[†]HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌とは、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の DNA が同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時に Pap テスト異常値がない場合に行われた試験外の生検は MITT-2解析から除外された。

[‡]併合試験においては、信頼区間は治験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。

[§]併合試験の P<0.025（片側）は、ワクチン有効率の信頼区間の下限が0%を超えることに対応し、ワクチンが HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対して有効であるという結論を支持するものである。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Day 1以降少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数。

CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、RMITT = Restricted MITT、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、Pap = パパニコロー

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

[資料5.3.5.3.9: R2052]

表2.7.3C: 31 重症度別の HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対するクロスプロテクションの有効性解析（その1）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団 重症度	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 [‡] (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	8,425	69	24,115.6	0.3	8,462	92	24,127.4	0.4	25.1	(-3.5, 46.0)
CIN 1	8,425	56	24,120.4	0.2	8,462	75	24,132.5	0.3	25.3	(-7.0, 48.1)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,425	29	24,145.7	0.1	8,462	39	24,172.6	0.2	25.6	(-23.5, 55.6)
CIN 2	8,425	19	24,150.8	0.1	8,462	28	24,173.3	0.1	32.1	(-26.0, 64.2)
CIN 3	8,425	19	24,147.1	0.1	8,462	21	24,178.6	0.1	9.4	(-77.0, 53.9)
AIS	8,425	0	24,152.2	0.0	8,462	0	24,179.6	0.0	NA	NA
子宮頸癌	8,425	0	24,152.2	0.0	8,462	0	24,179.6	0.0	NA	NA
RMITT-2										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	23	13,514.2	0.2	4,675	42	13,614.2	0.3	45.0	(6.4, 68.4)
CIN 1	4,616	22	13,515.0	0.2	4,675	34	13,615.6	0.2	34.8	(-14.7, 63.7)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	8	13,523.7	0.1	4,675	21	13,635.5	0.2	61.6	(9.7, 85.3)
CIN 2	4,616	4	13,525.0	0.0	4,675	17	13,635.6	0.1	76.3	(27.3, 94.2)
CIN 3	4,616	5	13,524.2	0.0	4,675	10	13,637.3	0.1	49.6	(-61.9, 86.5)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 31 重症度別の HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対するクロスプロテクションの有効性解析（その2）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団 重症度	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 [‡] (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	146	24,412.6	0.6	8,585	169	24,376.2	0.7	13.8	(-8.2, 31.4)
CIN 1	8,557	104	24,440.1	0.4	8,585	133	24,390.5	0.5	22.0	(-1.6, 40.2)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	75	24,481.8	0.3	8,585	81	24,484.2	0.3	7.4	(-28.4, 33.3)
CIN 2	8,557	43	24,499.4	0.2	8,585	59	24,489.8	0.2	27.1	(-9.8, 52.0)
CIN 3	8,557	53	24,494.2	0.2	8,585	45	24,498.1	0.2	-17.8	(-79.3, 22.3)
AIS	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	1	24,505.4	0.0	100.0	(-3798.9, 100.0)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA

[†]HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌とは、HPV 31型及び HPV 45型の DNA が同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって CIN、AIS 又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時に Pap テスト異常がない場合に行われた試験外の生検は MITT-2解析から除外された。

[‡]HPV 31型及び45型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の全般的な評価項目において、信頼区間は治験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。しかし、いくつかのサブカテゴリーの1つの階層のみで発生した症例により、すべてのサブカテゴリーの推測値は有効性のプール解析に基づく。

それぞれの該当する評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることもあり得る。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Day 1の30日以降、少なくとも1回の追跡調査のため来院した特定の集団の被験者数。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、RMITT = Restricted MITT、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、Pap = パパニコロー

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 32 重症度別の HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する
クロスプロテクションの有効性解析（その1）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団 重症度	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 [‡] (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	8,459	189	24,142.4	0.8	8,502	232	24,142.8	1.0	18.6	(1.0, 33.2)
CIN 1	8,459	147	24,157.1	0.6	8,502	188	24,161.8	0.8	21.8	(2.4, 37.4)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,459	84	24,223.6	0.3	8,502	100	24,256.9	0.4	15.9	(-13.6, 37.8)
CIN 2	8,459	60	24,230.8	0.2	8,502	67	24,261.6	0.3	10.3	(-29.0, 37.8)
CIN 3	8,459	44	24,234.0	0.2	8,502	57	24,274.4	0.2	22.7	(-16.6, 49.0)
AIS	8,459	0	24,241.3	0.0	8,502	3	24,279.2	0.0	100.0	(-142.4, 100.0)
子宮頸癌	8,459	0	24,241.3	0.0	8,502	0	24,279.5	0.0	NA	NA
RMITT-2										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	66	13,492.2	0.5	4,675	99	13,574.7	0.7	33.1	(7.7, 51.7)
CIN 1	4,616	56	13,495.0	0.4	4,675	81	13,583.1	0.6	30.4	(1.0, 51.4)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	27	13,521.4	0.2	4,675	48	13,627.2	0.4	43.3	(7.3, 66.0)
CIN 2	4,616	19	13,523.8	0.1	4,675	36	13,629.2	0.3	46.8	(4.8, 71.2)
CIN 3	4,616	15	13,523.0	0.1	4,675	26	13,635.2	0.2	41.8	(-14.0, 71.4)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 32 重症度別の HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌[†]に対する
クロスプロテクションの有効性解析（その2）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団 重症度	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 [‡] (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3										
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	335	24,283.0	1.4	8,585	396	24,223.3	1.6	15.7	(2.3, 27.3)
CIN 1	8,557	244	24,338.4	1.0	8,585	311	24,268.5	1.3	21.8	(7.2, 34.1)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	176	24,451.8	0.7	8,585	195	24,449.2	0.8	9.8	(-11.2, 26.8)
CIN 2	8,557	115	24,475.0	0.5	8,585	136	24,462.1	0.6	15.5	(-9.1, 34.6)
CIN 3	8,557	103	24,487.8	0.4	8,585	110	24,490.3	0.4	6.4	(-23.6, 29.1)
AIS	8,557	1	24,512.4	0.0	8,585	5	24,504.8	0.0	80.0	(-78.7, 99.6)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
[†] HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌とは、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型の DNA が同じ病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって CIN、AIS 又は子宮頸癌と診断された細胞組織検体と定義する。前回来院時に Pap テスト異常値がない場合に行われた試験外の生検は MITT-2 解析から除外された。 [‡] HPV31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の全般的な評価項目において、信頼区間は治験実施計画書の正確な条件付手順に基づく。しかし、いくつかのサブカテゴリーの1つの階層のみで発生した症例により、すべてのサブカテゴリーの推測値は有効性のブール解析に基づく。 それぞれの該当する評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることもあり得る。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1の30日以降、少なくとも1回の追跡調査のため来院した特定の集団の被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、RMITT = Restricted MITT、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、Pap = パパニコロー										

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.5 HPV型の交代現象

疾患のクロスプロテクションに関する013試験及び015試験の併合データセットを用いて、V501の接種がV501に含まれないHPV型による子宮頸部病変を増加させたか否かを評価する解析を実施した。この解析では、V501がMITT-2解析対象集団[表2.7.3C: 33]、RMITT-2解析対象集団[表2.7.3C: 34]及びMITT-3解析対象集団[表2.7.3C: 35]において、V501に含まれないHPV型によるCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌及びCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌の発生率に与える影響を測定した。V501に含まれないHPV型による疾患の発生率がプラセボ群に比べてV501群で高ければ、HPV型の交代現象が存在する可能性がある。この解析において、V501に含まれないHPV型に起因した子宮頸部病変の評価項目とは、生検検体又は根治治療の際に得られた検体が次の両方の基準を満たすことと定義された。(1) CIN 1、CIN 2、CIN 3、AIS又は子宮頸癌の診断を病理審査委員会によって判定された。(2) 検査を実施したV501に含まれない10種類のHPV型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）の1つに対して陽性を示したか又は検査した14種類のHPV型（V501に含まれない10種のHPV型とHPV 6型、11型、16型及び18型）すべてに対して陰性を示した。

解析の対象には、クロスプロテクションに関する効果が観察されたV501に含まれないHPV型によるCIN 1/2/3又はAISのみならず、クロスプロテクションに関する効果が観察されなかったV501に含まれないHPV型によるCIN 1/2/3も相当に含まれている。

MITT-2解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、ワクチンに含まれないHPV型によるCIN 1/2/3又はAISの発生率及びCIN 2/3又はAISの発生率をそれぞれ8.1%（95% CI：-4.4, 19.0%）及び4.2%（95% CI：-19.7, 23.4%）低下させた。

RMITT-2解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、ワクチンに含まれないHPV型によるCIN 1/2/3又はAISの発生率及びCIN 2/3又はAISの発生率をそれぞれ18.0%（95% CI：0.3, 32.7%）及び25.1%（95% CI：-8.7, 48.7%）低下させた。

MITT-3解析対象集団では、V501の接種はプラセボと比較して、ワクチンに含まれないHPV型によるCIN 1/2/3又はAISの発生率及びCIN 2/3又はAISの発生率をそれぞれ8.2%（95% CI：-1.6, 17.2%）及び4.4%（95% CI：-12.9, 19.1%）低下させた。

以上の結果は、V501接種によってHPV型の交代現象が起きないことを示している。しかしながら、この問題をさらに踏み込んで評価するには長期の研究が必要であると思われる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 33 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(013試験及び015試験の併合－MITT-2解析対象集団)（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による子宮 頸部病変	8,538	481	24,113.2	2.0	8,569	608	24,033.5	2.5	21.1	(11.0, 30.2)
CIN 1	8,538	400	24,151.7	1.7	8,569	513	24,079.2	2.1	22.3	(11.2, 32.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,538	162	24,419.2	0.7	8,569	222	24,408.3	0.9	27.1	(10.3, 40.8)
CIN 2	8,538	111	24,440.2	0.5	8,569	158	24,422.1	0.6	29.8	(9.9, 45.4)
CIN 3	8,538	82	24,443.9	0.3	8,569	120	24,450.5	0.5	31.6	(8.7, 49.0)
AIS	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	10	24,463.2	0.0	100.0	(55.4, 100.0)
子宮頸癌	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	0	24,464.5	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した子宮頸部病変	8,370	12	23,991.7	0.1	8,417	213	23,951.5	0.9	94.4	(90.0, 97.1)
CIN 1	8,370	9	23,991.9	0.0	8,417	162	23,964.3	0.7	94.5	(89.2, 97.5)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,370	3	24,000.6	0.0	8,417	106	24,035.0	0.4	97.2	(91.5, 99.4)
CIN 2	8,370	1	24,000.8	0.0	8,417	70	24,040.9	0.3	98.6	(91.8, 100.0)
CIN 3	8,370	2	24,000.6	0.0	8,417	67	24,047.1	0.3	97.0	(88.8, 99.6)
AIS	8,370	0	24,000.8	0.0	8,417	10	24,051.2	0.0	100.0	(55.3, 100.0)
子宮頸癌	8,370	0	24,000.8	0.0	8,417	0	24,052.5	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 33 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(013試験及び015試験の併合－MITT-2解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
ワクチンに含まれないHPV型 による子宮頸部病変	8,538	473	24,117.4	2.0	8,567	514	24,091.0	2.1	8.1	(-4.4, 19.0)
CIN 1	8,538	394	24,155.7	1.6	8,567	436	24,129.6	1.8	9.7	(-3.7, 21.4)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,538	160	24,419.4	0.7	8,567	167	24,416.5	0.7	4.2	(-19.7, 23.4)
CIN 2	8,538	111	24,440.2	0.5	8,567	118	24,427.6	0.5	6.0	(-22.9, 28.1)
CIN 3	8,538	80	24,444.1	0.3	8,567	82	24,449.4	0.3	2.4	(-34.4, 29.2)
AIS	8,538	0	24,465.2	0.0	8,567	4	24,460.4	0.0	100.0	(-51.5, 100.0)
子宮頸癌	8,538	0	24,465.2	0.0	8,567	0	24,460.9	0.0	NA	NA
それぞれの該当する評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることがあり得る。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為化された被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1の30日以降、少なくとも1回の追跡調査のため来院した特定の集団の被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.9: R2052]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 34 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析
(013試験及び015試験の併合－RMITT-2解析対象集団)（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による子宮 頸部病変	4,616	191	13,387.5	1.4	4,675	272	13,439.0	2.0	29.5	(14.9, 41.7)
CIN 1	4,616	173	13,395.5	1.3	4,675	241	13,455.1	1.8	27.9	(12.0, 41.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	97	13,616.4	0.7	46.0	(23.6, 62.2)
CIN 2	4,616	37	13,520.1	0.3	4,675	71	13,623.0	0.5	47.5	(20.8, 65.7)
CIN 3	4,616	23	13,519.9	0.2	4,675	51	13,630.8	0.4	54.5	(24.2, 73.5)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	2	13,637.4	0.0	100.0	(-436.9, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連するCIN	4,616	2	13,521.9	0.0	4,675	104	13,594.5	0.8	98.1	(92.8, 99.8)
CIN 1	4,616	2	13,521.9	0.0	4,675	83	13,599.8	0.6	97.6	(91.0, 99.7)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	52	13,630.4	0.4	100.0	(92.6, 100.0)
CIN 2	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	33	13,633.5	0.2	100.0	(88.1, 100.0)
CIN 3	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	33	13,634.8	0.2	100.0	(88.1, 100.0)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	2	13,637.4	0.0	100.0	(-436.9, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 34 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析
(013試験及び015 試験の併合－RMITT-2解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生日率 (／100人年)	n	イベント 発生日数	観察 人年	発生日率 (／100人年)		
ワクチンに含まれないHPV 型に関連する子宮頸部病変	4,616	190	13,389.4	1.4	4,675	233	13,460.0	1.7	18.0	(0.3, 32.7)
CIN 1	4,616	172	13,397.4	1.3	4,675	206	13,473.3	1.5	16.0	(-3.3, 31.8)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	70	13,621.6	0.5	25.1	(-8.7, 48.7)
CIN 2	4,616	37	13,520.1	0.3	4,675	54	13,626.5	0.4	30.9	(-6.9, 55.8)
CIN 3	4,616	23	13,519.9	0.2	4,675	34	13,632.4	0.2	31.8	(-19.2, 61.6)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	1	13,637.6	0.0	100.0	(-3832.3, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

それぞれの該当する評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることもあり得る。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。
n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。
NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 35 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による

CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析

（013試験及び015試験の併合ーMITT-3解析対象集団）（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による子宮 頸部病変	8,557	815	23,784.3	3.4	8,585	967	23,648.2	4.1	16.2	(7.9, 23.8)
CIN 1	8,557	648	23,901.7	2.7	8,585	795	23,759.6	3.3	19.0	(10.0, 27.1)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	361	24,366.4	1.5	8,585	417	24,360.5	1.7	13.5	(0.1, 25.0)
CIN 2	8,557	250	24,419.1	1.0	8,585	304	24,404.0	1.2	17.8	(2.5, 30.8)
CIN 3	8,557	206	24,455.2	0.8	8,585	233	24,458.7	1.0	11.6	(-7.1, 27.0)
AIS	8,557	6	24,510.4	0.0	8,585	14	24,503.8	0.1	57.2	(-18.7, 86.5)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連した子宮頸部病変	8,557	189	24,390.4	0.8	8,585	403	24,256.4	1.7	53.4	(44.4, 61.0)
CIN 1	8,557	102	24,429.9	0.4	8,585	284	24,300.0	1.2	64.3	(55.1, 71.8)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	136	24,463.3	0.6	8,585	231	24,448.8	0.9	41.2	(27.0, 52.7)
CIN 2	8,557	77	24,485.6	0.3	8,585	150	24,472.2	0.6	48.7	(32.0, 61.5)
CIN 3	8,557	96	24,487.5	0.4	8,585	150	24,481.8	0.6	36.0	(16.8, 51.0)
AIS	8,557	6	24,510.4	0.0	8,585	13	24,503.8	0.1	53.9	(-30.1, 85.6)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 35 重症度別の V501に含まれる又は含まれない HPV 型による

CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析

(013試験及び015 試験の併合－MITT-3解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
ワクチンに含まれないHPV型 に関連した子宮頸部病変	8,557	724	23,861.1	3.0	8,585	787	23,801.7	3.3	8.2	(-1.6, 17.2)
CIN 1	8,557	595	23,951.5	2.5	8,585	665	23,885.9	2.8	10.8	(0.2, 20.2)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	282	24,405.2	1.2	8,585	295	24,401.7	1.2	4.4	(-12.9, 19.1)
CIN 2	8,557	195	24,444.5	0.8	8,585	216	24,427.3	0.9	9.8	(-10.0, 26.0)
CIN 3	8,557	152	24,471.2	0.6	8,585	149	24,477.2	0.6	-2.0	(-28.8, 19.1)
AIS	8,557	1	24,512.4	0.0	8,585	7	24,504.6	0.0	85.7	(-11.2, 99.7)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
それぞれの該当する評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回カウントされた。被験者は2つ以上のカテゴリーにまたがることもあり得る。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.6 子宮頸癌及び子宮頸部異形成病変の総発生リスクに対するV501の効果

3.2.6.1 概説

V501の公衆衛生上のベネフィットは、子宮頸部、外陰及び陰の前癌病変又は癌の総発生率（原因となる HPV 型を問わない）に V501が及ぼす効果、並びに子宮頸癌スクリーニング及び HPV に関連した性器周辺部病変の治療（例えば、Pap テスト異常結果の総発生率、コルポスコピー、生検又は根治療法の実行率など）に関わる身体的損害、精神的苦痛、医療コストに V501が及ぼす効果から評価が可能と考えられる。

子宮頸部前癌病変及び子宮頸癌の総発生率（原因 HPV 型を問わない）に対する V501の効果は、V501に含まれる HPV 型による子宮頸部病変に対する V501の予防効果、V501に含まれない HPV 型による子宮頸部病変に対する V501の予防効果及び Day 1に既に存在した HPV 感染に対する V501の効果の総和になる。[\[2.7.3C.3.2.1項\]](#)～[\[2.7.3C.3.2.5項\]](#)に示した解析では、子宮頸部 HPV 疾患を構成するこれらの要素に V501が及ぼす効果を検討した。

本項では、それらの結果を主たる解析として統合する。これは、V501が CIN 2/3又は AIS の総発生率を低下させ、それによって子宮頸癌の総発生リスクを低下させるか否かを評価したものであり、本海外適応拡大申請の基盤となるものである。CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率を指標とする子宮頸部 HPV 疾患、Pap テスト異常結果の発生頻度及び子宮頸部の侵襲性処置を要する頻度に V501が及ぼす効果についての解析も提示する。

3.2.6.2 CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対するV501の効果に関して事前に規定された解析

子宮頸癌リスクに対する V501の効果を評価するプログラムには、次の2つの目的があった。

主要目的：V501の予防的な3回接種が、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という複合評価項目の発生率を低下させることを示すこと。この主要仮説（015試験、第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験併合データセット）は、V501の3回接種がプラセボと比較して、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という複合評価項目の発生率を、当該 HPV 型に対してベースライン時に PCR 陰性かつ血清抗体反応陰性を示し、接種完了後1ヵ月に PCR 陰性を示す被験者において低下させるというものである。この目的は、海外初回申請資料で詳細に検討された。更新された結果は[\[2.7.3C.3.2.1項\]](#)及び[\[2.7.3C.3.2.2項\]](#)に示した。

副次目的：V501の予防的な3回接種が、Day 1時点で高リスク HPV 型に感染していない被験者において、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による）という複合評価項目の発生率を低下させることを示すこと。この副次仮説（第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験併合データセット）は、V501の3回接種が、ベースライン時点で高リスク HPV 型に未感染の被験者において、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という複合評価項目の発生率を低下させるというものである。ここでは、この目的を検討するための解析を示す。

公衆衛生及びワクチン接種実施の観点から、V501のような予防的 HPV ワクチンが最も有益な

のは次の2つの集団であると考えられる。

性経験のない前思春期～思春期の集団 性経験のない人は高確率で HPV に未感染である。性的初体験後の5年間は HPV 感染のリスクが最も高い期間であることが、自然経過研究から示唆されている[資料5.4: 110]、[資料5.4: 111]。この2つの要素を考慮すると、性的初体験の直前の時期に V501 を接種することで、HPV に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の総発生率を顕著に低減できるはずである。

性的に活動的な思春期～成人期初期の女性 この年齢層の女性は、HPV 感染のリスクに今現在曝されていると考えられる。V501に含まれる HPV 型の1つに既に感染した人でも、V501の他の HPV 型に関わる感染及び疾患のリスクが残されている。

性経験のない（HPV に未感染と推定される）思春期初期の人々において HPV ワクチンの有効性を評価することは、これらの人々から性に関するデータを収集することが困難なため、現実的でない。この集団における V501の有効性を予測するために、接種開始時点で HPV に感染していない性的に活動的な女性集団を対象に V501の効果を検討した。次の2つの集団を評価した。

主要解析対象集団は、組入れ時に一群の高リスク HPV 型の1つ以上に陰性又は Pap テスト陰性の被験者と定義された（MITT-2解析対象集団）。Day 1時点で1つ以上の HPV 型に感染している被験者については、それ以外の HPV 型に関する評価項目を評価した。MITT-2解析対象集団は、予防効果の評価に関して、最も広範な解析対象集団であり、性的初体験前の思春期の女性全体及び性的に活動的な若年女性の大部分に相当する。試験集団全体の95.8%が MITT-2解析対象集団に含まれた。

RMITT-2解析対象集団においても予防効果に関する解析を実施した。この集団には、検査が行われた14の HPV 型いずれにも Day 1時点で感染しておらず、かつ Day 1の Pap テストで陰性の被験者のみが含まれた。RMITT-2解析対象集団は、性的初体験前の思春期の女性の全体及び性的に活動的な若年女性の多く（主として、これまでの性交渉の相手が少ない女性又は性的初体験後間もない女性）に相当する。Day 1において感染していないため、評価項目を構成するイベントは HPV 型にかかわらずすべてカウントされた。試験集団全体の52.7%が RMITT-2解析対象集団に含まれた。

先進国及び中所得国の思春期～成人期初期の女性の一般集団は、大部分は性的に活動的であり、第Ⅲ相有効性試験の一般集団により適切に代表される。

海外初回申請においては、V501に含まれない高リスク HPV 型の測定データが得られなかったため、V501に含まれない HPV 型に関連した疾患の有病率を推測するにとどまった。今回の解析では、013試験及び015試験について、V501に含まれない高リスク HPV 型の測定データが得られたことによって Day 1時点の既存疾患が的確に分類されており、その結果、当該 HPV 型に未感染

の人々における V501 の効果をより正確に推測することができた。

3.2.6.3 CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501 に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501 の効果

本海外適応拡大申請は、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501 に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501 の効果についての、事前に定めた手順による検証に基づく。この検証の詳細は本海外適応拡大申請の申請資料の別部分に示し[資料5.3.5.3.8: R2051]、本項ではその要約を提示する。

「全子宮頸癌」仮説（第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験併合データセット） この仮説は、V501 の3回接種が、ベースライン時点で高リスク HPV 型に未感染の被験者において CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌という複合評価項目の発生率を低下させるというものである。

該当症例 評価項目であるイベントの発生は、生検、ECC、LEEP／円錐切除術による1つの組織塊について、病理審査委員会でのコンセンサス診断が、CIN 2、CIN 3、扁平上皮内癌、AIS、浸潤子宮頸部扁平上皮癌又は浸潤子宮頸部腺癌となった場合と定義された。

主たる解析対象集団 V501 に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する予防効果の解析には、2種類の MITT 解析対象集団を用いた。

MITT-2解析対象集団 この集団は、接種を1回以上受け、1回目接種後1ヵ月より後の追跡来院が1回以上行われ、かつ、次のいずれかに該当する被験者で構成された。

当該 HPV 型に対して Day 1 に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を示した（HPV 6型、11型、16型及び18型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例に関して）。

当該の高リスク HPV 型に対して Day 1 に PCR 陰性を示した [PCR 検査が実施された V501 に含まれない HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例に関して]。

Day 1 の Pap テスト結果が陰性であった（検査が行われた V501 に含まれる又は含まれない14の HPV 型すべてに対して陰性を示した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の症例に関して）。

RMITT-2解析対象集団 この集団は、接種を1回以上受け、1回目接種後1ヵ月より後の追跡来院が1回以上行われ、かつ、次のすべてに該当する被験者で構成された。

V501 に含まれるすべての HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に対して Day 1 に血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性を示した。

PCR 検査が実施された V501 に含まれない高リスク HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）のすべてに対して Day 1 に PCR 陰性を示した。

Day 1 の Pap テスト結果が陰性であった。

PCR 検査は性器に感染する HPV 型（特に、高リスク HPV 型）のすべてに対しては行われていない。そのため、検査した14の HPV 型のいずれも検出されない CIN 2/3又は AIS の症例がみられた。こうした症例は「新規」症例とみなされ、Day 1の Pap テストで CIN を示す結果が出なければ MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団に組み入れることができた。つまり、検査が行われていない HPV 型については、ベースラインの HPV 感染状態の代わりに Pap テスト結果が用いられた。海外初回申請資料で述べたように、Pap テストは HPV 感染を発見する手段としては不完全であり、したがってそれらの症例を解析に含める方法は保守的なアプローチであった（ワクチンの効果を低下させるバイアス）。具体的には、CIN 2/3を発見する上で1回の Pap テストの感度は65～85%であり、CIN にまだ進行していない感染を発見することはできない[資料5.4: 204]。

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、試験の評価項目としてカウントされた CIN 2/3又は AIS の症例を以下に例示する。

Day 1の血清検査及び PCR で HPV 16型に対して陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 16型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

Day 1の PCR で HPV 31型に陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 31型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 3と診断された場合。

Day 1の Pap テストで陰性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、検査した14の HPV 型のいずれにも陽性を示さず、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、試験の評価項目としてカウントされなかった CIN 2/3又は AIS の症例を以下に例示する。

Day 1に血清 HPV 16型抗体陽性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 16型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

Day 1に HPV 31型に対して PCR 陽性を示した被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、PCR で HPV 31型陽性を示し、かつ病理審査委員会によって CIN 3と診断された場合。

Day 1の Pap テストで LSIL と診断された被験者において、生検、ECC 又は LEEP／円錐切除術で得られた検体が、検査した14の HPV 型のいずれにも陽性を示さず、かつ病理審査委員会によって CIN 2と診断された場合。

副次的な解析対象集団 集団的な効果に関する解析を MITT-3解析対象集団において実施した。この集団は (1) 接種を1回以上受け、(2) 1回目接種後1ヵ月より後の追跡来院が1回以上なされた被験者で構成された。主たる解析対象集団と比べると、MITT-3解析対象集団には、V501に含まれる

又は含まれない HPV 型に Day 1 時点で既に感染していた被験者や、Day 1 時点で CIN 2/3 又は AIS が示唆された（例：Day 1 の Pap テストが異常と判定された）被験者も含まれている。

方法論 ワクチンの予防効果は、V501 群とプラセボ群の追跡期間（Person-time at risk）を考慮した正確な層別解析手法を用いて推定した。ワクチンの予防効果 $[100 \times (1 - \text{相対危険度})]$ と定義] が 0% 以下という帰無仮説に対する片側検定を行った。対立仮説はワクチンの予防効果が 0% より高いという仮説であった。海外初回申請資料に提示した中間解析で用いた有意水準 0.1% を考慮し、全体の α 水準を 5% 以下に制御するために、検定の有意水準を両側 4.9%（両側）とした。また、相対危険度に関する 4 試験間の均一性を正確検定により評価した。

副次解析の実施基準 併合データの統計解析計画書では、解析のために併合した試験を通じて副次評価項目のイベントが発生した症例が 141 例以上認められた時点で、副次仮説の主要解析を実施することを規定した。2013 年 12 月、該当する症例が 013 試験及び 015 試験に 227 例認められたため、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501 に含まれる又は含まれない HPV 型に起因）という複合評価項目に対する副次仮説の検定を含む併合解析を実施した。

事前に定めたデータ解析計画からの逸脱 被験者を該当する解析対象集団に適切に含めるためには、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型について被験者ごとにベースラインの HPV 感染状態を明らかにし、ワクチンに含まれる HPV 型及びワクチンに含まれない HPV 型についてすべての組織検体を検査する必要があることがあった。ワクチンに含まれる HPV 型の検査は、第 II 相及び第 III 相有効性試験の併合データセットについて完了された。しかし、005 試験及び 007 試験の検体の記録から、両試験におけるスワブ検体（Day 1）の 25～50%、生検検体（すべての治験来院）の約 30% は、ワクチンに含まれない HPV 型の HPV PCR 検査を行うのに不十分なことが明らかとなった。副次解析のために必要な評価項目の症例数は 013 試験及び 015 試験のみから得られたこと、005 試験及び 007 試験ではワクチンに含まれない HPV 型に関する PCR の欠測データが多いことから、副次評価項目の解析は 013 試験及び 015 試験の併合データセットを用いて実施した。005 試験及び 007 試験のデータを除外したことの影響を評価するために、症例の定義を修正した上でこの 2 つの試験のデータを含めた感度分析を実施した[2.7.3C 付録: 2]。

結果 本臨床プログラムにおいて、子宮頸癌の症例は報告されなかったため、ここでは CIN 2/3 又は AIS の複合評価項目についての結果を示す。

解析の主要な結果は[表 2.7.3C: 36]に示した。

MITT-2 解析対象集団において、CIN 2/3 又は AIS（V501 に含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合評価項目に対するワクチンの予防効果は 27.1%（95.1% CI: 10.3, 40.9%）であり、V501 の効果が 0% 以下との帰無仮説の検定に対する P 値は 0.0012 であった。よって、この結果は、V501 の接種が CIN 2/3 又は AIS の総発生率を低下させると結論するための統計的基準を満たした。

RMITT-2 解析対象集団では、V501 の効果は 46.1%（95.1% CI: 23.6, 62.3%、P=0.0002）であった。

RMITT-2解析対象集団における効果が MITT-2解析対象集団より高かったのは、RMITT-2解析対象集団には検査した14の HPV 型すべてに対して Day 1に陰性を示し、かつ Day 1の Pap テスト結果が正常な被験者のみが含まれたのに対して、MITT-2解析対象集団には検査した HPV 型の1つ以上に陰性を示した被験者がすべて含まれたことによるものと考えられる。MITT-2解析対象集団に比べて、RMITT-2解析対象集団は組入れ基準が厳しいために、検査が行われなかった HPV 型（V501群とプラセボ群の両方に寄与する）を含めて、V501に含まれる HPV 型、含まれない HPV 型に関わらず、いずれの型にも感染したことがない人が多い。それゆえ、RMITT-2解析対象集団における結果は、HPV 未感染の集団において CIN 2/3又は AIS（及び子宮頸癌）の総発生率に V501が及ぼす効果をより正確に推定する。

PCR 検査が行われていない HPV 型については、ベースラインの HPV 感染状態の代わりに Pap テスト結果が用いられたが、Pap テストは HPV 感染者の発見手段としては不完全である。そのため、Day 1時点で HPV に感染しており、場合によっては CIN が既に発生していた被験者が解析に含まれた可能性がある。原因 HPV 型が検出されない症例が MITT-2及び RMITT-2解析に含まれたことによる影響は[図2.7.3C: 5]及び[図2.7.3C: 6]に示す。試験の早期では、CIN 2/3又は AIS の発生率は V501群とプラセボ群とで同様であった。これは、Pap テストの感度の低さゆえに発見されなかった既存の CIN 2/3又は AIS の症例が含まれたことで、ワクチンの効果がマスクされたことが原因であると考えられる。その後、発見される症例の多くが新規症例になるにつれて、V501群とプラセボ群との差が大きくなった。

海外初回申請資料に提示した集団的な予防効果の解析では、V501に含まれない HPV 型の感染状態は考慮しなかった（V501に含まれない10の HPV 型に関する PCR 検査結果が得られていなかった）ため、海外初回申請資料に示した解析結果との比較は不可能である。

MITT-3解析対象集団では、V501の接種によって CIN 2/3又は AIS の発生率は13.5%（95.1% CI : 0.1, 25.1%）低下し、仮説検定の P 値は0.0235であった。すなわち、接種開始時に HPV 感染（更には CIN 2/3又は AIS）がみられる被験者を解析対象集団に含めた場合でも、高度子宮頸部前癌病変、ひいては子宮頸癌（原因 HPV 型を問わない）の発現が低減したことが強く示されている。

MITT-3解析対象集団の V501群及びプラセボ群には、CIN 2/3又は AIS の症例が MITT-2解析対象集団に比べてそれぞれ199例及び195例多く含まれた。この増加分は、当該 HPV 型に Day 1時点で既に感染していた被験者及び原因 HPV 型が特定されなかった CIN 2/3又は AIS の症例で Day 1に Pap テストの異常（CIN の存在を示唆）がみられた被験者において生じた。つまり、V501群の症例の55%は、V501のような予防ワクチンの効果が及ばないと思われる Day 1に既に存在した感染によるものであった。こうした既存感染（並びにそれから生じる CIN 2/3又は AIS）のせいで、V501の予防効果がマスクされた程度は、予防効果に関する解析の対象集団よりもさらに大きくなった。しかし、予防効果に関する解析の対象集団と同様に、MITT-3解析対象集団でも CIN 2/3又は AIS の総発生率（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501の効果は経時的に大きくなった[図2.7.3C: 7]。

[2.7.3C 付録: 2]に示すように、CIN 2/3又は AIS の総発生率（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）に対する V501の効果をみるための感度分析で、MITT-3解析対象集団に005試験及

び007試験のデータを含めると、V501の効果は18.0%（95.1% CI：6.0, 28.4%）となった。これは、013試験及び015試験の併合データセットの MITT-3解析対象集団における効果（13.5%、95.1% CI：0.1, 25.1%）より高い。したがって、副次評価項目の主解析から005試験及び007試験のデータを除外したことは、V501の効果を高くみせるバイアスを与えなかったことになる。

[表2.7.3C: 37]は、MITT-2解析対象集団における CIN 2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率に V501が及ぼす効果を疾患の重度別に示したものである。[表2.7.3C: 38]は、RMITT-2解析対象集団における CIN 2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率に V501が及ぼす効果を疾患の重度別に示したものである。[表2.7.3C: 39]は、MITT-3解析対象集団における CIN 2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率に V501が及ぼす効果を疾患の重度別に示したものである。

いずれの予防効果解析対象集団でも、V501群の被験者はプラセボ群の被験者に比較して、複合評価項目の各要素の発生率が低かった。MITT-2解析対象集団では、CIN 2、CIN 3及び AIS に対する V501の効果はそれぞれ30%、32%及び100%であった（CI の下限は0%を上回った）。RMITT-2解析対象集団では、[表2.7.3C: 38]に示すように、CIN 2、CIN 3及び AIS に対するワクチンの効果はそれぞれ48%、55%及び100%であった（CI の下限は、AIS の症例数が少ないために0%を下回ったケースを除いて、0%を上回った）。

MITT-3解析対象集団では、CIN 2/3又は AIS という複合評価項目の各要素について、プラセボ群に比べて V501群の発生率が数値的に低かった。

結論 以上の結果に基づいて、次の結論を下すことができる。

1. 接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テストで陰性を示す16～26歳の女性において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。
2. 接種開始時に高リスク HPV 型の少なくとも1つに感染していない16～26歳の女性において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。
3. 16～26歳の女性の一般集団（接種開始時に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 36 V501に含まれる又は含まれない HPV 型別の CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の二次仮説検定（その1）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI†	P値‡
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
MITT-2解析対象集団											
あらゆるHPV型によるCIN 2/3、 AIS又は子宮頸癌	8,538	162	24,419.2	0.7	8,569	222	24,408.3	0.9	27.1	(10.3, 40.9)	0.0012
013 試験	2,602	67	7,390.4	0.9	2,607	85	7,341.9	1.2	21.7	(-9.3, 44.1)	
015 試験	5,936	95	17,028.8	0.6	5,962	137	17,066.4	0.8	30.5	(9.0, 47.1)	
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連するCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,370	3	24,000.6	0.0	8,417	106	24,035.0	0.4	97.2	(91.5, 99.4)	
013 試験	2,557	0	7,282.5	0.0	2,573	43	7,274.3	0.6	100.0	(91.0, 100.0)	
015 試験	5,813	3	16,718.1	0.0	5,844	63	16,760.7	0.4	95.2	(85.3, 99.0)	
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連しない CIN2/3、AIS又は子宮頸癌	8,538	160	24,419.4	0.7	8,567	167	24,416.5	0.7	4.3	(-19.7, 23.5)	
013 試験	2,602	67	7,390.4	0.9	2,605	60	7,343.5	0.8	-11.0	(-60.2, 23.0)	
015 試験	5,936	93	17,029.0	0.5	5,962	107	17,072.9	0.6	12.9	(-16.3, 34.8)	
RMITT-2解析対象集団											
あらゆるHPV型によるCIN 2/3、 AIS又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	97	13,616.4	0.7	46.1	(23.6, 62.3)	0.0002
013 試験	1,429	24	4,179.0	0.6	1,441	41	4,168.1	1.0	41.6	(0.8, 66.3)	
015 試験	3,187	28	9,335.5	0.3	3,234	56	9,448.3	0.6	49.4	(18.8, 69.1)	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 36 V501に含まれる又は含まれない HPV 型別の CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の二次仮説検定（その2）
（013試験及び015試験の併合）

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI†	P値‡
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連するCIN 2/3、AIS又は子宮頸 癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	52	13,630.4	0.4	100.0	(92.6, 100.0)	0.0235
013 試験	1,429	0	4,184.0	0.0	1,441	22	4,174.7	0.5	100.0	(81.7, 100.0)	
015 試験	3,187	0	9,341.5	0.0	3,234	30	9,455.7	0.3	100.0	(86.7, 100.0)	
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連しないCIN 2/3、AIS又は子宮 頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	70	13,621.6	0.5	25.3	(-8.7, 48.9)	
013 試験	1,429	24	4,179.0	0.6	1,441	28	4,171.6	0.7	14.4	(-53.5, 52.6)	
015 試験	3,187	28	9,335.5	0.3	3,234	42	9,450.0	0.4	32.5	(-11.7, 59.8)	
MITT-3解析対象集団 あらゆるHPV型によるCIN 2/3、 AIS又は子宮頸癌	8,557	361	24,366.4	1.5	8,585	417	24,360.5	1.7	13.5	(0.1, 25.1)	
013 試験	2,607	142	7,372.5	1.9	2,611	153	7,320.8	2.1	7.8	(-16.7, 27.3)	
015 試験	5,950	219	16,993.8	1.3	5,974	264	17,039.7	1.5	16.8	(0.0, 30.8)	

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 36 V501に含まれる又は含まれない HPV 型別の CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の二次仮説検定（その3）
（013 試験及び 015 試験の併合）

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI†	P値‡
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連するCIN 2/3、AIS又は子宮頸 癌	8,557	136	24,463.3	0.6	8,585	231	24,448.8	0.9	41.2	(26.9, 52.8)	
013 試験	2,607	52	7,405.4	0.7	2,611	80	7,360.1	1.1	35.4	(7.1, 55.4)	
015 試験	5,950	84	17,058.0	0.5	5,974	151	17,088.7	0.9	44.3	(26.7, 57.9)	
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連しないCIN 2/3、AIS又は子宮 頸癌	8,557	282	24,405.2	1.2	8,585	295	24,401.7	1.2	4.5	(-12.9, 19.2)	
013 試験	2,607	110	7,385.2	1.5	2,611	103	7,334.2	1.4	-6.1	(-40.3, 19.8)	
015 試験	5,950	172	17,020.0	1.0	5,974	192	17,067.5	1.1	10.2	(-11.0, 27.4)	

†多重性を調整し、試験終了時の解析全体の第一種の誤差を0.025（片側）にしたため、95.1%信頼区間を表示した。
‡P<0.0245（片側）は、V501の有効性の信頼区間の下限が>0%に対応しており、V501があらゆる HPV 型による CIN 2/3又は、癌に対して有効性を示すという結論を裏付ける
N= それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。
n= Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。
AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

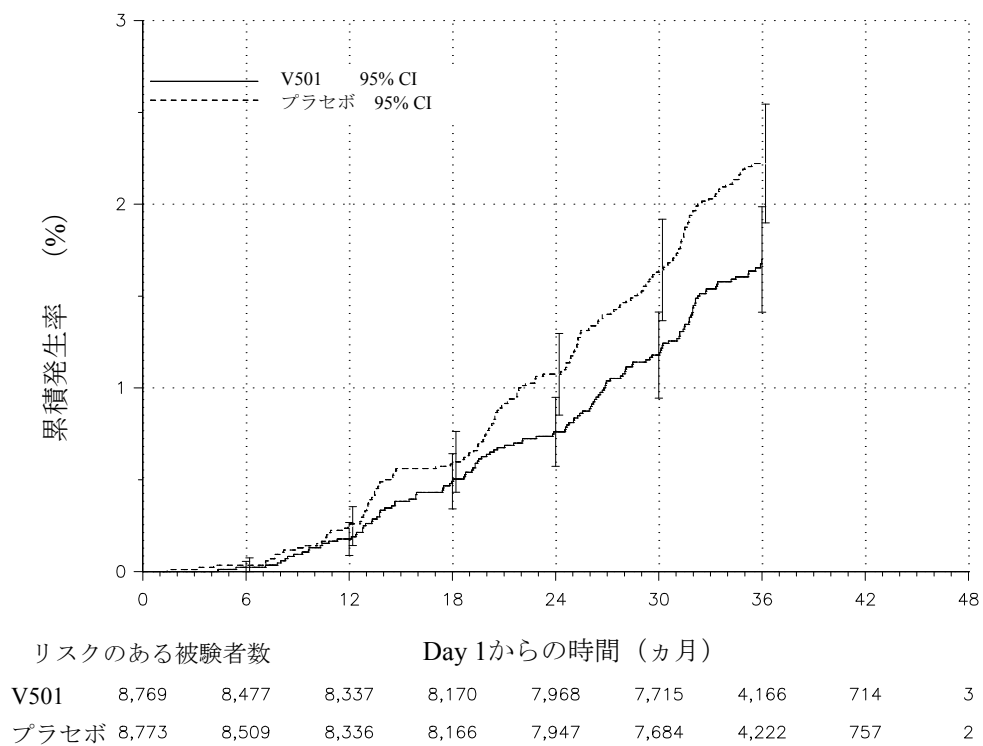


図2.7.3C: 5 V501に含まれる又は含まれないHPV型による CIN 2/3又はAIS
発生までの時間の解析
(013試験及び015試験の併合—MITT-2解析対象集団)

CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV =ヒトパピローマウイルス、
MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

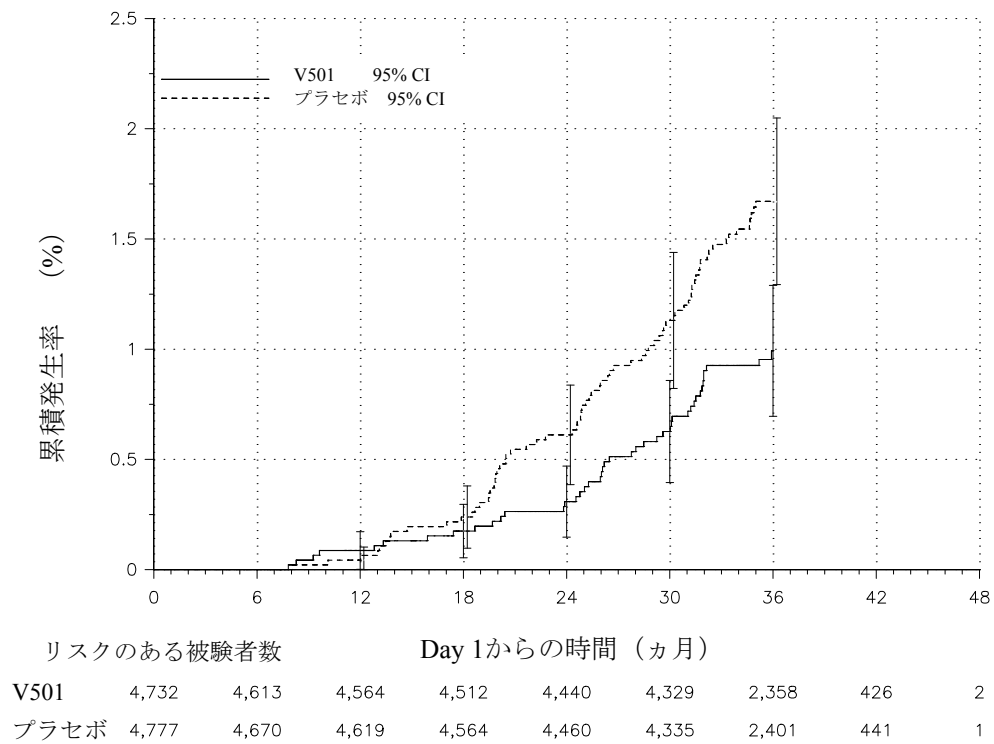


図2.7.3C: 6 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS 発生までの時間の解析

(013試験及び015試験の併合—RMITT-2解析対象集団)

CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV =ヒトパピローマウイルス、RMITT = Restricted Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

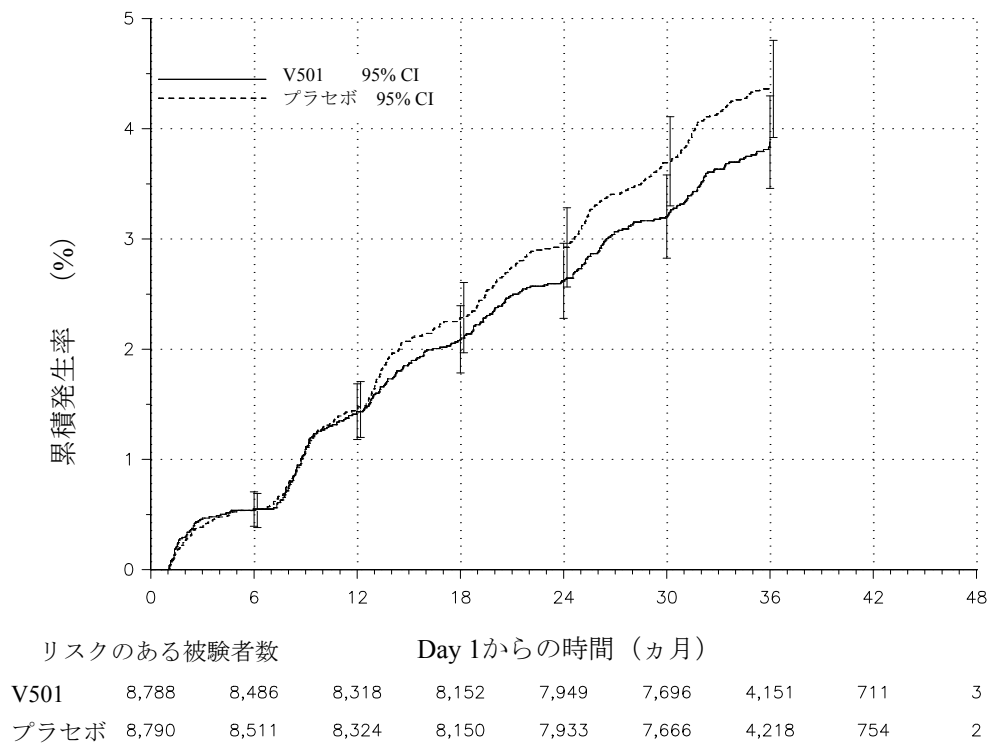


図2.7.3C: 7 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS 発生までの時間の解析
(013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団)

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 37 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－MITT-2解析対象集団)（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	8,538	162	24,419.2	0.7	8,569	222	24,408.3	0.9	27.1	(10.3, 40.9)
CIN 2	8,538	111	24,440.2	0.5	8,569	158	24,422.1	0.6	29.8	(9.8, 45.5)
CIN 3	8,538	82	24,443.9	0.3	8,569	120	24,450.5	0.5	31.6	(8.6, 49.1)
AIS	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	10	24,463.2	0.0	100.0	(55.1, 100.0)
子宮頸癌	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	0	24,464.5	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18型に関 連する CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,370	3	24,000.6	0.0	8,417	106	24,035.0	0.4	97.2	(91.5, 99.4)
CIN 2	8,370	1	24,000.8	0.0	8,417	70	24,040.9	0.3	98.6	(91.7, 100.0)
CIN 3	8,370	2	24,000.6	0.0	8,417	67	24,047.1	0.3	97.0	(88.7, 99.6)
AIS	8,370	0	24,000.8	0.0	8,417	10	24,051.2	0.0	100.0	(55.0, 100.0)
子宮頸癌	8,370	0	24,000.8	0.0	8,417	0	24,052.5	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 37 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－MITT-2解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 しない CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,538	160	24,419.4	0.7	8,567	167	24,416.5	0.7	4.3	(-19.7, 23.5)
CIN 2	8,538	111	24,440.2	0.5	8,567	118	24,427.6	0.5	6.0	(-23.0, 28.2)
CIN 3	8,538	80	24,444.1	0.3	8,567	82	24,449.4	0.3	2.4	(-34.6, 29.3)
AIS	8,538	0	24,465.2	0.0	8,567	4	24,460.4	0.0	100.0	(-52.7, 100.0)
子宮頸癌	8,538	0	24,465.2	0.0	8,567	0	24,460.9	0.0	NA	NA
[†] 多重性を調整し、全体の第一種の過誤確率を end-of-study 解析時に0.025（片側）に制御するために、95.1%信頼区間を示した。 [‡] 各サブカテゴリーの症例数が少ないため、プールした有効性解析に基づきすべてのサブカテゴリーの推定値を得た。全体の評価項目（あらゆる HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連しない CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌）のため信頼区間は、正確な層別解析手法（層別因子：試験）に基づき計算した。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat										

[資料5.3.5.3.8: R2051]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 38 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－RMITT-2解析対象集団)（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型によるCIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	97	13,616.4	0.7	46.1	(23.6, 62.3)
CIN 2	4,616	37	13,520.1	0.3	4,675	71	13,623.0	0.5	47.5	(20.7, 65.8)
CIN 3	4,616	23	13,519.9	0.2	4,675	51	13,630.8	0.4	54.5	(24.1, 73.5)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	2	13,637.4	0.0	100.0	(-443.3, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 するCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	52	13,630.4	0.4	100.0	(92.6, 100.0)
CIN 2	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	33	13,633.5	0.2	100.0	(88.0, 100.0)
CIN 3	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	33	13,634.8	0.2	100.0	(88.0, 100.0)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	2	13,637.4	0.0	100.0	(-443.3, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 38 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－RMITT-2解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 しない CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	70	13,621.6	0.5	25.3	(-8.7, 48.9)
CIN 2	4,616	37	13,520.1	0.3	4,675	54	13,626.5	0.4	30.9	(-7.1, 55.9)
CIN 3	4,616	23	13,519.9	0.2	4,675	34	13,632.4	0.2	31.8	(-19.5, 61.7)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	1	13,637.6	0.0	100.0	(-3914.6, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

[†]多重性を調整し、全体の第一種の過誤確率を end-of-study 解析時に0.025（片側）に制御するために、95.1%信頼区間を示した。

[‡]各サブカテゴリーの症例数が少ないため、プールした有効性解析に基づきすべてのサブカテゴリーの推定値を得た。全体の評価項目（あらゆる HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連しない CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌）のため信頼区間は、正確な層別解析手法（層別因子：試験）に基づき計算した。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI=信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。

[資料5.3.5.3.8: R2051]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 39 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－MITT-3解析対象集団)（その1）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	8,557	361	24,366.4	1.5	8,585	417	24,360.5	1.7	13.5	(0.1, 25.1)
CIN 2	8,557	250	24,419.1	1.0	8,585	304	24,404.0	1.2	17.8	(2.5, 30.8)
CIN 3	8,557	206	24,455.2	0.8	8,585	233	24,458.7	1.0	11.6	(-7.2, 27.1)
AIS	8,557	6	24,510.4	0.0	8,585	14	24,503.8	0.1	57.2	(-19.1, 86.6)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 する CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	136	24,463.3	0.6	8,585	231	24,448.8	0.9	41.2	(26.9, 52.8)
CIN 2	8,557	77	24,485.6	0.3	8,585	150	24,472.2	0.6	48.7	(31.9, 61.6)
CIN 3	8,557	96	24,487.5	0.4	8,585	150	24,481.8	0.6	36.0	(16.7, 51.1)
AIS	8,557	6	24,510.4	0.0	8,585	13	24,503.8	0.1	53.9	(-30.6, 85.7)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 39 重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析[‡]
(013試験及び015試験の併合－MITT-3解析対象集団)（その2）

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95.1% CI [†]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 しない CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	8,557	282	24,405.2	1.2	8,585	295	24,401.7	1.2	4.5	(-12.9, 19.2)
CIN 2	8,557	195	24,444.5	0.8	8,585	216	24,427.3	0.9	9.8	(-10.1, 26.1)
CIN 3	8,557	152	24,471.2	0.6	8,585	149	24,477.2	0.6	-2.0	(-28.9, 19.2)
AIS	8,557	1	24,512.4	0.0	8,585	7	24,504.6	0.0	85.7	(-11.8, 99.7)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
[†] 多重性を調整し、全体の第一種の過誤確率を end-of-study 解析時に0.025（片側）に制御するために、95.1%信頼区間を示した。 [‡] 各サブカテゴリーの症例数が少ないため、プールした有効性解析に基づきすべてのサブカテゴリーの推定値を得た。全体の評価項目（あらゆる HPV 型による CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌及び HPV 6型、11型、16型及び18型に関連しない CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌）のため信頼区間は、正確な層別解析手法（層別因子：試験）に基づき計算した。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat.										

[資料5.3.5.3.8: R2051]

3.2.6.4 CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌（V501に含まれる又は含まれないHPV型による）に対するV501の効果

子宮頸部 HPV 疾患に対する V501の効果を評価するために、CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の複合評価項目に V501が及ぼす効果について解析を実施した。子宮頸癌の症例は発見されなかった。そこで、ここでは CIN 1/2/3又は AIS についての結果を示す。

[表2.7.3C: 40]は、MITT-2解析対象集団、RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率に V501が及ぼす効果を試験別に示したものである。[表2.7.3C: 41]は、MITT-2解析対象集団、RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型に起因）の発生率に V501が及ぼす効果を疾患の重症度別に示したものである。

[図2.7.3C: 8]は、MITT-2解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生と時間との関係を解析した結果である。

[図2.7.3C: 9]は、RMITT-2解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生と時間との関係を解析した結果である。

[図2.7.3C: 10]は、MITT-3解析対象集団における CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生と時間との関係を解析した結果である。

いずれの集団でも、V501の接種はプラセボと比較して、CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率を低下させた（減少率の95% CI の下限が0%を上回った）。

PCR 検査が行われていない HPV 型については、ベースラインの HPV 感染状態の代わりに Pap テスト結果が用いられたが、Pap テストは HPV 感染者の発見手段としては不完全である。そのため、Day 1時点で HPV に感染しており、場合によっては CIN が既に発生していた被験者が解析に含まれる可能性がある。原因 HPV 型が検出されない症例が MITT-2及び RMITT-2解析に含まれたことによる影響は[図2.7.3C: 8]及び[図2.7.3C: 9]に見ることができる。試験の早期では、CIN 1/2/3又は AIS の発生率は V501群とプラセボ群とで同様であった。これは、Pap テストの感度の低さゆえに発見されなかった既存の病変が含まれたことで、V501の効果がマスクされたことが原因であると考えられる。その後、発見される症例の多くが新規症例になるにつれて、V501群とプラセボ群との差が大きくなった。

一般集団（MITT-3解析対象集団）では、CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率について V501群に認められた発生率の低下は、MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団よりも低かった。MITT-3解析対象集団には、Day 1時点で V501に含まれる又は含まれない HPV 型に感染している被験者も含まれる。V501は予防ワクチンであるため、接種開始時に存在する感染に起因する疾患には効果がほとんどないと考えられる。

MITT-3解析対象集団の V501群及びプラセボ群には、CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の症例が MITT-2解析対象集団に比べてそれぞれ334例及び359例多く含まれた。このイベントの増加は、当該 HPV 型に Day 1時点で既に感染していた被験者及び原因 HPV 型が特定されなかった CIN 1/2/3又は AIS の症例で Day 1に Pap テストの異常（CIN の存在を

示唆）がみられた被験者において発生した。つまり、V501群のイベント発生例の41%は、V501のような予防ワクチンの効果が及ばないと思われる Day 1に既に存在した感染によるものであった。こうした既存感染（並びにそれから生じる CIN 2/3又は AIS）のせいで、V501の予防効果がマスクされた程度は、予防効果に関する解析の対象集団よりもさらに大きくなった。しかし、予防効果に関する解析の対象集団と同様に、MITT-3解析対象集団でも CIN 2/3又は AIS の総発生率（V501に含まれる又は含まれない HPV 型に起因）に対する V501の効果は経時的に大きくなった [図2.7.3C: 10]。

こうした既存の持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の影響にもかかわらず、V501の接種はプラセボと比較して、CIN 1/2/3又は AIS（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の発生率を低下させた。CIN 1、CIN 2/3又は AIS の複合評価項目についても明確な低下が認められた。

結論 以上の結果に基づいて、次の結論を下すことができる。

1. 接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テストで陰性を示す16～26歳の女性において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させた。
2. 接種開始時に高リスク HPV 型の少なくとも1つに感染していない16～26歳の女性において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させた。
3. 16～26歳の女性の一般集団（接種開始時に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 40 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析
(013試験及び015試験の併合)

試験集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による	8,538	481	24,113.2	2.0	8,569	608	24,033.5	2.5	21.3	(11.2, 30.4)
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌										
013 試験	2,602	214	7,251.9	3.0	2,607	276	7,147.2	3.9	23.6	(8.3, 36.4)
015 試験	5,936	267	16,861.3	1.6	5,962	332	16,886.3	2.0	19.5	(5.1, 31.7)
RMITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による	4,616	191	13,387.5	1.4	4,675	272	13,439.0	2.0	29.8	(15.2, 41.9)
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌										
013 試験	1,429	92	4,116.6	2.2	1,441	132	4,075.2	3.2	31.0	(9.3, 47.7)
015 試験	3,187	99	9,270.9	1.1	3,234	140	9,363.8	1.5	28.6	(6.9, 45.4)
MITT-3解析対象集団										
あらゆるHPV型による	8,557	815	23,784.3	3.4	8,585	967	23,648.2	4.1	16.4	(8.2, 24.0)
CIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌										
013 試験	2,607	338	7,132.8	4.7	2,611	412	6,981.9	5.9	19.7	(7.0, 30.7)
015 試験	5,950	477	16,651.5	2.9	5,974	555	16,666.3	3.3	14.0	(2.6, 24.0)
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 41 疾患重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（その1）
（013試験及び015試験の併合）

解析対象集団 評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による 子宮頸部病変	8,538	481	24,113.2	2.0	8,569	608	24,033.5	2.5	21.1	(11.0, 30.2)
CIN 1	8,538	400	24,151.7	1.7	8,569	513	24,079.2	2.1	22.3	(11.2, 32.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,538	162	24,419.2	0.7	8,569	222	24,408.3	0.9	27.1	(10.3, 40.8)
CIN 2	8,538	111	24,440.2	0.5	8,569	158	24,422.1	0.6	29.8	(9.9, 45.4)
CIN 3	8,538	82	24,443.9	0.3	8,569	120	24,450.5	0.5	31.6	(8.7, 49.0)
AIS	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	10	24,463.2	0.0	100.0	(55.4, 100.0)
子宮頸癌	8,538	0	24,465.2	0.0	8,569	0	24,464.5	0.0	NA	NA
RMITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による 子宮頸部病変	4,616	191	13,387.5	1.4	4,675	272	13,439.0	2.0	29.5	(14.9, 41.7)
CIN 1	4,616	173	13,395.5	1.3	4,675	241	13,455.1	1.8	27.9	(12.0, 41.0)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	4,616	52	13,514.5	0.4	4,675	97	13,616.4	0.7	46.0	(23.6, 62.2)
CIN 2	4,616	37	13,520.1	0.3	4,675	71	13,623.0	0.5	47.5	(20.8, 65.7)
CIN 3	4,616	23	13,519.9	0.2	4,675	51	13,630.8	0.4	54.5	(24.2, 73.5)
AIS	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	2	13,637.4	0.0	100.0	(-436.9, 100.0)
子宮頸癌	4,616	0	13,525.6	0.0	4,675	0	13,637.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

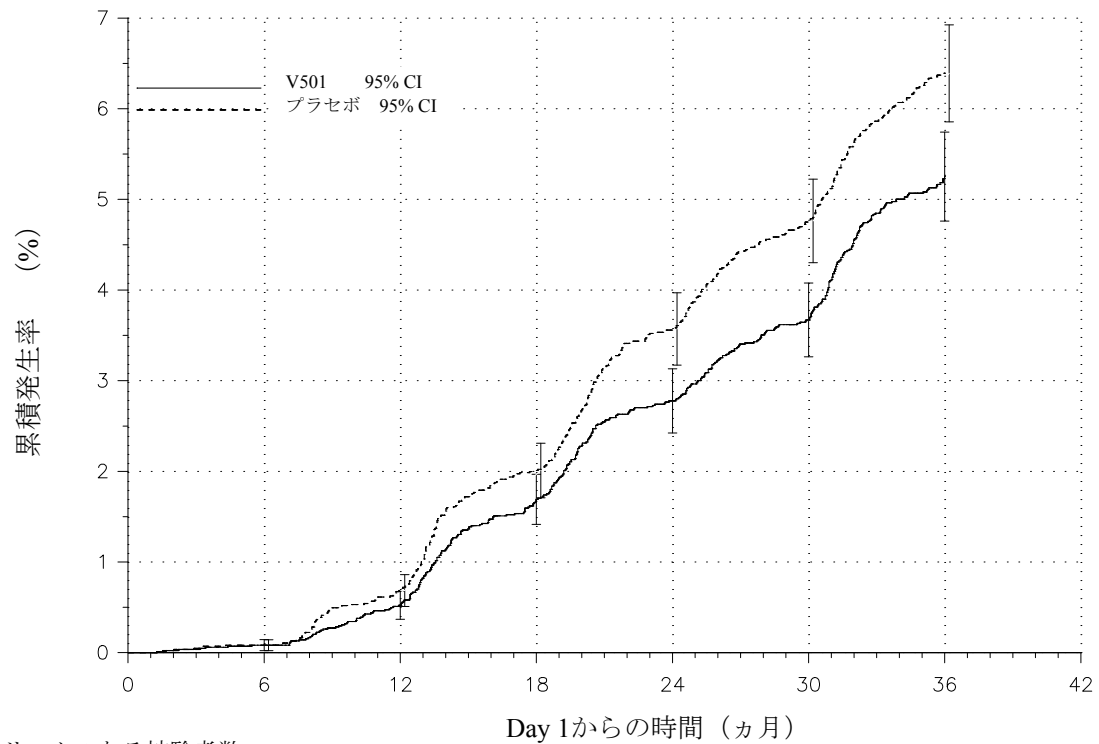
2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 41 疾患重症度別 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性の解析（その2）
（013試験 及び 015 試験の併合）

解析対象集団 評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
あらゆるHPV型による 子宮頸部病変	8,557	815	23,784.3	3.4	8,585	967	23,648.2	4.1	16.2	(7.9, 23.8)
CIN 1	8,557	648	23,901.7	2.7	8,585	795	23,759.6	3.3	19.0	(10.0, 27.1)
CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	8,557	361	24,366.4	1.5	8,585	417	24,360.5	1.7	13.5	(0.1, 25.0)
CIN 2	8,557	250	24,419.1	1.0	8,585	304	24,404.0	1.2	17.8	(2.5, 30.8)
CIN 3	8,557	206	24,455.2	0.8	8,585	233	24,458.7	1.0	11.6	(-7.1, 27.0)
AIS	8,557	6	24,510.4	0.0	8,585	14	24,503.8	0.1	57.2	(-18.7, 86.5)
子宮頸癌	8,557	0	24,512.4	0.0	8,585	0	24,505.5	0.0	NA	NA
被験者は該当する各評価項目のカテゴリーに一度だけカウントしている。一例が2つ以上のカテゴリーにカウントされている可能性がある。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 NA= ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 AIS =子宮頸部上皮内腺癌、CI =信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat.										

[資料5.3.5.3.9: R2052]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌



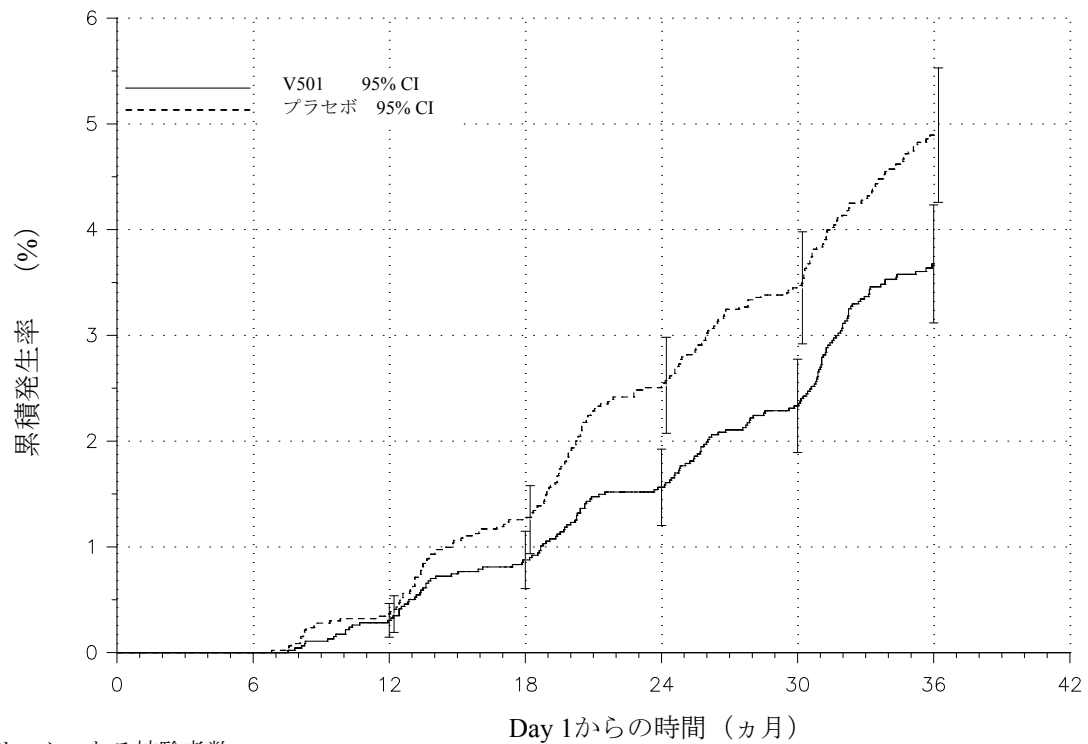
リスクのある被験者数							
V501	8,779	8,474	8,314	8,089	7,833	7,562	4,033
プラセボ	8,782	8,505	8,303	8,064	7,778	7,493	4,075

図2.7.3C: 8 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析

(013試験及び015試験の併合－MITT-2解析対象集団)

CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.9: R2052]



リスクのある被験者数						
V501	4,732	4,613	4,556	4,482	4,389	4,268
プラセボ	4,777	4,670	4,604	4,518	4,381	4,246

図2.7.3C: 9 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析

(013試験及び015試験の併合－RMITT-2解析対象集団)

CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV =ヒトパピローマウイルス、RMITT = Restricted Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.9: R2052]

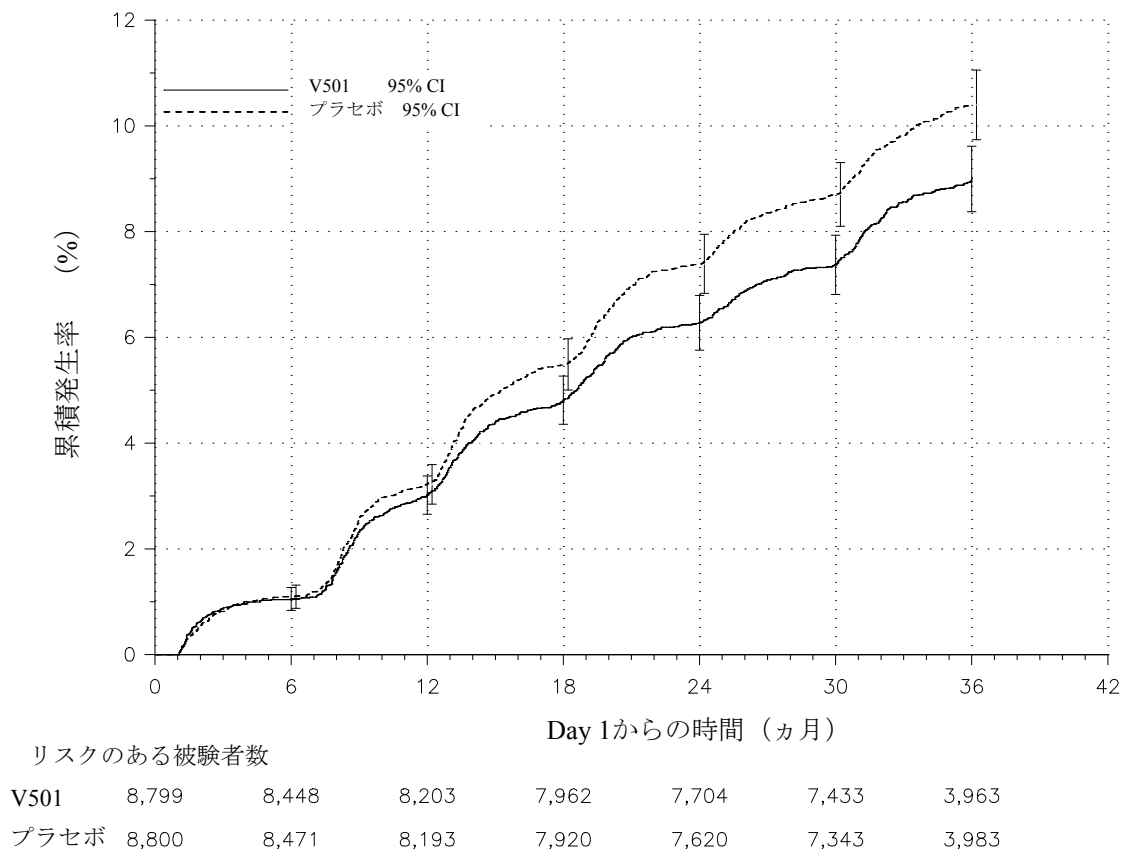


図2.7.3C: 10 V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS 発生までの時間の解析

(013試験及び015試験の併合—MITT-3解析対象集団)

CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS =子宮頸部上皮内腺癌、HPV =ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、CI = 信頼区間。

[資料5.3.5.3.9: R2052]

3.2.6.5 Papテスト異常に関する総合的な効果

RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における Pap テスト異常の発生率に V501が及ぼす効果を[表2.7.3C: 42]に示す。

RMITT-2解析対象集団において、約3年の追跡期間を通じて ASC-US 以上の Pap テスト結果を1回以上示した被験者の割合は、V501群で27%、プラセボ群で30%であった。つまり、V501を接種した被験者ではプラセボを接種した被験者と比較して、Pap テスト異常の総発生率が多少低かった（減少率の95% CI の下限が0%を上回った）。

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) が開発したコルポスコピー実施ガイドライン[資料5.4: 112]によれば、ASC-US+高リスク HPV プローブ陽性、ASC-H、LSIL 及び

HSIL の診断は〔異型腺細胞（AGC）及び癌とともに〕、CIN 2/3、AIS 及び癌の予測値が高いため、コルポスコピー及び生検の適用となる。V501の接種により最も顕著に減少したのは、ASC-US＋高リスク又は低リスク HPV プローブ陽性、ASC-H、LSIL、HSIL といったこれらの診断であった。以上より、V501の接種は侵襲性の処置が必要な Pap テスト異常を減少させることが示された。

RMITT-2解析対象集団において、V501は ASC-US＋HPV プローブ陰性の発生率には効果を及ぼさなかった（減少率の95% CI の下限が0%を下回った）。ASCUS-LSIL Triage Study（ALTS）スタディによれば、HPV プローブ陰性は CIN 2/3陰性の強い予測因子である。したがって、ASC-US＋HPV プローブ陰性が臨床的に有意義な病変と関連する可能性は低い。American Society for Colposcopy and Cervical Pathology（ASCCP）のガイドラインでは、Pap テストで ASC-US かつ HPV プローブ陰性の結果は、コルポスコピーを正当化する理由にはならないとしている。子宮頸癌スクリーニングの見地からすれば、ASC-US かつ HPV プローブ陰性は、偽陽性の結果（基本的にバックグラウンドノイズ）と考えられる。この Pap テスト結果を ASC-US 以上という複合評価項目に含めたことにより、Pap テスト異常に対する V501の効果が低下した。

MITT-3解析対象集団では、RMITT-2解析対象集団とおおむね一致する結果が認められたが、既存の HPV 疾患が含まれたために、観察された効果は低くなった。特筆すべき点として、3年間の観察期間を通じて、MITT-3解析対象集団全体の38%が Pap テスト異常を1回以上経験し、24%が Pap テストで AGC、LSIL、HSIL 又は AIS の診断を1回以上受けていた。これは、16～26歳の女性における HPV 疾患の発現が多いことを示唆している。

以上のデータより、次のことが示された。

思春期～成人期初期の女性に対する V501の接種は、Pap テストで異常が出る確率、特に、コルポスコピーによる追跡検査が必要となる結果が出る確率を低下させる。

性的に活動的な成人期初期の女性に対する V501の接種は、Pap テストで異常が出る確率、特に、コルポスコピーによる追跡検査が必要となる結果が出る確率を低下させる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 42 Pap 異常発現への V501の影響（その1）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 Pap異常	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
RMITT-2解析対象集団										
ASC-US又はそれ以上	4,696	1,254	12,107.7	10.4	4,753	1,430	11,985.3	11.9	13.2	(6.3, 19.6)
HPVプローブ陰性を伴うASC-US	4,696	229	13,473.4	1.7	4,753	230	13,550.9	1.7	-0.1	(-20.8, 17.0)
HPVプローブ陽性を伴うASC-US	4,696	213	13,543.6	1.6	4,753	289	13,562.8	2.1	26.2	(11.6, 38.5)
ASC-H	4,696	48	13,675.3	0.4	4,753	75	13,747.8	0.5	35.7	(6.3, 56.2)
AGC、LSIL 又はそれ以上	4,696	716	12,923.0	5.5	4,753	849	12,871.6	6.6	16.0	(7.1, 24.1)
AGC	4,696	2	13,726.0	0.0	4,753	3	13,823.3	0.0	32.9	(-486.1, 94.4)
LSIL	4,696	704	12,929.4	5.4	4,753	833	12,887.9	6.5	15.8	(6.8, 23.9)
HSIL	4,696	18	13,721.4	0.1	4,753	35	13,802.4	0.3	48.3	(6.1, 72.4)
AIS	4,696	0	13,728.9	0.0	4,753	0	13,827.9	0.0	NA	NA
子宮頸癌	4,696	0	13,728.9	0.0	4,753	0	13,827.9	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 42 Pap 異常発現への V501の影響（その2）
（007試験、013試験及び015試験の併合）

試験集団 Pap異常	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
ASC-US又はそれ以上	8,813	3,227	20,278.4	15.9	8,839	3,473	20,013.7	17.4	8.3	(3.8, 12.6)
HPVブローブ陰性を伴うASC-US	8,813	511	24,520.0	2.1	8,839	486	24,522.5	2.0	-5.2	(-19.3, 7.3)
HPVブローブ陽性を伴うASC-US	8,813	738	24,303.6	3.0	8,839	835	24,191.8	3.5	12.0	(2.7, 20.4)
ASC-H	8,813	163	24,987.4	0.7	8,839	226	24,921.9	0.9	28.1	(11.6, 41.6)
AGC、LSIL 又はそれ以上	8,813	2,007	22,428.8	8.9	8,839	2,216	22,110.6	10.0	10.7	(5.1, 16.0)
AGC	8,813	11	25,168.5	0.0	8,839	10	25,145.2	0.0	-9.9	(-188.6, 57.6)
LSIL	8,813	1,914	22,505.5	8.5	8,839	2,134	22,203.1	9.6	11.5	(5.8, 16.9)
HSIL	8,813	132	25,080.8	0.5	8,839	152	25,029.3	0.6	13.3	(-10.2, 31.9)
AIS	8,813	2	25,179.7	0.0	8,839	0	25,160.8	0.0	NA	NA
子宮頸癌	8,813	0	25,182.6	0.0	8,839	0	25,160.8	0.0	NA	NA

被験者は該当する各評価項目のカテゴリに一度だけカウントしている。一例が2つ以上のカテゴリにカウントされている可能性がある。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。
n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。
NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。
AGC = 異型腺細胞、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、ASC-H = HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、HSIL = 高度異型扁平上皮内病変、LSIL = 軽度異型扁平上皮内病変、Pap = パパニコロー、SIL = 扁平上皮病変、MITT = Modified intention to treat。

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.2.6.6 子宮頸部の侵襲性処置に関する総合的な効果

RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における子宮頸部処置の施行率に V501が及ぼす効果を[表2.7.3C: 43]に示す。本項に示す結論は、海外初回申請資料に示した結論と一貫している。

コルポスコピー、子宮頸部生検及び根治療法の施行率に関して、RMITT-2解析対象集団におけるこれらの子宮頸部診断及び治療処置の複合発生率は、プラセボ群に比べて V501群で低かった（減少率の95% CI の下限が0%を上回った）。

MITT-3解析対象集団で認められた結果は、RMITT-2解析対象集団における結果と整合していた。RMITT-2解析対象集団に比べて減少率が小さかったのは、Day 1に存在した感染（V501はこの種の感染の経過に影響を及ぼさない）に起因した病変の治療のためになされた処置によるものである。

これらの解析により、次のことが示された。

思春期～成人期初期の女性に対する V501の予防的接種は、コルポスコピー又は LEEP／円錐切除術の施行率を低下させた。

性的に活動的な成人期初期の女性に対する V501の接種は、コルポスコピー又は LEEP／円錐切除術の施行率を低下させた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 43 子宮頸部処置施行率への V501の影響
(007試験、013試験及び015試験の併合)

試験集団 頸部処置	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				減少率 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)		
RMITT-2解析対象集団										
コルポスコピー	4,696	597	13,119.9	4.6	4,754	748	13,102.7	5.7	20.3	(11.1, 28.5)
子宮頸部生検	4,696	500	13,261.7	3.8	4,754	636	13,241.1	4.8	21.5	(11.6, 30.3)
根治治療	4,696	82	13,752.6	0.6	4,754	138	13,866.5	1.0	40.1	(20.7, 55.0)
MITT-3解析対象集団										
コルポスコピー	8,820	2,084	22,386.7	9.3	8,849	2,302	22,128.9	10.4	10.5	(5.0, 15.7)
子宮頸部生検	8,820	1,790	23,017.4	7.8	8,849	1,991	22,776.9	8.7	11.0	(5.1, 16.6)
根治治療	8,820	466	25,249.1	1.8	8,849	582	25,239.2	2.3	20.0	(9.4, 29.3)
被験者は該当する各評価項目のカテゴリーに一度だけカウントしている。一例が2つ以上のカテゴリーにカウントされている可能性がある。 N= それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Day 1以降30日後に少なくとも1回来院した特定の集団における被験者数。 CI =信頼区間、MITT = Modified intention to treat。										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

3.3 部分集団における結果の比較

PPE 解析対象集団において HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する V501の効果を、ベースライン共変量のカテゴリー別に検討した併合解析の結果を [表2.7.3C: 44]に示す。検討した共変量は、接種開始時の年齢、人種、地域、これまでの性交渉の相手の数、喫煙歴、ホルモン避妊法の使用などである。特定のベースライン共変量に関して、V501の効果はその共変量のカテゴリー間で同程度であった。V501群に HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN を発生した症例数が少なかったため、実施したいずれの解析においても、共変量×接種群の交互作用の検定の検出力は非常に低かった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版一子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 44 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性のベースライン共変量カテゴリー別の解析

(007試験、013試験及び015試験の併合－PPE 解析対象集団)（その1）

ベースラインの共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
ワクチン接種開始年齢											
≤ 17 歳	1,039	1	2,556.0	0.0	1,057	21	2,606.3	0.8	95.1	(69.8, 99.9)	0.118
18 ～20 歳	3,257	1	7,807.2	0.0	3,311	83	7,859.1	1.1	98.8	(93.1, 100.0)	
≥ 21歳	3,567	4	8,553.7	0.0	3,495	44	8,319.9	0.5	91.2	(75.7, 97.7)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
人種											
白人	5,578	3	13,456.8	0.0	5,537	101	13,250.1	0.8	97.1	(91.2, 99.4)	0.319
黒人	275	0	653.5	0.0	347	12	804.7	1.5	100.0	(55.7, 100.0)	
アジア	275	0	652.1	0.0	281	7	684.7	1.0	100.0	(27.2, 100.0)	
ヒスパニック	943	2	2,235.3	0.1	942	20	2,208.4	0.9	90.1	(59.3, 98.9)	
その他	792	1	1,919.2	0.1	756	8	1,837.4	0.4	88.0	(10.7, 99.7)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版ー子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 44 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性をベースライン共変量のカテゴリー別の解析

（007試験、013試験及び015試験の併合ーPPE 解析対象集団）（その2）

ベースラインの共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
地域											
北アメリカ	1,103	0	2,576.6	0.0	1,131	24	2,588.2	0.9	100.0	(83.3, 100.0)	0.631
ラテンアメリカ	2,415	3	5,765.1	0.1	2,377	41	5,636.6	0.7	92.8	(77.6, 98.6)	
アジア太平洋	302	0	730.4	0.0	312	12	748.0	1.6	100.0	(63.1, 100.0)	
ヨーロッパ	4,043	3	9,844.7	0.0	4,043	71	9,812.4	0.7	95.8	(87.2, 99.2)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
性交渉相手の人数											
0	463	0	1,126.2	0.0	508	8	1,236.6	0.6	100.0	(35.7, 100.0)	0.770
1～2	4,502	3	10,893.7	0.0	4,508	83	10,784.0	0.8	96.4	(89.2, 99.3)	
≥3	2,898	3	6,897.0	0.0	2,844	57	6,757.3	0.8	94.8	(84.2, 99.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
喫煙歴											
喫煙歴あり	2,599	3	6,201.3	0.0	2,698	61	6,446.3	0.9	94.9	(84.3, 99.0)	0.684
喫煙歴なし	5,263	3	12,713.3	0.0	5,163	87	12,334.1	0.7	96.7	(89.9, 99.3)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

2.7.3 臨床的有効性ー子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3C 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－子宮頸癌（有効性）

表2.7.3C: 44 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性をベースライン共変量のカテゴリー別の解析

（007試験、013試験及び015試験の併合－PPE 解析対象集団）（その3）

ベースラインの共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
ホルモン避妊薬の使用											
Day 1 にホルモン避妊薬 使用	4,661	2	11,243.6	0.0	4,650	78	11,135.9	0.7	97.5	(90.5, 99.7)	0.428
Day 1 にホルモン避妊薬 使用せず ^a	3,192	4	7,650.3	0.1	3,196	70	7,607.1	0.9	94.3	(84.8, 98.5)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = Month 7後、経過観察のため少なくとも1回来院した被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、PPE = Per-Protocol Efficacy、CI = 信頼区間。											

[資料5.3.5.3.10: R2053]

3.4 免疫応答と防御効果との関連性

PPE 解析対象集団の V501群には HPV 16型に関連した CIN が5例、HPV 18型に関連した CIN が1例認められた。そのすべてが015試験で発生した。015試験において、Day 1より後の来院時に血清検査を受けたのは、ロット間の一致性に関するサブスタディに組み入れられた被験者に限られた。HPV 16型及び18型に関連した CIN 1が新規に発生した V501群の6例中、3例がロット間の一致性に関するサブスタディに参加した。他の3例では血清 HPV 抗体の検査データがないため、免疫応答と防御効果との関連性について評価を行うことは不可能であった。

検査データのある3例はいずれも HPV 16型に関連した CIN 1を生じ、3例とも海外初回申請資料で発生例として報告されている。この3例〔割付番号（AN） 54■、55■及び56■〕それぞれの Month 7の HPV 16型抗体価（mMU/mL）を[表2.7.3C: 45]に示す。海外初回申請資料に記したように、Per-Protocol Immunogenicity 併合解析対象集団の V501群に含まれた18～26歳の被験者において、Month 7の HPV 16型抗体価の幾何平均は2,404.8 mMU/mL（95% CI：2,298.6～2,515.9 mMU/mL）であった。AN 54■及びAN 55■の Month 7の HPV 16型抗体価は、この幾何平均値と同等又はそれより高かった。AN 56■では、Month 7の HPV 16型抗体価は期待されたより低かったが、それでも第Ⅲ相試験の持続期に観察されたのと同レベルであった。V501はこの期間でも高い効果を示している。

総合すると、V501接種後の免疫の減弱は認められない。免疫応答と有効性との関連性を明らかにするにはデータが十分ではない。

表2.7.3C: 45 AN 54■、AN 55■及びAN 56■の Month 7 の
HPV 16型抗体価の要約（015試験）

割付番号	Month 7 HPV 16型抗体 (mMU/mL)	Month 7 HPV 16型抗体価の幾何平均 (mMU/mL) [†]
54■	2011	2,404.8 (95% CI: 2,298.6 ~ 2,515.9)
55■	7415	
56■	205	
[†] 海外初回申請資料において年齢18～26歳のV501接種を受けたIntegrated Per Protocol免疫原性集団 mMU =milli Merck units		

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501は Day 1、Month 2及び Month 6に0.5 mL を筋肉内接種する。

各人には Day 1、Month 2及び Month 6の接種スケジュールを遵守するよう促している。しかし、臨床試験では、3回すべての接種を1年以内に受けた人々において有効性が示されている。

5 効果の持続性

海外初回申請の土台となるデータベースに含まれた最後の来院から、本申請の土台となるデータベースに含まれた最後の来院までの期間、007試験の延長期、013試験及び015試験において追跡が続けられた。有効性の追跡期間を通じて規定の来院を完了した被験者数を接種群別及び試験別に[資料5.3.5.1.2: R2047]、[2.7.3C 付録: 6]、[2.7.3C 付録: 7]に要約する。規定の各追跡来院を完了した被験者の割合は、V501群とプラセボ群とでおおむね同様であった。

007延長試験では、組入れ後5年間にわたり被験者を追跡した。013試験及び015試験の併合データセットでは、組入れ後2.9年間にわたりワクチンの効果が認められた。

総合すると、V501の予防効果は少なくとも5年間にわたり持続すると結論付けることができる。

有効性の追跡期間中の新たな性交渉の相手 HPV 感染のピークは性的初体験から程ない時期であり、感染リスクは性交渉の相手の通算人数と強く相関していた[資料5.4: 207]、[資料5.4: 208]。有効性の追跡期間中の新たな性交渉の相手に関する要約を[2.7.3C 付録: 20]に示す。全試験の通算では、被験者より報告された新たな性交渉の相手の出現率は、V501群とプラセボ群とで同等であった。平均して、被験者は2.3年ごとに新しい相手と性的接触を開始した。被験者の報告による新しい相手と性的接触をもつまでの期間について、本海外適応拡大申請の申請資料で示す MITT-3 解析対象集団における値は、海外初回申請資料で PPE 解析対象集団について報告されたものと同様であった。

有効性の追跡期間を通じた HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症の発生率 性感染症の病歴と HPV 感染又は疾患との関連性がいくつかの研究で示唆されてきた[資料5.4: 209]、[資料5.4: 210]。有効性の追跡期間を通じた HPV 以外の子宮頸部及び膣の感染症及び性感染症（特に、細菌性膣炎、クラミジア感染症、淋疾、トリコモナス症）の発生率を[2.7.3C 付録: 21]に要約する。海外初回申請書に示した結果と同様に、クラミジア感染症（100人年当り約5例）及び淋疾（1,000人年当たり約2～3例）の発生率は、V501群とプラセボ群で同等であった。

有効性の追跡期間中のホルモン避妊薬の使用 007試験、013試験及び015試験を通じて、Month 7後の追跡がなされ、有効性の追跡期間中のホルモン避妊薬の使用に関する情報が得られた15,881例の被験者（V501=7,939例、プラセボ=7,942例）を対象にホルモン避妊薬の使用状況を評価した。この評価では、特定の来院時に報告されたホルモン避妊薬の使用は、次の完了した来院まで継続していたものとみなした。007試験、013試験及び015試験を通じて、Month 7後の追跡がなされた PPE 解析対象集団の約87%がホルモン避妊薬を使用していた。被験者がホルモン避妊薬を使用していた期間の全追跡期間に占める割合は、V501群、プラセボ群とも約67%であった。

6 子宮頸癌（及び前癌病変）の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

V501の海外初回申請資料とともに提示したデータセットにおいて、若年女性に対する V501の予防的接種が、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌、子宮頸部前癌病変〔子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2/3又は子宮頸部上皮内腺癌（AIS）〕、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部異形成病変〔CIN 1/2/3又は AIS〕の予防に極めて有効であることが示された。

これらのデータに基づき、V501は2007年8月時点で、米国及び EU を含む世界80以上の国又は地域で承認されている。

V501は多数の国で認可されているが、子宮頸部 HPV 疾患に関する次の2つの重要な課題を評価する目的で臨床有効性試験が続けられていた。

V501の接種は、子宮頸癌（及び関連前癌病変）の発生リスクを低下させるか。もしそうならば、そのベネフィットは専ら V501に含まれる HPV 型に関連する疾患への効果によるものか、あるいはそれより幅広い効果を有するのか。

V501の防御効果はどのくらいの期間持続するのか。

本海外適応拡大申請の申請資料に提示した解析では、この2つの課題を決定的に評価した。それらの解析に基づいて、以下の結論を下すことができる。

子宮頸癌（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の総発生リスクに V501が及ぼす効果に関しては、次の結論が導かれる。

1. 接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テストで陰性を示す16～26歳の女性において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。
2. 接種開始時に高リスク HPV 型の少なくとも1つに感染していない16～26歳の女性において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。
3. 16～26歳の女性の一般集団（接種開始時に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回接種は、子宮頸癌（及び CIN 2/3又は AIS）の発生リスクを低下させる。

子宮頸部 HPV 疾患（V501に含まれる又は含まれない HPV 型による）の総発生リスクに V501が及ぼす効果に関しては、次の結論が導かれる。

1. 接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テストで陰性を示す16～26歳の女性において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させる。
2. 接種開始時に高リスク HPV 型の少なくとも1つに感染していない16～26歳の女性において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させる。
3. 16～26歳の女性の一般集団（接種開始時に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回接種は、CIN 1/2/3又は AIS の発生リスクを低下させる。
4. 思春期後期～成人期初期の女性の一般集団に対する V501の接種は、(1) Pap テストで異常結果、特に CIN 2/3が予測されるもので、それゆえコルポスコピーによる追跡検査が必要な結果が出る確率を低下させ、(2) 子宮頸部の診断及び治療処置、特に根治治療の実施率を低下させる。

子宮頸癌及び子宮頸部異形成病変の総発生リスクに V501が及ぼす有益な効果は、V501に含まれる HPV 型及び V501に含まれない一群の近縁 HPV 型が引き起こす疾患に対して V501が示す次のような予防効果からなる。

V501に含まれる HPV 型が引き起こす子宮頸部病変

1. 接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テスト陰性を示す16～26歳の女性において、V501の予防的3回接種は、以下に関して極めて有効である。(1) HPV 16型及び18型による FIGO 分類 0期（非浸潤性）子宮頸癌（CIN 3又は AIS）の発生を予防し、それによって HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生を予防する。(3) V501に含まれる HPV 型による感染の発生を予防する。
2. 接種開始時に HPV に感染している人を含む思春期後期～成人期初期の女性の一般集団において、V501の接種は、(1) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生リスクを低下させ、それによって子宮頸癌の発生リスクを低下させる。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS を減少させる。(3) V501に含まれる HPV 型による感染を減少させる。
3. V501に含まれる HPV 型に感染し、接種開始前にその感染が除去された人において、V501の接種はその HPV 型の再感染リスクを低下させる。
4. 接種開始時に V501に含まれる HPV 型に感染しているが、その感染に対する免疫応答が認められない（早期感染）人々において、V501の接種は、検出可能な子宮頸部病変への進行率に影響を及ぼさない。
5. 接種開始時に V501に含まれる HPV 型に感染しており、その感染に対する免疫応答が認められる人々において、V501の接種はその感染による子宮頸部病変の発生率に影響を及ぼさない。
6. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変に対する V501の予防効果は、人種、年齢（16～26歳の範囲内で）、性経験歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用、あるいは HPV 以外の子宮頸部病変の存在によって影響されない。

V501に含まれない HPV 型が引き起こす子宮頸部病変

1. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 2/3又は AIS、CIN 1/2/3又は AIS 及び持続感染の発生率を低下させるのに有効である。この効果は、HPV 31型、33型、52型及び58型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生率低下によるものであった。
2. 接種開始時に HPV に感染している人を含む16～26歳の女性の一般集団において、V501の3回接種は、HPV 31型、33型、45型、52型及び58型に関連した CIN 2/3又は AIS、CIN 1/2/3又は AIS 及び持続感染の発生率を低下させるのに有効である。この効果は、HPV 31型、33型、52型及び58型による持続感染又は子宮頸部病変の発生率低下によるものであった。

3. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、V501に含まれない A9グループの HPV 型（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型）による CIN 2/3又は AIS、CIN 1/2/3又は AIS 及び持続感染の発生率を低下させるのに有効である。
4. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の3回接種は、V501に含まれない A9グループの HPV 型（HPV 31型、33型、35型、52型及び58型）による CIN 1/2/3又は AIS 及び持続感染の発生率を低下させるのに有効である。
5. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、HPV 56型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効である。
6. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の予防的な3回接種は、HPV 56 型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効である。
7. 16～26歳の女性に対する V501の予防的な3回接種は、HPV 59型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効である。
8. 性的に活動的な16～26歳の女性の一般集団において、V501の予防的な3回接種は、HPV 59 型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生率を低下させるのに有効である。
9. V501の接種は HPV 型の交代をもたらさない。ただし、この所見を確認するには、大規模 なワクチン接種プログラムの開始後に、長期の集団疫学調査による評価を行う必要がある と考えられた。

V501の有益な効果の持続性については、次のことが認められた。

1. V501による予防効果は、接種開始後少なくとも5年間にわたり持続した。

7 付録

[資料5.3.5.3.1 CTD2.7.3（子宮頸癌）付録]に添付した。

臨床的有効性 海外適応拡大申請一子宮頸癌（免疫原性）

以下の項では、V501の諸試験で得られた新たな免疫原性データを示す。免疫原性データはこの[2.7.3D 項]に示すが、このデータは海外適応拡大申請一性器周辺部病変（免疫原性）[2.7.3I 項]についての裏付けともなるものでもあった。

1 背景及び概観

パピローマウイルス粒子のカプシドは L1（メジャーカプシド）たん白質及び L2（マイナーカプシド）たん白質から構成される。L1たん白質は全カプシドたん白質の90%以上を占める。遺伝子組換え系で発現した L1は、自己集合によってウイルス様粒子（VLP）を形成する。VLP は天然のウイルス粒子に立体構造が類似している。したがって、L1 VLP に対する免疫応答の発現が、パピローマウイルス感染及び疾患からの型特異的な防御をもたらすという概念には生物学的整合性が認められる。

パピローマウイルス疾患の動物モデルを用いた非臨床試験では、HPV ワクチンの候補を選択する目的で、グループ特異的な L1 VLP の免疫原性を評価した。それらのモデルにおいて、

- ・ L1 VLP ワクチンの接種は強い血清抗体反応を惹起した。
- ・ ワクチンを接種した動物は、当該グループのパピローマウイルス感染及び疾患から保護された。
- ・ この予防効果には、ウイルスを中和する型特異的、立体構造依存的な免疫応答が関係していた。
- ・ ワクチン接種済み動物由来の血清を投与したワクチン未接種の動物も、感染や疾患から保護された。

以上より、型特異的な HPV L1 VLP の接種による全身性の強い HPV 血清抗体反応の誘起が、その HPV 型の HPV 感染及び疾患に対する防御免疫をもたらすという仮説が裏付けられた[資料5.4: 45]、[資料5.4: 113]、[資料5.4: 114]。これを受けて米国本社は、HPV L1 VLP ワクチンの候補を評価する臨床試験プログラムの策定に着手した。パピローマウイルスの動物試験の結果に基づいて、この臨床試験プログラムでは、HPV L1 VLP ワクチンの免疫原性を評価する主要な指標として、ワクチンに含まれる型に特異的な HPV 血清抗体価を用いた。

HPV 感染及び疾患の予防効果が得られるための、最小限の HPV 血清抗体反応については、データが確立していない。また、HPV のライフサイクルは上皮細胞の最終分化に依存するため、ワクチンに対する HPV 血清抗体反応が生ウイルス粒子を中和することを示す機能的アッセイの開発は不可能である。そこで、V501の臨床試験プログラムでは、免疫原性に関して以下を目的とした。

- ・ ワクチン接種期間中、3回接種完了後1ヵ月時点（ワクチンに対する免疫反応が最大になると予想される期間に近似した時点）及びその後最長3.5年間における、ワクチンが惹起した HPV 血清抗体反応を評価する。
- ・ ベースライン共変量（年齢、性別、人種など）及びワクチン接種用法からの逸脱が3回目接

種4週後時点の HPV 血清抗体反応に及ぼす影響を明らかにする。

- ・ HPV 11型について、ワクチンによる免疫応答がウイルスを中和することを示す（HPV 11型はこの種のアッセイに十分な数のウイルス粒子が産生しうる唯一の型である）。
- ・ 組入れ時の年齢が9～15歳の被験者における3回目接種後の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体反応が、組入れ時の年齢が16～23歳の女性被験者での抗体反応と非劣性であることを示すことによって、16～23歳の女性被験者で得られた有効性データを9～15歳の被験者に外挿する。
- ・ ワクチンによって惹起される免疫応答が、HPV の自然感染に対する免疫応答と同等又はそれより強いことを証明する。
- ・ ワクチンに含まれる1つ以上の HPV 型に対してベースライン時に血清抗体反応陽性を示した被験者では、HPV L1の接種によって免疫記憶の応答が引き起こされることを証明する。
- ・ ワクチンの効果と免疫応答との関連（ワクチンによって惹起された HPV 血清抗体反応で HPV 感染及び疾患の防御効果が得られる最低限の水準）を検討する。

免疫原性に関する上記の目的のもと、V501の海外初回申請の申請資料に提示したデータから次の結論が得られた。

- ・ 9～26歳の女性及び9～15歳の男性において、V501の3回接種は、ワクチンに含まれる HPV 型に特異的な強い免疫応答を3回目接種後1ヵ月時点でもたらした。
- ・ V501は3回目接種後少なくとも2.5年間にわたり強い HPV 6型、11型、16型及び18型抗体反応を惹起する。さらに、V501の HPV 16型 L1 VLP ワクチン成分は、3回目接種後少なくとも3.5年間にわたり持続的な強い HPV 16型抗体反応をもたらした。
- ・ 9～26歳の年齢範囲において、V501の3回接種がもたらす3回目接種後1ヵ月の HPV 抗体価の幾何平均は、接種開始時の年齢が下がるほど高くなった。
- ・ V501の3回接種は、性別、人種、出生国、BMI、喫煙状態、Day 1の Pap テスト結果、組入れ時までの性交渉の相手の人数、接種開始前に使用した避妊法を問わず、強い HPV 血清抗体反応を惹起した。
- ・ V501の HPV 11型 L1 VLP ワクチン成分の接種は、HPV 11型中和抗体反応を惹起した。
- ・ 9～15歳の女性及び9～15歳の男性において、V501の3回接種は、16～23歳の女性でみられる抗体反応と非劣性の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体反応を Month 7時点でもたらした。
- ・ V501が惹起する HPV 血清抗体反応は、3回目接種後少なくとも2.5年の間は、自然な免疫応答が作動し、接種開始前に HPV 感染を除去したと推定される女性で観察される反応に比べて概して高かった。
- ・ ワクチンに含まれるいずれの HPV 型についても、当該 HPV 型に対して接種開始前に血清抗体反応陽性を示す女性の V501接種者は、同じ HPV 型に対して接種開始前に血清抗体反応陰性を示す人に比べて Month 7及びその後の抗体価の幾何平均が高い傾向にある。このことから、HPV の自然感染が記憶 B 細胞を誘導することが推察される。

免疫応答と防御効果との関連については、HPV 6型、11型又は18型に関連した疾患の発生例は

V501接種者では発見されなかった。HPV 16型に関連した CIN のブレイクスルー症例となった3例における competitive Luminex-based immunoassay (cLIA 法) で測定した Month 7の HPV 16型抗体価は、他の被験者における HPV 16型抗体価とおおむね同等であった。

1.1 本海外適応拡大申請の申請資料に含まれる免疫原性データ

007延長試験（007-10試験）において免疫原性に関する新たな結果が得られており、これを [2.7.3D.3.1項]に示す。

007延長試験については、007試験の用量反応試験（「パート B」）で V501又はプラセボを接種された被験者が、この延長試験に参加可能とした。この延長期は、最初の3回接種が完了して約4.5年後に行う V501の4回目（追加）接種が、免疫記憶を示す HPV 6型、11型、16型及び18型既往反応を誘導するか否かを検討すること及び組入れ後5年間を通じた V501の有効性を評価することを目的に計画された。

2 重要な血清学的評価変数及び測定法

007延長試験では、cLIA 法を用いて V501の免疫原性を測定した。

HPV cLIA 法の詳しい説明は、007試験の治験総括報告書（CSR）に記載した[資料5.3.5.1.23: R1141]。

以下にその要点を記す。4通りに蛍光着色された一組の Luminex 微粒子に酵母由来 VLP を結合させた。抗体価の測定に用いたのは競合的な方法であり、よく知られているフィコエリトリン（PE）標識した型特異的な中和モノクローナル抗体（mAb）を、VLP 上の立体構造感受性をもつ中和エピトープとの結合に関して被験者の血清抗体と競合させた。結合した HPV 特異的検出 mAb からの蛍光シグナルは被験者の中和抗体価と反比例する。アッセイの結果は抗体の濃度（mMU/mL）として報告した。アッセイに用いた高値対照、低値対照及び陰性対照は、抗体を除去したヒト血清（ADHS）にアフリカミドリザル（AGM）の熱失活血清を希釈し、これにスパイキングを行ったものである。

各アッセイに用いた mAb は、型特異的であり、かつワクチンに含まれる当該 HPV 型の L1たん白質にある既知の中和エピトープに結合するという性質ゆえに選択された。001試験からの検体を用いて、cLIA 法による HPV 11型抗体価と中和能との相関が確認された[資料5.4: 211]。したがって、cLIA 法で測定した HPV 抗体価は中和能をおおむね反映している。

血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値は、アッセイの定量範囲内にあり、「陰性」検体から高い信頼度で区別できる最低限の抗体価と定義した。このカットオフ値を決定するために、約500の検体の陽性率を11の水準（8 mMU/mL から48 mMU/mL まで4 mMU/mL 刻み）で評価した。検体の血清は事前に、臨床経過及び PCR 検査結果からそれが真に陽性である可能性に基づいて分類された。その上で、PCR 陰性が判明している検体及び陰性と考えられる検体の全部又はほぼ全部が陰性結果となるような最低限の抗体価を血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値として選択し

た。

3 個々の試験結果の要約

本海外適応拡大申請に供される新たな免疫原性データをもたらした試験及び免疫原性試験結果の要約を[表2.7.3D: 1]に示す。

007延長試験において、免疫原性の主たる解析対象集団は Extension Per-Protocol Immunogenicity (Extension PPI) 解析対象集団であった。Extension PPI 解析対象集団は、治験実施計画書違反の有無を問わず、延長期に組み入れられ、Month 60の接種に対する適切な期間内に Month 61の血清検体を採取され、当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性、かつ Day 1から Month 60までポリメラーゼ連鎖反応（PCR）法陰性を示したすべての被験者で構成された。007試験本体の免疫原性解析に用いた PPI 解析対象集団とは異なり、ワクチン接種の期間に関する基準は、最初の3回の接種についても、4回目接種についても、適格性の判定に用いなかった。この Extension PPI 解析対象集団に対して、V501追加接種への反応に関する延長期の仮説検定を実施した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請一子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3D: 1 V501の免疫原性に関する成績が得られた試験
(007延長試験)

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び試験期間	治療群及び臨床用製剤の接種を少なくとも1回以上受けた被験者数	性別、無作為割付けを受けた被験者数、組入れ時平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
007-10 [資料 5.3.5.1.2: R2047]	本試験は、ノルウェー、フィンランド、スウェーデン及びブラジルにおいて実施された主試験(007)の非盲検延長試験である。 主試験でV501に割り付けられた被験者はMonth 60にV501 4回目の接種（追加接種）を受けた。 主試験でプラセボに割り付けられた被験者は、Month 60にV501の初回投与を受けた。 主試験でプラセボ群であった被験者は、本剤の2回目の投与をMonth 62及び3回目の投与をMonth 66に受けることとした。	(1)V501の3回接種 +V501の4回目の追加接種 (n = 104 例) (2) プラセボの3回接種+V501 (n = 120 例)	女性：241 例 男性：0 例 平均年齢： 20.1 歳 年齢範囲：13～ 23 歳	結果：V501の3回接種を受けた後、V501の4回目の接種を受けた1ヵ月後の被験者のHPV 16型及び18型に対する抗体価の幾何平均（GMT）は、一連の3回接種がプラセボで4回目にV501を初めて接種した被験者の1ヵ月後と比べ、大幅に高かった。V501を接種した被験者において、V501に含まれるHPV型の抗体価のGMT値が最も高かったのは、4つすべての型においてMonth 7（3回接種の1ヵ月後）の時点であった。HPV抗体価のGMTは、Month 7からMonth 18にかけて低下したが、以降はMonth 60まで概して安定していた。V501の4回目接種の1週間後及び4週後に高いGMTsが認められたように、V501追加接種による強い既往反応が観察された。追加接種1週後のHPV 6型、11型、16型及び18型抗体価が4回目の接種前より高かった被験者の割合は、それぞれ87.2%、94.9%、86.4%及び95.2%であった。V501を3回接種し、Month 60に4回目追加接種した延長試験のPPI解析対象集団におけるワクチンに含まれる4つのすべてのHPV型の抗体陽転率は、4回目接種1週間後で>96%であった。ワクチンの予防効果が高いため、V501の接種によって予防効果がもたらされる最小限のHPV血清抗体反応については検討を行わなかった。 結論：（1）ワクチン接種開始時、ワクチンに含まれるHPV型に感染しておらず、ワクチン接種期間完了まで同じHPV型に対しPCR陰性であった6～23歳の女性にV501を3回（Day 1、Month 2、Month 6）接種したところ、ワクチン接種開始から5年にわたり大部分の被験者に検出できるHPV血清抗体反応を誘発した。 （2）V501の投与は強い免疫記憶反応を誘発した。（3）最初のワクチン接種期間から4.5年後のV501追加接種により、強い既往反応が認められた。

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

3.1 V501の後期第Ⅱ相試験の延長（007延長試験）

3.1.1 V501の追加接種の効果に関する解析

007延長試験における免疫原性の仮説は、V501の3回接種後に同用量の4回目接種を Month 60に受けた被験者が、4回目接種4週後時点で、プラセボの3回接種後に V501を Month 60に接種された被験者よりも高い HPV 16型及び18型抗体価を示すというものであった。帰無仮説は、V501の3回接種後に4回目接種を Month 60に受けた被験者の抗体反応について、4回目接種4週後時点の HPV 16型及び18型抗体価が、プラセボの3回接種後に V501を Month 60に接種された被験者より高くないというものであった。Wilcoxon/Mann-Whitney の順位和検定を用いて、この帰無仮説を検定した。

007延長試験における免疫原性の仮説検定の結果を[表2.7.3D: 2]に示す。最初にV501の3回接種を受けた被験者における、V501の4回目接種1ヵ月後のHPV 16型及び18型抗体価の幾何平均は、最初にプラセボの3回接種を受けた被験者における、V501の1回目接種1ヵ月後のそれより大幅に高かった。帰無仮説に対するWilcoxon/Mann-Whitneyの順位和検定の両側P値は、HPV 16型及びHPV 18型の抗体価、両方について $P < 0.001$ であった。

最初にV501の3回接種を受けた被験者における、V501の追加接種に対する個々の反応を[図2.7.3D: 1]及び[図2.7.3D: 2]に示す。それぞれに含まれる4つの散布図はワクチンの各HPV型に対応しており、4回目接種前（Month 60）のHPV抗体価と4回目接種後（[図2.7.3D: 1]ではMonth 60+1週、[図2.7.3D: 2]ではMonth 61）のHPV抗体価の関係を表している。4回目接種1週後及び4週後の高い抗体価の幾何平均に要約されたように、個々の被験者の抗体価においても、V501の追加接種に対する強い既往反応が図から見て取れる。4回目接種1週後のHPV 6型、11型、16型及び18型抗体価が4回目接種前より高かった被験者の割合は、それぞれ87.2%、94.9%、86.4%及び95.2%であった[資料5.3.5.1.2: R2047]。

主試験である007試験で V501の3回接種を受け、延長期に参加した被験者の一部は、ワクチンに含まれる1つ以上の HPV 型に対して Month 60に血清抗体反応陰性を示した。Month 60に血清抗体反応陰性を示した被験者における免疫記憶の有無を評価するために、主試験で V501の3回接種を受け、ワクチンに含まれる1つ以上の HPV 型に対して Month 60に見かけ上、血清抗体反応陰性を示した被験者について、V501の追加接種に対する反応を検討した[資料5.4: 212]。HPV 6型、11型及び18型抗体について Month 60に血清抗体反応陰性を示した V501接種被験者のうち、それぞれ75% (6/8)、86% (6/7) 及び97% (29/30) が、追加接種1ヵ月後に当該 HPV 型に対して血清抗体反応陽性を示した。このなかで、それぞれ50% (3/6)、83% (5/6) 及び76% (22/29) は、Month 61の HPV 6型、11型及び18型抗体価が3回目接種1ヵ月後の値以上であった。HPV 16型抗体については、被験者1例が Month 60に血清抗体反応陰性を示した。この被験者では、追加接種1ヵ月後に血清抗体反応陽性がみられ、3回目接種1ヵ月後より高い HPV 16型抗体価が記録された[資料5.4: 212]。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請－子宮頸癌（免疫原性）

表2.7.3D: 2 4回目接種1ヵ月後（Month 61）の HPV 16型及び18型の血清抗体価の解析
（Extension PPI 解析対象集団）（007-10試験）

cLIA Assay	007試験で V501接種を受け、延長試験で V501接種を受けた群						007試験でプラセボ接種を受け、延長試験で V501接種を受けた群						P 値†
	4回目接種前 (Month 60)			4回目接種後(Month 61)			4回目接種前 (Month 60)			4回目接種後 (Month 61)			
	GMT			GMT			GMT			GMT			
	GMT (SD)	の標準誤差		GMT (SD)	の標準誤差		GMT (SD)	の標準誤差		GMT (SD)	の標準誤差		
n	(mMU/mL)	(mMU/mL)	n	(mMU/mL)	(mMU/mL)	n	(mMU/mL)	(mMU/mL)	n	(mMU/mL)	(mMU/mL)		
HPV 16型抗体	82	404.2 (3.2)	1.1	81	5714.0 (6.1)	1.2	71	<12 (1.6)	1.1	73	104.5 (3.6)	1.2	<0.001
HPV 18型抗体	85	44.7 (4.8)	1.2	86	1230.0 (4.2)	1.2	89	<8 (1.8)	1.1	92	20.3 (5.2)	1.2	<0.001
† P<0.05は、V501の3回接種及び接種開始5年後の4回目接種を受けた被験者では、プラセボの3回接種及び接種開始5年後に V501の単回接種を受けた被験者に比べ、4回目接種4週後の HPV 16型及び18型抗体価が高いことを示す。 n = 評価可能な被験者数 HPV = ヒトパピローマウイルス、PPI =Per-Protocol Immunogenicity、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、SD =標準偏差、mMU = milli Merck units。													

[資料5.3.5.1.2: R2047]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請一子宮頸癌（免疫原性）

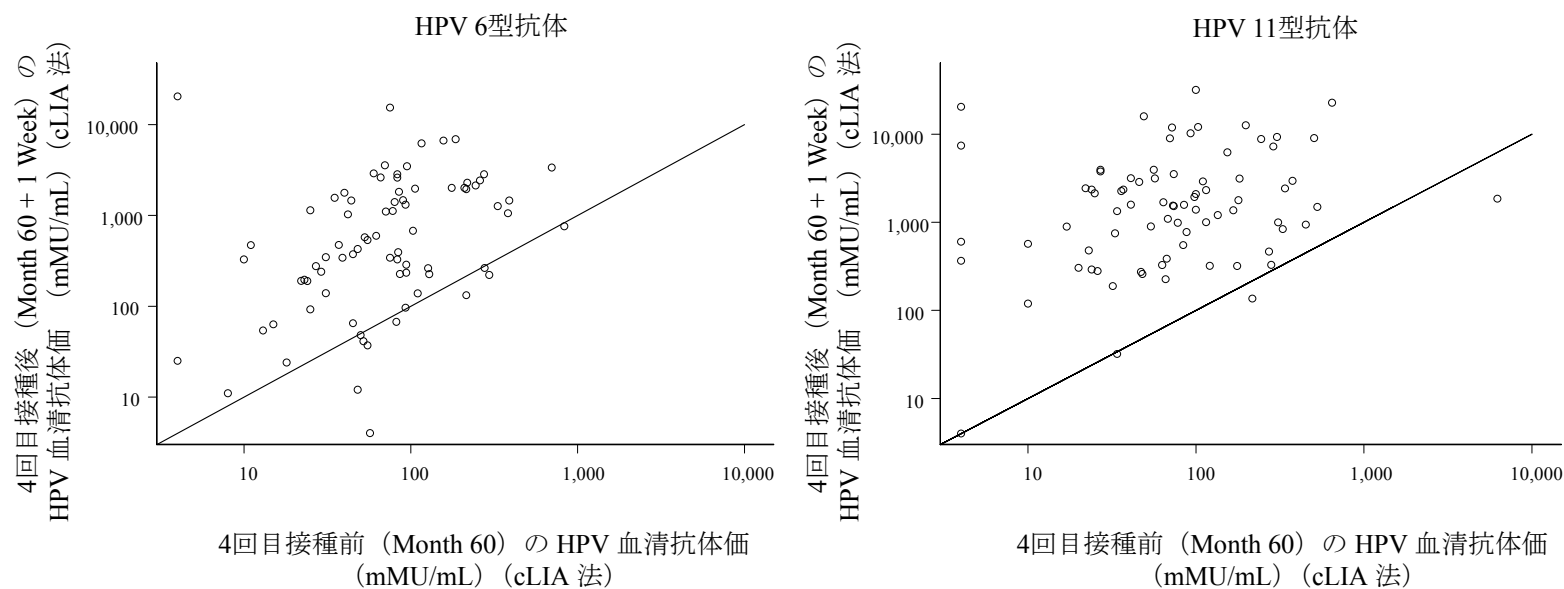


図2.7.3D: 1 V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における
4回目接種前 (Month 60) vs. 4回目接種後 (Month 60 + 1 Week) の HPV 抗体価 (007-10試験) (その1)

HPV = ヒトパピローマウイルス、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、mMU = milli Merck units。

[資料5.3.5.1.2: R2047]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請一子宮頸癌（免疫原性）

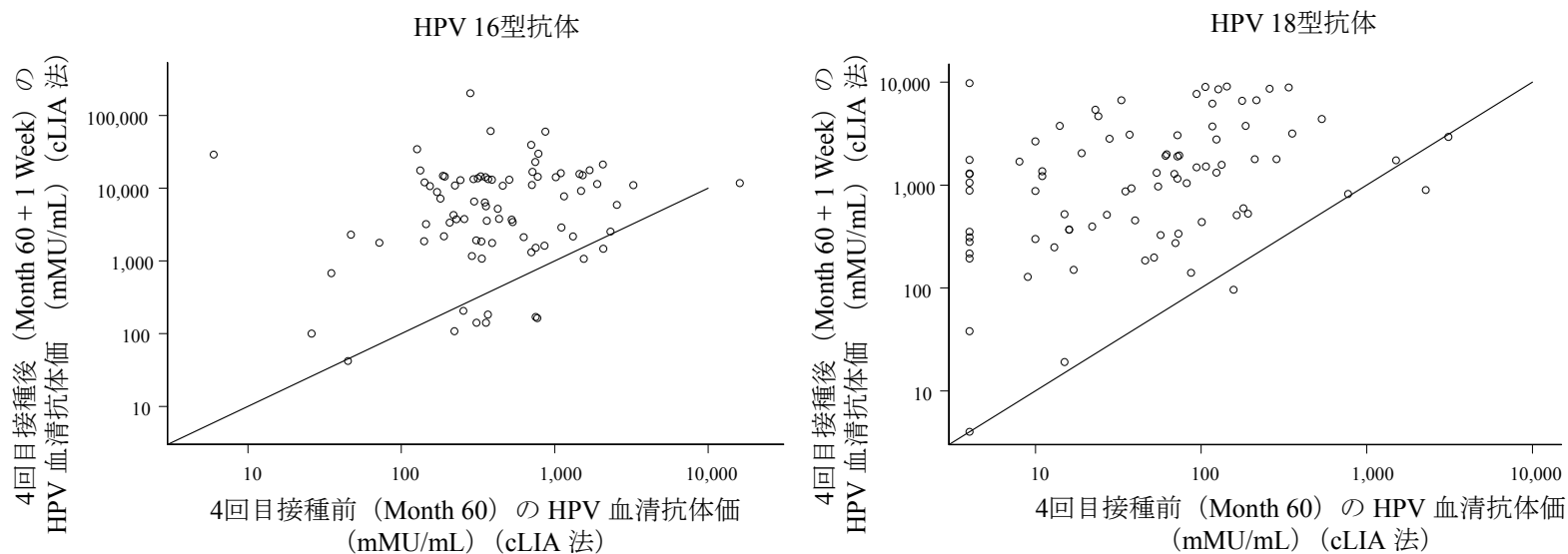


図2.7.3D: 1 V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における
4回目接種前 (Month 60) vs. 4回目接種後 (Month 60 + 1 Week) の HPV 抗体価 (007-10試験) (その2)

HPV = ヒトパピローマウイルス、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、mMU = milli Merck units。

[資料5.3.5.1.2: R2047]

2.7.3 臨床的有効性一子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請—子宮頸癌（免疫原性）

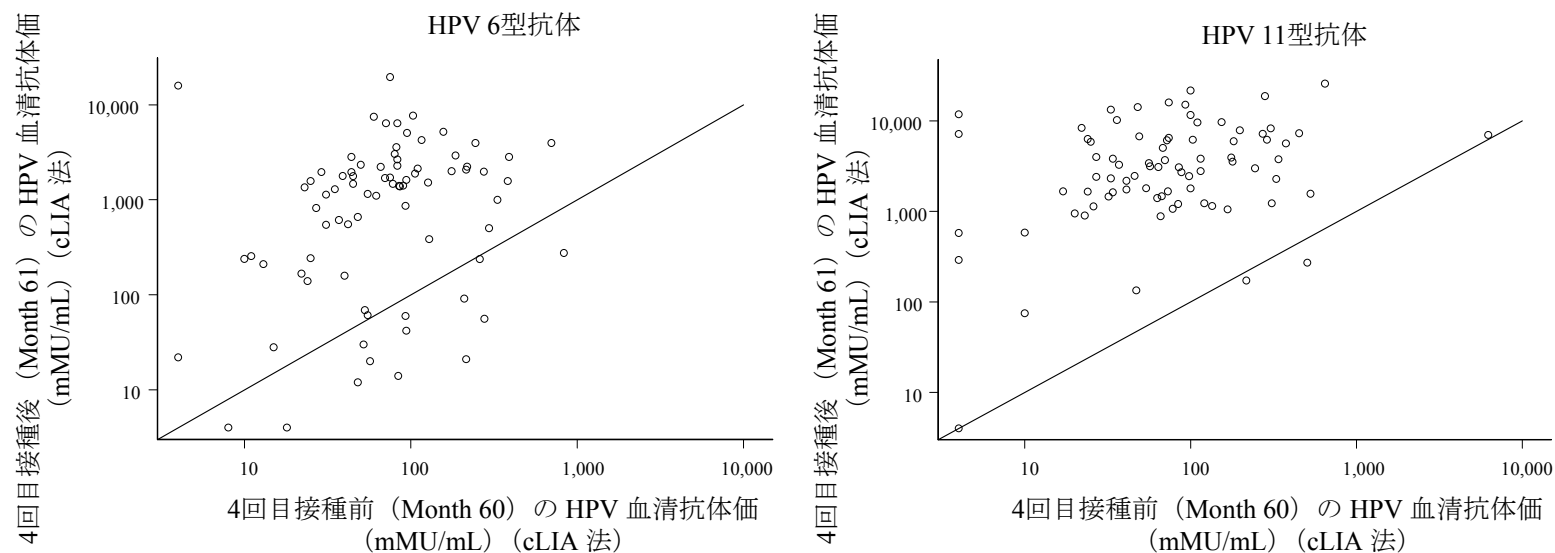


図2.7.3D: 2 V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における
4回目接種前（Month 60）vs. 4回目接種後（Month 61）の HPV 抗体価（007-10試験）（その1）

HPV = ヒトパピローマウイルス、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、mMU = milli Merck units。

[資料5.3.5.1.2: R2047]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3D 臨床的有効性 海外適応拡大申請一子宮頸癌（免疫原性）

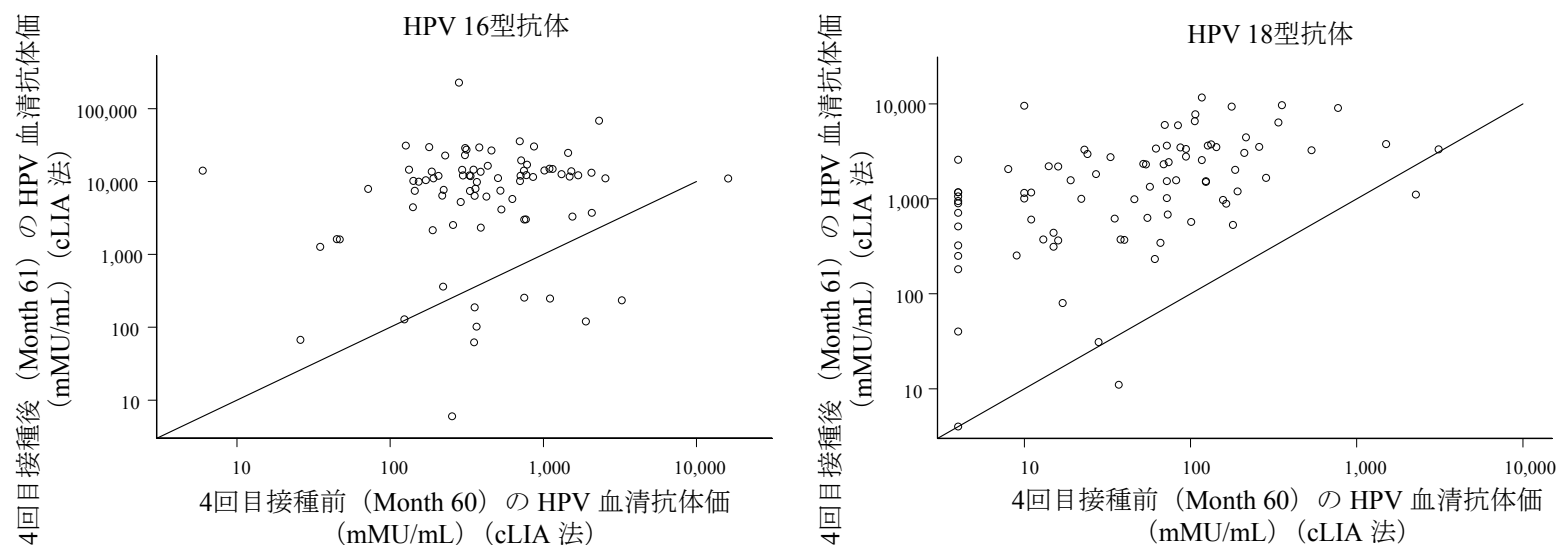


図2.7.3D: 2 V501接種を受け、追加 V501接種を受けた被験者における
4回目接種前（Month 60）vs. 4回目接種後（Month 61）の HPV 抗体価（007-10試験）（その2）

HPV = ヒトパピローマウイルス、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、mMU = milli Merck units。

[資料5.3.5.1.2: R2047]

3.1.2 長期の持続性及び追加接種に関する要約

1回目接種後5年間を通じた HPV 抗体価の持続性について、Day 1から Month 60までの HPV 6型、11型、16型及び18型抗体価の幾何平均のプロットをそれぞれ[2.7.3D 付録: 1]、[2.7.3D 付録: 2]、[2.7.3D 付録: 3]及び[2.7.3D 付録: 4]に示す。各図には3通りの傾向線が示されており、それぞれが、3回の V501接種を受けた Extension PPI 解析対象集団の被験者、3回のプラセボ接種を受けた Extension PPI 解析対象集団の被験者及びワクチンに含まれる HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性かつ PCR 陰性を示したプラセボ接種被験者を表している。3つ目のグループは、ワクチンによって誘導された HPV 抗体価を、ワクチンに含まれる HPV 型への組入れ前の曝露が認められる被験者での HPV 抗体価と比較するためのものである。各時点の抗体価の幾何平均に算入された被験者数は、接種群及び HPV 型によって異なるが、概して、4つの HPV 型のいずれに関しても、Extension PPI 解析対象集団の両接種群で70～85例程度である。各 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陽性を示したプラセボ接種者の数はこれより大幅に少なく、HPV 6型に関して11例（Month 54の10例を除くすべての時点で）、HPV 11型に関して3例、HPV 16型に関して10例（Month 54の8例を除くすべての時点で）、HPV 18型に関して7例（Month 54の6例を除くすべての時点で）であった。

4つの HPV 型いずれに関しても、Extension PPI 解析対象集団における V501を接種された被験者の HPV 抗体価は Month 7（3回目接種1ヵ月後）で最も高かった。その後、HPV 抗体価の幾何平均は Month 18まで低下し、以降は Month 60までおおむね安定していた。HPV 6型、16型及び18型抗体反応に関しては、Extension PPI 解析対象集団における V501を接種された被験者の Month 18から Month 60までの抗体価は、当該 HPV 型への Day 1前に曝露が認められる被験者よりも高かった。HPV 11型抗体反応に関しては、Extension PPI 解析対象集団における V501を接種された被験者の Month 24から Month 60までの抗体価の幾何平均は、HPV 11型への Day 1前に曝露が認められる被験者よりも低かった。しかし、後者の被験者数が非常に少ないため、意味のある信頼区間を算出することができず、両グループの比較は困難であった。

最初に V501の3回接種を受けた Extension PPI 解析対象集団の被験者では、HPV 6型、11型及び16型に対する血清抗体反応陽転率が Month 60まで89%以上を維持した（それぞれ89.9%、91.1%及び98.8%）[資料5.3.5.1.2: R2047]。

同じ被験者集団における HPV 18型に対する血清抗体反応陽転率は、ワクチンに含まれる他の3つの HPV 型のそれに比べると急速に低下したが、Month 60時点でなお64%を超えていた。注目すべきことに、Month 7後の追跡期間に HPV 18型抗体反応が陰性になった V501接種被験者に、HPV 18型感染の症例はみられなかった [有効性の Per-Protocol 解析対象集団である PPE 解析対象集団（[2.7.3C.1.7.1項]参照）の V501群に HPV 18型持続感染の症例が1例みられたが、この被験者は感染前及び感染中を通じて HPV 18型抗体陽性を維持し、感染が除去後初めて血清抗体反応陰性に転じた]。一方、PPE 解析対象集団のプラセボ群では11例に HPV 18型の持続感染が発生した[資料5.3.5.1.2: R2047]。

ワクチンに含まれる4つの HPV 型いずれについても、V501の3回接種後の Month 60に V501の4回目接種を受けた Extension PPI 解析対象集団の被験者における血清抗体反応陽転率は、4回目接

種1週後で96%を超えていた[資料5.3.5.1.2: R2047]。

4 全試験を通しての結果の比較と解析

次の6試験のデータを包含した V501の免疫原性に関する総合的な分析を海外初回申請の資料に提示した。(1) 007試験 [20/40/40/20 µg 群及びプラセボ群（パート B）]、(2) 011試験、(3) 012試験（1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン接種者を除く）、(4) 015試験（ロット間の一致性に関するサブスタディのみ）、(5) 016試験（100%用量製剤のみ）、(6) 018試験。

V501の臨床開発プログラムで得られた免疫原性データによれば、海外初回申請の申請資料で述べたように、9～26歳の女性及び9～15歳の男性において、V501の3回接種は、ワクチンに含まれる HPV 型に特異的な強い免疫応答を3回目接種1ヵ月後時点でもたらした。

新たな免疫原性データが得られているのは1試験のみ（007延長試験）であるため、V501の免疫原性データを統合した分析は本海外適応拡大申請では行わなかった。007延長試験の結果は[2.7.3D.3.1項]に示した。

5 考察

007延長試験の結果についての詳細な考察は[資料5.3.5.1.2: R2047]に示すが、要点は以下のとおりである。

007延長試験では、最初に V501の3回接種を受けた被験者における、V501の4回目接種1ヵ月後の HPV 16型及び18型抗体価の幾何平均は、最初にプラセボの3回接種を受けた被験者における V501の1回目接種1ヵ月後のそれより大幅に高かった。

4つの HPV 型のいずれについても、V501接種被験者の HPV 抗体価の幾何平均は Month 7（3回目接種後1ヵ月）に最高値を記録した。HPV 抗体価の幾何平均は Month 7から Month 18にかけて低下したが、以降は Month 60までおおむね安定していた。

4回目接種1週後及び4週後に高い抗体価の幾何平均が示されたように、V501の追加接種に対する強い既往反応が認められた。4回目接種後1週の HPV 6型、11型、16型及び18型抗体価が4回目接種前より高かった被験者の割合は、それぞれ87.2%、94.9%、86.4%及び95.2%であった。

ワクチンに含まれる4つの HPV 型いずれについても、V501の3回接種後の Month 60に V501の4回目接種を受けた Extension PPI 解析対象集団の被験者における血清抗体反応陽転率は、4回目接種1週後で96%を超えていた。

ワクチンの効果が高いために、V501接種によってもたらされる予防効果の最小レベルは明らかにされていない。

6 結論

007延長試験の結果より以下の結論が支持される。

1. 接種開始時にワクチンに含まれる HPV 型に未感染で、接種完了まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性である16～23歳の女性では、V501の3回接種（Day 1、Month 2、Month 6）は、大部分の被験者において接種開始後5年間にわたり検出可能な HPV 血清抗体反応を惹起した。
2. V501の接種は強力な免疫記憶をもたらした。
3. V501の3回接種が完了して4.5年後に行う V501の4回目接種は、強い既往反応を誘導した。

V501の免疫原性データを併合した分析は、本海外適応拡大申請では行わなかった。

7 付録

[資料5.3.5.3.1 CTD2.7.3（子宮頸癌）付録]に添付した。

臨床的有効性 日本—子宮頸癌

本項では、2つの国内臨床試験データを示し、さらに国内外の臨床試験成績を比較することにより、日本人に対する V501の臨床的有効性及び免疫原性の評価を示す。参考として、海外臨床試験のアジア人部分集団における V501の有効性データについて述べる。

1 背景及び概観

V501の日本人女性における有効性は、国内第Ⅱ相試験である027試験及び海外臨床試験〔005試験、007試験、013試験（011試験及び012試験を含む）及び015試験〕の成績に基づき評価した。海外臨床試験の有効性の概要は、[2.7.3A 項]、[2.7.3C 項]及び[2.7.3K 項]に示した。また、同様に、免疫原性は国内臨床試験（027試験及び028試験）及び海外臨床試験（007試験、011試験、012試験、013試験、015試験、016試験及び018試験）の成績に基づき評価した。海外臨床試験の免疫原性の概要は、[2.7.3B 項]、[2.7.3D 項]及び[2.7.3L 項]に示した。

1.1 日本における臨床開発プログラムの要約

V501は、海外において免疫原性及び有効性に関する臨床試験データが既に蓄積されており、日本での製造販売承認申請においてそれら海外臨床試験成績を利用した臨床データパッケージを構築した[2.5.1.2項]。海外で実施された V501の第Ⅱ相（005試験、007試験）並びに第Ⅲ相試験（013試験、011試験、012試験、015試験、016試験、018試験）は評価資料とし、海外で実施された1価の L1 VLP ワクチンの第Ⅰ相（001試験、002試験及び006試験）及び第Ⅱ相試験（004試験）並びに V501を用いた007延長試験は参考資料とした。

日本では、18～26歳の日本人女性を対象に V501の有効性、免疫原性及び安全性を検討する027試験及び9～17歳の日本人女性を対象に V501の免疫原性及び安全性を検討する028試験が終了している[2.7.3E.1.1.1項]。

これまでの海外における臨床試験成績、非臨床試験成績及び国内臨床試験成績等から、日本における V501の有効性が海外と大きく異なることを示唆するような根拠はなく、海外と同様であると考えられた。

1.1.1 国内臨床試験（027試験及び028試験）の概要

国内における V501の開発は、20■年■月■日及び20■年■月■日に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）との対面助言を行い、027試験及び028試験の2つの臨床試験を実施した。

027試験は18～26歳の女性を対象に、1) V501を3回接種終了後、V501に関連する HPV 型の持続感染又は HPV 型に関連する生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍若しくはこれらの部分に関する癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率を V501群とプラセボ群で比較すること、2) V501を3回接種終了後1ヵ月（Month 7）の時点で、V501に関連する HPV 型の血清抗体価を V501

群とプラセボ群で比較することを有効性の主要目的とし、免疫原性及び安全性も評価した。028試験は9～17歳の女性を対象に、V501を3回接種終了後1ヵ月の時点でワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価を V501群とプラセボ群で比較することを免疫原性の主要目的とし、安全性も評価した。

1.2 試験デザイン

国内027試験及び028試験の試験デザインの要約を[表2.7.3E: 1]に示す。

表2.7.3E: 1 国内臨床試験デザインの要約

試験番号	027試験	028試験												
試験名	V501第Ⅱ相二重盲検比較試験 —18～26歳女性—	V501第Ⅱ相二重盲検比較試験 —9～17歳女性—												
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験	多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験												
試験目的	<u>有効性主要目的</u> V501を3回接種したときの、V501に含まれる HPV 型の持続感染又は HPV に関連する生殖器疾患の発生率、V501を3回接種終了後1ヵ月の時点で V501群におけるワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価を、プラセボ群と比較する。 <u>有効性副次目的</u> V501を3回接種終了後1ヵ月の時点で、V501群におけるワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価が海外臨床試験データと類似しているか検討する。 <u>有効性探索的目的</u> V501を3回接種したときの、V501に含まれる HPV 型の持続感染又は HPV に関連する生殖器疾患の予防効果が海外臨床試験データと類似しているか検討する。 <u>安全性目的</u> V501を3回接種したときの安全性及び忍容性を検討する。	<u>I 期（治験薬接種7ヵ月後まで）</u> <u>免疫原性主要目的</u> V501を3回接種終了後1ヵ月の時点で、V501群におけるワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価を、プラセボ群と比較する。 <u>免疫原性副次目的</u> V501を3回接種終了後1ヵ月の時点で、V501群におけるワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価を国内027試験データと比較する。 <u>安全性目的</u> V501を3回接種したときの安全性及び忍容性を検討する。 <u>Ⅱ期（治験薬接種7ヵ月以降）</u> <u>免疫原性目的</u> V501を3回接種終了後2年間の試験期間を通じて、ワクチンに含まれる HPV 型の血清抗体価の経時的変化を検討する。												
目標症例数	<table border="1"> <thead> <tr> <th>総数</th><th>V501群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1000</td><td>500</td><td>500</td></tr> </tbody> </table>	総数	V501群	プラセボ群	1000	500	500	<table border="1"> <thead> <tr> <th>総数</th><th>V501群</th><th>プラセボ群</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>100</td><td>75</td><td>25</td></tr> </tbody> </table>	総数	V501群	プラセボ群	100	75	25
総数	V501群	プラセボ群												
1000	500	500												
総数	V501群	プラセボ群												
100	75	25												
選択基準	1) 同意取得時に18～26歳の女性。 2) 子宮全摘出術を受けていない。 3) 重篤な子宮頸管炎を合併していない。 4) 生殖器外内部検査を行う来院前2日以内に、膣洗浄、膣内治療を行っていないことが確認できる。 5) 生殖器外内部検査を行う来院前2日以内に、（膣及び肛門内を含むすべての）性交渉を行っていないことが確認できる。 6) 過去の性交渉相手（男性、女性）が4人以下である。 7) 初回治験薬接種前の検査にて口腔内体温（舌下）が37.5℃未満である。 8) 治験開始前に本人から文書による同意を得た者。	1) 同意取得時に9歳以上17歳以下の女性。 2) 性交の経験がない、及び治験期間中に性交の予定がない者。 3) 初回治験薬接種前の検査にて口腔内体温（舌下）が37.5℃未満である者。 4) 治験開始前に保護者（代諾者）から文書による同意を得た者。												
有効性の評価項目	1) 主要評価項目 (1) HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染及び生殖器疾患の発生率 (2) ワクチンに含まれる各 HPV 型（6型、11型、16型及び18型）の血清抗体価 2) 副次評価項目 (1) 主要評価項目における持続感染及び生殖器疾患ごとの発生率 (2) 主要評価項目における持続感染の HPV 型ごとの発生率 (3) 主要評価項目における生殖器疾患の HPV 型ごとの発生率	ワクチンに含まれる各 HPV 型（6型、11型、16型及び18型）の血清抗体価												

1.3 評価項目

1.3.1 有効性の評価項目

HPV 感染から浸潤子宮頸癌発生までは長い期間（～20年）を有すると考えられていること、また CIN 2/3又は AIS 病変の発見及び切除によって癌の進展並びに浸潤を防ぐことが現在の標準的治療法であることから、浸潤子宮頸癌を評価指標とする第Ⅲ相試験の実施は倫理的に困難である。したがって、HPV の持続感染、CIN 1、CIN 2/3及び AIS を海外臨床試験では代替指標としている。

日本では、20■年■月■日の総合機構との治験相談（医薬品第Ⅰ相試験開始前相談）において027試験の主要評価項目を血清抗体価とする妥当性について相談した。その結果、血清抗体価の上昇と HPV 感染に対する防御効果の関係が十分に示されていないとの総合機構の見解を踏まえ、027試験の主要評価項目として主に代替評価項目である HPV の持続感染から構成される複合評価項目を設定することとした。028試験については若年者を対象としていることもあり、HPV 感染や子宮頸部異形成病変、子宮頸癌に対する有効性を臨床試験で確認することは現実的に困難であったことから、20■年■月■日の治験相談（医薬品追加相談）において、実施可能な試験デザインとして血清抗体価を評価項目とすることを相談し、総合機構の合意を得て、臨床試験を開始した。

また、[2.5.1.1.4.3.項]に記載した免疫学的考察のように、血清抗体価の上昇も代替評価項目となり得る可能性は十分にあると考えられるが、国内臨床試験開始後に WHO から発出された Guidelines to Assure the Quality, Safety, and Efficacy of Recombinant Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccines では、健康な成人女性の集団で得られた有効性のデータを新地域へ外挿する場合、免疫原性データによるブリッジングデータは必要ないとされている。

このような状況も踏まえ、20■年■月■日に海外臨床試験成績を利用した申請臨床データパッケージの妥当性に関する総合機構との治験相談（医薬品追加相談）を行い、海外臨床試験成績をもって医薬品製造販売承認申請をすることを否定するものではないとの見解を得た。ただし、本剤の製造販売承認については、027試験において設定した主要評価項目である、HPV 感染に対する防御効果が国内で示されることが必要との見解であった。

以下に、027試験の主要評価項目である HPV に関連する複合評価項目の各項目の適切性を述べる。

HPV 関連子宮頸部病変に対する評価項目の適切性

子宮頸癌は、HPV 16型及び18型など高リスク型の発癌性 HPV が引き起こす最も重要な疾患である。しかしながら、子宮頸癌を評価項目として HPV 16型及び18型に対する予防ワクチンの有効性を証明する臨床試験は、感染から子宮頸癌発生までの期間が中央値で20年を超えると考えられていることや、女性を対象とするスクリーニングによって CIN 2/3を発見し、それが癌に進行する前に切除することが標準的治療であることから実施不可能である。したがって、子宮頸癌のリスクに対するワクチンの効果を示すための有効性試験では、子宮頸癌に先行する HPV 関連病態（持続感染、CIN 1及び CIN 2/3又は AIS）を主要有効性評価項目とすることは適切である。

HPV 感染は子宮頸癌が発生する前に生じるため、評価項目としては比較的測定しやすく、客観

性及び再現性が高い。HPV 16型の持続感染（2回以上の連続する来院時に HPV が検出）は、1回の HPV 検出に比べて、CIN 2/3及び子宮頸癌への進行に対する予測能が高いことが報告されていたことから [資料5.4: 177]、[資料5.4: 178]、[資料5.4: 179]、1回の感染ではなく持続感染を評価項目とした。CIN 1は軽度の子宮頸部上皮内腫瘍であり、CIN 1は子宮頸部 HPV 感染において最も多くみられる臨床病態である。CIN 2は中等度の子宮頸部上皮内腫瘍であり、CIN 3は子宮頸癌の直前の病態である。持続感染から軽度、中等度、そして高度子宮頸部上皮内腫瘍へと時間的順序で進行することが知られている。また、AIS は0期の子宮頸部腺癌に当たる。したがって CIN 2/3又は AIS は、疾患進行の時間的順序において浸潤性子宮頸癌に近い。そのため、HPV 型の持続感染、CIN 1及び CIN 2/3又は AIS から構成される複合評価項目を代替指標として用いることは適切であると考ええる。

HPV 関連性器周辺部病変に対する評価項目の適切性

外陰癌及び外陰上皮内腫瘍（VIN）：

外陰癌発症の危険因子として HPV 感染が挙げられる[資料5.4: 86]。HPV に関連した外陰癌の代替指標として前癌性外陰上皮内腫瘍を用いる根拠は、子宮頸癌の代替指標として前癌性子宮頸部上皮内腫瘍を用いる根拠と同様である。外陰癌の代替指標としては、HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3又は外陰癌の総発生率を選択した。外陰癌の代替指標に HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマを含めた根拠は、HPV 16型及び18型によって引き起こされる外陰病変は、肉眼的形態学的特徴にかかわらず、高度外陰上皮内腫瘍（例：VIN 2/3への悪性転換）又は癌（例：外陰癌への悪性転換）になる可能性があるためである。

腔癌及び腔上皮内腫瘍（VaIN）：

腔癌の多くは子宮頸癌からの連続病変と考えられており[資料5.4: 88]、[資料5.4: 89]、[資料5.4: 90]、[資料5.4: 91]、[資料5.4: 92]、腔癌の代替指標として腔上皮腫瘍（VaIN）を用いる根拠も、子宮頸癌の代替指標として CIN を用いる根拠とおおむね同様である。腔癌の代替指標として、HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VaIN 1/2/3又は腔癌の総発生率を選択した。腔癌の代替指標に HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマを含めた根拠は、HPV 16型及び18型によって引き起こされる腔病変は、肉眼的形態学的特徴にかかわらず、高度上皮内腫瘍（例：VaIN 2/3への悪性転換）又は癌（例：腔癌への悪性転換）になる可能性があるためである。

尖圭コンジローマ：

尖圭コンジローマの原因ウイルスは主に HPV 6型及び11型であり、尖圭コンジローマは HPV ワクチンの有効性評価の直接的な評価指標であると考えられる。そのため、適切な評価項目であると考えられる。

以上の点から、HPV の持続感染、CIN 1/2/3又は AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3及び尖圭コンジローマから構成される複合評価項目を代替指標として用いることは適切であると考ええる。

1.3.2 免疫原性の評価項目

027試験では主要評価項目として、有効性評価に関する HPV の持続感染及び生殖器疾患の複合発生率及び免疫原性の評価に関する HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体価を設定した。

028試験では9～17歳の若年者を対象としていることもあり、HPV 感染や子宮頸部異形成病変、子宮頸癌に対する有効性を臨床試験で確認することは現実的に困難であったことから、実施可能な試験デザインとして、海外臨床試験と同様、免疫原性の評価項目を主要評価項目とした。20年 月 日の治験相談においても、HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体価を評価項目とすることについて、総合機構の合意を得た。

1.4 評価項目の定義

1.4.1 有効性の評価項目の定義

持続感染及び生殖器疾患の定義を以下に示した。有効性の評価項目は、下記のイベントが1つ以上発生した被験者の数とした。

(1) 持続感染

Month 7（治験薬3回接種終了後1ヵ月）後の来院において、被験者が以下の条件のうち1つ以上を満たした場合、イベントありと定義した。

- HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型の PCR の結果、少なくとも 4 ヶ月以上離れて採取された連続する 2 つ以上の子宮頸部又は性器周辺部のスワブ又は生検検体において、1 つ以上の同一の HPV 型の共通遺伝子に対して陽性である場合
- 生検検体に対する病理審査委員会のコンセンサス診断の結果、HPV 関連の疾患と診断され（Thinsection PCR により HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対して陽性であり）、その直近に得られた検体（スワブ又は生検）において同一の HPV 型に対して PCR 陽性である場合

(2) 生殖器疾患

以下のいずれかに該当する場合を生殖器疾患と定義する。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）又は子宮頸癌

Month 7後の来院において、被験者が以下の条件を満たした場合、イベントありと定義した。

- 子宮頸部生検、子宮頸管内搔爬（ECC）、電気外科的ループ切除術（LEEP）又は円錐切除術（コールドナイフ／レーザー）による 1 つの検体において、HPV ワクチンプログラムの病理審査委員会による CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌のコンセンサス診断が下された。

かつ

- 同じ組織片からの隣接切片において、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型の 1 つ以上が Thinsection PCR により検出された。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN）、脛上皮内腫瘍（VaIN）、外陰癌又は腔癌

Month 7後の来院において、被験者が以下の条件をいずれも満たした場合、イベントありと定義した。

- 1つの生検検体又は採取された組織において、HPV ワクチンプログラムの病理審査委員会による尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は腔癌のコンセンサス診断が下された。

かつ

- 同じ組織片からの隣接切片において、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型の 1 つ以上が Thinsection PCR により検出された。

1.4.2 免疫原性の評価項目の定義

免疫原性については、治験薬3回接種1ヵ月の時点（Month 7）の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体価〔Competitive Luminex Immunoassay（cLIA 法）により測定〕を主要評価項目とし、抗体陽転率を副次評価項目とした。それぞれについて、接種群ごとに要約した。抗体陽転は、血清抗体反応陰性から血清抗体反応陽性への変化として定義した。ここで、陰性／陽性の判定に対するカットオフ値は、HPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 mMU/mL とした。HPV 型ごとに、cLIA 抗体価がその HPV 型のカットオフ値以上であることを陽性と定義した。

1.5 統計的方法

1.5.1 解析対象集団の定義

1.5.1.1 有効性解析対象集団

有効性の主たる解析対象集団は、Per Protocol Efficacy（PPE）集団である。副次的に、3つの modified intention-to-treat（MITT）集団の解析も実施した。PPE 集団と MITT 集団の違いは、以下に示した、治験薬接種及び選択・除外基準に関する治験実施計画書からの逸脱例の取扱いに関する違い、並びにベースラインの V501に含まれる HPV 型の感染状態による取扱いの違いである。

各解析対象集団の定義を以下に示し、有効性解析対象集団の要約を[表2.7.3E: 2]に示した。

PPE 解析対象集団：

- (1) 正しい治験薬の3回接種を1年以内に終了した被験者
- (2) 治験薬の初回接種時（Day 1）の許容範囲内に血清検体及び HPV DNA PCR 検体が得られた被験者〔つまり、Day 1初日（接種前）を含め Day 1前14日以内に採取された血清検体及び Day 1の14日前から Day 1後10日目までに採取された HPV DNA PCR 検体を有する被験者〕
- (3) 初回接種前に、該当する HPV 型に対して血清抗体反応陰性であり、かつ Day 1から Month 7を通じて、該当する HPV 型に対して PCR 陰性（スワブ検査及び生検の両方

について)である被験者

- (4) 性器疣贅の既往歴又は性器疣贅に対する治療を受けたことがない被験者
- (5) 同意取得時に18歳以上26歳以下の被験者
- (6) 治験薬接種前後14日以内に不活化ワクチンの接種を受けていなく、治験薬接種前28日以内あるいは接種後14日以内に生ワクチンの接種を受けていない被験者
- (7) Month 7までの治験期間中、免疫グロブリン製剤及び血液製剤の投与を受けていない被験者
- (8) 免疫抑制治療を受けていなく、かつ免疫原性の評価に影響を与えるような免疫性疾患の合併のない被験者
- (9) 別の治験に参加していない被験者
- (10) Month 7の来院が来院の許容範囲内であった被験者（つまり、Month 7の PCR の状態を適切に定義できる被験者）
- (11) Month 7後のすべての規定来院において、来院の48時間以内に性交渉を行った場合、その来院の PCR データは不採用とする。HPV 感染の評価項目の解析においてのみ、本基準を用いる。本基準は、被験者の感染はないにもかかわらず性交渉相手の HPV により PCR の結果が陽性となることを避けるために設定した。

HPV 6型及び HPV 11型の有効性の解析では、HPV 6型及び11型の両方に対して Day 1で血清抗体反応陰性であり、かつ Day 1から Month 7を通じて PCR 陰性（スワブ及び生検）である被験者を解析に含めた。HPV 16型及び HPV 18型の有効性の解析では、解析する HPV 型に対してのみ Day 1で血清抗体反応陰性であり、かつ Day 1から Month 7を通じて PCR 陰性（スワブ及び生検）であり、Month 7後に1つ以上の来院データを有する被験者を解析に含めた。

MITT-1解析対象集団：

解析する HPV 型に対して Day 1で血清抗体反応陰性であり Day 1から Month 7を通じて PCR 陰性（スワブ及び生検）である被験者、かつ治験薬の3回接種を受け、Month 7後に1つ以上の来院データを有する被験者を解析に含めた。本解析対象集団と PPE 解析対象集団の違いは、治験実施計画書からの重要な逸脱例に関する取扱いの違いである。

MITT-2解析対象集団：

解析する HPV 型に対して Day 1で血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性（スワブと生検）である被験者、かつ治験薬の接種を少なくとも1回受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者を解析に含めた。本解析では、Day 1後からイベントのカウントを開始した。MITT-2解析対象集団は Day 1以降の HPV 感染例及び重要な治験実施計画書からの逸脱があった被験者を含む点で PPE 解析対象集団と異なる。MITT-2解析は PPE 解析と同様に、V501の予防効果を評価するものであった。

MITT-3解析対象集団

ベースラインの血清及び PCR の状態によらず、治験薬の接種を少なくとも1回受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者を解析に含めた。本解析では、Day 1 後からイベントのカウントを開始した。MITT-3解析対象集団は治験薬接種開始時に HPV 感染していた被験者を含むことから、性活動が活発な18～26歳の一般の女性集団に近い。また、MITT-3解析は V501の予防効果と治療効果の組合せを評価するものであった。

3つの MITT 解析対象集団の解析では、PPE 解析対象集団で示した条件 (1) ～ (11) に合致しない、治験実施計画書からの一般的な逸脱例及び割付手順に関する不備のあった被験者を解析に含めた。その際、当該被験者は、実際に接種を受けた接種群ではなく割付表にて定められた接種群に含められた。

表2.7.3E: 2 有効性解析対象集団の要約

解析対象集団	血清抗体価の状態	PCR（スワブ及び生検）の状態	3回の治験薬接種完了	治験実施計画書からの逸脱例
PPE	Day 1で陰性	Day1-Month 7で陰性	必要	除外
MITT 1	Day 1で陰性	Day1-Month 7で陰性	必要	採用
MITT 2	Day 1で陰性	Day 1で陰性	不問 [†]	採用
MITT 3	不問	不問	不問 [†]	採用
[†] 少なくとも1回の治験薬接種を受けた被験者は解析に含める				

1.5.1.2 免疫原性解析対象集団

免疫原性の主たる解析対象集団は、Per Protocol Immunogenicity (PPI) 集団である。副次的に All Type-Specific HPV Naïve Subjects With Serology Data 集団の解析も実施した。

各解析対象集団の定義を以下に示し、解析対象集団の要約を[表2.7.3E: 3]に示した。

PPI 解析対象集団：

治験薬の3回接種を規定の日数範囲内に行い、規定の日数範囲内に測定された検体が得られ、Day 1で血清抗体反応陰性であり Day 1から Month 7を通じて PCR 陰性（スワブと生検）であり、かつ Day 1及びそれぞれの来院において治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者を PPI 解析に含めた。なお、028試験では HPV 感染を評価していないため PCR 陰性は条件としなかった。

All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団：

All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団は、解析する HPV 型に対して、Day 1で血清抗体反応陰性でかつ Day 1から Month 7を通じて PCR 陰性（スワブと生検）であり、Month 7の適切な血清検体を有する被験者を解析に含めた。なお、028試験では HPV 感染を評価していないため PCR 陰性の条件は必要としなかった。本解析集団と PPI 集団の違いは、本解析集団では一般的な治験実施計画書からの逸脱例を解析に含める点にあ

る。この集団では、割付手順の不備や不適切な治験薬の接種があった被験者は、割付け表に基づき割り付けられた接種群として解析した。

表2.7.3E: 3 免疫原性解析対象集団の要約

解析対象集団	血清抗体価の状態	PCR（スワブ及び生検）の状態	3回の治験薬接種完了	治験実施計画書からの逸脱例
PPI All type-specific HPV-naïve subjects with serology data	Day 1で陰性 Day 1で陰性	Day1-Month 7で陰性 Day1-Month 7で陰性	必要 必要	除外 採用

1.5.2 統計手法

1.5.2.1 有効性の主要仮説に関する統計的推測

有効性の主要仮説は、ワクチンに含まれる4価 HPV の持続感染又は生殖器疾患の複合発生率に関するワクチンの予防効果 [vaccine efficacy (VE) : $1 - \text{相対リスク}$] についての仮説である（帰無仮説 : $VE \leq 0$ 、対立仮説 : $VE > 0$ ）。仮説の検証は、ワクチンの予防効果の正確な両側95%信頼区間を用いて行う。このとき、V501群及びプラセボ群のイベント発生例数、 C_v 及び C_p がそれぞれ平均 λ_v 及び λ_p のポアソン分布に独立に従うと仮定したもとの正確な条件付きの手順を用いる。プラセボに対する V501の相対リスクは、 λ_v/λ_p である。合計イベント発生例数 $C_v + C_p$ を与えたもとの、V501群のイベント発生例数 C_v はパラメータ $C_v + C_p$ 及び $p = \lambda_v / (\lambda_v + \lambda_p)$ の二項分布に従う。ここで、 p はイベント発生例が V501群の被験者である確率である。 p の点推定値は、 $C_v / (C_v + C_p)$ である。 p の正確な100(1- α)%信頼下限は、合計 $C_v + C_p$ 例の中で V501群に C_v 以上のイベント発生例が観察される確率が $\alpha/2$ となるような p_L として計算する。同様に、 p の正確な100(1- α)%信頼上限は、合計 $C_v + C_p$ 例の中で V501群に C_v 以下のイベント発生例が観察される確率が $\alpha/2$ となるような p_U として計算する。実際には追跡期間が異なるので、ワクチンの予防効果の点推定値は群間の追跡期間で補正した、 $VE = 1 - (C_v/k_v)/(C_p/k_p)$ を用いる。ここで、 k_v 及び k_p は、それぞれ V501群及びプラセボ群の総追跡期間である。ワクチンの予防効果の正確な信頼区間 (VE_L , VE_U) は、それぞれ $VE_L = (1-p_U/k)/(1-p_U)$ 及び $VE_U = (1-p_L/k)/(1-p_L)$ により計算する。ここで、 $k = k_v/(k_v + k_p)$ であり、V501群の総追跡期間／両群の総追跡期間の和を表す。

1.5.2.2 血清抗体価に関する優越性

免疫原性の主要仮説である血清抗体価に関する V501のプラセボに対する優越性は、有意水準両側5%で Wilcoxon の順位和検定を用いて検証した。測定値が定量限界未満である場合、各 HPV 型の定量限界値の1/2を代入した。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2 個々の試験結果の要約

2.1 有効性に関する個々の試験結果の要約

027試験の有効性データの要約を[表2.7.3E: 4]に示した。

表2.7.3E: 4 有効性試験データの要約（027試験）（その1）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治 験薬の接種を1回以 上受けた被験者数	性別(1回以上の治験薬の 接種を適切に受けた例 数)、組入れ時の平均年 齢及び年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間	有効性の結果及び結論
027 [資料 5.3.5.1.37: P027]	無作為化、プラセ ボ対照、多施設共 同、二重盲検、群 間比較試験	(1) V501 (N = 488) (2) プラセボ (N = 485)	女性：973例 男性：0例 平均年齢：22.8歳 年齢範囲：18～27歳	中央値：約 22.8ヵ月 (V501群)、 約22.9ヵ月 (プラセボ 群)	結果： 1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生 殖器疾患の複合イベントの発生率（／100人年）は、V501 群で0.4／100人年、プラセボ群で3.1／100人年であった。ま た、これら複合イベントに対する V501の予防効果は87.6% (95%CI: 59.2%, 97.6%) であり、予防効果は統計学的に有 意に0%より大きかった。 2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の発現 率は、V501群で0.4／100人年、プラセボ群で3.1／100人年 であり、持続感染に対する V501の予防効果は87.2% (95%CI: 57.7%,97.5%) であった。一方、HPV 6型、11型、16型及び 18型に関連した生殖器疾患の発生率は、V501群で0.0／100 人年、プラセボ群で0.6／100人年であり、生殖器疾患に対す る V501の予防効果は100% (95%CI: -10.4%, 100%) であつた。 3) 本試験（027試験）と海外臨床試験（007試験）における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生 殖器疾患の予防効果はそれぞれ87.6%（95%CI: 59.2%, 97.6%）と96.4%（95%CI: 77.8%, 99.9%）であり、両試験間 で大きな違いはみられなかった。また、HPV 16型及び18型 に関連した持続感染並びに生殖器疾患の予防効果を確認し た海外臨床試験（012試験）と本試験（027試験）の結果は、 それぞれ99.4%（95%CI: 96.4%, 100.0%）及び94.5%（95%CI: 65.2%, 99.9%）であり、両試験間の予防効果は同程度であつた。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

表2.7.3E: 4 有効性試験データの要約（027試験）（その2）

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治 験薬の接種を1回以 上受けた被験者数	性別（1回以上の治験薬の 接種を適切に受けた例 数）、組入れ時の平均年齢 及び年齢範囲	Month 7以降の追跡 期間	有効性の結果及び結論
					結論： 18～26歳の女性被験者に V501を接種した場合、以 下の結論が得られた。 1) V501は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関 連した持続感染及び生殖器疾患の複合イベント の発生率をプラセボ群と比較して有意に減少さ せた。 2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持 続感染に対する V501の予防効果は87.2% （95%CI: 57.7%, 97.5%）であった。一方、HPV 6 型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患に 対する V501の予防効果は100%（95%CI: -10.4%, 100%）であった。 3) 日本人と非日本人の有効性の比較において、 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感 染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は類 似していた。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.2 免疫原性に関する個々の試験結果の要約

027試験のMonth 30及び028試験の免疫原性データの要約を[表2.7.3E: 5]に示した。

表2.7.3E: 5 免疫原性データの要約

(027試験及び028試験) (その1)

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回以上受けた被験者数	性別 (1回以上の治験薬の 接種を適切に受けた例 数)、組入れ時の平均年齢 及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
027 [資料 5.3.5.1.37: P027]	無作為化、プラセボ対 照、多施設共同、二重 盲検、群間比較試験	(1) V501 (N = 488) (2) プラセボ (N = 485)	女性：973例 男性：0例 平均年齢：22.8歳 年齢範囲：18～27歳	結果： 1) V501群における Month 7の GMT は、HPV 6型が390.8 mMU/mL、HPV 11 型が579.8 mMU/mL、HPV 16型が2396.4 mMU/mL 及び HPV 18型が 369.0 mMU/mL であり、プラセボ群と比べ有意に高い値を示した (いずれ も P<0.001)。V501群における Month 7での各 HPV 型 (6型、11型、16型 及び18型) の抗体陽転率は、HPV 6型99.7%、HPV 11型100%、HPV 16型100% 及び HPV 18型99.5%であり、プラセボ群と比べ有意に高い値を示した。 2) 治験薬3回接種終了後2年 (Month 30) の時点での V501群の GMT は、 HPV 6型が75.6 mMU/mL、HPV 11型が99.9 mMU/mL、HPV 16型が 295.2 mMU/mL 及び HPV 18型が34.1 mMU/mL であり、プラセボ群と比べ 有意に高い値を示した (いずれも P<0.001)。 3) 本試験 (027試験) と海外臨床試験 (012試験) の Month 7における各 HPV 型 (6型、11型、16型及び18型) の GMT の比は、HPV 6型では0.7 (95%CI: 0.6, 0.8)、HPV 11型では0.8 (95%CI:0.7, 0.9)、HPV 16型では1.1 (95%CI: 0.9, 1.3) 及び HPV 18型では0.8 (95%CI: 0.7, 0.9) であり、両試験の GMT は 同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

表2.7.3E: 5 免疫原性データの要約

(027試験及び028試験) (その2)

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回以上受けた被験者数	性別(1回以上の治験薬の 接種を適切に受けた例 数)、組入れ時の平均年 齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
				結論： 18～26歳の女性被験者に V501を3回接種し、以下の結論が得られ た。 1) V501 を 3 回接種終了後 1 ヶ月時点での HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する免疫反応はプラセボ群と比べ有意に高い 値となり、これらの HPV 型に対して強い抗体反応が得られた。 2) V501 に関連する HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型の血清抗 体反応は、治験終了時 (Month 30) まで維持されていた。 3) V501 を接種した際の日本人と非日本人の女性被験者におけ る血清抗体反応は類似しており、V501 は日本人でも高い抗体価 を惹起した。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

表2.7.3E: 5 免疫原性データの要約
(027試験及び028試験) (その3)

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
028 [資料 5.3.5.1.38: P028]	無作為化、二重盲検、多施 設共同、プラセボ対照、免 疫原性及び安全性試験	(1) V501 (N = 82) (2) プラセボ (N = 25)	女性：107例 男性：0例 平均年齢：12.7歳 年齢範囲：9～17歳	結果： 1) V501群における治験薬3回接種後1ヵ月時点（Month 7）の GMT はそれぞれ、6型が674.5 mMU/mL、11型が944.5 mMU/mL、16型が 4275.4 mMU/mL 及び18型が829.2 mMU/mL であり、プラセボ群と比 べ有意に高い値を示した（いずれも $P < 0.001$ ）。 2) V501群の治験薬3回接種後1ヵ月時点（Month 7）における各 HPV 型の抗体陽転率は、6型で97.5%、11型で98.8%、16型で98.8%及び 18型で98.8%であった。一方、プラセボ群は、いずれの型におい ても4.0%と低い値であり、両群間に有意差が認められた。 3) 9～17歳女性（028試験）の治験薬3回接種後1ヵ月時点（Month 7） における各 HPV 型に対する GMT の、18～26歳女性（027試験）に 対する比（95%信頼区間）は、6型では1.73（1.38, 2.16）、11型で は1.63（1.34, 1.97）、16型では1.78（1.45, 2.20）及び18型では2.25 （1.78, 2.84）であり、95%信頼区間の下限がいずれの HPV 型につ いても0.5以上であったことから、9～17歳女性に V501を接種した時 の血清抗体価は、18～26歳女性（027試験）に接種した時の血清抗 体価と比較して少なくとも同程度であることが確認された。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本—子宮頸癌

表2.7.3E: 5 免疫原性データの要約
(027試験及び028試験) (その4)

治験実施 計画書番号 [参考文献]	試験デザイン	接種群及び適切な治験薬の接 種を1回以上受けた被験者数	性別（無作為割付けを受 けた例数）、組入れ時の 平均年齢及び年齢範囲	免疫原性の結果及び結論
				4) 本治験（028試験）と海外臨床試験（016試験及び018試験）の治験薬3回接種後1ヵ月時点（Month 7）における年齢別（9～12歳、13～15歳）GMT の比較において、HPV6型、11型、16型及び18型のいずれの型の GMT についても、本治験と海外臨床試験間で大きな違いはみられなかった。 5) V501群における各 HPV 型（6型、11型、16型及び18型）に対する血清抗体反応は、治験薬3回接種後2年（Month 30）の時点でも持続していることが確認された。 結論： 9～17歳の女性被験者に V501を3回接種し、以下の結論が得られた。 1) 9～17 歳の女性被験者に V501 を 3 回接種した場合、3 回目接種 1 ヶ月後の HPV6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する GMT 及び抗体陽転率は、プラセボ群と比べ有意に高い値となり、これらの HPV 型に対する強い免疫原性が得られた。 2) 9～17 歳の女性被験者に V501 を 3 回接種した際の HPV6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する免疫原性は、18～26 歳女性における V501 の免疫原性と比較して少なくとも同程度であることが示された。 3) V501 を 3 回接種した際の日本人と非日本人の 9～15 歳における被験者における免疫原性は類似していた。 4) V501 群における各 HPV 型（6 型、11 型、16 型及び 18 型）に対する血清抗体反応は、治験薬 3 回接種終了 2 年後も持続していることが確認された。

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 有効性に関する全試験を通しての結果の比較と解析

本項では、日本人被験者を対象として V501の有効性を評価した027試験について述べる。

3.1.1 試験対象集団

有効性評価の対象である027試験において、1回以上の治験薬接種を受けた被験者1,021例のうち、PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団に含まれた被験者数はそれぞれ、841例、856例、890例及び931例であった。

3.1.1.1 被験者の内訳

027試験に割り付けられた被験者の内訳を[表2.7.3E: 6]に示した。中止例の割合及びその理由の分布に関して、V501及びプラセボの両群間に偏りはなかった。

表2.7.3E: 6 被験者の内訳（027試験）

	V501群		プラセボ群		合計	
同意取得例	-		-		1030	
脱落症例	-		-		9	
割付症例	509		512		1021	
安全性解析除外例 [†]	29		44		73	
安全性解析対象例	480		468		948	
ワクチン接種例数	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1回目	480	(100.0)	468	(100.0)	948	(100.0)
2回目	472	(98.3)	460	(98.3)	932	(98.3)
3回目	459	(95.6)	453	(96.8)	912	(96.2)
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Month 30完了例	432	(90.0)	428	(91.5)	860	(90.7)
中止例	48	(10.0)	40	(8.5)	88	(9.3)
有害事象（臨床症状）が発現したため	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
有害事象（臨床検査異常）が発現したため	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
効果不十分	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
治験実施計画書逸脱が発生（判明）したため	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.2)
来院せず	18	(3.8)	15	(3.2)	33	(3.5)
転居のため	4	(0.8)	2	(0.4)	6	(0.6)
同意撤回されたため	16	(3.3)	18	(3.8)	34	(3.6)
当該施設での治験終了	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
その他	7	(1.5)	5	(1.1)	12	(1.3)

[†]安全解析除外例は GCP 不適合症例（V501群：21例、プラセボ群：27例）を含む。

3.1.1.2 ベースラインの被験者特性

027試験におけるPPE解析対象集団の被験者背景を[表2.7.3E: 7]に示した。いずれも、V501及びプラセボの両群間でおおむね同様であった。

表2.7.3E: 7 被験者背景（PPE 解析対象集団）（027試験）

背景因子（連続値）

	V501群 (N=419)	プラセボ群 (N=422)	合計 (N=841)
年齢（歳）			
平均値	22.7	22.9	22.8
標準偏差	2.1	2.1	2.1
中央値	23.0	23.0	23.0
最小値	18.0	18.0	18.0
最大値	26.0	27.0	27.0
体重（kg）			
平均値	52.3	51.7	52.0
標準偏差	7.9	7.3	7.6
中央値	50.7	50.9	50.8
最小値	36.2	37.3	36.2
最大値	95.0	98.0	98.0
BMI（kg/m ² ）			
平均値	20.7	20.5	20.6
標準偏差	2.9	2.6	2.7
中央値	20.2	20.0	20.1
最小値	15.0	15.3	15.0
最大値	42.3	37.3	42.3
N=PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数			

背景因子（分類値）

	V501群 (N=419)	プラセボ群 (N=422)	合計 (N=841)
	n (%)	n (%)	n (%)
喫煙歴			
無	289 (69.0)	287 (68.0)	576 (68.5)
有	130 (31.0)	135 (32.0)	265 (31.5)
合併症			
無	205 (48.9)	200 (47.4)	405 (48.2)
有	214 (51.1)	222 (52.6)	436 (51.8)
既往歴			
無	334 (79.7)	325 (77.0)	659 (78.4)
有	85 (20.3)	97 (23.0)	182 (21.6)
前治療薬（ワクチン初回接種前3日以内）			
無	237 (56.6)	230 (54.5)	467 (55.5)
有	182 (43.4)	192 (45.5)	374 (44.5)
N=PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数			

3.1.1.3 性的背景因子

027試験のPPE解析対象集団のDay 1での接種群別の性経験を[表2.7.3E: 8]に示した。その他のDay 1での性的背景因子を[2.7.3E付録: 1]、[2.7.3E付録: 2]、[2.7.3E付録: 3]及び[2.7.3E付録: 4]に示した。

PPE解析対象集団の性的初体験時の年齢は16～20歳の割合が多く（全体の80%）、18歳が最も多かった。また、これまでの性交渉相手の人数は3又は4人が多く（全体の60%）、両群間でおおむね同様であった[表2.7.3E: 8]。

婦人科系疾患の合併症で最も多く報告された疾患は、卵巣部位の疾患であった（V501群:1.2%、プラセボ群:0.5%）。婦人科系疾患の合併症は、両群間でおおむね同様であった[2.7.3E付録: 1]。

HPVの関連しない子宮頸部感染、膣部感染（CVI）及び性感染症（STD）の有病率で、最も多く報告された疾患は、クラミジアであった[2.7.3E付録: 2]。これらの有病率は、両群間でおおむね同様であった。

接種群別の妊娠歴を[2.7.3E付録: 3]に示した。大部分の被験者は妊娠未経験者であり、妊娠経験者の割合は、両群間でおおむね同様であった。

接種群別の避妊法を[2.7.3E付録: 4]に示した。最も多く用いられた避妊法は、両群とも男性用コンドームであった。特定のカテゴリーの避妊法を用いていた被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった。

表2.7.3E: 8 接種群別の性経験歴（PPE 解析対象集団）（027試験）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)		合計 (N=841)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
初回性交渉時の年齢						
12歳	1	(0.2)	1	(0.2)	2	(0.2)
13歳	2	(0.5)	1	(0.2)	3	(0.4)
14歳	5	(1.2)	11	(2.6)	16	(1.9)
15歳	29	(6.9)	19	(4.5)	48	(5.7)
16歳	66	(15.8)	73	(17.3)	139	(16.5)
17歳	69	(16.5)	57	(13.5)	126	(15.0)
18歳	73	(17.4)	93	(22.0)	166	(19.7)
19歳	77	(18.4)	73	(17.3)	150	(17.8)
20歳	46	(11.0)	44	(10.4)	90	(10.7)
21歳	18	(4.3)	16	(3.8)	34	(4.0)
22歳	4	(1.0)	9	(2.1)	13	(1.5)
23歳	5	(1.2)	3	(0.7)	8	(1.0)
24歳	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.2)
25歳	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
26歳	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
該当せず ^a	24	(5.7)	18	(4.3)	42	(5.0)
初回接種前の性交渉経験人数						
なし	24	(5.7)	18	(4.3)	42	(5.0)
1人	75	(17.9)	68	(16.1)	143	(17.0)
2人	88	(21.0)	80	(19.0)	168	(20.0)
3人	125	(29.8)	112	(26.5)	237	(28.2)
4人	107	(25.5)	144	(34.1)	251	(29.8)
初回接種前6ヵ月以内の性交渉相手の人数						
なし	24	(5.7)	18	(4.3)	42	(5.0)
0人	63	(15.0)	54	(12.8)	117	(13.9)
1人	308	(73.5)	306	(72.5)	614	(73.0)
2人	22	(5.3)	42	(10.0)	64	(7.6)
3人	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)

N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数

3.1.1.4 Day 1のHPV関連病変

PPE解析対象集団におけるDay 1でのPapテスト結果を[表2.7.3E: 9]に示した。

無作為化された被験者集団において、Day 1のPapテストで異常所見が認められたのは、PPE 解析対象集団全体の9.8%（V501群：7.6%、プラセボ群：11.8%）であった。最も多かった異常所見は軽度扁平上皮内病変（LSIL）であった。また Day 1のPapテストで異常所見を認めた被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった。

表2.7.3E: 9 接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約 (PPE 解析対象集団)
(027試験)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)		合計 (N=841)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Day 1 の Pap テスト正異						
UNSATISFACTORY	3	(0.7)	4	(0.9)	7	(0.8)
正常	384	(91.6)	368	(87.2)	752	(89.4)
異常	32	(7.6)	50	(11.8)	82	(9.8)
Day 1 の Pap テスト結果						
ASC-US	10	(2.4)	19	(4.5)	29	(3.4)
ASC-H	5	(1.2)	1	(0.2)	6	(0.7)
HSIL	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
LSIL	15	(3.6)	28	(6.6)	43	(5.1)
NEGATIVE	380	(90.7)	368	(87.2)	748	(88.9)
REACTIVE CELLULAR CHANGES	4	(1.0)	0	(0.0)	4	(0.5)
UNSATISFACTORY	3	(0.7)	4	(0.9)	7	(0.8)

N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数

3.1.1.5 Day 1でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果

MITT-3解析対象集団におけるDay 1でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関する血清抗体反応及びPCR検査結果を[表2.7.3E: 10]及び[表2.7.3E: 11]に示した。

なお、血清抗体反応陽性とは、性活動を開始してから、治験に組み入れられるまでの HPV 感染を示しており、PCR 陽性とは、検体採取時の HPV 感染を示している。HPV 6型、11型、16型及び18型において、血清抗体反応陽性となる抗体価をそれぞれ20 mMU/mL、16 mMU/mL、20 mMU/mL 及び24 mMU/mL 以上と定義した。

Day 1で V501に関連する HPV 型に対して PCR 及び血清抗体反応の両方で陰性を示した被験者は、V501群で384/467例 (82.2%)、プラセボ群で371/464例 (80.0%) であった。また、PCR 及び血清抗体反応で陽性を示した被験者に認められた HPV 型は、HPV 16型が最も多かった。血清抗体反応陽性者の割合及び PCR で陽性の被験者の割合は、両群間でおおむね同様であった。

表2.7.3E: 10 Day 1での PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の
総合的状态 (MITT-3解析対象集団) (027試験)

Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型総合的状态	V501群 (N = 467)		プラセボ群 (N = 464)		合計 (N = 931)	
	m/n	(%)	m/n	(%)	m/n	(%)
HPV 6型、11型、16型及び18型陰性						
血清検査	403/467	(86.3)	390/464	(84.1)	793/ 931	(85.2)
PCR	403/447	(90.2)	406/448	(90.6)	809/ 895	(90.4)
血清検査及び PCR	384/467	(82.2)	371/464	(80.0)	755/ 931	(81.1)
HPV 6型、11型、16型又は／及び18型陽性						
血清検査	64/467	(13.7)	74/464	(15.9)	138/ 931	(14.8)
PCR	44/447	(9.8)	42/448	(9.4)	86/ 895	(9.6)
血清検査又は PCR	83/467	(17.8)	93/464	(20.0)	176/931	(18.9)
血清検査及び PCR	25/467	(5.4)	23/464	(5.0)	48/931	(5.2)
血清検査による陽性（陰性）とは、Day 1の血清抗体価（cLIA 法）が HPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 mMU/mL 以上（未満）であることである。 MITT-3（Modified Intention to Treat-3）解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。 N = MITT-3解析対象集団に含まれる被験者数 n = 各カテゴリーの被験者数 m = HPV6、11、16、18型のうち、少なくとも1つの HPV 型について、それぞれ、Day1の血清抗体反応陽性(血清検査)、PCR 陽性 (PCR)、血清抗体反応陽性もしくは PCR 陽性（血清検査及び PCR）か、陽性でない場合には、それぞれ、Day1の血清抗体価、PCR、血清抗体価及び PCR の両方が欠測でないデータ（血清抗体反応、PCR、両方）を有する被験者数						

表2.7.3E: 11 Day 1の血清検査結果別の PCR 検査結果
(MITT-3解析対象集団) (027試験)

	V501群 (N=467)		プラセボ群 (N=464)		合計 (N=931)	
	Day 1血清状態 [†]		Day 1血清状態 [†]		Day 1血清状態 [†]	
	陽性	陰性	陽性	陰性	陽性	陰性
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anti-HPV 6	22 (4.7)	445 (95.3)	31 (6.7)	433 (93.3)	53 (5.7)	878 (94.3)
HPV 6 PCR (+) [‡]	3 (0.6)	3 (0.6)	4 (0.9)	7 (1.5)	7 (0.8)	10 (1.1)
HPV 6 PCR (-) [§]	19 (4.1)	421 (90.1)	24 (5.2)	412 (88.8)	43 (4.6)	833 (89.5)
HPV 6 PCR Missing or unknown	0 (0.0)	21 (4.5)	3 (0.6)	14 (3.0)	3 (0.3)	35 (3.8)
Anti-HPV 11	2 (0.4)	465 (99.6)	7 (1.5)	457 (98.5)	9 (1.0)	922 (99.0)
HPV 11 PCR (+) [‡]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
HPV 11 PCR (-) [§]	2 (0.4)	444 (95.1)	7 (1.5)	440 (94.8)	9 (1.0)	884 (95.0)
HPV 11 PCR Missing or unknown	0 (0.0)	21 (4.5)	0 (0.0)	16 (3.4)	0 (0.0)	37 (4.0)
Anti-HPV 16	45 (9.6)	422 (90.4)	33 (7.1)	431 (92.9)	78 (8.4)	853 (91.9)
HPV 16 PCR (+) [‡]	17 (3.6)	12 (2.6)	11 (2.4)	12 (2.6)	28 (3.0)	24 (2.6)
HPV 16 PCR (-) [§]	26 (5.6)	391 (83.7)	21 (4.5)	404 (87.1)	47 (5.0)	795 (85.4)
HPV 16 PCR Missing or unknown	2 (0.4)	19 (4.1)	1 (0.2)	15 (3.2)	3 (0.3)	34 (3.7)
Anti-HPV 18	11 (2.4)	456 (97.6)	16 (3.4)	448 (96.6)	27 (2.9)	904 (97.1)
HPV 18 PCR (+) [‡]	1 (0.2)	8 (1.7)	1 (0.2)	10 (2.2)	2 (0.2)	18 (1.9)
HPV 18 PCR (-) [§]	10 (2.1)	426 (91.2)	14 (3.0)	423 (91.2)	24 (2.6)	849 (91.2)
HPV 18 PCR Missing or unknown	0 (0.0)	22 (4.7)	1 (0.2)	15 (3.2)	1 (0.1)	37 (4.0)

[†]血清検査による陽性（陰性）とは、Day 1での血清抗体価（cLIA 法）が HPV 6型、11型、16型及び18型に対して、それぞれ20、16、20、24 mMU/mL 以上（未満）であることである。

[‡]特定の HPV 型に対して PCR 陽性とは、Day 1にそれぞれの HPV 型に対して、少なくとも1つのスワブ、又は生検検体（得られた場合）が PCR 検査結果陽性であることである。

[§]特定の HPV 型に対して PCR 陰性とは、Day 1にそれぞれの HPV 型に対して、すべてのスワブ、又は生検検体（得られた場合）が PCR 検査結果陰性であることである。

^{||}Day 1にそれぞれの HPV 型に対してすべてのスワブ、又は生検検体（得られた場合）が PCR 検査結果がない又は不明である。

MITT-3（Modified Intention to Treat-3）解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。

N = MITT-3解析対象集団に含まれる被験者数、n = Day 1の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する結果（血清検査、PCR、又は両方）がある被験者数。cLIA = Competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応

3.1.1.6 前治療及び併用療法とワクチン接種

3.1.1.6.1 前治療及びワクチン接種

PPE解析対象集団における1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 5]に示した。1回目の治験薬接種の来院3日以内の治療薬又はワクチンの使用は、両群とも約40%であり、大きな差はなかった。最も使用頻度の高い薬剤は、避妊剤であった（V501群：35.6%、プラセボ群：35.3%）。

治験薬接種前の14日以内に全身性副腎皮質ステロイドを使用した被験者は1例（V501群）であった。一方、治験薬接種前の14日以内に不活化ワクチンの接種を受けた被験者及び28日以内に生ワクチンの接種を受けた被験者はいなかった。

3.1.1.6.2 併用薬及びワクチン

PPE解析対象集団において各治験薬接種後1～15日目に併用薬及びワクチンを使用した被験者の割合を[2.7.3E付録: 6]に示した。

併用薬を使用した被験者の割合は V501群で68.7%、プラセボ群で70.4%であり、両群間でおおむね同様であった。最も使用頻度の高い薬剤は、避妊剤（V501群：39.6%、プラセボ群：39.8%）であった。

各治験薬接種の来院後1～15日目に不活化ワクチン及び生ワクチンの接種を受けた被験者並びに免疫グロブリン製剤又は血液製剤を使用した被験者はいなかった。

3.1.1.7 既往歴又は合併症

3.1.1.7.1 既往歴

PPE解析対象集団において既往歴を有する被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 7]に示した。既往歴を有する被験者の割合は両群間でおおむね同様であった（V501群:20.3%、プラセボ群:23.0%）。多くみられた婦人科系の既往歴は、膣カンジダ症（V501群：2.4%、プラセボ群：2.4%）及び婦人科クラミジア感染（V501群：1.0%、プラセボ群：2.6%）であった。

3.1.1.7.2 合併症

PPE解析対象集団においてDay 1で合併症を有する被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 8]に示した。合併症を有する被験者の割合は両群間でおおむね同様であった（V501群：51.1%、プラセボ群：52.6%）。多くみられた婦人科系の合併症は、子宮頸管炎（V501群：11.2%、プラセボ群：9.0%）及び膣カンジダ症（V501群：6.0%、プラセボ群：6.6%）であった。

3.1.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.1.2.1 HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患の複合イベントの発生率

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患の複合イベントの発生率を、PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。

PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団及び MITT-2解析対象集団では、Day 1で PCR 及び血清抗体反応が陰性の被験者のみを含んでいるため、V501の予防効果のみを確認することができた。上記3つの解析対象集団と異なり、MITT-3解析対象集団は、Day 1での血清抗体反応陽性又は PCR 陽性の被験者も解析対象集団に含めた。そのため、MITT-3解析対象集団は、予防効果と治療効果を評価する集団と考えられる。したがって、V501の予防効果は、PPE 解析対象集団、MITT-1解析

対象集団及び MITT-2解析対象集団を対象として評価し、予防効果及び治療効果は MITT-3解析対象集団を対象として評価した。

3.1.2.1.1 予防効果

PPE解析対象集団におけるV501に含まれるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰上皮内腫瘍若しくはこれらの部分に関する癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の複合イベントの発生率を[表2.7.3E: 12]に示した。

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率は、V501群で0.4/100人年、プラセボ群で3.1/100人年であった。持続感染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は87.6% (95%CI: 59.2%, 97.6%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。また、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患に対する V501の予防効果は94.5% (95%CI : 65.2%, 99.9%) であった。

なお、V501群で HPV6型及び16型に関連した持続感染並びに生殖器疾患を認めた被験者が3例 [Allocation Number (AN) 05■■■、05■■■、09■■■] あった。

AN05■■■は、21歳で本治験に参加した。本被験者は、Month 7から155日目の Month 12で HPV 6型の持続感染となった。また、本被験者は Day 1の時に性交渉相手を4人と報告し、試験期間中も1から4人以上の男性相手と性交渉をもち、試験期間を通して淋病検査はすべて陰性であったが、クラミジア検査は Day 1でのみ陽性を示していた。本被験者は Month 12、Month 18、Month 24及び Month 30で採取されたスワブ検体に対して HPV 6型の PCR 陽性を示した。また、本被験者は Day 1の Pap 検査の結果、ASC-H と診断され、Month 7前に採取された生検体から HPV16型に起因した生殖器疾患 (CIN 1) と診断された。Day 1から773日目に実施された円錐切除術にて採取された生検体は CIN 2と診断され、その thinsection PCR から HPV 16型が検出された。この被験者での HPV 6型及び16型の血清抗体価レベルは共に本治験の PPI 集団の GMT 値に比べ2倍から3倍高くなった。

AN05■■■は、21歳で本治験に参加した。本被験者は Month 7から318日目の Month 18で HPV 6型の持続感染となり、Month 18で Pap 検査が LSIL と診断され、コルポスコピー検査を実施したところ、Month 24で CIN 1と病理診断されたが、V501に関連する HPV 型ではなかった。本被験者は、Day 1の時に、性交渉相手を3人と報告し、試験期間中も1から4人の男性相手と性交渉をもっていた。また試験期間を通じてクラミジア検査は陰性であったが、淋病検査は Day 1において陽性を示していた。本被験者は Month 18、Month 24及び Month 30で採取された各検体に対して HPV 6型の PCR に陽性を示した。一方、Month 7及び Month 12の Pap 検査でそれぞれ ASC-US(+)及び LSIL と診断され、コルポスコピー検査を実施したが病理診断結果は正常であった。また、Month 18、Month 24、Month 30の Pap 検査で LSIL と診断され、コルポスコピー検査を実施したところ、Month 24で CIN 1と病理診断されたが、V501に関連する HPV 型ではなかった。この被験者の各 HPV 型の血清抗体価レベルはいずれも本治験の PPI 集団の GMT 値に比べて大きな違いはなかった。

AN09■は、2■歳で本治験に参加した。本被験者は Month 7から168日目の Month 12で HPV 18型の持続感染となった。また、本被験者は、Day 1の時に性交渉相手を2人、来院2までは性交渉相手は1から4人、そしてそれ以降の来院では性交渉をしていないと報告し、クラミジア及び淋病検査は試験期間を通じてすべて陰性であった。本被験者は、Month 12、Month 18及び Month 24で採取された各スワブ検体に対して HPV 18型の PCR に陽性を示したが、すべての観察ポイントの Pap 検査に異常は認められなかった。この被験者の血清抗体価レベルは本治験の PPI 集団の GMT 値に比べ4種類の HPV 型すべてに対して非常に高かった。

MITT-1解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率を[表2.7.3E: 13]に示した。

MITT-1解析対象集団は PPE 解析対象集団と異なり、治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を含めた。MITT-1解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率は、V501群で0.4/100人年、プラセボ群で3.1/100人年であった。持続感染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は87.5% (95%CI: 59.0%, 97.6%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

MITT-2解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率を[表2.7.3E: 14]に示した。

MITT-2解析対象集団は MITT-1解析対象集団と同様に、治験実施計画書からの逸脱が認められた被験者を含めた。また、MITT-1解析対象集団と異なり、治験薬接種期間中に V501に含まれる HPV 型に感染した被験者も含め、Day 1後からイベントのカウントを開始した。MITT-2解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率は、V501群で0.3/100人年、プラセボ群で3.8/100人年であった。持続感染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は92.4% (95%CI: 76.0%, 98.5%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

MITT-1解析対象集団での持続感染及び生殖器疾患に対する予防効果 (87.5%) が、PPE 解析対象集団での予防効果 (87.6%) とほとんど差がなかったことから、V501の予防効果は治験実施計画書からの逸脱の影響をほとんど受けなかったと考えられる。また、MITT-2解析対象集団では、Day 1後からイベントのカウントを開始したため、MITT-2解析対象集団での予防効果は、治験薬接種後早期からの予防効果を示すものである。MITT-2解析対象集団の予防効果 (92.4%) が PPE 解析対象集団での予防効果とほとんど差がなかったことから、V501の持続感染及び生殖器疾患に対する予防効果は3回接種の実施期間中から現れたと考えられる。

MITT-1解析対象集団及び MITT-2解析対象集団の結果から、V501の予防効果は治験実施計画書からの逸脱及び治験薬接種期間中の感染による影響をほとんど受けないことが示された。これらのことから、より広範囲な被験者に対して V501の予防効果が認められるものと推測される。

3.1.2.1.2 MITT-3解析対象集団における有効性

MITT-3解析対象症例におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率を[表2.7.3E: 15]に示した。

MITT-3解析対象集団はベースラインの血清抗体反応及び PCR の結果によらず、治験薬の接種を少なくとも1回受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者を解析に含むもので、18～26歳の一般の女性集団に近いと考えられる。本解析では、Day 1後からイベントのカウントを開始した。MITT-3解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率は、V501群で2.5/100人年、プラセボ群で6.3/100人年であった。持続感染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は59.8% (95%CI : 36.1%, 75.4%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

MITT-3解析対象集団での予防効果は、MITT-2解析対象集団の予防効果よりも数値的に小さかった。MITT-3解析集団は、治験薬接種前に HPV 感染している被験者が含まれる集団であったことから、既に V501に含まれる HPV 型に感染している (PCR 陽性) 被験者に対しては、V501の予防効果が小さいことが考えられる。しかしながら、MITT-3解析対象集団においても V501の予防効果が認められたことから、18～26歳の一般の女性においても V501接種の臨床的意義があると考えられる。

表2.7.3E: 12 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI [§]	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	419	3	776.4	0.4	422	24	769.1	3.1	87.6	(59.2, 97.6)	<0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	(-41.1, 97.3)	0.0756
HPV 6-Related Endpoints	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	(-41.1, 97.3)	0.0756
HPV 11-Related Endpoints	400	0	746.0	0.0	376	0	704.0	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	415	1	771.9	0.1	417	18	763.8	2.4	94.5	(65.2, 99.9)	<0.001
HPV 16-Related Endpoints	371	0	689.5	0.0	378	11	698.0	1.6	100.0	(59.7, 100.0)	<0.001
HPV 18-Related Endpoints	403	1	750.5	0.1	396	7	734.9	1.0	86.0	(-8.9, 99.7)	0.0329
[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、Day1からMonth7までのPCRが陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側P値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 PPE解析対象集団における持続感染は、HPV 6型、11型、16型、18型のうちの同一のHPV型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理審査委員会により当該のHPV型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体においてPCR陽性であることと定義した。PPE解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、子宮頸癌、外陰癌、陰癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型、18型のいずれかのHPV DNAがPCR陽性となることと定義した。被験者は各評価項目において1回のみカウントされた。n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia、VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ、CI = 信頼区間											

表2.7.3E: 13 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率

(MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI [§]	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	425	3	786.5	0.4	431	24	783.8	3.1	87.5	(59.0, 97.6)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	405	2	751.7	0.3	383	7	709.6	1.0	73.0	(-41.6, 97.3)	0.0765
HPV 6-Related Endpoints	405	2	751.7	0.3	383	7	709.6	1.0	73.0	(-41.6, 97.3)	0.0765
HPV 11-Related Endpoints	405	0	754.7	0.0	383	0	715.1	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	421	1	782.0	0.1	426	18	778.5	2.3	94.5	(65.0, 99.9)	<0.001
HPV 16-Related Endpoints	375	0	696.3	0.0	383	11	705.7	1.6	100.0	(59.6, 100.0)	<0.001
HPV 18-Related Endpoints	409	1	760.6	0.1	405	7	749.5	0.9	85.9	(-9.6, 99.7)	0.0336

[†]MITT-1 (Modified Intention to Treat-1) 解析対象集団は、治験実施計画書からの重要な逸脱例を含む集団である。3回の接種を受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、Day1からMonth7までのPCRが陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡]V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§]片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-1解析対象集団における持続感染は、HPV 6型、11型、16型、18型のうちの同一のHPV型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理審査委員会により当該のHPV型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体においてPCR陽性であることと定義する。MITT-1解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、子宮頸癌、膣癌、外陰癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型、18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia、VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ、CI = 信頼区間

表2.7.3E: 14 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率

(MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI ^a	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	444	3	1,049.1	0.3	446	38	1,011.8	3.8	92.4	(76.0, 98.5)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	420	2	998.6	0.2	406	13	946.7	1.4	85.4	(35.6, 98.4)	0.0027
HPV 6-Related Endpoints	420	2	998.6	0.2	406	13	946.7	1.4	85.4	(35.6, 98.4)	0.0027
HPV 11-Related Endpoints	420	0	1,001.6	0.0	406	0	964.3 1,018.0	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	440	1	1,041.7	0.1	442	27		2.7	96.4	(78.0, 99.9)	<0.001
HPV 16-Related Endpoints	389	0	924.5	0.0	404	18	941.7	1.9	100.0	(76.8, 100.0)	<0.001
HPV 18-Related Endpoints	426	1	1,010.2	0.1	423	11	993.5	1.1	91.1	(38.5, 99.8)	0.0029
[†] MITT-2 (Modified Intention to Treat-2) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性でPCRが陰性、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 MITT-2解析対象集団における持続感染は、HPV 6型、11型、16型、18型のうちの同一のHPV型について、Day 1後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理審査委員会により当該のHPV型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体においてPCR陽性であることと定義する。 MITT-2解析対象集団における生殖器疾患は、Day1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、子宮頸癌、膣癌、外陰癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型、18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数。 CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia、VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ、CI = 信頼区間											

表2.7.3E: 15 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに生殖器疾患の複合イベントの発生率

(MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI [§]	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	467	27	1,059.9	2.5	464	64	1,008.8	6.3	59.8	(36.1, 75.4)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	467	5	1,100.0	0.5	464	18	1,081.2	1.7	72.7	(23.7, 92.1)	0.0047
HPV 6-Related Endpoints	467	4	1,101.8	0.4	464	18	1,081.2	1.7	78.2	(33.8, 94.6)	0.0019
HPV 11-Related Endpoints	467	1	1,105.0	0.1	464	1	1,105.1	0.1	-0.0	(-7750.3, 98.7)	0.7500
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	467	23	1,065.1	2.2	464	50	1,030.9	4.9	55.5	(25.7, 74.1)	<0.001
HPV 16-Related Endpoints	467	18	1,073.8	1.7	464	36	1,050.5	3.4	51.1	(11.6, 73.9)	0.0080
HPV 18-Related Endpoints	467	5	1,098.0	0.5	464	18	1,079.3	1.7	72.7	(23.7, 92.1)	0.0047
[†] MITT-3 (Modified Intention to Treat-3) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 MITT-3解析対象集団における持続感染は、HPV 6型、11型、16型、18型のうちの同一のHPV型について、Day1後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理審査委員会により当該のHPV型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体においてPCR陽性であることと定義する。MITT-3解析対象集団における生殖器疾患は、Day1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、子宮頸癌、腺癌、外陰癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型、18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数。 CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia、VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ、CI = 信頼区間											

3.1.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する持続感染並びに生殖器疾患それぞれに対する有効性評価に関する解析及びHPV型別の解析

[2.7.3E.3.1.2.1 項]では V501に含まれる HPV 型に関連した持続感染及び生殖器疾患の複合イベントの発生率を示した。本項では、複合イベントを持続感染と生殖器疾患に分け、さらに生殖器疾患を子宮頸部病変と性器周辺部病変に分けた解析結果を示した。また、各項目について V501に含まれる HPV 型別の結果を併せて示した。

3.1.2.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する持続感染の発生率

PPE解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染をHPVの型別に解析し、[表 2.7.3E: 16]に示した。

PPE 解析対象集団での HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染の発生率は、V501 群で 0.4/100 人年、プラセボ群で 3.1/100 人年であった。持続感染に対する V501 の予防効果は 87.2% (95%CI: 57.7%, 97.5%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

持続感染の発生率を HPV 型別にみると、HPV 6 型では V501 群で 0.3/100 人年、プラセボ群で 0.9/100 人年、HPV 11 型では両群にイベントは発生せず、HPV 16 型では V501 群で 0.0/100 人年、プラセボ群で 1.6/100 人年、HPV 18 型では V501 群で 0.1/100 人年、プラセボ群で 1.0/100 人年であった。各 HPV 型の持続感染に対する V501 の予防効果は HPV 6 型で 68.9%、HPV16 型で 100%、HPV18 型で 86.2%であった。

各MITT解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染をHPVの型別に解析し、[2.7.3E付録: 9]から[2.7.3E付録: 11]に示した。

MITT-1 解析対象集団及びMITT-2 解析対象集団での持続感染の予防効果は 87.2% (95%CI: 57.6%, 97.5%) 及び 92.2% (95%CI: 75.4%, 98.5%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

MITT-3 解析対象集団での持続感染の発生率は、V501 群で 2.6/100 人年、プラセボ群で 6.4/100 人年であった。持続感染に対する V501 の予防効果は 59.3% (95%CI: 35.1%, 75.1%) であり、統計学的に有意であった ($P < 0.001$)。

表2.7.3E: 16 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率
(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI [§]	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染	418	3	752.3	0.4	422	23	737.2	3.1	87.2	(57.7, 97.5)	<0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染	399	2	718.4	0.3	376	6	671.0	0.9	68.9	(-74.1, 96.9)	0.1233
HPV 6-Related Endpoints	399	2	718.9	0.3	376	6	671.5	0.9	68.9	(-74.1, 96.9)	0.1233
HPV 11-Related Endpoints	399	0	720.9	0.0	375	0	673.9	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染	414	1	746.3	0.1	416	18	731.7	2.5	94.6	(65.5, 99.9)	<0.001
HPV 16-Related Endpoints	370	0	668.2	0.0	377	11	670.2	1.6	100.0	(60.0, 100.0)	<0.001
HPV 18-Related Endpoints	402	1	727.2	0.1	395	7	703.7	1.0	86.2	(-7.6, 99.7)	0.0317
[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、Day1からMonth7までのPCRが陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の持続感染の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 PPE解析対象集団における持続感染は、HPV 6型、11型、16型、18型のうちの同一のHPV型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理審査委員会により当該のHPV型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体においてPCR陽性であることと定義する。被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数。 CI = 信頼区間											

3.1.2.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する生殖器疾患の発生率

PPE解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した生殖器疾患をHPVの型別に解析し、[2.7.3E付録: 12]に示した。

PPE 解析対象集団での HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した生殖器疾患は、V501 群には発生せず、プラセボ群でのみ 5/422 例に認められた。生殖器疾患に対する V501 の予防効果は 100% (95%CI : -10.4%, 100%) であった。5 例の生殖器疾患は、CIN 1 (4 例) 及び CIN 2 (1 例) であった。

生殖器疾患の発生例数を HPV 型別に比較すると、V501 群ではいずれの HPV 型の生殖器疾患も発生せず、プラセボ群では HPV 6 型で 0.1/100 人年、HPV11 型で 0.0/100 人年、HPV 16 型で 0.4/100 人年、HPV 18 型で 0.1/100 人年であった。各 HPV 型の生殖器疾患に対する V501 の予防効果は HPV 6 型、16 型又は 18 型でいずれも 100%であった。

各MITT解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した生殖器疾患をHPVの型別に解析し、[2.7.3E付録: 13]、[2.7.3E付録: 14]及び[2.7.3E付録: 15]に示した。

MITT-1 解析対象集団及び MITT-2 解析対象集団では、いずれもプラセボ群でのみ、それぞれ 5/431 例及び 8/446 例に生殖器疾患の発生が認められた。一方、MITT-3 解析対象集団では、V501 群で 8/467 例、プラセボ群で 18/464 例に生殖器疾患の発生が認められた。

3.1.2.2.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する子宮頸部病変の発生率

PPE解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率を[2.7.3E付録: 16]に示した。子宮頸部病変のうち、本治験で発生が認められた子宮頸部病変は、HPV 6 型、16 型及び 18 型に関連したCIN 1 及びCIN 2 であり、プラセボ群でのみ、それぞれ 4/421 例及び 1/421 例に認められた。CIN 1 及びCIN 2 に対するV501 の予防効果は、それぞれ 100% (95%CI : -51.8%, 100%) 及び 100% (95%CI : -3805.6%, 100%) であった (CIN 1 : P=0.0628、CIN 2 : P=0.5004)。

PPE解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した子宮頸部病変をHPVの型別に解析し、[2.7.3E付録: 17]に示した。4 例のCIN 1 のうち、2 例がHPV 16 型であり、HPV 6 型及び 18 型が 1 例ずつであった。1 例のCIN 2 は、HPV 16 型であった。なお、本治験において、PPE解析対象集団でCIN 3、AIS及び子宮頸癌が発生した被験者はなかった。

各MITT解析対象集団でのHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率及び子宮頸部病変のHPV型別の発生率を[2.7.3E付録: 18]～[2.7.3E付録: 23]に示した。MITT解析対象集団で認められた子宮頸部病変は、CIN 1、CIN 2、CIN 3 及びAISであった。

PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団において認められた子宮頸部病変は、CIN 1、CIN 2、CIN 3及び AIS であり、子宮頸癌の発生は認められなかった。

高リスク型 HPV の持続感染は、1 回の HPV 検出に比べて、CIN 2/3 及び子宮頸癌への進行に対する予測能が高いことが報告されている ([資料 5.4: 177]、[資料 5.4: 178]、[資料 5.4: 179])。また、CIN 1、CIN 2/3 及び AIS は子宮頸癌の前癌病変であるため、027 試験で示された V501 の持続感染、CIN 1 及び CIN 2 に対する高い予防効果を踏まえると、その後に発生する CIN 3、AIS 及び子宮頸癌への予防効果が期待できる。また、5,000 例あるいは 10,000 例を超える被験者を組み入れた大規模な海外臨床試験では、国内臨床試験（027 試験）では発生しなかった生殖器疾患（CIN 3 及び AIS）が発生しており、これらの生殖器疾患に対する予防効果が示されている ([表 2.7.3C: 19])。

3.1.2.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型による性器周辺部病変の発生率

PPE 解析対象集団、MITT-1及び MITT-2解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型による性器周辺部病変は認められなかった。一方、MITT-3解析対象集団において、HPV 11型による尖圭コンジローマが V501群で1例(1/467例)、HPV 16型による VIN 2がプラセボ群の1例(1/464例)に認められた。

3.1.2.3 海外データとの比較

PPE 解析対象集団における Month 30 までの V501 に含まれる HPV 型に関連した持続感染及び生殖器疾患の予防効果を、027 試験と同様に持続感染及び生殖器疾患の予防効果を検討した海外臨床試験（007 試験及び 012 試験）データと比較した。007 試験では 027 試験と同様に HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する V501 の予防効果が検討された。第Ⅲ相試験 013 試験のサブスタディである 012 試験では HPV 16 型及び 18 型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する V501 の予防効果が検討された。

027 試験、007 試験及び 012 試験のPPE解析対象集団（V501 群及びプラセボ群）での予防効果を[図 2.7.3E: 1]及び[表 2.7.3E: 17]に示した。

027 試験の主要評価項目である HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患の複合イベントの発生に対する V501 の効果について、007 試験の PPE 解析対象集団でのデータと視覚的に比較したところ、V501 の予防効果はいずれの試験でも高く、同程度であった。

HPV 16 型及び 18 型に対する予防効果を、012 試験の PPE 解析対象集団でのデータと視覚的に比較したところ、HPV 16 型及び 18 型の持続感染及び生殖器疾患に対する V501 の予防効果は、027 試験と 012 試験で同程度であった。

また、HPV 6 型及び 11 型に対する予防効果を、007 試験の PPE 解析対象集団でのデータと比較したところ、HPV 6 型及び 11 型に関連する持続感染及び生殖器疾患に対する V501 の予防効果は 027 試験において 73.1% (95%CI : -41.1%, 97.3%) で、007 試験の予防効果 100% (95%CI : 57.1%, 100.0%) より、低いものであった。しかし、027 試験における HPV 6 型及び 11 型に関連する持続感染及び生殖器疾患の発生件数は少なく（6 型による持続感染及び生殖器疾患の 9 例のみ）、予防効果の信頼区間の長さを考慮すると、HPV 6 型及び 11 型に対する有効性の類似性について結論を下すことは困難である。しかしながら、海外臨床試験データより人種及び地域による有効性の

差は認められず（[2.7.3E.3.1.4 項]及び[2.7.3J.3.3 項]参照）、アジア人部分集団での有効性が示されていたことを考慮すると、日本人においても海外と同様に HPV 6 型及び 11 型に関連する持続感染及び生殖器疾患に対する有効性が期待できる。

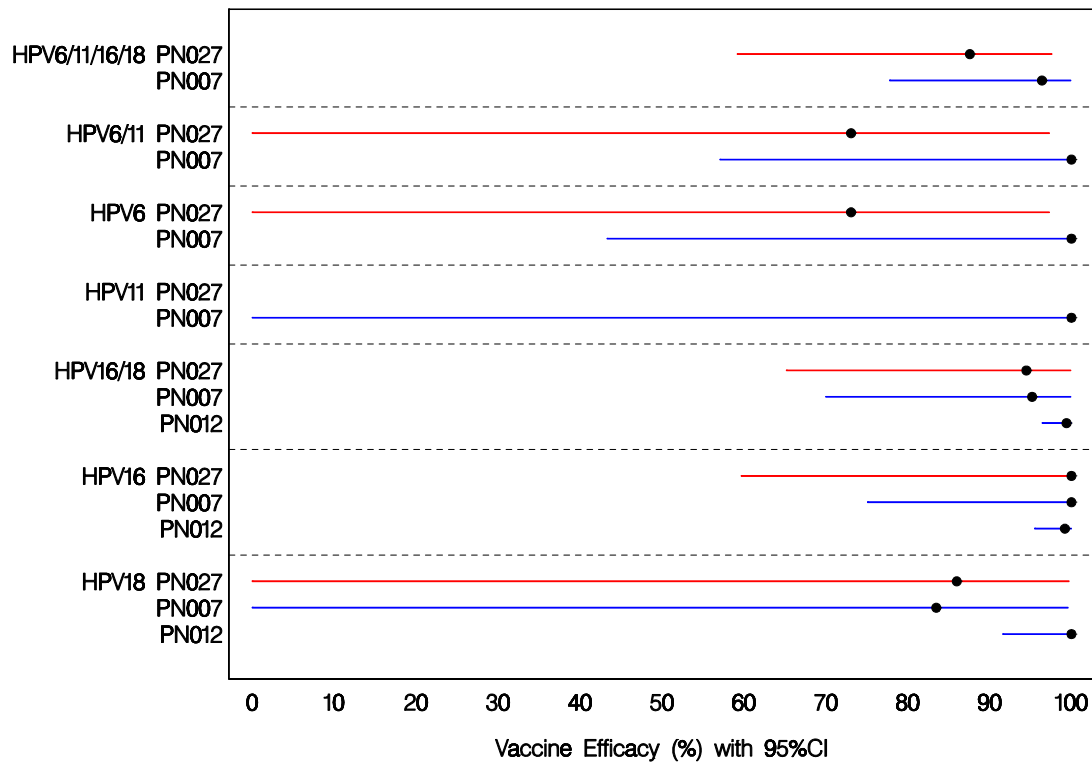


図2.7.3E: 1 V501の有効性に関する国内臨床試験（027試験）と海外臨床試験（007及び012試験）の視覚的な比較（PPE 解析対象集団）

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

表2.7.3E: 17 国内臨床試験（027試験）及び海外臨床試験（007試験及び012試験）における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患の予防効果（PPE 解析対象集団[†]）

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
027試験										
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	419	3	776.4	0.4	422	24	769.1	3.1	87.6	(59.2, 97.6)
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	(-41.1, 97.3)
HPV 6型-Related Endpoints	400	2	743.0	0.3	376	7	698.5	1.0	73.1	(-41.1, 97.3)
HPV 11型-Related Endpoints	400	0	746.0	0.0	376	0	704.0	0.0	NA	NA
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	415	1	771.9	0.1	417	18	763.8	2.4	94.5	(65.2, 99.9)
HPV 16型-Related Endpoints	371	0	689.5	0.0	378	11	698.0	1.6	100.0	(59.7, 100.0)
HPV 18型-Related Endpoints	403	1	750.5	0.1	396	7	734.9	1.0	86.0	(-8.9, 99.7)
007試験										
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	235	1	566.8	0.2	233	26	536.5	4.8	96.4	(77.8, 99.9)
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	214	0	517.5	0.0	209	10	497.7	2.0	100.0	(57.1, 100.0)
HPV 6型-Related Endpoints	214	0	517.5	0.0	209	8	501.2	1.6	100.0	(43.3, 100.0)
HPV 11型-Related Endpoints	214	0	517.5	0.0	209	3	503.7	0.6	100.0	(-135.5, 100.0)
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	231	1	559.1	0.2	230	20	536.3	3.7	95.2	(70.0, 99.9)
HPV16型-Related Endpoints	199	0	484.4	0.0	198	16	465.4	3.4	100.0	(75.1, 100.0)
HPV18型-Related Endpoints	224	1	541.8	0.2	224	6	536.9	1.1	83.5	(-36.1, 99.6)
012試験										
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	1,448	1	3,553.9	0.0	1,463	150	3,378.4	4.4	99.4	(96.4, 100.0)
HPV 16型-Related Endpoints	1,262	1	3,099.8	0.0	1,237	117	2,879.1	4.1	99.2	(95.5, 100.0)
HPV 18型-Related Endpoints	1,396	0	3,431.4	0.0	1,404	45	3,384.8	1.3	100.0	(91.6, 100.0)

[†]PPE（Per Protocol Efficacy）解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、Day1からMonth7までのPCRが陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡]V501群の持続感染及び生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§]片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。該当する各カテゴリーにおいて、被験者を1回のみ計数している。n＝解析対象被験者数。

HPV＝ヒトパピローマウイルス、CI＝信頼区間、PCR＝ポリメラーゼ連鎖反応。

3.1.3 部分集団における結果の比較

3.1.3.1 Papテスト異常及び子宮頸部の侵襲性処置

3.1.3.1.1 Papテスト異常

PPE解析対象集団及び3つのMITT解析対象集団における、Papテスト異常の発生率を[2.7.3E付録: 24]～[2.7.3E付録: 27]に示した。

MITT-2解析対象集団を除き、PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-3解析対象集団では、プラセボ群と比較して、わずかに低い傾向にあった。

3.1.3.1.2 子宮頸部病変及び性器周辺部病変の処置

根治治療及び婦人科検査・処置の実施率に対する、本治験薬の効果を評価するために、PPE解析対象集団、3つのMITT解析対象集団において実施された子宮頸部病変及び性器周辺部疾患に対する処置の実施率を[2.7.3E付録: 28]～[2.7.3E付録: 31]に示した。

すべての解析対象集団（PPE 解析対象集団、MITT-1解析対象集団、MITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団）で、V501群ではプラセボ群と比較して、処置の実施率はわずかに低い傾向にあった。

3.1.3.2 ベースライン共変量による検討

ベースライン共変量のうち、過去の性交渉の相手の人数、ベースラインのPap検査結果に関して、部分集団解析の結果を[2.7.3E付録: 32]及び[2.7.3E付録: 33]に示した。

各 HPV 型の持続感染及び生殖器疾患の発生率は、過去の性交渉相手が0人の場合、V501群（24例）及びプラセボ群（18例）ともに0.0/100人年、1人の場合、V501群（75例）で0.0/100人年、プラセボ群（68例）で0.8/100人年、2人の場合、V501群（88例）で0.6/100人年、プラセボ群（80例）で4.2/100人年、3人の場合、V501群（125例）で0.4/100人年、プラセボ群（112例）で1.9/100人年、4人の場合、V501群（107例）で0.5/100人年、プラセボ群（144例）で5.0/100人年であった。

Pap テスト結果における V501に関連した HPV 型の持続感染及び生殖器疾患の予防効果については、Day 1での Pap テスト結果が正常のグループにおいて HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する持続感染並びに生殖器疾患の発生率は V501群（384例）で0.3/100人年、プラセボ群（368例）で2.8/100人年であり、V501の予防効果は90.0%（95%CI：58.7%, 98.9%）であった。一方、Day 1での Pap テスト結果で異常を認めたグループでの持続感染及び生殖器疾患の発生率は V501群（32例）で1.7/100人年、プラセボ群（50例）で5.7/100人年であり、予防効果は69.9%（95%CI：-169.3%, 99.4%）であった。

なお、共変量で調整した解析は実施しなかった。

3.1.4 海外臨床試験におけるアジア人集団の有効性

V501の日本人における有効性の評価の参考として、海外臨床試験の併合解析における人種間比較検討及びアジア人における部分集団解析データを以下に記載する。

・ V501の有効性の人種及び地域による検討

V501の疾患（子宮頸部病変）予防効果については、007試験、013試験及び015試験の併合解析において、人種（アジア人、黒人、白人、ヒスパニック、その他）の部分集団解析を行った。アジア人におけるV501の有効性は100%であった。各人種で高い有効性が示され[表2.7.3E: 18]、人種による有効性の差異もみられなかった（人種×接種群の交互作用： $p=0.408$ ）。

V501の持続感染に対する予防効果については、持続感染データを収集した012試験で評価を行った。012試験では、3,571例中300例のアジア人種が組み入れられたため、アジア人種に対する部分集団解析を行った。V501のHPV 16型及び18型の持続感染に対する予防効果は100%であった。012試験においても、試験全体とアジア人種との間で同様の高い有効性が確認された（[表2.7.3E: 19]及び[表2.7.3E: 20]）。

また、地域（アジア太平洋、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北アメリカ）の部分集団解析を行った。ベースラインの被験者特性（年齢、体重、BMI）は全地域において接種群間で偏りはみられなかった。アジア太平洋地域におけるV501の疾患（子宮頸部病変）予防効果は100%であった。部分集団解析では、各地域で高い有効性が示され[表2.7.3E: 21]、地域間で有効性に差異はみられなかった（地域×接種群の交互作用： $P=0.821$ ）。

経口避妊薬使用状況の違い及び衛生環境の違い等により局所粘膜の免疫状態が異なる可能性を示唆する報告もあるが、海外臨床試験より得られた部分集団解析結果から、本剤のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変に対する予防効果において、経口避妊薬使用状況及び衛生環境の違いを含んだ様々な人種・地域間で有効性に差がないことが示された（海外初回申請[表2.7.3A: 37]）。したがって、V501の有効性がそれらの要因により影響を受ける可能性は小さいと考えられた。

表2.7.3E: 18 V501の子宮頸部病変予防効果—人種別—
(007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団)

人種	V501群 (N=9,075)			プラセボ群 (N=9,075)			予防 効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
白人	5,573	2	0.0	5,535	58	0.7	96.6	(87.1, 99.6)
黒人	275	0	0.0	347	8	1.5	100.0	(28.5, 100.0)
アジア人	275	0	0.0	281	2	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)
ヒスパニック	943	2	0.1	941	13	0.9	84.7	(32.6, 98.3)
その他	792	0	0.0	757	2	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)

接種群×人種の交互作用：0.408 (P 値)
N=それぞれの群に無作為に割り付けられ、1回以上のワクチンの接種を受けた被験者数。
n= Month 7以降に1回以上のフォローアップ来院があった被験者数。
CI=信頼区間、PPE=Per-Protocol Efficacy。

表2.7.3E: 19 HPV 16型及び18型の持続感染予防に対する V501の効果—全体解析—
(012試験、PPE 解析対象集団)

	V501群 (N=1,783)			プラセボ群 (N=1,788)			予防 効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
HPV 16型又は 18型	1,438	1	0.0	1,451	148	4.5	99.4	(96.4, 100.0)
HPV 16型	1,262	1	0.0	1,231	115	4.1	99.2	(95.4, 100.0)
HPV 18型	1,386	0	0.0	1,391	45	1.4	100.0	(91.6, 100.0)

N=それぞれの群に無作為に割り付けられ、1回以上のワクチンの接種を受けた被験者数。
n=評価可能な被験者数。
(対象集団内において Month 7以降に1回以上のフォローアップ来院があった被験者数。)
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy。

表2.7.3E: 20 HPV 16型及び18型の持続感染予防に対する V501の効果—アジア人種での解析—
(012試験、PPE 解析対象集団)

	V501群 (N=146)			プラセボ群 (N=154)			予防 効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
HPV 16型 又は 18型	129	0	0.0	134	5	1.5	100.0	(<0.0, 100.0)
HPV 16型	125	0	0.0	127	3	1.0	100.0	(<0.0, 100.0)
HPV 18型	127	0	0.0	132	3	0.9	100.0	(<0.0, 100.0)
N=それぞれの群に無作為に割り付けられ、1回以上のワクチンの接種を受けた被験者数。 n=評価可能な被験者。 (対象集団内において Month 7以降に1回以上のフォローアップ来院があった被験者数。) CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy。								

表2.7.3E: 21 V501の子宮頸部病変予防効果—地域別—
(007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団)

地域	V501群 (N=9,075)			プラセボ群 (N=9,075)			予防 効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
北アメリカ	1,102	0	0.0	1,131	15	0.8	100.0	(72.0, 100.0)
ラテンアメリカ	2,414	2	0.1	2,377	25	0.7	92.1	(68.4, 99.1)
アジア太平洋	302	0	0.0	312	5	1.0	100.0	(<0.0, 100.0)
ヨーロッパ	4,040	2	0.0	4,041	38	0.6	94.7	(79.5, 99.4)
接種群×地域の交互作用：0.821 (P 値) N=それぞれの群に無作為に割り付けられ、1回以上のワクチンの接種を受けた被験者数。 n= Month 7以降に1回以上のフォローアップ来院があった被験者数。 CI=信頼区間、PPE=Per-Protocol Efficacy。								

3.2 免疫原性に関する全試験を通しての結果の比較と解析

3.2.1 試験対象集団

免疫原性評価の対象である027試験及び028試験において、1回以上の治験薬の接種を適切に受けた被験者は973例及び107例であった。そのうち、PPI 解析対象集団及び All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団に含まれた被験者数は、027試験では、815例及び863例であり、028試験では、両集団とも105例であり、All Type-Specific HPV Naïve Subjects With Serology Data 集団と PPI 解析対象集団は同一であった。

3.2.1.1 被験者の内訳

027試験の被験者の内訳は[2.7.3E.3.1.1.1項]に示した。028試験の無作為化された被験者の内訳を[表2.7.3E: 22]に示した。027試験と同様、中止例の割合及びその理由の分布に、V501及びプラセボの両群間に偏りはなかった。

表2.7.3E: 22 被験者の内訳（028試験）

	V501群		プラセボ群		合計	
同意取得例	-		-		107	
脱落症例	-		-		0	
割付症例	82		25		107	
安全性解析除外例	0		0		0	
安全性解析対象例	82		25		107	
ワクチン接種例数	n	年齢範囲 (歳)	n	年齢範囲 (歳)	n	年齢範囲 (歳)
1回目	82	9-17	25	9-17	107	9-17
2回目	82	9-17	25	9-17	107	9-17
3回目	82	9-17	25	9-17	107	9-17
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
完了例	82	(100.0)	25	(100.0)	107	(100.0)
中止例	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)

3.2.1.2 ベースラインの被験者特性

028試験における9～17歳の無作為化された被験者集団での被験者背景を、[表2.7.3E: 23]に示した。V501及びプラセボの両群間でおおむね同様であった。

027試験における18～26歳の被験者背景は、[2.7.3E: 3.1.1.2項]に示した。

表2.7.3E: 23 被験者背景（9～17歳）（無作為化された被験者集団）（028試験）（その1）
背景因子（連続値）

	V501群 (N=82)	プラセボ群 (N=25)	合計 (N=107)
	n	n	n
年齢（歳）			
症例数	82	25	107
平均値	12.8	12.6	12.7
標準偏差	2.4	2.6	2.4
中央値	13.0	12.0	12.0
最小値	9.0	9.0	9.0
最大値	17.0	17.0	17.0
体重（kg）			
症例数	82	25	107
平均値	45.5	45.2	45.4
標準偏差	10.8	9.6	10.5
中央値	46.5	45.8	46.4
最小値	24.0	28.0	24.0
最大値	66.0	62.9	66.0
BMI（kg/m ² ）			
症例数	82	25	107
平均値	19.6	19.9	19.7
標準偏差	3.1	3.0	3.1
中央値	19.7	19.9	19.9
最小値	14.6	15.2	14.6
最大値	26.6	28.1	28.1
N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数。			

表2.7.3E: 23 被験者背景（9～17歳）（無作為化された被験者集団）（028試験）（その2）
背景因子（分類値）

	V501群 (N=82)	プラセボ群 (N=25)	合計 (N=107)
	n (%)	n (%)	n (%)
年齢（歳）			
9～12歳	40 (48.8)	15 (60.0)	55 (51.4)
13～17歳	42 (51.2)	10 (40.0)	52 (48.6)
年齢（1歳ごと）			
9歳	8 (9.8)	4 (16.0)	12 (11.2)
10歳	6 (7.3)	0 (0.0)	6 (5.6)
11歳	14 (17.1)	5 (20.0)	19 (17.8)
12歳	12 (14.6)	6 (24.0)	18 (16.8)
13歳	11 (13.4)	3 (12.0)	14 (13.1)
14歳	10 (12.2)	1 (4.0)	11 (10.3)
15歳	7 (8.5)	1 (4.0)	8 (7.5)
16歳	8 (9.8)	1 (4.0)	9 (8.4)
17歳	6 (7.3)	4 (16.0)	10 (9.3)
合併症			
無	47 (57.3)	13 (52.0)	60 (56.1)
有	35 (42.7)	12 (48.0)	47 (43.9)
既往歴			
無	76 (92.7)	22 (88.0)	98 (91.6)
有	6 (7.3)	3 (12.0)	9 (8.4)
前治療薬（ワクチン初回接種前3日以内）			
無	64 (78.0)	19 (76.0)	83 (77.6)
有	18 (22.0)	6 (24.0)	24 (22.4)

N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数。

3.2.1.3 性的背景因子

028試験では、対象被験者を性経験のない9～17歳女性としたため、性的背景因子（性経験歴、婦人科系疾患、子宮頸部、膣部感染及び性感染症の有病率、妊娠歴及び避妊法）の情報は収集していない。

027試験の性的背景因子は、[2.7.3E.3.1.1.3項]に示した。

3.2.1.4 Day 1のHPV関連病変

028試験では、対象被験者を性経験のない9～17歳女性としたため、Day 1のHPV関連病変の情報は収集していない。027試験のDay 1でのPapテスト結果は、[2.7.3E.3.1.1.4項]に示した。

3.2.1.5 Day 1でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関する検査結果

028試験では、対象被験者を性経験のない9～17歳女性としたため、Day 1でのPCR検査は実施していない。027試験のDay 1でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関する血清抗体反応及びPCR検査結果は、[2.7.3E.3.1.1.5項]に示した。028試験のDay 1における血清抗体価（HPV 6型）が陽性

であった被験者は2例（V501群：2例）のみであった。

3.2.1.6 前治療及び併用療法とワクチン接種

3.2.1.6.1 前治療及びワクチン接種

027試験における、1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合は、[2.7.3E.3.1.1.6.1項]に示した。

028試験における1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合を、[2.7.3E付録: 34]に示した。1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬を使用していた被験者の割合は少なく、いずれの接種群でも約20%であり、両群間に大きな差はなかった。V501群で最も使用頻度の高い薬剤は、その他のアレルギー用薬（エバスチン及びフマル酸ケトチフェン等）であった（V501群：9.8%、プラセボ群：4.0%）。1回目の治験薬接種前の14日以内に不活化ワクチンの接種を受けた被験者、28日以内に生ワクチンの接種を受けた被験者及び全身性副腎皮質ステロイドを使用した被験者はいなかった。

3.2.1.6.2 併用薬及びワクチン

027試験における各治験薬接種の来院後1～15日目に併用薬を使用した被験者数及びその割合は[2.7.3E.3.1.1.6.2 項]に示した。

028試験における各治験薬接種の来院後1～15日目に併用薬を使用した被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 35]に示した。

併用薬を使用した被験者数の割合は V501群で61.0%、プラセボ群で64.0%であり、両群間で同様であった。最も使用頻度の高い薬剤は、その他のアレルギー用薬（エバスチン、プランルカスト水和物及びロラタジン等）であった（V501群：25.6%、プラセボ群：20.0%）。それぞれの治験薬接種日から15日間にワクチンを使用した被験者はいなかった。

3.2.1.7 既往歴又は合併症

3.2.1.7.1 既往歴

027試験における既往歴を有する被験者数及びその割合は[2.7.3E.3.1.1.7.1項]に示した。

028試験における、既往歴を有する被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 36]に示した。既往歴を有する被験者の割合は少なく、両群間で同様であった（V501群：7.3%、プラセボ群：12.0%）。

3.2.1.7.2 合併症

027試験における合併症を有する被験者数及びその割合は[2.7.3E.3.1.1.7.2項]に示した。

028試験におけるDay 1で合併症を有する被験者数及びその割合を[2.7.3E付録: 37]に示した。合併症を有する被験者の割合は両群間で同様であった（V501群：42.7%、プラセボ群：48.0%）。多くみられた合併症は、季節性アレルギー（V501群：15.9%、プラセボ群：16.0%）及びアレルギー性鼻炎（V501群：11.0%、プラセボ群：8.0%）であった。

3.2.2 免疫原性に関する全試験の結果の比較検討

3.2.2.1 各抗体価の幾何平均及び抗体陽転率

主要な解析対象集団

PPI解析対象集団の18～26歳女性被験者（027試験）及び9～17歳女性被験者（028試験）のMonth 7でのHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均（GMT）を[表2.7.3E: 24]及び[表2.7.3E: 25]に、抗体陽転率を[表2.7.3E: 26]及び[表2.7.3E: 27]に示した。9～17歳及び18～26歳のV501群での血清抗体価のMonth 7のGMTは、4つのHPV型についてプラセボ群と比べ有意に高い値を示した（いずれも $P < 0.001$ ）。プラセボ群での各GMTは、定量限界未満の値であった。

V501に含まれるいずれのHPV型においても、9～17歳女性被験者のGMTは18～26歳女性被験者に比べて高かった。

028試験結果を027試験結果と比較したところ、Month 7の9～17歳女性（028試験）の18～26歳女性（027試験）に対するGMTの比は、HPV 6型、11型、16型及び18型について、それぞれ1.73、1.63、1.78及び2.25であり、いずれのHPV型についてもGMT比の95%信頼区間の下限が事前に定義した0.5以上であることから、9～17歳女性の血清抗体価は、18～26歳女性（027試験）の血清抗体価と比較して少なくとも同程度であることが確認された（[表2.7.3E: 28]）。また、抗体陽転率は、9～17歳女性被験者及び18～26歳女性被験者の2つの集団でおおむね同様であった。

副次的解析対象集団

All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data解析対象集団においても、9～17歳及び18～26歳のV501群での血清抗体価のMonth 7のGMTは、4つのHPV型についてプラセボ群と比べ有意に高い値を示した（いずれも $P < 0.001$ ）。また、9～17歳女性被験者のGMTが18～26歳女性被験者に比べて高く、抗体陽転率は、9～17歳女性被験者及び18～26歳女性被験者でおおむね同様であった（[表2.7.3E: 25]、[表2.7.3E: 27]、[2.7.3E付録: 38]及び[2.7.3E付録: 39]）。

All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data解析対象集団は、PPI集団と違い、治験実施計画書からの逸脱例を解析に含めている。このことから、HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体反応は、治験実施計画書からの逸脱には影響を受けないことが示された。

なお、028試験のAll Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data集団は、PPI解析対象集団と同一で、V501群80例及びプラセボ群25例の合計105例であった。

表2.7.3E: 24 Month 7の各 HPV 型に対する GMT (PPI 解析対象集団[†]) (027試験)

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6型抗体	386	390.8	(357.7, 426.9)	365	<7	(<7, <7)
HPV 11型抗体	386	579.8	(538.1, 624.8)	365	<8	(<8, <8)
HPV 16型抗体	357	2396.4	(2201.3, 2608.8)	365	<11	(<11, <11)
HPV 18型抗体	389	369.0	(335.9, 405.4)	386	<10	(<10, <10)
測定 (cLIA 法)	群間比較				P 値	
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ				<.001	
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ				<.001	
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ				<.001	
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ				<.001	
†PPI (Per Protocol Immunogenicity) 解析対象集団は、免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を適切な日数の範囲内に受け、当該の HPV 型について、Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性、かつ、Month7の適切な血清検体が適切な日数の範囲内にて採取された被験者から構成される。						
CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、n=解析対象例数、GMT=抗体価の幾何平均。						

表2.7.3E: 25 Month 7の各 HPV 型に対する GMT (PPI 解析対象集団[†]) (028試験)

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6型抗体	80	674.5	(528.6, 860.8)	25	<7	(<7, 8.4)
HPV 11型抗体	80	944.5	(755.3, 1181.0)	25	<8	(<8, 8.5)
HPV 16型抗体	82	4275.4	(3375.4, 5415.4)	25	<11	(<11, 13.5)
HPV 18型抗体	82	829.2	(642.3, 1070.5)	25	<10	(<10, 10.1)
測定 (cLIA 法)	群間比較			P 値		
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		

† PPI (Per Protocol Immunogenicity) 解析対象集団は、免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を適切な日数の範囲内に受け、当該の HPV 型について、Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性、かつ、Month7の適切な血清検体が適切な日数の範囲内にて採取された被験者から構成される。

CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、n=解析対象例数、GMT=抗体価の幾何平均。

表2.7.3E: 26 Month 7の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団[†]) (027試験)

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI
HPV 6型抗体	385/386	99.7	(98.6, 100.0)	7/365	1.9	(0.8, 3.9)
HPV 11型抗体	386/386	100.0	(99.0, 100.0)	4/365	1.1	(0.3, 2.8)
HPV 16型抗体	357/357	100.0	(99.0, 100.0)	5/365	1.4	(0.4, 3.2)
HPV 18型抗体	387/389	99.5	(98.2, 99.9)	1/386	0.3	(0.0, 1.4)
測定 (cLIA 法)	群間比較			群間差 (95% CI)		
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ			97.8 (95.8, 98.9)		
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ			98.9 (97.2, 99.6)		
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ			98.6 (96.8, 99.4)		
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ			99.2 (97.7, 99.7)		

[†] PPI (Per Protocol Immunogenicity) 解析対象集団は、免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を適切な日数の範囲内に受け、当該の HPV 型について、Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性、かつ、Month7の適切な血清検体が適切な日数の範囲内にて採取された被験者から構成される。

CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、m=Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価が、それぞれ20、16、20及び24 mMU/mL 以上を示した被験者数、n=解析対象例数。

表2.7.3E: 27 Month 7の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団[†]) (028試験)

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI
HPV 6型抗体	78/80	97.5	(91.3, 99.7)	1/25	4.0	(0.1, 20.4)
HPV 11型抗体	79/80	98.8	(93.2, 100.0)	1/25	4.0	(0.1, 20.4)
HPV 16型抗体	81/82	98.8	(93.4, 100.0)	1/25	4.0	(0.1, 20.4)
HPV 18型抗体	81/82	98.8	(93.4, 100.0)	1/25	4.0	(0.1, 20.4)
測定 (cLIA 法)	群間比較			群間差 (95% CI)		
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ			93.5 (77.6, 97.9)		
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ			94.8 (78.9, 98.6)		
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ			94.8 (79.0, 98.7)		
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ			94.8 (79.0, 98.7)		

[†] PPI (Per Protocol Immunogenicity) 解析対象集団は、免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を適切な日数の範囲内に受け、当該の HPV 型について、Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性、かつ、Month7の適切な血清検体が適切な日数の範囲内にて採取された被験者から構成される。

CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、m=Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型血清抗体価が、それぞれ20、16、20及び24 mMU/mL 以上を示した被験者数、n=解析対象例数。

表2.7.3E: 28 Month 7の各 HPV 型の血清抗体価の027試験と028試験の比較 (PPI 解析対象集団)

測定 (cLIA 法)	028試験			027試験		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6型抗体	80	674.5	(528.6, 860.8)	386	390.8	(357.7, 426.9)
HPV 11型抗体	80	944.5	(755.3, 1181.0)	386	579.8	(538.1, 624.8)
HPV 16型抗体	82	4275.4	(3375.4, 5415.4)	357	2396.4	(2201.3, 2608.8)
HPV 18型抗体	82	829.2	(642.3, 1070.5)	389	369.0	(335.9, 405.4)
測定 (cLIA 法)	試験間比較			GMT 比 [†] (95%CI)		
HPV 6型抗体	028試験 vs 027試験			1.73 (1.38, 2.16)		
HPV 11型抗体	028試験 vs 027試験			1.63 (1.34, 1.97)		
HPV 16型抗体	028試験 vs 027試験			1.78 (1.45, 2.20)		
HPV 18型抗体	028試験 vs 027試験			2.25 (1.78, 2.84)		

[†]GMT の比の95%CI は試験を要因とする分散分析モデルに基づく。
CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、PPI=Per-Protocol Immunogenicity、n=解析対象例数。

3.2.2.2 海外データとの比較

海外臨床試験（012試験）のPPI解析対象集団及び027試験でのPPI解析対象集団のMonth 7でのHPV 6型、11型、16型及び18型に対する各GMTを[表2.7.3E: 29]に示した。本解析では012試験の被験者の年齢範囲と合わせる目的で、027試験の対象被験者18歳～26歳のうち、23歳以下の被験者のデータのみを用いた。V501群のHPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体価について、027試験結果は012試験の結果と類似していた。

9歳～15歳の女性被験者については、028試験と海外臨床試験（016試験及び018試験）のMonth 7における年齢別（9～12歳、13～15歳）GMTの比較を[図2.7.3E: 2]に示した。HPV6型、11型、16型及び18型のいずれの型のGMTについても、028試験と海外臨床試験（016試験及び018試験）間で大きな違いはみられなかった。

表2.7.3E: 29 国内臨床試験（027試験）及び海外臨床試験（012試験）における Month 7での HPV 6型、11型、16型及び18型の GMT (PPI 解析対象集団)

測定 (cLIA法)	027試験			012試験		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6型抗体	252	409.9	(370.1, 454.0)	1145	567.4	(540.7, 595.6)
HPV 11型抗体	252	595.0	(542.8, 652.2)	1145	790.0	(746.7, 835.8)
HPV 16型抗体	233	2489.5	(2237.0, 2770.5)	1102	2282.4	(2111.3, 2467.4)
HPV 18型抗体	252	376.4	(333.0, 425.5)	1217	476.8	(448.7, 506.6)
測定 (cLIA法)	試験間比較			GMT比 [†] (95%CI)		
HPV 6型抗体	027試験 vs 012試験			0.7	(0.6, 0.8)	
HPV 11型抗体	027試験 vs 012試験			0.8	(0.7, 0.9)	
HPV 16型抗体	027試験 vs 012試験			1.1	(0.9, 1.3)	
HPV 18型抗体	027試験 vs 012試験			0.8	(0.7, 0.9)	

[†]GMTの比の95%CIは試験を要因とする分散分析に基づく。
CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli Merck units、PPI=Per-Protocol Immunogenicity、n=解析対象例数

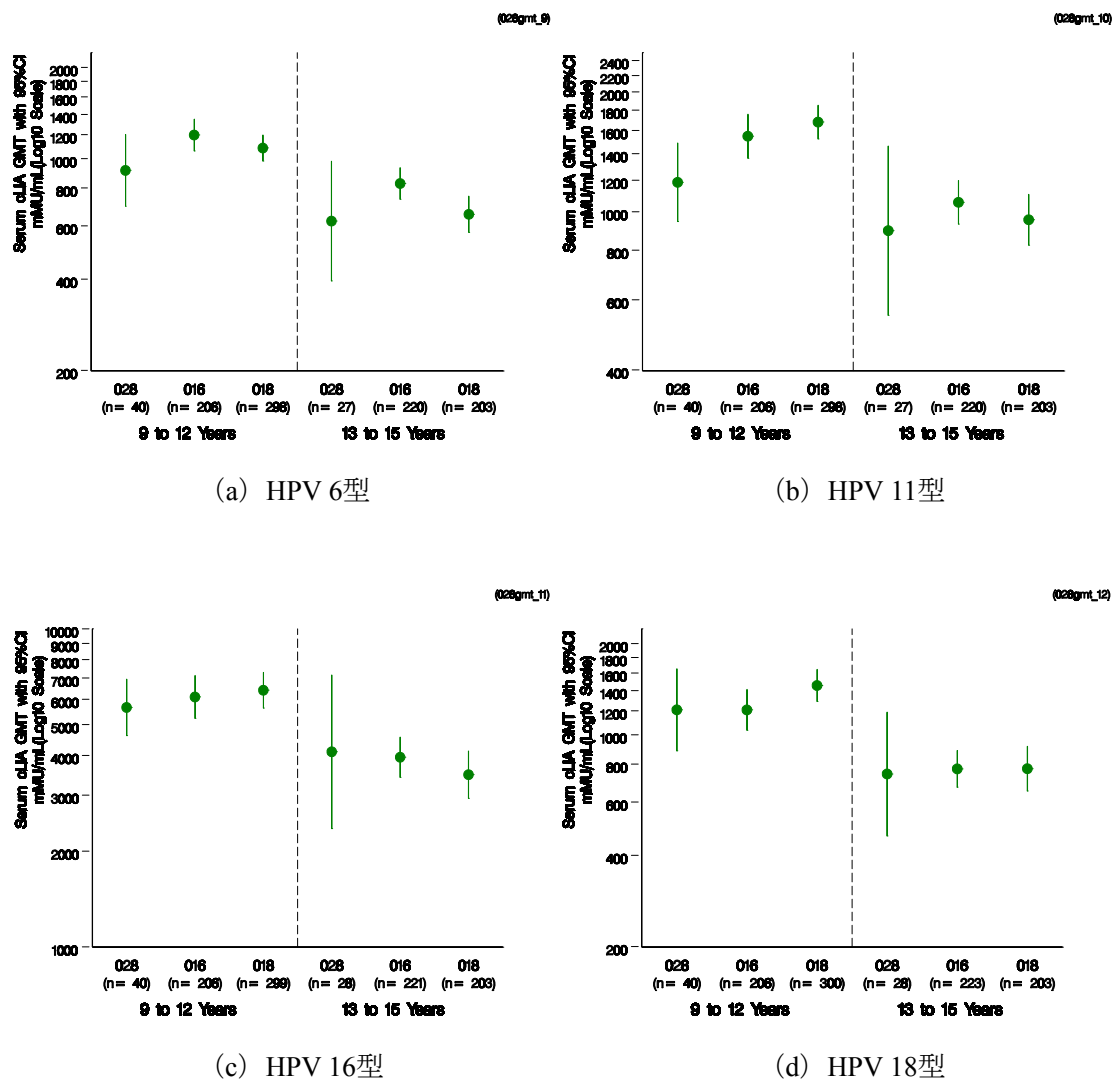


図2.7.3E: 2 Month 7のV501群のGMTに関する028試験と海外臨床試験(016及び018試験)の視覚的な比較(年齢別: 9~12歳、13~15歳)(PPI解析対象集団)

3.2.3 部分集団における結果の比較

3.2.3.1 初回接種時の年齢別の免疫原性の結果

PPI解析対象集団における9~17歳女性被験者(028試験)及び18~26歳女性被験者(027試験)の免疫原性データについては[2.7.3E3.2.2.1項]で述べた。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501が承認されている国における用法・用量はすべての国で共通である。

日本で実施した臨床試験成績で、海外臨床試験成績と同様に、血清抗体価及び有効性が示されたことから([2.7.3E3.2項]及び[2.7.3E3.1項]参照)、日本においても海外と同じ用法・用量とした。

5 効果の持続、耐薬性

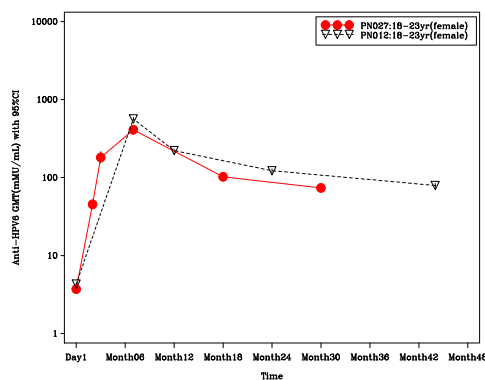
日本での V501 の HPV 持続感染及び生殖器疾患の発生に対する効果の持続性は、027試験の結果より、3回の V501接種完了後から2年間は持続することが確認された。

免疫原性に関しては、PPI解析対象集団に含まれる027試験及び028試験のMonth 30までの各HPV型（HPV 6型、11型、16型及び18型）のGMTをプロットした推移を[図2.7.3E: 3]及び[図2.7.3E: 4]に示した。V501群の4つの型の抗体価は、すべてMonth 7で最高値を記録しその後低下した。3回のV501接種完了後で、一番抗体価が低いMonth 30でも、GMTは、V501接種前（Day 1）のGMTよりも大幅に高く、血清抗体反応が陰性になることもなかった。日本におけるV501に含まれるHPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体反応は、少なくともMonth 30までは持続している。

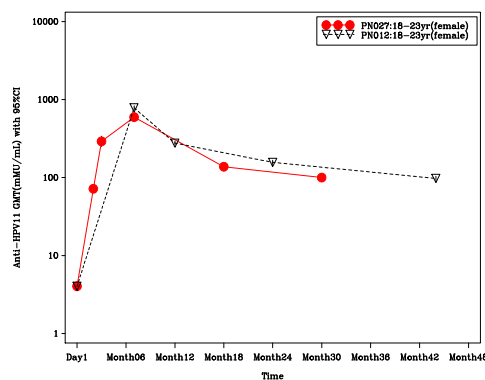
また、海外臨床試験において、V501の効果（免疫原性）は最低でも5年持続することが確認されている[2.7.3C.5項]。

以上のことから、日本人女性においても V501の有効性及び免疫原性は長期にわたり持続すると考えられた。

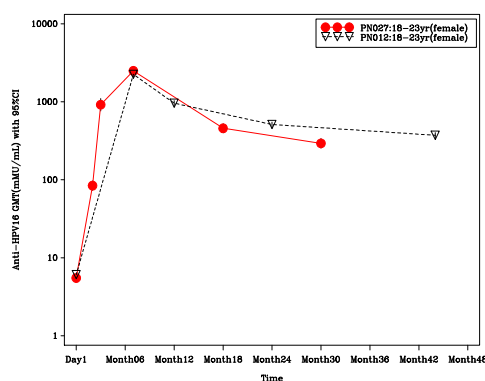
なお、海外では、さらに長期の有効性の持続についての観察も継続されている。



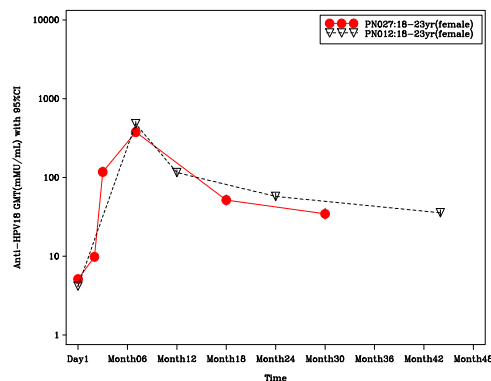
(a) HPV 6型



(b) HPV 11型

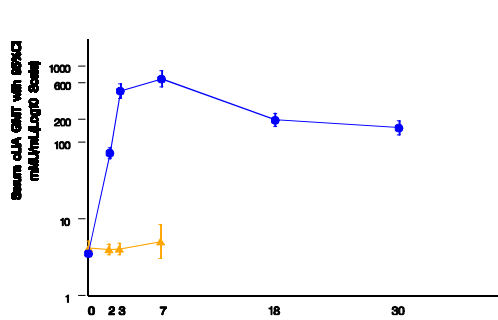


(c) HPV 16型

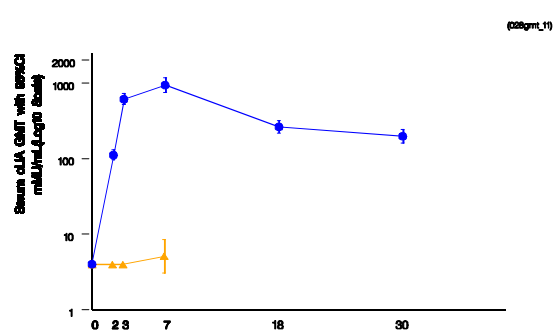


(d) HPV 18型

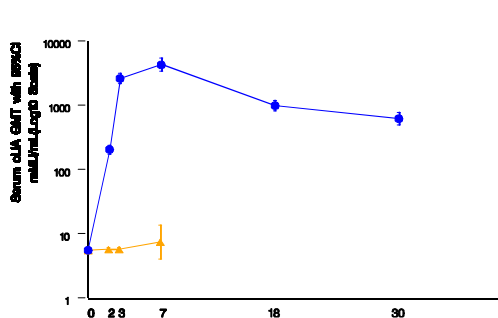
図2.7.3E: 3 Month 30 までの各 HPV 型の血清抗体価の推移(PPI 解析対象集団) (027試験)



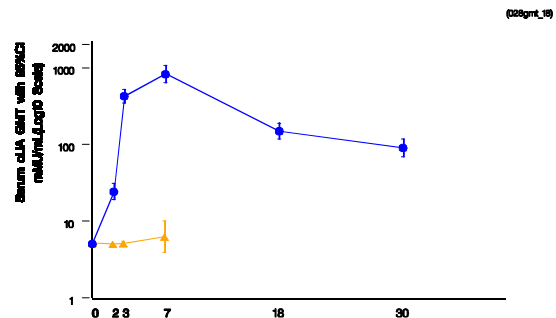
(a) HPV 6型



(b) HPV 11型



(c) HPV 16型



(d) HPV 18型

● : V501群、▲ : プラセボ群

図2.7.3E: 4 Month 30 までの各 HPV 型の血清抗体価の推移 (PPI 解析対象集団) (028試験)

6 結論

6.1 臨床的有効性の結論

027試験の有効性の結果に基づき、以下の結論を得た。

1. 18～26歳の女性に対する V501の3回接種は、V501に関連した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び子宮頸部上皮内腫瘍の発生を予防し、それによって子宮頸癌、子宮頸部上皮内腺癌、外陰癌及び陰癌を予防すると考えられる。
2. V501の3回接種における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する予防効果は、国内と海外の試験で概して類似していた。
3. 18～26歳の女性において、V501の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れた。
4. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する V501の予防効果は、V501接種完了後2年間は持続することが確認された。

上記027試験の結論は日本人での V501の有効性を示しており、海外臨床試験から得られる V501

の有効性を支持するものであった。海外臨床試験結果からも、V501の有効性について人種・地域間で差がないことが示されたことから、日本人においても海外臨床試験と同様の有効性を示すと考えられた。

6.2 免疫原性の結論

027試験及び028試験の結果に基づき、以下の結論を得た。

1. 18～26歳の女性において、501の3回接種は3回目接種後1ヵ月時点で V501に関連した HPV 型に対する特異的で明らかな免疫応答を惹起した。
2. 9～17歳の女性における V501の3回接種は3回目接種後1ヵ月時点でV501に関連した HPV 型に対する特異的で明らかな免疫応答が認められ、V501に関連した HPV 型に対する GMT は、18～26歳の女性よりも高く、18～26歳女性（027試験）に接種した時の血清抗体価と比較して少なくとも同程度であることが確認された。
3. 9～26歳の女性において、V501に関連した HPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体反応は、少なくとも Month 30までは持続している。
4. 9～26歳の女性において、国内臨床試験と海外臨床試験での3回接種後1ヵ月時点での V501 に関連した HPV 型に対する GMT は、類似していた。

また、028試験において V501によって9～17歳の女性で惹起される免疫原性が、18～26歳の女性と少なくとも同程度であったことから、若年女性においても18～26歳の女性と同じ有効性が認められると考えられた。

7 付録

2.7.3E 付録: 1 接種群別の婦人科系疾患（PPE 解析対象集団）（027試験）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)		合計 (N=841)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
外陰部						
正常	417	(99.5)	420	(99.5)	837	(99.5)
異常	2	(0.5)	2	(0.5)	4	(0.5)
会陰部						
正常	418	(99.8)	422	(100.0)	840	(99.9)
異常	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.1)
肛門周囲部						
正常	417	(99.5)	422	(100.0)	839	(99.8)
異常	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
膣						
正常	418	(99.8)	420	(99.5)	838	(99.6)
異常	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.4)
子宮頸部						
正常	418	(99.8)	420	(99.5)	838	(99.6)
異常	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.4)
子宮						
実施せず	0	(0.0)	2	(0.5)	2	(0.2)
正常	415	(99.0)	419	(99.3)	834	(99.2)
異常	4	(1.0)	1	(0.2)	5	(0.6)
卵巣						
実施せず	11	(2.6)	19	(4.5)	30	(3.6)
正常	403	(96.2)	401	(95.0)	804	(95.6)
異常	5	(1.2)	2	(0.5)	7	(0.8)
N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数						

2.7.3E 付録: 2 接種群別の Day 1 の HPV でない子宮頸部感染、膣部感染（CVI）及び
性感染症（STD）の有病率（PPE 解析対象集団）（027試験）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)		合計 (N=841)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
ベースラインの有病率合計						
無	408	(97.4)	401	(95.0)	809	(96.2)
有	11	(2.6)	21	(5.0)	32	(3.8)
必須検査						
淋病	2	(0.5)	4	(0.9)	6	(0.7)
クラミジア	9	(2.1)	17	(4.0)	26	(3.1)
N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数						

2.7.3E 付録: 3 接種群別の妊娠歴 (PPE 解析対象集団) (027試験)

	V501群 (N=419)	プラセボ群 (N=422)	合計 (N=841)
	n (%)	n (%)	n (%)
正期産での出産数			
0	415 (99.0)	417 (98.8)	832 (98.9)
1	3 (0.7)	5 (1.2)	8 (1.0)
2	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
早産での出産数 (妊娠37週未満)			
0	419 (100.0)	422 (100.0)	841 (100.0)
子宮外妊娠数			
0	419 (100.0)	422 (100.0)	841 (100.0)
死産回数 (妊娠20週以上)			
0	419 (100.0)	421 (99.8)	840 (99.9)
1	0 (0)	1 (0.2)	1 (0.1)
流産回数 (妊娠20週未満)			
0	419 (100.0)	420 (99.5)	839 (99.8)
1	1 (0.2)	3 (0.7)	4 (0.5)
人工中絶回数			
0	409 (97.6)	416 (98.6)	825 (98.1)
1	9 (2.1)	5 (1.2)	14 (1.7)
2	0 (0.0)	2 (0.5)	2 (0.2)
3	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数			

2.7.3E 付録: 4 接種群別の避妊法 (PPE 解析対象集団) (027試験)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)		合計 (N=841)	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
経口避妊薬、合剤						
	181	(43.2)	196	(46.4)	377	(44.8)
経口避妊薬、プロゲスチン単剤						
	1	(0.2)	2	(0.5)	3	(0.4)
IUD						
	0	(0.0)	1	(0.2)	1	(0.1)
男性用コンドーム						
	314	(74.9)	308	(73.0)	622	(74.0)
緊急避妊薬 (morning after pill)						
	5	(1.2)	16	(3.8)	21	(2.5)
禁欲						
	259	(61.8)	271	(64.2)	530	(63.0)
周期避妊法						
	13	(3.1)	18	(4.3)	31	(3.7)
膣外射精						
	70	(16.7)	72	(17.1)	142	(16.9)
殺精子剤 (発泡錠)						
	2	(0.5)	0	(0.0)	2	(0.2)
女性用コンドーム						
	2	(0.5)	4	(0.9)	6	(0.7)
N= PPE 解析対象集団に含まれる被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数						

2.7.3E 付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合 (PPE 解析対象集団) (027試験) (その1)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
前治療薬を受けた被験者数	182	(43.4)	192	(45.5)
催眠鎮静剤, 抗不安剤	3	(0.7)	5	(1.2)
トリアゾラム	0	(0.0)	3	(0.7)
フルニトラゼパム	0	(0.0)	1	(0.2)
プロチゾラム	0	(0.0)	1	(0.2)
ブロマゼパム	1	(0.2)	0	(0.0)
ロラゼパム	1	(0.2)	0	(0.0)
トフィソパム	1	(0.2)	0	(0.0)
ロフラゼブ酸エチル	0	(0.0)	1	(0.2)
酒石酸ゾルピデム	0	(0.0)	1	(0.2)
抗てんかん剤	0	(0.0)	1	(0.2)
バルプロ酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
解熱鎮痛消炎剤	5	(1.2)	10	(2.4)
メフェナム酸	0	(0.0)	1	(0.2)
ジクロフェナクナトリウム	0	(0.0)	2	(0.5)
イブプロフェン	1	(0.2)	0	(0.0)
ロキソプロフェンナトリウム	3	(0.7)	7	(1.7)
エトドラク	1	(0.2)	0	(0.0)
抗パーキンソン剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸ビペリデン	0	(0.0)	1	(0.2)
精神神経用剤	4	(1.0)	7	(1.7)
塩酸クロルプロマジン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸アミトリプチリン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸ヒドロキシジン	1	(0.2)	1	(0.2)
スルピリド	1	(0.2)	1	(0.2)
エチゾラム	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸ドスレピン	1	(0.2)	0	(0.0)
リスペリドン	0	(0.0)	1	(0.2)
マレイン酸フルボキサミン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸パロキセチン水和物	1	(0.2)	4	(0.9)
クロルプロマジン・プロメタジン (1)	0	(0.0)	1	(0.2)
局所麻酔剤	1	(0.2)	0	(0.0)
リドカイン	1	(0.2)	0	(0.0)
眼科用剤	4	(1.0)	4	(0.9)
フルオロメトロン	0	(0.0)	1	(0.2)
シアノコバラミン	1	(0.2)	0	(0.0)
アシクロビル	0	(0.0)	1	(0.2)
ヒアルロン酸ナトリウム	3	(0.7)	1	(0.2)
オフロキサシン	0	(0.0)	1	(0.2)
フマル酸ケトチフェン	0	(0.0)	1	(0.2)
トラニラスト	1	(0.2)	0	(0.0)
レボフロキサシン	0	(0.0)	1	(0.2)
ホウ酸・無機塩類配合剤	1	(0.2)	1	(0.2)
耳鼻科用剤	1	(0.2)	0	(0.0)
プロピオン酸フルチカゾン	1	(0.2)	0	(0.0)
利尿剤	1	(0.2)	1	(0.2)
スピロラクトン	1	(0.2)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（PPE解析対象集団）（027試験）（その2）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
血管収縮剤	1	(0.2)	1	(0.2)
コハク酸スマトリブタン	1	(0.2)	0	(0.0)
ゾルミトリブタン	0	(0.0)	1	(0.2)
血管拡張剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸イソクスプリン	0	(0.0)	1	(0.2)
その他の循環器官用薬	2	(0.5)	1	(0.2)
ニコチン酸トコフェロール	1	(0.2)	1	(0.2)
塩酸ロメリジン	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮咳剤	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮咳配合剤 (1)	1	(0.2)	0	(0.0)
気管支拡張剤	1	(0.2)	0	(0.0)
硫酸サルブタモール	1	(0.2)	0	(0.0)
含嗽剤	0	(0.0)	1	(0.2)
ボビドンヨード	0	(0.0)	1	(0.2)
その他の呼吸器官用薬	1	(0.2)	0	(0.0)
プロピオン酸フルチカゾン	1	(0.2)	0	(0.0)
止しゃ剤, 整腸剤	1	(0.2)	1	(0.2)
酪酸菌製剤	1	(0.2)	0	(0.0)
ビフィズス菌製剤 (4)	0	(0.0)	1	(0.2)
消化性潰瘍用剤	2	(0.5)	4	(0.9)
ファモチジン	1	(0.2)	0	(0.0)
テプレノン	1	(0.2)	3	(0.7)
ラベプラゾールナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
健胃消化剤	0	(0.0)	1	(0.2)
サナクターゼ配合剤	0	(0.0)	1	(0.2)
制酸剤	0	(0.0)	1	(0.2)
酸化マグネシウム	0	(0.0)	1	(0.2)
その他の消化器官用薬	2	(0.5)	2	(0.5)
メトクロプラミド	1	(0.2)	1	(0.2)
メサラジン	1	(0.2)	0	(0.0)
クエン酸モサプリド	0	(0.0)	1	(0.2)
副腎ホルモン剤	1	(0.2)	0	(0.0)
ブラステロン硫酸ナトリウム	1	(0.2)	0	(0.0)
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	0	(0.0)	2	(0.5)
ノルエチステロン	0	(0.0)	1	(0.2)
プレグナンジオール	0	(0.0)	1	(0.2)
混合ホルモン剤	0	(0.0)	6	(1.4)
ノルエチステロン・メストラノール (2)	0	(0.0)	2	(0.5)
ノルエチステロン・メストラノール (1)	0	(0.0)	1	(0.2)
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール	0	(0.0)	3	(0.7)
その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)	1	(0.2)	2	(0.5)
クエン酸クロミフェン	1	(0.2)	2	(0.5)

2.7.3E付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（PPE解析対象集団）（027試験）（その3）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
生殖器官用剤（性病予防剤を含む。）	2	(0.5)	5	(1.2)
クロラムフェニコール	1	(0.2)	2	(0.5)
エストリオール	0	(0.0)	1	(0.2)
クロトリマゾール	1	(0.2)	2	(0.5)
避妊剤	149	(35.6)	149	(35.3)
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	49	(11.7)	62	(14.7)
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	74	(17.7)	61	(14.5)
デソゲストレル・エチニルエストラジオール	26	(6.2)	26	(6.2)
外皮用殺菌消毒剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩化ベンザルコニウム	0	(0.0)	1	(0.2)
創傷保護剤	0	(0.0)	1	(0.2)
白色ワセリン	0	(0.0)	1	(0.2)
化膿性疾患用剤	2	(0.5)	1	(0.2)
硫酸ゲンタマイシン	1	(0.2)	0	(0.0)
リン酸クリンダマイシン	1	(0.2)	0	(0.0)
ナジフロキサシン	0	(0.0)	1	(0.2)
鎮痛，鎮痒，収斂，消炎剤	7	(1.7)	8	(1.9)
ジフェンヒドラミン	1	(0.2)	0	(0.0)
ジプロピオン酸ベタメタゾン	1	(0.2)	2	(0.5)
吉草酸酢酸プレドニゾン	0	(0.0)	1	(0.2)
酪酸クロベタゾン	0	(0.0)	3	(0.7)
ジフルプレドナート	1	(0.2)	0	(0.0)
プロピオン酸デキサメタゾン	1	(0.2)	0	(0.0)
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	1	(0.2)	1	(0.2)
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	3	(0.7)	2	(0.5)
亜鉛華	0	(0.0)	1	(0.2)
ジメチルイソプロピルアズレン	1	(0.2)	0	(0.0)
ウフェナマート	2	(0.5)	4	(0.9)
ヘパリン類似物質	1	(0.2)	4	(0.9)
寄生性皮膚疾患用剤	1	(0.2)	1	(0.2)
硝酸イソコナゾール	1	(0.2)	1	(0.2)
その他の外皮用薬	1	(0.2)	0	(0.0)
タクロリムス水和物	1	(0.2)	0	(0.0)
ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。）	2	(0.5)	2	(0.5)
フラビンアデニンジヌクレオチド	1	(0.2)	0	(0.0)
酪酸リボフラビン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸ピリドキシン	1	(0.2)	2	(0.5)
その他のビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。）	1	(0.2)	0	(0.0)
ビタミンC剤	1	(0.2)	0	(0.0)
アスコルビン酸	1	(0.2)	0	(0.0)
ビタミンE剤	1	(0.2)	0	(0.0)
酢酸トコフェロール	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（PPE解析対象集団）（027試験）（その4）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
混合ビタミン剤（ビタミンA・D混合製剤を除く。）	3	(0.7)	3	(0.7)
アスコルビン酸・パントテン酸Ca (1)	3	(0.7)	3	(0.7)
その他のビタミン剤	1	(0.2)	1	(0.2)
ビオチン	1	(0.2)	1	(0.2)
無機質製剤	0	(0.0)	2	(0.5)
フマル酸第一鉄	0	(0.0)	1	(0.2)
クエン酸第一鉄ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
止血剤	2	(0.5)	0	(0.0)
トラネキサム酸	2	(0.5)	0	(0.0)
解毒剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸トリエンチン	0	(0.0)	1	(0.2)
他に分類されない代謝性医薬品	1	(0.2)	2	(0.5)
アデノシン三リン酸二ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
L-システイン	1	(0.2)	1	(0.2)
抗ヒスタミン剤	2	(0.5)	0	(0.0)
メキタジン	1	(0.2)	0	(0.0)
d-マレイン酸クロルフェニラミン	1	(0.2)	0	(0.0)
その他のアレルギー用薬	9	(2.1)	4	(0.9)
塩酸エピナスチン	4	(1.0)	1	(0.2)
塩酸セチリジン	1	(0.2)	0	(0.0)
ベシル酸ベポタスチン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸フェキソフェナジン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸オロパタジン	2	(0.5)	1	(0.2)
ロラタジン	2	(0.5)	0	(0.0)
漢方製剤	2	(0.5)	2	(0.5)
荊芥連翹湯	0	(0.0)	1	(0.2)
桂枝茯苓丸	1	(0.2)	1	(0.2)
五積散	0	(0.0)	1	(0.2)
防風通聖散	1	(0.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	1	(0.2)	0	(0.0)
セファクロル	1	(0.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	0	(0.0)	1	(0.2)
ロキシシロマイシン	0	(0.0)	1	(0.2)
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	1	(0.2)	2	(0.5)
塩酸ドキシサイクリン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸ミノサイクリン	0	(0.0)	2	(0.5)
サルファ剤	0	(0.0)	1	(0.2)
スルファフェナゾール	0	(0.0)	1	(0.2)
合成抗菌剤	1	(0.2)	1	(0.2)
レボフロキサシン	1	(0.2)	1	(0.2)
抗ウイルス剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸バラシクロビル	0	(0.0)	1	(0.2)
ビダラビン	0	(0.0)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 5 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（PPE解析対象集団）（027試験）（その5）

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他の化学療法剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸テルビナフィン	0	(0.0)	1	(0.2)
軟膏基剤	1	(0.2)	4	(0.9)
白色ワセリン	1	(0.2)	4	(0.9)
溶解剤	1	(0.2)	4	(0.9)
プロピレングリコール	1	(0.2)	4	(0.9)
その他	23	(5.5)	21	(5.0)
新ルル A 錠	0	(0.0)	3	(0.7)
コーラック	0	(0.0)	2	(0.5)
バファリン	4	(1.0)	3	(0.7)
正露丸	1	(0.2)	0	(0.0)
エージーノーズ	1	(0.2)	0	(0.0)
ナロンエース	0	(0.0)	2	(0.5)
パブロン S	1	(0.2)	0	(0.0)
イブ A 錠	2	(0.5)	4	(0.9)
パンシロン細粒	1	(0.2)	0	(0.0)
リングルアイビー	1	(0.2)	0	(0.0)
マイティア CL	0	(0.0)	1	(0.2)
サンテマイペース CL	0	(0.0)	1	(0.2)
チョコラ BB プラス	1	(0.2)	0	(0.0)
ノーシンピュア	1	(0.2)	0	(0.0)
ネオサンプーンループ	1	(0.2)	0	(0.0)
なみだロートコンタクト	0	(0.0)	1	(0.2)
スマイルコンタクトピュア	1	(0.2)	0	(0.0)
センナダイオウ錠シンワ	1	(0.2)	0	(0.0)
総合感冒薬 ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)
ロートジーコンタクト	1	(0.2)	0	(0.0)
バイシンプラス II	1	(0.2)	0	(0.0)
ロート C キューブ	1	(0.2)	0	(0.0)
バファリン A	2	(0.5)	1	(0.2)
バファリンエル	1	(0.2)	0	(0.0)
フェリア	0	(0.0)	1	(0.2)
新ヘパリーゼプラス	1	(0.2)	0	(0.0)
アルガード鼻炎クールスプレーa	1	(0.2)	0	(0.0)
ソフトサンティア	1	(0.2)	0	(0.0)
アイデンテフレッシュ	1	(0.2)	0	(0.0)
ノーシンホワイト	1	(0.2)	0	(0.0)
イブ	1	(0.2)	0	(0.0)
エクドラン錠	1	(0.2)	0	(0.0)
テーリア EV	0	(0.0)	1	(0.2)
ロートアルガード	1	(0.2)	0	(0.0)
エバレッシュ B26	0	(0.0)	1	(0.2)
ネイチャーメイドマルチミネラル	1	(0.2)	0	(0.0)
新ダイアコーチノン G ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
ヘパリーゼゴールド ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)

同一被験者に複数の薬剤が使用された場合、その薬剤は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。

2.7.3E 付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE 解析対象集団) (027試験) (その1)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
併用薬を使用した被験者数	288	(68.7)	297	(70.4)
催眠鎮静剤, 抗不安剤	7	(1.7)	13	(3.1)
エスタゾラム	0	(0.0)	1	(0.2)
ニトラゼパム	1	(0.2)	2	(0.5)
トリアゾラム	0	(0.0)	5	(1.2)
フルニトラゼパム	0	(0.0)	2	(0.5)
プロチゾラム	0	(0.0)	2	(0.5)
クロキサゾラム	0	(0.0)	1	(0.2)
プロマゼパム	3	(0.7)	3	(0.7)
ロラゼパム	2	(0.5)	2	(0.5)
アルプラゾラム	0	(0.0)	2	(0.5)
トフィソパム	1	(0.2)	0	(0.0)
ロフラゼブ酸エチル	0	(0.0)	1	(0.2)
ミダゾラム	0	(0.0)	1	(0.2)
ジアゼパム	0	(0.0)	1	(0.2)
クエン酸タンンドスピロン	2	(0.5)	2	(0.5)
酒石酸ゾルピデム	2	(0.5)	3	(0.7)
抗てんかん剤	0	(0.0)	1	(0.2)
バルプロ酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
解熱鎮痛消炎剤	37	(8.8)	60	(14.2)
解熱鎮痛消炎剤	0	(0.0)	1	(0.2)
メフェナム酸	1	(0.2)	2	(0.5)
アセトアミノフェン	3	(0.7)	3	(0.7)
アスピリン	1	(0.2)	1	(0.2)
アセメタシン	0	(0.0)	1	(0.2)
ジクロフェナクナトリウム	7	(1.7)	12	(2.8)
ジクロフェナクナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸チアラミド	1	(0.2)	0	(0.0)
イブプロフェン	3	(0.7)	1	(0.2)
フルルビプロフェン	1	(0.2)	0	(0.0)
ロキソプロフェンナトリウム	23	(5.5)	44	(10.4)
ザルトプロフェン	1	(0.2)	1	(0.2)
ロルノキシカム	0	(0.0)	2	(0.5)
ピラゾロン系解熱鎮痛消炎配合剤 (2)	1	(0.2)	2	(0.5)
抗パーキンソン剤	1	(0.2)	1	(0.2)
塩酸ビペリデン	0	(0.0)	1	(0.2)
カベルゴリン	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その2)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
精神神経用剤	11	(2.6)	14	(3.3)
塩酸クロルプロマジン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸アミトリプチリン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸ヒドロキシジン	2	(0.5)	1	(0.2)
クロチアゼパム	3	(0.7)	1	(0.2)
スルピリド	1	(0.2)	3	(0.7)
ペモリン	0	(0.0)	1	(0.2)
エチゾラム	2	(0.5)	2	(0.5)
塩酸ドスレピン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸トラゾドン	1	(0.2)	1	(0.2)
リスベリドン	0	(0.0)	1	(0.2)
マレイン酸フルボキサミン	3	(0.7)	2	(0.5)
塩酸ミルナシブラン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸パロキセチン水和物	2	(0.5)	4	(0.9)
フマル酸クエチアピン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸セルトラリン	1	(0.2)	1	(0.2)
クロルプロマジン・プロメタジン (1)	0	(0.0)	1	(0.2)
総合感冒剤	6	(1.4)	15	(3.6)
非ピリン系感冒剤 (2)	1	(0.2)	1	(0.2)
非ピリン系感冒剤 (4)	5	(1.2)	14	(3.3)
局所麻酔剤	0	(0.0)	1	(0.2)
リドカイン	0	(0.0)	1	(0.2)
自律神経剤	1	(0.2)	2	(0.5)
臭化メペンゾラート	0	(0.0)	2	(0.5)
臭化チキジウム	1	(0.2)	0	(0.0)
鎮けい剤	5	(1.2)	7	(1.7)
臭化ブチルスコポラミン	1	(0.2)	5	(1.2)
臭化ブチルスコポラミン	0	(0.0)	1	(0.2)
フロプロピオン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸エペリゾン	3	(0.7)	0	(0.0)
塩酸チザニジン	1	(0.2)	0	(0.0)
眼科用剤	8	(1.9)	9	(2.1)
フルオロメトロン	1	(0.2)	2	(0.5)
酢酸ブレドニゾロン	1	(0.2)	0	(0.0)
シアノコバラミン	1	(0.2)	0	(0.0)
クロモグリク酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
アシクロビル	0	(0.0)	1	(0.2)
ヒアルロン酸ナトリウム	3	(0.7)	4	(0.9)
オフロキサシン	1	(0.2)	1	(0.2)
フマル酸ケトチフェン	0	(0.0)	1	(0.2)
トラニラスト	1	(0.2)	0	(0.0)
レボフロキサシン	2	(0.5)	3	(0.7)
塩酸レボカバステチン	1	(0.2)	0	(0.0)
ガチフロキサシン水和物	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸オロパタジン	1	(0.2)	0	(0.0)
ホウ酸・無機塩類配合剤	1	(0.2)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その3)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
耳鼻科用剤	5	(1.2)	1	(0.2)
クロモグリク酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
プロピオン酸ベクロメタゾン	2	(0.5)	0	(0.0)
プロピオン酸フルチカゾン	3	(0.7)	0	(0.0)
鎮量剤	1	(0.2)	3	(0.7)
メシル酸ベタヒスチン	1	(0.2)	2	(0.5)
ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン	0	(0.0)	1	(0.2)
不整脈用剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸オクスプレノロール	0	(0.0)	1	(0.2)
利尿剤	1	(0.2)	2	(0.5)
スピロノラクトン	1	(0.2)	2	(0.5)
血管収縮剤	1	(0.2)	4	(0.9)
塩酸ミドドリン	0	(0.0)	1	(0.2)
コハク酸スマトリブタン	1	(0.2)	1	(0.2)
ゾルミトリブタン	0	(0.0)	1	(0.2)
メシル酸ジヒドロエルゴタミン	0	(0.0)	1	(0.2)
スマトリブタン	0	(0.0)	1	(0.2)
血管拡張剤	2	(0.5)	1	(0.2)
塩酸イソクスブリン	2	(0.5)	1	(0.2)
その他の循環器官用薬	3	(0.7)	3	(0.7)
酒石酸イフェンプロジル	0	(0.0)	1	(0.2)
ニコチン酸トコフェロール	2	(0.5)	1	(0.2)
塩酸ロメリジン	1	(0.2)	1	(0.2)
鎮咳剤	8	(1.9)	15	(3.6)
臭化水素酸デキストロメトルファン	3	(0.7)	7	(1.7)
クエン酸ペントキシベリン	1	(0.2)	0	(0.0)
リン酸ジメモルファン	1	(0.2)	2	(0.5)
塩酸クロペラスチン	1	(0.2)	0	(0.0)
フェンジゾ酸クロペラスチン	0	(0.0)	2	(0.5)
リン酸ベンプロペリン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸ホミノベン	0	(0.0)	1	(0.2)
鎮咳配合剤 (1)	1	(0.2)	2	(0.5)
ジプロフィリン・ノスカピン配合剤	0	(0.0)	1	(0.2)
ジプロフィリン・ジヒドロコデイン配合剤	2	(0.5)	0	(0.0)
去たん剤	5	(1.2)	6	(1.4)
カルボシステイン	3	(0.7)	5	(1.2)
L-塩酸メチルシステイン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸アンブロキソール	1	(0.2)	2	(0.5)
鎮咳去たん剤	2	(0.5)	3	(0.7)
リン酸コデイン (1%以下)	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸エブラジノン	1	(0.2)	1	(0.2)
ヒベンズ酸チペピジン	1	(0.2)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その4)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
気管支拡張剤	5	(1.2)	3	(0.7)
テオフィリン	2	(0.5)	0	(0.0)
硫酸サルブタモール	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸プロカテロール	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸クレンブテロール	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸プロカテロール	0	(0.0)	1	(0.2)
ツロブテロール	2	(0.5)	0	(0.0)
含嗽剤	0	(0.0)	2	(0.5)
ボビドンヨード	0	(0.0)	2	(0.5)
その他の呼吸器官用薬	2	(0.5)	1	(0.2)
プロピオン酸フルチカゾン	1	(0.2)	0	(0.0)
ブデソニド	1	(0.2)	1	(0.2)
止しゃ剤、整腸剤	13	(3.1)	12	(2.8)
耐性乳酸菌製剤 (3)	1	(0.2)	2	(0.5)
酪酸菌製剤	1	(0.2)	0	(0.0)
ラクトミン	3	(0.7)	3	(0.7)
ビフィズス菌製剤 (4)	1	(0.2)	4	(0.9)
酪酸菌配合剤	2	(0.5)	2	(0.5)
ジメチコン	3	(0.7)	0	(0.0)
塩酸ロペラミド	3	(0.7)	1	(0.2)
塩化ベルベリン・ゲンノショウコエキス	1	(0.2)	1	(0.2)
消化性潰瘍用剤	24	(5.7)	34	(8.1)
メチルメチオニンスルホニウムクロライド	1	(0.2)	0	(0.0)
アズレンスルホン酸ナトリウム	1	(0.2)	0	(0.0)
ファモチジン	6	(1.4)	3	(0.7)
塩酸ロキサチジンアセタート	0	(0.0)	1	(0.2)
ニザチジン	0	(0.0)	1	(0.2)
ラフチジン	3	(0.7)	0	(0.0)
アルジオキサ	2	(0.5)	2	(0.5)
スクラルファート	0	(0.0)	1	(0.2)
スルピリド	1	(0.2)	0	(0.0)
テプレノン	5	(1.2)	12	(2.8)
トロキシビド	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸ベネキサートベータデクス	0	(0.0)	2	(0.5)
マレイン酸イルソグラジン	0	(0.0)	1	(0.2)
レバミピド	6	(1.4)	7	(1.7)
オメプラゾール	0	(0.0)	1	(0.2)
ランソプラゾール	2	(0.5)	0	(0.0)
エカベトナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
ラベプラゾールナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
アズレンスルホン酸 Na・L-グルタミン	0	(0.0)	4	(0.9)
健胃消化剤	1	(0.2)	1	(0.2)
ジアスターゼ配合剤 (1)	0	(0.0)	1	(0.2)
カンゾウ末配合剤 (1)	1	(0.2)	0	(0.0)
制酸剤	2	(0.5)	4	(0.9)
酸化マグネシウム	2	(0.5)	4	(0.9)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その5)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
下剤, 浣腸剤	0	(0.0)	2	(0.5)
センノシド	0	(0.0)	1	(0.2)
センナ・センナ実	0	(0.0)	1	(0.2)
その他の消化器官用薬	23	(5.5)	19	(4.5)
メトクロプラミド	3	(0.7)	4	(0.9)
ドンペリドン	9	(2.1)	8	(1.9)
塩酸イトブリド	2	(0.5)	0	(0.0)
メサラジン	1	(0.2)	0	(0.0)
クエン酸モサプリド	4	(1.0)	4	(0.9)
ポリカルボフィルカルシウム	1	(0.2)	0	(0.0)
メトクロプラミド	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸テトラサイクリン	0	(0.0)	1	(0.2)
デキサメタゾン	0	(0.0)	1	(0.2)
トリウムシノロンアセトニド	1	(0.2)	0	(0.0)
塩化デカリニウム	1	(0.2)	1	(0.2)
副腎ホルモン剤	2	(0.5)	1	(0.2)
ベタメタゾン	1	(0.2)	0	(0.0)
リン酸ベタメタゾンナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
プラスチック硫酸ナトリウム	1	(0.2)	0	(0.0)
卵胞ホルモン及び黄体ホルモン剤	5	(1.2)	5	(1.2)
酢酸クロルマジノン	0	(0.0)	1	(0.2)
酢酸メドロキシプロゲステロン	1	(0.2)	2	(0.5)
ジドロゲステロン	1	(0.2)	0	(0.0)
ノルエチステロン	3	(0.7)	1	(0.2)
エストロゲン〔結合型〕	1	(0.2)	2	(0.5)
プレグナジオール	0	(0.0)	1	(0.2)
混合ホルモン剤	6	(1.4)	17	(4.0)
ノルエチステロン・メストラノール (2)	3	(0.7)	6	(1.4)
ノルエチステロン・メストラノール (1)	0	(0.0)	1	(0.2)
ノルゲストレル・エチニルエストラジオール	3	(0.7)	11	(2.6)
その他のホルモン剤 (抗ホルモン剤を含む。)	1	(0.2)	1	(0.2)
クエン酸クロミフェン	1	(0.2)	1	(0.2)
泌尿器官用剤	0	(0.0)	1	(0.2)
マンデル酸ヘキサミン	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖器官用剤 (性病予防剤を含む。)	12	(2.9)	17	(4.0)
クロラムフェニコール	3	(0.7)	6	(1.4)
エストリオール	1	(0.2)	2	(0.5)
クロトリマゾール	5	(1.2)	10	(2.4)
硝酸イソコナゾール	2	(0.5)	1	(0.2)
硝酸オキシコナゾール	1	(0.2)	0	(0.0)
避妊剤	166	(39.6)	168	(39.8)
ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	56	(13.4)	65	(15.4)
レボノルゲストレル・エチニルエストラジオール	86	(20.5)	74	(17.5)
デソゲストレル・エチニルエストラジオール	27	(6.4)	31	(7.3)
痔疾用剤	3	(0.7)	0	(0.0)
パラフレボン・センナ末配合剤	1	(0.2)	0	(0.0)
大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン	2	(0.5)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その6)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他の泌尿生殖器官及び肛門用薬	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸オキシブチニン	0	(0.0)	1	(0.2)
外皮用殺菌消毒剤	5	(1.2)	6	(1.4)
塩化ベンザルコニウム	5	(1.2)	6	(1.4)
創傷保護剤	0	(0.0)	1	(0.2)
白色ワセリン	0	(0.0)	1	(0.2)
化膿性疾患用剤	4	(1.0)	4	(0.9)
硫酸ゲンタマイシン	1	(0.2)	0	(0.0)
リン酸クリンダマイシン	1	(0.2)	1	(0.2)
ナジフロキサシン	0	(0.0)	2	(0.5)
フラジオマイシン・トリプシン	2	(0.5)	1	(0.2)
鎮痛, 鎮痒, 収斂, 消炎剤	22	(5.3)	19	(4.5)
ジフェンヒドラミン	1	(0.2)	0	(0.0)
ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン	0	(0.0)	1	(0.2)
吉草酸ジフルコルトロン	1	(0.2)	0	(0.0)
吉草酸ベタメタゾン	0	(0.0)	1	(0.2)
ジプロピオン酸ベタメタゾン	2	(0.5)	4	(0.9)
酪酸ヒドロコルチゾン	0	(0.0)	1	(0.2)
吉草酸酢酸プレドニゾロン	1	(0.2)	1	(0.2)
酪酸クロベタゾン	0	(0.0)	3	(0.7)
ジフルプレドナート	1	(0.2)	0	(0.0)
プロピオン酸デキサメタゾン	1	(0.2)	1	(0.2)
プロピオン酸デプロドン	0	(0.0)	1	(0.2)
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	2	(0.5)	2	(0.5)
吉草酸ベタメタゾン・フラジオマイシン	1	(0.2)	0	(0.0)
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	7	(1.7)	6	(1.4)
亜鉛華	0	(0.0)	2	(0.5)
ジメチルイソプロピルアズレン	2	(0.5)	0	(0.0)
インドメタシン	1	(0.2)	1	(0.2)
ブフェキサマク	3	(0.7)	1	(0.2)
ウフェナマート	5	(1.2)	8	(1.9)
バップ剤 (3-14)	0	(0.0)	1	(0.2)
ヘパリン類似物質	4	(1.0)	5	(1.2)
寄生性皮膚疾患用剤	7	(1.7)	9	(2.1)
クロトリマゾール	3	(0.7)	4	(0.9)
硝酸イソコナゾール	2	(0.5)	3	(0.7)
ビホナゾール	1	(0.2)	0	(0.0)
ケトコナゾール	0	(0.0)	1	(0.2)
ラノコナゾール	1	(0.2)	1	(0.2)
その他の外皮用薬	2	(0.5)	0	(0.0)
タクロリムス水和物	2	(0.5)	0	(0.0)
ビタミン B1剤	2	(0.5)	2	(0.5)
チアミンジスルフィド	2	(0.5)	2	(0.5)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その7)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
ビタミン B 剤 (ビタミン B1剤を除く。)	5	(1.2)	7	(1.7)
フラビンアデニンヌクレオチド	4	(1.0)	3	(0.7)
酪酸リボフラビン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸ピリドキシン	1	(0.2)	2	(0.5)
リン酸ピリドキサル	3	(0.7)	1	(0.2)
メコバラミン	0	(0.0)	2	(0.5)
その他のビタミン B 剤 (ビタミン B1剤を除く。)	1	(0.2)	0	(0.0)
ビタミン C 剤	1	(0.2)	2	(0.5)
アスコルビン酸	1	(0.2)	2	(0.5)
ビタミン E 剤	1	(0.2)	0	(0.0)
酢酸トコフェロール	1	(0.2)	0	(0.0)
混合ビタミン剤 (ビタミン A・D 混合製剤を除く。)	4	(1.0)	6	(1.4)
アスコルビン酸・パントテン酸 Ca (1)	4	(1.0)	6	(1.4)
その他のビタミン剤	2	(0.5)	1	(0.2)
ビオチン	2	(0.5)	1	(0.2)
無機質製剤	6	(1.4)	6	(1.4)
硫酸鉄 (2)	1	(0.2)	0	(0.0)
硫酸鉄 (3)	1	(0.2)	1	(0.2)
フマル酸第一鉄	0	(0.0)	1	(0.2)
クエン酸第一鉄ナトリウム	4	(1.0)	4	(0.9)
血液代用剤	2	(0.5)	1	(0.2)
生理食塩液	1	(0.2)	0	(0.0)
維持液 (3)	1	(0.2)	1	(0.2)
止血剤	8	(1.9)	6	(1.4)
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	1	(0.2)	2	(0.5)
アルギン酸ナトリウム	2	(0.5)	2	(0.5)
トラネキサム酸	7	(1.7)	6	(1.4)
肝臓疾患用剤	1	(0.2)	0	(0.0)
グリチルリチン・グリシン・システイン	1	(0.2)	0	(0.0)
解毒剤	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸トリエンチン	0	(0.0)	1	(0.2)
酵素製剤	7	(1.7)	7	(1.7)
塩化リゾチーム	0	(0.0)	1	(0.2)
セラペプターゼ	6	(1.4)	6	(1.4)
エンピナース	1	(0.2)	0	(0.0)
他に分類されない代謝性医薬品	1	(0.2)	3	(0.7)
アデノシン三リン酸二ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
アデノシン三リン酸二ナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
L-システイン	1	(0.2)	2	(0.5)
抗ヒスタミン剤	4	(1.0)	2	(0.5)
メキタジン	1	(0.2)	0	(0.0)
d-マレイン酸クロルフェニラミン	2	(0.5)	1	(0.2)
フマル酸クレマスチン	0	(0.0)	1	(0.2)
マレイン酸クロルフェニラミン	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その8)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他のアレルギー用薬	20	(4.8)	15	(3.6)
オキサトミド	1	(0.2)	1	(0.2)
塩酸エピナスチン	7	(1.7)	4	(0.9)
ブランルカスト水和物	1	(0.2)	1	(0.2)
エバスチン	1	(0.2)	0	(0.0)
塩酸セチリジン	2	(0.5)	1	(0.2)
ベシル酸ベポタスチン	1	(0.2)	2	(0.5)
塩酸フェキソフェナジン	5	(1.2)	4	(0.9)
塩酸オロパタジン	3	(0.7)	2	(0.5)
モンテルカストナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
ロラタジン	1	(0.2)	0	(0.0)
漢方製剤	11	(2.6)	6	(1.4)
胃苓湯	0	(0.0)	1	(0.2)
葛根湯	7	(1.7)	1	(0.2)
葛根湯加川きゅう辛夷	2	(0.5)	0	(0.0)
荊芥連翹湯	0	(0.0)	1	(0.2)
桂枝加芍薬湯	0	(0.0)	1	(0.2)
桂枝茯苓丸	1	(0.2)	2	(0.5)
五積散	0	(0.0)	1	(0.2)
柴苓湯	1	(0.2)	0	(0.0)
芍薬甘草湯	0	(0.0)	1	(0.2)
小青竜湯	0	(0.0)	1	(0.2)
大建中湯	1	(0.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性菌に作用するもの	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸クリンダマイシン	0	(0.0)	1	(0.2)
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	13	(3.1)	29	(6.9)
アモキシシリン	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸バカンピシリン	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸レナンピシリン	1	(0.2)	0	(0.0)
セファクロル	4	(1.0)	1	(0.2)
セフィキシム	0	(0.0)	4	(0.9)
セフトラムピボキシル	0	(0.0)	2	(0.5)
セフトロキシムプロキセチル	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸セフトリアムヘキセチル	0	(0.0)	1	(0.2)
セフジニル	2	(0.5)	7	(1.7)
セフトロレンピボキシル	1	(0.2)	1	(0.2)
塩酸セフトロレンピボキシル	3	(0.7)	10	(2.4)
塩酸セフトリアム	0	(0.0)	1	(0.2)
セフトロメゾールナトリウム	0	(0.0)	1	(0.2)
セフトロキサソンナトリウム	1	(0.2)	0	(0.0)
硫酸ジベカシン	1	(0.2)	0	(0.0)
ホスホマイシンカルシウム	1	(0.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	11	(2.6)	22	(5.2)
ロキシシロマイシン	1	(0.2)	3	(0.7)
クラリスロマイシン	7	(1.7)	12	(2.8)
アジスロマイシン水和物	3	(0.7)	7	(1.7)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その9)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
主としてグラム陽性・陰性菌、リケッチア、クラミジアに作用するもの	3	(0.7)	2	(0.5)
塩酸ドキシサイクリン	2	(0.5)	0	(0.0)
塩酸ミノサイクリン	1	(0.2)	2	(0.5)
主としてカビに作用するもの	0	(0.0)	1	(0.2)
ナイスタチン	0	(0.0)	1	(0.2)
サルファ剤	0	(0.0)	2	(0.5)
スルファフェナゾール	0	(0.0)	2	(0.5)
合成抗菌剤	7	(1.7)	13	(3.1)
オフロキサシン	1	(0.2)	1	(0.2)
塩酸シプロフロキサシン	0	(0.0)	1	(0.2)
トシル酸トスフロキサシン	1	(0.2)	0	(0.0)
レボフロキサシン	5	(1.2)	9	(2.1)
塩酸モキシフロキサシン	0	(0.0)	2	(0.5)
抗ウイルス剤	0	(0.0)	2	(0.5)
塩酸バラシクロビル	0	(0.0)	2	(0.5)
ビダラビン	0	(0.0)	2	(0.5)
その他の化学療法剤	0	(0.0)	2	(0.5)
イトラコナゾール	0	(0.0)	1	(0.2)
塩酸テルビナフィン	0	(0.0)	1	(0.2)
抗原虫剤	0	(0.0)	1	(0.2)
メトロニダゾール	0	(0.0)	1	(0.2)
軟膏基剤	3	(0.7)	6	(1.4)
白色ワセリン	3	(0.7)	6	(1.4)
溶解剤	4	(1.0)	5	(1.2)
プロピレングリコール	4	(1.0)	5	(1.2)
あへんアルカロイド系麻薬	0	(0.0)	5	(1.2)
リン酸コデイン	0	(0.0)	4	(0.9)
リン酸コデイン10%	0	(0.0)	1	(0.2)
その他	117	(27.9)	113	(26.8)
イヴ A錠	1	(0.2)	2	(0.5)
新ルル A錠	4	(1.0)	1	(0.2)
コンタック総合かぜ薬昼夜用	1	(0.2)	0	(0.0)
ムヒ S (市販薬)	2	(0.5)	1	(0.2)
コーラック	1	(0.2)	4	(0.9)
バファリン	18	(4.3)	15	(3.6)
太田胃散	2	(0.5)	1	(0.2)
正露丸	4	(1.0)	0	(0.0)
キャベジンコーワ S	1	(0.2)	0	(0.0)
エージーノーズ	1	(0.2)	0	(0.0)
ナロンエース	6	(1.4)	6	(1.4)
パブロンエース	1	(0.2)	1	(0.2)
オロナイン H 軟膏	1	(0.2)	1	(0.2)
パブロン S	2	(0.5)	5	(1.2)
ルル (市販薬)	2	(0.5)	0	(0.0)
パブロンゴールド	6	(1.4)	0	(0.0)
イブ A錠	15	(3.6)	18	(4.3)
エスタックイブエース	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その10)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他 (続き)				
葛根湯液カネボウ	0	(0.0)	1	(0.2)
新ジキナ顆粒	0	(0.0)	1	(0.2)
パンシロン細粒	1	(0.2)	0	(0.0)
コーラック ソフト	0	(0.0)	1	(0.2)
新ビオフェルミン S 錠	0	(0.0)	2	(0.5)
大正漢方胃腸薬	2	(0.5)	1	(0.2)
バブロン顆粒	1	(0.2)	2	(0.5)
ジキニン	1	(0.2)	0	(0.0)
パイロン MK 錠	1	(0.2)	1	(0.2)
エスタックゴールド	0	(0.0)	2	(0.5)
ベンザブロック	2	(0.5)	1	(0.2)
タイレノール A	1	(0.2)	1	(0.2)
リングルアイビー	3	(0.7)	6	(1.4)
ニューカイテキ Z	1	(0.2)	2	(0.5)
新三共胃腸薬	1	(0.2)	1	(0.2)
ストナアイビー	1	(0.2)	0	(0.0)
ノーシン	0	(0.0)	1	(0.2)
マイティア CL	0	(0.0)	1	(0.2)
イブオーレ	1	(0.2)	1	(0.2)
エミリーEV	1	(0.2)	1	(0.2)
タケダ漢方便秘薬	0	(0.0)	2	(0.5)
タナベ胃腸薬	0	(0.0)	2	(0.5)
アネトンせき止め Z 液	1	(0.2)	0	(0.0)
アネトンせき止め顆粒	0	(0.0)	2	(0.5)
アルクイック EV	2	(0.5)	0	(0.0)
ケロリン IB カプレット	2	(0.5)	0	(0.0)
グリコデカプセル	0	(0.0)	1	(0.2)
サンテアスティ	1	(0.2)	0	(0.0)
サンテマイペース CL	0	(0.0)	1	(0.2)
バブロン S ゴールド微粒	1	(0.2)	2	(0.5)
ジーロップ C ホワイト	0	(0.0)	1	(0.2)
チョコラ BB プラス	2	(0.5)	0	(0.0)
ノーシンピュア	2	(0.5)	2	(0.5)
ネオサンブーンルーブ	1	(0.2)	0	(0.0)
ドリエル	1	(0.2)	1	(0.2)
なみだロートコンタクト	1	(0.2)	1	(0.2)
スマイルコンタクトピュア	1	(0.2)	0	(0.0)
スルーラック S	0	(0.0)	1	(0.2)
セデス・ハイ	1	(0.2)	1	(0.2)
センナダイオウ錠シンワ	1	(0.2)	0	(0.0)
新セデス錠	0	(0.0)	2	(0.5)
総合感冒薬 ※VB	3	(0.7)	6	(1.4)
ロートジーコンタクト	1	(0.2)	0	(0.0)
バイシンプラス II	1	(0.2)	0	(0.0)
ロート C キューブ	1	(0.2)	0	(0.0)
ロート C キューブアクアチャージ α	0	(0.0)	1	(0.2)
DHC マルチビタミン	0	(0.0)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その11)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他 (続き)				
ストopp下痢止め	0	(0.0)	1	(0.2)
バファリン A	6	(1.4)	5	(1.2)
バファリンエル	3	(0.7)	0	(0.0)
バファリンルナ	0	(0.0)	1	(0.2)
プレコール持続性カプセル	2	(0.5)	0	(0.0)
プレコール持続性錠	1	(0.2)	1	(0.2)
マイティアビタミン B2B6E	1	(0.2)	0	(0.0)
フェリア	1	(0.2)	1	(0.2)
ナロン錠	0	(0.0)	1	(0.2)
ルーメア	1	(0.2)	0	(0.0)
スカイナーせき・たん用	1	(0.2)	0	(0.0)
カイゲンせき止めカプセル	1	(0.2)	0	(0.0)
ドリストan	1	(0.2)	0	(0.0)
新ユア EX	0	(0.0)	1	(0.2)
新エスタック「W」	0	(0.0)	1	(0.2)
新ヘパリーゼプラス	1	(0.2)	0	(0.0)
神農ラベリン錠剤 A	0	(0.0)	1	(0.2)
アネトンアルメディ鼻炎錠	0	(0.0)	1	(0.2)
アルガード鼻炎クールスプレーa	1	(0.2)	0	(0.0)
エキセドリン A 錠	1	(0.2)	1	(0.2)
コンタック600ST	1	(0.2)	0	(0.0)
エスタック総合感冒	1	(0.2)	0	(0.0)
コルゲンコーワ鼻炎ソフトミニカプセル	1	(0.2)	0	(0.0)
ソフトサンティア	1	(0.2)	1	(0.2)
ロートアイストレッチ	1	(0.2)	0	(0.0)
アイデンテフレッシュ	1	(0.2)	0	(0.0)
バファリンプラス	0	(0.0)	1	(0.2)
セレナーデ錠	0	(0.0)	1	(0.2)
ノーシンホワイト	1	(0.2)	1	(0.2)
イブ	3	(0.7)	4	(0.9)
アレルギール錠	0	(0.0)	1	(0.2)
ビタミン C 錠2000「ソーム」	0	(0.0)	1	(0.2)
新ノスポール鼻炎カプセル W	1	(0.2)	0	(0.0)
新中外胃腸薬	1	(0.2)	0	(0.0)
エクドラン錠	1	(0.2)	0	(0.0)
エクドラン IB	0	(0.0)	1	(0.2)
テーリア EV	0	(0.0)	2	(0.5)
胃腸薬チェロ	0	(0.0)	1	(0.2)
マピロン顆粒	0	(0.0)	1	(0.2)
ロートアルガード	1	(0.2)	0	(0.0)
ベンザ鼻炎薬	0	(0.0)	1	(0.2)
マイゼロンエース	1	(0.2)	0	(0.0)
バブロントローチ AZ	1	(0.2)	0	(0.0)
バブロン鼻炎錠 S	1	(0.2)	0	(0.0)
イブウエル	0	(0.0)	1	(0.2)
エスタック TR カプセル	0	(0.0)	1	(0.2)
エバレッシュ B26	0	(0.0)	1	(0.2)

2.7.3E付録: 6 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン

(PPE解析対象集団) (027試験) (その12)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
その他 (続き)				
カコナールカゼブロック UP 錠	1	(0.2)	0	(0.0)
カコナールカゼブロック錠	0	(0.0)	1	(0.2)
ストナリニ S	1	(0.2)	1	(0.2)
新プレコール S 顆粒	2	(0.5)	0	(0.0)
山之内感冒薬「カプセル」	1	(0.2)	0	(0.0)
ネイチャーメイドマルチビタミン	1	(0.2)	0	(0.0)
ネイチャーメイドマルチミネラル	2	(0.5)	0	(0.0)
ネイチャーメイドカルシウム+ビタミン D	1	(0.2)	0	(0.0)
ストナ T 顆粒 ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
ゼナコートクリーム2% ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)
ラナケイン ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
ワクナガ胃腸薬 L ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
新ダイアコーチノン G ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
腎仙散 ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
赤玉 ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
ネハゼトール ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)
ヘパリーゼゴールド ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)
マルコミンマイルド A ※VB	0	(0.0)	1	(0.2)
バミュールソフトカプセル ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
キューピーコーワゴールド ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
イブクイック ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
グットエイド EV ※VB	1	(0.2)	0	(0.0)
セピアフレッシュ	1	(0.2)	0	(0.0)
併用ワクチンを使用した被験者数	0	(0.0)	0	(0.0)
同一被験者に複数の薬剤が使用された場合、その薬剤は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				

2.7.3E 付録: 7 既往歴を有する被験者数及びその割合 (PPE 解析対象集団)

(027試験) (その1)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
既往歴を有する被験者数	85	(20.3)	97	(23.0)
血液およびリンパ系障害	1	(0.2)	2	(0.5)
貧血	1	(0.2)	1	(0.2)
血小板減少性紫斑病	0	(0.0)	1	(0.2)
先天性、家族性および遺伝性障害	0	(0.0)	1	(0.2)
ファロー四徴	0	(0.0)	1	(0.2)
耳および迷路障害	0	(0.0)	2	(0.5)
メニエール病	0	(0.0)	1	(0.2)
頭位性回転性めまい	0	(0.0)	1	(0.2)
内分泌障害	1	(0.2)	0	(0.0)
高プロラクチン血症	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害	2	(0.5)	3	(0.7)
霰粒腫	0	(0.0)	1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	1	(0.2)	1	(0.2)
遠視	1	(0.2)	0	(0.0)
斜視	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸障害	5	(1.2)	5	(1.2)
便秘	1	(0.2)	0	(0.0)
十二指腸潰瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.2)
胃炎	1	(0.2)	2	(0.5)
単径ヘルニア	0	(0.0)	1	(0.2)
腹膜炎	2	(0.5)	1	(0.2)
肝胆道系障害	1	(0.2)	2	(0.5)
慢性肝炎	0	(0.0)	1	(0.2)
肝機能異常	0	(0.0)	1	(0.2)
急性肝炎	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 7 既往歴を有する被験者数及びその割合 (PPE解析対象集団)

(027試験) (その2)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	31	(7.4)	39	(9.2)
急性扁桃炎	1	(0.2)	0	(0.0)
カンジダ症	1	(0.2)	1	(0.2)
クラミジア性骨盤内炎症性疾患	0	(0.0)	3	(0.7)
膀胱炎	5	(1.2)	3	(0.7)
蓄膿	0	(0.0)	1	(0.2)
胃腸炎	1	(0.2)	2	(0.5)
泌尿生殖器クラミジア感染	1	(0.2)	0	(0.0)
ウイルス性肝炎	0	(0.0)	1	(0.2)
単純ヘルペス	0	(0.0)	3	(0.7)
川崎病	2	(0.5)	0	(0.0)
乳腺炎	0	(0.0)	1	(0.2)
髄膜炎	1	(0.2)	0	(0.0)
無菌性髄膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)
鼻咽頭炎	0	(0.0)	1	(0.2)
慢性中耳炎	2	(0.5)	0	(0.0)
肺炎	2	(0.5)	5	(1.2)
腎盂腎炎	1	(0.2)	0	(0.0)
急性腎盂腎炎	1	(0.2)	0	(0.0)
膿皮症	0	(0.0)	1	(0.2)
皮下組織膿瘍	1	(0.2)	0	(0.0)
扁桃炎	1	(0.2)	1	(0.2)
トリコモナス症	0	(0.0)	1	(0.2)
腔カンジダ症	10	(2.4)	10	(2.4)
婦人科クラミジア感染	4	(1.0)	11	(2.6)
クラミジア感染	2	(0.5)	0	(0.0)
傷害、中毒および処置合併症	6	(1.4)	5	(1.2)
圧迫骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
顔面骨骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
足骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
手骨折	0	(0.0)	1	(0.2)
上腕骨骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
腎臓破裂	1	(0.2)	0	(0.0)
手首関節骨折	1	(0.2)	1	(0.2)
粉碎骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
靱帯損傷	1	(0.2)	0	(0.0)
上肢骨折	1	(0.2)	0	(0.0)
代謝および栄養障害	1	(0.2)	1	(0.2)
食欲不振	0	(0.0)	1	(0.2)
低カリウム血症	1	(0.2)	0	(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	(0.0)	1	(0.2)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	3	(0.7)	7	(1.7)
血管腫	0	(0.0)	1	(0.2)
黒子	0	(0.0)	1	(0.2)
卵巣新生物	3	(0.7)	5	(1.2)

2.7.3E付録: 7 既往歴を有する被験者数及びその割合 (PPE解析対象集団)

(027試験) (その3)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
神経系障害	4	(1.0)	4	(0.9)
自律神経失調	0	(0.0)	2	(0.5)
てんかん	1	(0.2)	0	(0.0)
顔面神経麻痺	0	(0.0)	1	(0.2)
片頭痛	2	(0.5)	0	(0.0)
もやもや病	0	(0.0)	1	(0.2)
緊張性頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)
精神障害	5	(1.2)	4	(0.9)
神経性過食症	1	(0.2)	0	(0.0)
うつ病	1	(0.2)	2	(0.5)
不眠症	2	(0.5)	1	(0.2)
神経症	1	(0.2)	0	(0.0)
不安障害	1	(0.2)	1	(0.2)
腎および尿路障害	3	(0.7)	4	(0.9)
尿管結石	0	(0.0)	3	(0.7)
ネフローゼ症候群	2	(0.5)	0	(0.0)
神経因性膀胱	1	(0.2)	0	(0.0)
腎障害	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	10	(2.4)	13	(3.1)
無月経	2	(0.5)	1	(0.2)
子宮頸部上皮異形成	0	(0.0)	1	(0.2)
機能性子宮出血	1	(0.2)	1	(0.2)
不規則月経	1	(0.2)	0	(0.0)
卵巣機能不全	1	(0.2)	3	(0.7)
子宮ポリープ	1	(0.2)	0	(0.0)
生殖器の炎症	3	(0.7)	6	(1.4)
出血性卵巣嚢胞	1	(0.2)	0	(0.0)
膣びらん	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	12	(2.9)	11	(2.6)
喘息	4	(1.0)	6	(1.4)
アレルギー性鼻炎	4	(1.0)	0	(0.0)
扁桃肥大	1	(0.2)	0	(0.0)
声帯肥厚	1	(0.2)	0	(0.0)
小児喘息	3	(0.7)	5	(1.2)
皮膚および皮下組織障害	8	(1.9)	11	(2.6)
ざ瘡	0	(0.0)	1	(0.2)
皮膚嚢腫	1	(0.2)	0	(0.0)
アレルギー性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.2)
アトピー性皮膚炎	2	(0.5)	1	(0.2)
湿疹	0	(0.0)	4	(0.9)
皮脂欠乏性湿疹	0	(0.0)	1	(0.2)
ヘノッホ・シェンライン紫斑病	1	(0.2)	0	(0.0)
多汗症	1	(0.2)	1	(0.2)
脂漏性皮膚炎	1	(0.2)	0	(0.0)
蕁麻疹	1	(0.2)	2	(0.5)
血管性紫斑病	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 7 既往歴を有する被験者数及びその割合 (PPE解析対象集団)

(027試験) (その4)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
外科および内科処置	14	(3.3)	12	(2.8)
人工流産	1	(0.2)	0	(0.0)
聴神経腫切除	0	(0.0)	1	(0.2)
虫垂切除	11	(2.6)	5	(1.2)
帝王切開	1	(0.2)	0	(0.0)
単径部ヘルニア修復	0	(0.0)	3	(0.7)
卵巣嚢腫摘出術	0	(0.0)	1	(0.2)
扁桃摘出	1	(0.2)	0	(0.0)
良性腫瘍切除	0	(0.0)	1	(0.2)
半月板手術	0	(0.0)	1	(0.2)
顎手術	0	(0.0)	1	(0.2)
同一被験者に複数の医学的事象が使用された場合、その事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				

2.7.3E 付録: 8 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合 (PPE 解析対象集団)

(027試験) (その1)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
合併症を有する被験者数	214	(51.1)	222	(52.6)
血液およびリンパ系障害	9	(2.1)	8	(1.9)
貧血	5	(1.2)	8	(1.9)
鉄欠乏性貧血	4	(1.0)	0	(0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	2	(0.5)	3	(0.7)
口唇口蓋裂	0	(0.0)	1	(0.2)
肝レンズ核変性症	0	(0.0)	1	(0.2)
心室中隔欠損症	0	(0.0)	1	(0.2)
シルバー・ラッセル症候群	1	(0.2)	0	(0.0)
股関節形成不全	1	(0.2)	0	(0.0)
耳および迷路障害	1	(0.2)	3	(0.7)
メニエール病	1	(0.2)	1	(0.2)
突発難聴	0	(0.0)	1	(0.2)
耳管障害	0	(0.0)	1	(0.2)
内分泌障害	1	(0.2)	2	(0.5)
高プロラクチン血症	0	(0.0)	1	(0.2)
甲状腺機能低下症	0	(0.0)	1	(0.2)
慢性甲状腺炎	0	(0.0)	1	(0.2)
自己免疫性甲状腺炎	1	(0.2)	0	(0.0)
眼障害	10	(2.4)	4	(0.9)
眼精疲労	1	(0.2)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)
アレルギー性結膜炎	7	(1.7)	3	(0.7)
眼乾燥	2	(0.5)	0	(0.0)
角膜炎	1	(0.2)	0	(0.0)
眼球乾燥	1	(0.2)	0	(0.0)
胃腸障害	10	(2.4)	14	(3.3)
潰瘍性大腸炎	1	(0.2)	0	(0.0)
便秘	2	(0.5)	4	(0.9)
胃潰瘍	0	(0.0)	1	(0.2)
胃炎	5	(1.2)	6	(1.4)
痔核	1	(0.2)	0	(0.0)
胃不快感	1	(0.2)	1	(0.2)
口内炎	0	(0.0)	1	(0.2)
埋伏歯	0	(0.0)	1	(0.2)
全身障害および投与局所様態	0	(0.0)	1	(0.2)
浮腫	0	(0.0)	1	(0.2)
肝胆道系障害	3	(0.7)	3	(0.7)
脂肪肝	0	(0.0)	1	(0.2)
高ビリルビン血症	3	(0.7)	2	(0.5)
免疫系障害	36	(8.6)	34	(8.1)
薬物過敏症	3	(0.7)	1	(0.2)
食物アレルギー	2	(0.5)	2	(0.5)
過敏症	0	(0.0)	1	(0.2)
季節性アレルギー	27	(6.4)	28	(6.6)
化学物質アレルギー	4	(1.0)	3	(0.7)

2.7.3E付録: 8 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合 (PPE解析対象集団)
(027試験) (その2)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
感染症および寄生虫症	88	(21.0)	93	(22.0)
バルトリン腺膿瘍	0	(0.0)	1	(0.2)
カンジダ症	0	(0.0)	1	(0.2)
子宮頸管炎	47	(11.2)	38	(9.0)
淋菌性子宮頸管炎	0	(0.0)	1	(0.2)
慢性副鼻腔炎	1	(0.2)	0	(0.0)
膀胱炎	2	(0.5)	3	(0.7)
齲齒	2	(0.5)	4	(0.9)
淋疾	2	(0.5)	3	(0.7)
単純ヘルペス	2	(0.5)	3	(0.7)
ヘルペス性角膜炎	0	(0.0)	1	(0.2)
爪白癬	0	(0.0)	2	(0.5)
鼻炎	0	(0.0)	1	(0.2)
卵管炎	1	(0.2)	1	(0.2)
扁桃炎	1	(0.2)	0	(0.0)
腔カンジダ症	25	(6.0)	28	(6.6)
トリコモナス性外陰部腔炎	0	(0.0)	1	(0.2)
婦人科クラミジア感染	3	(0.7)	7	(1.7)
クラミジア感染	7	(1.7)	10	(2.4)
傷害、中毒および処置合併症	0	(0.0)	1	(0.2)
関節脱臼	0	(0.0)	1	(0.2)
代謝および栄養障害	4	(1.0)	4	(0.9)
糖尿病	0	(0.0)	1	(0.2)
肥満	1	(0.2)	0	(0.0)
高脂血症	3	(0.7)	3	(0.7)
筋骨格系および結合組織障害	2	(0.5)	5	(1.2)
背部痛	0	(0.0)	1	(0.2)
ガングリオン	1	(0.2)	0	(0.0)
骨関節炎	0	(0.0)	1	(0.2)
顎関節症候群	1	(0.2)	1	(0.2)
腱鞘炎	0	(0.0)	1	(0.2)
椎間板突出	0	(0.0)	1	(0.2)
筋骨格硬直	0	(0.0)	1	(0.2)
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	12	(2.9)	6	(1.4)
乳腺線維腺腫	1	(0.2)	0	(0.0)
リンパ腫	1	(0.2)	0	(0.0)
メラノサイト性母斑	1	(0.2)	0	(0.0)
子宮平滑筋腫	2	(0.5)	3	(0.7)
卵巣新生物	7	(1.7)	3	(0.7)
神経系障害	16	(3.8)	24	(5.7)
自律神経失調	2	(0.5)	0	(0.0)
頭痛	8	(1.9)	16	(3.8)
片頭痛	4	(1.0)	6	(1.4)
重症筋無力症	0	(0.0)	1	(0.2)
末梢性ニューロパシー	1	(0.2)	1	(0.2)
緊張性頭痛	1	(0.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 8 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合 (PPE解析対象集団)

(027試験) (その3)

	V501群 (N=419)		プラセボ群 (N=422)	
	n	(%)	n	(%)
妊娠、産褥および周産期の状態	1	(0.2)	0	(0.0)
会陰裂傷	1	(0.2)	0	(0.0)
精神障害	7	(1.7)	9	(2.1)
境界性人格障害	0	(0.0)	2	(0.5)
うつ病	2	(0.5)	1	(0.2)
摂食障害	0	(0.0)	1	(0.2)
不眠症	1	(0.2)	4	(0.9)
パニック障害	1	(0.2)	0	(0.0)
社会恐怖症	1	(0.2)	0	(0.0)
ストレス	1	(0.2)	0	(0.0)
心身症	1	(0.2)	0	(0.0)
抑うつ症状	0	(0.0)	1	(0.2)
不安障害	0	(0.0)	1	(0.2)
生殖系および乳房障害	41	(9.8)	44	(10.4)
子宮頸管ポリープ	0	(0.0)	1	(0.2)
月経困難症	22	(5.3)	17	(4.0)
子宮内膜症	5	(1.2)	5	(1.2)
月経過多	1	(0.2)	1	(0.2)
不規則月経	6	(1.4)	7	(1.7)
不正子宮出血	1	(0.2)	0	(0.0)
卵巣機能不全	8	(1.9)	8	(1.9)
多嚢胞性卵巣	0	(0.0)	1	(0.2)
月経前症候群	0	(0.0)	1	(0.2)
子宮ポリープ	2	(0.5)	2	(0.5)
腺筋症	3	(0.7)	0	(0.0)
生殖器の炎症	0	(0.0)	2	(0.5)
膣びらん	0	(0.0)	1	(0.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25	(6.0)	26	(6.2)
喘息	4	(1.0)	1	(0.2)
咽喉頭疼痛	0	(0.0)	1	(0.2)
アレルギー性鼻炎	22	(5.3)	24	(5.7)
皮膚および皮下組織障害	32	(7.6)	35	(8.3)
ざ瘡	4	(1.0)	11	(2.6)
円形脱毛症	1	(0.2)	0	(0.0)
面皰	0	(0.0)	2	(0.5)
皮膚嚢腫	0	(0.0)	1	(0.2)
アレルギー性皮膚炎	7	(1.7)	6	(1.4)
アトピー性皮膚炎	17	(4.1)	11	(2.6)
接触性皮膚炎	1	(0.2)	1	(0.2)
湿疹	3	(0.7)	1	(0.2)
光線過敏性反応	0	(0.0)	1	(0.2)
そう痒症	0	(0.0)	1	(0.2)
脂漏性皮膚炎	0	(0.0)	1	(0.2)
蕁麻疹	1	(0.2)	4	(0.9)
慢性蕁麻疹	0	(0.0)	1	(0.2)
同一被験者に複数の医学的事象が使用された場合、その事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				

2.7.3E 付録: 9 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率

(MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染	424	3	762.1	0.4	429	23	748.6	3.1	87.2	(57.6, 97.5)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染	404	2	727.1	0.3	381	6	678.8	0.9	68.9	(-74.0, 96.9)	0.1231
HPV 6-Related Endpoints	404	2	727.6	0.3	381	6	679.3	0.9	68.9	(-74.1, 96.9)	0.1232
HPV 11-Related Endpoints	404	0	729.6	0.0	380	0	681.7	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染	420	1	756.2	0.1	423	18	743.1	2.4	94.5	(65.4, 99.9)	< 0.001
HPV 16-Related Endpoints	374	0	675.0	0.0	381	11	676.4	1.6	100.0	(60.1, 100.0)	< 0.001
HPV 18-Related Endpoints	408	1	737.0	0.1	402	7	715.1	1.0	86.1	(-7.9, 99.7)	0.0320

[†] MITT-1(Modified Intention to Treat-1)解析対象集団は、3回の接種を受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の持続感染の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-1解析対象集団における持続感染は、HPV6, 11, 16, 18のうちの同一の HPV 型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理パネルにより当該の HPV 型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体において PCR 陽性であることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率

(MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染	441	3	1,019.5	0.3	445	37	978.7	3.8	92.2	(75.4, 98.5)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染	418	2	969.1	0.2	405	12	913.5	1.3	84.3	(29.4, 98.3)	0.0047
HPV 6-Related Endpoints	418	2	969.6	0.2	405	12	914.0	1.3	84.3	(29.4, 98.3)	0.0047
HPV 11-Related Endpoints	418	0	971.6	0.0	405	0	926.4	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染	437	1	1,010.7	0.1	441	27	982.8	2.7	96.4	(78.1, 99.9)	< 0.001
HPV 16-Related Endpoints	386	0	898.6	0.0	403	18	909.6	2.0	100.0	(77.0, 100.0)	< 0.001
HPV 18-Related Endpoints	423	1	981.5	0.1	422	11	956.2	1.2	91.1	(39.1, 99.8)	0.0028

[†] MITT-2 (Modified Intention to Treat-2) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当する HPV 型について Day1 の血清抗体反応が陰性で PCR が陰性、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の持続感染の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-2解析対象集団における持続感染は、HPV6, 11, 16, 18のうちの同一の HPV 型について、Day1後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理パネルにより当該の HPV 型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体において PCR 陽性であることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 11 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の HPV 型別の発生率

(MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染	464	27	1,033.3	2.6	463	63	981.6	6.4	59.3	(35.1, 75.1)	< 0.001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染	464	5	1,069.5	0.5	463	17	1,040.9	1.6	71.4	(19.2, 91.7)	0.0071
HPV 6-Related Endpoints	464	4	1,071.7	0.4	463	17	1,041.4	1.6	77.1	(29.9, 94.4)	0.0030
HPV 11-Related Endpoints	464	1	1,074.0	0.1	463	1	1,060.1	0.1	1.3	(-7647.8, 98.7)	0.7467
HPV 16型及び18型に関連した持続感染	464	23	1,037.4	2.2	463	50	999.4	5.0	55.7	(26.0, 74.2)	< 0.001
HPV 16-Related Endpoints	464	18	1,044.4	1.7	463	36	1,016.8	3.5	51.3	(12.0, 74.0)	0.0076
HPV 18-Related Endpoints	464	5	1,069.3	0.5	463	18	1,039.0	1.7	73.0	(24.6, 92.2)	0.0044

[†] MITT-3 (Modified Intention to Treat-3) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の持続感染の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-3解析対象集団における持続感染は、HPV6, 11, 16, 18のうちの同一の HPV 型について、Day1後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理パネルにより当該の HPV 型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体において PCR 陽性であることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 12 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI ^{§a}	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患	419	0	780.8	0.0	422	5	789.6	0.6	100.0	(-10.4, 100.0)	0.0321
HPV 6型及び11型に関連した生殖器疾患	400	0	746.0	0.0	376	1	703.2	0.1	100.0	(-3576.3, 100.0)	0.4852
HPV 6-Related Endpoints	400	0	746.0	0.0	376	1	703.2	0.1	100.0	(-3576.3, 100.0)	0.4852
HPV 11-Related Endpoints	400	0	746.0	0.0	376	0	704.0	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した生殖器疾患	415	0	773.3	0.0	417	4	780.4	0.5	100.0	(-52.9, 100.0)	0.0637
HPV 16-Related Endpoints	371	0	689.5	0.0	378	3	706.4	0.4	100.0	(-147.9, 100.0)	0.1296
HPV 18-Related Endpoints	403	0	751.9	0.0	396	1	743.0	0.1	100.0	(-3754.0, 100.0)	0.4970
[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 PPE 解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理審査委員会により CIN、AIS、VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、子宮頸癌、陰癌、外陰癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型、18型のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数。 CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia、VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ、CI = 信頼区間											

2.7.3E 付録: 13 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率

(MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント発 生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患	425	0	790.9	0.0	431	5	804.2	0.6	100.0	(-11.0, 100.0)	0.0326
HPV 6型及び11型に関連した生殖器疾患	405	0	754.7	0.0	383	1	714.3	0.1	100.0	(-3591.2, 100.0)	0.4863
HPV 6-Related Endpoints	405	0	754.7	0.0	383	1	714.3	0.1	100.0	(-3591.2, 100.0)	0.4863
HPV 11-Related Endpoints	405	0	754.7	0.0	383	0	715.1	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した生殖器疾患	421	0	783.4	0.0	426	4	795.1	0.5	100.0	(-53.7, 100.0)	0.0644
HPV 16-Related Endpoints	375	0	696.3	0.0	383	3	714.2	0.4	100.0	(-148.2, 100.0)	0.1298
HPV 18-Related Endpoints	409	0	762.0	0.0	405	1	757.7	0.1	100.0	(-3778.0, 100.0)	0.4986

[†] MITT-1(Modified Intention to Treat-1)解析対象集団は、3回の接種を受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-1解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, VIN, VaIN, external genital warts, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 14 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率

(MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント発 生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患	444	0	1,053.5	0.0	446	8	1,055.5	0.8	100.0	(41.3, 100.0)	0.0039
HPV 6型及び11型に関連した生殖器疾患	420	0	1,001.6	0.0	406	3	960.0	0.3	100.0	(-132.0, 100.0)	0.1172
HPV 6-Related Endpoints	420	0	1,001.6	0.0	406	3	960.0	0.3	100.0	(-132.0, 100.0)	0.1172
HPV 11-Related Endpoints	420	0	1,001.6	0.0	406	0	964.3	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した生殖器疾患	440	0	1,043.1	0.0	442	5	1,049.6	0.5	100.0	(-9.8, 100.0)	0.0317
HPV 16-Related Endpoints	389	0	924.5	0.0	404	4	960.8	0.4	100.0	(-57.4, 100.0)	0.0675
HPV 18-Related Endpoints	426	0	1,011.6	0.0	423	1	1,008.0	0.1	100.0	(-3786.0, 100.0)	0.4991

[†] MITT-2 (Modified Intention to Treat-2) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当する HPV 型について Day1 の血清抗体反応が陰性で PCR が陰性、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1 後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501 群の生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-2解析対象集団における生殖器疾患は、Day1後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, VIN, VaIN, external genital warts, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 15 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患の HPV 型別の発生率

(MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント発 生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した生殖器疾患	467	8	1,092.7	0.7	464	18	1,083.8	1.7	55.9	(-6.5, 83.4)	0.0361
HPV 6型及び11型に関連した生殖器疾患	467	1	1,105.1	0.1	464	4	1,100.6	0.4	75.1	(-151.6, 99.5)	0.1862
HPV 6-Related Endpoints	467	0	1,106.7	0.0	464	4	1,100.6	0.4	100.0	(-50.6, 100.0)	0.0618
HPV 11-Related Endpoints	467	1	1,105.1	0.1	464	0	1,105.7	0.0	NA	NA	1.0000
HPV 16型及び18型に関連した生殖器疾患	467	7	1,094.3	0.6	464	14	1,089.0	1.3	50.2	(-31.7, 83.0)	0.0927
HPV 16-Related Endpoints	467	6	1,096.0	0.5	464	12	1,091.4	1.1	50.2	(-43.3, 84.7)	0.1172
HPV 18-Related Endpoints	467	1	1,105.1	0.1	464	3	1,101.1	0.3	66.8	(-313.6, 99.4)	0.3111

[†] MITT-3 (Modified Intention to Treat-3) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

MITT-3解析対象集団における生殖器疾患は、Day1後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, VIN, VaIN, external genital warts, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 16 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95% CI ^{§a}	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
CIN 1	419	0	757.1	0.0	421	4	758.7	0.5	100.0	(-51.8, 100.0)	0.0628
CIN 2	419	0	757.1	0.0	421	1	758.2	0.1	100.0	(-3805.6, 100.0)	0.5004

[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||} V501に関連する HPV 型に関連した CIN (子宮頸部上皮内腫瘍) とは、V501に関連する HPV 型の DNA が病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって CIN と診断された細胞組織検体と定義する。適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。

n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法

2.7.3E 付録: 17 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI [†]	P 値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1	419	0	757.1	0.0	421	4	758.7	0.5	100.0	(-51.8, 100.0)	0.0628
HPV 6型	400	0	722.7	0.0	375	1	676.7	0.1	100.0	(-3551.9, 100.0)	0.4836
HPV 11型	400	0	722.7	0.0	375	0	676.7	0.0	NA	NA	
HPV 16型	371	0	670.6	0.0	377	2	680.7	0.3	100.0	(-440.5, 100.0)	0.2538
HPV 18型	403	0	729.5	0.0	395	1	713.8	0.1	100.0	(-3716.4, 100.0)	0.4946
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2	419	0	757.1	0.0	421	1	758.2	0.1	100.0	(-3805.6, 100.0)	0.5004
HPV 6型	400	0	722.7	0.0	375	0	676.7	0.0	NA	NA	
HPV 11型	400	0	722.7	0.0	375	0	676.7	0.0	NA	NA	
HPV 16型	371	0	670.6	0.0	377	1	679.9	0.1	100.0	(-3854.1, 100.0)	0.5034
HPV 18型	403	0	729.5	0.0	395	0	714.1	0.0	NA	NA	

[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当する HPV 型について Day1 の血清抗体反応が陰性、Day1 から Month7 までの PCR が陰性で、Month7 後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7 後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||} V501に関連する HPV 型に関連した CIN (子宮頸部上皮内腫瘍) とは、V501に関連する HPV 型の DNA が病変から得られた細胞組織から検出され、病理審査委員会によって CIN と診断された細胞組織検体と定義する。適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。

n=解析対象例数、CI= 信頼区間、DNA=デオキシリボ核酸、HPV= ヒトパピローマウイルス、PCR= ポリメラーゼ連鎖反応法。

2.7.3E 付録: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率

(MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
CIN1	425	0	767.1	0.0	428	4	770.1	0.5	100.0	(-52.1, 100.0)	0.0630
CIN2	425	0	767.1	0.0	428	1	769.6	0.1	100.0	(-3812.6, 100.0)	0.5008

[†] MITT-1(Modified Intention to Treat-1)解析対象集団は、3回の接種を受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。
[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。
[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。
^{||} MITT-1解析対象集団における子宮頸部病変は、Month7後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, cervical cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。
 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。
 n = 各解析に含まれる被験者数。
 CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 19 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率

(MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1	425	0	767.1	0.0	428	4	770.1	0.5	100.0	(-52.1, 100.0)	0.0630
HPV 6型	405	0	731.4	0.0	380	1	684.6	0.1	100.0	(-3550.2, 100.0)	0.4835
HPV 11型	405	0	731.4	0.0	380	0	684.6	0.0	NA	NA	
HPV 16型	375	0	677.4	0.0	381	2	686.9	0.3	100.0	(-440.0, 100.0)	0.2535
HPV 18型	409	0	739.5	0.0	402	1	725.2	0.1	100.0	(-3724.8, 100.0)	0.4951
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 2	425	0	767.1	0.0	428	1	769.6	0.1	100.0	(-3812.6, 100.0)	0.5008
HPV 6型	405	0	731.4	0.0	380	0	684.6	0.0	NA	NA	
HPV 11型	405	0	731.4	0.0	380	0	684.6	0.0	NA	NA	
HPV 16型	375	0	677.4	0.0	381	1	686.1	0.1	100.0	(-3850.2, 100.0)	0.5032
HPV 18型	409	0	739.5	0.0	402	0	725.5	0.0	NA	NA	

[†] MITT-1(Modified Intention to Treat-1)解析対象集団は、3回の接種を受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合をワクチン有効率とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||} MITT-1解析対象集団における子宮頸部病変は、Month7後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, cervical cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 20 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率

(MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
CIN1	441	0	1,024.5	0.0	446	7	1,022.0	0.7	100.0	(30.8, 100.0)	0.0077
CIN2	441	0	1,024.5	0.0	446	2	1,023.2	0.2	100.0	(-431.8, 100.0)	0.2497
CIN3	441	0	1,024.5	0.0	446	0	1,024.9	0.0	NA	NA	

[†] MITT-2 (Modified Intention to Treat-2) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性でPCRが陰性、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||} MITT-2解析対象集団における子宮頸部病変は、Day 1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS及び子宮頸癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。

適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。

n=解析対象例数、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ。

2.7.3E 付録: 21 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率

(MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連したCIN 1	441	0	1,024.5	0.0	446	7	1,022.0	0.7	100.0	(30.8, 100.0)	0.0077
HPV 6型	418	0	973.4	0.0	406	3	928.0	0.3	100.0	(-130.7, 100.0)	0.1163
HPV 11型	418	0	973.4	0.0	406	0	930.3	0.0	NA	NA	
HPV 16型	386	0	900.9	0.0	404	3	930.8	0.3	100.0	(-150.0, 100.0)	0.1312
HPV 18型	423	0	984.0	0.0	423	1	973.1	0.1	100.0	(-3756.6, 100.0)	0.4972
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連したCIN 2	441	0	1,024.5	0.0	446	2	1,023.2	0.2	100.0	(-431.8, 100.0)	0.2497
HPV 6型	418	0	973.4	0.0	406	0	930.3	0.0	NA	NA	
HPV 11型	418	0	973.4	0.0	406	0	930.3	0.0	NA	NA	
HPV 16型	386	0	900.9	0.0	404	2	929.6	0.2	100.0	(-449.4, 100.0)	0.2579
HPV 18型	423	0	984.0	0.0	423	0	973.3	0.0	NA	NA	
HPV 6型、11型、16型及び18 型に関連したCIN 3	441	0	1,024.5	0.0	446	0	1,024.9	0.0	NA	NA	
HPV 6型	418	0	973.4	0.0	406	0	930.3	0.0	NA	NA	
HPV 11型	418	0	973.4	0.0	406	0	930.3	0.0	NA	NA	
HPV 16型	386	0	900.9	0.0	404	0	931.2	0.0	NA	NA	
HPV 18型	423	0	984.0	0.0	423	0	973.3	0.0	NA	NA	

[†] MITT-2 (Modified Intention to Treat-2) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性でPCRが陰性、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||} MITT-2解析対象集団における子宮頸部病変は、Day 1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS及び子宮頸癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。

適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。

n = 解析対象例数、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ。

2.7.3E 付録: 22 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の重症度別の発生率

(MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
CIN1	464	5	1,070.9	0.5	464	11	1,059.9	1.0	55.0	(-40.4, 87.7)	0.1013
CIN2	464	3	1,074.0	0.3	464	8	1,059.8	0.8	63.0	(-54.2, 93.7)	0.1090
CIN3	464	3	1,076.7	0.3	464	6	1,064.1	0.6	50.6	(-131.4, 92.0)	0.2481
ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)	464	0	1,077.8	0.0	464	2	1,064.5	0.2	100.0	(-425.9, 100.0)	0.2469

[†]MITT-3 (Modified Intention to Treat-3) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡]V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§]片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||}MITT-3解析対象集団における子宮頸部病変は、Day 1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS及び子宮頸癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。

適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。

n = 解析対象例数、CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia、AIS = Adenocarcinoma in situ。

2.7.3E 付録: 23 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部病変の HPV 型別の発生率

(MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95%CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)			
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1	464	5	1,070.9	0.5	464	11	1,059.9	1.0	55.0	(-40.4, 87.7)	0.1013
HPV 6型	464	0	1,077.8	0.0	464	3	1,062.7	0.3	100.0	(-138.6, 100.0)	0.1224
HPV 11型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 16型	464	4	1,071.3	0.4	464	5	1,064.5	0.5	20.5	(-269.3, 84.2)	0.4961
HPV 18型	464	1	1,077.4	0.1	464	3	1,062.5	0.3	67.1	(-309.4, 99.4)	0.3073
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 2	464	3	1,074.0	0.3	464	8	1,059.8	0.8	63.0	(-54.2, 93.7)	0.1090
HPV 6型	464	0	1,077.8	0.0	464	1	1,064.1	0.1	100.0	(-3750.6, 100.0)	0.4968
HPV 11型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 16型	464	3	1,074.0	0.3	464	7	1,060.7	0.7	57.7	(-85.4, 92.9)	0.1668
HPV 18型	464	0	1,077.8	0.0	464	1	1,064.5	0.1	100.0	(-3752.1, 100.0)	0.4969
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 3	464	3	1,076.7	0.3	464	6	1,064.1	0.6	50.6	(-131.4, 92.0)	0.2481
HPV 6型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 11型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 16型	464	3	1,076.7	0.3	464	5	1,064.1	0.5	40.7	(-204.8, 90.8)	0.3568
HPV 18型	464	0	1,077.8	0.0	464	1	1,064.9	0.1	100.0	(-3753.6, 100.0)	0.4970
Adenocarcinoma in situ (AIS)	464	0	1,077.8	0.0	464	2	1,064.5	0.2	100.0	(-425.9, 100.0)	0.2469
HPV 6型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 11型	464	0	1,077.8	0.0	464	0	1,064.9	0.0	NA	NA	
HPV 16型	464	0	1,077.8	0.0	464	2	1,064.5	0.2	100.0	(-425.9, 100.0)	0.2469
HPV 18型	464	0	1,077.8	0.0	464	1	1,064.5	0.1	100.0	(-3752.1, 100.0)	0.4969

[†]MITT-3 (Modified Intention to Treat-3) 解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day1後にイベントのカウントを開始した。

[‡]V501群の子宮頸部病変の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§]片側p値が0.025未満となることは予防効果の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

^{||}MITT-3解析対象集団における子宮頸部病変は、Day 1後の時点において、病理審査委員会によりCIN、AIS及び子宮頸癌のいずれかと診断され、HPV 6型、11型、16型及び18型のいずれかのPCRが陽性となることと定義する。適切な各評価項目カテゴリーにおいて、被験者は1回計数された。同一の被験者が別のカテゴリーに含まれることがある。n=解析対象例数、CI= 信頼区間、HPV= ヒトパピローマウイルス、PCR= ポリメラーゼ連鎖反応。CIN= Cervical intraepithelial neoplasia、AIS= Adenocarcinoma in situ。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 24 Pap テスト異常の発生率 (PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ASC-US又はそれ以上	320	46	548.1	8.4	296	51	496.2	10.3	18.3	(-24.1, 46.4)	0.1849
ASC-US +HPVプローブ陽性 又はそれ以上	320	21	568.1	3.7	296	28	518.9	5.4	31.5	(-25.0, 63.0)	0.1200
LSIL 又はそれ以上	320	21	568.1	3.7	296	27	519.5	5.2	28.9	(-30.6, 61.8)	0.1509
HSIL 又はそれ以上	320	1	583.6	0.2	296	2	536.7	0.4	54.0	(-783.3, 99.2)	0.4686
[†] 本解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、Day 1からMonth7までのPCRが陰性、Day 1からMonth7までのPapテスト結果が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。 ASC-US=Atypical squamous cells-undetermined significance; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; CI = 信頼区間。											

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 25 Pap テスト異常の発生率 (MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ASC-US又はそれ以上	323	48	550.9	8.7	300	51	502.4	10.2	14.2	(-29.9, 43.4)	0.2545
ASC-US +HPVプローブ陽性 又はそれ以上	323	22	571.9	3.8	300	28	525.1	5.3	27.9	(-30.8, 60.7)	0.1564
LSIL 又はそれ以上	323	22	571.9	3.8	300	27	525.7	5.1	25.1	(-36.6, 59.3)	0.1930
HSIL 又はそれ以上	323	1	588.6	0.2	300	2	542.9	0.4	53.9	(-785.8, 99.2)	0.4697
[†] 本解析対象集団は、3回の接種を受け、該当するHPV型についてDay 1の血清抗体反応が陰性、Day 1からMonth7までのPCRが陰性、Day 1からMonth7までのPapテスト結果が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。 ASC-US=Atypical squamous cells-undetermined significance; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; CI = 信頼区間。											

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 26 Pap テスト異常の発生率 (MITT-2解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ASC-US又はそれ以上	415	93	874.8	10.6	399	85	836.2	10.2	-4.6	(-42.0, 22.9)	0.6455
ASC-US +HPVプローブ陽性 又はそれ以上	415	49	925.4	5.3	399	52	877.7	5.9	10.6	(-34.7, 40.8)	0.3209
LSIL 又はそれ以上	415	48	926.9	5.2	399	51	878.3	5.8	10.8	(-35.0, 41.1)	0.3195
HSIL 又はそれ以上	415	1	976.4	0.1	399	1	922.4	0.1	5.5	(-7315.2, 98.8)	0.7356
[†] 本解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当するHPV型についてDay1の血清抗体反応が陰性、PCRが陰性、Day 1のPap検査結果が陰性で、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day 1後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。 ASC-US=Atypical squamous cells-undetermined significance; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; CI = 信頼区間。											

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 27 Pap テスト異常の発生率 (MITT-3解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ASC-US又はそれ以上	464	124	932.0	13.3	464	132	920.3	14.3	7.2	(-19.4, 28.0)	0.2951
ASC-US +HPVプローブ陽性 又はそれ以上	464	73	996.7	7.3	464	88	976.0	9.0	18.8	(-12.1, 41.3)	0.1081
LSIL 又はそれ以上	464	72	999.1	7.2	464	87	977.8	8.9	19.0	(-12.0, 41.6)	0.1063
HSIL 又はそれ以上	464	5	1,076.6	0.5	464	7	1,060.6	0.7	29.6	(-157.5, 82.4)	0.3771
[†] 本解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者被験者から構成される。Day 1後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。 ASC-US=Atypical squamous cells-undetermined significance; LSIL = Low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL = High-grade squamous intraepithelial lesion; CI = 信頼区間。											

2.7.3E 付録: 28 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率（PPE 解析対象集団[†]）（027試験）

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
すべての処置	320	32	595.2	5.4	297	38	554.4	6.9	21.6	(-28.9, 52.6)	0.1854
すべての外部生殖器の処 置	320	0	592.9	0.0	296	0	548.0	0.0	NA	NA	
すべての子宮頸部の処置	320	32	565.5	5.7	297	38	515.2	7.4	23.3	(-26.1, 53.6)	0.1616
コルポスコピー	320	31	566.0	5.5	297	37	516.7	7.2	23.5	(-26.7, 54.1)	0.1629
子宮頸部生検	320	30	565.1	5.3	297	36	517.3	7.0	23.7	(-27.4, 54.6)	0.1647
根治治療	320	3	584.3	0.5	297	8	540.3	1.5	65.3	(-44.5, 94.1)	0.0900
[†] 本解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当するHPV型についてDay 1の血清抗体反応が陰性、Day 1からMonth7までのPCRが陰性、Day 1からMonth7のPapテスト結果が正常、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、CI = 信頼区間。											

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 29 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率 (MITT-1解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
すべての処置	323	33	600.2	5.5	301	38	560.6	6.8	18.9	(-32.8, 50.7)	0.2228
すべての外部生殖器の処 置	323	0	597.7	0.0	300	0	554.2	0.0	NA	NA	
すべての子宮頸部の処置	323	33	569.5	5.8	301	38	521.4	7.3	20.5	(-30.2, 51.7)	0.1985
コルポスコピー	323	32	570.0	5.6	301	37	522.9	7.1	20.7	(-30.9, 52.1)	0.2004
子宮頸部生検	323	31	569.1	5.4	301	36	523.5	6.9	20.8	(-31.7, 52.6)	0.2029
根治治療	323	3	589.3	0.5	301	8	546.5	1.5	65.2	(-44.9, 94.1)	0.0908
[†] 本解析対象集団は、3回の接種を受け、該当するHPV型についてDay 1の血清抗体反応が陰性、Day1からMonth7までのPCRが陰性、Day 1からMonth7のPapテスト結果が正常、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、CI = 信頼区間。											

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 30 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率（MITT-2解析対象集団[†]）（027試験）

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
すべての処置	418	72	993.0	7.3	399	71	941.3	7.5	3.9	(-35.4, 31.7)	0.4393
すべての外部生殖器の 処置	418	1	985.8	0.1	399	2	934.4	0.2	52.6	(-810.4, 99.2)	0.4800
すべての子宮頸部の処 置	415	71	915.7	7.8	399	71	863.7	8.2	5.7	(-33.0, 33.1)	0.3956
コルポスコピー	415	70	917.0	7.6	399	70	865.2	8.1	5.7	(-33.3, 33.2)	0.3973
子宮頸部生検	415	67	917.9	7.3	399	68	867.4	7.8	6.9	(-32.4, 34.6)	0.3709
根治治療	415	7	977.1	0.7	399	14	923.6	1.5	52.7	(-25.1, 83.9)	0.0746
[†] 本解析対象集団は、1回以上の接種を受け、該当するHPV型についてDay 1の血清抗体反応が陰性でPCRが陰性、Day 1のパップ検査結果が正常で、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day 1後にイベントのカウントを開始した。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、CI = 信頼区間。											

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 31 子宮頸部病変及び性器周辺部病変に対する処置の実施率（MITT-3解析対象集団[†]）（027試験）

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 (%)	95%CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
すべての処置	467	112	1,095.1	10.2	464	125	1,085.4	11.5	11.2	(-15.5, 31.8)	0.1983
すべての外部生殖器の処置	467	2	1,084.5	0.2	464	3	1,070.7	0.3	34.2	(-474.6, 94.5)	0.4940
すべての子宮頸部の処置	464	111	944.6	11.8	464	125	904.9	13.8	14.9	(-10.7, 34.7)	0.1198
コルポスコピー	464	110	946.0	11.6	464	124	906.4	13.7	15.0	(-10.8, 34.8)	0.1196
子宮頸部生検	464	100	960.1	10.4	464	118	921.2	12.8	18.7	(-7.0, 38.3)	0.0724
根治治療	464	13	1,077.8	1.2	464	28	1,067.6	2.6	54.0	(8.2, 78.1)	0.0127
[†] 本解析対象集団は、1回以上の接種を受け、初回接種後1ヵ月以降に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Day 1後にイベントのカウントを開始した。 n = 各解析に含まれる被験者数、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、CI = 信頼区間。											

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3E 臨床的有効性 日本一子宮頸癌

2.7.3E 付録: 32 過去の性交渉相手の数別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する有効性

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験) (その1)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95% CI	P値 [§]
	n	イベント発 生例数	観察 人年	発生率 (／100人 年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
性交渉の相手の数：0人											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 6型	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 11型	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 16型	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
HPV 18型	24	0	44.3	0.0	18	0	33.8	0.0	NA	NA	
性交渉の相手の数：1人											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	75	0	140.6	0.0	68	1	125.6	0.8	100.0	(-3384.4, 100.0)	0.4719
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	73	0	136.8	0.0	68	0	126.6	0.0	NA	NA	
HPV 6型	73	0	136.8	0.0	68	0	126.6	0.0	NA	NA	
HPV 11型	73	0	136.8	0.0	68	0	126.6	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	75	0	140.6	0.0	68	1	125.6	0.8	100.0	(-3384.4, 100.0)	0.4719
HPV 16型	73	0	136.9	0.0	65	1	120.2	0.8	100.0	(-3323.1, 100.0)	0.4674
HPV 18型	74	0	138.8	0.0	68	0	126.6	0.0	NA	NA	
性交渉の相手の数：2人											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	88	1	163.0	0.6	80	6	142.0	4.2	85.5	(-19.7, 99.7)	0.0428
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	84	0	157.6	0.0	73	2	133.0	1.5	100.0	(-349.5, 100.0)	0.2095
HPV 6型	84	0	157.6	0.0	73	2	133.0	1.5	100.0	(-349.5, 100.0)	0.2095
HPV 11型	84	0	157.6	0.0	73	0	134.0	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	88	1	163.0	0.6	80	4	143.0	2.8	78.1	(-121.6, 99.6)	0.1493
HPV 16型	82	0	153.2	0.0	78	2	142.1	1.4	100.0	(-393.8, 100.0)	0.2315
HPV 18型	83	1	153.3	0.7	74	2	133.6	1.5	56.4	(-736.8, 99.3)	0.4485

2.7.3 臨床的有効性— 子宮頸癌

2.7.3E付録: 32 過去の性交渉相手の数別のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する有効性
(PPE解析対象集団[†]) (その2)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95% CI	P値 [§]
	n	イベント発 生例数	観察 人年	発生率 (／100人 年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100人年)			
性交渉の相手の数：3人											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	125	1	232.8	0.4	112	4	207.8	1.9	77.7	(-125.5, 99.5)	0.1540
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	120	1	223.6	0.4	103	3	191.5	1.6	71.4	(-255.6, 99.5)	0.2569
HPV 6型	120	1	223.6	0.4	103	3	191.5	1.6	71.4	(-255.6, 99.5)	0.2569
HPV 11型	120	0	225.0	0.0	103	0	194.4	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	123	0	230.5	0.0	110	2	205.6	1.0	100.0	(-374.8, 100.0)	0.2222
HPV 16型	105	0	195.4	0.0	100	0	188.3	0.0	NA	NA	
HPV 18型	119	0	224.1	0.0	105	2	196.1	1.0	100.0	(-365.8, 100.0)	0.2177
性交渉の相手の数：4人											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	107	1	195.7	0.5	144	13	259.9	5.0	89.8	(32.0, 99.8)	0.0045
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	99	1	180.7	0.6	114	2	213.6	0.9	40.9	(-1035.4, 99.0)	0.5625
HPV 6型	99	1	180.7	0.6	114	2	213.6	0.9	40.9	(-1035.4, 99.0)	0.5625
HPV 11型	99	0	182.2	0.0	114	0	215.2	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	105	0	193.4	0.0	141	11	255.9	4.3	100.0	(47.3, 100.0)	0.0020
HPV 16型	87	0	159.6	0.0	117	8	213.6	3.7	100.0	(21.6, 100.0)	0.0115
HPV 18型	103	0	189.9	0.0	131	3	244.8	1.2	100.0	(-212.0, 100.0)	0.1786
[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。 [‡] V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。 [§] 片側 p 値が0.025未満となることはワクチン有効率の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。 PPE 解析対象集団における持続感染は、HPV6, 11, 16, 18のうちの同一の HPV 型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理パネルにより当該の HPV 型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体において PCR 陽性であることと定義する。 PPE 解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, VIN, VaIN, external genital warts, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。 被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。 n = 各解析に含まれる被験者数。 CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間											

2.7.3E 付録: 33 Day 1でのPap検査結果別のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患に対する有効性

(PPE 解析対象集団[†]) (027試験)

評価項目	V501群				プラセボ群				予防効果 [‡] (%)	95% CI	P値 [§]
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (/100人年)			
Papテスト正常											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	384	2	712.0	0.3	368	19	673.2	2.8	90.0	(58.7, 98.9)	<.0001
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	367	1	682.2	0.1	333	6	619.6	1.0	84.9	(-24.8, 99.7)	0.0482
HPV 6型	367	1	682.2	0.1	333	6	619.6	1.0	84.9	(-24.8, 99.7)	0.0482
HPV 11型	367	0	683.7	0.0	333	0	624.2	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	380	1	706.0	0.1	364	14	669.1	2.1	93.2	(55.5, 99.8)	0.0003
HPV 16型	349	0	648.4	0.0	335	8	620.2	1.3	100.0	(44.0, 100.0)	0.0033
HPV 18型	371	1	689.0	0.1	349	6	648.7	0.9	84.3	(-29.3, 99.7)	0.0532
Papテスト異常											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	32	1	58.6	1.7	50	5	88.4	5.7	69.9	(-169.3, 99.4)	0.2350
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	30	1	55.0	1.8	39	1	71.3	1.4	-29.7	(-10078.9, 98.3)	0.8104
HPV 6型	30	1	55.0	1.8	39	1	71.3	1.4	-29.7	(-10078.9, 98.3)	0.8104
HPV 11型	30	0	56.5	0.0	39	0	72.2	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	32	0	60.2	0.0	50	4	89.2	4.5	100.0	(-124.6, 100.0)	0.1272
HPV 16型	19	0	35.3	0.0	40	3	72.2	4.2	100.0	(-394.5, 100.0)	0.3027
HPV 18型	29	0	55.7	0.0	44	1	80.7	1.2	100.0	(-5551.1, 100.0)	0.5917
Papテスト結果なし (Unsatisfactory)											
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	3	0	5.8	0.0	4	0	7.6	0.0	NA	NA	
HPV 6型及び11型に関連した持続感染及び生殖器疾患	3	0	5.8	0.0	4	0	7.6	0.0	NA	NA	
HPV 6型	3	0	5.8	0.0	4	0	7.6	0.0	NA	NA	
HPV 11型	3	0	5.8	0.0	4	0	7.6	0.0	NA	NA	
HPV 16型及び18型に関連した持続感染及び生殖器疾患	3	0	5.8	0.0	3	0	5.5	0.0	NA	NA	
HPV 16型	3	0	5.8	0.0	3	0	5.5	0.0	NA	NA	
HPV 18型	3	0	5.8	0.0	3	0	5.5	0.0	NA	NA	

[†] PPE (Per Protocol Efficacy) 解析対象集団は、有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種を1年以内に受け、該当する HPV 型について Day1の血清抗体反応が陰性、Day1から Month7までの PCR が陰性で、Month7後に1つ以上の来院データを有する被験者から構成される。Month7後にイベントのカウントを開始した。

[‡] V501群の持続感染もしくは生殖器疾患の発生率の、プラセボ群の発生率に対する減少割合を予防効果とした。

[§] 片側 p 値が0.025未満となることはワクチン有効率の信頼下限が0%より大きいことと同値であり、当該の評価項目における有効性が示されることとなる。

PPE 解析対象集団における持続感染は、HPV6, 11, 16, 18のうちの同一の HPV 型について、Month7後の2つ以上の連続した来院時（生検検体が病理パネルにより当該の HPV 型に関する生殖器疾患と診断されない限り、少なくとも4ヵ月以上の間隔を必要とする）に採取されたスワブもしくは生検検体において PCR 陽性であることと定義する。

PPE 解析対象集団における生殖器疾患は、Month7後の時点において、病理パネルにより CIN, AIS, VIN, VaIN, external genital warts, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer のいずれかと診断され、HPV6, 11, 16, 18のいずれかの PCR が陽性となることと定義する。

被験者は各評価項目において1回のみカウントされる。

n = 各解析に含まれる被験者数。

CIN = Cervical intraepithelial neoplasia; VaIN = Vaginal intraepithelial neoplasia; VIN = Vulvar intraepithelial neoplasia; AIS = Adenocarcinoma in situ; CI = 信頼区間

2.7.3E 付録: 34 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（無作為化された被験者集団）（028試験）（その1）

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
前治療薬を受けた被験者数	18	(22.0)	6	(24.0)
解熱鎮痛消炎剤	1	(1.2)	1	(4.0)
ロキソプロフェンナトリウム	1	(1.2)	1	(4.0)
総合感冒剤	1	(1.2)	1	(4.0)
非ピリン系感冒剤 (4)	1	(1.2)	1	(4.0)
眼科用剤	4	(4.9)	0	(0.0)
ペミロラストカリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸レボカバステチン	3	(3.7)	0	(0.0)
その他の循環器器官用薬	1	(1.2)	0	(0.0)
メチル硫酸アメジニウム	1	(1.2)	0	(0.0)
鎮咳剤	1	(1.2)	0	(0.0)
鎮咳配合剤 (1)	1	(1.2)	0	(0.0)
去たん剤	3	(3.7)	1	(4.0)
フドステイン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸アンブロキシソール	2	(2.4)	1	(4.0)
鎮咳去たん剤	0	(0.0)	1	(4.0)
ヒベンズ酸チペピジン	0	(0.0)	1	(4.0)
気管支拡張剤	2	(2.4)	0	(0.0)
テオフィリン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸ツロブテロール	1	(1.2)	0	(0.0)
ツロブテロール	1	(1.2)	0	(0.0)
含嗽剤	1	(1.2)	0	(0.0)
アズレンスルホン酸ナトリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
止しゃ剤、整腸剤	1	(1.2)	1	(4.0)
耐性乳酸菌製剤 (3)	0	(0.0)	1	(4.0)
ラクトミン	1	(1.2)	0	(0.0)
消化性潰瘍用剤	0	(0.0)	1	(4.0)
アルギン酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(4.0)
その他の消化器器官用薬	3	(3.7)	1	(4.0)
ドンペリドン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸イトプリド	1	(1.2)	0	(0.0)
トリアムシノロンアセトニド	1	(1.2)	0	(0.0)
ドンペリドン	0	(0.0)	1	(4.0)
化膿性疾患用剤	2	(2.4)	0	(0.0)
リン酸クリンダマイシン	2	(2.4)	0	(0.0)
鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	4	(4.9)	2	(8.0)
吉草酸ベタメタゾン	0	(0.0)	1	(4.0)
吉草酸酢酸プレドニゾロン	1	(1.2)	0	(0.0)
酪酸クロバタゾン	1	(1.2)	1	(4.0)
吉草酸デキサメタゾン	0	(0.0)	1	(4.0)
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	0	(0.0)	1	(4.0)
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	1	(1.2)	0	(0.0)
酢酸ヒドロコルチゾン・フラジオマイシン	1	(1.2)	0	(0.0)
ヘパリン類似物質	1	(1.2)	0	(0.0)
皮ふ軟化剤（腐しよく剤を含む。）	0	(0.0)	1	(4.0)
尿素	0	(0.0)	1	(4.0)

2.7.3E付録: 34 1回目の治験薬接種の来院3日以内に治療薬又はワクチンを使用した接種群別の被験者数及びその割合（無作為化された被験者集団）（028試験）（その2）

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
ビタミンB剤（ビタミンB1剤を除く。）	2	(2.4)	0	(0.0)
フラビンアデニンジヌクレオチド	2	(2.4)	0	(0.0)
リン酸ピリドキサル	2	(2.4)	0	(0.0)
酵素製剤	2	(2.4)	0	(0.0)
セラペプターゼ	2	(2.4)	0	(0.0)
抗ヒスタミン剤	3	(3.7)	2	(8.0)
メキタジン	2	(2.4)	1	(4.0)
塩酸シプロヘプタジン	1	(1.2)	1	(4.0)
その他のアレルギー用薬	8	(9.8)	1	(4.0)
フマル酸ケトチフェン	2	(2.4)	0	(0.0)
ペミロラストカリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
برانلカスト水和物	1	(1.2)	0	(0.0)
エバスチン	3	(3.7)	0	(0.0)
塩酸フェキソフェナジン	0	(0.0)	1	(4.0)
ロラタジン	1	(1.2)	0	(0.0)
漢方製剤	2	(2.4)	0	(0.0)
麦門冬湯	1	(1.2)	0	(0.0)
防風通聖散	1	(1.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	0	(0.0)	1	(4.0)
塩酸セフカペンピボキシル	0	(0.0)	1	(4.0)
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	1	(1.2)	1	(4.0)
クラリスロマイシン	1	(1.2)	1	(4.0)
合成抗菌剤	1	(1.2)	1	(4.0)
レボフロキサシン	1	(1.2)	1	(4.0)
軟膏基剤	0	(0.0)	1	(4.0)
白色ワセリン	0	(0.0)	1	(4.0)
その他	2	(2.4)	1	(4.0)
なみだロートコンタクト	0	(0.0)	1	(4.0)
SPトローチ明治	1	(1.2)	0	(0.0)
アイリスCL-Iネオ	1	(1.2)	0	(0.0)
同一被験者に複数の薬剤が使用された場合、その薬剤は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				
N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数。				

2.7.3E 付録: 35 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン
(無作為化された被験者集団) (028試験) (その1)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
併用薬を使用した被験者数	50	(61.0)	16	(64.0)
催眠鎮静剤、抗不安剤	1	(1.2)	0	(0.0)
トリアゾラム	1	(1.2)	0	(0.0)
解熱鎮痛消炎剤	9	(11.0)	4	(16.0)
アセトアミノフェン	5	(6.1)	0	(0.0)
ジクロフェナクナトリウム	0	(0.0)	1	(4.0)
ロキソプロフェンナトリウム	4	(4.9)	3	(12.0)
精神神経用剤	1	(1.2)	0	(0.0)
エチゾラム	1	(1.2)	0	(0.0)
総合感冒剤	3	(3.7)	1	(4.0)
非ピリン系感冒剤 (4)	3	(3.7)	1	(4.0)
自律神経剤	1	(1.2)	0	(0.0)
臭化チキジウム	1	(1.2)	0	(0.0)
発汗剤、止汗剤	0	(0.0)	1	(4.0)
発汗剤、止汗剤	0	(0.0)	1	(4.0)
眼科用剤	7	(8.5)	0	(0.0)
酢酸プレドニゾロン	1	(1.2)	0	(0.0)
クロモグリク酸ナトリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
ヒアルロン酸ナトリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
フマル酸ケトチフェン	1	(1.2)	0	(0.0)
ペミロラストカリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
トラニラスト	1	(1.2)	0	(0.0)
レボフロキサシン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸レボカバスタチン	2	(2.4)	0	(0.0)
耳鼻科用剤	3	(3.7)	1	(4.0)
ホスホマイシンナトリウム	0	(0.0)	1	(4.0)
フマル酸ケトチフェン	1	(1.2)	0	(0.0)
オフロキサシン	1	(1.2)	0	(0.0)
プロピオン酸フルチカゾン	1	(1.2)	0	(0.0)
鎮暈剤	1	(1.2)	0	(0.0)
ジフェンヒドラミン・ジプロフィリン	1	(1.2)	0	(0.0)
鎮咳剤	4	(4.9)	2	(8.0)
臭化水素酸デキストロメトルファン	1	(1.2)	0	(0.0)
リン酸ジメモルファン	1	(1.2)	1	(4.0)
リン酸ベンプロペリン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸ホミノベン	1	(1.2)	1	(4.0)
鎮咳配合剤 (1)	0	(0.0)	1	(4.0)
去たん剤	10	(12.2)	4	(16.0)
カルボシステイン	4	(4.9)	1	(4.0)
フドステイン	2	(2.4)	0	(0.0)
塩酸アンブロキシソール	5	(6.1)	3	(12.0)
鎮咳去たん剤	3	(3.7)	2	(8.0)
塩酸エブラジノン	2	(2.4)	0	(0.0)
ヒベンズ酸チペピジン	1	(1.2)	2	(8.0)

2.7.3E付録: 35 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン
(無作為化された被験者集団) (028試験) (その2)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
気管支拡張剤	6	(7.3)	0	(0.0)
テオフィリン	4	(4.9)	0	(0.0)
硫酸サルブタモール	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸ツロブテロール	1	(1.2)	0	(0.0)
ツロブテロール	3	(3.7)	0	(0.0)
含嗽剤	1	(1.2)	1	(4.0)
ボビドンヨード	1	(1.2)	1	(4.0)
止しゃ剤、整腸剤	5	(6.1)	4	(16.0)
タンニン酸アルブミン	0	(0.0)	1	(4.0)
耐性乳酸菌製剤 (3)	0	(0.0)	1	(4.0)
酪酸菌製剤	3	(3.7)	2	(8.0)
ビフィズス菌製剤 (4)	1	(1.2)	0	(0.0)
酪酸菌配合剤	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸ロペラミド	0	(0.0)	1	(4.0)
消化性潰瘍用剤	0	(0.0)	1	(4.0)
アルギン酸ナトリウム	0	(0.0)	1	(4.0)
その他の消化器官用薬	4	(4.9)	3	(12.0)
ドンベリドン	1	(1.2)	2	(8.0)
塩酸イトブリド	1	(1.2)	0	(0.0)
ポリカルボフィルカルシウム	1	(1.2)	0	(0.0)
塩化デカリニウム	1	(1.2)	0	(0.0)
ドンベリドン	0	(0.0)	1	(4.0)
副腎ホルモン剤	2	(2.4)	0	(0.0)
ベタメタゾン・d-マレイン酸クロルフェニラミン	2	(2.4)	0	(0.0)
創傷保護剤	1	(1.2)	0	(0.0)
白色ワセリン	1	(1.2)	0	(0.0)
化膿性疾患用剤	3	(3.7)	0	(0.0)
リン酸クリンダマイシン	2	(2.4)	0	(0.0)
ナジフロキサシン	1	(1.2)	0	(0.0)
鎮痛、鎮痒、収斂、消炎剤	9	(11.0)	3	(12.0)
ラウリル硫酸ジフェンヒドラミン	1	(1.2)	0	(0.0)
吉草酸ベタメタゾン	1	(1.2)	1	(4.0)
プレドニゾロン	1	(1.2)	0	(0.0)
ハルシノイド	1	(1.2)	0	(0.0)
吉草酸酢酸プレドニゾロン	1	(1.2)	0	(0.0)
酪酸クロベタゾン	1	(1.2)	1	(4.0)
吉草酸デキサメタゾン	0	(0.0)	1	(4.0)
ジフルプレドナート	0	(0.0)	1	(4.0)
酪酸プロピオン酸ベタメタゾン	0	(0.0)	1	(4.0)
トリウムシノロン・フラジオマイシン配合剤	1	(1.2)	0	(0.0)
吉草酸ベタメタゾン・ゲンタマイシン	2	(2.4)	0	(0.0)
ケトプロフェン	1	(1.2)	0	(0.0)
ジクロフェナクナトリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
ヘパリン類似物質	2	(2.4)	0	(0.0)
皮ふ軟化剤 (腐しよく剤を含む。)	0	(0.0)	1	(4.0)
尿素	0	(0.0)	1	(4.0)

2.7.3E付録: 35 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン
(無作為化された被験者集団) (028試験) (その3)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
ビタミンB剤 (ビタミンB1剤を除く。)	2	(2.4)	0	(0.0)
フラビンアデニンヌクレオチド	2	(2.4)	0	(0.0)
リン酸ピリドキサル	2	(2.4)	0	(0.0)
混合ビタミン剤 (ビタミンA・D混合製剤を除く。)	1	(1.2)	0	(0.0)
アスコルビン酸・パントテン酸Ca (1)	1	(1.2)	0	(0.0)
その他のビタミン剤	1	(1.2)	0	(0.0)
ビオチン	1	(1.2)	0	(0.0)
無機質製剤	1	(1.2)	0	(0.0)
クエン酸第一鉄ナトリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
血液代用剤	1	(1.2)	0	(0.0)
乳酸リンゲル液 (マルトース加)	1	(1.2)	0	(0.0)
解毒剤	1	(1.2)	0	(0.0)
グルタチオン	1	(1.2)	0	(0.0)
酵素製剤	7	(8.5)	2	(8.0)
塩化リゾチーム	4	(4.9)	2	(8.0)
セラペプターゼ	3	(3.7)	0	(0.0)
抗ヒスタミン剤	8	(9.8)	3	(12.0)
メキタジン	2	(2.4)	1	(4.0)
d-マレイン酸クロルフェニラミン	1	(1.2)	0	(0.0)
塩酸シプロヘプタジン	5	(6.1)	2	(8.0)
その他のアレルギー用薬	21	(25.6)	5	(20.0)
フマル酸ケトチフェン	3	(3.7)	0	(0.0)
オキサトミド	0	(0.0)	1	(4.0)
ベミロラストカリウム	1	(1.2)	0	(0.0)
ブランルカスト水和物	5	(6.1)	0	(0.0)
エバスチン	6	(7.3)	0	(0.0)
塩酸セチリジン	1	(1.2)	0	(0.0)
ベシル酸ベポタスチン	0	(0.0)	1	(4.0)
塩酸フェキソフェナジン	4	(4.9)	1	(4.0)
塩酸オロパタジン	0	(0.0)	1	(4.0)
ロラタジン	5	(6.1)	1	(4.0)
漢方製剤	5	(6.1)	0	(0.0)
桂枝茯苓丸加よく苡仁	1	(1.2)	0	(0.0)
桂麻各半湯	1	(1.2)	0	(0.0)
小柴胡湯加桔梗石膏	1	(1.2)	0	(0.0)
小青竜湯	1	(1.2)	0	(0.0)
麦門冬湯	1	(1.2)	0	(0.0)
防風通聖散	1	(1.2)	0	(0.0)
主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの	9	(11.0)	5	(20.0)
セフテラムピボキシル	3	(3.7)	2	(8.0)
セフポドキシムプロキセチル	1	(1.2)	0	(0.0)
セフジニル	0	(0.0)	1	(4.0)
セフジトレンピボキシル	0	(0.0)	1	(4.0)
塩酸セフカペンピボキシル	5	(6.1)	1	(4.0)
主としてグラム陽性菌、マイコプラズマに作用するもの	5	(6.1)	2	(8.0)
クラリスロマイシン	4	(4.9)	2	(8.0)
アジスロマイシン水和物	1	(1.2)	0	(0.0)

2.7.3E付録: 35 各治験薬接種後1～15日目の併用薬及びワクチン
(無作為化された被験者集団) (028試験) (その4)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
合成抗菌剤	2	(2.4)	0	(0.0)
レボフロキサシン	2	(2.4)	0	(0.0)
抗ウイルス剤	1	(1.2)	0	(0.0)
アシクロビル	1	(1.2)	0	(0.0)
軟膏基剤	1	(1.2)	1	(4.0)
白色ワセリン	1	(1.2)	1	(4.0)
その他	15	(18.3)	6	(24.0)
ナロンエース	0	(0.0)	1	(4.0)
新ルルエース	0	(0.0)	1	(4.0)
新ジキナ顆粒	0	(0.0)	1	(4.0)
富士胃腸薬	1	(1.2)	0	(0.0)
新ビオフェルミンS錠	1	(1.2)	0	(0.0)
ベンザブロック	2	(2.4)	0	(0.0)
クミアイかぜぐすりカプセル	1	(1.2)	0	(0.0)
チョコラBBプラス	1	(1.2)	0	(0.0)
なみだロートコンタクト	0	(0.0)	1	(4.0)
センバアS	2	(2.4)	0	(0.0)
トローチ (薬剤不明)	1	(1.2)	0	(0.0)
バファリンA	1	(1.2)	0	(0.0)
パンシロン01	2	(2.4)	0	(0.0)
ジキナ鼻炎カプセル	1	(1.2)	0	(0.0)
イブ	0	(0.0)	1	(4.0)
パブロントローチAZ	1	(1.2)	0	(0.0)
グリッペルS感冒薬	1	(1.2)	0	(0.0)
アイリスCL-Iネオ	1	(1.2)	0	(0.0)
便秘フジツージ	1	(1.2)	0	(0.0)
せきどめフジマッハ	0	(0.0)	1	(4.0)
ビューティーアクトBB	1	(1.2)	0	(0.0)
メンソレータム薬用ボディーベール	0	(0.0)	1	(4.0)
バンテリンコーワ1.0%ゲル	1	(1.2)	0	(0.0)
同一被験者に複数の薬剤が使用された場合、その薬剤は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				
N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数。				

2.7.3E 付録: 36 既往歴を有する被験者数及びその割合
(無作為化された被験者集団) (028試験)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
既往歴を有する被験者数	6	(7.3)	3	(12.0)
胃腸障害	1	(1.2)	0	(0.0)
過敏性腸症候群	1	(1.2)	0	(0.0)
感染症および寄生虫症	2	(2.4)	0	(0.0)
膀胱炎	1	(1.2)	0	(0.0)
単純ヘルペス	1	(1.2)	0	(0.0)
神経系障害	1	(1.2)	0	(0.0)
片頭痛	1	(1.2)	0	(0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	(2.4)	2	(8.0)
喘息	1	(1.2)	2	(8.0)
小児喘息	1	(1.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	3	(3.7)	1	(4.0)
アトピー性皮膚炎	1	(1.2)	1	(4.0)
皮膚乾燥	1	(1.2)	0	(0.0)
血管性紫斑病	1	(1.2)	0	(0.0)
外科および内科処置	1	(1.2)	0	(0.0)
眼筋腱切り術	1	(1.2)	0	(0.0)
同一被験者に複数の医学的事象が発現した場合、その事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。				
N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリーに含まれる被験者数。				

2.7.3E 付録: 37 Day 1で合併症を有する被験者数及びその割合
(無作為化された被験者集団) (028試験)

	V501群 (N=82)		プラセボ群 (N=25)	
	n	(%)	n	(%)
合併症を有する被験者数	35	(42.7)	12	(48.0)
眼障害	8	(9.8)	1	(4.0)
調節障害	2	(2.4)	0	(0.0)
結膜炎	0	(0.0)	1	(4.0)
アレルギー性結膜炎	6	(7.3)	0	(0.0)
胃腸障害	1	(1.2)	1	(4.0)
便秘	1	(1.2)	0	(0.0)
悪心	0	(0.0)	1	(4.0)
免疫系障害	14	(17.1)	4	(16.0)
過敏症	1	(1.2)	0	(0.0)
季節性アレルギー	13	(15.9)	4	(16.0)
感染症および寄生虫症	2	(2.4)	3	(12.0)
気管支炎	0	(0.0)	1	(4.0)
齲歯	1	(1.2)	0	(0.0)
中耳炎	0	(0.0)	1	(4.0)
副鼻腔炎	0	(0.0)	1	(4.0)
扁桃炎	1	(1.2)	0	(0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	(1.2)	0	(0.0)
黒子	1	(1.2)	0	(0.0)
神経系障害	0	(0.0)	1	(4.0)
頭痛	0	(0.0)	1	(4.0)
精神障害	1	(1.2)	0	(0.0)
不眠症	1	(1.2)	0	(0.0)
生殖系および乳房障害	2	(2.4)	1	(4.0)
月経困難症	2	(2.4)	1	(4.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	(19.5)	2	(8.0)
喘息	8	(9.8)	0	(0.0)
アレルギー性鼻炎	9	(11.0)	2	(8.0)
上気道の炎症	1	(1.2)	0	(0.0)
皮膚および皮下組織障害	7	(8.5)	3	(12.0)
ざ瘡	2	(2.4)	0	(0.0)
頭部秕糠疹	0	(0.0)	1	(4.0)
アレルギー性皮膚炎	1	(1.2)	0	(0.0)
アトピー性皮膚炎	2	(2.4)	1	(4.0)
接触性皮膚炎	1	(1.2)	0	(0.0)
湿疹	0	(0.0)	1	(4.0)
そう痒症	0	(0.0)	1	(4.0)
乾皮症	1	(1.2)	0	(0.0)
同一被験者に複数の医学的事象が発現した場合、その事象は同一分類内であれば1件として、異なる分類であれば個々の分類として集計した。 N=無作為化された被験者数、n=当該カテゴリに含まれる被験者数。				

2.7.3E 付録: 38 Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の GMT (All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団[†]) (027試験)

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6型抗体	407	385.7	(353.8, 420.5)	386	<7	(<7, <7)
HPV 11型抗体	407	573.5	(533.0, 617.0)	386	<8	(<8, <8)
HPV 16型抗体	376	2,383.8	(2194.7, 2589.2)	385	<11	(<11, <11)
HPV 18型抗体	412	366.3	(333.9, 401.8)	408	<10	(<10, <10)
測定 (cLIA 法)	群間比較			P 値 [‡]		
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ			<.001		

[†] 本解析対象集団は、3回の接種をすべて受け、当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ Day 1から Month 7まで PCR 陰性を示し、Month 7の血清検体が収集された被験者で、治験実施計画書違反を含む被験者で構成された。

[‡] P 値は Wilcoxon の順位和検定に基づき算出した。P<0.025 (片側) は、V501の GMT はプラセボ群よりも高いという結論を支持している。

CI=信頼区間、cLIA=Competitive Luminex Immunoassay、mMU=milli merck units、n=解析対象例数、GMT=抗体価の幾何平均

2.7.3E 付録: 39 Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型の抗体陽転率（All Type-Specific HPV-Naïve Subjects With Serology Data 解析対象集団[†]）（027試験）

測定 (cLIA 法)	V501群			プラセボ群		
	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI	m/n	抗体陽転率 (%)	95% CI
HPV 6型抗体	406/407	99.8	(98.6, 100.0)	8/386	2.1	(0.9, 4.0)
HPV 11型抗体	407/407	100.0	(99.1, 100.0)	5/386	1.3	(0.4, 3.0)
HPV 16型抗体	376/376	100.0	(99.0, 100.0)	6/385	1.6	(0.6, 3.4)
HPV 18型抗体	410/412	99.5	(98.3, 99.9)	2/408	0.5	(0.1, 1.8)
測定 (cLIA 法)	群間比較				群間差 (95% CI)	
HPV 6型抗体	V501 vs プラセボ				97.7 (95.6, 98.8)	
HPV 11型抗体	V501 vs プラセボ				98.7 (97.0, 99.5)	
HPV 16型抗体	V501 vs プラセボ				98.4 (96.6, 99.3)	
HPV 18型抗体	V501 vs プラセボ				99.0 (97.5, 99.6)	
† 本解析対象集団は、3回の接種をすべて受け、当該 HPV 型に対して Day 1に血清抗体反応陰性かつ Day 1から Month 7まで PCR 陰性を示し、Month 7の血清検体が収集された被験者で、治験実施計画書違反を含む被験者で構成された。						
血清抗体反応陽性とは、HPV 6型、11型、16型、18型に対する抗体価がそれぞれ20、16、20、24 mMU/mL以上であることである。						
n = 解析に含まれる被験者数、CI = 信頼区間、mMU = Milli Merck units						

臨床的有効性 ー海外臨床試験情報更新版ー

013試験及び015試験は、海外適応拡大申請のデータカットオフ以降も継続された。本項では、これらの試験終了時の最終結果を含んだ、子宮頸部病変予防に関する V501の臨床的有効性について述べる。

1 背景及び概観

予防的ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）ワクチン開発の理論的根拠、V501の有効性臨床試験プログラムの概説等の背景及び概観については、海外初回申請時及び海外適応拡大申請時より、大きな変更はない。[\[2.7.3A.1項\]](#)及び[\[2.7.3C.1項\]](#)を参照のこと。

2 個々の試験結果の要約

子宮頸部病変に関する有効性に関して、013試験及び015試験の最終結果を、[\[表2.7.3K: 1\]](#)に示す。

表2.7.3K: 1 子宮頸部病変に対する有効性の更新データを提示した臨床試験一覧（013試験及び015試験）（その1）

治験実施 計画書 [参考]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び適切な治験薬 の接種を1回、2回又は3回 受けた被験者数（N）	性別、無作為割り付けさ れた被験者数、平均年 齢、組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間	子宮頸部病変に対する有効性の結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.35: P013]	無作為化、二 重盲検（社内 盲検の手順 で実施）、プ ラセボ対照、 多施設共同、 国際共同、安 全性、免疫原 性及び有効 性試験	(1) V501群 (N = 2,717) (2) プラセボ群 (N = 2,725)	女性：5,455例 男性：0例 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24歳	V501群で 平均2.93 年及びプ ラセボ群 で平均 2.90年	結果：本解析における V501の予防効果は、海外初回申請時に提出した013 試験の治験総括報告書で報告された予防効果と少なくとも同等であった。 海外初回申請時の013試験治験総括報告書での解析時点から本最終報告書 での解析時点の間に、PPE 解析対象集団の V501群において、HPV 6型、11 型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変を発現した症例 はなかった。したがって、予防効果は各複合評価項目において100%であつ た。また、プラセボ群で発生したイベント数が増えたために95%CIは狭ま り、有効性に関するこれらの値の精度が一層高められた。013試験の最終 追跡調査期間中の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3及び AIS に対する 効果は依然として高かった。PPE 解析対象集団における予防効果は100% （95% CI：89.2, 100%）であった。同様に、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰癌に対する予防効果は、プラセボ群で発 生したイベント数が増えたために95%CIは狭まり、有効性に関するこれら の値の精度が一層高められた（予防効果100%、95% CI：59.9, 100.0%）。特 に、HPV 16型に関連した VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰癌に対する予防 効果は100%（95% CI：50.3, 100%、海外適応拡大申請時の95% CI：-7.3, 100.0%）であった。HPV 6型及び11型に関連した CIN 及び性器周辺部病変 の最新の解析において、この複合評価項目に対する V501の効果は高いこと が示された。PPE 解析対象集団における CIN に対する予防効果は100% （95% CI：75.8, 100.0%）であった。 これらの結果から、V501の接種は、V501に含まれる HPV 型による子宮頸 部又は性器周辺部病変に対して持続性のある高い予防効果があることが 示された。 結論：013試験の本最終報告書で示された解析は、海外初回申請及びその 後の治験総括報告書に含まれた013試験の治験総括報告書で示された結論 を支持するものである。データは以下の結論を支持している。

表2.7.3K: 1 子宮頸部病変に対する有効性の更新データを提示した臨床試験一覧（013試験及び015試験）（その2）

治験実施 計画書 [参考]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び適切な治験薬 の接種を1回、2回又は3回 受けた被験者数（N）	性別、無作為割り付けさ れた被験者数、平均年 齢、組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間	子宮頸部病変に対する有効性の結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.35 : P013] (続き)					(1) 16～24歳の女性に対する V501の接種は、1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS、2) HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生の予防に極めて有効であり、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れる。 (2) HPV 型に未感染の思春期及び成人期初期の女性に対する V501の接種は、1) V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 1/2/3又は AIS、2) V501に含まれる又は含まれない HPV 型による CIN 2/3又は AIS の総発生率を軽減し、子宮頸癌のリスクを全体的に低下させる。 (3) HPV 型に未感染の思春期及び成人期初期の女性に対する V501の接種は、高度前癌扁平上皮病変と最も関連性のある Pap テスト異常のリスクを全体的に低下させる。 (4) 成人期初期の女性の一般集団における V501の接種は、HPV 型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変発生のリスクを全体的に低下させる。 (5) V501の接種は、接種時に既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。

表2.7.3K: 1 子宮頸部病変に対する有効性の更新データを提示した臨床試験一覧（013試験及び015試験）（その3）

治験実施 計画書 [参考]	試験デザイン 及び治療期間	接種群及び適切な治験薬 の接種を1回、2回又は3回 受けた被験者数（N）	性別、無作為割り付けさ れた被験者数、平均年 齢、組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間	子宮頸部病変に対する有効性の結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.36: P015]	無作為化、二 重盲検（社内 盲検の手順で 実施）、プラセ ボ対照、多施 設共同、国際 共同、安全性、 免疫原性及び 有効性試験	(1) V501群 (N = 6,082) (2) プラセボ群 (N = 6,075)	女性：12,167例 男性： 0例 平均年齢：19.9歳 年齢範囲：15～26歳	平均2.9年	結果：V501の3回接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3 又は AIS の発生率を96.9% (95% CI : 88.2, 99.6%, P<0.001) 低下させた。したがって、16～26歳の女性に対する V501の3回接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生率を低下させ、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。V501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の複合発生率を低下させた。PPE 解析対象集団において、観察された有効性及び95% CI の下限は主要解析時点よりも最終解析時点において高かった（予防効果：それぞれ93.8%及び92.6%、95% CI の下限：それぞれ88.0%及び83.1%）。 結論：本最終報告書で示された解析は、海外初回申請時の015試験の治験総括報告書で示された結論をさらに支持するものである。データは以下の結論を支持している。 (1) 16～26歳の女性に対する V501の接種は、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS の発生の予防に極めて有効であり、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生を予防する。 (2) 16～26歳の女性に対する V501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生の予防に極めて有効である。これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から現れる。 (3) HPV 型に未感染の思春期及び成人期初期の女性に対する V501の接種は、1) CIN 2/3又は AIS、2) CIN 1/2/3又は AIS の発生のリスクを全体的に低下させ、子宮頸癌の発生を予防する。 (4) 成人期初期の女性の一般集団に対する V501接種は、1) CIN 2/3又は AIS、2) CIN 1/2/3又は AIS の発生のリスクを全体的に低下させ、子宮頸癌の発生を予防する。 (5) V501の接種は、接種時に既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。
HPV = ヒトパピローマウイルス、VLP = ウイルス様粒子、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、MITT = Modified intention-to-treat					

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の分布

005試験、007試験、013試験及び015試験で合計20,887例の被験者を組み入れた。これには、005試験で1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した1,204例並びに013試験のサブスタディである012試験で1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した304例が含まれる。

013試験及び015試験の最終結果に基づき、無作為割り付けを行った被験者数、ワクチンを接種した被験者数、ワクチン接種期間を完了又は中止した被験者数、有効性の持続期間に参加した被験者数、有効性の持続期間を完了又は中止した被験者数の要約を接種群別に[表2.7.3K: 2]に要約する。全体として、ワクチン接種期間を完了した被験者の割合（95%）は海外適応拡大申請以降変わらなかった。

表2.7.3K: 2 被験者の内訳（005試験、007試験、013試験及び015試験）（その1）

	V501群		HPV 16型 L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者							1547	
無作為割付け	9087		1508		10292		20887	
ワクチン接種回数：								
1回	9075	(99.9)	1497	(99.3)	10273	(99.8)	20845	(99.8)
2回	8926	(98.2)	1390	(92.2)	10063	(97.8)	20379	(97.6)
3回	8813	(97.0)	1312	(87.0)	9890	(96.1)	20015	(95.8)
4回	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
5回	0	(0.0)	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
ワクチン接種期間（Day 1～Month 7）								
登録	9075		1497		10273		20845	
完了 [†]	8754	(96.5)	1283	(85.7)	9839	(95.8)	19876	(95.4)
中止	321	(3.5)	214	(14.3)	434	(4.2)	969	(4.6)
長期追跡調査を行った [‡]	39	(0.4)	0	(0.0)	27	(0.3)	66	(0.3)
臨床症状の有害事象	2	(0.0)	0	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.0)
その他の理由	25	(0.3)	0	(0.0)	7	(0.1)	32	(0.2)
妊娠	12	(0.1)	0	(0.0)	13	(0.1)	25	(0.1)

表2.7.3K: 2 被験者の内訳（005試験、007試験、013試験及び015試験）（その2）

	V501群		HPV 16型 L1 VLP ワクチン群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
長期追跡調査を行わなかった [§]	282	(3.1)	214	(14.3)	407	(4.0)	903	(4.3)
臨床症状の有害事象	8	(0.1)	4	(0.3)	11	(0.1)	23	(0.1)
追跡不能	93	(1.0)	94	(6.3)	157	(1.5)	344	(1.7)
転居	28	(0.3)	1	(0.1)	30	(0.3)	59	(0.3)
その他の理由	11	(0.1)	17	(1.1)	14	(0.1)	42	(0.2)
妊娠	3	(0.0)	19	(1.3)	16	(0.2)	38	(0.2)
治験実施計画書からの逸脱	3	(0.0)	22	(1.5)	17	(0.2)	42	(0.2)
同意の撤回	136	(1.5)	57	(3.8)	162	(1.6)	355	(1.7)
持続期間（Month 7以降）								
登録	8797		1284		9876		19957	
完了	8105	(92.1)	990	(77.1)	8187	(82.9)	17282	(86.6)
継続	61	(0.7)	4	(0.3)	66	(0.7)	131	(0.7)
延長	142	(1.6)	109	(8.5)	910	(9.2)	1161	(5.8)
中止	489	(5.6)	181	(14.1)	713	(7.2)	1383	(6.9)
臨床症状の有害事象	6	(0.1)	0	(0.0)	6	(0.1)	12	(0.1)
追跡不能	239	(2.7)	81	(6.3)	330	(3.3)	650	(3.3)
転居	96	(1.1)	8	(0.6)	93	(0.9)	197	(1.0)
その他の理由	35	(0.4)	11	(0.9)	60	(0.6)	106	(0.5)
妊娠	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.0)	1	(0.0)
治験実施計画書からの逸脱	2	(0.0)	2	(0.2)	9	(0.1)	13	(0.1)
同意の撤回	108	(1.2)	79	(6.2)	211	(2.1)	398	(2.0)
実施施設での治験終了	3	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.0)	6	(0.0)
[†] 3回の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期追跡調査を行った被験者数。 [‡] 3回未満の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期追跡調査を行った被験者数。 [§] Month 7又はそれ以前に中止した被験者で、長期追跡期間を行わなかった被験者数。 内訳の%はそれぞれの期間に組み入れられた被験者数に基づいて算出された。								

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.24: R1164]、[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

3.1.2 全有効性試験の結果の比較検討

005試験、007試験、013試験及び015試験の併合データセットのPPE解析対象集団を対象に有効性の主要解析を実施した。本集団における被験者の内訳を[表2.7.3K: 3]に要約する。HPV 16型に関するPPE解析は合計14,721例、HPV 18型に関するPPE解析は合計14,832例が対象となった。海外初回申請及び海外適応拡大申請と同様、PPE解析対象集団からの除外理由として多かったのは、当該HPV型に対する血清抗体反応又はPCR陽性、Day 1又はMonth 7のスワブ検体採取に関わる不備、及び2回目又は3回目の治験薬未接種であった。

表2.7.3K: 3 接種群別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する有効性解析の解析対象集団の被験者内訳
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合) (その1)

	HPV L1 VLPワクチン群 [†] (N=10,291)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,583)	除外カテゴリー が適応される 集団	
				PPE	MITT-2
少なくとも1回の接種を受けた被験者数 [‡]	10,268	10,273	20,541		
有効性解析対象集団から除外					
HPV 16 型	2,813	3,007	5,820		
HPV 18 型 [§]	1,625	1,693	3,318		
有効性解析対象集団に含まれる					
HPV 16 型	7,455	7,266	14,721		
HPV 18 型 [§]	7,450	7,382	14,832		
除外理由					
治験実施計画書からの逸脱	538	565	1,103	x	
誤って無作為割り付けされた	10	7	17	x	
既に他の臨床試験に参加していた	0	2	2	x	
2 回以上登録された	2	0	2	x	
間違った治験薬又は用量	33	33	66	x	
治験ワクチン以外のワクチン接種を受けた [¶]	111	102	213	x	
免疫抑制薬、IgG又は血液製剤の接種を受けた	93	100	193	x	
免疫障害の既往	6	7	13	x	
尖圭コンジローマの既往又はDay 1 に尖圭コンジローマを発生 [#]	2	3	5	x	
Month 7 のスワブ検体が規定期限日を超えている ^{††}	194	201	395	x	
ワクチン保存温度の逸脱	40	38	78	x	
ワクチン接種を12ヵ月以内に完了しなかった ^{††}	75	95	170	x	
試験前に子宮頸部切除手術	3	0	3	x	
臀部に接種を受けた被験者	0	1	1	x	
2つの頸部を有する被験者	2	1	3	x	
早期に開鍵した被験者	6	2	8	x	
2 回目又は3 回目接種を受けなかった	436	383	819	x	
Day 1 の血清検体又は検査結果不明	9	9	18	x	x
Day 1 の血清検体採取が規定期限日を超えている	15	7	22	x	x
Day 1 のスワブ検体又は検査結果不明	188	145	333	x	x
Day 1 のスワブ検体採取が規定期限日を超えている	3	4	7	x	x
Month 7 のスワブ検体又は検査結果不明 ^{††}	267	217	484	x	

表2.7.3K: 3 接種群別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS に対する有効性解析の解析対象集団の被験者内訳
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合) (その2)

	HPV L1 VLPワクチン群 [†] (N=10,291)	プラセボ群 (N=10,292)	合計 (N=20,583)	除外カテゴリー が適応される 集団	
				PPE	MITT-2
HPV 16 型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 ^{†‡}					
Day 1	1,648	1,677	3,325	x	x
Month 7 以前	1,763	2,027	3,790	x	
HPV 18 型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 ^{§,‡‡}					
Day 1	574	572	1,146	x	x
Month 7 以前	653	774	1,427	x	

[†] HPV L1 VLP ワクチン群は、1価 HPV 16型 L1 VLP ワクチン又は V501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。
[‡] 一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析対象集団から除外された。
[§] 005試験は、HPV 18型に関連した評価項目の解析に含まれないため計算に含まれない。
^{||} 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみカウントしている。1例の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。
[†] 試験ワクチン接種前21日以内又は接種後14日以内に接種された生ワクチン又は試験ワクチン接種日の14日以内に接種を受けた不活性化又は組換えワクチンを含む。
[#] 013試験のみに適用される。
^{††} 全3回の接種を受けた被験者。
^{‡‡} Day 1は、血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を含む。Day 1後は、PCR 陽性のみを含む。それぞれの HPV 型の解析対象集団のみに適用する。
N = 無作為割り付けされた被験者数
HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、
PPE = Per-Protocol Efficacy、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌

[資料5.3.5.1.39: R2153]

3.1.3 被験者の主要なベースライン特性

思春期後期～成人期初期女性におけるV501の臨床的有効性を検討した主要な試験（007試験、013試験及び015試験）の併合データセットにおける、接種群別にみた被験者特性の要約を[表2.7.3K: 4]に示す。海外初回申請以降に、007試験、013試験及び015試験の併合データセットに追加された被験者はいない。

海外初回申請及び海外適応拡大申請で示したように、[表2.7.3K: 4]に示したパラメータに関して、接種群間で偏りはなかった。

試験集団の平均年齢は20歳であった。したがって、試験集団は HPV 感染のリスクが最も高い年齢層の若年者で構成されていた。試験集団には多様な民族が含まれた。

被験者は全般的に性活動が活発であった。22.5%～22.6%の被験者が妊娠歴ありと報告した。クラミジア感染症及び淋病の有病率は、先進国の成人期初期の一般集団におけるそれらの有病率と概して同様であった。

多数の被験者に HPV への過去の曝露又は進行中の HPV 感染が組入れ時に認められた。組入れ時点で、被験者の11.5%で Pap テスト異常が認められ、V501に含まれる少なくとも1つの HPV 型に対して19.7%が血清抗体反応陽性を、14.7%が PCR 陽性を示した。

表2.7.3K: 4 ベースライン時の被験者特性（007試験、013試験及び015試験の併合）（その1）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501 群 (N=9,082)	プラセボ群 (N=9,084)	合計 (N=18,166)
年齢			
平均	20.0	20.0	20.0
標準偏差	2.0	2.0	2.0
中央値	20	20	20
範囲	15 to 26	13 to 26	13 to 26
人種 - m/n (%)			
アジア人	309/9,082 (3.4%)	311/9,084 (3.4%)	620/18,166 (3.4%)
黒人	332/9,082 (3.7%)	412/9,084 (4.5%)	744/18,166 (4.1%)
ヒスパニック系アメリカ人	1,136/9,082 (12.5%)	1,143/9,084 (12.6%)	2,279/18,166 (12.5%)
アメリカ先住民	13/9,082 (0.1%)	12/9,084 (0.1%)	25/18,166 (0.1%)
白人	6,395/9,082 (70.4%)	6,319/9,084 (69.6%)	12,714/18,166 (70.0%)
その他	897/9,082 (9.9%)	887/9,084 (9.8%)	1,784/18,166 (9.8%)
組入れ時における生涯の性交渉相手の人数-m/n (%)			
0（未経験者）	517/9,082 (5.7%)	561/9,084 (6.2%)	1,078/18,166 (5.9%)
1	2,929/9,082 (32.3%)	2,937/9,084 (32.3%)	5,866/18,166 (32.3%)
2	2,210/9,082 (24.3%)	2,223/9,084 (24.5%)	4,433/18,166 (24.4%)
3	1,797/9,082 (19.8%)	1,753/9,084 (19.3%)	3,550/18,166 (19.5%)
4	1,516/9,082 (16.7%)	1,477/9,084 (16.3%)	2,993/18,166 (16.5%)
5 名以上	110/9,082 (1.2%)	128/9,084 (1.4%)	238/18,166 (1.3%)
不明	3/9,082 (0.0%)	5/9,084 (0.1%)	8/18,166 (0.0%)

表2.7.3K: 4 ベースライン時の被験者特性（007試験、013試験及び015試験の併合）（その2）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501 群 (N=9,082)	プラセボ群 (N=9,084)	合計 (N=18,166)
経験のある被験者の試験開始6ヵ月前の新たな性交渉の相手数 -m/n (%)			
0	5,988/8,565 (69.9%)	5,879/8,523 (69.0%)	11,867/17,088 (69.4%)
1	2,194/8,565 (25.6%)	2,230/8,523 (26.2%)	4,424/17,088 (25.9%)
2	306/8,565 (3.6%)	317/8,523 (3.7%)	623/17,088 (3.6%)
3	50/8,565 (0.6%)	64/8,523 (0.8%)	114/17,088 (0.7%)
4	12/8,565 (0.1%)	16/8,523 (0.2%)	28/17,088 (0.2%)
5人以上	11/8,565 (0.1%)	13/8,523 (0.2%)	24/17,088 (0.1%)
不明	4/8,565 (0.0%)	4/8,523 (0.0%)	8/17,088 (0.0%)
性感染症の病歴 - m/n (%)			
クラミジア感染症	379/8,934 (4.2%)	367/8,912 (4.1%)	746/17,846 (4.2%)
淋病	35/6,764 (0.5%)	23/6,739 (0.3%)	58/13,503 (0.4%)
妊娠歴 - m/n (%)			
妊娠歴	2,056/9,082 (22.6%)	2,041/9,084 (22.5%)	4,097/18,166 (22.6%)
Day 1 のPap状況 - m/n (%)			
試験前又はDay 1 にASC-US又はそれ以上	1,002/8,686 (11.5%)	985/8,656 (11.4%)	1,987/17,342 (11.5%)
ASC-US又はそれ以上+高リスク型HPVプローブ陽性	47/8,686 (0.5%)	66/8,656 (0.8%)	113/17,342 (0.7%)

表2.7.3K: 4 ベースライン時の被験者特性（007試験、013試験及び015試験の併合）（その3）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501 群 (N=9,082)	プラセボ群 (N=9,084)	合計 (N=18,166)
Day 1 のPCR状況 - m/n (%)			
HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型陽性	1,327/8,978 (14.8%)	1,316/8,994 (14.6%)	2,643/17,972 (14.7%)
HPV 6 型陽性	372/8,957 (4.2%)	347/8,974 (3.9%)	719/17,931 (4.0%)
HPV 11 型陽性	66/8,973 (0.7%)	55/8,989 (0.6%)	121/17,962 (0.7%)
HPV 16 型陽性	779/8,927 (8.7%)	782/8,964 (8.7%)	1,561/17,891 (8.7%)
HPV 18 型陽性	317/8,964 (3.5%)	323/8,983 (3.6%)	640/17,947 (3.6%)
Day 1 の血清状況 - m/n (%)			
HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型抗体反応陽性	1,789/9,064 (19.7%)	1,787/9,065 (19.7%)	3,576/18,129 (19.7%)
HPV 6 型抗体反応陽性	737/9,064 (8.1%)	744/9,065 (8.2%)	1,481/18,129 (8.2%)
HPV 11 型抗体反応陽性	188/9,063 (2.1%)	187/9,065 (2.1%)	375/18,128 (2.1%)
HPV 16 型抗体反応陽性	999/9,064 (11.0%)	1,036/9,065 (11.4%)	2,035/18,129 (11.2%)
HPV 18 型抗体反応陽性	330/9,063 (3.6%)	338/9,065 (3.7%)	668/18,128 (3.7%)
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされた被験者数 n = 特定の特性の評価方法に関する Day 1の結果が不明でない被験者数 m = 特定の特性の評価方法に関して Day 1に陽性である被験者数 HPV = ヒトパピローマウイルス、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応			

[資料5.3.5.3.11: R2155]

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

海外臨床試験情報更新版では、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に関する最終結果を示す。本項で示す解析において、013試験及び015試験で約7ヵ月の追加の追跡調査を含むデータセットが用いられ、組入れ後の平均追跡期間は約3.5年であった。

3.2.1 HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対する効果（005試験、007試験、013試験及び015試験）

HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対する有効性を重症度別に解析した結果を[表2.7.3K: 5]に示す。PPE解析対象集団において、この評価項目に対して認められたワクチンの予防効果は4つの試験全体で98.2%（95%CI：93.5, 99.8%）であり、V501（又はその開発初期の製造工程によるHPV 16型L1 VLPワクチン）は、HPV 16型及び18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌の予防に有効であるという結論が支持された。

MITT-2解析対象集団におけるワクチンの予防効果は97.4%（95%CI：93.3, 99.3%）であり、PPE解析対象集団における主要解析結果と一致していた。

また、HPV型別にCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対する有効性を解析した結果を[表2.7.3K: 6]に示す。PPE解析対象集団において、HPV 16型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌に対するワクチンの予防効果は97.9%（95%CI：92.3, 99.8%）、HPV 18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌では100.0%（95%CI：86.6, 100.0%）であった。

海外適応拡大申請の基盤となったデータベースの解析以降、V501群には4例、プラセボ群には48例のイベントが新たに認められた。V501群の新規イベント発生症例のほぼすべて（4例中3例）において過去の HPV 曝露が認められており、ワクチンの予防効果が十分に期待できない被験者集団であった。一方、プラセボ群の新規イベント発生症例の大部分（48例中34例）が、過去の HPV 曝露が認められない被験者であった。

以上のことから、これらのデータは、思春期後期及び成人期初期の女性の一般集団において、V501（又はその開発初期の製造工程による HPV 16型 L1 VLP ワクチン）の接種は、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌の発生リスクを低下させるという海外初回申請及び海外適応拡大申請の結論を一層強固にするものと考えられる。

表2.7.3K: 5 疾患の重症度別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析

(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)

試験集団 HPV 16 型及び 18 型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	HPV L1 VLP ワクチン群† (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)		
PPE										
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	8,493	2	25,150.0	0.0	8,464	112	24,896.0	0.4	98.2	(93.5, 99.8)
CIN 2	8,493	0	25,150.2	0.0	8,464	73	24,905.7	0.3	100.0	(94.9, 100.0)
CIN 3、AIS 又は子宮頸癌	8,493	2	25,150.0	0.0	8,464	67	24,906.1	0.3	97.0	(88.9, 99.6)
CIN 3	8,493	2	25,150.0	0.0	8,464	64	24,907.2	0.3	96.9	(88.4, 99.6)
AIS	8,493	0	25,150.2	0.0	8,464	7	24,915.6	0.0	100.0	(30.6, 100.0)
子宮頸癌	8,493	0	25,150.2	0.0	8,464	0	24,916.7	0.0	NA	NA
MITT-2										
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	9,346	4	31,812.5	0.0	9,407	155	31,830.2	0.5	97.4	(93.3, 99.3)
CIN 2	9,346	1	31,812.8	0.0	9,407	98	31,844.1	0.3	99.0	(94.2, 100.0)
CIN 3、AIS 又は子宮頸癌	9,346	3	31,812.5	0.0	9,407	97	31,847.1	0.3	96.9	(90.7, 99.4)
CIN 3	9,346	3	31,812.5	0.0	9,407	92	31,848.4	0.3	96.7	(90.2, 99.3)
AIS	9,346	0	31,812.8	0.0	9,407	11	31,860.8	0.0	100.0	(60.0, 100.0)
子宮頸癌	9,346	0	31,812.8	0.0	9,407	0	31,862.1	0.0	NA	NA
MITT-3										
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	9,836	146	33,316.0	0.4	9,904	303	33,375.4	0.9	51.8	(41.1, 60.7)
CIN 2	9,836	83	33,344.2	0.2	9,904	187	33,408.8	0.6	55.6	(42.2, 66.1)
CIN 3、AIS 又は子宮頸癌	9,836	105	33,343.1	0.3	9,904	200	33,422.8	0.6	47.4	(33.1, 58.9)
CIN 3	9,836	103	33,345.8	0.3	9,904	191	33,424.6	0.6	46.0	(31.0, 57.9)
AIS	9,836	6	33,375.1	0.0	9,904	15	33,456.9	0.0	60.0	(-9.1, 87.3)
子宮頸癌	9,836	0	33,378.0	0.0	9,904	0	33,458.7	0.0	NA	NA

† HPV L1 VLP ワクチン群は HPV 16型1価の L1 VLP ワクチン又は V501のいずれかの接種を受けた被験者を含む。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した PPE 解析対象集団内の被験者数、Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した、MITT-2及び MITT-3 解析対象集団内の被験者。

NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。

AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy

[資料5.3.5.1.39: R2153]

表2.7.3K: 6 HPV 型別の HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(005試験、007試験、013試験及び015試験の併合)

試験集団 HPV型別CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	HPV L1 VLPワクチン群 [†] (N=10,268)				プラセボ群 (N=10,273)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)		
PPE										
HPV 16 型	7,402	2	22,079.1	0.0	7,205	93	21,417.9	0.4	97.9	(92.3, 99.8)
HPV 18 型 [‡]	7,382	0	21,657.0	0.0	7,316	29	21,369.6	0.1	100.0	(86.6, 100.0)
MITT-2										
HPV 16 型	8,164	4	28,061.7	0.0	8,202	128	28,019.4	0.5	96.9	(91.8, 99.2)
HPV 18 型 [‡]	8,148	0	27,571.0	0.0	8,211	38	27,669.0	0.1	100.0	(89.8, 100.0)
MITT-3										
HPV 16 型	9,836	137	33,321.9	0.4	9,904	266	33,388.8	0.8	48.4	(36.4, 58.4)
HPV 18 型 [‡]	8,819	9	29,731.3	0.0	8,854	60	29,734.2	0.2	85.0	(69.6, 93.5)

[†] HPV L1 VLP ワクチン群は HPV 16型1価の L1 VLP ワクチン又は V501の接種を受けた被験者を含む。
[‡]005試験は、HPV 18型に関連した評価項目の解析に含まれないため計算に含まれない。
N = それぞれのワクチン接種群に無作為割付けされた被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。
n = Month 7の後少なくとも1回の追跡調査のため来院した PPE 解析対象集団内の被験者数、MITT-2及び MITT-3解析対象集団では Day 1から30日後少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数。
AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PPE = Per-Protocol Efficacy

[資料5.3.5.1.39: R2153]

3.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌に対する効果（007試験、013試験及び015試験）

浸潤性子宮頸癌を発現した症例は認められなかった。そのため、本項での評価項目は HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率として示した。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌に対する有効性解析の結果を[表2.7.3K: 7]に示す。

PPE 解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に関する V501の予防効果は96.0%（95%CI：92.3, 98.2%）であった。この予防効果は海外初回申請では95.2%（95%CI：87.2, 98.7%）、海外適応拡大申請では96.0%（95%CI：91.0, 98.5%）であった。

MITT-2解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に関する V501の予防効果は94.8%（95%CI：91.5, 97.1%）であった。この推定値は、海外初回申請及び海外適応拡大申請で報告されたものと同等であった。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団において認められた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性は、海外初回申請及び海外適応拡大申請で報告されたものと同様であった。

以上のことから、海外臨床試験情報更新版に含まれた7ヵ月間の追加の追跡データより、海外初回申請及び海外適応拡大申請で提示されたデータと同じ結論が得られた。思春期後期及び成人期初期女性の一般集団において、V501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率を低下させることが示された。

表2.7.3K: 7 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する有効性解析
(007試験、013試験及び015試験の併合)

試験集団	V501 群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100 人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100 人年)		
PPE										
併合データ	7,864	9	23,018.6	0.0	7,865	225	22,846.3	1.0	96.0	(92.3, 98.2)
007 試験	235	0	562.2	0.0	233	3	553.9	0.5	100.0	(-138.4, 100.0)
013 試験	2,241	0	6,575.4	0.0	2,258	77	6,548.4	1.2	100.0	(95.1, 100.0)
015 試験	5,388	9	15,881.1	0.1	5,374	145	15,744.0	0.9	93.8	(88.0, 97.2)
MITT-2										
併合データ	8,630	16	29,110.2	0.1	8,680	309	29,054.3	1.1	94.8	(91.5, 97.1)
007 試験	258	0	716.9	0.0	256	6	702.1	0.9	100.0	(16.8, 100.0)
013 試験	2,559	2	8,578.1	0.0	2,578	101	8,542.8	1.2	98.0	(92.7, 99.8)
015 試験	5,813	14	19,815.2	0.1	5,846	202	19,809.4	1.0	93.1	(88.1, 96.3)
MITT-3										
併合データ	8,819	202	29,589.4	0.7	8,854	522	29,426.1	1.8	61.5	(54.6, 67.4)
007 試験	260	3	722.4	0.4	262	11	715.5	1.5	73.0	(-2.3, 95.2)
013 試験	2,609	70	8,693.7	0.8	2,617	168	8,597.9	2.0	58.8	(45.2, 69.3)
015 試験	5,950	129	20,173.3	0.6	5,975	343	20,112.7	1.7	62.5	(54.0, 69.6)
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数										
n = 評価可能な被験者数、すなわち、少なくとも1回の追跡調査のため来院した、特定の解析対象集団内の被験者数										
CI = 信頼区間、CIN = 子宮頸部上皮内腫瘍、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌、HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PPE = Per-Protocol Efficacy										

[資料5.3.5.3.11: R2155]

3.3 部分集団における結果の比較

PPE解析対象集団においてHPV 6型、11型、16型及び18型に関連したCIN 1/2/3、AIS又は子宮頸癌に対するV501の予防効果を、ベースライン共変量のカテゴリー別に検討した結果を[表2.7.3K: 8]に示す（007試験、013試験及び015試験の併合解析）。検討した共変量は、接種開始時の年齢、人種、地域、性交渉の相手の人数、喫煙歴、ホルモン避妊法の使用である。ベースライン共変量に関して、V501の予防効果はその共変量のカテゴリー間で同等であった。接種開始時の年齢のカテゴリーについて、統計的に有意な共変量／効果の交互作用が認められた。接種開始時に21歳以上の被験者は、21歳未満の被験者に比べると予防効果が数値的に低かったものの、V501の予防効果は依然として高かった（90.9%）。

表2.7.3K: 8 ベースライン共変量のカテゴリー別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌
に対する有効性解析（007試験、013試験及び015試験の併合－PPE 解析対象集団）（その1）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P 値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ワクチン接種開始時年齢											
17歳以下	1,039	1	3,152.3	0.0	1,057	36	3,173.7	1.1	97.2	(83.4, 99.9)	0.045
18～20歳	3,258	2	9,446.7	0.0	3,313	125	9,505.4	1.3	98.4	(94.1, 99.8)	
21歳以上	3,567	6	10,419.6	0.1	3,495	64	10,167.2	0.6	90.9	(79.0, 96.8)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
人種											0.698
白人	5,579	6	16,398.9	0.0	5,539	157	16,120.0	1.0	96.2	(91.6, 98.6)	
黒人	275	0	768.7	0.0	347	15	956.1	1.6	100.0	(65.3, 100.0)	
アジア	275	0	802.8	0.0	281	10	842.4	1.2	100.0	(53.2, 100.0)	
ヒスパニック	943	2	2,773.7	0.1	942	26	2,742.7	0.9	92.4	(69.6, 99.1)	
その他	792	1	2,274.5	0.0	756	17	2,185.1	0.8	94.3	(63.9, 99.9)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.503
地域											
北アメリカ	1,103	0	3,092.6	0.0	1,132	31	3,146.4	1.0	100.0	(87.1, 100.0)	
ラテンアメリカ	2,415	4	6,988.2	0.1	2,377	63	6,833.7	0.9	93.8	(83.3, 98.4)	
アジア太平洋	302	0	888.6	0.0	312	15	908.5	1.7	100.0	(71.5, 100.0)	
ヨーロッパ	4,044	5	12,049.3	0.0	4,044	116	11,957.7	1.0	95.7	(89.7, 98.6)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

表2.7.3K: 8 ベースライン共変量のカテゴリー別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌
に対する有効性解析（007試験、013試験及び015試験の併合－PPE 解析対象集団）（その2）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P 値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
性交渉相手の人数											
0	464	0	1,387.0	0.0	508	10	1,518.2	0.7	100.0	(51.2, 100.0)	0.646
1～2	4,502	4	13,256.1	0.0	4,509	129	13,125.8	1.0	96.9	(91.9, 99.2)	
3名以上	2,898	5	8,375.6	0.1	2,845	86	8,193.6	1.0	94.3	(86.2, 98.2)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
喫煙歴											
喫煙歴あり	2,600	4	7,571.9	0.1	2,700	91	7,799.7	1.2	95.5	(88.0, 98.8)	0.741
喫煙歴なし	5,263	5	15,444.5	0.0	5,163	134	15,041.8	0.9	96.4	(91.3, 98.8)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ホルモン避妊薬の使用											
Day 1にホルモン避妊薬 使用	4,661	3	13,687.6	0.0	4,652	123	13,520.2	0.9	97.6	(92.8, 99.5)	0.307
Day 1にホルモン避妊薬 使用せず	3,193	6	9,300.7	0.1	3,196	101	9,274.7	1.1	94.1	(86.7, 97.9)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされた被験者のうち、少なくとも1回の接種を受けた被験者数

n = Month 7の後、少なくとも1回の追跡調査のため来院した被験者数

CI = 信頼区間、CIN =子宮頸部上皮内腫瘍、HPV = ヒトパピローマウイルス、AIS = 子宮頸部上皮内腺癌

[資料5.3.5.3.11: R2155]

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501は Day 1、2及び6に0.5 mL を筋肉内接種する。各被験者には Month 0、2及び6の接種スケジュールを遵守するよう促している。しかし、16～26歳の思春期後期及び成人期初期女性における臨床試験では、3回すべての接種を1年以内に受けた被験者において有効性が示されている。

5 効果の持続、耐薬性

本海外臨床試験情報更新版で示したように、HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌に対する V501の予防効果は、組入れ後約3.5年間にわたって認められた。

海外適応拡大申請で示したように、007延長試験では、組入れ後5年間にわたり被験者を追跡した。013試験及び015試験の併合データセットでは、組入れ後3.5年間にわたり V501の予防効果が認められた。

上記のことより、V501の予防効果は少なくとも5年にわたり持続すると考えられた。

6 子宮頸癌（及び前癌病変）の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

V501の海外初回申請で提示したデータセットにおいて、思春期後期及び成人期初期に対するV501の接種が、HPV 16型及び18型に関連した子宮頸癌、子宮頸部前癌病変（CIN 2/3又は AIS）、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部異形成病変 [CIN 1/2/3又は AIS] の予防に非常に有効であることが示された。

海外適応拡大申請で提示した解析において、V501の接種は、子宮頸癌及び前癌病変の総発生リスクを低下させることが示された。また、V501の予防効果が少なくとも5年にわたり持続することが示された。

本海外臨床試験情報更新版では、013試験及び015試験の主要有効性解析対象集団において、海外適応拡大申請と比較して約7ヵ月の追加追跡期間（接種完了後追跡調査の観察人時としては約22%の増加に相当）を含む最終データの解析を示している。これらのデータは、海外初回申請及び海外適応拡大申請で提示された、16～26歳の女性に V501を接種した際に持続的な予防効果を示したという結果を支持するものであった。

免疫原性 ー海外臨床試験情報更新版ー

013試験及び015試験は、海外適応拡大申請のデータカットオフ以降も継続された。本項では、これらの試験終了時の最終結果を含んだ、免疫原性データについて述べる。

1 背景及び概観

V501の免疫原性に関する背景及び概観については、海外初回申請時及び海外適応拡大申請時より、大きな変更はない。[2.7.3B.1項]及び[2.7.3D.1項]を参照のこと。ただし、試薬不足のため、免疫測定法に修正を加えた。

cLIA 法による免疫測定法の v1.0から v2.0への移行

cLIA 法を用いた HPV 6型、11型、16型及び18型抗体の測定法のバリデーションを、2019年1月に実施し、海外初回申請時に記載した。2019年後半、HPV 6型、11型、16型及び18型抗体測定（cLIA 法）の結果を約292,000件収集後、HPV cLIA 法のバリデーション及び臨床検査を通じて使用した試薬 [フィコエリトリン（PE）で標識したモノクローナル抗体[mAb-PE]及び抗体を除去したヒト血清[ADHS]] がほぼ在庫切れとなり、試薬の新規ロットをアッセイに使用するため、適格性を検査する必要があった。過去に実施した試薬適格性評価から、アッセイが ADHS ロット及び mAb-PE ロットの変化に影響を受けやすいことが分かっていたため、HPV-4 cLIA を再適正化した（HPV-4 cLIA v2.0）。v2.0では、ADHS ロット及び mAb-PE ロットを変更し、さらに v1.0で使用したサル対照を4例のヒト対照に置き換え、当初1:4及び1:40の比率で希釈してサンプルを測定していたものを、新規の希釈度アルゴリズムを用いて測定した。対照サンプルをサルからヒトに変えたことによりアッセイ対照が臨床検査サンプルをより代表するものとなった。希釈度アルゴリズムの変更により検査サンプルの希釈度の偏りが臨床効果の評価に与える影響を最小限にし、HPV-4 cLIA に必要なサンプルの再テストの量を減少させた。アッセイの異なるバージョンを通じて抗体反応の持続性を記録し比較データを得るため、校正係数を適用し、抗体価とサンプルの血清反応陽性率に関し、v2.0のデータを v1.0と合わせた。その結果、v1.0のカットオフ値である HPV 6型、11型、16型、18型に対する20、16、20、24 mMU/mL は v2.0のカットオフ値である。

v2.0を用いた臨床検査を2019年1月に開始した。複数の試験では、アッセイのバージョン変更が試験の時点間で行われた。これらの試験から得られた抗体反応の持続性のプロファイルを詳細に調査した結果、初期の時点で同じ被験者から得られた v1.0の結果に基づいて、v2.0アッセイにおいて予想と合致した抗体価が得られることが示された。

2 個々の試験結果の要約

013試験及び015試験において、新たに得られた持続期の免疫原性データを中心に各試験の結果を以下に要約する。

013試験の試験終了時

1. PPI 解析対象集団の V501群において、試験終了時の来院で血清抗体反応陽性を示した被験

者は、HPV 6型、11型及び16型に対して、それぞれ90.5%、95.4%及び98.9%であった。

2. PPI 解析対象集団の V501群において、合計62.1%の被験者が試験終了時の来院で HPV18型血清抗体反応陽性を示した。しかしながら、プラセボ群では HPV 18型の感染及び疾患の発生率が高かったのに対して、Month 24から試験終了までの V501接種者における HPV 18型関連の感染及び疾患の発生はなかった。
3. PPI 解析対象集団の V501群における HPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体反応は、Month 7から Month 24の来院の間に低下した。HPV の血清抗体反応は Month 24から試験終了時の来院の間に低下し続けたが、この期間の低下率は極めて低かった。
4. HPV のすべての型において、PPI 解析対象集団の V501群における試験終了時の HPV 血清抗体反応の95%信頼区間（CI）の下限は、血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値より大きな値を維持した。

015試験の試験終了時

1. PPI 解析対象集団の V501群において、試験終了時の来院で血清抗体反応陽性を示した被験者は、HPV 6型、11型及び16型に対して、それぞれ90.8%、95.1%及び98.7%であった。
2. PPI 解析対象集団の V501群において、合計62.9%の被験者が試験終了時の来院で HPV18型血清抗体反応陽性を示した。HPV 18型に対する血清抗体反応陽性率は減少したが、HPV 18型関連の CIN（HPV 56型関連の慢性感染及び CIN の関連で検出された HPV 18型関連の CIN 1）が1件発生したのみであり、Per-Protocol 解析集団において HPV 18型関連の性器周辺部病変の発生はなく、V501の接種者において HPV 18型関連の疾患に対する予防効果が長期にわたり持続していることが示された。
3. PPI 解析対象集団の V501群における HPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体反応は、Month 7から Month 24の来院の間に低下した。HPV の血清抗体反応は Month 24から試験終了時の来院の間に低下し続けたが、低下率は極めて低かった。
4. HPV のすべての型において、PPI 解析対象集団の V501群における試験終了時の HPV 血清抗体反応の95%信頼区間（CI）の下限は、血清抗体反応陽性／陰性のカットオフ値より大きな値を維持した。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

本項においては013試験と015試験を統合したデータベースをもとに、V501の免疫原性に関する分析を実施した。

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の分布

無作為に割り付けられ、ワクチン接種を受け、試験を完了又は中止した被験者数をワクチン接種群別に[表2.7.3L: 1]に要約する。全体で、ワクチン接種を受けた女性被験者の96.8%が試験のワクチン接種期を完了し（すなわち、3回すべてのワクチン接種を受けた）、3.2%の被験者が、ワク

チン接種を中止又はワクチン接種期に試験参加を中止した。最も多かった中止理由は同意撤回又は追跡不能であった。ワクチン接種を完了しなかった被験者の割合、及びその理由の分布はV501群及びプラセボ群間で概して同様であった。

全体で、持続期（Month 7以降）に入った被験者の88.9%が、試験を完了し、5.6%が持続期中に中止した。最も多かった中止理由は同意撤回又は追跡不能であった。

3.1.2 被験者の内訳

合計17,588例の被験者が、013試験及び015試験の PPI 解析集団に無作為に割り付けられた。無作為に割り付けられた被験者のうち、17,583例がワクチンを1回以上接種された。これらの試験はワクチン接種期と持続期と称される2つの期間に分けられた。ワクチン接種期には Day 1からMonth 7までのすべての来院が含まれた。つまり、ワクチン接種期には、ワクチン又はプラセボを接種した期間のほか、ワクチンによる最大の HPV 血清抗体反応を測定した時点（Month 7）が含まれた。持続期には、Month 7以降から試験完了までのすべての来院が含まれた。

PPI解析からの除外理由を[表2.7.3L: 2]に要約した。PPI解析対象集団から除外された3つの主な理由は次のとおりである。(a) ワクチンに含まれるHPV型に対してDay 1に血清抗体反応陽性又はMonth 7以前にPCR陽性を示した。(b) 検体採取日が規定期限日を超えている等の血清検体採取に関わる不備。(c) 2回目及び3回目ワクチン接種を許容期間外に受けた。

HPV 型別の3つの PPI 解析対象集団（HPV 6型及び11型、HPV 16型及び HPV 18型）から除外された被験者の割合は、全体としても、除外理由別にみても、V501及びプラセボの両群間に偏りはなかった。

表2.7.3L: 1 被験者の分布 免疫原性解析対象集団（013試験及び015試験）(その1)

	V501群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者数：					1547	
無作為割り付け	8810		8812		17622	
ワクチン接種：						
1回目	8799	(99.9)	8800	(99.9)	17599	(99.9)
2回目	8659	(98.3)	8676	(98.5)	17335	(98.4)
3回目	8554	(97.1)	8575	(97.3)	17129	(97.2)
ワクチン接種期間（Day 1～Month 7）						
登録例：	8799		8800		17599	
完了例 [†] ：	8498	(96.6)	8541	(97.1)	17039	(96.8)
中止例：	301	(3.4)	259	(2.9)	560	(3.2)
長期追跡を行った [‡]	39	(0.4)	27	(0.3)	66	(0.4)
臨床症状の有害事象	2	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.1)
その他の理由	25	(0.3)	7	(0.1)	32	(0.2)
妊娠	12	(0.1)	13	(0.1)	25	(0.1)
長期追跡を行わなかった [§]	262	(3.0)	232	(2.6)	494	(2.8)
臨床症状の有害事象	8	(0.1)	5	(0.1)	13	(0.1)
追跡不能	89	(1.0)	79	(0.9)	168	(1.0)
転居	28	(0.3)	30	(0.3)	58	(0.3)
その他の理由	11	(0.1)	5	(0.1)	16	(0.1)
治験実施計画書逸脱	2	(0.0)	1	(0.0)	3	(0.0)
同意撤回	124	(1.4)	112	(1.3)	236	(1.3)

表2.7.3L: 1 被験者の分布 免疫原性解析対象集団（013試験及び015試験）(その2)

	V501群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
持続期（Month 7以降）						
登録例：	8541		8578		17119	
完了例：	7980	(93.4)	7236	(84.4)	15216	(88.9)
継続例：	61	(0.7)	66	(0.8)	127	(0.7)
延長例：	28	(0.3)	783	(9.1)	811	(4.7)
中止例：	472	(5.5)	493	(5.7)	965	(5.6)
臨床症状の有害事象	6	(0.1)	6	(0.1)	12	(0.1)
追跡不能	233	(2.7)	254	(3.0)	487	(2.8)
転居	94	(1.1)	86	(1.0)	180	(1.1)
その他の理由	33	(0.4)	38	(0.4)	71	(0.4)
治験実施計画書からの逸脱	2	(0.0)	7	(0.1)	9	(0.1)
同意の撤回	101	(1.2)	99	(1.2)	200	(1.2)
実施施設での治験終了	3	(0.0)	3	(0.0)	6	(0.0)
[†] 3回のワクチン接種を完了し、長期追跡期間に入った、又は Month 7において Per-Protocol 対象として試験を完了した被験者。 [‡] 3回未満のワクチン接種を受け、長期追跡期間に入った被験者。 [§] Month 7以前に試験を中止し、長期追跡期間に入らなかった被験者。 内訳の%はそれぞれの期間に組み入れられた被験者数に基づいて算出された。						

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

表2.7.3L: 2 接種群別 PPI 解析対象集団の被験者の内訳 女性被験者（013試験及び015試験）（その1）

	V501群 (N=8,792) n	プラセボ群 (N=8,796) n	合計 (N=17,588) n
少なくとも1回の接種を受けた被験者数 [†]	8,790	8,793	17,583
PPI 解析対象集団から除外された被験者数			
HPV 6型及び11型	2,565	2,633	5,198
HPV 16型	2,741	2,964	5,705
HPV 18型	2,138	2,192	4,330
PPI 解析対象集団に含まれる被験者数			
HPV 6型及び11型	6,274	6,160	12,434
HPV 16型	6,049	5,829	11,878
HPV 18型	6,652	6,601	13,253
除外理由 [‡]			
一般的な治験実施計画書からの逸脱	925	883	1,808
誤って無作為割り付けされた	7	4	11
2回以上登録された	1	0	1
不適切な治験薬又は用量	0	3	3
ワクチン接種を完了していない	245	225	470
試験ワクチン以外のワクチン接種を受けた [§]	91	86	177
2回目又は3回目接種が規定の範囲外	493	469	962
免疫抑制剤、IgG、又は血液製剤の接種を受けた	89	88	177
免疫障害の既往	6	7	13
尖圭コンジローマの既往又は Day 1に尖圭コンジローマを発生	2	3	5
ワクチン保存温度の逸脱	33	32	65
ワクチン接種を12ヵ月以内に完了しなかった [¶]	75	95	170
試験以外で B 型肝炎ワクチン接種を受けた [#]	1	0	1
臀部に B 型肝炎ワクチン又はプラセボ接種を受けた [#]	0	1	1
臀部に接種を受けた被験者	0	1	1
2つの頸部を有する被験者	2	1	3
早期に開鍵した被験者	5	1	6

表2.7.3L: 2 接種群別 PPI 解析対象集団の被験者の内訳 女性被験者（013試験及び015試験）（その2）

	V501群 (N=8,792) n	プラセボ群 (N=8,796) n	合計 (N=17,588) n
Day1の血清検体、又は検査結果不明	6	4	10
Day 1の血清検体採取が規定期限日を超えている	5	2	7
Day 1のスワブ検体、又は検査結果不明	175	141	316
Day 1のスワブ検体採取が規定期限日を超えている	2	3	5
Month 3のスワブ検体、又は検査結果不明	148	170	318
Month 7のスワブ検体、又は検査結果不明 [¶]	230	199	429
Month 7の血清検体、又は検査結果不明 ^{, **}	429	389	818
Month 7の血清検体採取が規定期限日を超えている [¶]	293	300	593
Month 7以前に HPV 6型又は11型陽性 ^{††}	1,179	1,296	2,475
Month 7以前に HPV 16型陽性 ^{††}	1,476	1,698	3,174
Month 7以前に HPV 18型陽性 ^{††}	633	753	1,386
[†] 一度も接種を受けなかった被験者はすべての解析対象集団から除外された。 [‡] 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を1回のみ計数している。1人の被験者が2つ以上のカテゴリーに含まれることがあり得る。 [§] 試験ワクチン接種前21日以内又は接種後14日以内に接種された生ワクチン、又は試験ワクチン接種日の14日以内に接種を受けた不活性化又は組み換えワクチンを含む。 011試験及び012試験のみに適応する。 [¶] 全3回の接種を受けた被験者。 [#] 011試験のみに適応する。 ^{††} 当該 HPV 型に対して、Day 1に血清抗体反応陽性又は Month 7以前に PCR 陽性。それぞれの HPV 型の解析対象集団のみに適応する。 ^{**} 015試験のロット間の一致性に関するサブスタディに組み入れられなかった被験者は除外。これらの被験者では Month 7の血清検体を回収しなかった。 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされた被験者数、n = それぞれのカテゴリーに含まれる被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応			

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

3.1.3 被験者の主要なベースライン特性

013試験及び015試験のPPI解析対象集団の被験者の主要なベースライン時の特性をワクチン接種群別に[表2.7.3L: 3]に要約する。

人口統計学

被験者の基本的人口統計学的特性は両接種群間で同様であった。この集団には多用な人種の被験者が含まれた。

その他のベースライン時の特性

今までの性交渉の相手の数及び最近の性経験歴は接種群間で同様であった。クラミジア及び淋病に対して陽性を示した被験者の割合は、接種群間で同様であった。2つの接種群には、HPV の曝露に関連する検査結果（Pap テスト、HPV DNA テスト、HPV 血清抗体反応陽性率）において、偏りがなかった。

表2.7.3L: 3 ベースライン時の被験者特性（013試験及び015試験－PPI 解析対象集団）（その1）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501群 (N=7,204)	プラセボ群 (N=7,116)	合計 (N=14,320)
年齢			
平均	20.0	20.0	20.0
標準偏差	2.1	2.1	2.1
中央値	20	20	20
範囲	16 to 26	15 to 26	15 to 26
人種－m/n (%)			
アジア人	249/7,204 (3.5%)	240/7,116 (3.4%)	489/14,320 (3.4%)
黒人	224/7,204 (3.1%)	296/7,116 (4.2%)	520/14,320 (3.6%)
ヒスパニック系アメリカ人	865/7,204 (12.0%)	860/7,116 (12.1%)	1,725/14,320 (12.0%)
アメリカ先住民	7/7,204 (0.1%)	7/7,116 (0.1%)	14/14,320 (0.1%)
白人	5,138/7,204 (71.3%)	5,037/7,116 (70.8%)	10,175/14,320 (71.1%)
その他	721/7,204 (10.0%)	676/7,116 (9.5%)	1,397/14,320 (9.8%)
生涯の性交渉の相手の数（組入れ時）－m/n (%)			
0（未経験者）	428/7,204 (5.9%)	454/7,116 (6.4%)	882/14,320 (6.2%)
1	2,326/7,204 (32.3%)	2,367/7,116 (33.3%)	4,693/14,320 (32.8%)
2	1,754/7,204 (24.3%)	1,695/7,116 (23.8%)	3,449/14,320 (24.1%)
3	1,403/7,204 (19.5%)	1,354/7,116 (19.0%)	2,757/14,320 (19.3%)
4	1,197/7,204 (16.6%)	1,132/7,116 (15.9%)	2,329/14,320 (16.3%)
5人以上	96/7,204 (1.3%)	111/7,116 (1.6%)	207/14,320 (1.4%)
不明		3/7,116 (0.0%)	3/14,320 (0.0%)

表2.7.3L: 3 ベースライン時の被験者特性（013試験及び015試験－PPI 解析対象集団）（その2）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501群 (N=7,204)	プラセボ群 (N=7,116)	合計 (N=14,320)
未経験者でない被験者の試験開始6ヵ月前の新たな性交渉の 相手の数－m/n (%)			
0	4,716/6,776 (69.6%)	4,587/6,662 (68.9%)	9,303/13,438 (69.2%)
1	1,744/6,776 (25.7%)	1,739/6,662 (26.1%)	3,483/13,438 (25.9%)
2	252/6,776 (3.7%)	256/6,662 (3.8%)	508/13,438 (3.8%)
3	43/6,776 (0.6%)	55/6,662 (0.8%)	98/13,438 (0.7%)
4	9/6,776 (0.1%)	12/6,662 (0.2%)	21/13,438 (0.2%)
5人以上	11/6,776 (0.2%)	11/6,662 (0.2%)	22/13,438 (0.2%)
不明	1/6,776 (0.0%)	2/6,662 (0.0%)	3/13,438 (0.0%)
性病有病率 [†] －m/n (%)			
クラミジア	306/7,088 (4.3%)	273/6,988 (3.9%)	579/14,076 (4.1%)
淋疾	28/5,157 (0.5%)	16/5,016 (0.3%)	44/10,173 (0.4%)
妊娠歴－m/n (%)			
妊娠歴あり	1,608/7,204 (22.3%)	1,507/7,116 (21.2%)	3,115/14,320 (21.8%)
Day 1 Pap テスト結果 [†] －m/n (%)			
試験開始前又は Day 1 に ASC-US 又はそれ以上	782/6,920 (11.3%)	729/6,799 (10.7%)	1,511/13,719 (11.0%)
Day 1 PCR 状態 [†] －m/n (%)			
HPV 6型、11型、16型及び18型陽性	1,016/7,204 (14.1%)	966/7,116 (13.6%)	1,982/14,320 (13.8%)
HPV 6型陽性	267/7,187 (3.7%)	233/7,100 (3.3%)	500/14,287 (3.5%)
HPV 11型陽性	49/7,202 (0.7%)	34/7,112 (0.5%)	83/14,314 (0.6%)
HPV 16型陽性	585/7,162 (8.2%)	563/7,093 (7.9%)	1,148/14,255 (8.1%)
HPV 18型陽性	233/7,198 (3.2%)	224/7,107 (3.2%)	457/14,305 (3.2%)

表2.7.3L: 3 ベースライン時の被験者特性（013試験及び015試験－PPI 解析対象集団）（その3）

ベースライン時の特性	ワクチン接種群		
	V501群 (N=7,204)	プラセボ群 (N=7,116)	合計 (N=14,320)
Day 1血清状態 [†] －m/n (%)			
HPV 6型、11型、16型及び18型陽性	1,341/7,204 (18.6%)	1,334/7,116 (18.7%)	2,675/14,320 (18.7%)
HPV 6型陽性	531/7,204 (7.4%)	523/7,116 (7.3%)	1,054/14,320 (7.4%)
HPV 11型陽性	137/7,203 (1.9%)	134/7,116 (1.9%)	271/14,319 (1.9%)
HPV 16型陽性	720/7,204 (10.0%)	754/7,116 (10.6%)	1,474/14,320 (10.3%)
HPV 18型陽性	222/7,203 (3.1%)	214/7,116 (3.0%)	436/14,319 (3.0%)
[†] 該当する検査結果が有効である被験者 N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされた被験者数。 n = 当該特性に関する評価法の Day 1の検査結果を有する被験者数。 m = 当該特性に関する評価法の Day 1の検査結果が陽性であった被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞			

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

3.2 免疫原性に関する全試験の結果の比較検討

3.2.1 免疫原性の持続性

本項では、一連のワクチン接種の開始後約4年間までの免疫応答の持続性について要約する。

013試験及び015試験は、組入れ後4年まで被験者の追跡をする目的で計画された。しかし、これらの試験の主要有効性解析の実施時に、プログラムの安全性データモニタリング委員会（DSMB）が、プラセボ接種者に実薬をより早く提供するため米国本社に試験終了時の来院を早めるよう指示した。そのため、試験終了時の来院を早め、その平均値は Month 44であった。免疫原性に関する結果をまとめる上で、試験終了時の来院の平均値である Month 44から6ヵ月以内のすべての来院時のデータを、試験終了時の来院時データに含めた。

すべての時点で血清学的データが得られたPPI解析対象集団における被験者のcLIA法によるHPVの血清抗体反応の持続性を[表2.7.3L: 4]に示す。

PPI解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均の経時プロットを[図2.7.3L: 1]、[図2.7.3L: 2]、[図2.7.3L: 3]及び[図2.7.3L: 4]に示す。比較のために、ベースライン時に血清抗体反応陽性かつPCR陰性を示したプラセボ接種者についても、cLIA法によるHPV血清抗体価の幾何平均をプロットした。これらのプラセボ接種者は、以前に当該HPV型に感染し、感染に対する免疫応答が働き、組入れ前までに感染ウィルスが排除された集団であると考えられた。これらのプラセボ接種者で観察された抗体価の幾何平均は、ワクチンによって惹起されたHPV免疫応答を評価する比較対照となるものであり、それらの値は4年間を通じて、HPV 16型及び18型でやや低下したもののおおむね安定していた。Month 7の時点で、PPI解析対象集団のワクチン接種者におけるHPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均は459.4~2,310.5 mMU/mLであり、100 mMU/mL以下であった過去に自然感染が推定されたプラセボ接種者よりも高かった。血清抗体反応は時間と共に低下した。試験終了時（平均Month 44）では、抗体価の幾何平均は過去の自然感染の可能性のあるプラセボ接種者のHPVの抗体価の幾何平均より高値を維持していた。また、試験終了時に、PPI解析対象集団のワクチン接種者の90%、95%、98%及び60%が、それぞれHPV 6型、11型、16型及び18型に対して血清陽転を示した。

Month 7までに、PPI解析集団のV501接種者のほとんどがワクチンに含まれる各HPV型に対して血清抗体反応陽性を示した。HPV 6型、11型及び16型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者の割合は、試験終了時まで高値を維持した。Month 24及び試験終了時にHPV 18型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者の割合は、他のHPV型と比べ低値であった。しかし、013試験及び015試験を併合したデータのPPE解析対象集団において、HPV18型に関連したCIN2/3又はAISはV501群には認められず、プラセボ群においてのみ28例認められた。その28例の疾患が認められた時期は、ワクチンの接種開始後1年未満に1例、1年～2年未満に6例、2年～3年未満に8例、3年～4年未満に10例、4年以上に3例であった。このことから、HPV 18型の血清抗体反応陽性を示した被験者の割合は徐々に減弱はしたが、関連疾患に対する予防効果は引き続き高かったと考えられる。

全般的に、ベースラインでワクチンに含まれるHPV型に対して血清抗体反応陽性を示した被験者では、Day 1に当該HPV型に対して血清抗体反応陰性を示した被験者と比べ、Month 7、24及び試験終了時の抗体価の幾何平均が著しく高かった。

表2.7.3L: 4 Day 1、Month 7、Month 24及び試験終了時における HPV 抗体価（cLIA 法）の幾何平均－V501を接種し、すべてのポイントで血清学的データが得られた PPI 解析対象集団[†]に含まれる女性被験者（013試験及び015試験の併合）

Assay (cLIA 法)	V501群 (N=8,788)						
	n	GMT (mMU/mL)		抗体陽転率			
		GMT	95% CI	n	m	%	95% CI
HPV 6型							
Day 1	2,260	<8	(<8, <8)	2,260	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	2,260	542.6	(524.9, 560.9)	2,260	2,255	99.8	(99.5%, 99.9%)
Month 24	2,260	112.2	(107.7, 116.8)	2,260	2,159	95.5	(94.6%, 96.3%)
試験終了 [‡]	2,260	75.1	(72.0, 78.4)	2,260	2,031	89.9	(88.5%, 91.1%)
HPV 11型							
Day 1	2,290	<8	(<8, <8)	2,290	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	2,290	760.9	(732.9, 789.9)	2,290	2,283	99.7	(99.4%, 99.9%)
Month 24	2,290	142.6	(136.9, 148.6)	2,290	2,238	97.7	(97.0%, 98.3%)
試験終了 [‡]	2,290	90.5	(86.7, 94.4)	2,290	2,168	94.7	(93.7%, 95.6%)
HPV 16型							
Day 1	2,213	<12	(<12, <12)	2,213	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	2,213	2,310.5	(2,193.4, 2,433.8)	2,213	2,209	99.8	(99.5%, 100%)
Month 24	2,213	454.3	(434.5, 475.0)	2,213	2,198	99.3	(98.9%, 99.6%)
試験終了 [‡]	2,213	334.1	(318.7, 350.4)	2,213	2,178	98.4	(97.8%, 98.9%)
HPV 18型							
Day 1	2,421	<8	(<8, <8)	2,421	0	0.0	(0.0%, 0.2%)
Month 7	2,421	459.4	(440.7, 479.0)	2,421	2,408	99.5	(99.1%, 99.7%)
Month 24	2,421	51.6	(48.7, 54.7)	2,421	1,717	71.3	(69.5% 73.1%)
試験終了 [‡]	2,421	33.9	(32.0, 35.9)	2,421	1,462	60.4	(58.4% 62.3%)

[†] PPI 解析対象集団とは、一般的な治験実施計画書からの逸脱がなく、規定の許容範囲で全3回の接種を受け、Day 1に血清抗体反応陰性及び Day 1から Month 7 に当該 HPV 型に対して PCR 陰性、及び Month 7の血清検体が規定日数内に採取された全被験者とする。

[‡] 試験終了時来院は、通常 Month 48以前に予定されていた。この時点には、平均約6ヵ月間隔で実施された、44ヵ月間のすべての来院が含まれる。

N = それぞれのワクチン接種群に無作為割り付けされ、1回以上の接種を受けた011試験、012試験及び015試験の女性被験者数

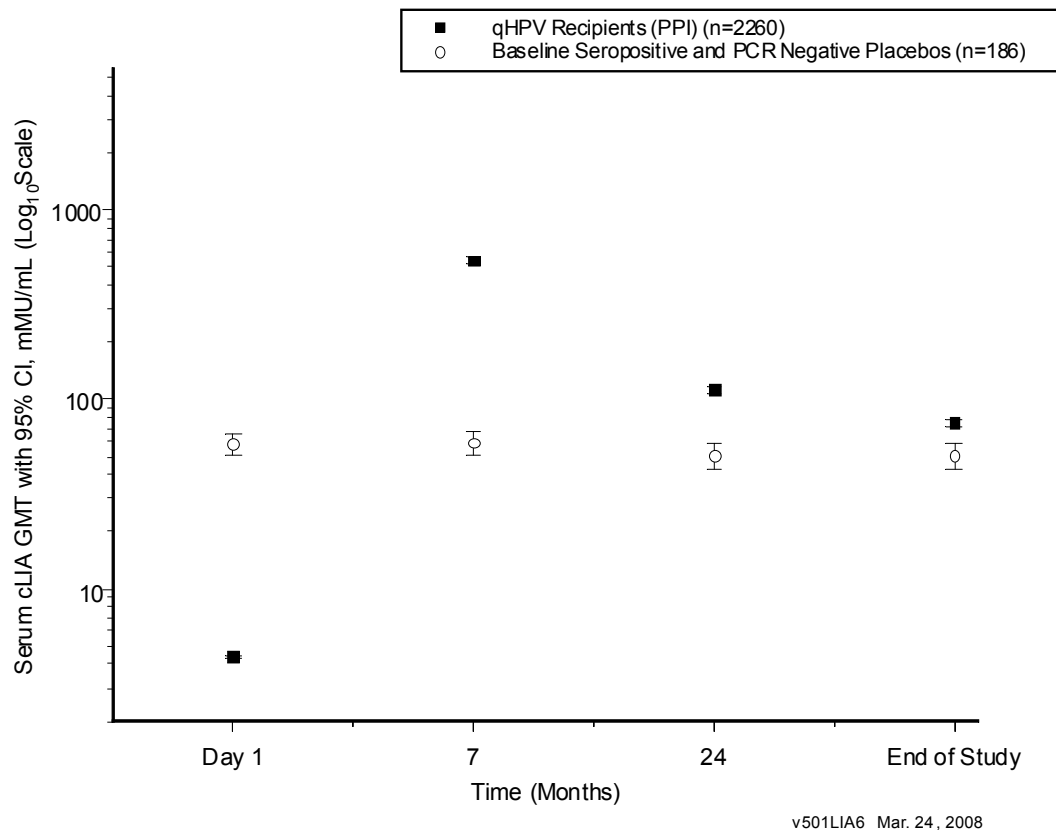
n = すべてのポイントで血清学的データが得られた被験者数

m = 血清陽転した被験者数。血清抗体反応陽性例は HPV 6型、11型、16型又は18型の血清抗体価（cLIA 法）がそれぞれ20、16、20又は24 mMU/mL 以上の被験者と定義した。

CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、

HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

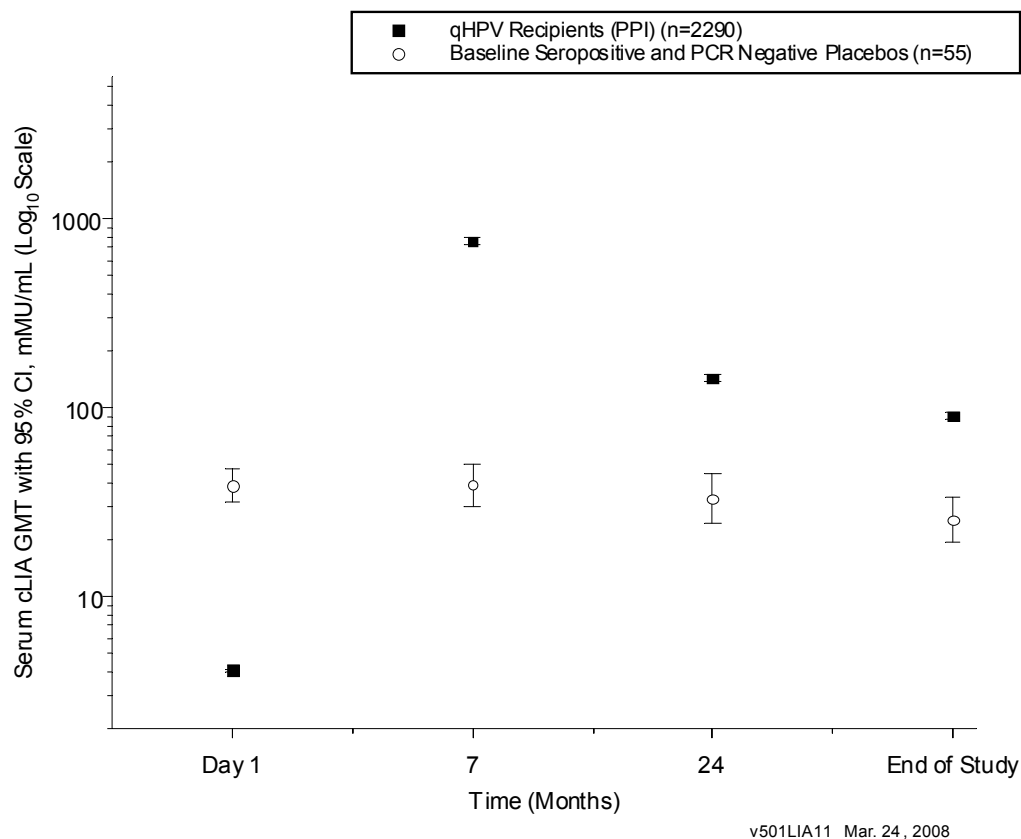


qHPV Recipients = V501群、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、
mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol immunogenicity population、
CI = 信頼区間

図2.7.3L: 1 女性被験者における持続的な HPV 6型血清抗体反応

[Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501
接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及
び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的
データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

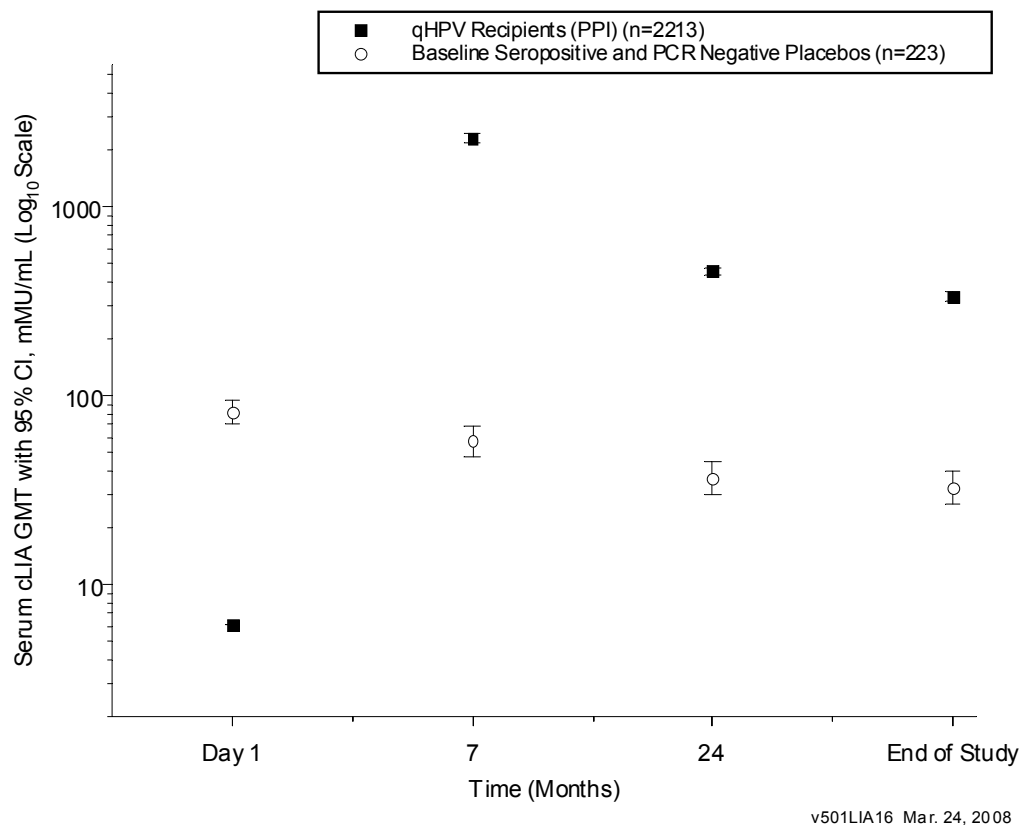


qHPV Recipients = V501群、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、
mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol immunogenicity population、
CI = 信頼区間

図2.7.3L: 2 女性被験者における持続的な HPV 11型血清抗体反応

[Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501 接種者 (PPI 解析対象集団) 及び Day 1に血清抗体反応陽性及び PCR 陰性のプラセボ接種者 (すべてのポイントで血清学的データが得られたコホート) (013試験及び015試験)]

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

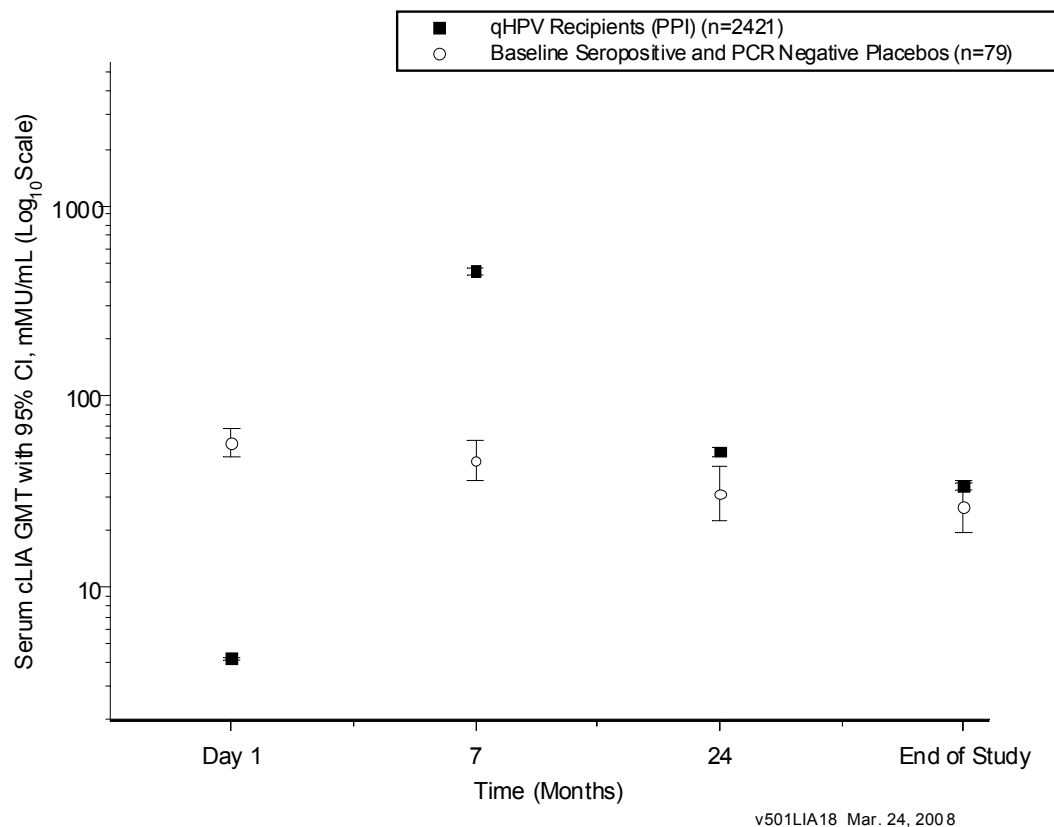


qHPV Recipients = V501群、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、
mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol immunogenicity population、
CI = 信頼区間

図2.7.3L: 3 女性被験者における持続的な HPV 16型血清抗体反応

[Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501
接種者（PPI 解析対象集団）及び Day 1に血清抗体反応陽性及
び PCR 陰性のプラセボ接種者（すべてのポイントで血清学的
データが得られたコホート）（013試験及び015試験）]

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]



qHPV Recipients = V501群、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、
mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol immunogenicity population、
CI = 信頼区間

図2.7.3L: 4 女性被験者における持続的な HPV 18型血清抗体反応

[Day 1に血清抗体反応陰性で Month 7まで PCR 陰性の V501
接種者（PPI 解析対象集団）及び Day 1に血清抗体反応陽性及
び PCR 陰性のプラセボ接種者（すべてのポイントで血清学的
データが得られたコホート）（013試験及び015試験）]

[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

4 V501の免疫原性に関する結論

本海外臨床試験情報更新版に提示した013試験及び015試験で得られた免疫原性に関する結果から、全体として以下の結論が得られた。

1. V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、組入れ時にワクチンに含まれる HPV 型に未感染で、接種完了時まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～26歳の女性において、HPV 6型、11型及び16型に対して強い血清抗体反応をもたらし、その血清抗体反応は接種開始後 3.5年間にわたり持続した。
2. V501の3回接種（Day 1、Month 2、6）は、組入れ時に HPV 18型に未感染で、接種完了時まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ16～26歳の女性において、HPV 18型に対する血清抗体価及び血清抗体反応陽転率は経時的に低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しては強い予防効果を示した。

臨床的有効性 海外24歳以上女性一子宮頸癌

本項では、24～45歳の女性被験者を対象として V501の安全性、免疫原性及び有効性を評価した海外第Ⅲ相試験（019試験）における子宮頸部病変〔子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）及び子宮頸癌を含む〕の予防に関する V501の臨床的有効性について述べる。

1 背景及び概観

V501の24～45歳の女性被験者における有効性は、海外第Ⅲ相試験である019試験の成績に基づき評価した。

019試験の被験者は、V501又はプラセボに1：1の比率で無作為に割り付けられ、Day 1、Month 2及びMonth 6に各回0.5 mLの筋肉内注射を受けた。被験者の有効性及び免疫原性を評価するために、48ヵ月目（Month 48）まで全被験者を追跡した。019試験の免疫原性の概要は[2.7.3O 項]に、性器周辺部病変の予防に関する有効性の概要は[2.7.3P 項]に示す。

019試験の有効性の主要評価項目及び有効性解析対象集団は以下のとおりである。

有効性の主要評価項目

24～45歳女性被験者に対する V501の有効性は、2つの主要評価項目で評価した。

- 1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベント発生率
- 2) HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベント発生率

有効性解析対象集団

有効性の評価項目はあらかじめ定義した3つの解析対象集団で評価した[資料5.3.5.1.43: P019]。

- ・ Per-Protocol Efficacy (PPE 解析対象集団)
- ・ HPV-naïve to the relevant type (HNRT 解析対象集団)
V501に含まれる HPV 型に対して Day 1の血清抗体反応が陰性かつ PCR 陰性の被験者で、治験薬の接種を少なくとも1回受けた被験者から構成された集団
- ・ Full Analysis Set (FAS 解析対象集団)
治験薬の接種を少なくとも1回受け、かつ、接種後のデータを有する被験者から構成された集団

2 個々の試験結果の要約

24～45歳成人女性におけるV501の有効性及び免疫原性に関して、019試験結果の要約を[表2.7.3N: 1]に示す。

表2.7.3N: 1 有効性及び免疫原性データの要約 (019試験)

[参照資料]	治験責任医師 (治験実施 計画書番号)	試験デザイン	試験実施集団			診断／選択基準	投与量／期間	評価基準	結果
			男	女	年齢範囲†				
[資料 5.3.5.1.43: P019]	多施設共同 (019)	無作為化、二重盲 検 (社内盲検)、 プラセボ対照	0	3,819	21～46 (歳)	妊娠していない 24 ～45 歳の健康な女 性。試験の Month 7 まで効果的な避妊 法を用いること、検 体採取前 48 時間以 内に、腔洗浄又は腔 用投薬を行わない、 及び性交渉を控え ることに同意して いる。接種前 24 時 間以内に発熱がない。 高度化膿性子宮 頸管炎が認められ ない。治験薬を用い る臨床試験又は子 宮頸部検体採取を 伴う試験に同時に 参加していない。過 去に HPV ワクチン の接種を受けてい ない。過去に根治治 療を受けていない。 組入れ前 5 年以内に 子宮頸部生検を受 けていない。子宮に 損傷がない。尖圭コ ンジローマの既往 がない。Day 1 の 3 ヵ月以内に免疫グ ロブリン製剤又は 血液製剤の投与を 受けておらず、 Month 7 までこれら 製剤の投与を受け る予定がない。免疫 性疾患の既往がない。 免疫抑制剤の投 与を受けていない。	被験者は、Day 1、Month 2 及 び Month 6 に 0.5 mL の 4 価 HPV (6 型、11 型、16 型及び 18 型) L1 VLP ワクチン又は プラセボの筋 肉内接種を受 けた。	有効性：有効性の主要評 価項目は、(1) HPV 6 型、 11 型、16 型又は 18 型の 持続感染、(2) HPV 6 型、 11 型、16 型又は 18 型に 関連した尖圭コンジロ ーマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌、(3) HPV 6 型、11 型、16 型又 は 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、又は子宮頸 癌を発生した被験者数 とした。 V501 に含まれる HPV 型 の DNA 又は臨床病変を 検出する目的で以下の 検体を採取した。(1) 子 宮頸部及び腔並びに性 器周辺部のスワブ検体、 (2) ThinPrep™ Pap テス ト用検体、(3) 子宮頸部 又は性器周辺部の生検 標本、(4) 子宮頸管内搔 爬で得られた検体、(5) 根治治療で得られた検 体。盲検下の病理審査委 員会が標準業務手順に 従ってすべての生検検 体を評価した。 免疫原性：免疫原性の主 要評価項目は、HPV 6 型、 11 型、16 型及び 18 型に 対する血清抗体価 (cLIA 法で測定) とした。すべ ての被験者の血清検体 を Day 1、Month 7、12、 24、36 及び 48 に採取し た。	有効性：HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染 並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する全般的予防効 果は、88.7% (95% CI : 78.1%, 94.8%) であった。24～34 歳 における予防効果は 91.3% (95% CI : 78.4%, 97.3%)、35～45 歳では 83.8% (95% CI : 57.9%, 95.1%) であった。HPV 16 型 及び 18 型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺 部病変に対する予防効果は、84.7% (95% CI : 67.5%, 93.7%) で、24～34 歳では 86.0% (95% CI : 64.0%, 95.7%)、35～45 歳 では 81.8% (95% CI : 36.3%, 96.6%) であった。HPV 6 型及 び 11 型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部 病変に対する予防効果は、94.8% (95% CI : 79.9%, 99.4%) で、24～34 歳では 100% (95% CI : 83.2%, 100%)、35～45 歳 では 86.2% (95% CI : 40.0%, 98.5%) であった。PPE 解析対 象集団での HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感 染、CIN 1/2/3 又は AIS、CIN 2/3 又は AIS、並びに尖圭コンジ ローマに対する予防効果は、それぞれ 89.6% (95% CI : 79.3%, 95.4%)、94.1% (95% CI : 62.5%, 99.9%)、83.3% (95% CI : -37.6%, 99.6%)、並びに 100% (95% CI : 30.8%, 100%) であ った。また、HPV 16 型及び 18 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3 又は AIS、並びに CIN 2/3 又は AIS に対する予防効果は、 それぞれ 86.2% (95% CI : 69.4%, 94.7%)、92.4% (95% CI : 49.1%, 99.8%) 及び 83.4% (95% CI : -36.7%, 99.6%) であ った。HPV 6 型及び 11 型に関連した持続感染並びに尖圭コンジ ローマに対する予防効果は、それぞれ 94.7% (95% CI : 79.7%, 99.4%) 及び 100% (95% CI : 30.7%, 100%) であった。V501 に含まれる HPV 型に対してベースライン時に血清抗体反応 陽性かつ PCR 陰性を示した女性被験者における HPV 6 型、 11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は 性器周辺部病変に対する全般的予防効果は、66.8% (95% CI : 3.8%, 90.5%) で、ほとんどが高年齢層 (35～45 歳) で 認められた [81.3% (95% CI : 14.4%, 98.0%)]。 免疫原性：24～45 歳の女性被験者において、V501 の接種に より強い抗体反応が認められた。いずれの年齢層でも V501 に含まれる 4 つの各 HPV 型に対する Month 7 (3 回目接種 4 週 後) の抗体陽転率は 97% を超えた。Month 48 に各 HPV 型抗 体陽性を示した被験者の割合は、6 型、11 型、16 型及び 18 型 でそれぞれ、91.5%、92.0%、97.4% 及び 47.9% であった。HPV 18 型抗体陽転率は数値的に低かったものの、PPE 解析対象集 団の V501 群において HPV 18 型の持続感染又は関連した疾 患は認められなかった。

† 診断／選択基準記載の年齢と異なるが、試験に実際に組み入れられた年齢である。結果については当初の計画していた対象集団に対する結果として記載した。

2.7.3 臨床の有効性一子宮頸癌

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の分布

24～45歳の女性を対象とした019試験では、合計3,819例の被験者を無作為化した。被験者の内訳を接種群別に[表2.7.3N: 2]に要約する。

21～46歳の女性計3,817例が少なくとも1回の治験薬（V501又はプラセボ）を接種された。治験薬の接種期間を完了した被験者は全被験者の96.7%であり、追跡期間を完了した被験者は追跡期間に登録された全被験者の90.7%であった。Month 7以降の追跡期間の中央値は4.0年であった（平均値3.8年）。

治験薬の接種期間及び追跡期間に中止した被験者の割合は両群でおおむね同程度であり、臨床症状の有害事象により中止した被験者は少なかった。

表2.7.3N: 2 被験者の内訳（019試験）（その1）

	V501群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
スクリーニング時の除外被験者					263	
無作為割付	1,911		1,908		3,819	
ワクチン接種回数						
1回目	1,910	(99.9)	1,907	(99.9)	3,817	(99.9)
2回目	1,877	(98.2)	1,875	(98.3)	3,752	(98.2)
3回目	1,853	(97.0)	1,857	(97.3)	3,710	(97.1)
ワクチン接種期間（Day 1～Month 7）						
登録	1,910		1,907		3,817	
完了 [†]	1,847	(96.7)	1,845	(96.7)	3,692	(96.7)
中止	63	(3.3)	62	(3.3)	125	(3.3)
長期追跡を行った [‡]	8	(0.4)	5	(0.3)	13	(0.3)
臨床症状の有害事象	5	(0.3)	1	(0.1)	6	(0.2)
その他の理由	3	(0.2)	4	(0.2)	7	(0.2)
長期追跡を行わなかった [§]	55	(2.9)	57	(3.0)	112	(2.9)
臨床症状の有害事象	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
追跡不能	24	(1.3)	28	(1.5)	52	(1.4)
転居	6	(0.3)	2	(0.1)	8	(0.2)
その他の理由	1	(0.1)	0	(0.0)	1	(0.0)
同意撤回	23	(1.2)	27	(1.4)	50	(1.3)

表2.7.3N: 2 被験者の内訳（019試験）（その2）

	V501 群		プラセボ群		合計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
追跡期間（Month 7 以降）						
登録	1,855		1,851		3,706	
完了	1,684	(90.8)	1,677	(90.6)	3,361	(90.7)
継続	11	(0.6)	10	(0.5)	21	(0.6)
中止	160	(8.6)	164	(8.9)	324	(8.7)
臨床症状の有害事象	6	(0.3)	1	(0.1)	7	(0.2)
追跡不能	88	(4.7)	78	(4.2)	166	(4.5)
転居	20	(1.1)	28	(1.5)	48	(1.3)
その他の理由	19	(1.0)	21	(1.1)	40	(1.1)
同意撤回	27	(1.5)	36	(1.9)	63	(1.7)
[†] 3 回の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期の追跡期間に入った被験者数。 [‡] 3 回未満の治験薬接種を完了した被験者のうち、長期の追跡期間に入った被験者数。 [§] Month 7 又はそれ以前に中止した被験者で長期の追跡期間に入らなかった被験者数。 内訳の%はそれぞれの一定期間に入った被験者数に基づいて算出された。						

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.1.2 有効性解析対象集団

019試験では主要な有効性解析はPPE解析対象集団で実施した。本解析集団における被験者の内訳を[表2.7.3N: 3]に要約する。V501に含まれるHPV 6型／11型、16型及び18型の各PPE解析対象集団は、無作為化された被験者3,819例のうち、それぞれ69.5%、70.1%及び79.6%が解析対象となった。PPE解析対象集団から除外された主な理由は、Day 1でV501に含まれるHPV型に対して血清抗体反応陽性（過去の感染を示唆する）若しくはDay 1又はMonth 7でPCR陽性（現在の感染を示唆する）であった。これらの理由により除外された被験者数は両群でおおむね同程度であった。

表2.7.3N: 3 接種群別の有効性解析対象集団の被験者内訳（019試験）（その1）

	V501 群 (N=1,911)	プラセボ群 (N=1,908)	合計 (N=3,819)	除外カテゴリーが 適応される集団	
				PPE	HNRT
1 回以上の接種を受けた被験者数 [†]	1,910	1,907	3,817		
PPE解析対象集団に含まれる					
HPV 6 型及び 11 型	1,330	1,326	2,656		
HPV 16 型	1,351	1,328	2,679		
HPV 18 型	1,524	1,515	3,039		
PPE解析対象集団から除外					
HPV 6 型及び 11 型	580	581	1,161		
HPV 16 型	559	579	1,138		
HPV 18 型	386	392	778		
除外理由 [‡]					
治験実施計画書からの逸脱	88	102	190	x	
間違った治験薬又は用量	2	5	7	x	
治験薬以外の接種を受けた [§]	42	40	82	x	
免疫抑制薬、IgG又は血液製剤の接種を受けた	38	48	86	x	
免疫障害の既往	1	1	2	x	
ワクチン保存温度の逸脱	12	10	22	x	
一連のワクチン接種が 12 ヶ月以内に未完了	16	16	32	x	
2 回目及び 3 回目接種を受けなかった	33	32	65	x	
3 回目接種を受けなかった	24	18	42	x	
Day 1 のスワブ検体のPCR結果が規定期限日を逸脱 [¶]	23	32	55	x	x

表2.7.3N: 3 接種群別の有効性対象集団の被験者内訳（019試験）（その2）

	V501 群 (N=1,911)	プラセボ群 (N=1,908)	合計 (N=3,819)	除外カテゴリーが 適応される集団	
				PPE	HNRT
Day 1 の血清検体の検査結果が規定期限日を逸脱 [†]	0	2	2	x	x
Month 7 のスワブ検体のPCR結果が規定期限日を逸脱 [‡]	116	103	219	x	
HPV 6 型又は 11 型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 [§]					
Day 1	356	350	706	x	x
Month 7 以前	370	363	733	x	
HPV 16 型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 [§]					
Day 1	321	341	662	x	x
Month 7 以前	341	365	706	x	
HPV 18 型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性 [§]					
Day 1	133	132	265	x	x
Month 7 以前	144	146	290	x	

[†] 一度も接種を受けなかった被験者は、すべての解析対象集団から除外された。
[‡] 適切な各除外カテゴリーにおいて、被験者を 1 回のみカウントしている。同一の被験者が 2 つ以上のカテゴリーに含まれることがありうる。
[§] ワクチン接種試験の 21 日前又は 14 日後以内に接種を受けた生ワクチン又はワクチン接種試験の 14 日以内に接種を受けた不活性化又は組み換えワクチンを含む。
^{||} 全 3 回の接種を受けた被験者。
[¶] 1 つ以上の規定されたスワブ検体又はPCR結果がない被験者を含む。
[#] 1 つ以上のHPV型の血清検体又はcLIA結果がない被験者を含む。
^{††} Day 1 は、血清抗体反応陽性又はPCR陽性を含む。Day 1 後は、PCR陽性のみを含む。それぞれのHPV型の解析対象集団のみに適応する。
N = 各接種群に無作為化された被験者数、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、PPE = Per-Protocol Efficacy、HNRT = HPV-naive to the relevant type、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応。

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.1.3 ベースラインの被験者特性

019試験におけるベースラインの被験者特性の要約を[表2.7.3N: 4]に示す。

被験者の特性に関して、いずれも両群間でおおむね同様であった。

019試験の接種群別の性的背景因子を[表2.7.3N: 5]及び[表2.7.3N: 6]に示す。性的背景因子に関して両群でおおむね同様であった。全被験者の99.9%は性的経験者であり、性的経験者のうち性的初体験の年齢の中央値は18歳であった。また、組入れ時までの性交渉相手の人数の中央値は2人であった。

Day 1でのPapテスト結果を[表2.7.3N: 7]に示す。Day 1でのPapテストで最も多かった所見は軽度扁平上皮内病変（LSIL）であり、両群とも約3%に認められた。またDay 1のPapテストでSILに関連した所見を認めた被験者の割合は、両群でおおむね同様であった。

Day 1でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関する血清抗体反応及びPCR検査結果を[表2.7.3N: 8]、[表2.7.3N: 9]及び[表2.7.3N: 10]に示す。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関する血清抗体反応では被験者の約30%がDay 1で陽性であり、PCR検査では被験者の約8%がDay 1で陽性であった。血清抗体反応及びPCR検査の結果がいずれも陰性であった被験者は約67%であった[表2.7.3N: 8]。

V501に含まれる各HPV型がDay 1に検出された被験者の割合は、両群でおおむね同様であった[表2.7.3N: 9]、[表2.7.3N: 10]。

表2.7.3N: 4 ベースライン時の被験者特性 (019試験)

	V501 群 (N = 1,911)	プラセボ群 (N = 1,908)	合計 (N = 3,819)
	n (%)	n (%)	n (%)
性別			
女性	1,911 (100)	1,908 (100)	3,819 (100)
年齢 (歳)			
平均	34.3	34.3	34.3
標準偏差	6.3	6.3	6.3
中央値	35	34	34
範囲	24～45	21～46	21～46
人種			
アジア人	596 (31.2)	596 (31.2)	1,192 (31.2)
黒人	100 (5.2)	82 (4.3)	182 (4.8)
ヒスパニック系アメリカ人	822 (43.0)	827 (43.3)	1,649 (43.2)
アメリカ先住民	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
白人	388 (20.3)	397 (20.8)	785 (20.6)
その他	3 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.2)
地域			
アジア太平洋	591 (30.9)	591 (31.0)	1,182 (31.0)
ヨーロッパ	245 (12.8)	237 (12.4)	482 (12.6)
ラテンアメリカ	804 (42.1)	806 (42.2)	1,610 (42.2)
北アメリカ	271 (14.2)	274 (14.4)	545 (14.3)
喫煙状態			
喫煙者	339 (17.7)	331 (17.3)	670 (17.5)
元喫煙者	159 (8.3)	149 (7.8)	308 (8.1)
喫煙経験なし	1,412 (73.9)	1,427 (74.8)	2,839 (74.3)
未記載又は不明	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
%は 100*(n/N)として算出された。			
N = 無作為化された被験者数。			

[資料5.3.5.1.43: P019]

表2.7.3N: 5 接種群別の性経験歴（019試験）

	V501 群 (N =1,911)	プラセボ群 (N =1,908)
	n (%)	n (%)
組入れ時に性的経歴データのある被験者	1910	1907
未経験者	1 (0.1)	2 (0.1)
経験者	1,909 (99.9)	1,905 (99.9)
経験のある被験者の性的初体験の年齢（歳）		
平均	19	19
標準偏差	3.7	3.7
中央値	18	18
範囲	5～39	4～39
結婚歴 [†]		
未婚	344 (18.0)	335 (17.6)
別居又は離婚	155 (8.1)	127 (6.7)
死別	12 (0.6)	19 (1.0)
パートナーと同居	530 (27.7)	522 (27.4)
初婚	769 (40.2)	791 (41.5)
離婚後に再婚	94 (4.9)	107 (5.6)
死別後に再婚	7 (0.4)	7 (0.4)
経験のある被験者の組入れ時におけるこれまでの性 交渉の相手（男性又は女性）の数		
不明 [‡]	1 (0.1)	0 (0.0)
0	0 (0.0)	2 (0.1)
1	719 (37.6)	751 (39.4)
2	385 (20.2)	362 (19.0)
3	229 (12.0)	223 (11.7)
4	142 (7.4)	130 (6.8)
5人以上	433 (22.7)	437 (22.9)
中央値	2	2
経験のある被験者の試験開始 6 ヶ月以内の新たな性 交渉相手（男性又は女性）の数		
不明	4 (0.2)	3 (0.2)
0	1,737 (90.9)	1,728 (90.6)
1	143 (7.5)	151 (7.9)
2	15 (0.8)	16 (0.8)
3	6 (0.3)	6 (0.3)
4	3 (0.2)	1 (0.1)
5人以上	1 (0.1)	0 (0.0)

[†] 結婚歴のカテゴリの%は各接種群に割り付けられた被験者数に基づいて算出された。その他のカテゴリの%は 100*（n／組入れ時に性的経歴データのある被験者数）として算出された。

[‡] 「不明」には、組入れ前に 1 人以上の性交渉の相手がいたが、これまでの性交渉の相手の数を覚えていない又は記載がなかった被験者を含む。

N = 無作為化された被験者数。

[資料5.3.5.1.43: P019]

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3N 臨床的有効性 海外24歳以上女性一子宮頸癌

表2.7.3N: 6 接種群別の Day 1の HPV でない子宮頸部及び腔部感染 (CVI) 並びに性感染症 (STD) の有病率 (019試験)

	V501 群 (N= 1,911)	プラセボ群 (N= 1,908)
	m/n (%)	m/n (%)
ベースライン有病率合計		
すべてのHPV以外のCVI又はSTD	57/1,911 (3.0)	71/1,908 (3.7)
必須検査		
クラミジア	55/1,889 (2.9)	68/1,885 (3.6)
淋疾	3/1,889 (0.2)	4/1,885 (0.2)
疑われる場合に実施された検査 [†]		
酵母菌	0/1,911 (0.0)	1/1,908 (0.1)
[†] 必須でない検査は、被験者に性感染症の症状（腔分泌物や病変など）が現れた場合、又は被験者がリスクの高い性行動（性交渉相手が麻薬使用者であったなど）に関与した、新しい性交渉相手があり検査を要求したなどの場合、治験担当医師の裁量により行われた。 %は 100*(m/n)として算出された。 N = 無作為化された被験者数、m = Day 1 に感染していた被験者数。 必須検査における n = 検査を受けた被験者数。ベースライン有病率及び記載があった場合実施された検査におけるn = 無作為化された被験者数。 HPV = ヒトパピローマウイルス、CVI = 子宮頸部及び腔の感染、STD = 性感染症。		

[資料5.3.5.1.43: P019]

表2.7.3N: 7 接種群別の Day 1 の Pap テスト結果の要約 (019試験)

	V501 群 (N = 1,911)	プラセボ群 (N = 1,908)
	n (%)	n (%)
Day 1 のPapテスト結果のある被験者数	1,889	1,882
Day 1 のPapテスト結果 [†]		
十分でない	12 (0.6)	31 (1.6)
十分である	1,877 (99.4)	1,851 (98.4)
Day 1 のPapテスト診断 [‡]		
SILに対して陰性	1,749 (93.2)	1,718 (92.8)
陰性	1,737 (92.5)	1,712 (92.5)
反応/修復	12 (0.6)	6 (0.3)
Papテスト異常の境界		
ASC-US (LRプローブ及びHR-HPVプローブ不明)	2 (0.1)	2 (0.1)
ASC-US (LRプローブ及びHR-HPVプローブ陰性)	37 (2.0)	36 (1.9)
ASC-US (LRプローブ陽性及びHR-HPVプローブ陰性)	1 (0.1)	3 (0.2)
Papテスト異常		
ASC-US (HRプローブ陽性)、LSIL又はそれ以上	88 (4.7)	92 (5.0)
ASC-US (HRプローブ陽性)	19 (1.0)	15 (0.8)
LSIL	54 (2.9)	58 (3.1)
ASC-H	8 (0.4)	7 (0.4)
HSIL	5 (0.3)	10 (0.5)
異型腺細胞	2 (0.1)	1 (0.1)
扁平上皮内癌	0 (0.0)	1 (0.1)

[†] 十分である又は十分でないの%は、100* (n/ Day 1 Papテスト結果のある被験者数) として算出された。
[‡] Pap診断の%は、100* (n/ 十分なPapテスト結果の被験者数) として算出された。
N = 無作為化された被験者数。
n = 記載された診断又はPapテスト結果がある被験者数。
SIL = 扁平上皮内病変、ASC-US = 意義不明異型扁平上皮細胞、LR = 低リスクのHPVプローブ結果、HR = 高リスクのHPVプローブ結果、LSIL = 軽度扁平上皮内病変、HSIL = 高度扁平上皮内病変、ASC-H = HSILを除外できない意義不明の異型扁平上皮細胞、HPV = ヒトパピローマウイルス、Pap = パパニコロー。

[資料5.3.5.1.43: P019]

表2.7.3N: 8 Day 1での PCR 又は血清検査による HPV 6型、11型、16型及び18型の
総合的状态 (019試験)

	V501 群 (N = 1,911)		プラセボ群 (N = 1,908)		合計 (N = 3,819)	
HPV6 型、11 型、16 型及 び 18 型総合的状态	m/n	(%)	m/n	(%)	m/n	(%)
HPV 6 型、11 型、16 型及 び 18 型に対して陰性						
血清検査 [†]	1,335/1,910	(69.9)	1,345/1,905	(70.6)	2,680/3,815	(70.2)
PCR [‡]	1,730/1,889	(91.6)	1,737/1,876	(92.6)	3,467/3,765	(92.1)
血清検査及びPCR	1,258/1,893	(66.5)	1,263/1,880	(67.2)	2,521/3,773	(66.8)
HPV 6 型、11 型、16 型及 び 18 型に対して陽性						
血清検査	575/1,910	(30.1)	560/1,905	(29.4)	1,135/3,815	(29.8)
PCR	159/1,889	(8.4)	139/1,876	(7.4)	298/3,765	(7.9)
血清検査又はPCR	635/1,893	(33.5)	617/1,880	(32.8)	1,252/3,773	(33.2)

[†] 血清検査による陽性（陰性）とは、HPV抗体価（cLIA法）がHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する血清抗体価のカットオフ値である 20、16、20 及び 24 mMU/mL以上（未満）であることを示す。

[‡] 特定のHPV型に対してPCR陽性（陰性）とは、Day 1 にそれぞれのHPV型に対して、少なくとも 1 つ（すべての）の陰唇部、外陰部、会陰部、肛門周辺部、子宮頸管内又は子宮頸腔部いずれかのスワブ検体、若しくは性器周辺部又は子宮頸部の生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陽性（陰性）であること。

%は 100*(m/n)として算出された。

N = 無作為化された被験者数、m = それぞれのカテゴリー内の被験者数。

n = Day 1 の HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する結果（血清検査、PCR又は両方）がある被験者数。

cLIA = competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法。

[資料5.3.5.1.43: P019]

表2.7.3N: 9 Day 1の血清検査結果別の PCR 検査結果（019試験）（その1）

DayのPCR検査結果‡	V501 群 (N = 1,911)			プラセボ群 (N = 1,908)			合計 (N = 3,819)		
	n	Day 1 の血清検査結果†		n	Day 1 の血清検査結果†		n	Day 1 の血清検査結果†	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6	1,910	282 (14.8)	1,628 (85.2)	1,905	286 (15.0)	1,619 (85.0)	3,815	568 (14.9)	3,247 (85.1)
PCR (+)		17 (0.9)	17 (0.9)		16 (0.8)	21 (1.1)		33 (0.9)	38 (1.0)
PCR (-)		265 (13.9)	1,593 (83.4)		268 (14.1)	1,576 (82.7)		533 (14.0)	3,169 (83.1)
PCR 不明§又は欠測		0 (0.0)	18 (0.9)		2 (0.1)	22 (1.2)		2 (0.1)	40 (1.0)
HPV 11	1,910	95 (5.0)	1,815 (95.0)	1,905	91 (4.8)	1,814 (95.2)	3,815	186 (4.9)	3,629 (95.1)
PCR (+)		1 (0.1)	3 (0.2)		3 (0.2)	2 (0.1)		4 (0.1)	5 (0.1)
PCR (-)		94 (4.9)	1,794 (93.9)		88 (4.6)	1,789 (93.9)		182 (4.8)	3,583 (93.9)
PCR 不明§又は欠測		0 (0.0)	18 (0.9)		0 (0.0)	23 (1.2)		0 (0.0)	41 (1.1)
HPV 16	1,910	273 (14.3)	1,637 (85.7)	1,905	289 (15.2)	1,616 (84.8)	3,815	562 (14.7)	3,253 (85.3)
PCR (+)		45 (2.4)	48 (2.5)		25 (1.3)	52 (2.7)		70 (1.8)	100 (2.6)
PCR (-)		225 (11.8)	1,572 (82.3)		259 (13.6)	1,542 (80.9)		484 (12.7)	3,114 (81.6)
PCR 不明§又は欠測		3 (0.2)	17 (0.9)		5 (0.3)	22 (1.2)		8 (0.2)	39 (1.0)

表2.7.3N: 9 Day 1の血清検査結果別の PCR 検査結果（019試験）（その2）

DayのPCR結果 [‡]	V501 群 (N = 1,911)			プラセボ群 (N = 1,908)			合計 (N = 3,819)		
	n	Day 1 の血清検査結果 [†]		n	Day 1 の血清検査結果 [†]		n	Day 1 の血清検査結果 [†]	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 18	1,910	104 (5.4)	1,806 (94.6)	1,905	104 (5.5)	1,801 (94.5)	3,815	208 (5.5)	3,607 (94.5)
PCR (+)		10 (0.5)	29 (1.5)		12 (0.6)	28 (1.5)		22 (0.6)	57 (1.5)
PCR (-)		94 (4.9)	1,760 (92.1)		92 (4.8)	1,747 (91.7)		186 (4.9)	3,507 (91.9)
PCR 不明 [§] 又は欠測		0 (0.0)	17 (0.9)		0 (0.0)	26 (1.4)		0 (0.0)	43 (1.1)

[†] 血清抗体反応陽性（陰性）とは、Day 1 のHPV血清抗体価（cLIA法）がHPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対して、それぞれ 20、16、20、24 milli Merck units/mL以上（未満）であること。
[‡] 特定のHPV型に対してPCR陽性（陰性）とは、Day 1 にそれぞれのHPV型に対して、少なくとも 1 つ（すべての）の陰唇部、外陰部、会陰部、肛門周辺部、子宮頸管内又は子宮頸腔部いずれかのスワブ検体、若しくは性器周辺部又は子宮頸部の生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陽性（陰性）であること。
[§] 陰唇部、外陰部、会陰部、肛門周辺部、子宮頸管内又は子宮頸腔部いずれかのスワブ検体、若しくは性器周辺部又は子宮頸部の生検検体（得られた場合）がPCR検査結果陰性であり、すべてではないが少なくとも 1 つのPCR検査結果が欠測している。
^{||} 上記のすべてのスワブ若しくは性器周辺部又は子宮頸部の生検検体（得られた場合）において、それぞれのHPV型に対するPCR検査結果が欠測している。
 %は 100*(m/n)として算出された。
 N = 無作為化された被験者数、n = Day 1 の抗HPV（cLIA）の検査結果がある被験者数、m = Day 1 に血清抗体反応陽性（又は陰性）の被験者数。
 cLIA = Competitive Luminex immunoassay、DNA = デオキシリボ核酸、HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法。

[資料5.3.5.1.43: P019]

表2.7.3N: 10 接種群別の Day 1 の V501 に含まれる HPV 型の PCR 検査結果 (019 試験)

HPV 型	V501 群 (N = 1,911)			プラセボ群 (N = 1,908)			合計 (N = 3,819)		
	n	Day 1 の PCR 検査結果†		n	Day 1 の PCR 検査結果†		n	Day 1 の PCR 検査結果†	
		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)		陽性 m (%)	陰性 m (%)
HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型‡	1,889	159 (8.4)	1,730 (91.6)	1,876	139 (7.4)	1,737 (92.6)	3,765	298 (7.9)	3,467 (92.1)
HPV 6	1,909	34 (1.8)	1,858 (97.3)	1,906	37 (1.9)	1,846 (96.9)	3,815	71 (1.9)	3,704 (97.1)
HPV 11	1,909	4 (0.2)	1,888 (98.9)	1,906	5 (0.3)	1,879 (98.6)	3,815	9 (0.2)	3,767 (98.7)
HPV 16	1,909	93 (4.9)	1,797 (94.1)	1,904	77 (4.0)	1,803 (94.7)	3,813	170 (4.5)	3,600 (94.4)
HPV 18	1,909	39 (2.0)	1,854 (97.1)	1,906	40 (2.1)	1,841 (96.6)	3,815	79 (2.1)	3,695 (96.9)

† 特定の HPV 型に対して PCR 陽性（陰性）とは、Day 1 にそれぞれの HPV 型に対して、少なくとも 1 つ（すべての）の陰唇部、外陰部、会陰部、肛門周辺部、子宮頸管内又は子宮頸腔部いずれかのスワブ検体若しくは性器周辺部又は子宮頸部の生検検体（得られた場合）が PCR 検査結果陽性（陰性）であること。

‡ 陽性とは、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型のいずれかに陽性であり、陰性とは、HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に陰性である。1 つ以上の検査結果が欠測である”陽性でない被験者”は計数していない。

%は $100 \times (m/n)$ として算出された。

N = 各接種群に無作為化された被験者数。

n = それぞれの HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する Day 1 の PCR 検査結果がある被験者数。

m = それぞれの HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する Day 1 の PCR 検査結果が陽性（陰性）であった被験者数。

HPV = ヒトパピローマウイルス、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応法。

[資料 5.3.5.1.43: P019]

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

有効性の主要評価項目の一つである、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率を、PPE、HNRT及びFAS解析対象集団において評価した[表2.7.3N: 11]。

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.2/100人年、プラセボ群で1.7/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は88.7% (95%CI: 78.1%, 94.8%) であった。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染に対する V501の予防効果は89.6% (95%CI: 79.3%, 95.4%) であった。また、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の予防効果は94.1% (95%CI: 62.5%, 99.9%) であり、CIN 2/3又は AIS に対する V501の予防効果は83.3% (95%CI: -37.6%, 99.6%) であった。

HNRT 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.4/100人年、プラセボ群で2.0/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は79.9% (95%CI: 69.4%, 87.3%) であり、PPE 解析対象集団における同評価項目に対する予防効果とおおむね同程度であった。

FAS 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で1.7/100人年、プラセボ群で3.2/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は47.2% (95%CI: 33.5%, 58.2%) であった。

表2.7.3N: 11 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

(PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集団及び FAS 解析対象集団) (019試験)

評価項目	V501群 (N=1,910)				プラセボ群 (N=1,907)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,601	10	5,273.7	0.2	1,599	86	5,136.5	1.7	88.7	(78.1, 94.8)
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)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	17	5,050.5	0.3	94.1	(62.5, 99.9)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	6	5,056.9	0.1	83.3	(-37.6, 99.6)
性器周辺部病変	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	(30.8, 100)
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)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
HNRT 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,841	27	6,880.6	0.4	1,833	130	6,650.1	2.0	79.9	(69.4, 87.3)
持続感染	1,811	26	6,590.4	0.4	1,808	129	6,410.3	2.0	80.4	(69.9, 87.7)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,817	3	6,660.1	0.0	1,812	27	6,619.3	0.4	89.0	(64.1, 97.9)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,817	3	6,661.8	0.0	1,812	8	6,631.2	0.1	62.7	(-55.5, 93.6)
性器周辺部病変	1,839	2	6,934.4	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	81.9	(17.2, 98.1)
尖圭コンジローマ	1,839	1	6,937.3	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	91.0	(37.9, 99.8)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,839	0	6,937.8	0.0	1,832	0	6,915.3	0.0	NA	NA
FAS 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,886	116	6,768.6	1.7	1,883	214	6,593.9	3.2	47.2	(33.5, 58.2)
持続感染	1,856	110	6,560.6	1.7	1,857	211	6,420.4	3.3	49.0	(35.5, 59.9)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	29	6,819.3	0.4	1,861	55	6,785.8	0.8	47.5	(16.3, 67.7)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	21	6,827.7	0.3	1,861	27	6,809.8	0.4	22.4	(-42.5, 58.3)
性器周辺部病変	1,884	11	7,086.9	0.2	1,882	12	7,076.5	0.2	8.5	(-126.6, 63.4)
尖圭コンジローマ	1,884	7	7,096.5	0.1	1,882	12	7,076.5	0.2	41.8	(-60.3, 80.6)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,884	2	7,110.0	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。

N=各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n= PPE 解析対象集団においては Month 7以降、HNRT 及び FAS 解析対象集団においては、Day 1以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定集団の被験者数。

NA=プラセボ群のイベント発生数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。

CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、AIS=子宮頸部上皮内腺癌、FAS=Full Analysis Set、HNRT=HPV-naïve to the relevant type、

HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍。

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.2.2 HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

有効性のもう一つの主要評価項目である、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率を[表2.7.3N: 12]に示す。

PPE 解析対象集団において、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.2/100人年、プラセボ群で1.0/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は84.7% (95%CI: 67.5%, 93.7%) であった。

HPV 16型及び18型に関連した持続感染に対する V501の予防効果は86.2% (95%CI: 69.4%, 94.7%) であった。また、HPV 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS に対する V501の予防効果は92.4% (95%CI: 49.1%, 99.8%) であり、CIN 2/3又は AIS に対する V501の予防効果は83.4% (95%CI: -36.7%, 99.6%) であった。

HNRT 解析対象集団において、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.3/100人年、プラセボ群で1.3/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は78.3% (95%CI: 64.0%, 87.5%) であり、PPE 解析対象集団における同評価項目に対する予防効果とおおむね同程度であった。

FAS 解析対象集団において、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で1.4/100人年、プラセボ群で2.4/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は41.6% (95%CI: 24.3%, 55.2%) であった。

表2.7.3N: 12 HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率
(PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集団及び FAS 解析対象集団) (019試験)

評価項目	V501群 (N=1,910)				プラセボ群 (N=1,907)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,587	8	5,231.6	0.2	1,571	51	5,112.4	1.0	84.7	(67.5, 93.7)
持続感染	1,568	7	4,981.7	0.1	1,559	50	4,906.1	1.0	86.2	(69.4, 94.7)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,568	1	5,007.6	0.0	1,558	13	4,978.4	0.3	92.4	(49.1, 99.8)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,568	1	5,007.6	0.0	1,558	6	4,982.5	0.1	83.4	(-36.7, 99.6)
性器周辺部病変	1,586	0	5,238.5	0.0	1,571	0	5,195.6	0.0	NA	NA
尖圭コンジローマ	1,586	0	5,238.5	0.0	1,571	0	5,195.6	0.0	NA	NA
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,586	0	5,238.5	0.0	1,571	0	5,195.6	0.0	NA	NA
HNRT 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,823	19	6,832.2	0.3	1,803	85	6,632.8	1.3	78.3	(64.0, 87.5)
持続感染	1,793	18	6,544.9	0.3	1,778	84	6,380.8	1.3	79.1	(64.9, 88.2)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,799	3	6,601.4	0.0	1,782	21	6,525.8	0.3	85.9	(52.7, 97.3)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,799	3	6,603.1	0.0	1,782	8	6,534.7	0.1	62.9	(-54.6, 93.7)
性器周辺部病変	1,821	1	6,867.3	0.0	1,802	0	6,807.7	0.0	NA	NA
尖圭コンジローマ	1,821	0	6,870.2	0.0	1,802	0	6,807.7	0.0	NA	NA
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,821	0	6,870.2	0.0	1,802	0	6,807.7	0.0	NA	NA
FAS 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,886	95	6,825.9	1.4	1,883	160	6,713.5	2.4	41.6	(24.3, 55.2)
持続感染	1,856	91	6,610.2	1.4	1,857	157	6,521.4	2.4	42.8	(25.5, 56.3)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	28	6,823.2	0.4	1,861	48	6,791.4	0.7	41.9	(5.6, 64.9)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	21	6,827.7	0.3	1,861	27	6,809.8	0.4	22.4	(-42.5, 58.3)
性器周辺部病変	1,884	3	7,107.1	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA
尖圭コンジローマ	1,884	0	7,112.8	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,884	2	7,110.0	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。

N=各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。

n= PPE 解析対象集団においては Month 7以降、HNRT 及び FAS 解析対象集団においては、Day 1以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定集団の被験者数。

NA=プラセボ群のイベント発生数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。

CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、AIS=子宮頸部上皮内腺癌、FAS=Full Analysis Set、HNRT=HPV-naïve to the relevant type、

HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍。

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.2.3 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する年齢別及びHPV型別の有効性解析

PPE解析対象集団でのHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対するV501の予防効果を年齢別及びHPV型別に解析した結果を[表2.7.3N: 13]に示す。

低年齢グループ（24～34歳）における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の予防効果は91.3%であり、一方、高年齢グループ（35～45歳）の予防効果は83.8%であった。低年齢グループの予防効果に比べ、高年齢グループの予防効果が数値的に低かったが、V501の「有効性」が高年齢グループで低いことによるものではなく、プラセボ群の両年齢グループでのイベント発生率の違いによるものと考えられた。すなわち、V501群では複合イベントの発生率が低年齢グループ及び高年齢グループともに0.2/100人年であったのに対し、プラセボ群では、低年齢グループで2.2/100人年、高年齢グループで1.1/100人年であったことから、予防効果に差が認められたものと考えられる。また、V501群では複合イベントの発生率が両年齢グループともに0.2/100人年であったことから、年齢とは関係なく V501が有効であることが示唆された。

表2.7.3N: 13 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対する
年齢別及び HPV 型別の有効性解析 (PPE 解析対象集団) (019試験)

評価項目	V501群 (N=1,910)				プラセボ群 (N=1,907)				予防効果 (%)	95%CI
	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,601	10	5,273.7	0.2	1,599	86	5,136.5	1.7	88.7	(78.1, 94.8)
24～34歳	785	5	2,552.0	0.2	790	56	2,494.1	2.2	91.3	(78.4, 97.3)
35～45歳	816	5	2,721.8	0.2	809	30	2,642.5	1.1	83.8	(57.9, 95.1)
HPV16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,587	8	5,231.6	0.2	1,571	51	5,112.4	1.0	84.7	(67.5, 93.7)
24～34歳	777	5	2,526.8	0.2	772	35	2,481.2	1.4	86.0	(64.0, 95.7)
35～45歳	810	3	2,704.7	0.1	799	16	2,631.2	0.6	81.8	(36.3, 96.6)
HPV 6型及び11型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,316	2	4,357.9	0.0	1,316	38	4,302.8	0.9	94.8	(79.9, 99.4)
24～34歳	630	0	2,061.3	0.0	651	24	2,089.1	1.1	100	(83.2, 100)
35～45歳	686	2	2,296.6	0.1	665	14	2,213.7	0.6	86.2	(40.0, 98.5)
HPV 型別 (すべての年齢)										
HPV 6型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,316	2	4,357.9	0.0	1,316	35	4,306.7	0.8	94.4	(78.0, 99.3)
HPV 11型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,316	0	4,361.4	0.0	1,316	4	4,363.0	0.1	100	(-51.5, 100)
HPV 16型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,337	8	4,418.4	0.2	1,318	39	4,321.9	0.9	79.9	(56.4, 91.9)
HPV 18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,508	0	4,986.6	0.0	1,504	13	4,955.0	0.3	100	(67.4, 100)
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1 回以上の接種を受けた被験者数。 n = Month 7 以降に少なくとも 1 回の来院を行った被験者数。 CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy										

[資料5.3.5.1.43: P019]

4 子宮頸癌（及び前癌病変）の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

019試験で得られた結果から、以下の結論が得られた。

- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生に対して高い予防効果を示した。
- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生に対して高い予防効果を示した。
- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型及び11型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生に対して高い予防効果を示した。
- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 1/2/3又は AIS の発生に対して高い予防効果を示した。
- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 16型及び18型に関連した CIN 1/2/3 又は AIS の発生に対して高い予防効果を示した。

本試験で得られた有効性の所見に基づき、V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した疾患（子宮頸癌、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマ）並びにその前癌病変又は異形成病変（AIS、CIN 1/2/3、VIN 2/3及び VaIN 2/3）の発生に対して高い予防効果を示すことが示唆された。

臨床的有効性 海外24歳以上女性－免疫原性

本項では、019試験終了時の免疫原性データについて述べる。

1 背景及び概観

V501の019試験(免疫原性含む)に関する背景及び概観については、[2.7.3N.1 項]を参照のこと。

24～45歳女性に対する V501の免疫原性を、3,819例を対象とした019試験の成績に基づき評価した。

019試験 [資料5.3.5.1.43: P019]における免疫原性の目的は、(1) V501を3回接種後の HPV 6型、11型、16型、及び18型に対する抗体反応及び年齢別の抗体反応を評価する。(2) 本試験に組み入れられた HPV に未感染の24～45歳の女性における、V501の3回接種後の HPV 6型、11型、16型、及び18型の血清抗体反応を、011試験、012試験及び015試験のロット間の一致性サブスタディに組み入れられた HPV に未感染の16～23歳の女性における抗体反応と視覚的に比較すること、である。本試験では、2つの年齢階層(24～34歳群及び35～45歳群)に合計3,819例の被験者を組み入れた。

免疫原性に関する主要評価項目は、Per-Protocol Immunogenicity (PPI) 解析対象集団における Month 7の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体価 [competitive Luminex Immunoassay (cLIA) により測定] とした。治験薬の接種を受けた被験者において、Day 1、Month 7、12、24、36、及び48に HPV 6型、11型、16型及び18型の血清抗体測定を行った。

2 個々の試験結果の要約

019試験で得られた24～45歳女性での免疫原性データの要約は、[表2.7.3N: 1]に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の分布

被験者は、V501又はプラセボに1:1の比率で無作為に割り付けられ、Day 1、Month 2及び Month 6で合計3回の治験薬の接種を受けた(ワクチン接種期)。また、抗体反応の持続性及び有効性を評価するために、20██年██月██日を最終来院日とし、Month 48まで全被験者を追跡した(追跡期)。最初の被験者の組入れ当日から20██年██月██日の最終来院完了までに得られた本剤の免疫原性に関するデータについて、無作為割付けした被験者数、ワクチンを接種した被験者数、ワクチン接種期を完了又は中止した被験者数、有効性の追跡期に参加した被験者数、有効性の追跡を完了又は中止した被験者数を接種群別に[表2.7.3N: 2]に要約した。全体を通して、ワクチン接種を受けた女性被験者の96.7%が試験を完了し、3.3%が試験を中止した。

3.1.2 被験者の内訳

合計3,819例の被験者が無作為に割り付けられた(V501群: 1,911例、プラセボ群: 1,908例)。本試験はワクチン接種期及び追跡期の2つの期間に分けられ、ワクチン接種期は Day 1から Month 7

までのすべての来院が含まれ、追跡期は Month 7以降から試験完了までの来院を含めた。ワクチン接種期及び追跡期を通して中止した被験者の理由は、V501群及びプラセボ群でほぼ同様であった。

3.1.3 被験者の主要なベースライン特性

019試験における被験者のベースライン時の特性を以下に要約する[表2.7.3O: 1]。

被験者の基本的人口統計学的特性は V501群及びプラセボ群の両接種群間で同様であった。本試験集団には多用な人種の被験者が含まれた。

表2.7.3O: 1 ワクチン接種群別の被験者特性の要約（019試験）

	V501 群 (N = 1,911)	プラセボ群 (N = 1,908)	合計 (N = 3,819)
	n (%)	n (%)	n (%)
性別			
女性	1,911 (100)	1,908 (100)	3,819 (100)
年齢（歳）			
平均	34.3	34.3	34.3
標準偏差	6.3	6.3	6.3
中央値	35	34	34
範囲	24～45	21～46	21～46
人種			
アジア人	596 (31.2)	596 (31.2)	1,192 (31.2)
黒人	100 (5.2)	82 (4.3)	182 (4.8)
ヒスパニック系アメリカ人	822 (43.0)	827 (43.3)	1,649 (43.2)
アメリカ先住民	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
白人	388 (20.3)	397 (20.8)	785 (20.6)
その他	3 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.2)
地域			
アジア太平洋	591 (30.9)	591 (31.0)	1,182 (31.0)
ヨーロッパ	245 (12.8)	237 (12.4)	482 (12.6)
ラテンアメリカ	804 (42.1)	806 (42.2)	1,610 (42.2)
北アメリカ	271 (14.2)	274 (14.4)	545 (14.3)
喫煙状態			
喫煙者	339 (17.7)	331 (17.3)	670 (17.5)
元喫煙者	159 (8.3)	149 (7.8)	308 (8.1)
喫煙経験なし	1,412 (73.9)	1,427 (74.8)	2,839 (74.3)
未記載又は不明	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
%は 100*(n/N)として算出した。 N = 無作為化された被験者数。			

3.2 免疫原性に関する全試験の結果の比較検討

3.2.1 各HPV型の血清抗体価の経時的推移

PPI 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型の各抗体価の幾何平均（GMT）の解析結果を[表2.7.3O: 2]に示す。また、V501群における Month 48までの各時点の GMT の経時プロットを[図2.7.3O: 1]に示す。V501群における GMT は、いずれの HPV 型においても Month 7で 356.9～2,225.9 mMU/mL と高値を示した。その後 Month 12～48にかけてゆるやかに低下したのち、持続していることが確認された。

表2.7.3O: 2 各接種群における HPV 抗体価の幾何平均の要約 (PPI 解析対象集団) (019試験)

Assay (cLIA ver 2.0) 測定時期	V501 (N=1,910)			プラセボ (N=1,907)		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
6 型抗体反応						
Day 1	1,249	< 7	(<7, <7)	1,244	< 7	(<7, <7)
Month 7	1,249	416.2	(395.6, 438.0)	1,244	< 7	(<7, <7)
Month 12	1,225	155.1	(148.8, 161.8)	1,231	< 7	(<7, <7)
Month 24	1,207	70.3	(66.8, 73.9)	1,202	< 7	(<7, <7)
Month 36	1,169	80.8	(76.9, 85.0)	1,169	< 7	(<7, <7)
Month 48	1,152	60.9	(57.8, 64.2)	1,165	< 7	(<7, <7)
11 型抗体反応						
Day 1	1,249	< 8	(<8, <8)	1,244	< 8	(<8, <8)
Month 7	1,249	551.2	(525.3, 578.3)	1,244	< 8	(<8, <8)
Month 12	1,225	176.9	(170.1, 184.0)	1,231	< 8	(<8, <8)
Month 24	1,207	77.6	(74.0, 81.4)	1,202	< 8	(<8, <8)
Month 36	1,169	81.0	(77.7, 84.5)	1,169	< 8	(<8, <8)
Month 48	1,152	65.9	(63.0, 68.8)	1,165	< 8	(<8, <8)
16 型抗体反応						
Day 1	1,269	< 11	(<11, <11)	1,249	< 11	(<11, <11)
Month 7	1,269	2,225.9	(2,113.4, 2,344.4)	1,249	< 11	(<11, <11)
Month 12	1,236	719.6	(692.6, 747.6)	1,235	< 11	(<11, <11)
Month 24	1,225	278.9	(264.0, 294.5)	1,211	< 11	(<11, <11)
Month 36	1,190	285.7	(272.5, 299.5)	1,177	< 11	(<11, <11)
Month 48	1,172	202.1	(192.3, 212.3)	1,178	< 11	(<11, <11)
18 型抗体反応						
Day 1	1,430	< 10	(<10, <10)	1,419	< 10	(<10, <10)
Month 7	1,430	356.9	(340.0, 374.6)	1,419	< 10	(<10, <10)
Month 12	1,387	79.2	(75.6, 83.0)	1,405	< 10	(<10, <10)
Month 24	1,378	28.3	(26.8, 29.9)	1,371	< 10	(<10, <10)
Month 36	1,331	29.4	(27.9, 31.0)	1,329	< 10	(<10, <10)
Month 48	1,313	23.1	(21.9, 24.3)	1,324	< 10	(<10, <10)
PPI集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、定められた期間内に 3 回の接種をすべて受けた被験者で、Day1 の血清抗体反応陰性及びDay1 からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性の被験者とする。また、この集団におけるMonth 7 の血清抗体は定められた期間内に採取することとした。 血清抗体価の幾何平均及びその 95%CIは、接種群を用いたANOVAモデルにより算出した。 N=V501 群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも 1 回の接種を受けた被験者数。 n = 解析対象となった被験者数。 ANOVA = Analysis of variance 分散分析モデル、CI = 信頼区間、cLIA = competitive Luminex Immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol Immunogenicity 免疫原性解析対象集団						

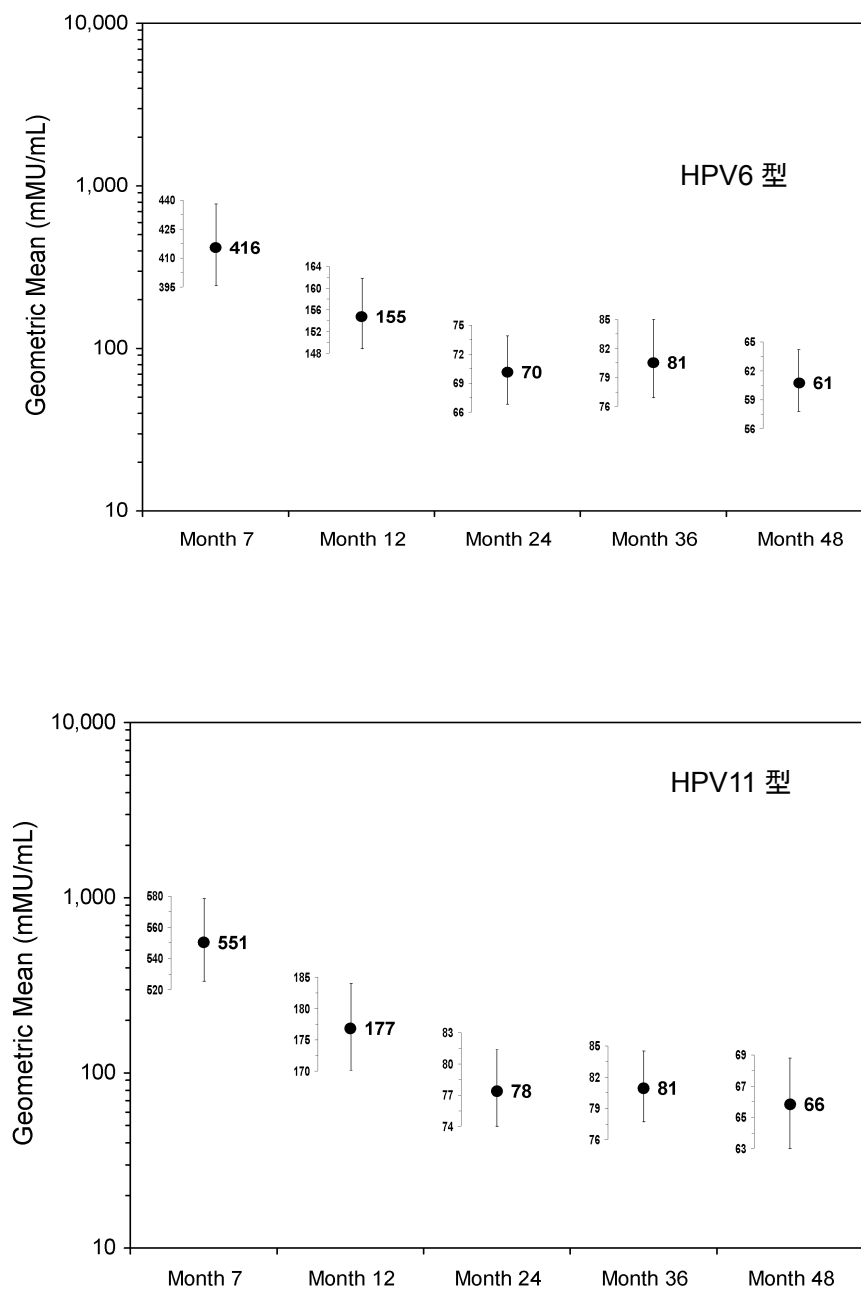


図2.7.3O: 1 V501群の各 HPV 型における Month 48までの血清抗体価の幾何平均の推移†
(PPI 解析対象集団) (019試験) (その1)

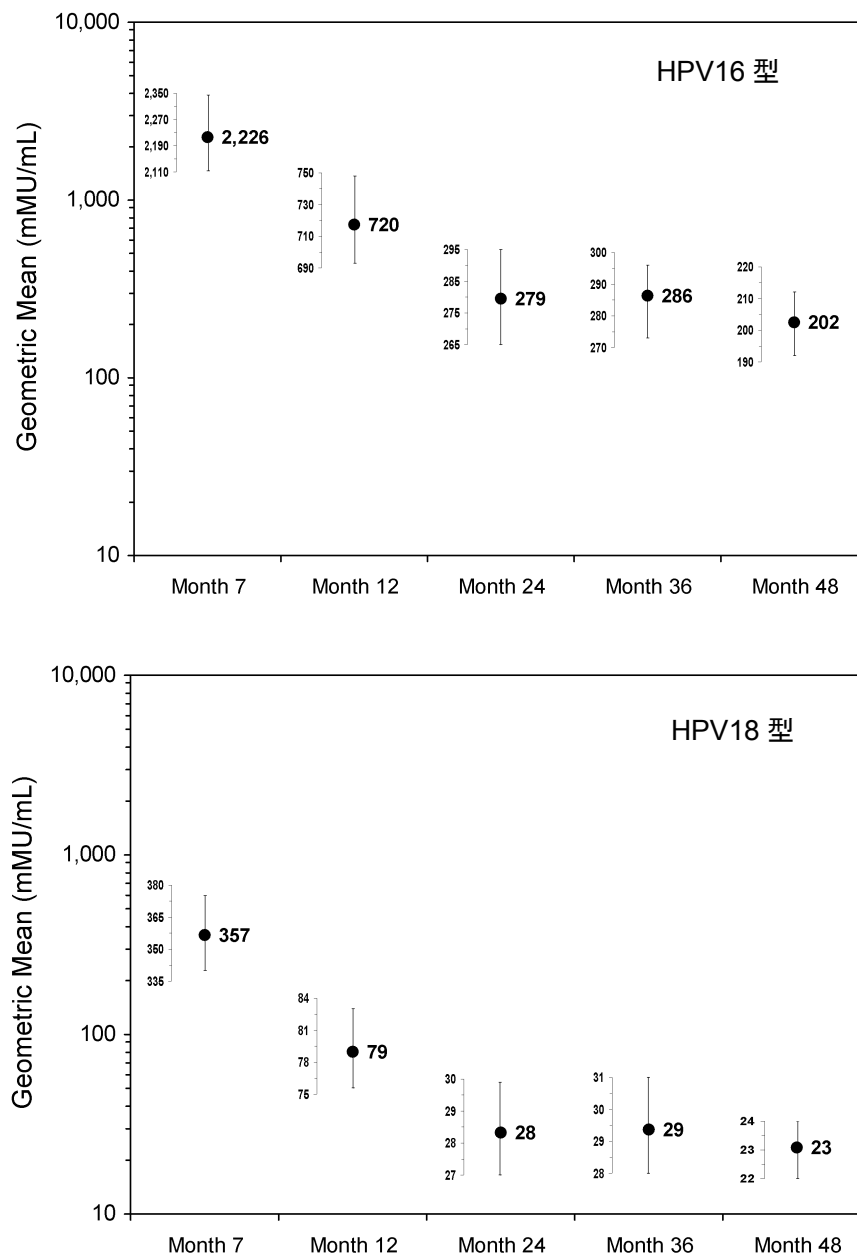


図2.7.3O: 1 V501群の各HPV型におけるMonth 48までの血清抗体価の幾何平均の推移†
(PPI解析対象集団) (019試験) (その2)

† 抗体価の幾何平均 (GMT) の推定値及び 95%CI

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.2.2 各HPV型の血清抗体価の年齢別評価

PPI 解析対象集団の V501群において、年齢層別（24～34歳又は35～45歳）に HPV 6型、11型、16型及び18型の各 GMT の解析結果を[表2.7.3O:3]に示す。

V501群における24～34歳女性被験者の各 HPV 型（6型、11型、16型及び18型）の GMT は35～45歳女性に比べてわずかに高かった。また、24～34歳及び35～45歳における GMT は、いずれの HPV 型においても Month 7で高値を示し、その後 Month 12～48にかけてゆるやかに低下したのち、持続していることが確認された。

表2.7.3O: 3 年齢層別の各 HPV 型に対する血清抗体価の比較 (PPI 解析対象集団)

(019試験)

測定法 (cLIA v2.0) 測定時期	24～34 歳† (N=953)			35～45 歳‡ (N=957)		
	n	GMT (mMU/mL)	95% CI	n	GMT (mMU/mL)	95% CI
HPV 6 型抗体						
Day 1	605	< 7	(<7, <7)	644	< 7	(<7, <7)
Month 7	605	437.4	(401.2, 476.8)	644	397.3	(365.4, 431.9)
Month 12	589	157.3	(146.7, 168.6)	636	153.2	(143.3, 163.8)
Month 24	579	71.3	(65.4, 77.8)	628	69.3	(63.8, 75.3)
Month 36	551	80.5	(74.2, 87.4)	618	81.1	(75.1, 87.7)
Month 48	536	59.6	(54.5, 65.2)	616	62.0	(57.1, 67.4)
HPV 11 型抗体						
Day 1	605	< 8	(<8, <8)	644	< 8	(<8, <8)
Month 7	605	595.1	(548.3, 646.0)	644	512.8	(473.6, 555.2)
Month 12	589	184.5	(171.5, 198.4)	636	170.2	(158.6, 182.5)
Month 24	579	82.5	(75.6, 90.0)	628	73.4	(67.5, 79.8)
Month 36	551	85.3	(78.6, 92.5)	618	77.4	(71.7, 83.5)
Month 48	536	69.7	(63.9, 76.0)	616	62.7	(57.8, 68.0)
HPV 16 型抗体						
Day 1	612	< 11	(<11, <11)	657	< 11	(<11, <11)
Month 7	612	2,334.2	(2,148.4, 2,536.1)	657	2,129.5	(1,965.7, 2,307.1)
Month 12	588	743.4	(690.8, 800.1)	648	698.6	(651.3, 749.2)
Month 24	583	287.3	(260.6, 316.9)	642	271.4	(247.2, 297.9)
Month 36	559	296.2	(271.2, 323.4)	631	276.7	(254.7, 300.5)
Month 48	544	213.4	(194.1, 234.5)	628	192.8	(176.5, 210.5)
HPV 18 型抗体						
Day 1	708	< 10	(<10, <10)	722	< 10	(<10, <10)
Month 7	708	393.1	(360.6, 428.7)	722	324.6	(298.0, 353.6)
Month 12	678	84.2	(76.9, 92.3)	709	74.7	(68.3, 81.7)
Month 24	673	31.0	(27.9, 34.4)	705	26.0	(23.5, 28.8)
Month 36	642	32.2	(29.1, 35.7)	689	27.0	(24.5, 29.8)
Month 48	625	25.3	(22.8, 28.1)	688	21.2	(19.2, 23.4)
†V501-019 試験に組み入れられたHPV型のいずれかに未感染の 24～34 歳の女性。 ‡V501-019 試験に組み入れられたHPV型のいずれかに未感染の 35～45 歳の女性。 PPI集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、定められた期間内に 3 回の接種をすべて受けた被験者で、Day1 の血清抗体反応陰性及びDay1 からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性の被験者とする。また、この集団におけるMonth 7 の血清検体は定められた期間内に採取することとした。 血清抗体価の幾何平均及びその 95%CIは、接種群を用いたANOVAモデルにより算出した。 N = 24～34 歳群又は 35～45 歳群に割り付けられ、少なくとも 1 回の接種を受けた被験者数。 n = 解析対象となった被験者数。 ANOVA = Analysis of variance 分散分析モデル、CI = 信頼区間、cLIA = competitive Luminex Immunoassay、GMT = 抗体価の幾何平均、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PCR = ポリメラーゼ連鎖反応、PPI = Per-Protocol Immunogenicity 免疫原性解析対象集団						

3.2.3 抗体陽転率

PPI 解析対象集団の V501群において、24～45歳女性被験者を対象とした V501群の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する Month 7の抗体陽転率は、それぞれ98.4%、98.1%、98.8%及び97.3%であり、いずれの HPV 型において血清抗体は陽性を示した。

各 HPV 型に対する Month 24の抗体陽転率は、HPV 6型、11型及び16型でそれぞれ、89.3%、92.4%、及び96.5%だった。HPV18型の抗体陽転率は54.6%と低かった。また、Month 48の抗体陽転率は、HPV 6型、11型及び16型に対してそれぞれ85.6%、92.0%及び97.4%と試験を通して高値を示したものの、HPV18型に対する血清抗体陽性を示した被験者の割合は47.9%と他の HPV 型と比べ低値だった[表2.7.3O: 4]。しかし、有効性解析対象集団において、HPV 18型群に関連した持続感染及び子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）又は性器周辺部病変（EGL）は、Month 48の時点で V501群には認められず（0/1,508例）、プラセボ群においてのみ13/1,504例認められた[表2.7.3N: 13]。

この結果より、HPV 型の血清抗体反応陽性を示した被験者の割合は他の HPV 型に比べ徐々に減少したが、関連疾患に対する予防効果は引き続き持続したと考えられる。HPV 18型の感染又は関連疾患の予防効果については、他の海外臨床試験成績（V501接種群、免疫原性併合データベース）でも一貫して認められている結果である[2.7.3L.3.2.1 項]。

年齢層別（24～34歳又は35～45歳）の HPV 6型、11型、16型及び18型に対する血清抗体陽転率を[表2.7.3O: 5]に示す。いずれの年齢層においても V501群の各 HPV 型に対する Month 7の血清抗体陽転率は96%以上であった。24～34歳女性の血清抗体陽転率を35～45歳女性と比較した際、いずれの HPV 型においても24～34歳女性がわずかに高く、初回接種時の年齢と Month 7の血清抗体陽転率に逆相関がみられた。

表2.7.3O: 4 各接種群における抗体陽転率の要約 (PPI 集団) (019試験)

抗HPV反応 測定時期	V501 (N=1,910)				プラセボ (N=1,907)			
	n	m	%	95% CI	n	m	%	95% CI
6 型抗体反応cLIA ≥ 20 mMU/mL								
Day 1	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,244	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,249	1,229	98.4	(97.5%, 99.0%)	1,244	38	3.1	(2.2%, 4.2%)
Month 12	1,225	1,209	98.7	(97.9%, 99.3%)	1,231	50	4.1	(3.0%, 5.3%)
Month 24	1,207	1,078	89.3	(87.4%, 91.0%)	1,202	42	3.5	(2.5%, 4.7%)
Month 36	1,169	1,070	91.5	(89.8%, 93.1%)	1,169	57	4.9	(3.7%, 6.3%)
Month 48	1,152	986	85.6	(83.4%, 87.6%)	1,165	50	4.3	(3.2%, 5.6%)
11 型抗体反応cLIA ≥ 16 mMU/mL								
Day 1	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,244	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,249	1,225	98.1	(97.2%, 98.8%)	1,244	27	2.2	(1.4%, 3.1%)
Month 12	1,225	1,210	98.8	(98.0%, 99.3%)	1,231	18	1.5	(0.9%, 2.3%)
Month 24	1,207	1,115	92.4	(90.7%, 93.8%)	1,202	31	2.6	(1.8%, 3.6%)
Month 36	1,169	1,116	95.5	(94.1%, 96.6%)	1,169	14	1.2	(0.7%, 2.0%)
Month 48	1,152	1,060	92.0	(90.3%, 93.5%)	1,165	14	1.2	(0.7%, 2.0%)
16 型抗体反応cLIA ≥ 20 mMU/mL								
Day 1	1,269	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,269	1,254	98.8	(98.1%, 99.3%)	1,249	45	3.6	(2.6%, 4.8%)
Month 12	1,236	1,232	99.7	(99.2%, 99.9%)	1,235	21	1.7	(1.1%, 2.6%)
Month 24	1,225	1,182	96.5	(95.3%, 97.4%)	1,211	48	4.0	(2.9%, 5.2%)
Month 36	1,190	1,175	98.7	(97.9%, 99.3%)	1,177	39	3.3	(2.4%, 4.5%)
Month 48	1,172	1,141	97.4	(96.3%, 98.2%)	1,178	46	3.9	(2.9%, 5.2%)
18 型抗体反応cLIA ≥ 24 mMU/mL								
Day 1	1,430	0	0.0	(0.0%, 0.3%)	1,419	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	1,430	1,392	97.3	(96.4%, 98.1%)	1,419	31	2.2	(1.5%, 3.1%)
Month 12	1,387	1,174	84.6	(82.6%, 86.5%)	1,405	13	0.9	(0.5%, 1.6%)
Month 24	1,378	753	54.6	(52.0%, 57.3%)	1,371	21	1.5	(1.0%, 2.3%)
Month 36	1,331	739	55.5	(52.8%, 58.2%)	1,329	19	1.4	(0.9%, 2.2%)
Month 48	1,313	629	47.9	(45.2%, 50.6%)	1,324	13	1.0	(0.5%, 1.7%)
PPI集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、定められた期間内に3回の接種をすべて受けた被験者で、Day1の血清抗体反応陰性及びDay1からMonth7に当該HPV型に対してPCR陰性の被験者とする。また、この集団におけるMonth7の血清検体は定められた期間内に採取することとした。 %は 100* (m/n)として算出した。 CIは厳密法により算出した。 N = V501 群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n = 解析対象となった被験者数。 m = 各測定時点において該当するHPV型に陽転していた症例数 CI = 信頼区間、cLIA = competitive Luminex Immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PPI = Per-Protocol Immunogenicity 免疫原性解析対象集団								

表2.7.3O: 5 年齢層別の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (PPI 解析対象集団) (019試験) (その1)

抗HPV反応 測定時期	24～34 歳† (N=953)				35～45 歳‡ (N=957)				合計 (24～45 歳) (N=1,910)			
	n	抗体陽転率			n	抗体陽転率			n	抗体陽転率		
		m	%	95% CI		m	%	95% CI		m	%	95% CI
HPV 6 型抗体反応 cLIA ≥ 20 mMU/mL												
Day 1	605	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	644	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	605	597	98.7	(97.4%, 99.4%)	644	632	98.1	(96.8%, 99.0%)	1,249	1,229	98.4	(97.5%, 99.0%)
Month 12	589	581	98.6	(97.3%, 99.4%)	636	628	98.7	(97.5%, 99.5%)	1,225	1,209	98.7	(97.9%, 99.3%)
Month 24	579	518	89.5	(86.7%, 91.8%)	628	560	89.2	(86.5%, 91.5%)	1,207	1,078	89.3	(87.4%, 91.0%)
Month 36	551	507	92.0	(89.4%, 94.1%)	618	563	91.1	(88.6%, 93.2%)	1,169	1,070	91.5	(89.8%, 93.1%)
Month 48	536	462	86.2	(83.0%, 89.0%)	616	524	85.1	(82.0%, 87.8%)	1,152	986	85.6	(83.4%, 87.6%)
HPV 11 型抗体反応 cLIA ≥ 16 mMU/mL												
Day 1	605	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	644	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	1,249	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	605	596	98.5	(97.2%, 99.3%)	644	629	97.7	(96.2%, 98.7%)	1,249	1,225	98.1	(97.2%, 98.8%)
Month 12	589	585	99.3	(98.3%, 99.8%)	636	625	98.3	(96.9%, 99.1%)	1,225	1,210	98.8	(98.0%, 99.3%)
Month 24	579	544	94.0	(91.7%, 95.8%)	628	571	90.9	(88.4%, 93.1%)	1,207	1,115	92.4	(90.7%, 93.8%)
Month 36	551	533	96.7	(94.9%, 98.1%)	618	583	94.3	(92.2%, 96.0%)	1,169	1,116	95.5	(94.1%, 96.6%)
Month 48	536	503	93.8	(91.5%, 95.7%)	616	557	90.4	(87.8%, 92.6%)	1,152	1,060	92.0	(90.3%, 93.5%)
HPV 16 型抗体反応 cLIA ≥ 20 mMU/mL												
Day 1	612	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	657	0	0.0	(0.0%, 0.6%)	1,269	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	612	609	99.5	(98.6%, 99.9%)	657	645	98.2	(96.8%, 99.1%)	1,269	1,254	98.8	(98.1%, 99.3%)
Month 12	588	587	99.8	(99.1%, 100%)	648	645	99.5	(98.7%, 99.9%)	1,236	1,232	99.7	(99.2%, 99.9%)
Month 24	583	565	96.9	(95.2%, 98.2%)	642	617	96.1	(94.3%, 97.5%)	1,225	1,182	96.5	(95.3%, 97.4%)
Month 36	559	554	99.1	(97.9%, 99.7%)	631	621	98.4	(97.1%, 99.2%)	1,190	1,175	98.7	(97.9%, 99.3%)
Month 48	544	532	97.8	(96.2%, 98.9%)	628	609	97.0	(95.3%, 98.2%)	1,172	1,141	97.4	(96.3%, 98.2%)

表2.7.3O: 5 年齢層別の各HPV型に対する抗体陽転率（PPI解析対象集団）(019試験)（その2）

抗HPV反応 測定時期	24～34 歳† (N=953)				35～45 歳‡ (N=957)				合計（24～45 歳） (N=1,910)			
	n	抗体陽転率			n	抗体陽転率			n	抗体陽転率		
		m	%	95% CI		m	%	95% CI		m	%	95% CI
HPV 18 型抗体反応 cLIA ≥ 24 mMU/mL												
Day 1	708	0	0.0	(0.0%, 0.5%)	722	0	0.0	(0.0%, 0.5%)	1,430	0	0.0	(0.0%, 0.3%)
Month 7	708	696	98.3	(97.1%, 99.1%)	722	696	96.4	(94.8%, 97.6%)	1,430	1,392	97.3	(96.4%, 98.1%)
Month 12	678	584	86.1	(83.3%, 88.6%)	709	590	83.2	(80.3%, 85.9%)	1,387	1,174	84.6	(82.6%, 86.5%)
Month 24	673	386	57.4	(53.5%, 61.1%)	705	367	52.1	(48.3%, 55.8%)	1,378	753	54.6	(52.0%, 57.3%)
Month 36	642	377	58.7	(54.8%, 62.6%)	689	362	52.5	(48.7%, 56.3%)	1,331	739	55.5	(52.8%, 58.2%)
Month 48	625	317	50.7	(46.7%, 54.7%)	688	312	45.3	(41.6%, 49.2%)	1,313	629	47.9	(45.2%, 50.6%)

† V501-019 試験に組み入れられたHPV型のいずれかに未感染の 24～34 歳の女性。
‡ V501-019 試験に組み入れられたHPV型のいずれかに未感染の 35～45 歳の女性。
PPI集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、定められた期間内に 3 回の接種をすべて受けた被験者で、Day1 の血清抗体反応陰性及びDay1 からMonth 7 に当該HPV型に対してPCR陰性の被験者とする。また、この集団におけるMonth 7 の血清検体は定められた期間内に採取することとした。
%は 100*(m/n)として算出した。
CIは厳密法により算出した。
N = 24～34 歳群又は 35～45 歳群に割り付けられ、少なくとも 1 回の接種を受けた被験者数。
n = 解析対象となった被験者数。
m = 各測定時点において該当するHPV型に陽転していた症例数。
CI = 信頼区間、cLIA = Competitive Luminex immunoassay、HPV = ヒトパピローマウイルス、mMU = milli Merck units、PPI = Per-Protocol Immunogenicity 免疫原性解析対象集団

4 V501の免疫原性に関する結論

019試験で得られた免疫原性に関する結果から、全体として以下の結論が得られた。

V501の3回接種（Day 1、Month 2及び6）は、組入れ時にワクチンに含まれる HPV 型に未感染で、接種完了時まで当該 HPV 型に対して PCR 陰性を保つ24～45歳の女性において、HPV 6型、11型、16型及び18型に対して強い血清抗体反応をもたらした。

目次

	頁
表一覧.....	5
図一覧.....	9
2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）	
2.7.3F.1 背景及び概観.....	10
2.7.3F.1.1 V501に含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変の予防を目的とした V501 臨床開発プログラムの概観.....	10
2.7.3F.1.2 ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変の予防に関して行われ た試験の根拠.....	15
2.7.3F.1.3 臨床試験のデザイン.....	16
2.7.3F.1.4 臨床的有効性の評価項目.....	18
2.7.3F.1.5 統計解析法.....	19
2.7.3F.1.5.1 治験対象集団の定義.....	19
2.7.3F.1.5.2 解析する変数.....	19
2.7.3F.1.5.3 統計解析法.....	22
2.7.3F.2 個々の試験結果の要約.....	22
2.7.3F.2.1 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）.....	29
2.7.3F.2.2 第Ⅲ相有効性試験（013試験）.....	29
2.7.3F.2.3 第Ⅲ相有効性試験（015試験）.....	32
2.7.3F.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	34
2.7.3F.3.1 試験対象集団.....	34
2.7.3F.3.2 全有効性試験の結果の比較検討.....	35
2.7.3F.3.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性	35
2.7.3F.3.2.1.1 予防効果.....	36
2.7.3F.3.2.1.2 予防／治療混合効果（MITT-3解析対象集団における検討）.....	37
2.7.3F.3.2.2 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性.....	39
2.7.3F.3.2.2.1 感染評価項目（予防効果）.....	40
2.7.3F.3.2.3 ワクチンに含まれる HPV 型による感染経験が免疫学的に確認された被験 者での有効性.....	44
2.7.3F.3.2.3.1 治療効果－ベースラインの時点で PCR 陽性かつ血清抗体反応陰性で あった被験者における有効性.....	44
2.7.3F.3.2.3.2 ベースラインの時点で PCR 陰性かつ血清抗体反応陽性であった被験 者における有効性.....	44
2.7.3F.3.2.4 集団的な利益.....	46

2.7.3F.3.2.4.1	HPV 関連性器周辺部病変の発生率に対する全体的な影響	46
2.7.3F.3.2.4.2	性器周辺部生検及び根治処置の発生率に対する全体的影響	49
2.7.3F.3.2.4.3	ワクチンに含まれる HPV 型がワクチンに含まれない HPV 型に交代する可能性についての解析	49
2.7.3F.3.3	部分集団における結果の比較	50
2.7.3F.3.4	予防効果と免疫の関連性	55
2.7.3F.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	55
2.7.3F.5	効果の持続、耐薬性	55
2.7.3F.6	ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変の予防における V501の臨床的効果に関する結論	56
2.7.3F.7	付録	57
2.7.3G	臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（免疫原性）	
2.7.3G.1	臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（免疫原性）	58
2.7.3H	臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）	
2.7.3H.1	背景及び概観	59
2.7.3H.1.1	HPV に関連した性器周辺部病変の臨床的意義	59
2.7.3H.1.2	HPV 関連の性器周辺部病変に対する V501の効果を評価するために用いた評価項目	65
2.7.3H.1.3	V501の海外初回申請に掲載した有効性結果（HPV 関連の性器周辺部病変）	66
2.7.3H.1.4	V501の海外適応拡大申請における有効性部分の概括	66
2.7.3H.1.5	V501の臨床試験における HPV 関連の性器周辺部病変の検出	66
2.7.3H.1.6	臨床試験のデザイン	67
2.7.3H.1.7	臨床的有効性の評価項目	68
2.7.3H.1.8	統計解析法	70
2.7.3H.1.8.1	治験対象集団の定義	70
2.7.3H.1.8.2	解析する変数	70
2.7.3H.1.8.3	統計解析法	70
2.7.3H.2	個々の試験結果の要約	70
2.7.3H.2.1	後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）	76
2.7.3H.2.2	第Ⅲ相有効性試験（013試験）	76
2.7.3H.2.3	第Ⅲ相有効性試験（015試験）	79
2.7.3H.3	全試験を通しての結果の比較と解析	84
2.7.3H.3.1	試験対象集団	84
2.7.3H.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	84
2.7.3H.3.2.1	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対す	

る V501の効果	86
2.7.3H.3.2.2 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果	95
2.7.3H.3.2.3 HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率に対する V501の効果	101
2.7.3H.3.2.4 感染評価項目（予防効果）	103
2.7.3H.3.2.5 ワクチンに含まれる HPV 型の感染経験が免疫学的に確認された被験者における有効性	103
2.7.3H.3.2.5.1 予防効果	103
2.7.3H.3.2.5.2 治療効果	103
2.7.3H.3.2.6 外陰癌及び陰癌並びに前癌病変の全リスクに対する V501の有効性	113
2.7.3H.3.2.6.1 概括	113
2.7.3H.3.2.6.2 解析対象集団	114
2.7.3H.3.2.6.3 性器周辺部病変（ワクチンに含まれる及びワクチンに含まれない HPV 型による疾患）に対する有効性	115
2.7.3H.3.2.6.4 性器周辺部生検及び根治処置の発生率に対する全体的影響	123
2.7.3H.3.3 部分集団における結果の比較	125
2.7.3H.3.4 予防効果と免疫の関連性	129
2.7.3H.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	129
2.7.3H.5 効果の持続、耐薬性	129
2.7.3H.6 結論	130
2.7.3H.7 付録	131
2.7.3I 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（免疫原性）	
2.7.3I.1 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（免疫原性）	132
2.7.3J 臨床的有効性 日本－性器周辺部病変	
2.7.3J.1 背景及び概観	133
2.7.3J.1.1 HPV に関連した性器周辺部病変の臨床的意義	133
2.7.3J.1.2 試験デザイン	133
2.7.3J.1.3 有効性の評価項目	133
2.7.3J.2 個々の試験結果の要約	134
2.7.3J.3 全試験を通しての結果の比較と解析	134
2.7.3J.3.1 試験対象集団	134
2.7.3J.3.2 全有効性試験の結果の比較検討	134
2.7.3J.3.3 部分集団における結果の比較	134
2.7.3J.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	136

2.7.3J.5	効果の持続、耐薬性	136
2.7.3J.6	結論	136
2.7.3M 臨床的有効性 海外臨床試験情報更新版－性器周辺部病変		
2.7.3M.1	背景及び概観	137
2.7.3M.2	個々の試験結果の要約	137
2.7.3M.3	全試験を通しての結果の比較と解析	142
2.7.3M.3.1	試験対象集団	142
2.7.3M.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	142
2.7.3M.3.2.1	HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果	142
2.7.3M.3.2.2	HPV 16型及び18型関連の性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果	147
2.7.3M.3.2.3	HPV 6型及び11型関連の尖圭コンジローマの発生率に対する V501の効果	153
2.7.3M.3.3	部分集団における結果の比較	155
2.7.3M.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	159
2.7.3M.5	効果の持続、耐薬性	159
2.7.3M.6	性器周辺部病変の予防における V501の臨床的有効性に関する結論	159
2.7.3P 臨床的有効性 海外24歳以上女性－性器周辺部病変		
2.7.3P.1	背景及び概観	160
2.7.3P.2	個々の試験結果の要約	160
2.7.3P.3	全試験を通しての結果の比較と解析	162
2.7.3P.3.1	試験対象集団	162
2.7.3P.3.1.1	被験者の分布	162
2.7.3P.3.1.2	有効性解析対象集団	162
2.7.3P.3.1.3	ベースラインの被験者特性	162
2.7.3P.3.2	全有効性試験の結果の比較検討	163
2.7.3P.3.2.1	HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率	163
2.7.3P.3.2.2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する年齢別、HPV 型別及び重症度別の有効性解析	165
2.7.3P.4	性器周辺部病変の予防における V501の臨床的有効性に関する結論	167

表一覧

	頁
表2.7.3F: 1 若年女性における VIN 3 及び外陰癌に関する研究	12
表2.7.3F: 2 解析評価項目の一覧	21
表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧（007試験、013試験及び015試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）	23
表2.7.3F: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（013試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 4]において情報が更新されている）	31
表2.7.3F: 5 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（015試験）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 6]において情報が更新されている）	33
表2.7.3F: 6 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 [†] に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 9]において情報が更新されている）	41
表2.7.3F: 7 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変 [†] に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 13]において情報が更新されている）	43
表2.7.3F: 8 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 [†] に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	45
表2.7.3F: 9 あらゆる HPV 型に関連した性器周辺部病変 [†] に対する予防効果（疾患重症度別）－RMITT-2、RMITT-3及び MITT-3 解析対象集団－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	48
表2.7.3F: 10 ベースライン共変量別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 [†] に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 24]において情報が更新されている）	51
表2.7.3H: 1 若年女性における VIN 3及び外陰癌に関する研究	61
表2.7.3H: 2 ドイツにおける HPV 陽性女性の HPV 型分布	62
表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧（007試験、013試験及び015試験）（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）	71
表2.7.3H: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（013試験）（海外初回申請の[表2.7.3F: 4]の更新版）	77
表2.7.3H: 5 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変評価項目における	

	海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（013試験）	78
表2.7.3H: 6	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（015試験）（海外初回申請の[表2.7.3F: 5]の更新版）	81
表2.7.3H: 7	HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3、VaIN2/3、外陰癌又は陰癌に対する予防効果（015試験）	82
表2.7.3H: 8	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変評価項目における海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（015試験）	83
表2.7.3H: 9	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－試験別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外初回申請の[表2.7.3F: 6]の更新版）	89
表2.7.3H: 10	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	90
表2.7.3H: 11	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－HPV 型別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	93
表2.7.3H: 12	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部評価項目における 海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	94
表2.7.3H: 13	HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－病変重症度別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外初回申請の[表2.7.3F: 7]の更新版）	97
表2.7.3H: 14	HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又はVaIN 2/3における 海外初回申請と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	100
表2.7.3H: 15	HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに対する予防効果（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	102
表2.7.3H: 16	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－Day 1にワクチンに含まれる HPV 型の少なくとも一種に対し PCR 陽性又は血清抗体反応陽性であったサブグループ－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団）	105
表2.7.3H: 17	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－Day 1にワクチンに含まれる HPV 型の少なくとも一種に対し PCR 陽性であったサブグループ－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団）	107
表2.7.3H: 18	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－Day 1の血清状態及び PCR 状態並びに疾患重症度別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）	109

表2.7.3H: 19	あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－試験別－（013試験及び015試験の併合解析結果）.....	117
表2.7.3H: 20	あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団）.....	118
表2.7.3H: 21	あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（013試験及び015試験の併合解析結果－RMITT-2解析対象集団）.....	119
表2.7.3H: 22	あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（013試験及び015試験併合解析結果－MITT-3解析対象集団）.....	121
表2.7.3H: 23	性器周辺部病変の婦人科処置頻度に対する V501の効果－RMITT-2解析対象集団－（013試験）.....	124
表2.7.3H: 24	ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（海外初回申請の[表2.7.3F: 10]の更新版）.....	126
表2.7.3J: 1	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果－人種別－（海外適応拡大申請における007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団）.....	135
表2.7.3J: 2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果－地域別－（海外適応拡大申請における007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団）.....	135
表2.7.3M: 1	性器周辺部病変に対する有効性更新データを提示した臨床試験一覧（013試験及び015試験）.....	138
表2.7.3M: 2	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）.....	143
表2.7.3M: 3	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－HPV 型別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）.....	146
表2.7.3M: 4	HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）.....	148
表2.7.3M: 5	HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は外陰癌に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験）.....	151
表2.7.3M: 6	HPV 16型及び18型に関連した VaIN 2/3又は陰癌に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験）.....	152
表2.7.3M: 7	HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに対する予防効果（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）.....	154
表2.7.3M: 8	ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（007試験、013試験及び	

	015試験の併合解析結果)	156
表2.7.3P: 1	有効性及び免疫原性データの要約 (019試験)	161
表2.7.3P: 2	ベースライン時の被験者特性 (019試験)	162
表2.7.3P: 3	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器 周辺部病変の複合イベントの発生率 (PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集 団及び FAS 解析対象集団) (019試験)	164
表2.7.3P: 4	HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する年齢別、 HPV 型別及び重症度別の 有効性解析 (PPE 解析対象集団) (019試験)	166

図一覧

	頁
図2.7.3H: 1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変発生までの時間の解析（007試験、013試験及び015試験併合解析－MITT-3解析対象集団）	95
図2.7.3H: 2 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変発生までの時間の解析（013試験及び015試験の併合解析結果－RMITT-2解析対象集団－）	120
図2.7.3H: 3 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変発生までの時間の解析（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT 3解析対象集団－）	122

臨床的有効性

以下のサブセクションでは、V501の臨床開発プログラム中の諸試験で得られる性器周辺部病変に関する有効性データを提示する。海外適応拡大申請[2.7.3H 項]に更新情報を記載した。

1 背景及び概観

1.1 V501に含まれるHPV型に関連した性器周辺部病変の予防を目的としたV501臨床開発プログラムの概観

V501 [GARDASIL®; ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン（用量20/40/40/20 µg）、4価 HPV（16型、18型、6型及び11型）LI ウイルス様粒子（VLP）ワクチン（用量40/20/20/40 µg）とも呼ばれる] の臨床開発プログラムにおける評価項目は、子宮頸部に関連した評価項目と他の生殖器に関連した評価項目に分割した。これは、性器 HPV 感染によって引き起こされる病変のうち、最も多く認められ、また予後の点で重要なものは、子宮頸癌及びそれに先立つ異形成病変であるためである。また、子宮頸部は、解剖学的構造（非角質化扁平上皮と腺／円柱上皮の間に移行帯がある）の点でも、残りの生殖器（扁平上皮が様々な程度で角質化）とは異なる。

ワクチンに含まれる HPV 型に関連した子宮頸部病変に対する臨床効果の概要を[2.7.3A 項]に示す。ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変 [腔及び外陰の病変、並びに尖圭コンジローマを含む] に対する臨床的有効性は、この[2.7.3F 項]に示す。免疫原性データは、[2.7.3B 項]に示す。

V501の臨床開発プログラムでは、HPV に関連した性器周辺部病変として、尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN）、腔上皮内腫瘍（VaIN）、外陰癌及び腔癌を評価した。

主要評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌の総発生率であった。また、これらの評価項目を HPV 型別及び疾患の重症度別に要約した。

尖圭コンジローマ 尖圭コンジローマは、良性の増殖性病変であり、一般に性器周辺部、腔、子宮頸部又は肛門周辺部に認められる。横断調査における尖圭コンジローマの有病率は、米国の成人人口の約1%であり[資料5.4: 213]、[資料5.4: 214]、この有病率は20代男女で最も高くなる（1～6%）。生涯で尖圭コンジローマに罹患するリスクは10%を超えると推定されている[資料5.4: 215]。尖圭コンジローマの発生率は、男女間でおおむね同様である[資料5.4: 216]。

尖圭コンジローマは、精神的及び身体的に重大な病的状態を引き起こす。尖圭コンジローマが発生した男女では、うつ病、性的機能不全、及び親密な長期的関係の破綻が多く認められる[資料5.4: 147]、[資料5.4: 148]。肛門性器部の疣贅は、そう痒、性交困難、またまれに尿路閉塞を引き起こす。切除術によって約70%の被験者で退縮がみられるが、尖圭コンジローマ病変の30%は再

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

発する[資料5.4: 217]。尖圭コンジローマの管理には、平均的に3回以上の来院が必要である[資料5.4: 61]。

典型的な尖圭コンジローマの全症例のうち、90%超が HPV 6型及び11型によって引き起こされる[資料5.4: 217]、[資料5.4: 218]。また、HPV 6型及び11型の感染は、若年性及び成人性の再発性呼吸器乳頭腫症（RRP）も引き起こす。米国では、小児（5歳未満）では約2,300例、成人（20～30歳）では約3,600例の RRP 症例が報告されている。感染好発部位は喉頭である。感染によって生じた尖圭コンジローマ病変は、嗄声及び息詰まりを引き起こす。侵襲的な切除術（多くはレーザー気管支鏡術）が頻繁に行われているにもかかわらず、再発するが多い。

外陰癌及び外陰上皮内腫瘍（VIN） 外陰癌は、婦人科癌の全症例のうち3～5%を占める[資料5.4: 219]。米国では、2005年には約3,870例の女性が外陰癌と診断され、870例がこの疾患によって死亡すると推定した[資料5.4: 134]。全外陰癌の90%までは扁平上皮癌である[資料5.4: 219]。癌の病期 [FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）分類による定義] は、強力な生存予測因子である。例えば、あるレトロスペクティブな症例集積では、病期別生存率は、I 期77%、II 期55%、III 期31%、IV 期0%であった。40代女性における5年生存率は81%であった[資料5.4: 220]。

外陰癌は、本質的に以下の2つのタイプに分類される[資料5.4: 219]、[資料5.4: 221]、[資料5.4: 222]、[資料5.4: 223]。

- HPV 関連：若年女性における外陰癌 この癌は、通常は診察において基底様又は疣贅様であり、組織病理学的には未分化型であり、先行して VIN が認められる。通常は65歳未満の女性で認められる。この癌に先行して発生する VIN は、多病巣性であることが多い。
- 非 HPV 関連：非異形成性上皮異常に関連した外陰癌又は高齢女性における外陰癌 この癌は、外観は角化性であり、組織病理学的には分化型であり、先行して慢性炎症症状（硬化性苔癬など）が認められる。通常は65歳を超える女性で認められる。この癌の病因学的機序には、HPV は関係していない。

HPV に関連した外陰癌は、外陰癌症例の15～50%を占める[資料5.4: 219]、[資料5.4: 221]。この癌の疫学は、子宮頸部 HPV 感染と子宮頸癌の疫学と酷似している。具体的には次のとおりである。

- HPV に関連した外陰癌に先立ち、VIN が認められる。VIN 病変は、重症度に基づき、子宮頸部上皮内腫瘍の分類に用いられるカテゴリに類似した3つのカテゴリに分類される。
- 成人女性における外陰癌は、通常は VIN 3の領域から発生し、生検ブロックを集中的に検査すると、VIN 3病変の20%までが微小浸潤癌であることが判明する[資料5.4: 224]。
- 未治療のまま放置すると、VIN 3は外陰癌に進行する。VIN 3に対する治療を行った女性においても、外陰癌のリスクは依然として高い（2～7%）。再発の頻度も高い[資料5.4: 225]、[資料5.4: 224]。
- 過去の性交渉相手が複数いる女性、尖圭コンジローマ、子宮頸部異形成病変、又は子宮頸癌の診断、及び性感染症（STD）の既往歴がある女性では、HPV に関連した外陰癌のリスクが大幅に高まる。

- 一若年女性における外陰癌の75～100%において HPV が検出される。最も多く検出される HPV 型は HPV 16型であり、次いで HPV 18型が多い。
- 一[表2.7.3F: 1]に示すように、成人女性における VIN 3及び外陰癌の発生率は、過去30年間で劇的に増加している。この増加の程度は、尖圭コンジローマと同程度である[資料5.4: 225]。

表2.7.3F: 1 若年女性における VIN 3 及び外陰癌に関する研究

研究	国	知見
Messing [資料5.4: 226]	米国	Medical College of Georgia Registry（ジョージア医科大学登録）において、1979～1993年の間に、外陰癌と診断された時点での女性の平均年齢は69歳から55歳に低下した。45歳未満で外陰癌と診断された女性では、45歳以上で外陰癌と診断された女性と比較して、コンジローマの既往歴に関するオッズ比が17倍高かった。全体で、診断時に45歳未満であった全女性の56%において尖圭コンジローマの既往歴が認められた。
Howe et al. [資料5.4: 227]	米国	米国では、1992～1998年に、外陰癌の発生率が年2.4%の割合で増加した。1998～2001年には、年齢調整後の外陰癌発生率は、さらに27%増加した。このような増加は、主に65歳未満の女性で認められた。
Al-Ghamdi [資料5.4: 228]	カナダ	The British Columbia Cancer Registry（ブリティッシュ・コロンビア癌登録）に毎年報告された外陰扁平上皮癌の症例数は、1975～1998年の間に68%増加した。診断時に40歳未満であった女性の数は、1975～1980年の1.2%から1993～1998年の7.2%に増加した。40歳未満の女性で発見された外陰癌のうち、85%で HPV が検出された。
Joura [資料5.4: 225]	オーストリア	1985～1999年における外陰癌の総発生率は一定であった。しかし、50歳未満の女性では、VIN 3が4倍に、外陰癌は1.57倍に増加した。したがって、50歳未満の女性における外陰癌の割合は、全体の5～16%に増加した。
Jones[資料5.4: 224]	ニュージャージー	VIN の発生率が大幅に増加し、VIN 3発生の平均年齢が53歳から36歳に低下するとともに、50歳未満の女性で診断された外陰癌の割合が2%（1965～1974年）から21%（1990～1994年）に増加した。
Iversen [資料5.4: 229]	ノルウェー	1973～1992年の間に、年齢で標準化した VIN 3の発生率は3.2倍に増加し、これは主に30～40代の女性における増加であった。外陰癌の総発生率は増加しなかったが、50歳未満の女性で報告された外陰癌の件数は1.8倍に増加した。

VIN = 外陰上皮内腫瘍

（海外適応拡大申請の[2.7.3H.1.1項]に示すように、海外初回申請の後にも HPV 感染と外陰癌との強い因果関係を実証する研究が続けられた。）

要約すると、以上の研究から、疫学及び HPV 感染との因果関係という点で、成人女性における外陰部異形成病変及び外陰癌は、子宮頸部異形成病変及び子宮頸癌と類似しており、HPV に関連した外陰癌の発生率は増加しつつあることが示された。

V501の臨床開発プログラムにおいて、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌の予防におけるワクチン接種の効果は、HPV 16型及び18型に関連した外陰尖圭コンジローマ、HPV 16型及び18型に関連した VIN、又は HPV 16型及び18型に関連した外陰癌の総発生率に対するワクチン接種の影響

を測定することにより評価した。この評価項目を選択したのは、HPVに関連した外陰癌が子宮頸癌に類似しているためである。すなわち、HPVに関連した外陰癌の代替指標として前癌性外陰異形成病変を用いる根拠となる原理は、子宮頸癌の代替指標として前癌性子宮頸部異形成病変を用いる裏付けとなっている原理と同様である[2.7.3A.1.2項]。V501の臨床試験では、子宮頸癌の代替指標として、子宮頸部上皮内腫瘍グレード2及びグレード3（CIN 2/3）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）又は子宮頸癌の総発生率を選択したが、外陰癌の代替指標としては、それほど厳密ではない評価項目、すなわち、HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3又は外陰癌の総発生率を選択した。この代替指標を選択したのは臨床データを盲検解除する前であり、次の根拠から、正当であると考えられる。（1）外陰癌及び前癌性外陰異形成病変は比較的少ないため、実施可能性の高い評価項目が必要である、（2）V501の臨床開発プログラムから、ベースラインにおいて、ワクチンに含まれる HPV 型に未感染の女性では、ワクチン接種によって HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生が予防されることが示されている。

外陰癌の代替指標に関する評価項目の定義に HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマを含めた根拠は、HPV 16型及び18型によって引き起こされる外陰病変は、肉眼的形態学的特徴にかかわらず、異形成病変（例：VIN 2/3への悪性転換）又は癌（例：外陰癌への悪性転換）になる可能性があるためである。

腔癌及び腔上皮内腫瘍（VaIN） 腔癌は、婦人科癌の全症例のうち1～2%を占める[資料5.4: 230]。米国では、2005年には、2,140例の女性が腔癌と診断され、800例がこの疾患のために死亡すると推定された[資料5.4: 134]。癌の病期（FIGO 分類による定義）は、強力な生存予測因子である。あるレトロスペクティブな症例集積における5年生存率は、0期（VaIN—すなわち腔上皮内腫瘍—グレード3）、I 期、II 期、III 期及びIV 期と進行するにしたがって、95%、67%、39%、33%及び19%に低下した[資料5.4: 231]。

腔癌は子宮頸癌と密接に関連しており、これらの癌には共通の病因があることが示唆される。Evans ら[資料5.4: 232]は、ロンドンの広い地域で生活する1,400万人が組み入れられている集団ベースの癌登録である Thames Cancer Registry（テムズ癌登録）を用いて、CIN 3及び子宮頸癌の女性における二次癌の発生率を評価する研究を行った。1960～1999年にこの登録にそれぞれ合計で59,586例及び21,703例の女性に、CIN 3及び子宮頸癌が報告された。CIN 3が認められた女性では、CIN 3が報告されていない女性と比較して、腔癌の発生率が18.5倍高かった [95%信頼区間（CI）：13.0, 25.5]。子宮頸癌の女性では、腔癌の発生率が8.8倍高かった（95% CI：4.4, 13.5）。逆の解析では、腔癌の女性における子宮頸癌の発生率は、腔癌が報告されていない女性と比較して、5.3倍高かった（95% CI：1.4, 13.6）。

2件の研究から、腔癌の自然経過は、次の点で子宮頸癌と類似していることが実証された。すなわち、ほとんどの腔癌は、高リスク HPV 型感染に関連したものである。また、腔癌に先立ち前癌性異形成病変が認められ、これはスクリーニングによって検出可能であり、未治療で放置した場合には癌に進行する可能性がある。

Daling ら[資料5.4: 233]は、集団ベースのケースコントロール研究を実施し、ワシントン州にお

ける上皮内腫瘍又は浸潤性腫瘍の女性156例及び対照女性2,041例を組み入れた。上皮内腫瘍の女性は、診断時の年齢が浸潤性腫瘍の女性よりも若く、感染から異形成が引き起こされ、最終的に癌に至るというモデルに一致した。以下の4つの事実から、高リスク HPV 感染と腫瘍発生との強い関連性が立証された。

―性行動との関連性 腫瘍の女性は、対照女性と比較して、生涯の性交渉の相手が5名以上である可能性が高く [オッズ比 (OR) = 3.1 ; 95% CI : 1.9, 4.9]、また最初の性交時の年齢が低い可能性が高かった。

―性器 HPV 疾患との関連性 上皮内腫瘍の女性では、30%において尖圭コンジローマの既往歴が報告されたのに対し、対照女性では7.3%であった。尖圭コンジローマが認められた女性では、尖圭コンジローマの既往歴がない女性と比較して、腫瘍のリスクが4.7倍高かった (95% CI: 3.1, 7.3)。全体で、性器腫瘍の治療歴がある女性は腫瘍症例の30.1%であったのに対し、対照女性では2%であった (OR = 19.7 ; 95% CI : 12.2, 32.0)。子宮頸部異形成の既往歴は23%の女性で報告された（腫瘍症例又は対照女性における子宮頸部異形成の存在について、OR = 16.0 ; 95% CI : 9.7, 26.4）。

―HPV 血清抗体反応との関連性 HPV 16型抗体及び HPV 18型抗体の存在と腫瘍の存在との間には関連性が認められた（腫瘍女性の対照女性に対する OR は、それぞれ4.3及び2.0）。

―HPV DNA との関連性 上皮内癌患者の82%及び浸潤癌患者の64%では、腫瘍部位において HPV DNA が検出された。HPV 血清抗体検査及び癌部位における HPV DNA 検査を行った94例のうち、HPV 感染の既往歴があった症例の割合は88%であった。全体で、上皮内癌の54%及び浸潤癌の58%が HPV 16型陽性であり、上皮内癌の8.1%及び浸潤癌の13%が HPV 18型陽性又は HPV 45型陽性であった。

Dodge らは、組織学的に VaIN の診断が確定された米国人女性121例に関して、レトロスペクティブな調査を実施した[資料5.4: 234]。これらの被験者のうち、40例 (33%) が VaIN 1、55例 (46%) が VaIN 2、26例 (21%) が VaIN 3であった。VaIN 診断時の平均年齢は35歳であった。全体で26%の患者において1種類以上の性感染症の既往歴が認められ、最も多かったのは外陰尖圭コンジローマ (16%) であった。ほとんどの患者は無症候性であった。93%の症例は、パパニコロー (Pap) テスト異常のためにコルポスコピーを受けた後に VaIN と診断された[軽度扁平上皮内病変 (LSIL) 45%、高度扁平上皮内病変 (HSIL) 26%、意義不明異型扁平上皮細胞 (ASC-US) 21%]。コルポスコピーでは、61%の症例が多病巣性であることが判明した。子宮頸部を切除していない患者の65%において CIN が認められ、10%の女性で VIN が認められた。主な治療は切除であった。全体で92例 (76%) の被験者に7ヵ月間以上の追跡を行った。追跡期間の中央値は23ヵ月間であった。これらの患者のうち、30例で VaIN が再発し、2例では浸潤性腫瘍が発生した。この腫瘍が発生した患者は、VaIN 診断の時点で、21歳及び44歳であった（1例は VaIN 1、もう1例は VaIN 2）。VaIN

診断から腔癌発生までの時間は、それぞれ54ヵ月間及び24ヵ月間であった。7ヵ月間以上の追跡を行った患者における VaIN 再発及び腔癌の発生率は、それぞれ33%及び2%であった。全体で、初期に治療を受けなかった患者の50%で再発がみられた。再発リスクは、追跡期間に伴い上昇した。1年目における再発は14%であり、全追跡期間における再発は41%であった。再発は、治療の選択及び病巣（多病巣）から予測できたが、CIN 及び VIN の存在からは予測されなかった。

これらの研究をまとめると、腔異形成病変及び腔癌は、疫学、HPV 感染との因果関係、臨床症状、診断様式、及び治療選択肢に関して、子宮頸部異形成病変及び子宮頸癌と類似していることが示された。

V501の臨床開発プログラムでは、HPV 16型及び18型に関連した腔癌の予防におけるワクチンの効果は、HPV 16型及び18型に関連した腔尖圭コンジローマ、HPV 16型及び18型に関連した VaIN、又は HPV 16型及び18型に関連した腔癌の総発生率に対するワクチンの効果を測定することによって評価した。この評価項目を選択したのは、腔癌が子宮頸癌に類似しているためである。すなわち、腔癌の代替指標として前癌性腔異形成病変を用いる根拠となる原理は、子宮頸癌の代替指標として前癌性子宮頸部異形成病変を用いる裏付けとなる原理とおおむね同様である[2.7.3A.1.2項]。V501の臨床試験では、子宮頸癌の代替指標として、CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の総発生率を選択したが、腔癌の代替マーカーとしては、それほど厳密ではない評価項目、すなわち、HPV 16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VaIN 1/2/3又は腔癌の総発生率を選択した。この代替指標を選択したのは臨床データを盲検解除する前であり、次の根拠から、正当であると考えられる。

(1) 腔癌及び前癌性腔異形成病変は比較的少ないため、実施可能性の高い評価項目が必要である。

(2) V501の臨床開発プログラムから、ベースラインにおいて、ワクチンに含まれる HPV 型に未感染の女性では、ワクチン接種によって HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生が予防されることが示されている。

腔癌の代替指標に関する評価項目の定義に HPV 16型及び18型に関連した腔尖圭コンジローマを含めた根拠は、HPV 16型及び18型によって引き起こされる腔病変は、肉眼的形態学的特徴にかかわらず、高度異形成病変（例、VIN 2/3への悪性転換）又は癌（例、腔癌への悪性転換）になる可能性があるためである。

1.2 ワクチンに含まれるHPV型に関連した性器周辺部病変の予防に関して行われた試験の根拠

性器周辺部病変を検出するため、2つの相補的な方法を用いた。(1) 積極的な性器検査を行い、尖圭コンジローマ、VIN 及び VaIN を確実に把握する方法（013試験）、(2) 現実的な評価方法、すなわち、年1回の Pap テストの一部として性器検査を行い、それに加えて症状がみられた場合に性器検査を行う方法（007試験及び015試験）。

013試験では、性器周辺部病変の検査に関する必須ガイドラインを定めた。このような尖圭コンジローマ検査は、定期的な来院間隔で実施し、また、被験者に症状（例えば、そう痒、不快感、小腫瘍の存在）が認められた場合には、予定外の来院でも検査を行った。HPV との因果関係が「確

実にあり」、「たぶんあり」又は「どちらともいえない」のいずれかであったすべての新たな病変（例えば、HPV 関連疾患が鑑別診断に含まれている病変）、あるいは臨床診断が不明の病変に対しては生検を行い、病理学的診断を確定した。HPV との因果関係が「確実になし」と判定された病変の場合は、生検を行わなかった。尖圭コンジローマの治療中に、形態又は位置の異なる新たな HPV 関連病変が現れた場合、追跡のために生検検体を採取した。再発性病変の生検は行わなかった。再発とは、最初の病変が消散した後2ヵ月以内に、解剖学的に同じ位置に同様の形態の病変が再度発生した場合と定義した。再発性病変の生検は行わなかった。尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN に対する根治治療を受けた被験者は、治験期間を通じて追跡した。

015試験では、Pap テストの一部として、通常の性器検査を行うとともに、症状があれば性器検査を実施した。Day 1から Month 48までの治験期間中に、目視で性器周辺部病変が確認された場合、013試験で用いた規則に従って生検を行った[資料5.3.5.1.5: P013V1]。

007試験では、これらの方法を組み合わせて使用した。治験開始時から、治験期間中（Month 2～36）に目視で確認された尖圭コンジローマの生検を実施した。治験実施計画書改訂007-04が履行される前に、1件の尖圭コンジローマが選択され、生検が行われた。治験実施計画書改訂007-04の履行によって、定期的な来院日（Month 18、Month 24、Month 30、Month 36）における性器周辺部病変の検査に関するガイドラインが追加された。このガイドラインは、013試験で使用されたものと同一であった。

治験実施計画書では、外陰と膣の境界についての標準的な定義を示さなかった。そのため、医師の間で、病変の臨床的印象（例えば、VIN 1と VaIN 1）及び生検を行った器官の名称（外陰又は膣）が一致しなかった可能性がある。007試験、013試験及び015試験の共通主要評価項目は、尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌のうち、少なくとも1つのイベントが認められた被験者数であったため、上述のように組織の種類に不整合があったとしても、ワクチンの有効性を評価する上で、ほとんど問題はなかったと考えられた。

性器周辺部病変の診断に関する普遍的な基準はなく、病理医の診断は訓練によって異なる可能性があるため、治験の評価項目に関する病理学的診断は、婦人科病理医で構成される委員会（病理審査委員会）が行った。開発プログラム期間中を通じて、同委員会の業務遂行能力をモニターした[資料5.4: 160]、[資料5.4: 161]、[資料5.4: 162]、[資料5.4: 163]、[資料5.4: 164]、[資料5.4: 165]、[資料5.4: 166]、[資料5.4: 167]、[資料5.4: 168]。

1.3 臨床試験のデザイン

007試験（パート B）、013試験及び015試験は、HPV に関連した性器周辺部病変を完全に把握するための、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照試験であった。

性器周辺部検査は、すべての臨床試験標本を採取した後、内診の終了時に実施した。検査は内診と同じ体位、すなわち、仰臥位で両膝を屈曲した切石位で実施した。膣鏡を抜去する前に、膣側壁を検査した。次に膣鏡を閉じ、90度回転させて膣前壁及び膣後壁を検査した。検査医は、被験者に、小腫瘍又は病変、あるいは異常な症状（かゆみ、性交困難など）に気付かなかったか質問した。視診は外陰から開始し、陰毛発育分布、皮膚の異常、発疹、軽微な裂傷、又は挫傷など

の異常徴候を確認し、記録した。外陰全体を部位別に触診し、明らかな皮膚・皮下病変又は疣贅様増殖がないか検査した。次に陰唇を広げ、陰口及び陰門腔皮膚、並びに陰核の状態を確認した。手持ち式の拡大鏡を用いて、大陰唇、小陰唇、陰前庭、会陰、肛門、及び肛門周辺部を系統的に検査した。

013試験のみ、新たな性器周辺部病変が確認された場合には、当該病変の生検を実施したか否かにかかわらず、米国本社から提供されたカメラを用いて、3枚の写真を撮影した。1枚は被験者のカルテに保管し、2枚は写真照会研究室に送付した。写真はすべて、生殖器病変の生検を実施する前に撮影した。これらの写真は、米国本社に提出することとした。病変の写真は、病変の形態の外観を客観的に記録したものとして利用した。さらに、写真を用いて、当該病変に対する実施者の印象を評価し、それを病変の生検から得られた組織検査結果及びウイルス検査結果〔HPV ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）〕と比較した。その目的は、治験担当医師の間で、HPV 関連病変が正確に診断されていることを保証することであった。

尖圭コンジローマの外観は特徴的であるが、この基準から逸脱する疣贅もある。さらに、HPV 関連でない病変の中には、外観が尖圭コンジローマと類似しているものがある。治験担当医師は、特定の病変が認められた場合には、臨床的印象を次のカテゴリに分類した。尖圭コンジローマ、扁平疣贅、丘疹性疣贅、角化性疣贅、その他の HPV 関連病変（VIN、ボーエン様丘疹症、ボーエン病など）又は非 HPV 関連病変。治験担当医師が疣贅又は病変の臨床的印象を報告する際には、その病変が単一か、あるいは多病巣性かについても報告した。HPV との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された新規病変（例えば、尖圭コンジローマが疑われる、又は確実な尖圭コンジローマ、あるいは HPV 関連疾患が鑑別診断に含まれる病変）、若しくは臨床診断が不明の新規病変（病因不明の病変）に対してはすべて生検を実施し、病理学的診断を確定した。HPV との因果関係が「確実になし」と判定された病変に対しては、生検又は切除を行わなかった。

各生検では、個別の器具及びホルマリン容器を用いた。特定された1ヵ所の病変又は複数の病変（例えば、特定された複数の病変の中で形態的に差異がある場合、又は1ヵ所以上の病変が特定された場合）の生検検体は、治療を行う前に採取することとした。

尖圭コンジローマの治療中に、形態や位置の異なる新たな HPV 関連病変が発生した場合には、追跡のための生検検体を採取した。再発とは、最初の病変が消散した後2ヵ月以内に、解剖学的に同じ位置に同様の形態の病変が再度発生した場合と定義した。再発病変の生検は行わなかった。尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN に対する根治治療を受けた被験者は、治験期間を通じて追跡した。

性器周辺部の生検（外陰、尿道周囲、会陰及び肛門周辺部で確認された病変）又は腔病変の生検を実施した場合は、その組織を本プログラムの治験中央検査センター（Diagnostic Cytology Laboratories, Indianaapolis, Indiana, USA）に提出した。治験中央検査センターにおいて疣贅／病変生検標本のスライドガラスを作成し、被験者を管理する目的で、病理医が検査を行った。

治験中央検査センターにおいて、組織学的に HPV に関連した性器周辺部病変（VIN、VaIN、及び尖圭コンジローマなど）が確認された被験者には、コルポスコピーを行った。HPV に関連した

性器周辺部病変と診断された被験者に対し、コルポスコピーを義務付けている普遍的なガイドラインはないが、ほとんどの国では、標準的な処置として、このような病変が認められた女性に対してコルポスコピーを実施しており、これは HPV 感染が多病巣性の傾向を示す（また、解剖学的境界とは関係しない傾向を示す）ことが認識されているためである。子宮頸部のコルポスコピーの結果として、組織学的に確認された HPV 関連病変と診断された被験者に対しては、さらにコルポスコピーを行う必要はない。

性器周辺部生検標本は、米国本社に送付して HPV 分析を行い、当該病変の原因となった HPV 型を判定した。組織学的に HPV 関連病変と診断されたか否かにかかわらず、各生検標本の HPV 検査を実施した。

治験中央検査センターで性器周辺部生検標本から作成されたスライドガラスは、生検を実施した病変が単一であったか多病巣性であったかの説明と共に、本プログラムの病理審査委員会に提出した。病理審査委員会に対しては、定期来院の際に得られた生検検体及び子宮頸部及び膣のスクラブ検体に関する PCR の結果を盲検化した。この委員会のコンセンサス診断を本治験目的における最終診断とした[資料5.4: 173]、[資料5.4: 176]、[資料5.4: 160]。

多くの国では、性器周辺部病変の標準的治療として、臨床的印象に基づく治療を行っているが、本治験の主要評価項目では、臨床的印象ではなく組織学的診断を義務付けた。この方法を選択したのは、治験責任医師の国際的コホートにおいて、臨床的印象の信頼性及び再現性を評価することを目的とした研究が実施されていなかったためである。一方では、HPV ワクチン病理審査委員会の業務を定義し、臨床試験期間中におけるその遂行をモニターした。また、治験の評価項目を判定する目的で生検組織を使用したことによって、同じ標本から得られた病理学的診断と HPV PCR の結果についての考察が可能になった。

1.4 臨床的有効性の評価項目

有効性評価項目の根拠となったのは、生検標本であった。007試験、013試験、及び015試験におけるこれらの評価項目を以下に示す。

007試験 複合的な疾患評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌であった。被験者は、個々の生検検体において次の両条件が満たされた場合に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌の症例であるとみなした。(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、又は膣癌であった。かつ (2) 同じ組織ブロックから得られた隣接切片において、Thinsection PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。

Thinsection PCR が007試験に導入されたのは、治験開始後であった。そのため、個々の生検検体について Thinsection PCR の結果が得られなかった場合でも、次の場合には評価項目のイベントとしてカウントした。(1) 当該生検検体に関する病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は膣癌であった。(2) PCR 検査のための隣接生検から得られた組織において、PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。かつ、

(3) 生検日の直前の定期来院において採取された子宮頸部及び膣又は性器周辺部スワブ検体において、同一の HPV 型が検出された。

個々の生検について、凍結隣接生検組織における Thinsection PCR 又は PCR の結果がいずれも得られなかった場合は、次の条件を満たした場合には、評価項目であるイベントが発生したと考えた。(1) 当該生検検体に関する病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は膣癌であった。かつ (2) 生検部位から採取したスワブ検体において、PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。かつ、(3) 生検日の直前の定期来院において採取された子宮頸部及び膣又は性器周辺部スワブ検体において、同一の HPV 型が検出された。

013試験及び015試験 013試験の主要評価項目及び015試験の副次的評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌の総発生率であった。個々の生検検体において次の両条件が満たされた場合に、その被験者を HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌の症例であるとみなした。(1) 病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は膣癌であった。かつ (2) 同じ組織ブロックから得られた隣接切片において、Thinsection PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。

事前に定めた副次／探索的有効性解析では、次の点に関して、ワクチンの有効性を評価した。

(1) 臨床的印象から診断された尖圭コンジローマ（ほとんどの尖圭コンジローマは、尖圭コンジローマの臨床的印象に基づき診断される。したがって、この解析は、一般集団における性器周辺部病変発生率に対するワクチンの影響を明らかにする上で役立つ）、(2) 根治療法（性器周辺部病変に対する根治療法は費用を要する。また、患者の視点からみれば、疼痛及び精神的外傷を伴う）、

(3) 性器周辺部病変の発生率（すなわち、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされたもの）（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌の発生率に及ぼす V501 の影響という面から、外陰癌及び膣癌のリスク、並びに尖圭コンジローマの負荷に対する V501 の全人口への効果が測定される）。

1.5 統計解析法

1.5.1 治験対象集団の定義

解析対象集団の定義を[2.7.3A.1.5.1項]に示す。

1.5.2 解析する変数

[表2.7.3F: 2]には、性器周辺部HPV感染及び関連疾患に対する臨床的有効性を示すための解析評価項目の一覧を示す。この表では、各評価項目について、解析の種類、解析対象集団、及び解析データを収集した治験を示す。

併合解析の目的：(1) 臨床プログラム全体を通じて、特定の評価項目に対するワクチンの影響に関する全試験を通じた推定値を得ること、及び (2) 個々の治験では被験者数が不十分なサブグ

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

ループにおける有効性を検討すること。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 2 解析評価項目の一覧

評価項目	解析	解析対象集団					試験番号／有効性データセット			
		PPE	MITT-2	MITT-3	RMITT-2	RMITT-3	007 試験	013 試験	015 試験	併合解析（007試験、 013試験、015試験）
予防効果の評価項目										
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した疾患	予防効果	X	X	X			X			
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	予防効果	X	X	X				X	X	X
治療効果の評価項目 [†]										
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	予防効果									X
集団利益に関する評価項目										
いずれかの HPV 型による性器周 辺部病変	予防効果			X	X	X				X
性器周辺部病変根治療法	実施率の減少			X	X			X		
すべての性器周辺部病変処置	実施率の減少			X	X			X		
部分集団における評価項目										
HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	予防効果	X								X

[†] これらの評価項目は、ベースライン時にワクチンに含まれる当該 HPV 型に対して血清抗体反応陽性又は PCR 陽性の被験者において評価された。

HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT= Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応。

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

1.5.3 統計解析法

統計解析法は、[2.7.3A.1.5.3項]に示す。

2 個々の試験結果の要約

（更新情報は海外適応拡大申請の[2.7.3H.2項]に示す。）

性器周辺部病変に対するV501の有効性試験の一覧を[表2.7.3F: 3]に示す。007試験、013試験及び015試験から、性器周辺部病変に対するV501の有効性を示すデータが得られた。[2.7.3F.2.1項]、[2.7.3F.2.2項]及び[2.7.3F.2.3項]に、それぞれ個々の試験結果を示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その1）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.1: P007]	パート A： 無作為化、二重盲検、多施設共同、プラセボ対照、用量探索試験 パート B： 有効性、免疫原性及び安全性を評価するための無作為化、二重盲検（社内盲検）、多施設共同、プラセボ対照、用量反応試験	パート A： (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 11) (2) プラセボ (450 µg/0.5 mL) (N = 6) (3) V501 (20/40/40/20 µg/0.5 mL) (N = 13) (4) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン (40/40/40/40 µg/0.5 mL) (N = 10) (5) 4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP ワクチン (80/80/40/80 µg/0.5 mL) (N = 12)	パート A 女性：52例 男性：0例 平均年齢：20.5歳 年齢範囲：18～23歳 パート B 女性：1,106例 男性：0例 平均年齢：20.0歳 年齢範囲：13～24歳	平均：2.4年間	結果： (1) 3回の治験薬接種を完了してから約2.5年後の時点で、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変に対するワクチンの予防効果は89.5%（95% CI：70.7, 97.3%）であった。 (2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の複合的評価項目については、ワクチンの予防効果の点推定量は、MITT 解析対象集団で64.5～89.7%であり、関連する95% CI の下限はすべて40%を超えた。 結論： 組入れの時点で当該 HPV 型に未感染であり、ワクチン接種期間の完了まで当該 HPV 型に対する PCR が持続的に陰性であった16～23歳の女性に、20/40/40/20 µg の V501を3回接種したところ（3回の接種は、すべて1年以内に実施）、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染の獲得リスク、あるいは HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変のリスクが大幅に低下した；また、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の複合的評価項目の発生リスクが大幅に低下した。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧
(007試験、013試験及び015試験) (その2)
(海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている)

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の 追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
007 [資料 5.3.5.1.1: P007] (続き)		パート B : (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 135) (2) プラセボ (450 µg/0.5 mL) (N = 140) (3) V501 (20/40/40/20 µg/0.5 mL) (N = 276) (4) 4価 HPV (6型、11型、16型及び18型) L1 VLP ワクチン (40/40/40/40 µg/0.5 mL) (N = 272) (5) 4価 HPV (6型、11型、16型及び18型) L1 VLP ワクチン (80/80/40/80 µg/0.5 mL) (N = 280)			

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有效性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その3）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.5: P013V1]	無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同、安全性、免疫原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 2,717) (2) プラセボ (N = 2,725)	女性：5,455例 男性：0例 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24歳	平均：1.7年間	結果： PPE 解析対象集団において観察された、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501 の予防効果は100%であった。これは多重性を調整した棄却限界値（片側 $\alpha=0.0125$ ）と比較して、20%よりも、統計的に有意であった（ $P<0.001$ ）。97.5%信頼区間（CI）の下限は20%よりも大きかったことから、組入れの時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染であり、治験薬接種期間が完了するまで当該 HPV 型に持続的に陰性であった被験者においては、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する性器周辺部病変を予防する上で、V501 の3回接種が有効であるという結論が示される。MITT-2 解析対象集団における V501 の予防効果は95%（95% CI：84, 99%）であったことから、PPE 解析対象集団における主要な解析結果の安定性が支持される。MITT-3解析対象集団でも、V501 の予防効果に関する CI の下限が20%よりも大きかった（予防効果：68%、95% CI：49, 80%）。MITT-2解析対象集団と比較した場合、MITT-3解析対象集団で追加された症例は、Day 1の時点で、当該 HPV 型について血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示した被験者であった。

2.7.3 臨床的有效性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その4）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
013 [資料 5.3.5.1.5: P013V1] (続き)					結論： (1) 16～24歳の女性に対する V501の予防的接種は、次の病変の発生を予防する上で、非常に有効である。1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変、2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3 及び VaIN 2/3、ひいては、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び腔癌の予防。このような評価項目に対する予防効果は、3回のワクチン接種期間中に認められた。 (2) 組入れの時点で、V501に含まれる当該 HPV 型に未感染、又は Pap テスト陰性であり、ワクチン接種期間が完了するまで当該 HPV 型に対する PCR が持続的に陰性、又は SIL に関連した Pap テスト異常が認められなかった 16～24歳の女性では、V501の接種によって、HPV に関連した性器周辺部病変の発生リスクが低下する。したがって、性的経験のない若年及び成人女性に V501を接種することによって、HPV に関連した性器周辺部病変の発生リスクが低下する。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有效性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その5）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2]	無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同、安全性、免疫原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 6,082) (2) プラセボ (N = 6,075)	女性：12,167例 男性：0例 平均年齢：19.9歳 年齢範囲：15～26歳	平均：1.4年	結果： PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の複合的評価項目に関するワクチンの予防効果の推定値は、99%であった。95% CI の下限は92%であり、これらの病変に対する V501 の予防効果が明らかに示された。MITT-2解析対象集団におけるワクチン有効性の推定値は、PPE 解析対象集団の解析から得られた推定値と一致した。MITT-2解析では、PPE 解析対象集団と比較して、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が少なくとも1件発生した被験者が、V501群においてさらに5例認められた。いずれも低グレードの異常であった。ほとんどは HPV 6 型により引き起こされたものであった。MITT-3解析対象集団では、ワクチンの予防効果の推定値が、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団と比較して低かった。しかし、依然として大幅な効果が認められ、95% CI の下限は58%を上回った。

2.7.3 臨床的有效性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その6）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 3]において情報が更新されている）

治験実施計画書番号 [参考文献]	治験デザイン及び 接種期間	接種群及び1、2又は3回の適切な治験薬接種を受けた被験者数 (N)	性別：無作為割付例数、平均年齢及び組入れ時の年齢範囲	Month 7以降の追跡期間†	性器周辺部病変に対する有効性についての結果及び結論
015 [資料 5.3.5.1.8: P015V2] (続き)					結論： 16～26歳の女性に対する V501の予防的接種（3回接種）は、次の病変の発生を予防する上で、非常に有効である： • HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3、ひいては、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌 • HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 このような評価項目に対する予防効果は、3回のワクチン接種期間中に認められた。
† 013試験及び015試験は海外初回申請以降も継続された。追跡期間の中央値は、013試験では2017年1月1日、015試験では2017年1月1日の時点で完了しているすべての来院に基づき算出した。 HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、MITT=Modified intention to treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VIN=外陰上皮内腫瘍、VaIN=腭上皮内腫瘍、PPE=Per-protocol efficacy					

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

2.1 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.2.1項]に示す。）

007試験[資料5.3.5.1.1: P007]、すなわち16～23歳の女性を対象とした V501のプラセボ対照用量探索試験は、安全性、免疫原性及び有効性を検討するための二重盲検試験（社内盲検）で、5ヵ国の実施医療機関23施設において組み入れられた13～24歳の健康女性1,158例を対象に実施された（パート A に52例、パート B に1,106例を組み入れた）。治験デザインは、[2.7.3A.2.2項]に示す。

主要有効性解析は、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析対象集団を対象として実施した。臨床使用状況下における V501の効果並びに承認後に接種対象となる可能性が高い被験者集団における V501の効果の評価するため、Modified Intention-to-Treat（MITT）解析対象集団においてもワクチンの有効性を測定した。治験対象集団の定義は、[2.7.3A.1.5.1項]に示す。

[2.7.3F 付録: 1]に、PPE 解析対象集団における V501 20/40/40/20 µg の有効性解析とともに、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に対するワクチンの影響を詳細に示す。ワクチン接種後の2.5年間に、プラセボ群の6例において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変が発生した。V501 20/40/40/20 µg 群では、イベントは認められなかった。したがって、ワクチン有効性の点推定値は100%であり、95%信頼区間の下限は15.9%であった。PPE 解析対象集団において、治験中央検査センター及び病理審査委員会から得られた重症度の高い方の診断を用いて、性器周辺部病変の評価項目のみについて有効性解析を実施した場合、プラセボ群では、ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変症例が3例認められた。V501群では認められなかった。症例数は少なかったが、この結果は、明らかな有効性を示すものである。

MITT-2及び MITT-3解析対象集団における、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に対するワクチン有効性の結果は、それぞれ[2.7.3F 付録: 2]及び[2.7.3F 付録: 3]に要約する。

2.2 第Ⅲ相有効性試験（013試験）

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.2.2項]に示す。）

013試験[資料5.3.5.1.5: P013V1]は、16～23歳の女性を対象として、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN、AIS 又は子宮頸癌、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は陰癌の発生率軽減に対する V501の効果の評価するための、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照有効性試験である。16ヵ国の実施医療機関62施設において、16～23歳の健康女性5,455例に V501又はプラセボを接種し、さらに16～23歳の健康女性304例に HPV 16型 L1 VLP ワクチンを接種した。治験デザインは[2.7.3A.2.3項]に示す。

主要解析において、PPE 解析対象集団で認められた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するワクチンの予防効果は100%であった。これは、ワクチンの予防効果が20%より高いという仮説に関して、多重性を調整した有意水準 $\alpha=0.0125$ （片側）に対して、統計学的に有意に高かった（ $P<0.001$ ）。97.5%信頼区間（CI）の下限が20%を上回ったことから、組入れの時点で HPV 6型、11型、16型及び18型に未感染であり、ワクチン接種期間が完了するまで関

連する V501に含まれる HPV 型が持続的に陰性であった被験者において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生を予防する上で、V501の3回接種が有効であるという結論が示された。MITT-2解析対象集団におけるワクチンの有効性は95%（95% CI：84%、99%）であったことから、PPE 解析対象集団における主要な結果が支持された。MITT-3解析対象集団では、ワクチン有効性に関する CI の下限が20%を上回った（ワクチン有効性：68%、95% CI：49%、80%）。MITT-2解析対象集団と比較した場合、MITT-3解析対象集団で追加された症例は、Day 1の時点で、当該 HPV 型について血清抗体反応陽性又は PCR 陽性を示した被験者であった。

[表2.7.3F: 4]には、PPE解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の予防におけるV501有効性についての主要評価を病変別及びHPV型別に示す。[2.7.3F付録: 4]及び[2.7.3F付録: 5]には、それぞれMITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に関する有効性解析の結果をHPV型別及び病変別に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（013試験）
（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 4]において情報が更新されている）

評価項目	V501群 (N=2,717)				プラセボ群 (N=2,725)				予防効果 (%)	CI†
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	40	3,868.4	1.0	100.0	(88.4, 100.0)
HPV型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	1,978	0	3,378.7	0.0	1,991	23	3,391.1	0.7	100.0	(82.5, 100.0)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	1,978	0	3,378.7	0.0	1,991	10	3,399.0	0.3	100.0	(55.1, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	1,890	0	3,232.7	0.0	1,855	10	3,166.6	0.3	100.0	(56.3, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	2,120	0	3,627.5	0.0	2,136	3	3,647.8	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
病変別										
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	34	3,870.7	0.9	100.0	(88.5, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	7	3,887.5	0.2	100.0	(30.2, 100.0)
外陰癌、膣癌	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	0	3,890.7	0.0	NA	NA
†HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の評価項目には、97.5%信頼区間を適用した（多重性調整済みの主要仮説検定に対応するため）。HPV型別及び病変別の評価項目にのみ、95%信頼区間を適用した。 被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=Month 7以降に少なくとも1回の来院がある特定の集団の被験者数。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、NA=ワクチンの予防効果及び信頼区間の算出なし、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍、PPE=Per-Protocol Efficacy										

[資料5.3.5.1.5: P013V1]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

治験の主要な結論：

（更新した結論を海外適応拡大申請の[2.7.3H.2.2項]に記載した。）

- (1) 16～24歳の女性において、V501の予防的接種は、以下の予防に極めて有効であった。1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変。2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の予防。したがって、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌の予防に有効である。このような評価項目に対する予防効果は、3回のワクチン接種期間中に認められる。
- (2) 組入れ時に、ワクチンに含まれる特定の HPV 型に感染していない又は Pap テスト陰性であり、ワクチン接種期間が完了するまで同 HPV 型に対する PCR が持続的に陰性又は SIL に関連した Pap テスト異常が認められなかった16～24歳の女性では、V501の接種によって、HPV に関連した性器周辺部病変の発生リスクが低下する。したがって、性的経験のない若年及び成人女性に V501を接種することによって、HPV に関連した性器周辺部病変の発生リスクが低下する。

子宮頸部病変の評価項目に関する本治験の有効性成績は、[2.7.3A.2.3項]に示す。

2.3 第Ⅲ相有効性試験（015試験）

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.2.3項]に示す。）

015試験[資料5.3.5.1.8: P015V2]、すなわち、16～23歳の女性における V501の安全性、免疫原性、並びに HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率に対する有効性を検討するための、無作為化、国際共同、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照有効性試験で、13ヵ国の実施医療機関90施設において組み入れられた16～26歳の健康女性12,167例を対象として実施された。治験デザインは[2.7.3A.2.4項]に示す。

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の複合評価項目に関するワクチン予防効果の推定値は99%であった。95% CI の下限は92%であり、これらの病変に対する V501の予防効果が明らかに示された。MITT-2解析対象集団におけるワクチン予防効果の推定値は、PPE 解析対象集団の解析から得られた所見と同様であった。MITT-2解析では、PPE 解析対象集団と比較して、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を少なくとも1件発生した被験者が、V501群においてさらに5例認められた。いずれも低グレードの異常であった。ほとんどは HPV 6型により引き起こされたものであった。

MITT-3解析対象集団では、ワクチン予防効果の推定値が、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団と比較して低かった。しかし、依然として大幅な効果が認められ、95% CI の下限は58%を上回った。

[表2.7.3F: 5]には、PPE解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の予防におけるV501の有効性についての主要評価を病変別及びHPV型別に示す。[2.7.3F 付録: 6]及び[2.7.3F付録: 7]には、それぞれMITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に関する有効性解析の結果をHPV型別及び病変別に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 5 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（015試験）
（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 6]において情報が更新されている）

評価項目	V501群 (N=6,082)				プラセボ群 (N=6,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	5,401	1	7,545.8	0.0	5,387	70	7,513.7	0.9	98.6	(91.8, 100.0)
HPV型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	4,738	1	6,617.7	0.0	4,656	56	6,495.0	0.9	98.2	(89.8, 100.0)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	4,738	0	6,619.0	0.0	4,656	9	6,512.8	0.1	100.0	(50.1, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	4,558	0	6,374.5	0.0	4,410	15	6,161.4	0.2	100.0	(73.1, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	5,067	0	7,073.7	0.0	4,980	6	6,965.3	0.1	100.0	(16.4, 100.0)
病変別										
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	5,401	1	7,545.8	0.0	5,387	65	7,514.6	0.9	98.5	(91.2, 100.0)
VIN 2/3 、 VaIN 2/3	5,401	0	7,547.1	0.0	5,387	6	7,535.4	0.1	100.0	(15.2, 100.0)
外陰癌、膣癌	5,401	0	7,547.1	0.0	5,387	0	7,536.7	0.0	NA	NA
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=Month 7以降に少なくとも1回の来院がある特定の集団の被験者数。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、NA=ワクチンの予防効果及び信頼区間の算出なし、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍、PPE=Per-Protocol Efficacy										

[資料5.3.5.1.8: P015V2]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

性器周辺部病変に関する治験の結論：

（更新した結論を海外適応拡大申請の[2.7.3H.2.3項]に記載した。）

16～26歳の女性において、V501の予防的接種（3回接種）は、以下の予防に極めて有効であった。(1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生。したがって、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌の発生を予防する。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生を予防する。これらの評価項目に対する予防効果は、3回のワクチン接種期間中に認められる。

子宮頸部病変の評価項目に関する本治験の有効性成績は、[2.7.3A.2.4項]に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

解析対象集団に関する詳細な説明は、[2.7.3A.1.5.1項]に示す。

被験者の内訳を[2.7.3A.3.1.1項]に示す。有効性解析集団の被験者を[2.7.3A.3.1.2項]に示す。ベースラインにおける被験者の特性及び人口統計学的データを[2.7.3A.3.1.3項]に示す。有効性解析集団に含まれる被験者の組入れ時点での年齢分布を[2.7.3A.3.1.4項]に示す。組み入れた被験者数を年齢層別及び男女別に[2.7.3A 付録: 14]に要約する。

性的背景、すなわち、組入れ時点における性経験歴及び婦人科の既往歴、Day 1時点で HPV 以外の子宮頸部及び陰の感染及び性感染症の有病率、組入れ時における妊娠歴、並びにワクチン接種来院1回目の前に特定の避妊法を使用していた被験者数及び割合を、いずれかの群において割合が0%を超えるものについて、接種群別に[2.7.3A.3.1.5項]に示す。

Day 1における Pap テスト所見の分布を[2.7.3A.3.1.6項]に示す。適切な Pap テスト結果のほとんどは、SIL 陰性であった。頻度が最も高く診断された異常は LSIL であり、次いで ASC-US であった。

血清検査及び PCR により規定した、Day 1における被験者の HPV 感染状態を[2.7.3A.3.1.7項]に示す。ほとんどの被験者は、ベースラインにおいて、ワクチンに含まれる HPV 型に未感染であった（血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性）。

特定の前療法及び併用療法（免疫を抑制する可能性がある療法を含む）を受けていた被験者、並びに特定のワクチン接種歴がある被験者及びワクチンを併用した被験者の例数及び割合を[2.7.3A.3.1.8項]に要約する。最も多く報告された前療法及び併用療法は、ホルモン避妊薬であった。

ワクチン接種来院1回目の前に特定の医学的事象が報告された被験者の例数及び割合を、いずれかの群において割合が0%を超えるものについて、接種群別及び器官分類別に[2.7.3A.3.1.9項]に要約する。最も多く報告された医学的事象は、月経困難症、季節性アレルギー及び頭痛であった。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を、PPE、MITT-2、MITT-3の各解析対象集団において評価した。PPE 解析対象集団の場合、HPV 6型及び11型に関連した評価項目の有効性解析に組み入れるためには、被験者がベースラインにおいて HPV 6型及び11型に対して血清抗体反応陰性であり、また Month 7まで HPV 6型及び11型に対して PCR 陰性（スワブ検体、又は採取した場合には生検検体）であることが必要条件であった。HPV 16型及び18型に関連した評価項目の有効性解析に組み入れるためには、被験者は、解析する HPV 型についてのみ、ベースラインの時点で血清抗体反応陰性であり、Month 7まで PCR 陰性（スワブ検体又は生検検体）であることが必要条件であった。PPE 解析対象集団における解析では、Month 7以降にイベントのカウントを開始した。MITT-2解析対象集団には、Day 1の時点でワクチンに含まれる当該 HPV 型に対し血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性（スワブ検体又は採取した場合は生検検体）であり、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡のために来院した被験者をすべて組み入れた。この集団では、Day 1から30日後にイベントのカウントを開始した。MITT-3解析対象集団には、開始時の血清検査及び PCR の結果にかかわらず、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡のために来院した被験者をすべて組み入れた。この集団では、Day 1から30日後にイベントのカウントを開始した。

007試験、013試験及び015試験の PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団において解析した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する性器周辺部病変に対する有効性を、各試験別に、また全試験を併合して、[表2.7.3F: 6]に示す。全試験を併合して、PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団において解析した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する性器周辺部病変に対する有効性を疾患の重症度別に[2.7.3F 付録: 8]に示す。全試験を併合して、PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団において解析した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連する性器周辺部病変に対する有効性を HPV 型別に[2.7.3F 付録: 9]に示す。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団における有効性の解析では、V501の予防効果を評価した。MITT-2（及び PPE）解析対象集団と比較して、MITT-3解析対象集団では、Day 1の時点でワクチンに含まれる HPV 型に感染していた被験者、又はワクチンに含まれる HPV 型に対して血清抗体反応陽性であった被験者を含めた。この集団における有効性解析では、ワクチンの予防効果及び治療効果を測定した。

様々な集団において評価した有効性の種類が異なることを考慮して、予防効果については[2.7.3F.3.2.1.1項]において PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団の結果を個別に考察し、一方、予防及び治療の混合効果については、MITT-3解析対象集団の結果を[2.7.3F.3.2.1.2項]で考察する。

（海外適応拡大申請では、さらに1年間の追跡を行い、海外初回申請で示した結果を更新した。1年間の追跡を追加することによって、ワクチンの有効性の持続性を評価することが可能になり、また発生頻度の低い病変（VaIN 2/3など）に対する有効性をより正確に評価を行うことができた[2.7.3H.3.2項]。）

3.2.1.1 予防効果

PPE 解析対象集団における V501の予防効果は99%（95% CI：95%、100%）、MITT-2解析対象集団では95%（95% CI：90%、98%）であった。

PPE 解析対象集団と MITT-2解析対象集団では、2つの重要なパラメータが異なっていた。(1) PPE 解析対象集団では、特定の治験実施計画書逸脱例を除外したが、MITT-2解析対象集団ではこれらの逸脱例も組み入れた。(2) PPE 解析対象集団では、被験者は Day 1の時点で、V501に含まれる当該 HPV 型に未感染であり、ワクチン接種期間が完了するまで、またその後1ヵ月間にわたって、V501に含まれる当該 HPV 型に対して持続的に PCR 陰性であることが必要条件であった。イベントのカウントは、Month 7以降に開始した。MITT-2解析対象集団では、Day 1の時点で関連する V501に含まれる HPV 型に未感染であることのみを必要条件とした。イベントのカウントは、1回目の接種の30日後から開始した。

PPE 解析対象集団と MITT-2解析対象集団を比較したところ、MITT-2解析対象集団において HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発生した被験者は、PPE 解析対象集団よりも V501群において8例、プラセボ群において61例多かった。MITT-2解析対象集団及び PPE 解析対象集団の間で、全体の有効性が同程度であったことを考慮すると、以下のことが示された。(1) V501の予防効果は、治験実施計画書逸脱による影響を受けない、(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は、3回のワクチン接種期間中に現れる。

すべての試験を合わせて、PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団において解析した HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する効果を疾患の重症度別に[2.7.3F 付録: 8]に示す。PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団のいずれにおいても、V501を接種した結果、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した低グレード性器病変（尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1）の発生率が大幅に低下した。V501群において認められた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発生した症例は、すべて低グレード病変であった。以上の試験成績から、思春期後半～成人期初期の女性に対する V501の予防的接種によって、V501に含まれる HPV 型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1及び VaIN 1の発生が予防されることが明らかに示された。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団のいずれにおいても、V501接種によって、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3病変がすべて100%予防された。予防効果の95% CI の下限は、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団において、それぞれ67.2%及び84.7%であった。以上のデータから、思春期後半～成人期初期の女性に対する V501の予防的接種によって、V501に含まれる HPV 型に関連した外陰癌及び陰癌の発生が予防されることが明らかに示された。

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3病変が認められた PPE 解析対象集団の13例及び MITT-2解析対象集団の26例のうち、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3が認められた女性は、PPE 解析対象集団10例及び MITT-2解析対象集団24例であった（[2.7.3F 付録: 8]と[表2.7.3F: 7]を比較）。したがって、VIN 2/3病変及び VaIN 2/3病変の大多数は、発癌性 HPV 型によって引き起こされたものであった。

すべての試験の併合解析に基づく、PPE 解析対象集団及び MITT 解析対象集団における HPV 6

型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を HPV 型別に[2.7.3F 付録: 9]に示す。

プラセボ群では、HPV 6型及び11型に関連した性器周辺部病変の発生率が、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率よりもはるかに高かった。この所見は、V501の臨床試験中に検出された主な HPV 関連の性器周辺部病変である尖圭コンジローマの病的機序において、HPV 6型及び11型が主要な役割を果たしていることと一致する。

PPE 解析対象集団では、V501を接種することによって、プラセボ群と比較して、V501の各 HPV 型（HPV 6型と HPV 11型は非常に近縁の型であるため、合わせてカウント）により引き起こされる性器周辺部病変の発生が予防されるか、あるいは大幅に減少した。V501群の1例は、HPV 6型に関連した尖圭コンジローマであった。他の HPV 型に対する有効性は100%であった。MITT-2解析対象集団においても V501の各 HPV 型に対し、大幅な効果が認められた。

要約すると、組入れの時点で V501に含まれる HPV 型に感染していない思春期後半～成人期初期の女性に V501を接種した場合、(1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、低グレード及び高グレードの外陰前癌病変、並びに低グレード及び高グレードの陰前癌病変など）の発生率が大幅に低下する。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生が予防され、ひいてはこれらの型に関連した外陰癌及び陰癌の発生が予防される。(3) ワクチンに含まれる HPV 型により引き起こされる性器周辺部病変の発生率が大幅に低下する、ということが明らかに示された。また、V501の予防効果は、3回のワクチン接種期間中に現れる。

3.2.1.2 予防／治療混合効果（MITT-3解析対象集団における検討）

007試験、013試験及び015試験のMITT-3解析対象集団において解析したHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を個々の試験別に、また全試験を併合して[表 2.7.3F: 6]に示す。この集団では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の総発生率は、プラセボ群の被験者と比較して、V501群の被験者において大幅に低かった。MITT-3解析対象集団におけるV501の有効性は70%（95% CI：61%、78%）であり、PPE解析対象集団及びMITT-2解析対象集団で認められた有効性よりも低かった。MITT-2解析対象集団と比較した場合、MITT-3解析対象集団における有効性が低下したのは、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が、V501群とプラセボ群で同程度に増加したためと考えられ、その原因は、MITT-3解析対象集団では、Day 1時点でワクチンに含まれるHPV型に対して血清抗体反応陽性又はPCR陽性の被験者を組み入れたためであった。

総合すると、約2年間にわたる観察期間中に、プラセボ群の2.6%において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が少なくとも1件認められた。

[2.7.3F 付録: 10]には、MITT-3解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が発生するまでの時間についての解析結果を示す。プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が経時的に上昇した（P 値 <0.001）。相対リスクについて、接種群×時間の交互作用が有意であったことから（P 値 <0.001）、V501群に

における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率の低下率は、プラセボ群と比較して経時的に増大することが示された。ワクチンに含まれる HPV 型に感染した被験者において、Day 1から Month 6の間に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の有病例及び性器周辺部病変の発生例が認められた（この期間中は、両群のイベント発生までの時間のプロットが重なる）。Month 6以降は、これらのプロットが分岐する。V501群では、少数のイベントが認められるのみであるが、プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が継続して発生した。

全試験を併合して、MITT-3解析対象集団について解析した、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を疾患の重症度別に[2.7.3F 付録: 8]に示す。低グレード異常と高グレード外陰前癌及び腭前癌の間で、V501による発生率の低下は、同程度であった。

全試験を併合して、MITT-3解析対象集団について解析した、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果を HPV 型別に[2.7.3F 付録: 9]に示す。HPV 6型及び11型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果よりも若干低かった。しかし、各 HPV 型に対する予防効果の95% CIは、大部分が重なり合っていた。

以上のデータを合わせて考えると、思春期後半～成人期初期女性の一般集団に V501を接種することによって、次の発生率が低下することが明らかに示された。(1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変、(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3（ひいては、これらの HPV 型によって引き起こされる外陰癌及び腭癌の発生リスクも低下する）。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団では、子宮頸部又は性器周辺部病変の各評価項目に対する V501の有効性は同程度であったが、MITT-3解析対象集団では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の有効性は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した CIN 及び AIS に対して認められた有効性よりも高かった。この所見は、ワクチンに含まれる HPV 型により引き起こされた性器周辺部病変の有病例が少なかったこと、及び視認可能な尖圭コンジローマに進行するまでの持続感染期間が短いことによると考えられた。

- 子宮頸部異形成病変とは異なり、HPV に関連した性器周辺部病変は視認可能である。治験実施計画書では、実施医療機関に対し、Day 1時点で尖圭コンジローマが認められた被験者を組み入れないよう指示しており、また Day 1に被験者の性器検査及び内診を実施したため、臨床的に明らかな尖圭コンジローマが認められた女性は、治験から除外された可能性が非常に高い。子宮頸部異形成病変に関しては、このようなスクリーニングは実施されなかった。
- 尖圭コンジローマ、Pap テスト異常又は CIN の既往歴を有する被験者は除外した。性器周辺部病変の診断には、定期スクリーニングは不要である。なぜなら、症状が現れるため、被験者は自ら医療機関を訪れるからである。一方、Pap テスト異常又は CIN を検出するには、積極的なスクリーニングプログラムが必要である。有効性評価集団全体に含まれる被験者の大部分は、ラテンアメリカ及びヨーロッパにおいて組み入れられた。ラテンアメリカでは、子宮頸癌スクリーニングは時々しか行われていない。ヨーロッパでは、スクリーニングが開始

されるのは、20代半ば以降である。そのため、これらの国における臨床試験への組入れ候補者は、Pap テスト異常又は CIN の既往歴なしとされることがあったが、ほとんどがスクリーニングを受けていないためであった。したがって、「尖圭コンジローマの既往歴がない」という除外基準によって尖圭コンジローマの既往歴又は合併症がある女性を除外することは、「Pap テスト異常又は CIN の既往歴がない」という除外基準によって CIN の既往歴又は現症がある女性を除外することと比較して効果的であった。

- Day 1の時点で最も感染率が高かった HPV 型は HPV 16型であった。HPV 16型は、性器周辺部病変の評価項目にはほとんど影響しないが、子宮頸部病変の評価項目に大きく関与する主要な型であった。
- 感染から視認可能な尖圭コンジローマが発生するまでの期間は、感染から CIN が検出されるまでの期間よりも短いと考えられる。これは、尖圭コンジローマは多くの場合症候性であり、検出に必ずしも医師の検査が必要とは限らないためである。

3.2.2 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性

HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を PPE 解析対象集団、MITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団において評価した。PPE 解析対象集団の場合、HPV 6型及び11型に関連した評価項目の有効性解析に組み入れるためには、被験者がベースラインにおいて HPV 6型及び11型に対し血清抗体反応陰性であり、Month 7まで HPV 6型及び11型に対し PCR 陰性（スワブ検体及び採取した場合には生検検体）であることが必要条件であった。HPV 16型及び18型の有効性解析に組み入れるためには、被験者が、解析対象の HPV 型についてのみ、ベースラインにおいて血清抗体反応陰性であり、Month 7まで PCR 陰性（スワブ検体及び生検検体）であることを必要条件とした。PPE 解析対象集団の解析では、Month 7以降にイベントのカウントを開始した。MITT-2解析対象集団には、Day 1時点で、ワクチンに含まれる当該 HPV 型に対し血清抗体反応陰性及び PCR 陰性（スワブ検体、及び採取した場合には生検検体）であり、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡のために来院した被験者をすべて組み入れた。この集団では、Day 1の30日後からイベントのカウントを開始した。MITT-3解析対象集団には、最初の血清検査及び PCR の結果にかかわらず、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡のために来院したすべての被験者を組み入れた。この集団では、Day 1の30日後からイベントのカウントを開始した。

007試験、013試験及び015試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団において解析した、HPV 16型及び18型関連の性器周辺部病変に対する有効性を[表2.7.3F: 7]に示す。

予防効果

PPE 解析対象集団では、V501群の被験者において、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の症例は認められなかった。MITT-2解析対象集団では、V501群において、HPV 16型に関連した尖圭コンジローマが1例認められた。いずれの解析対象集団でも、V501群では、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3病変又は VaIN 2/3病変の症例は認められなかった。HPV 16型及び18型に

関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3に対する有効性の95% CI の下限は、PPE 解析対象集団及び MITT-2 解析対象集団において、それぞれ55.5%及び83.3%であった。ワクチン接種を開始した時点で HPV 16型及び18型に感染していない思春期後半～成人期初期の女性に V501を接種した場合、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3、ひいては HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌の発生が予防されることが明らかに示された。

予防及び治療の混合効果

V501の接種に伴い、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が大幅に低下した。したがって、思春期後半～成人期初期女性の一般集団に V501を接種することによって、次の発生率が大幅に低下するという強力な証拠が得られた。(1) HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変。(2) HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3病変又は VaIN 2/3病変（ひいては HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌のリスクが低下する）。

3.2.2.1 感染評価項目（予防効果）

007試験[資料5.3.5.1.1: P007]では、HPV 6型、11型、16型及び18型持続感染に対する V501の予防効果を評価した。結果を[2.7.3A.3.2.2.3項]に示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 6 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
 （007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）
 （海外適応拡大申請[表2.7.3H: 9]において情報が更新されている）

解析対象集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
PPE解析対象集団 [‡]											
3試験併合	7,897	1	11,977.9	0.0	7,899	113	11,943.2	0.9	99.1	(95.0, 100.0)	-
007試験	235	0	566.9	0.0	233	3	561.1	0.5	100.0	(<0.0, 100.0)	-
013試験	2,261	0	3,865.2	0.0	2,279	40	3,868.4	1.0	100.0	(90.3, 100.0)	-
015試験	5,401	1	7,545.8	0.0	5,387	70	7,513.7	0.9	98.6	(91.8, 100.0)	-
試験×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000
MITT-2解析対象集団 [§]											
3試験併合	8,760	9	17,300.4	0.1	8,786	174	17,297.5	1.0	94.8	(90.0, 97.7)	-
007試験	265	0	725.9	0.0	261	4	712.4	0.6	100.0	(<0.0, 100.0)	-
013試験	2,620	3	5,617.4	0.1	2,628	59	5,601.5	1.1	94.9	(84.4, 99.0)	-
015試験	5,875	6	10,957.0	0.1	5,897	111	10,983.6	1.0	94.6	(87.8, 98.1)	-
試験×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 6 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その2)
(海外適応拡大申請[表2.7.3H: 9]において情報が更新されている)

解析対象集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)			
MITT-3解析対象集団 [‡]											
3試験併合	8,954	68	17,595.0	0.4	8,962	229	17,560.1	1.3	70.4	(61.0, 77.7)	-
007試験	267	0	731.6	0.0	267	4	727.9	0.5	100.0	(<0.0, 100.0)	-
013試験	2,671	26	5,697.6	0.5	2,668	80	5,648.4	1.4	67.8	(49.3, 80.1)	-
015試験	6,016	42	11,165.8	0.4	6,027	145	11,183.8	1.3	71.0	(58.8, 79.9)	-
試験×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.697

[†] ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変は、病理審査委員会にて VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、外陰癌及び陰癌と診断されるとともにワクチンに含まれる DNA が検出された組織検体と定義した。
[‡] PPE 解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種をすべて受け、Day1の血清抗体反応陰性及び PCR 陰性で、かつ Day1から Month 7まで当該 HPV 型の PCR が陰性である被験者で構成された。イベントのカウントは Month 7以降に開始した。
[§] 1回以上の接種を受け、Day1に当該 HPV 型の血清抗体反応陰性及び PCR 陰性のすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。
^{||} 1回以上の接種を受けたすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数
n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）
CI=信頼区間、DNA=デオキシリボ核酸、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention to treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料 5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 7 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)
(海外適応拡大申請[表2.7.3H: 13]において情報が更新されている)

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器 周辺部病変の種類	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団 [‡]										
性器周辺部病変	7,769	0	11,786.6	0.0	7,741	34	11,742.5	0.3	100.0	(88.6, 100.0)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	7,769	0	11,786.6	0.0	7,741	24	11,745.4	0.2	100.0	(83.4, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 陰癌	7,769	0	11,786.6	0.0	7,741	10	11,752.8	0.1	100.0	(55.5, 100.0)
MITT-2解析対象集団 [§]										
性器周辺部病変	8,641	1	17,077.4	0.0	8,667	59	17,136.5	0.3	98.3	(90.1, 100.0)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	8,641	1	17,077.4	0.0	8,667	39	17,146.2	0.2	97.4	(84.8, 99.9)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰 癌	8,641	0	17,079.0	0.0	8,667	24	17,160.9	0.1	100.0	(83.3, 100.0)
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,954	13	17,661.2	0.1	8,962	72	17,690.2	0.4	81.9	(67.1, 90.8)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	8,954	7	17,668.4	0.0	8,962	51	17,701.0	0.3	86.2	(69.6, 94.7)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 陰癌	8,954	8	17,672.3	0.0	8,962	26	17,726.0	0.1	69.1	(29.8, 87.9)
[†] ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変は、病理審査委員会で VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、外陰癌及び陰癌と診断されるとともにワクチンに含まれる DNA が検出された組織検体と定義した。 [‡] PPE 解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種をすべて受け、Day1の血清抗体反応陰性及び PCR 陰性で、かつ Day1から Month 7まで当該 HPV 型の PCR が陰性である被験者で構成された。イベントのカウントは Month 7以降に開始された。 [§] 1回以上の接種を受け、Day1に当該 HPV 型の血清抗体反応陰性及び PCR 陰性のすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。 1回以上の接種を受けたすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数） CI=信頼区間、DNA=デオキシリボ核酸、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention to treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍										

[資料 5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.3 ワクチンに含まれるHPV型による感染経験が免疫学的に確認された被験者での有効性

3.2.3.1 治療効果－ベースラインの時点でPCR陽性かつ血清抗体反応陰性であった被験者における有効性

Day 1の時点でワクチンに含まれる HPV 型による感染が認められた被験者において、その HPV 型により引き起こされる性器周辺部病変が検出される被験者の割合が、V501の接種によってプラセボ群よりも低下するか否かを検討するため、事前に規定した解析を実施した。この事前に規定した解析では、Day 1に感染が認められたが（PCR 陽性）、その感染に対する液性応答の根拠は認められなかった（血清抗体反応陰性）被験者を対象とした。この HPV 感染被験者のサブグループが重要なのは、感染を除去するための、あるいはその臨床的影響を低減するための免疫応答の不全をワクチン接種によって補うことができる可能性があるためである。

結果を[表2.7.3F: 8]に示す。実施したいずれの解析においても、統計学的に有意な有効性は認められなかった。

3.2.3.2 ベースラインの時点でPCR陰性かつ血清抗体反応陽性であった被験者における有効性

女性においては、性活動を行うかぎりHPV感染のリスクが存続する。HPVに感染し、自然免疫によってその感染が排除された女性において、同じHPV型による感染の再発に対して完全な予防作用が持続するか否かは明らかになっていない。何年もの間にこのような免疫が減弱し、再獲得又は再感染に対し無防備状態になる可能性がある。したがって、そのような自然免疫によって疾患に対する予防作用が得られるか否か、またV501接種によって、このような自然免疫応答が増強され、その予防作用が維持されるか否かを検討することは重要である。ワクチンに含まれるHPV型による自然感染に対して免疫応答が起こったと想定され、かつ治験開始の時点ではワクチンに含まれる特定のHPV型に感染していなかった被験者において、V501が治療効果を示すか否かを評価するための解析を実施した。結果を[表2.7.3F: 8]に示す。実施したいずれの解析においても、統計学的に有意な結果は得られなかった。イベントの発生した症例数が少なく、利用できるデータには限界があった。しかし、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変症例は、すべてプラセボ群で認められた。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 8 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

評価項目、試験集団 性器周辺部病変に関連したHPV型	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)		
被験者に発生した病変										
Day 1 に血清陰性 - PCR陽性であ った被験者 [‡]										
HPV 6型、11型、16型及び18型	810	44	1,530.0	2.9	782	41	1,482.5	2.8	-4.0	(-63.2, 33.6)
HPV 6型及び11型	249	37	437.8	8.5	238	34	423.4	8.0	-5.2	(-72.8, 35.7)
HPV 16型	423	8	821.7	1.0	400	6	789.1	0.8	-28.0	(-347.7, 61.0)
HPV 18型	241	1	465.2	0.2	227	2	432.8	0.5	53.5	(-793.5, 99.2)
被験者に発生した病変										
Day 1に血清陽性 - PCR陰性であ った被験者 [§]										
HPV 6型、11型、16型及び18 型	1,270	0	2,488.8	0.0	1,301	4	2,566.1	0.2	100.0	(-56.2, 100.0)
HPV 6型及び11型	627	0	1,232.8	0.0	669	3	1,307.3	0.2	100.0	(-156.6, 100.0)
HPV 16型	592	0	1,151.6	0.0	634	0	1,260.8	0.0	N/A	N/A
HPV 18型	241	0	472.4	0.0	234	1	464.1	0.2	100.0	(-3,731, 100.0)

[†]ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変は、病理審査委員会で VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、外陰癌及び腭癌と診断されるとともにワクチンに含まれる DNA が検出された組織検体と定義した。

[‡]1回以上の接種を受け、Day1に当該 HPV 型の血清抗体反応陰性で PCR 陽性のすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。

[§]1回以上の接種を受け、Day1に当該 HPV 型の血清抗体反応陽性で PCR 陰性のすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。

n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定集団の被験者数。

N/A=ワクチンの予防効果及び信頼区間の算出し。

CI=信頼区間、DNA=デオキシリボ核酸、HPV=ヒトパピローマウイルス、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VaIN=腭上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料 5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.4 集団的な利益

予防的 HPV ワクチンの有効性は、ワクチンに含まれる HPV 型による疾患の発生率という点から評価している。一方、定期接種として HPV ワクチンを行うことの公衆衛生上の利益は、そのような政策が女性における新たな子宮頸部病変及び性器周辺部病変発生全体のリスクに影響するかを検討することにより評価されることが考えられる。予防的 HPV ワクチン接種を評価する上での相補的な公衆衛生上の論点は、ワクチン接種によって医療資源の利用が減少するか否か、また前癌病変と診断される女性の割合や、HPV に関連した前癌病変又は癌を管理又は治療するための処置を受けなければならない女性の割合が減少するか否かという点である。このような減少は、医療システムにとっては重要な経済的利益となり、被験者にとっては心理社会的利益になると考えられる。

人口全体における V501 の利益を評価するために用いた集団の設定根拠及び制限に関する考察については、[2.7.3A.3.2.4項]に示す。

3.2.4.1 HPV 関連性器周辺部病変の発生率に対する全体的な影響

[表2.7.3F: 9]に、あらゆる HPV 型によるの発生率に対する V501 の影響を疾患の重症度別に示す。

Restricted MITT-2 (RMITT-2) 解析対象集団（性的初体験直前の思春期に近い集団）では、重症度の異なる性器周辺部病変全体を通じて、V501 群における性器周辺部病変発生率がプラセボ群と比較して大幅に低下した（95% CI の下限 >50%）。VIN 2/3 又は VaIN 2/3 に関する有効性の点推定値は、低グレードの異常に関する有効性よりも若干高かった。

約2年間の観察期間中、プラセボ群の女性の2.9%において HPV に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、低グレードの外陰及び膣の異形成病変、並びに高グレードの外陰及び膣の異形成病変）が発生した。V501 の接種によって、累積発生率が1.0%に低下した（すなわち、プラセボ群では34例中1例に対し、V501 群では100例中1例）。

RMITT-3 解析対象集団では、V501 群における性器周辺部病変発生率に対する予防効果は、RMITT-2 解析対象集団における同評価項目の予防効果と比較して小さかったが、RMITT-2 解析対象集団と RMITT-3 解析対象集団における予防効果の95% CI 推定値には重なりがみられた。

[2.7.3F 付録: 11]に、RMITT-3 解析対象集団における性器周辺部病変（すべての HPV 型による性器周辺部病変）発生までの時間に関する解析結果を示す。プラセボ群では、性器周辺部病変の発生率が時間とともに上昇した（P 値 <0.001）。相対リスクについての時間と接種群の交互作用が有意であったことから（P 値 <0.001）、V501 群における性器周辺部病変の発生率の低下率は、プラセボ群と比較して経時的に増大することが示された。

MITT-3 解析対象集団では、重症度の異なる性器周辺部病変全体において、HPV に関連した性器周辺部病変の発生率が V501 接種によってプラセボ群よりも減少した（有効性に関する95% CI の下限が >0%であったことに基づく）。この場合も、MITT-3 解析対象集団で認められた V501 の有効性は RMITT-2 解析対象集団と比較して低下したが、これは、Day 1 の時点でワクチンに含まれる HPV 型に対し血清抗体反応陽性又は PCR 陽性、あるいは Pap テスト異常であった被験者を組み入れたため、V501 群とプラセボ群における性器周辺部病変の発生率が同程度に増大したことに

よると考えられた。

約2年間の観察期間中に、プラセボ群の女性の3.5%において HPV に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、低グレードの外陰及び膣の異形成病変、並びに高グレードの外陰及び膣の異形成病変）が認められた。V501の接種によって、2年間の累積発生率が2.1%に低下した（すなわち、プラセボ群の28例中1例が V501群では47例中1例に減少）。

[2.7.3F 付録: 12]には、MITT-3解析対象集団における性器周辺部病変（すべての HPV 型による性器周辺部病変）発生までの時間に関する解析結果を示す。プラセボ群では、性器周辺部病変症例となる割合が時間とともに上昇した（P 値 <0.001）。相対リスクについての時間と接種群の交互作用が有意であったことから（P 値 <0.001）、V501群における性器周辺部病変の発生率の低下率は、プラセボ群と比較して経時的に増大することが示された。

以上のデータを合わせて考えると、ワクチン接種を開始する時点で、V501に含まれる4種の HPV 型すべてに未感染であり、Pap テスト正常であった思春期後半～成人期初期の女性（性的初体験直前の思春期に近い集団）に V501を接種した場合、次の発生リスクが低下することが明らかに示された。（1） HPV に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、低グレードの外陰及び膣の異形成病変、並びに高グレードの外陰及び膣の異形成病変）。（2） VIN 2/3及び VaIN 2/3、ひいては、外陰癌及び膣癌の発生リスクが低下する。

人口全体における予防的 HPV ワクチンの利益は、長期的な視野において最もよく評価できる。V501は、HPV に関連した性器周辺部病変に対して治療効果を示さなかった点を考慮すると、人口全体の利益を推定することは、HPV に関連した性器周辺部病変における評価項目の総数に対する有病例と発生例の相対的寄与率に大きく依存する。後に第Ⅲ相試験期間中に計画されている人口全体の利益についての主要解析では、外陰及び膣の前癌を含めた性器周辺部病変の負荷に対するワクチンの利益について、さらに強力な結果が示される予定である。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 9 あらゆる HPV 型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果（疾患重症度別）

－RMITT-2、RMITT-3及び MITT-3 解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）

解析対象集団 性器周辺部病変型	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
RMITT-2解析対象集団 [‡]										
性器周辺部病変	5,734	57	11,298.0	0.5	5,769	167	11,345.6	1.5	65.7	(53.4, 75.1)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	5,734	52	11,300.0	0.5	5,769	151	11,353.8	1.3	65.4	(52.3, 75.3)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰 癌	5,734	5	11,339.3	0.0	5,769	27	11,439.9	0.2	81.3	(50.8, 94.4)
RMITT-3解析対象集団 [§]										
性器周辺部病変	7,587	123	14,864.0	0.8	7,580	241	14,814.0	1.6	49.1	(36.5, 59.4)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	7,587	112	14,871.5	0.8	7,580	222	14,826.1	1.5	49.7	(36.6, 60.3)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰 癌	7,587	13	14,969.7	0.1	7,580	32	14,986.2	0.2	59.3	(20.3, 80.4)
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,954	185	17,487.4	1.1	8,962	307	17,480.0	1.8	39.8	(27.5, 50.1)
尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1	8,954	169	17,499.4	1.0	8,962	284	17,497.4	1.6	40.5	(27.8, 51.1)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は陰 癌	8,954	22	17,665.0	0.1	8,962	43	17,709.5	0.2	48.7	(12.3, 70.8)

[†]性器周辺部病変は、病理審査委員会で組織検体が VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、外陰癌及び陰癌と診断された組織検体と定義した。

[‡]1回以上の接種を受けたすべての被験者が含まれる。ただし、Day1にワクチンに含まれるすべての HPV 型に血清抗体反応陰性及び PCR 陰性、かつ、Pap テストの診断が "SIL に対して陰性"であった被験者。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。

[§]1回以上の接種を受けたすべての被験者が含まれる。ただし、Day 1 Pap テスト診断が "SIL に対して陰性"であった被験者。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。

^{||}治験外で実施された生検を含む。

[†]1回以上の接種を受けたすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数

n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）

CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT= Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat、Pap=パパニコロー、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、SIL=扁平上皮内病変、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.4.2 性器周辺部生検及び根治処置の発生率に対する全体的影響

013試験は、解析を目的として、性器周辺部病変に対する根治療法のデータを収集した唯一の臨床試験であった。

[2.7.3F 付録: 13]及び[2.7.3F 付録: 14]に、それぞれ013試験の RMITT-2解析対象集団及び MITT-3解析対象集団における婦人科的処置（生検及び根治療法）の頻度に対する V501の影響を要約する。RMITT-2解析対象集団では、V501群において、すべての婦人科的処置の発生率が20%低下し、95% CI の下限は8%であった。性器周辺部病変での根治療法の発生率の低下率は46%であった。MITT-3解析対象集団における低下率は、RMITT-2解析対象集団と比較して小さかったが、これら2つの集団の95% CI には重なりがみられた。

注目すべき点として、013試験では、性器周辺部病変での生検の閾値を低く設定していた。したがって、この処置に関しては、V501の予防効果の推定値が、承認後に得られる実際の効果よりも低くなっていると考えられる。

それにもかかわらず、V501の接種によって、性器周辺部病変での生検及び HPV に関連した性器周辺部病変に対する根治療法の発生率が低下することが明らかに示された。

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.3.2.6.4項]に示す。）

3.2.4.3 ワクチンに含まれるHPV型がワクチンに含まれないHPV型に交代する可能性についての解析

HPV 16型及び18型は、最も重度の病変を引き起こすが、V501には、そのような病変を予防する効果があるため、ワクチンを接種した女性では、ワクチンに含まれる HPV 型が存在しない状況下において、ワクチンに含まれる HPV 型が存在した場合と比較して、ワクチンに含まれない HPV 型による持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の割合が高まる可能性、あるいは重症度の高いワクチンに含まれない HPV 型病変への進行が早まる可能性があり、そのために HPV 関連病変の総発生率を減少させることができない（すなわち、交代）という少なくとも理論上のリスクがある。そこで、ワクチンに含まれない HPV 型による病変を発見するための手順を変更する。

第Ⅲ相有効性試験である013試験及び015試験では、探索的解析を実施し、将来的に V501を接種することが想定される集団において V501に含まれない HPV 型に関連した病変への交代が起こる可能性並びに V501に含まれない HPV 型による病変の発生に及ぼす V501接種の影響を評価した。具体的には、これらの解析では、女性において V501に含まれない HPV 型に関連した性器周辺部病変が新たに発生する全体的リスクに及ぼす V501の影響を評価した。

[2.7.3F 付録: 15]に、性器周辺部病変における V501に含まれる HPV 型の交代の可能性に関する013試験の探索的解析の結果を示す。RMITT-2解析対象集団では、V501に含まれない HPV 型による性器周辺部病変の発生率は、V501群とプラセボ群の間で同程度であった。

[2.7.3F 付録: 16]に、015試験における性器周辺部病変の発生率の低下率に関する探索的解析の結果を示す。V501に含まれない HPV 型による性器周辺部病変の発生率は、V501群とプラセボ群の間でおおむね同程度であった。

以上の結果から、V501接種によって V501に含まれる HPV 型に関連した病変が減少した結果、

V501に含まれない他の HPV 型に関連した性器周辺部病変が増加する証拠はないことが示された[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]。

3.3 部分集団における結果の比較

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性の解析を、ベースライン共変量のカテゴリ別に[表2.7.3F: 10]に示す。共変量は、ワクチン接種開始時の年齢、性的初体験年齢、人種、地域、性交渉の相手の数、Day 1における性感染症又は子宮頸部及び膣の感染症、喫煙歴、妊娠歴、及びホルモン避妊薬の使用であった。V501群において認められたHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の症例は1例のみであり、評価したすべての部分集団における有効性は94%より高かった。

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.3.3項]に示す。）

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 10 ベースライン共変量別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
－PPE 解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 24]において情報が更新されている）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
接種開始時年齢											
17歳以下	1,044	0	1,502.5	0.0	1,061	31	1,526.3	2.0	100.0	(87.2, 100.0)	1.000
18～20歳	3,272	1	5,023.4	0.0	3,329	50	5,073.2	1.0	98.0	(88.2, 99.9)	
21歳以上	3,581	0	5,452.0	0.0	3,509	32	5,343.7	0.6	100.0	(88.0, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
性的初体験年齢											
未経験	463	0	684.2	0.0	509	7	746.5	0.9	100.0	(24.3, 100.0)	1.000
17歳以下	5,054	1	7,641.8	0.0	4,992	81	7,533.4	1.1	98.8	(93.0, 100.0)	
18～20歳	2,122	0	3,253.9	0.0	2,167	25	3,303.3	0.8	100.0	(83.9, 100.0)	
21歳以上	257	0	396.4	0.0	227	0	354.7	0.0	N/A	N/A	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
人種											
白人	5,603	1	8,395.1	0.0	5,560	78	8,293.8	0.9	98.7	(92.7, 100.0)	1.000
黒人	275	0	438.0	0.0	348	10	533.1	1.9	100.0	(45.7, 100.0)	
アジア人	275	0	440.0	0.0	281	4	461.1	0.9	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヒスパニック系	948	0	1,508.6	0.0	951	18	1,501.9	1.2	100.0	(77.4, 100.0)	
その他	796	0	1,196.2	0.0	759	3	1,153.3	0.3	100.0	(<0.0, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 10 ベースライン共変量別のHP V6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
－PPE解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その2）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 24]において情報が更新されている）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
地域											
北アメリカ	1,107	1	1,818.7	0.1	1,135	18	1,830.4	1.0	94.4	(64.6, 99.9)	0.169
ラテンアメリカ	2,428	0	3,786.7	0.0	2,396	34	3,734.4	0.9	100.0	(88.7, 100.0)	
アジア太平洋	304	0	498.3	0.0	312	3	509.3	0.6	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヨーロッパ	4,058	0	5,874.2	0.0	4,056	58	5,869.2	1.0	100.0	(93.4, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
性交渉の相手の数											
0人	463	0	684.2	0.0	509	7	746.5	0.9	100.0	(24.3, 100.0)	1.000
1～2人	4,514	1	6,902.7	0.0	4,525	57	6,890.1	0.8	98.2	(89.8, 100.0)	
3人以上	2,920	0	4,391.0	0.0	2,862	49	4,302.6	1.1	100.0	(92.3, 100.0)	
共変量と接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Day 1のSTD状態											
陽性	360	0	545.6	0.0	330	6	523.0	1.1	100.0	(18.6, 100.0)	1.000
陰性	7,537	1	11,432.3	0.0	7,569	107	11,420.3	0.9	99.1	(94.7, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 10 ベースライン共変量別のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
－PPE解析対象集団－

（007試験、013試験、015試験の併合解析結果）（その3）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 24]において情報が更新されている）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
Day 1のCVI状態											
陽性	40	0	72.0	0.0	41	0	70.2	0.0	N/A	N/A	
陰性	7,857	1	11,905.9	0.0	7,858	113	11,873.1	1.0	99.1	(95.0, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	.
喫煙歴											
喫煙歴あり	2,615	0	3,957.3	0.0	2,711	45	4,106.1	1.1	100.0	(91.1, 100.0)	
喫煙歴なし	5,281	1	8,018.3	0.0	5,186	68	7,832.4	0.9	98.6	(91.7, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000
妊娠歴											
妊娠歴あり	1,771	0	2,735.3	0.0	1,725	19	2,652.2	0.7	100.0	(79.2, 100.0)	
妊娠歴なし	6,125	1	9,241.1	0.0	6,174	94	9,291.1	1.0	98.9	(93.9, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床的有効性 海外初回申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3F: 10 ベースライン共変量別のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変[†]に対する予防効果
－PPE解析対象集団－

（007試験、013試験、015試験の併合解析結果）（その4）

（海外適応拡大申請[表2.7.3H: 24]において情報が更新されている）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ホルモン避妊薬使用											1.000
Day 1に避妊薬服用あり	4,686	1	7,107.2	0.0	4,670	57	7,067.6	0.8	98.3	(89.9, 100.0)	
Day 1に避妊薬服用なし	3,201	0	4,857.2	0.0	3,212	56	4,850.2	1.2	100.0	(93.2, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
†ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変は、病理審査委員会で VIN、VaIN、尖圭コンジローマ、外陰癌及び陰癌と診断されるとともにワクチンに含まれる DNA が検出された組織検体と定義した。 PPE 解析対象集団は、治験実施計画書からの逸脱がなく、3回の接種をすべて受け、Day1の血清抗体反応陰性及び PCR が陰性で、かつ Day1から Month 7まで当該 HPV 型の PCR が陰性である被験者で構成された。イベントのカウントは Month 7以降に開始された。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の接種を受けた被験者数。 n=Month 7後少なくとも1回の追跡のための来院がある特定の集団の被験者数。 N/A=ワクチンの予防効果及び信頼区間の算出なし。 CI=信頼区間、CVI=子宮頸部、陰感染（カンジダ陰炎又は細菌性陰症）、DNA=デオキシリボ核酸、HPV=ヒトパピローマウイルス、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、STD=性感染症（クラミジア、淋疾又はトリコモナス症）、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍											

[資料5.3.5.3.5: RW3278]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.4 予防効果と免疫の関連性

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の高い予防効果のため、予防効果と免疫との潜在的関連性を評価することは不可能であった。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

推奨用法・用量に関する情報は、[2.7.3A.4項]に示す。

5 効果の持続、耐薬性

有効性追跡期間中に予定されていた来院を完了した被験者の数を接種群別に[2.7.3A 付録: 77]に要約する。予定の各追跡来院を完了した被験者の割合は、V501群とプラセボ群の間でおおむね同程度であった。HPV 16型 L1 VLP ワクチン群では、予定の各追跡来院を完了した被験者の割合が若干低かった。Month 24以降に来院を完了した被験者の割合が少なかったのは、海外初回申請資料に示した解析を実施する上で十分なイベント発生数を得るために必要とした追跡期間を反映したものである。海外初回申請以降も第Ⅲ相試験は継続された。

第Ⅲ相試験では、ワクチン接種完了から約18ヵ月後までワクチンの有効性を観察した。この期間中にワクチンの有効性が減弱するという証拠は得られなかった[資料5.3.5.1.5: P013V1]、[資料5.3.5.1.8: P015V2]。005試験では、確認された HPV 16型持続感染又は HPV 16型に関連した CIN に対する HPV 16型 L1 VLP ワクチンの有効性は、ワクチン接種から約3.5年後まで100%であった。007試験では、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染、あるいは HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に対する V501の有効性は、約2.5年間のワクチン接種後の追跡において90%であった。

以上の結果を合わせて考えると、HPV 6型、11型、16型及び18型によって引き起こされる性器周辺部の感染及び病変に関して、V501接種によって得られる予防効果は、ワクチン接種後2.5年間以上持続すると結論付けることができる。

[2.7.3A.5項]には、有効性評価集団全体における有効性追跡期間中の性行動、性感染症の獲得（HPV 以外）及び避妊法（ホルモン又は非ホルモン）の使用について要約する。

全試験を通じて、被験者が報告した新たな性交渉の相手の割合は、V501群とプラセボ群の間で同程度であった。平均すると、被験者は2.3年間ごとに新たな相手との性的接触を開始した。細菌性膣症（100人年あたり約4～6例）及びクラミジア感染症（100人年あたり約5～6例）の発生率は、V501群とプラセボ群の間で同程度であった。また、淋病（1,000人年あたり約2～5例）及びトリコモナス症（1,000人年あたり約1～3例）の発生率も V501群とプラセボ群の間で同程度であった。

被験者がホルモン避妊薬を使用していた場合に、その期間が全追跡期間に占める割合は、V501群とプラセボ群の間で同程度であった（V501群＝全追跡期間の65.4%、プラセボ群＝全追跡期間の64.9%）。

（更新したデータを海外適応拡大申請の[2.7.3H.5項]に示す。）

6 ワクチンに含まれるHPV型に関連した性器周辺部病変の予防におけるV501の臨床的効果に関する結論

（更新した結論を海外適応拡大申請の[2.7.3H.6項]に示す。）

本海外初回申請で提出した、この V501臨床開発プログラムから得られたデータに基づき、次の結論を導き出すことができる。

1. 16～26歳の女性において、V501の3回の予防的接種は、以下の予防に極めて有効であった。(1) HPV16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3。したがって、これらの HPV 型により引き起こされる外陰癌及び陰癌の発生を予防する。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1及び VaIN 1。(3) V501に含まれる HPV 型の感染。

16～26歳の女性において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した評価項目に対し、V501により誘導される防御効果は、3回のワクチン接種期間中に認められる。

2. V501に含まれる各 HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変の発生率の低下については、V501の有効率は同程度である。

3. 性的初体験前の思春期後半～成人期初期の女性に V501を接種することによって次の効果が得られた。(1) VIN 2/3及び VaIN 2/3の総発生率を低下させる、ひいては外陰癌及び陰癌発生の全体的リスクを低下させる。(2) HPV に関連した性器周辺部病変の発生に関する全体的リスクを低下させる。(3) 性器周辺部の診断処置及び治療処置、特に根治処置を受けるリスクを低下させる。

4. 思春期後半～成人期初期女性の一般集団に対する V501接種によって、次のリスクが低下した。
(1) HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3のリスク、ひいてはこれらの型によって引き起こされる外陰癌及び陰癌の発生リスク。(2) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1及び VaIN 1。(3) V501に含まれる HPV 型によって引き起こされる感染。

5. 思春期後半から成人期初期女性の一般集団に対する V501接種によって、次のリスクが低下した。(1) VIN 2/3及び VaIN 2/3の総発生率、ひいては、外陰癌及び陰癌の発生に関する全体的リスクを低下させる。(2) HPV に関連した性器周辺部病変の発生に関する全体的リスク。(3) 性器周辺部の診断処置及び治療処置、特に根治処置を受けるリスク。

6. HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は、民族又は国民性、年齢（16～26歳の範囲）、性経験歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用又は HPV 以外の子宮頸部及び陰の病変の存在による影響を受けなかった。

7. V501の2回目接種に±1ヵ月の幅を持たせた場合（すなわち、ワクチン接種開始から1～3ヵ月後）、及び V501の3回目接種に±2ヵ月の幅を持たせた場合、ワクチンの予防効果に影響は認められなかった。

8. HPV 6型、11型、16型及び18型によって引き起こされる性器周辺部感染及び病変に対し、V501により誘導される予防効果は、ワクチン接種後少なくとも2.5年間持続する。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3F 臨床の有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（有効性）

7 付録

[資料5.3.5.3.2 CTD2.7.3（性器周辺部病変）付録]に添付した。

1 臨床的有効性 海外初回申請－性器周辺部病変（免疫原性）

免疫原性の解析及び海外初回申請のために実施した臨床試験の結果は、[\[2.7.3B 項\]](#)に示した。

1 背景及び概観

V501 [GARDASIL®; ヒトパピローマウイルス（HPV）（6型、11型、16型及び18型）組換え沈降ワクチン（用量20/40/40/20 µg）、4価 HPV（6型、11型、16型及び18型）L1 VLP（ウイルス様粒子）ワクチン（用量20/40/40/20 µg）、4価 HPV（16型、18型、6型及び11型）L1 VLP ワクチン（用量40/20/20/40 µg）及び SILGARD™とも呼ばれる] の臨床開発プログラムにおける評価項目は、子宮頸部に関連した評価項目と他の生殖器に関連した評価項目に分割した。これは、性器 HPV 感染によって引き起こされる病変のうち、最も多く認められ、また予後の点で重要なものは、子宮頸癌及びそれに先立つ異形成病変であるためである。また、子宮頸部は、解剖学的構造（非角質化扁平上皮と腺／円柱上皮の間に移行帯がある）の点でも、残りの生殖器（扁平上皮が様々な程度で角質化）とは異なる。

ワクチンに含まれる HPV 型に関連した子宮頸部病変に対する臨床的有効性は[2.7.3C 項]に示した。ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変 [膣及び外陰の病変並びに尖圭コンジローマを含む] に対する臨床的有効性は、本項に示す。免疫原性データは、[2.7.3D 項]に示す。

1.1 HPVに関連した性器周辺部病変の臨床的意義

性器周辺部では、HPV 感染によって、尖圭コンジローマ、癌になるおそれのある外陰上皮内腫瘍、及び癌になるおそれのある膣上皮内腫瘍が引き起こされる可能性がある。

尖圭コンジローマ

尖圭コンジローマは、良性の増殖性病変であり、一般に性器周辺部、膣、子宮頸部又は肛門周辺部に認められる。横断調査における尖圭コンジローマの有病率は、米国の成人人口の約1%であり[資料5.4: 235]、[資料5.4: 236]、この有病率は20代男女で最も高くなる（1～6%）。生涯で尖圭コンジローマに罹患するリスクは10%を超えると推定されている[資料5.4: 21]。尖圭コンジローマの発生率は、男女間でおおむね同様である[資料5.4: 237]。

尖圭コンジローマは、精神的及び身体的に重大な病的状態を引き起こす。尖圭コンジローマが発生した男女では、うつ病、性的機能不全及び親密な長期的関係の破綻が多く認められる[資料5.4: 22]、[資料5.4: 23]。肛門性器部の疣贅は、そう痒、性交困難、またまれに尿路閉塞を引き起こす。切除術によって約70%の被験者で退縮がみられるが、尖圭コンジローマ病変の30%は再発する[資料5.4: 24]。尖圭コンジローマの管理には、平均的に3回以上の来院が必要である[資料5.4: 25]。

典型的な尖圭コンジローマの全症例のうち、90%を超える症例が HPV 6型及び11型によって引き起こされる[資料5.4: 24]、[資料5.4: 238]。また、HPV 6型及び11型の感染は、若年性及び成人性の再発性呼吸器乳頭腫症（RRP）も引き起こす。米国では、小児（5歳未満）で約2,300例、成人（20～30歳）で約3,600例の RRP 症例が報告されている。感染好発部位は喉頭である。感染によって生じたコンジローマ病変は、嗄声及び息詰まりを引き起こす。侵襲的な切除術（多くはレーザー気管支鏡術）が頻繁に行われているにもかかわらず、再発するが多い。

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

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

外陰癌及び外陰上皮内腫瘍（VIN）

外陰癌は、婦人科癌の全症例のうち3～5%を占める[資料5.4: 239]。米国癌学会（American Cancer Society）は、2005年に米国で約3,870例の女性が外陰癌と診断され、870例がこの疾患によって死亡すると推定した[資料5.4: 3]。全外陰癌の90%までは扁平上皮癌である[資料5.4: 239]。癌の病期[FIGO（International Federation of Gynecology and Obstetrics）分類による定義]は、強力な生存予測因子である。例えば、あるレトロスペクティブな症例集積では、病期別生存率は、I期77%、II期55%、III期31%、IV期0%であった。40代女性における5年生存率は81%であった[資料5.4: 240]。

外陰癌は、本質的に以下の2つのタイプに分類される[資料5.4: 239]、[資料5.4: 241]、[資料5.4: 242]、[資料5.4: 243]。

- ・ HPV 関連：若年女性における外陰癌 この癌は、通常は診察においては基底様又は疣贅様であり、組織病理学的には未分化型であり、先行してVINが認められる。通常は65歳未満の女性で認められる。この癌に先行して発生するVINは、多病巣性であることが多い。
- ・ 非 HPV 関連：非異形成性上皮異常に関連した外陰癌又は高齢女性における外陰癌 この癌は、外観は角化性であり、組織病理学的には分化型であり、先行して慢性炎症症状（硬化性苔癬など）が認められる。通常は65歳を超える女性で認められる。この癌の病因学的機序には、HPVは関係していない。

HPVに関連した外陰癌は、外陰癌症例の15～50%を占める[資料5.4: 239]、[資料5.4: 243]。この癌の疫学は、子宮頸部のHPV感染や子宮頸癌の疫学と酷似している。具体的には次のとおりである。

- ・ HPVに関連した外陰癌に先立ち、VINが認められる。VINは、重症度に基づき、子宮頸部上皮内腫瘍の分類に用いられるカテゴリと同様の3つのカテゴリに分類される。
- ・ 若年女性における外陰癌は、通常はVIN3の領域から発生し、生検ブロックを検査すると、VIN3の20%までが微小浸潤癌である[資料5.4: 244]。
- ・ 未治療のまま放置すると、VIN3は外陰癌に進行する。VIN3に対する治療を行った女性においても、外陰癌のリスクは依然として高く（2～7%）、再発の頻度も高い[資料5.4: 15]、[資料5.4: 244]。
- ・ 過去の性交渉相手が複数いる女性、尖圭コンジローマ、子宮頸部上皮内腫瘍又は子宮頸癌の診断及び性感染症（STD）の既往歴がある女性では、HPVに関連した外陰癌のリスクが大幅に高まる。
- ・ 若年女性における外陰癌の75～100%においてHPVが検出される。最も多く検出されるHPV型はHPV16型であり、次いでHPV18型が多い。
- ・ [表2.7.3H: 1]に示すように、若年女性におけるVIN3及び外陰癌の発生率は、過去30年間で劇的に増加している。この増加の程度は、尖圭コンジローマと同程度である[資料5.4: 15]。

表2.7.3H: 1 若年女性における VIN 3及び外陰癌に関する研究

試験	国	知見
Messing [資料 5.4: 245]	米国	Medical College of Georgia Registry（ジョージア医科大学登録）において、1979～1993年の間に、外陰癌と診断された時点での女性の平均年齢は69歳から55歳に低下した。45歳未満で外陰癌と診断された女性では、45歳以上で外陰癌と診断された女性と比較して、尖圭コンジローマの既往の有無に関するオッズ比が17倍高かった。全体で、診断時に45歳未満であった全女性の56%において尖圭コンジローマの既往歴が認められた。
Howe et al. [資料 5.4: 246]	米国	米国では、1992～1998年に、外陰癌の発生率が年2.4%の割合で増加した。1998～2001年には、年齢調整後の外陰癌発生率はさらに27%増加した。これは、主に65歳未満の女性の増加によるものであった。
Al-Ghamdi [資料 5.4: 247]	カナダ	The British Columbia Cancer Registry（ブリティッシュ・コロンビア癌登録）によれば、外陰扁平上皮癌の発生数は1975～1998年の間に68%増加した。診断時に40歳未満であった女性の数は、1.2%（1975～1980年）から7.2%（1993～1998年）に増加した。40歳未満の女性の外陰癌のうち、85%で HPV が検出された。
Joura [資料 5.4: 15]	オーストリア	1985～1999年における外陰癌の総発生率は一定であった。しかし、50歳未満の女性では、VIN3は4倍に、外陰癌は1.57倍に増加した。したがって、50歳未満の女性における外陰癌の割合は、全体の5～16%に増加した。
Jones [資料 5.4: 244]	ニュージーランド	VIN 発生率が大幅に増加し、VIN3診断時の平均年齢が53歳から36歳に低下するとともに、50歳未満の女性で診断された外陰癌の割合が2%（1965～1974年）から 21%（1990～1994年）に増加した。
Iversen [資料 5.4: 248]	ノルウェー	1973～1992年の間に、年齢調整後の VIN 3の発生率は3.2倍に増加し、これは主に30～40代の女性における増加であった。外陰癌の総発生率は増加しなかったが、50歳未満の女性で報告された外陰癌の発生数は1.8倍に増加した。
VIN =外陰上皮内腫瘍		

以下に示すように、海外初回申請後も、HPV 感染と外陰癌との強い因果関係を示す研究が続けられた。

Hampl らは、ドイツで連続的に収集された VIN 2/3標本（183検体）及び外陰癌標本（48検体）の HPV 型分類を行った[資料5.4: 36]。HPV 陽性の VIN 2/3又は外陰癌であった女性は、検体が HPV 陰性であった女性よりも大幅に若かった。外陰癌48例のうち、26例は55歳未満の女性であり、このうち77%はポリメラーゼ連鎖反応（PCR）の結果、HPV デオキシリボ核酸（DNA）陽性であった。この年齢層における HPV 感染率は、56歳を超える年齢層と比較して4.3倍[95%信頼区間（CI）：1.2, 15.4] 高かった。VIN 2/3についても同様のパターンが認められた。HPV 陽性 VIN 2/3診断時

の平均年齢は46歳であったのに対し、HPV 陰性 VIN 2/3の診断時年齢は平均55歳であり、この差は統計学的に有意であった。

合計で、VIN 2/3の92.3%及び外陰癌病変の60.4%がHPV陽性であった。[表2.7.3H: 2]に、この研究でHPV陽性病変が認められた被験者におけるHPV型の分布を要約する。病変の大部分は、高リスクHPV型陽性であり、最も多かったのはHPV 16型であった。同様に、V501の臨床試験においてHPV陽性であったVIN 2/3は、100%が高リスクHPV型陽性であった。最も多く検出されたHPV型はHPV 16型であり、次いでHPV 31型及び33型が多かった。

以上の結果は、若年女性では、高リスク HPV 型、特に HPV 16型感染と VIN 2/3及び外陰癌の発生との間に強い関連性があることを示している。HPV 陽性 VIN 2/3における HPV 型の分布は、V501の臨床試験データベースとドイツの研究との間で、おおむね同様であった。

表2.7.3H: 2 ドイツにおける HPV 陽性女性の HPV 型分布

HPV 型	VIN 2/3 (N = 169 例)		外陰癌 (N = 29 例)	
	n	%	n	%
HPV 型 (高リスク型のみ)	154	91.1	24	82.8
HPV 16型及び18型	139	82.2	20	69.0
HPV 16型	134	79.3	19	65.5
HPV 18型	5	3.0	1	3.4
HPV 33型	18	9.8	4	13.8
HPV 31型	7	3.8	2	6.9
HPV 型 (低リスク型のみ)	8	4.7	2	6.9
希少／未知の HPV 型	1	0.5	1	3.4
単一の HPV 感染	147	87.0	25	86.2
単一の高リスク型 HPV 感染	139	82.2	22	75.9
単一の低リスク型 HPV 感染	7	3.8	2	6.9
複数の HPV 感染	22	13.0	4	13.8

[資料5.4: 36]

Edgren らは、HPV 感染と子宮頸癌以外の肛門性器癌の発生リスクとの関連性を検討するため、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）3診断後の肛門性器癌の発生リスクを評価した[資料5.4: 249]。CIN 3の既往歴がある女性では、外陰癌の発生リスクが2.64倍（95%CI：1.22, 5.08）高かった。CIN 3の既往歴がある女性のうち、外陰癌の発生リスクが最も高かったのは、18～29歳の年齢層であった。すなわち、CIN 3の既往歴がない女性と比較して、CIN 3の既往歴がある18～29歳の女性では、外陰癌の発生率が23.3倍（95%CI：5.4, 101.0）高かった。これに対し、40～49歳の女性では、CIN 3の女性における外陰癌の発生リスクは、CIN 3が認められなかった女性と比較して、2.6倍（95%CI：1.6, 4.1）にすぎなかった。外陰癌のリスクが最も高かったのは、CIN 3診断後、最初の1年間であった。以上の結果から、若年女性において高度異形成性の性器周辺部病変が認められた場合、外陰癌の発生リスクが非常に高まることが示された。

Judson らは、米国の Surveillance Epidemiology and End Results データベースで、1973～2000年の間に、浸潤性外陰癌及び上皮内外陰癌の発生率の傾向を評価した[資料5.4: 250]。合計で、上皮内

外陰癌7,460例及び外陰癌5,716例が確認された。若年女性において上皮内外陰癌が認められた後、平均約10年後に外陰癌が発生した。27年間の追跡調査期間中に、上皮内外陰癌の発生率は4.11倍に増加した。同じ期間中に、外陰癌の発生率は20%増加した。留意すべき点として、浸潤癌に対する上皮内癌の検出率は0.31から1.3に増加しており、このことから、浸潤性外陰癌と比較して上皮内外陰癌の発生率が上昇したのは、上皮内疾患のスクリーニングの向上と早期治療によるものと考えられる。

Zawislak らは、10年間にわたり、北アイルランドにおいて VIN（ほとんどは VIN 3）と診断された女性の臨床的転帰を評価した[資料5.4: 251]。VIN が確認された女性は、計97例であった。これらの被験者のうち、73%が VIN 3であった。VIN と診断され、追跡調査データが得られた被験者のうち、計20%において外陰癌が発生した。VIN 3と診断された後に癌が発生した被験者のうち58%において、診断時に HPV に関連した外陰異形成病変に共通の特徴である多巣性病変が認められた。さらに、55%では、他の下部生殖器腫瘍（CIN 3など）が認められた。

Hillemanns らは、VIN の臨床経過に及ぼす治療法の影響を評価した[資料5.4: 252]。この研究では、ドイツの大病院において VIN の治療を受けた被験者93例を順次組み入れた。このうち44%は、研究に参加した時点で40歳未満であった。約4.5年間で、41.9%の被験者で再発が認められた。再発リスクと、高リスク HPV 型感染の検出との間に強い相関が認められた（高リスク HPV 型の陽性率は、再発した被験者では65%であったのに対し、再発しなかった被験者では35%であった）。若年女性では、正常な外陰構造の破壊を最小限に抑えるように処置を行った結果、再発率が上昇した。Hillemanns らは、外陰切除術は外観を損ない心的外傷を与えるが、浸潤癌の発生を防止するための VIN 3のコントロールにおいては、この処置を選択すべきであると結論付けている。

要約すると、これらの研究から、疫学及び HPV 感染との因果関係に関して、若年女性における外陰異形成病変及び外陰癌は、子宮頸部異形成病変及び子宮頸癌と類似しており、HPV に関連した外陰癌の発生率は増加しつつあることが示された。

V501の臨床開発プログラムでは、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は外陰癌の総発生率に対するワクチン接種の効果を測定することによって、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌に対するワクチン接種の有効性を評価した。この評価項目を選択したのは、HPV に関連した外陰癌が子宮頸癌に類似しているためである。したがって、HPV 関連の外陰癌の代替指標として前癌性の外陰異形成病変を用いる根拠となる原理は、子宮頸癌の代替指標として前癌性子宮頸部異形成病変を用いる根拠となっている原理と同様である[2.7.3C.1.2項]。

腔癌及び腔上皮内腫瘍（VaIN）

腔癌は、婦人科癌の全症例のうち1～2%を占める[資料5.4: 253]。米国癌学会は、2005年に米国で約2,140例の女性が腔癌と診断され、800例の女性がこの疾患のために死亡すると推定した[資料5.4: 3]。癌の病期（FIGO システムによる定義）は、強力な生存予測因子である。あるレトロスペクティブな症例集積における5年生存率は、0期（VaIN—すなわち腔上皮内腫瘍—グレード3）、I期、II期、III期及びIV期と進行するにしたがって、95%、67%、39%、33%及び19%に低下した[資料5.4: 254]。

膣癌は子宮頸癌と密接に関連しており、これらの癌には共通の病因があることが示唆される。Evans らは、ロンドンの広い地域で生活する1,400万人が組み入れられている集団ベースの癌登録である Thames Cancer Registry（テムズ癌登録）を用いて、CIN 3又は子宮頸癌の女性における二次癌の発生率を評価する研究を行った[資料5.4: 16]。1960～1999年の間に、この登録にそれぞれ合計で59,586例及び21,703例の女性に、CIN 3又は子宮頸癌が報告された。CIN 3が認められた女性では、CIN 3が報告されていない女性と比較して、膣癌の発生率が18.5倍高かった[95%信頼区間 (CI) 13.0, 25.5]。子宮頸癌の女性では、膣癌の発生率が8.8倍高かった (95% CI : 4.4, 13.5)。逆の解析では、膣癌の女性における子宮頸癌の発生率は、膣癌が報告されていない女性と比較して、5.3倍高かった (95% CI : 1.4, 13.6)。

2件の研究から、膣癌の自然経過は、次の点で子宮頸癌と類似していることが実証された。すなわち、ほとんどの膣癌は、高リスク HPV 型感染に関連したものである。また、膣癌に先立ち前癌性異形成病変が認められ、これはスクリーニングによって検出可能であり、未治療で放置した場合には癌に進行する場合がある。

Daling らは、集団ベースのケースコントロール研究を実施し、ワシントン州における上皮内膣癌又は浸潤性膣癌の女性156例及び対照女性2,041例を組み入れた[資料5.4: 255]。上皮内膣癌の女性は、診断時の年齢が浸潤性膣癌の女性よりも若く、感染から異形成病変が引き起こされ、最終的に癌に至るというモデルに一致した。以下の4つの事実から、高リスク HPV 感染と膣癌発生との強い関連性が示された。

- ・ 性行動との関連性 膣癌の女性は、対照女性と比較して、これまでの性交渉の相手が5名以上である確率が高く [オッズ比 (OR) = 3.1 ; 95% CI : 1.9, 4.9]、また最初の性交時の年齢が低い確率が高かった。
- ・ 性器 HPV 疾患との関連性 上皮内膣癌の女性の30%において尖圭コンジローマの既往歴が報告されたのに対し、対照女性では7.3%であった。尖圭コンジローマが認められた女性では、尖圭コンジローマの既往歴がない女性と比較して、膣癌のリスクが4.7倍高かった (95% CI : 3.1, 7.3)。全体で、性器腫瘍の治療歴がある女性は膣癌症例の30.1%であったのに対し、対照女性では2%であった (OR = 19.7 ; 95% CI : 12.2, 32.0)。子宮頸部上皮内腫瘍の既往歴は23%の女性で報告された (膣癌症例又は対照女性における子宮頸部上皮内腫瘍の存在について、OR = 16.0 ; 95% CI : 9.7, 26.4)。
- ・ HPV 血清抗体反応との関連性 HPV 16型抗体及び18型抗体の有無と膣癌発生との間には関連性が認められた (膣癌女性の対照女性に対する OR は、それぞれ4.3及び2.0)。
- ・ HPV DNA の検出との関連性 上皮内癌患者の82%及び浸潤癌患者の64%において、腫瘍部位に HPV DNA が検出された。HPV 血清抗体検査及び癌部位における HPV DNA 検査を行った94例のうち、HPV 感染の既往歴があった症例の割合は合計88%であった。全体で、上皮内癌の54%及び浸潤癌の58%が HPV 16型陽性であり、上皮内癌の8.1%及び浸潤癌の13%が HPV 18型又は45型に陽性であった。

Dodge らは、組織学的に VaIN の診断が確定された米国人女性121例に関して、レトロスペクテ

イブな調査を実施した[資料5.4: 17]。これらの患者のうち、40例（33%）が VaIN 1、55例（46%）が VaIN 2、26例（21%）が VaIN 3であった。VaIN 診断時の平均年齢は35歳であった。全体で26%の患者において1種類以上の性感染症の既往歴が認められ、最も多かったのは外陰尖圭コンジローマ（16%）であった。ほとんどの患者は無症候性であった。93%の症例は、パパニコロー（Pap）テスト異常のためにコルポスコピーを受けた後に VaIN と診断された[軽度扁平上皮内病変（LSIL）45%、高度扁平上皮内病変（HSIL）26%、意義不明異型扁平上皮細胞（ASC-US）21%]。コルポスコピーでは、61%の症例が多病巣性であることが判明した。子宮頸部を切除していない患者の65%において CIN が認められ、10%の女性で VIN が認められた。主な治療は切除であった。全体で92例（76%）の患者が7ヵ月間以上の追跡調査を受けた。追跡調査期間の中央値は23ヵ月間であった。これらの患者のうち、30例で VaIN が再発し、2例では浸潤性腺癌が発生した。この腺癌が発生した患者は、VaIN 診断の時点で、21歳及び44歳であった（1例は VaIN 1、もう1例は VaIN 2）。VaIN 診断から腺癌発生までの時間は、それぞれ54ヵ月間及び24ヵ月間であった。7ヵ月間以上の追跡調査を受けた患者における VaIN 再発及び腺癌発現の発生率は、それぞれ33%及び2%であった。全体で、初期に治療を受けなかった患者の50%で再発がみられた。再発リスクは、追跡調査期間に伴い上昇した。1年目における再発は14%であり、全追跡調査期間における再発は41%であった。再発は、治療の選択及び病巣（多病巣）から予測できたが、CIN 及び VIN の存在からは予測されなかった。

これらの研究をまとめると、腺癌形成病変及び腺癌は、疫学、HPV 感染との因果関係、臨床症状、診断様式及び治療の選択肢に関して、子宮頸部異形成病変及び子宮頸癌と類似していることが示された。

V501の臨床開発プログラムでは、HPV 16型及び18型に関連した VaIN 2/3又は腺癌の総発生率に対するワクチン接種の効果を測定することによって、HPV 16型及び18型に関連した腺癌に対するワクチン接種の有効性を評価した。この評価項目を選択したのは、腺癌が子宮頸癌に類似しているためである。したがって、腺癌の代替指標として前癌性腺癌形成病変を用いる根拠となる原理は、子宮頸癌の代替指標として前癌性子宮頸部異形成病変を用いる根拠となる原理と同様である[2.7.3C.1.2項]。

1.2 HPV関連の性器周辺部病変に対するV501の効果を評価するために用いた評価項目

V501の臨床開発プログラムでは、HPV に関連した性器周辺部病変として、尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN）、脛上皮内腫瘍（VaIN）、外陰癌及び腺癌を評価した。

ワクチンに含まれる HPV 型に関連した性器周辺部病変の予防に関する試験の根拠は、海外初回申請[2.7.3F.1.2項]に記載されている。

主要評価項目－ワクチンに含まれる HPV 型による疾患

V501の有効性に関する主要解析は、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変に関して行われた。この臨床プログラムにおける最も重要な性器周辺部病変の有効性評価項目を以下に示す。

- ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌の総発生率
 - ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3、外陰癌、VaIN 2/3又は腔癌の総発生率
- また、これらの評価項目を HPV の型別及び疾患重症度別に要約した。

副次評価項目－ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による疾患

HPV 関連疾患（ワクチンに含まれる及び含まれない HPV 型による疾患）の総発生率に及ぼす HPV ワクチン予防接種の効果から、この予防接種の公衆衛生上の効果を測定する。HPV に関連した性器周辺部病変については、外陰癌及びその高度前癌病変である VIN 2/3、腔癌及びその高度前癌病変である VaIN 2/3並びに尖圭コンジローマの総発生率に及ぼす HPV ワクチンの効果から、このワクチンの公衆衛生上のベネフィットを測定する。このような解析は、ワクチン接種によって個々の被験者における癌又は前癌病変（外観を損なう上に疼痛を伴う治療が必要とされるが、多くの場合は無効）のリスクが低減されるか否かという問題に対応するものであるため、医師及びワクチン適応集団にとっても重要である。

尖圭コンジローマ症例の約90%は HPV 6型及び11型によるものであり、外陰及び腔の前癌病変並びに HPV 関連外陰癌及び腔癌の80%以上は HPV 16型及び18型によるものであり、ワクチンに含まれない HPV 型によって引き起こされる HPV 疾患の割合は非常に少ないため、外陰及び腔における HPV 関連疾患の発生率に対する V501の効果を測定する場合、ワクチンに含まれる HPV 型との同時感染によって大きな交絡が生じる可能性がある。したがって、HPV 関連の性器周辺部病変に関するクロスプロテクション有効性の解析は実施しなかった。

1.3 V501の海外初回申請に掲載した有効性結果（HPV関連の性器周辺部病変）

HPV 関連の性器周辺部病変に対する V501の有効性を評価した臨床プログラムには、3つの第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相有効性試験が含まれた（007試験、013試験及び015試験）。第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験を合わせた併合データベースでの解析も実施した。海外初回申請で提出した解析の結論は、[2.7.3C.1.3項]に示した。

1.4 V501の海外適応拡大申請における有効性部分の概括

海外初回申請のデータカットオフ日の後、V501の有効性に関する3つの有効性臨床試験が継続された（007試験、013試験及び015試験）。[2.7.3C.1.4項]において、この追跡調査の延長の根拠について概説し、本海外適応拡大申請に掲載するデータを要約する。

1.5 V501の臨床試験におけるHPV関連の性器周辺部病変の検出

性器周辺部病変を検出するため、2つの相補的な方法を用いた。（1）積極的な性器検査を行い、尖圭コンジローマ、VIN 及び VaIN を確実に把握する方法（013試験）、（2）現実的な評価方法、すなわち、年1回の Pap テストの一部として性器検査を行い、それに加えて症状がみられた場合に

性器検査を行う方法（007試験及び015試験）。

013試験では、性器周辺部及び膣の検査に関する必須ガイドラインを定めた。このような尖圭コンジローマ検査は、定期的な来院間隔で実施し、また被験者に症状（例えば、そう痒、不快感、小腫瘍の存在）が認められた場合には、予定外の来院でも検査を行った。HPV との因果関係が「確実にあり」、「たぶんあり」又は「どちらともいえない」のいずれかと判定されたすべての新たな病変（例えば、HPV 関連疾患が鑑別診断に含まれている病変）、あるいは臨床診断が不明の病変に対しては、生検を行い、病理学的診断を確定した。HPV との因果関係が「確実になし」と判定された病変の場合は、生検を行わなかった。尖圭コンジローマの治療中に形態又は位置の異なる新たな HPV 関連病変が現れた場合、追跡調査のために生検検体を採取した。再発性病変の生検は行わなかった。再発とは、最初の病変が消散した後2ヵ月以内に、解剖学的に同じ位置に同様の形態の病変が再度発生した場合と定義した。尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN に対する根治治療を受けた被験者は、治験期間を通じて追跡調査した。

015試験では、Pap テストの一部として、通常の性器検査を行うとともに、症状があれば性器検査を実施した。Day 1から Month 48までの治験期間中に、目視で性器周辺部病変が確認された場合、013試験で用いた規則に従って生検を行った[資料5.3.5.1.33: R1443]。

007試験では、これらの方法を組み合わせて使用した。治験開始時から、治験期間中（Month 2～36）に目視で確認された尖圭コンジローマの生検を実施した。治験実施計画書改訂007-04が履行される前に、1件の尖圭コンジローマが選択され、生検が行われた。治験実施計画書改訂007-04の履行によって、定期的な来院日（Month 18、Month 24、Month 30及び Month 36）における性器周辺部及び膣の検査に関するガイドラインが追加された。このガイドラインは、013試験で使用されたものと同一であった[資料5.3.5.1.33: R1443]。

治験実施計画書では、外陰と膣の境界についての標準的な定義を示さなかった。そのため、医師の間で、病変の臨床的印象（例えば、VIN 1と VaIN 1）及び生検を行った器官の名称（外陰又は膣）が一致しなかった可能性がある。007試験、013試験及び015試験の共通主要評価項目は、尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は膣癌のうち、少なくとも1つのイベントが認められた被験者数であったため、上述のように組織の種類に不整合があったとしても、ワクチンの有効性を評価する上で、ほとんど問題はなかったと考えられた。

性器周辺部病変の診断に関する普遍的な基準はなく、病理医の診断は訓練によって異なる可能性があるため、治験の評価項目に関する病理学的診断は、婦人科病理医で構成される委員会（病理審査委員会）が行った。開発プログラム期間中を通じて、同委員会の業務遂行をモニターした[資料5.4: 256]、[資料5.4: 257]、[資料5.4: 258]、[資料5.4: 259]、[資料5.4: 260]、[資料5.4: 261]、[資料5.4: 71]、[資料5.4: 262]、[資料5.4: 263]。

1.6 臨床試験のデザイン

007試験（パート B）、013試験及び015試験は、HPV に関連した性器周辺部病変を完全に把握するための、無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照試験であった。

性器周辺部検査は、すべての臨床試験標本を採取した後、内診の終了時に実施した。手持ち式

の拡大鏡を用いて、大陰唇、小陰唇、陰前庭、会陰、肛門及び肛門周辺部を系統的に検査した。

HPV との因果関係が、「確実にあり」、「たぶんあり」、「どちらともいえない」と判定された新規病変（例：尖圭コンジローマが疑われる、確実な尖圭コンジローマ、又は HPV 関連疾患が鑑別診断に含まれる病変）、又は臨床診断が不明の新規病変（病因不明の病変）に対してはすべて生検を実施し、病理学的診断を確定した。HPV との因果関係が「確実になし」と判定された病変に対しては、生検又は切除を行わなかった。

各生検では、個別の器具及びホルマリン容器を用いた。特定された1ヵ所の病変又は複数の病変（例えば、特定された複数の病変の中で形態的に差異がある場合、又は2ヵ所以上の病変が特定された場合）の生検検体は、治療を行う前に採取することとした。

性器周辺部の生検（外陰、尿道周囲、会陰及び肛門周辺部で確認された病変）又は陰病変の生検を実施した場合は、その組織を本プログラムの治験中央検査センター（Diagnostic Cytology Laboratories, Indianapolis, Indiana, USA）に提出した。治験中央検査センターにおいて疣贅／病変生検標本のスライドガラスを作成し、被験者を管理する目的で、病理医が検査を行った。

性器周辺部生検標本は、米国本社に送付して HPV 分析を行い、当該病変の原因となった HPV 型を判定した。組織学的に HPV 関連病変と診断されたか否かにかかわらず、各生検標本の HPV 検査を実施した。

治験中央検査センターで性器周辺部生検標本から作成されたスライドガラスは、生検を実施した病変が単一であったか多病巣性であったかの説明とともに、本プログラムの病理審査委員会に提出した。病理審査委員会に対しては、定期来院の際に得られた生検検体及び子宮頸腔スワブ検体に関する PCR の結果を盲検化した。この委員会の統一診断を本治験目的における最終診断とした。

1.7 臨床的有効性の評価項目

有効性評価項目の根拠となったのは、生検標本であった。

V501の HPV 型特異的な性器周辺部病変の評価項目

007試験 疾患に関する複合評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は陰癌であった。被験者は、個々の生検検体において次の両条件が満たされた場合に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は陰癌の症例であるとみなした。（1）病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌であった、かつ（2）同じ組織ブロックから得られた隣接切片において、Thinsection PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。

Thinsection PCR が007試験に導入されたのは、治験開始後であった。そのため、個々の生検検体について Thinsection PCR の結果が得られなかった場合でも、次の場合には有効性評価項目として計測することを認めた。（1）生検検体に関する病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は陰癌であった。（2）PCR 検査用の隣接生検から得られた組織において、PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。かつ（3）生検日の直前又は直後の規定の来院日に収集された子宮頸部及び陰又は性器周辺部スワブにおい

て同一の HPV 型が検出された。

個々の生検について、凍結隣接生検組織における Thinsection PCR 又は PCR の結果がいずれも得られなかった場合は、次の条件を満たした場合には、評価項目であるイベントが発生したとみなした。（1）生検検体に関する病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は腔癌であった。かつ（2）生検部位から採取したスワブ検体において、PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された、かつ（3）生検日の直前又は直後の規定の来院日に収集された子宮頸部及び腔又は性器周辺部スワブにおいて同一の HPV 型が検出された。

013試験及び015試験 013試験の主要評価項目及び015試験の副次評価項目は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌の総発生率であった。個々の生検検体において次の両条件が満たされた場合に、その被験者を HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腔癌の症例であるとみなした。（1）病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は腔癌であった。かつ（2）同じ組織ブロックから得られた隣接切片において、Thinsection PCR によって HPV 6型、11型、16型又は18型が検出された。

ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による性器周辺部病変に対する有効性

第Ⅲ相有効性試験及び第Ⅱ相並びに第Ⅲ相試験を併合した有効性データベースにおいて、性器周辺部病変に対する V501の効果及びすべての HPV 型（すなわち、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型）への感染が原因で実施された侵襲的処置（外陰又は腔の生検、外陰又は腔の根治療法）の発生率に対する V501の効果の評価するため、事前に規定した解析を実施した。重要な評価項目を次に示す。

- ・ ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされた VIN 2/3又は外陰癌の総発生率
- ・ ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされた VaIN 2/3又は腔癌の総発生率
- ・ ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされた性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌及び腔癌）の総発生率
- ・ HPV 関連の性器周辺部病変の管理に関連して実施された侵襲的な診断処置及び根治治療の発生率

これらの評価項目は、公衆衛生へ与える影響及び HPV 感染の予後との関連性に基づき選択した。VIN 2/3及び VaIN 2/3は、それぞれ、HPV に関連した外陰癌及び腔癌の直接的かつ絶対的な前癌病変である。尖圭コンジローマは、疼痛を伴い精神的な外傷を与える、治療が難しい疾患である。同様に、外陰及び腔の生検及び外科的又は化学的な切除は、費用や時間がかかり、また患者の観点からみれば、疼痛及び精神的な外傷を伴う処置である。

1.8 統計解析法

1.8.1 治験対象集団の定義

解析対象集団の定義は[2.7.3C.1.7.1項]に示した。

1.8.2 解析する変数

[資料5.3.5.3.10: R2053]には、性器周辺部 HPV 感染及び関連病変に対する有効性を臨床的に示すための裏付けとなる評価項目を要約する。

1.8.3 統計解析法

統計解析法は、[2.7.3C.1.7.3項]に示した。

2 個々の試験結果の要約

性器周辺部病変に対するV501の有効性を裏付けるために用いた試験の一覧を[表2.7.3H: 3]に示す。007試験、013試験及び015試験から、性器周辺部病変に対するV501の有効性を裏付けるデータが得られた。[2.7.3H.2.1項]、[2.7.3H.2.2項]及び[2.7.3H.2.3項]に、それぞれ個々の試験結果を示す。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その1）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び治験薬を正しい 方法で1、2、3回接種された 被験者数（N）	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間 [†]	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
007 [資料 5.3.5.1.2: R2047]	パート B： 無作為化、二重盲検 （社内盲検）、多施設 共同、プラセボ対照、 用量探索、有効性、免 疫原性及び安全性試験 延長試験：多施設共 同、非盲検、有効性、 免疫原性及び安全性 を評価する延長試験	パート B： (1) プラセボ (225 µg/0.5 mL) (N = 135) (2) プラセボ (450 µg/0.5 mL) (N = 140) (3) V501 (20/40/40/20 µg/0.5 mL) (N = 276) (4) 4価 HPV (6型、11型、 16型及び18型) L1 VLP ワ クチン (40/40/40/40 µg/0.5 mL) (N = 272) (5) 4価 HPV (6型、11型、16 型及び18型) L1 VLP ワク チン (80/80/40/80 µg/0.5 mL) (N = 280) 延長試験： V501 (N = 224)	パート B 女性：1,106例 男性：0例 平均年齢：20.0歳 年齢範囲：13～24歳 延長試験 女性：241例 男性：0例 平均年齢：20.1歳 年齢範囲：13～23歳	延長試験非参加 被験者： 平均：2.3年 延長試験参加被 験者： 平均：4.4年	パート B の結果と結論は海外初回申請に記載済み。 延長試験結果： (1)主要評価項目にする予防効果は、初回申請時と同 様、高かった。例をあげると、PPE 及び MITT-2解析 対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型の 持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の新規 症例は、延長試験でのプラセボ被験者にのみに認め られた。 (2) 延長試験における PPE、MITT-2及び MITT-3 解 析対象集団の有効性評価は、007試験の海外初回申請 時提出の CSR に報告されているものより高値であつ た[資料5.3.5.1.23: R1141]。 延長試験結論：次の結論が挙げられる。 有効性：(1) 16～23歳の女性への V501の3回接種は5 年間の追跡調査を通して HPV 6型、11型、16型及び 18型の持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変 の予防に非常に有効であった。 免疫原性：(1) 16～23歳の女性への V501の3回接種は 5年間の追跡調査を通して多くの被験者に検出可能 な HPV 型抗体反応をもたらした。(2) V501の接種は、 強固な記憶免疫反応をもたらした。(3)一連の初回 V501接種完了から4.5年後の追加用量（4回目）の投 与は強力な既往反応を示した。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その2）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）

試験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び治験薬を正しい方法で1、2、3回接種された被験者数（N）	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間 [†]	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
013 [資料 5.3.5.1.6: R2048]	無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同、安全性、免疫原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 2,717) (2) プラセボ (N = 2,725)	女性：5,455例 男性：0例 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24歳	平均：2.4年	結果： (1) PPE 解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は100%であった（95% CI 93.7%, 100.0%）。HPV 6型、11型、16型及び18型による性器周辺部病変に関連した有効性の実質的な証拠が示された。HPV6型は検出された性器周辺部病変において最も多く認められている HPV 型である（HPV6型と11型を併せると90%の尖圭コンジローマの原因）。HPV18型に関連した性器周辺部病変もいくつか見られたが、全例プラセボ群であった。性器周辺部病変の評価項目（例：尖圭コンジローマ、VIN、VaIN）にわたる効果が示された。具体的にいうと、ワクチンに含まれる HPV 型による尖圭コンジローマ及び VIN 2/3又は VaIN 2/3に関する95%信頼区間の下限は、それぞれ92.0%及び49.8%であった。 (2) 治験薬接種時、V501に含まれる当該 HPV 型に対し未感染の広範な若年女性による MITT-2解析対象集団における解析結果は PPE 解析対象集団の結果を支持するものであった。 (3) MITT-3解析対象集団において、V501接種は、プラセボと比べ HPV6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率を73.8%減少させた（95% CI：59.7%, 83.6%）。罹患率の減少率は、V501に含まれる HPV 型で一般に同程度であった。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その3）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）

治験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び治験薬を正しい方法で1、2、3回接種された被験者数（N）	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間†	性器周辺部病変に対する効果の 結果と結論
					HPV6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマの発生率をワクチンが減少させることが示された。その他の病変型に V501 を支持する数値的傾向が認められたが、群間差を明確に示すには十分でなかった。 結論： (1) 16～24歳の女性に対する V501の予防的接種は HPV6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変並びに HPV16型及び18型関連の VIN 2/3及び VaIN 2/3の予防に有効であり、したがって HPV16型及び18型関連の外陰癌及び陰癌の発生を予防する。3回接種が実施された際これらの評価項目に対する予防効果が明らかとなった。 (2) 思春期及び成人期初期の HPV 未感染の女性への V501の投与は HPV に関連した性器周辺部病変の発生の全体的なリスクを軽減する。 (3) 思春期及び成人期初期の HPV 未感染の女性への V501の投与は性器周辺部の生検又は HPV 型に関する性器周辺部病変の治療の全般的リスクを軽減する。 (4) 成人期初期の女性に対する V501の接種は、HPV 型に関連した性器周辺部病変発生全般的リスクを軽減する。 (5) V501の接種は、接種時既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その4）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）

試験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び治験薬を正しい方法で1、2、3回接種された被験者数（N）	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間 [†]	性器周辺部病変に対する効果の 結果と結論
015 [資料 5.3.5.1.9: R2049]	無作為化、二重盲検（社内盲検）、プラセボ対照、多施設共同、国際共同、安全性、免疫原性及び有効性試験	(1) V501 (N = 6,082) (2) プラセボ (N = 6,075)	女性：12,167例 男性：0例 平均年齢：19.9歳 年齢範囲：15～26歳	平均：2.4年	結果： (1) PPE 解析対象集団 V501の予防的3回接種は、HPV6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率の低下に極めて有効であった。ワクチンに含まれる4つの HPV 型による性器周辺部病変に対する効果が認められた。V501の予防的3回接種は、HPV16型及び18型に関連する VIN2/3又は VaIN2/3予防に100%の効果を発揮した（95% CI：56%, 100%）。(2) MITT-2解析対象集団 MITT-2解析対象集団の効果は、PPE 解析対象集団における効果を支持するものである。有効性の複合評価項目の各項目において高値を示した。特に注目すべきは、HPV16型及び18型に関連した VIN2/3及び VaIN2/3を併せた発生の予防効果は、100%であった（95% CI：79.7%, 100.0%）。プラセボ群に合計で15例の VIN2/3及び5例の VaIN2/3が認められた。(3) MITT-3解析対象集団 V501の接種は、HPV6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率を減少させ、そのうち HPV 16型及び18型に関連する VIN2/3及び VaIN2/3の発生率をそれぞれ79%（95% CI：70.9%, 85.1%）及び79%（95% CI：36.5%, 94.8%）減少させた。

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 3 性器周辺部病変に対する有効性のデータを収集した臨床試験の一覧

（007試験、013試験及び015試験）（その5）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 3]の更新版）

試験実施計画書番号 [参考文献]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び治験薬を正しい方法で1、2、3回接種された被験者数（N）	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7 以降の 追跡期間 [†]	性器周辺部病変に対する効果の 結果と結論
					結論： (1) 16歳～26歳の女性への V501の予防的接種は、HPV 16型及び18型に関連した VIN2/3又は VaIN2/3の発生を予防し、それにより、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌、膣癌発生の予防に非常に効果的である。(2) 16歳～26歳の女性への V501の予防的接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生予防に非常に効果的である。これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種中に認められた。(3) HPV に未感染の思春期及び成人期初期の女性における V501接種は VIN2/3及び VaIN2/3の全般的な発生リスクを低下させる、したがって、それぞれ外陰癌、膣癌及び性器周辺部病変の発生を予防する。(4) 成人期初期女性の一般集団における V501接種は VIN2/3及び VaIN2/3の全般的な発生リスクを低下させる、したがって、それぞれ外陰癌、膣癌及び性器周辺部病変の発生を予防する。(5) V501の接種は、接種時既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。
[†] 海外適応拡大申請以降も013試験及び015試験は継続された。追跡調査の平均期間は、全来院日をもとに算出した（2017年1月1日時点）。 HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CI=信頼区間、MITT=Modified intention-to-treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VIN=外陰上皮内腫瘍、VaIN=膣上皮内腫瘍、PPE= Per-protocol efficacy					

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

2.1 後期第Ⅱ相有効性試験（007試験）

007延長試験については、[2.7.3C.2.2項]で考察した。[表2.7.3C: 7]に示すように、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析対象集団において、性器周辺部病変に対する予防効果は100% (95% CI: -150.2%, 100%) であった。

007延長試験についての完全な結果は、[資料5.3.5.1.2: R2047]を参照のこと。

2.2 第Ⅲ相有効性試験（013試験）

013試験の概要を[2.7.3C.2.3項]に示す。

本海外適応拡大申請では、追跡調査を11ヵ月間延長し（海外初回申請のデータカットオフ日である20██年██月██日～20██年██月██日までの来院日データを含めた）、それに基づき更新した解析について述べる。

[表2.7.3H: 4]には、PPE解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するV501の予防効果についての主要な評価をHPV型別及び病変の種類別に示す。[付録2.7.3H: 1]には、modified intention-to-treat-2 (MITT-2) 解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に関する総合的な有効性解析の結果をHPV型別及び病変の種類別に要約する。[付録2.7.3H: 2]には、MITT-3解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の総発生率に対するV501接種の有効性を評価した解析の結果をHPVの型別及び病変の種類別に要約する。[表2.7.3H: 5]には、海外初回申請時に示したV501の予防効果と、今回の海外適応拡大申請で示したV501の予防効果との比較を示す。

1年間の追加追跡調査を実施したが、被験者における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変発生リスクは、初回申請時と同様、非常に高かった。今回の解析でも、すべての予防効果評価集団を通じて、V501の有効性は高かった。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3の総発生率に対する効果も高かった。

MITT-2解析対象集団における解析結果は、PPE 解析対象集団で得られた結果を裏付けるものであった。

MITT-3解析対象集団において、V501を接種した結果、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が73.8% (95%CI : 59.7%, 83.6%) 低下した。013試験に関しては、今回の解析で認められた低下率は、最初の治験総括報告書（CSR）[資料5.3.5.1.33: R1443]に記載した解析に比べて大きかった。これは、1年間の追加追跡調査中に観察された症例の大多数が、新たに発生した HPV 6型、11型、16型及び18型の感染によるもの（発生例）であったためである（V501はこのような感染を予防するが、プラセボは予防しない）。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（013試験）
（海外初回申請の[表2.7.3F: 4]の更新版）

評価項目	V501群 (N=2,717)				プラセボ群 (N=2,725)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	60	5,539.8	1.1	100.0	(93.7, 100.0)
HPV 型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	1,978	0	4,853.9	0.0	1,991	41	4,857.5	0.8	100.0	(90.6, 100.0)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	1,978	0	4,853.9	0.0	1,991	12	4,877.9	0.2	100.0	(63.8, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	1,890	0	4,639.5	0.0	1,855	12	4,555.1	0.3	100.0	(64.7, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	2,120	0	5,204.1	0.0	2,136	3	5,245.6	0.1	100.0	(-143.9, 100.0)
病変別										
尖圭コンジローマ	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	48	5,554.5	0.9	100.0	(92.0, 100.0)
外陰コンジローマ	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	47	5,555.7	0.8	100.0	(91.8, 100.0)
膣コンジローマ	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	6	5,590.7	0.1	100.0	(14.4, 100.0)
VIN 1 又は VaIN 1	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	9	5,585.6	0.2	100.0	(49.0, 100.0)
VIN 1	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	4	5,592.9	0.1	100.0	(-52.8, 100.0)
VaIN 1	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	5	5,591.0	0.1	100.0	(-10.0, 100.0)
VIN 2/3 又は VaIN 2/3	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	9	5,589.5	0.2	100.0	(48.9, 100.0)
VIN 2/3	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	5	5,592.4	0.1	100.0	(-10.0, 100.0)
VaIN 2/3	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	4	5,595.4	0.1	100.0	(-52.8, 100.0)
外陰癌、膣癌	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	0	5,598.3	0.0	NA	NA
外陰癌	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	0	5,598.3	0.0	NA	NA
膣癌	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	0	5,598.3	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Month 7以降に少なくとも1回の来院がある特定の集団の被験者数。
NA=プラセボ群のイベント発生数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.1.6: R2048]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 5 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変評価項目における
海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（013試験）

評価項目 解析対象集団	海外初回申請時の予防効果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、 更新した海外適応拡大申請時の予防効果			
	イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
	V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 6型、11型、16型及び 18型に関連した性器周辺 部病変										
PPE 解析対象集団	0	40	100.0%	88.4, 100.0	0	20	0	60	100.0%	93.7, 100.0
MITT-2解析対象集団	3	59	94.9%	84.4, 99.0	1	22	4	81	95.1%	86.9, 98.7
MITT-3解析対象集団	26	80	67.8%	49.3, 80.1	1	22	27	102	73.8%	59.7, 83.6
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT=Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.1.6: R2048]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

015試験の主要な結論：

1. 16～24歳の女性において、V501の予防的接種は以下の予防に極めて有効である。
 - ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変
 - ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生を予防する。したがって、それぞれ HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び膣癌の発生を予防する。これらの評価項目に対する予防効果は、3回のワクチン接種期間中に認められる。
 2. 思春期から成人期初期の HPV 感染していない女性において、V501の接種は以下の発生リスクを低減させる。
 - ・ HPV 関連性器周辺部病変
 3. 思春期から成人期初期の HPV に感染していない女性において、V501接種は、性器生検又は性器 HPV 疾患の治療を受けるリスクを低減させる。
 4. 成人期初期女性の一般集団において、V501の接種は HPV 関連の性器周辺部病変の発生リスクを低減させる。
 5. V501の接種は、接種開始時点に既存する HPV 感染経過に影響を及ぼさない。
- 子宮頸部病変の評価項目に関する本治験の有効性成績は、[2.7.3C.2.3項]に示す。

2.3 第Ⅲ相有効性試験（015試験）

015試験に関する簡潔な考察は[2.7.3C.2.4項]に示した。

本海外適応拡大申請では、追跡調査を12ヵ月間延長し（海外初回申請のデータカットオフ日である20██年██月██日～20██年██月██日までの来院データを含めた）、それに基づき更新した解析について述べる。

[表2.7.3H: 6]には、PPE解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対するV501接種の効果についての解析を示す。[付録2.7.3H: 3]及び[付録2.7.3H: 4]には、それぞれMITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対するV501接種の効果についての解析を示す。HPV 16型及び18型に関連したVIN 2/3又はVaIN 2/3の総発生率に対するV501の効果についての解析を[表2.7.3H: 7]に示す。[表2.7.3H: 8]には、海外初回申請で示したV501の予防効果と、今回の適応拡大申請で示したV501の予防効果との比較を示す。

本治験において、外陰癌又は膣癌が発生した症例はなかった。

3回の V501予防接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の総発生率を低下させる高い効果を示した。V501に含まれる4種類の HPV 型それぞれによって引き起こされる性器周辺部病変に対しても、有効性が認められた。HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3についても、予防効果が示された。

PPE 解析対象集団の V501群において、HPV 6型に関連した尖圭コンジローマの症例が2例検出された。これらの症例について、以下に詳述する。

1. 割付番号57819 本症例については、海外初回申請の一部として提出した015試験の治験総括報告書（CSR）で報告した[資料5.3.5.1.31: R1345]。この HPV 6型に関連した尖圭コンジロー

マが発生した症例は、18歳の白人女性であった。Day 1時点では、PCR で検査した14種類の HPV 型すべてが陰性であった。Month 8において、HPV 6型に関連する尖圭コンジローマが検出された。この被験者は、Month 7時点で、HPV 6型に対する強い血清抗体反応が認められた。

2. 割付番号40727 本症例の尖圭コンジローマは、015試験の CSR に掲載した解析で用いたデータベースの固定から、今回の適応拡大申請に用いたデータベースの固定までの間に発生した。この HPV 6型に関連した尖圭コンジローマが発生した症例は、16歳の白人女性であった。Day 1時点では、PCR で検査した14種類の HPV 型すべてが陰性であった。Month 36において、尖圭コンジローマが検出された。その時点で得られた生検検体によって診断が確定された。この病変では、HPV 6型及び59型の DNA が陽性であった。この被験者は、015試験のロット間の一致性に関するサブスタディに参加しなかった。そのため、この被験者は Day 1以降の血清検査を受けていなかった。

一般的な治験参加集団（MITT-3）では、1年間の追加追跡調査によって、V501の効果がさらに明らかになった。このことは、HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変の新規症例のほぼすべてが新たに発生した感染により引き起こされたものであったという点から説明できる（このような感染は V501によって予防される）。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 6 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－PPE 解析対象集団－（015試験）
（海外初回申請の[表2.7.3F: 5]の更新版）

評価項目	V501群 (N=6,082)				プラセボ群 (N=6,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生日数	観察人年	発生率 (/100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	5,403	2	13,217.8	0.0	5,388	126	13,062.4	1.0	98.4	(94.2, 99.8)
HPV型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	4,739	2	11,602.3	0.0	4,654	104	11,290.5	0.9	98.1	(93.1, 99.8)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	4,739	0	11,605.2	0.0	4,654	17	11,364.6	0.1	100.0	(76.3, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	4,564	0	11,183.8	0.0	4,412	21	10,769.4	0.2	100.0	(81.5, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	5,069	0	12,398.0	0.0	4,981	9	12,165.1	0.1	100.0	(50.3, 100.0)
病変別										
尖圭コンジローマ	5,403	2	13,217.8	0.0	5,388	109	13,077.5	0.8	98.2	(93.3, 99.8)
外陰コンジローマ	5,403	2	13,217.8	0.0	5,388	105	13,083.2	0.8	98.1	(93.0, 99.8)
腔コンジローマ	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	9	13,157.6	0.1	100.0	(49.6, 100.0)
VIN 1 又は VaIN 1	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	14	13,152.9	0.1	100.0	(70.0, 100.0)
VIN 1	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	11	13,155.4	0.1	100.0	(60.4, 100.0)
VaIN 1	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	3	13,162.4	0.0	100.0	(-140.9, 100.0)
VIN 2/3 又は VaIN 2/3	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	10	13,156.9	0.1	100.0	(55.6, 100.0)
VIN 2/3	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	6	13,159.3	0.0	100.0	(15.5, 100.0)
VaIN 2/3	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	4	13,162.4	0.0	100.0	(-50.8, 100.0)
外陰又は腔癌	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	0	13,164.9	0.0	NA	NA
外陰癌	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	0	13,164.9	0.0	NA	NA
腔癌	5,403	0	13,220.7	0.0	5,388	0	13,164.9	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n= Month 7以降に少なくとも1回の来院がある特定の集団の被験者数。
NA=プラセボ群のイベント発生日数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、VaIN=腔上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 7 HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3、VaIN2/3、外陰癌又は腔癌に対する予防効果（015試験）

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部 病変	V501群 (N=6,082)				プラセボ群 (N=6,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腔癌	5,321	0	13,020.0	0.0	5,273	8	12,877.7	0.1	100.0	(42.1, 100.0)
HPV 16型に関連	4,564	0	11,183.8	0.0	4,412	8	10,783.7	0.1	100.0	(43.5, 100.0)
HPV 18型に関連	5,069	0	12,398.0	0.0	4,981	0	12,172.8	0.0	NA	NA
MITT-2解析対象集団										
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腔癌	5,800	0	16,799.1	0.0	5,818	18	16,851.2	0.1	100.0	(77.2, 100.0)
HPV 16型に関連	5,003	0	14,500.5	0.0	5,002	18	14,498.1	0.1	100.0	(77.3, 100.0)
HPV 18型に関連	5,540	0	16,043.5	0.0	5,559	0	16,119.3	0.0	NA	NA
MITT-3解析対象集団										
VIN 2/3、VaIN 2/3又、外陰癌又は腔癌	6,016	4	17,398.0	0.0	6,029	19	17,451.7	0.1	78.9	(36.5, 94.8)
HPV 16型に関連	6,016	3	17,399.7	0.0	6,029	19	17,451.7	0.1	84.2	(46.2, 97.0)
HPV 18型に関連	6,016	1	17,404.0	0.0	6,029	0	17,476.1	0.0	NA	NA
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n= PPE 解析対象集団においては Month 7以降、MITT-2及び MITT-3解析対象集団においては、Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定集団の被験者数。 NA=プラセボ群のイベント発生数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=腔上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍										

[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 8 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変評価項目における
海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（015試験）

評価項目 解析対象集団	海外初回申請時の予防効果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、 更新した海外適応拡大申請時の予防効果			
	イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
	V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 6型、11型、16型及 び18型に関連した性器周 辺部病変										
PPE 解析対象集団	1	70	98.6%	(91.8%, 100.0%)	1	56	2	126	98.4%	(94.2%, 99.8%)
MITT-2解析対象集団	6	111	94.6%	(87.8%, 98.1%)	1	64	7	175	96.0%	(91.6%, 98.4%)
MITT-3解析対象集団	42	145	71.0%	(58.8%, 79.9%)	3	68	45	213	79.0%	(70.9%, 85.1%)
HPV 16型及び18型に関 連した VIN 2/3又は VaIN 2/3										
PPE 解析対象集団	0	6	100.0%	(15.2%, 100.0%)	0	2	0	8	100.0%	(42.1%, 100.0%)
MITT-2解析対象集団	0	16	100.0%	(73.9%, 100.0%)	0	2	0	18	100.0%	(77.2%, 100.0%)
MITT-3解析対象集団	4	18	77.7%	(32.2%, 94.5%)	0	1	4	19	78.9%	(36.5%, 94.8%)
CI=信頼区間、VaIN=腔上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT=Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

015試験の主要な結論：

1. 16～26歳の女性において、V501の予防的接種は以下の予防に極めて有効である。
 - ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3の発生を予防する。したがって、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び陰癌の発生を予防する。
2. 16～26歳の女性において、V501の予防的接種は以下の発生予防に極めて有効である。
 - ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変。
これらの評価項目に対する予防効果を示す所見は、3回接種の期間中に現れる。
3. 思春期から成人期初期の HPV に感染していない女性において、V501の接種は以下の発生リスクを低減させる。
 - ・ VIN 2/3又は VaIN 2/3の発生を予防する。したがって、外陰癌及び陰癌の発生を予防する。
 - ・ 性器周辺部病変。
4. 成人期初期の女性の一般集団において、V501接種は以下の発生リスクを低減させる。
 - ・ VIN 2/3又は VaIN 2/3の発生を予防する。したがって、外陰癌及び陰癌の発生を予防する。
 - ・ 性器周辺部病変。
5. V501の接種開始時に既存する感染の経過には影響を及ぼさない。
子宮頸部病変の評価項目に関する本治験の有効性成績は、[2.7.3C.2.4項]に示す。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

解析対象集団に関する詳細な説明は、[2.7.3C1.7.1項]に示す。

被験者の内訳を[2.7.3C.3.1.1項]に示す。有効性対象解析集団の被験者を[2.7.3C.3.1.2項]に示す。

有効性解析対象集団に関する重要なベースラインの被験者背景を[2.7.3C.3.1.3項]に示す。

2つのデータセットを用いた解析について述べる。すなわち、007試験、013試験及び015試験を併合したデータベース（後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験の併合データベース）又は013試験と015試験を併合したデータベース（第Ⅲ相試験の併合データベース）である。

後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験の併合データベースは、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果を解析するために用いた。

第Ⅲ相有効性試験の併合データベースは、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果を解析するために用いた。007試験では、ワクチンに含まれない HPV 型の検査に用いる検体がほとんど得られなかったため、上記の解析には007試験を含めなかった。後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験の併合データベースに占める007試験の割合は小さいため、上記の解析からこの試験を除外したことによる影響は、ごくわずかである。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

V501の有効性に関する主要解析では、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる性

器周辺部病変に対するワクチンの予防効果を評価することに焦点を合わせた。2つの重要な主要評価項目を次のように定義した。

- ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3の総発生率
 - ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 又は VaIN の総発生率
- これらの評価項目に対する V501の有効性は、海外初回申請で示した解析において明らかにされていた。

海外初回申請では、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされる HPV に関連した性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果についての副次的解析の結果も示した。HPVに関連した性器周辺部病変に関する V501の公衆衛生上の有益性を判定する指標となるのは、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされる外陰の前癌病変及び癌、膣の前癌病変及び癌、並びに尖圭コンジローマの総発生率に対するワクチンの効果、並びにこれらの病変の診断及び管理に関連した身体的損失、情動的損失、費用及び生活の質（quality-of-life : QOL）の損失（例えば、性器周辺部生検ないしは根治療法の総発生率）に対するワクチンの効果であるため、このような解析が重要である。

今回の海外適応拡大申請では、さらに1年間の追跡調査を行い、海外初回申請で示した結果を更新した。1年間の追跡データを追加することによって、ワクチンの有効性の持続性を評価することが可能になり、また発生頻度の低い病変（VaIN 2/3など）に対する有効性をより正確に評価することができた。

次の一連の評価項目について、更新した有効性成績を示す。

- ・ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN 1、VIN 2/3、VaIN 1及び VaIN 2/3） この評価項目は、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変の総発生率に対する V501の効果を明らかにするために用いる。
- ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3 この評価項目は、子宮頸癌に関する主要な承認事項（HPV 16型及び18型に関連した CIN 2/3又は AIS）に相当する。VIN 2/3及び VaIN 2/3は、それぞれ、外陰癌及び膣癌の直接的かつ絶対的な前癌病変である。HPV 16型及び18型は、ワクチンに含まれる HPV 型のうち、発癌性の HPV 型である。したがって、この評価項目は、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる外陰癌又は膣癌の発生率に対する V501の効果を評価するために用いる。
- ・ HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマ 尖圭コンジローマの約90%は、HPV 6型及び11型によって引き起こされる。時に、これらの病変から HPV 16型及び18型が分離されることもあるが、ほとんどの場合、それらは、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに検出される同時感染である。したがって、尖圭コンジローマの評価項目を HPV 6型及び11型に絞ることによって、この病変を引き起こす病理が、より良く反映される。
- ・ ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による性器周辺部病変 この評価項目は、HPV 関連の性器周辺部病変の総発生率に対する V501の効果を明らかにするために用いる。
- ・ ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による VIN 2/3又は VaIN 2/3 この評価項目は、

子宮頸癌のリスクに対する V501 の全般的効果を総合的に解析する副次評価項目に相当する[2.7.3C.3.2.1項]。したがって、この評価項目は、HPV によって引き起こされる外陰癌及び陰癌の発生率に対する V501 の効果を評価するために用いる。

3.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果
後期第Ⅱ相及び第Ⅲ相有効性試験の併合データベースにおいて、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN 及び VaIN）の発生率に対する V501 の効果を評価した。

予防効果については、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団において評価した。

- 各集団において、HPV 6型及び11型に関連した評価項目の有効性解析に組み入れるためには、特定の時点で被験者が HPV 6型及び11型に対して血清抗体反応陰性であり、また HPV 6型及び11型に対して PCR 陰性（スワブ検体又は採取した場合には生検検体）であることが必要条件であった。HPV 16型及び18型に関連した評価項目の有効性解析に組み入れるためには、解析する HPV 型についてのみ、特定の時点で被験者が血清抗体反応陰性であり、PCR 陰性（スワブ検体及び生検検体）であることが必要条件であった。
- PPE 解析対象集団には、適正な用量の正しい治験薬（ワクチン又はプラセボ）の3回接種を受け、ワクチンに含まれる特定の HPV 型について、ベースライン時に血清抗体反応陰性かつ Month 7まで PCR 陰性であり、重大な治験実施計画書からの逸脱がなかったすべての被験者を含めた。この集団における解析では、Month 7が経過してからイベントのカウントを開始した。

この集団は、ワクチンに含まれる特定の HPV 型に曝露される前に、V501の3回接種をすべて受けた思春期から成人期初期の女性に近似するようデザインした。これは、性的初体験前の思春期の女性から成る一般集団及び性活動を行っている若年女性の大多数に相当する。

- MITT-2解析対象集団には、Day 1時点でワクチンに含まれる特定の HPV 型に対し血清抗体反応陰性かつ PCR 陰性（スワブ検体又は採取した場合は生検検体）であり、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡調査のために来院した被験者をすべて組み入れた。この集団では、Day 1から30日後にイベントのカウントを開始した。

この幅広い予防効果評価集団は、V501の1回目接種前の時点で、V501に含まれる HPV 型に感染していない思春期から成人期初期の女性に近似するようデザインした。これは、性的初体験前の思春期の女性から成る一般集団及び性活動を行っている若年女性のより大多数に相当する。

一般的治験対象集団（MITT-3）においても解析を実施した。MITT-3解析対象集団には、開始時の血清検査及び PCR の状態にかかわらず、少なくとも1回のワクチン接種を受け、最初の接種から1ヵ月後に追跡調査のために来院した被験者をすべて組み入れた。この集団では、Day 1の30日後からイベント発生例のカウントを開始した。この集団には、Day 1時点でワクチンに含まれる

HPV 型に感染していた女性も組み入れた。その中には、この感染に関連した性器周辺部病変が既に発生していた女性も含まれる。したがって、この集団における解析では、ワクチンの予防効果及び治療効果の両者を評価した。公衆衛生の観点から見ると、この解析対象集団は、性的に活動的な16～26歳の女性から成る一般集団に近い。

007試験、013試験及び015試験のPPE解析対象集団及びMITT解析対象集団において解析したHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を、各試験別に、また全試験を併合して、[表2.7.3H: 9]に示す。全試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団において解析したHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性を疾患の重症度別に[表2.7.3H: 10]に示す。全試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団において解析したHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性をHPV型別に[表2.7.3H: 11]に示す。[表2.7.3H: 12]には、海外初回申請で示したV501の有効性と、今回の海外適応拡大申請で示したV501の有効性との比較を示す。

予防効果

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団のいずれにおいても、V501接種によって、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生を予防する高い効果が得られた。複合評価項目に含まれる様々な病態全般にわたって、高い有効性が認められた。V501に含まれる4種類の HPV 型それぞれによって引き起こされる性器周辺部病変に対しても、高い有効性が認められた。

海外初回申請で示した結果と比較したところ、PPE 解析対象集団の V501群において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変がさらに1例認められ、プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変がさらに76例認められた。V501群で認められた追加症例は、HPV 6型に関連した尖圭コンジローマであり、Month 36に発生した。この病変では、HPV 6型及び59型の DNA が陽性であった。

海外初回申請で示した結果と比較したところ、MITT-2解析対象集団では、V501群において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変がさらに2例認められ、プラセボ群において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変がさらに86例認められた。V501群で認められた追加症例（2例）について次に示す。（1）1例は HPV 16型に関連した VIN 2/3であり、Month 41に発生した。（2）1例は、HPV 6型に関連した尖圭コンジローマであり、Month 36に発生した。いずれの症例においても、これらの病変は、ワクチンの3回接種が終了する前に始まった慢性感染の結果、発症したものであった。

PPE 解析対象集団と MITT-2解析対象集団を比較したところ、MITT-2解析対象集団において HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発生した被験者は、PPE 解析対象集団よりも V501群において9例、プラセボ群において71例多かった。したがって、V501の効果は、ワクチン接種期間中に現れることが示された。

要約すると、組入れ時にワクチンに含まれる HPV 型に感染していない思春期後期から成人期初期の女性に V501を接種した場合、以下のことが示された。（1）HPV 6型、11型、16型及び18型に

関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、軽度及び高度の外陰前癌病変、並びに軽度及び高度の陰前癌病変）の発生率が大幅に低下する（2）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3 及び VaIN 2/3の発生が予防され、ひいてはこれらの型に関連した外陰癌及び陰癌の発生が予防される。（3）ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変の発生率が大幅に低下する。

一般集団における効果

MITT-3解析対象集団における V501の効果は、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団で認められた有効性よりも低かった。これは、Day 1時点で既に感染が認められ、それによる病変が存在していたためである。それにもかかわらず、MITT-3解析対象集団においても、V501を接種した結果、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率は大幅に低下した。複合評価項目に含まれる病態それぞれについて、発生率低下が認められた。

また、ワクチンに含まれる各 HPV 型によって引き起こされる病変それぞれについても低下が認められた。

総合すると、約3年間にわたる観察期間中に、プラセボ群の3.9%において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が少なくとも1例認められた。

MITT-3解析対象集団における HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対する V501の効果について、海外初回申請で示した解析と比較すると、今回の解析では V501の効果が増大した。このような増大が認められたのは、今回の解析では追加の追跡調査中に MITT-3解析対象集団で認められたイベント発生例を含めたが、その大体数は新たに発生した HPV 6型、11型、16型及び18型感染によって引き起こされたものであったためである。V501は、このような感染に対して、高い予防効果を示した。

[図2.7.3H: 1]には、MITT-3解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変が発生するまでの時間についての解析結果を示す。プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が経時的に上昇した。ワクチンに含まれる HPV型に感染した被験者において、Day 1からMonth 6の間に、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の有病例及び性器周辺部病変発生例が検出されている（この期間中は、イベント発生までの時間の曲線が両群で重なる）。6ヵ月目以降は、これらの線が分岐する。V501群では、少数のイベントが認められるのみであるが、プラセボ群では、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生が持続する。

以上のデータを合わせて考えると、思春期後期から成人期初期の女性の一般集団に V501を接種することによって、次の発生率が低下することが示された。（1）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変。（2）HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3（したがって、これらの HPV 型によって引き起こされる外陰癌及び陰癌の発生リスクが低下する）。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 9 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－試験別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)
(海外初回申請の[表2.7.3F: 6]の更新版)

解析対象集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
3試験併合	7,899	2	19,330.3	0.0	7,900	189	19,163.8	1.0	99.0	(96.2, 99.9)
007試験	235	0	566.9	0.0	233	3	561.7	0.5	100.0	(-139.8, 100.0)
013試験	2,261	0	5,545.6	0.0	2,279	60	5,539.8	1.1	100.0	(93.7, 100.0)
015試験	5,403	2	13,217.8	0.0	5,388	126	13,062.4	1.0	98.4	(94.2, 99.8)
MITT-2解析対象集団										
3試験併合	8,760	11	25,221.4	0.0	8,787	260	25,078.5	1.0	95.8	(92.3, 97.9)
007試験	265	0	725.9	0.0	261	4	713.0	0.6	100.0	(-48.8, 100.0)
013試験	2,620	4	7,496.2	0.1	2,628	81	7,448.0	1.1	95.1	(86.9, 98.7)
015試験	5,875	7	16,999.2	0.0	5,898	175	16,917.5	1.0	96.0	(91.6, 98.4)
MITT-3解析対象集団										
3試験併合	8,954	72	25,637.0	0.3	8,964	319	25,446.7	1.3	77.6	(71.0, 82.9)
007試験	267	0	731.6	0.0	267	4	728.5	0.5	100.0	(-50.8, 100.0)
013試験	2,671	27	7,594.8	0.4	2,668	102	7,504.9	1.4	73.8	(59.7, 83.6)
015試験	6,016	45	17,310.5	0.3	6,029	213	17,213.3	1.2	79.0	(70.9, 85.1)

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その1)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
性器周辺部病変	7,899	2	19,330.3	0.0	7,900	189	19,163.8	1.0	99.0	(96.2, 99.9)
尖圭コンジローマ	7,899	2	19,330.3	0.0	7,900	160	19,193.7	0.8	98.8	(95.4, 99.9)
外陰コンジローマ	7,899	2	19,330.3	0.0	7,900	155	19,200.6	0.8	98.7	(95.3, 99.8)
膣コンジローマ	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	15	19,312.9	0.1	100.0	(72.1, 100.0)
VIN 1又はVaIN 1	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	23	19,303.1	0.1	100.0	(82.6, 100.0)
VIN 1	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	15	19,313.0	0.1	100.0	(72.1, 100.0)
VaIN 1	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	8	19,317.9	0.0	100.0	(41.5, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	19	19,311.0	0.1	100.0	(78.6, 100.0)
VIN 2/3	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	11	19,316.3	0.1	100.0	(60.2, 100.0)
VaIN 2/3	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	8	19,322.4	0.0	100.0	(41.4, 100.0)
外陰癌、膣癌	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	0	19,327.8	0.0	NA	NA
外陰癌	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	0	19,327.8	0.0	NA	NA
膣癌	7,899	0	19,333.2	0.0	7,900	0	19,327.8	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その2)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
性器周辺部病変	8,760	11	25,221.4	0.0	8,787	260	25,078.5	1.0	95.8	(92.3, 97.9)
尖圭コンジローマ	8,760	10	25,221.4	0.0	8,787	215	25,136.2	0.9	95.4	(91.3, 97.8)
外陰コンジローマ	8,760	8	25,225.6	0.0	8,787	205	25,154.2	0.8	96.1	(92.2, 98.3)
膣コンジローマ	8,760	2	25,236.2	0.0	8,787	22	25,325.9	0.1	90.9	(62.9, 99.0)
VIN 1又はVaIN 1	8,760	2	25,236.8	0.0	8,787	33	25,314.5	0.1	93.9	(76.2, 99.3)
VIN 1	8,760	2	25,236.8	0.0	8,787	19	25,334.9	0.1	89.4	(56.2, 98.8)
VaIN 1	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	14	25,336.4	0.1	100.0	(69.7, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	8,760	1	25,240.4	0.0	8,787	32	25,319.7	0.1	96.9	(81.2, 99.9)
VIN 2/3	8,760	1	25,240.4	0.0	8,787	22	25,327.9	0.1	95.4	(71.8, 99.9)
VaIN 2/3	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	10	25,348.6	0.0	100.0	(55.2, 100.0)
外陰癌、膣癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA
外陰癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA
膣癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 10 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その3)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,954	72	25,637.0	0.3	8,964	319	25,446.7	1.3	77.6	(71.0, 82.9)
尖圭コンジローマ	8,954	61	25,660.3	0.2	8,964	266	25,522.0	1.0	77.2	(69.8, 83.0)
外陰コンジローマ	8,954	56	25,672.4	0.2	8,964	254	25,542.2	1.0	78.1	(70.6, 83.9)
膣コンジローマ	8,954	5	25,774.6	0.0	8,964	26	25,814.4	0.1	80.7	(49.0, 94.2)
VIN 1又は VaIN 1	8,954	12	25,762.9	0.0	8,964	43	25,789.0	0.2	72.1	(46.1, 86.6)
VIN 1	8,954	8	25,772.7	0.0	8,964	25	25,816.4	0.1	67.9	(26.7, 87.5)
VaIN 1	8,954	4	25,776.9	0.0	8,964	18	25,822.3	0.1	77.7	(32.4, 94.5)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	8,954	9	25,771.4	0.0	8,964	36	25,802.9	0.1	75.0	(47.0, 89.4)
VIN 2/3	8,954	8	25,773.2	0.0	8,964	25	25,813.7	0.1	67.9	(26.7, 87.5)
VaIN 2/3	8,954	2	25,782.9	0.0	8,964	12	25,837.3	0.0	83.3	(25.0, 98.2)
外陰癌、膣癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
外陰癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
膣癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数） NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 11 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－HPV 型別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

解析対象集団 HPV型に関連した性器周辺 部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
HPV 6 型	6,931	2	16,971.8	0.0	6,854	147	16,653.7	0.9	98.7	(95.1, 99.8)
HPV 11型	6,931	0	16,974.7	0.0	6,854	30	16,747.2	0.2	100.0	(87.1, 100.0)
HPV 16型	6,653	0	16,305.8	0.0	6,465	34	15,804.7	0.2	100.0	(88.9, 100.0)
HPV 18型	7,413	0	18,144.0	0.0	7,341	12	17,953.1	0.1	100.0	(64.4, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
HPV 6型	7,769	8	22,398.1	0.0	7,788	192	22,298.5	0.9	95.9	(91.7, 98.2)
HPV 11型	7,769	1	22,411.2	0.0	7,788	44	22,433.9	0.2	97.7	(86.6, 99.9)
HPV 16型	7,443	2	21,466.7	0.0	7,444	54	21,445.7	0.3	96.3	(86.0, 99.6)
HPV 18型	8,272	0	23,851.9	0.0	8,312	23	23,958.7	0.1	100.0	(82.5, 100.0)
MITT-3解析対象集団										
HPV 6型	8,954	58	25,668.2	0.2	8,964	244	25,547.9	1.0	76.3	(68.4, 82.5)
HPV 11型	8,954	4	25,776.6	0.0	8,964	48	25,788.3	0.2	91.7	(77.2, 97.8)
HPV 16型	8,954	12	25,761.2	0.0	8,964	64	25,765.1	0.2	81.2	(64.9, 90.8)
HPV 18型	8,954	2	25,781.5	0.0	8,964	26	25,815.4	0.1	92.3	(69.2, 99.1)
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に現れる含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数） CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

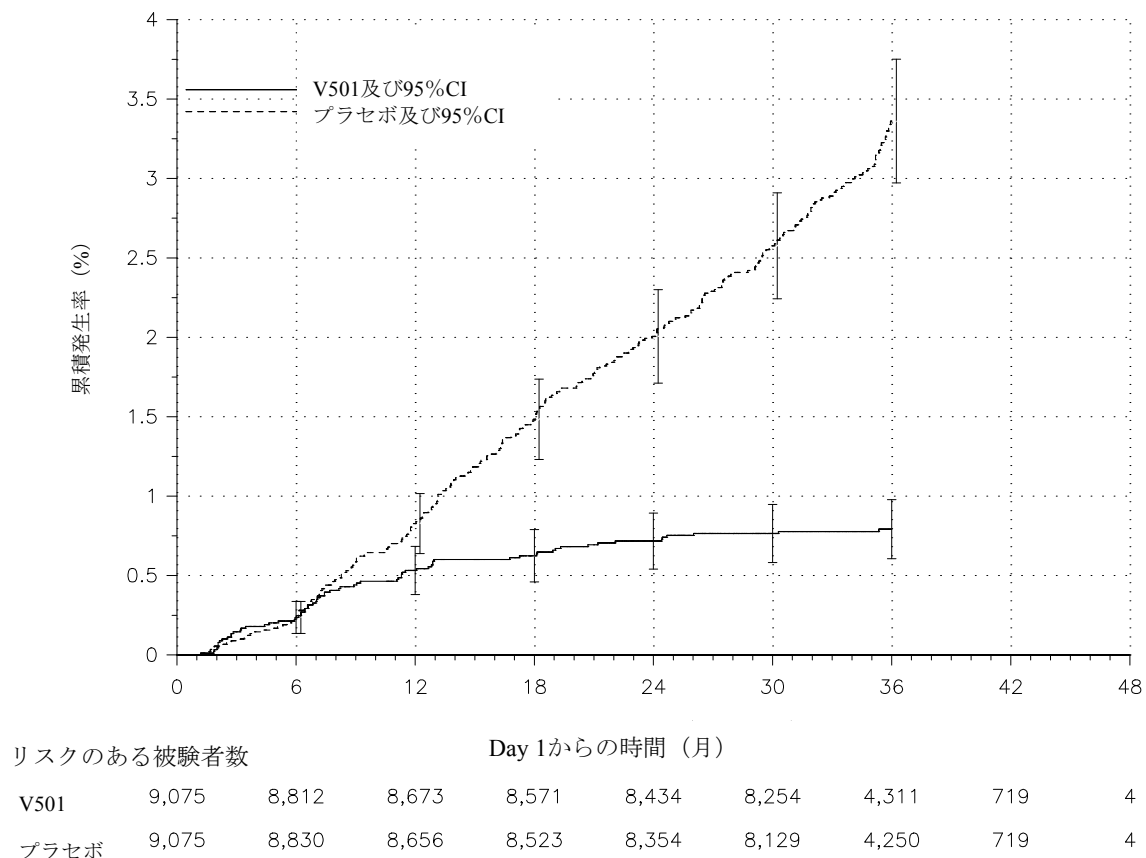
2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 12 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部評価項目における
海外初回申請時と海外適応拡大申請時の予防効果の比較（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）

解析対象集団	海外初回申請時の予防効果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、更新した海外適応拡大申請時の予防効果			
	イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
	V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変										
PPE 解析対象集団	1	113	99.1%	(95.0%, 100.0%)	1	76	2	189	99.0%	(96.2%, 99.9%)
MITT-2解析対象集団	9	174	94.8%	(90.0%, 97.7%)	2	86	11	260	95.8%	(92.3%, 97.9%)
MITT-3解析対象集団	68	229	70.4%	(61.0%, 77.7%)	4	90	72	319	77.6%	(71.0%, 82.9%)
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT=Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変



HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、CI=信頼区間
[資料5.3.5.3.10: R2053]

図2.7.3H: 1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変発生までの時間の解析
（007試験、013試験及び015試験併合解析－MITT-3解析対象集団）

3.2.2 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果

007試験、013試験及び015試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団について解析したHPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果を[表2.7.3H: 13]に示す。007試験、013試験及び015試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団について解析したHPV 16型及び18型に関連したVIN 2/3に対する予防効果を[付録2.7.3H: 5]に示す。007試験、013試験及び015試験を併合して、PPE解析対象集団及びMITT解析対象集団において解析したHPV 16型及び18型に関連したVaIN 2/3に対する予防効果を[付録2.7.3H: 6]に示す。[表2.7.3H: 14]には、海外初回申請で示したV501の有効性と、今回の海外適応拡大申請で示したV501の有効性との比較を示す。

予防効果

PPE 解析対象集団の V501群では、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発現した症例は認められなかった。MITT-2解析対象集団では、V501群において、HPV 16型に関連した尖圭コンジローマを発現した症例が1例認められた（海外初回申請時に報告済み）。

これに加えて、V501群において、HPV 16型に関連した VIN 2/3を発現した症例が1例認められた[資料5.3.5.1.6: R2048]。012試験に参加した割付番号 32024の被験者は、プエルトリコ出身の18歳のヒスパニック系女性であり、Day 1時点で、検査した14種類の HPV 型がすべて陰性であった。この被験者は V501接種を2回受けており、1回目は Day 1 (20██年██月██日)、2回目は Month 2 (20██年██月██日) であった。この被験者が Month 3として来院したのは、2回目の投与から15ヵ月後 (20██年██月██日) であった。この時点で、この被験者の子宮頸部及び性器のスクラブ検体の両方から、HPV 16型及び31型が検出された。この被験者は、Month 6の V501の3回目接種を20██年██月██日に受けた。Month 7に採取したスクラブ検体においても、HPV 16型及び31型が陽性であった。この被験者は、Month 32及び Month 36に子宮頸部生検及び子宮頸管内搔爬 (ECC) を受けた。2つの ECC 標本は HPV 31型陽性であったが、子宮頸部生検4検体は、いずれも陰性であった。この被験者は、治験中央検査センターで診断された CIN 2に対して、Month 39に Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) を受けた。LEEP 施行のための来院時に、LEEP 前の生検検体の3検体中2検体、LEEP 四分円検体の4検体すべて及び ECC 検体で HPV 31型が検出された。この被験者は、Month 41に外陰生検を受けた。2本の生検検体が HPV 16型陽性であり、いずれも病理審査委員会によって VIN 2/3と診断された。すなわち、この被験者は HPV 16型及び31型に感染し、それぞれによって子宮頸部又は性器周辺部病変が引き起こされた。

今回の解析では、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3の発生率及び HPV 16型及び18型に関連した VaIN 2/3の発生率に関して、明らかな予防効果が認められた。

一般集団における効果 V501接種によって、HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生率が大幅に低下した。したがって、思春期後期から成人期初期の女性の一般集団に V501を接種することによって、次の発生率が大幅に低下することが示された。(1) HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変、(2) HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3 (ひいては HPV 16型及び18型に関連した外陰癌及び腔癌のリスクが低下する)。

今回の解析では、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3の発生率及び HPV16型及び18型に関連した VaIN 2/3の発生率が明らかに低下した。

まとめ 以上のデータを合わせて考えると、思春期後期から成人期初期の女性において、V501の予防的接種は以下の予防に極めて有効であることが示された。

- ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3の発生を予防する。したがって、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌を予防する。
- ・ HPV 16型及び HPV18型に関連した VaIN 2/3の発生を予防する。したがって、HPV16型及び18型に関連した腔癌を予防する。

また、思春期後期から成人期初期の女性の一般集団において、V501の接種は、以下の発生率の低減に極めて有効であった。

- ・ HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3を予防する。したがって、HPV16型及び18型に関連した外陰癌の発生リスクを低減させる。
- ・ HPV 16型及び18型に関連した VaIN 2/3を予防する。したがって、HPV16型及び18型に関連した腔癌の発生リスクを低減させる。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 13 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－病変重症度別－
（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）
（海外初回申請の[表2.7.3F: 7]の更新版）

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器周 辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
性器周辺部病変	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	45	18,899.9	0.2	100.0	(91.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	27	18,916.1	0.1	100.0	(85.4, 100.0)
外陰コンジローマ	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	26	18,917.9	0.1	100.0	(84.8, 100.0)
膣コンジローマ	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	1	18,941.2	0.0	100.0	(-3782.9, 100.0)
VIN 1 又は VaIN 1	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	7	18,934.8	0.0	100.0	(30.9, 100.0)
VIN 1	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	0	18,943.0	0.0	NA	NA
VaIN 1	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	7	18,934.8	0.0	100.0	(30.9, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	15	18,931.9	0.1	100.0	(72.3, 100.0)
VIN 2/3	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	8	18,937.2	0.0	100.0	(41.7, 100.0)
VaIN 2/3	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	7	18,937.7	0.0	100.0	(30.9, 100.0)
外陰癌、膣癌	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	0	18,943.0	0.0	NA	NA
外陰癌	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	0	18,943.0	0.0	NA	NA
膣癌	7,771	0	19,024.6	0.0	7,742	0	18,943.0	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 13 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－病変重症度別－
（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その2）
（海外初回申請の[表2.7.3F: 7]の更新版）

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器周 辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
性器周辺部病変	8,641	2	24,906.9	0.0	8,668	73	24,926.1	0.3	97.3	(89.7, 99.7)
尖圭コンジローマ	8,641	1	24,906.9	0.0	8,668	38	24,970.6	0.2	97.4	(84.4, 99.9)
外陰コンジローマ	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	33	24,982.0	0.1	100.0	(88.1, 100.0)
膣コンジローマ	8,641	1	24,906.9	0.0	8,668	5	25,005.7	0.0	79.9	(-79.4, 99.6)
VIN 1又はVaIN 1	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	14	24,997.5	0.1	100.0	(69.7, 100.0)
VIN 1	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	2	25,014.0	0.0	100.0	(-434.7, 100.0)
VaIN 1	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	12	25,000.6	0.0	100.0	(63.9, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	8,641	1	24,909.4	0.0	8,668	29	24,983.5	0.1	96.5	(79.1, 99.9)
VIN 2/3	8,641	1	24,909.4	0.0	8,668	20	24,991.7	0.1	95.0	(68.6, 99.9)
VaIN 2/3	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	9	25,008.8	0.0	100.0	(49.1, 100.0)
外陰癌、膣癌	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	0	25,017.0	0.0	NA	NA
外陰癌	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	0	25,017.0	0.0	NA	NA
膣癌	8,641	0	24,909.4	0.0	8,668	0	25,017.0	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 13 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－病変重症度別－
（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その3）
（海外初回申請の[表2.7.3F: 7]の更新版）

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器周 辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,954	14	25,755.9	0.1	8,964	86	25,735.3	0.3	83.7	(71.2, 91.5)
尖圭コンジローマ	8,954	4	25,776.8	0.0	8,964	45	25,791.1	0.2	91.1	(75.6, 97.7)
外陰コンジローマ	8,954	2	25,781.6	0.0	8,964	39	25,802.9	0.2	94.9	(80.2, 99.4)
膣コンジローマ	8,954	2	25,782.0	0.0	8,964	7	25,836.2	0.0	71.4	(-50.4, 97.1)
VIN 1 又は VaIN 1	8,954	3	25,778.7	0.0	8,964	19	25,820.6	0.1	84.2	(46.3, 97.0)
VIN 1	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	4	25,842.7	0.0	100.0	(-51.8, 100.0)
VaIN 1	8,954	3	25,778.7	0.0	8,964	15	25,827.6	0.1	80.0	(29.2, 96.3)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌	8,954	9	25,771.4	0.0	8,964	31	25,811.9	0.1	70.9	(37.4, 87.8)
VIN 2/3	8,954	8	25,773.2	0.0	8,964	21	25,822.8	0.1	61.8	(10.3, 85.4)
VaIN 2/3	8,954	2	25,782.9	0.0	8,964	11	25,837.3	0.0	81.8	(16.5, 98.0)
外陰癌、膣癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
外陰癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
膣癌	8,954	0	25,786.8	0.0	8,964	0	25,849.7	0.0	NA	NA
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数） NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT= Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍										

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 14 HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3における
海外初回申請と海外適応拡大申請時の予防効果の比較
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

解析対象集団	海外初回申請時の予防効果				追加の追跡データ結果		追加の追跡データを海外初回申請時のデータと併せ、更新した海外適応拡大申請時の予防効果			
	イベント発生例数		予防効果	95% CI	イベント発生例数		イベント発生例数		予防効果	95% CI
	V501群	プラセボ群			V501群	プラセボ群	V501群	プラセボ群		
HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3										
PPE 解析対象集団	0	10	100.0%	(55.5%, 100.0%)	0	5	0	15	100.0%	(72.3%, 100.0%)
MITT-2解析対象集団	0	24	100.0%	(83.3%, 100.0%)	1	5	1	29	96.5%	(79.1%, 99.9%)
MITT-3解析対象集団	8	26	69.1%	(29.8%, 87.9%)	1	5	9	31	70.9%	(37.4%, 87.8%)
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍										

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.31: R1345]、[資料5.3.5.1.33: R1443]、[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.3 HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率に対するV501の効果

すべての尖圭コンジローマ病変の約90%は、HPV 6型及び11型によって引き起こされる。HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率に対するV501の効果を評価するための解析を実施した[表2.7.3H: 15]。

予防効果

PPE 解析対象集団では、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに対する予防効果は98.7%（95%CI：95.4%, 99.8%）であった。V501群で認められた2例は、いずれも HPV 6型に関連したものであった[2.7.3C.2.3項]。MITT-2解析対象集団において、V501接種は、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生に高い予防効果を示した。

PPE 解析対象集団と MITT-2解析対象集団を比較したところ、MITT-2解析対象集団において HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマを発生した被験者は、PPE 解析対象集団よりも V501群において7例、プラセボ群において53例多かった。したがって、V501は、ワクチン接種期間中に、既に効果を発揮するという証拠が得られた。

要約すると、組入れ時にワクチンに含まれる HPV 型に感染していない思春期後期から成人期初期の女性に V501を予防的接種した場合、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率が大幅に低下することが明らかになった。

一般集団における効果 MITT-3解析対象集団における V501の効果は、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団で認められた有効性よりも低かった。これは、Day 1時点で既に感染が認められ、それによる疾患が存在していたためである。それにもかかわらず、MITT-3解析対象集団においても、V501を接種した結果、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率は大幅に低下した。HPV 6型及び11型によって引き起こされる疾患の減少が認められた。

以上のデータから、思春期後半から成人期初期の女性の一般集団に V501を接種することによって、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率が低下することが示された。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 15 HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに対する予防効果
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE解析対象集団										
尖圭コンジローマ	6,931	2	16,971.8	0.0	6,854	156	16,647.8	0.9	98.7	(95.4, 99.8)
HPV 6型に関連	6,931	2	16,971.8	0.0	6,854	135	16,666.1	0.8	98.5	(94.6, 99.8)
HPV 11型に関連	6,931	0	16,974.7	0.0	6,854	27	16,752.7	0.2	100.0	(85.6, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
尖圭コンジローマ	7,769	9	22,396.4	0.0	7,788	209	22,277.6	0.9	95.7	(91.7, 98.1)
HPV 6型に関連	7,769	8	22,398.1	0.0	7,788	178	22,314.3	0.8	95.5	(91.0, 98.1)
HPV 11型に関連	7,769	1	22,411.2	0.0	7,788	40	22,441.5	0.2	97.5	(85.2, 99.9)
MITT-3解析対象集団										
尖圭コンジローマ	8,954	60	25,662.8	0.2	8,964	259	25,532.1	1.0	77.0	(69.4, 82.9)
HPV 6型に関連	8,954	56	25,672.9	0.2	8,964	225	25,573.9	0.9	75.2	(66.6, 81.8)
HPV 11型に関連	8,954	4	25,776.6	0.0	8,964	44	25,796.8	0.2	90.9	(75.0, 97.6)
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数） CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT= Modified intention-to-treat										

[資料5.4: 457]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.4 感染評価項目（予防効果）

007試験では、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染に対する V501の有効性を Month 60まで評価した[資料5.3.5.1.2: R2047]。結果を[2.7.3C 2.2項]に示す。

3.2.5 ワクチンに含まれるHPV型の感染経験が免疫学的に確認された被験者における有効性

3.2.5.1 予防効果

ワクチンに含まれるHPV型のいずれか1種類に感染中の被験者又は感染歴がある被験者にV501を接種した場合、ワクチンに含まれる他のHPV型への感染によって引き起こされる疾患が予防されるか否かを評価する解析を行った。[表2.7.3H: 16]には、Day 1時点で少なくとも1種類のV501に含まれるHPV型についてPCR陽性又は血清抗体反応陽性であった被験者（MITT-2解析対象集団）を対象とした、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果の解析を示す。MITT-2解析対象集団において、Day 1時点で少なくとも1種類のワクチンに含まれるHPV型についてPCR陽性又は血清抗体反応陽性であった被験者における有効率は、93.8%（95%CI：80.7%, 98.8%）であった。V501群で認められた3例は、いずれもHPV 6型に関連したものであった（尖圭コンジローマ/VIN 1）。Day 1時点で陽性（PCR又は血清検査）であった被験者において、Day 1時点で未感染であったワクチンに含まれる他のHPV型による性器周辺部病変に対する予防効果が認められた。

[表2.7.3H: 17]には、Day 1時点で少なくとも1種類のワクチンに含まれるHPV型についてPCR陽性であった被験者を対象とした、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果の解析を示す。MITT-2解析対象集団において、Day 1時点で、少なくとも1種類のワクチンに含まれるHPV型についてPCR陽性であった被験者においても、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するワクチンの予防効果は高かった（93.5%、95%CI：74.2%, 99.2%）。Day 1時点でPCR陽性であった被験者において、Day 1時点で感染していなかったワクチンに含まれる他のHPV型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果が認められた。

3.2.5.2 治療効果

V501の接種が、ワクチン接種開始時に存在する感染の経過に影響を及ぼすか否かを検討するための解析を実施した。

[表2.7.3H: 18]には、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変についての解析をDay 1の血清状態及びPCR状態別並びに疾患重症度別に示す。[付録2.7.3H: 7]には、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するV501の効果についての解析をDay 1の血清状態及びPCR状態別及び試験別に示す。[付録2.7.3H: 8]には、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変についての解析をDay 1の血清状態及びPCR状態別及びHPV型別に示す。

血清抗体反応陰性及びPCR 陰性集団は、MITT-2予防効果評価対象集団である。1回目接種時点で、これらの被験者はワクチンに含まれる特定の HPV 型に曝露されていなかった。V501接種は、ワクチンに含まれる HPV 型への感染によって引き起こされた新たな疾患に対し、高い予防効果を示した。

血清抗体反応陰性及び PCR 陽性集団には、ワクチンに含まれる特定の HPV 型に曝露したが、感染に対する免疫応答が始まっていない被験者が含まれる。V501接種が、Day 1時点で存在していた感染の経過に影響を及ぼすという所見は得られていない。

血清抗体反応陽性及び PCR 陰性集団には、ある HPV 型に感染し、その感染に対する免疫応答が発現したが、Day 1の来院日以前にその感染が排除された被験者が含まれる。このような被験者では、感染が再発するリスクは低い。V501接種によってこのような再感染が予防されたが、イベント数が少なかったため、性器周辺部病変を引き起こすワクチンに含まれる HPV 型への再感染に対する V501の有効性について、最終的な結論を導き出すことはできなかった。

血清抗体反応陽性及び PCR 陽性集団には、ワクチンに含まれる HPV 型に感染し、感染に対する免疫応答が発現したにもかかわらず、感染が排除されなかった被験者が含まれる。V501接種が、Day 1時点で既存する感染経過に影響を及ぼすという所見は得られていない。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 16 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果
－Day 1にワクチンに含まれるHPV型の少なくとも一種に対しPCR陽性又は血清抗体反応陽性であったサブグループ－
（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団）（その1）

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生日数	観察人年	発生日率 (/100人年)	n	イベント 発生日数	観察人年	発生日率 (/100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変	2,246	3	6,428.3	0.0	2,242	48	6,382.7	0.8	93.8	(80.7, 98.8)
HPV型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	1,281	3	3,670.4	0.1	1,267	35	3,598.9	1.0	91.6	(73.3, 98.3)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	1,281	0	3,676.6	0.0	1,267	10	3,627.9	0.3	100.0	(56.0, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	960	0	2,741.0	0.0	922	5	2,649.9	0.2	100.0	(<0.0, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	1,769	0	5,076.2	0.0	1,779	3	5,096.2	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
病変別										
性器周辺部病変	2,246	3	6,428.3	0.0	2,242	48	6,382.7	0.8	93.8	(80.7, 98.8)
尖圭コンジローマ	2,246	3	6,428.3	0.0	2,242	45	6,388.2	0.7	93.4	(79.4, 98.7)
外陰コンジローマ	2,246	3	6,428.3	0.0	2,242	41	6,395.4	0.6	92.7	(77.2, 98.6)
膣コンジローマ	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	6	6,428.0	0.1	100.0	(15.2, 100.0)
VIN 1 又はVaIN 1	2,246	1	6,432.3	0.0	2,242	5	6,428.5	0.1	80.0	(<0.0, 99.6)
VIN 1	2,246	1	6,432.3	0.0	2,242	3	6,432.1	0.0	66.7	(<0.0, 99.4)
VaIN 1	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	2	6,432.8	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 2/3 又はVaIN 2/3	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	2	6,433.7	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 2/3	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	1	6,434.6	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)
VaIN 2/3	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	1	6,435.5	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 16 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

－Day 1にワクチンに含まれる HPV 型の少なくとも一種に対し PCR 陽性又は血清抗体反応陽性であったサブグループ－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団) (その2)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
外陰癌、陰癌	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	0	6,436.4	0.0	NA	NA
外陰癌	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	0	6,436.4	0.0	NA	NA
陰癌	2,246	0	6,434.5	0.0	2,242	0	6,436.4	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 17 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

－Day 1にワクチンに含まれる HPV 型の少なくとも一種に対し PCR 陽性であったサブグループ－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団）（その1）

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)		
HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した 性器周辺部病変	1,242	2	3,571.1	0.1	1,231	30	3,500.9	0.9	93.5	(74.2, 99.2)
HPV型別										
HPV 6型に関連した性器周辺部病変	745	2	2,154.1	0.1	741	20	2,103.0	1.0	90.2	(59.8, 98.9)
HPV 11型に関連した性器周辺部病変	745	0	2,158.0	0.0	741	7	2,120.9	0.3	100.0	(31.8, 100.0)
HPV 16型に関連した性器周辺部病変	450	0	1,286.6	0.0	445	5	1,282.1	0.4	100.0	(<0.0, 100.0)
HPV 18型に関連した性器周辺部病変	941	0	2,711.7	0.0	925	1	2,656.3	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)
病変別										
性器周辺部病変	1,242	2	3,571.1	0.1	1,231	30	3,500.9	0.9	93.5	(74.2, 99.2)
尖圭コンジローマ	1,242	2	3,571.1	0.1	1,231	27	3,506.5	0.8	92.7	(71.1, 99.2)
外陰コンジローマ	1,242	2	3,571.1	0.1	1,231	24	3,511.6	0.7	91.8	(67.0, 99.1)
膣コンジローマ	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	4	3,533.1	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 1又はVaIN 1	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	4	3,531.0	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 1	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	2	3,534.6	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
VaIN 1	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	2	3,534.7	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	2	3,535.6	0.1	100.0	(<0.0, 100.0)
VIN 2/3	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	1	3,536.5	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)
VaIN 2/3	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	1	3,537.4	0.0	100.0	(<0.0, 100.0)

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 17 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果
－Day 1にワクチンに含まれる HPV 型の少なくとも一種に対し PCR 陽性であったサブグループ－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団) (その2)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
外陰癌、膣癌	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	0	3,538.3	0.0	NA	NA
外陰癌	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	0	3,538.3	0.0	NA	NA
膣癌	1,242	0	3,575.0	0.0	1,231	0	3,538.3	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention-to-treat、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

—Day 1の血清状態及びPCR 状態並びに疾患重症度別—

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）

Day 1 の血清状態及びPCR状態	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)		
血清抗体反応陰性及びPCR陰性 (MITT-2解析対象集団) [†]										
性器周辺部病変	8,760	11	25,221.4	0.0	8,787	260	25,078.5	1.0	95.8	(92.3, 97.9)
尖圭コンジローマ	8,760	10	25,221.4	0.0	8,787	215	25,136.2	0.9	95.4	(91.3, 97.8)
外陰コンジローマ	8,760	8	25,225.6	0.0	8,787	205	25,154.2	0.8	96.1	(92.2, 98.3)
膣コンジローマ	8,760	2	25,236.2	0.0	8,787	22	25,325.9	0.1	90.9	(62.9, 99.0)
VIN 1又はVaIN 1	8,760	2	25,236.8	0.0	8,787	33	25,314.5	0.1	93.9	(76.2, 99.3)
VIN 1	8,760	2	25,236.8	0.0	8,787	19	25,334.9	0.1	89.4	(56.2, 98.8)
VaIN 1	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	14	25,336.4	0.1	100.0	(69.7, 100.0)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	8,760	1	25,240.4	0.0	8,787	32	25,319.7	0.1	96.9	(81.2, 99.9)
VIN 2/3	8,760	1	25,240.4	0.0	8,787	22	25,327.9	0.1	95.4	(71.8, 99.9)
VaIN 2/3	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	10	25,348.6	0.0	100.0	(55.2, 100.0)
外陰癌、膣癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA
外陰癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA
膣癌	8,760	0	25,240.4	0.0	8,787	0	25,356.8	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

－Day 1の血清状態及びPCR 状態並びに疾患重症度別－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その2）

Day 1 の血清状態及びPCR状態	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
血清抗体反応陰性及びPCR陽性										
性器周辺部病変	809	46	2,216.4	2.1	783	41	2,163.1	1.9	-9.5	(-71.1, 29.7)
尖圭コンジローマ	809	38	2,235.4	1.7	783	34	2,179.6	1.6	-9.0	(-78.5, 33.2)
外陰コンジローマ	809	35	2,243.4	1.6	783	32	2,183.0	1.5	-6.4	(-77.6, 36.0)
膣コンジローマ	809	3	2,306.6	0.1	783	4	2,249.1	0.2	26.9	(-332.3, 89.3)
VIN 1又はVaIN 1	809	8	2,297.6	0.3	783	7	2,241.6	0.3	-11.5	(-261.2, 64.7)
VIN 1	809	4	2,307.4	0.2	783	3	2,248.6	0.1	-29.9	(-787.0, 78.0)
VaIN 1	809	4	2,304.7	0.2	783	4	2,247.7	0.2	2.5	(-423.6, 81.8)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	809	6	2,303.4	0.3	783	3	2,246.6	0.1	-95.1	(-1105.5, 58.3)
VIN 2/3	809	5	2,305.2	0.2	783	2	2,249.2	0.1	-143.9	(-2461.5, 60.1)
VaIN 2/3	809	2	2,310.7	0.1	783	1	2,252.1	0.0	-94.9	(-11400.5, 89.9)
外陰癌、膣癌	809	0	2,314.5	0.0	783	0	2,254.7	0.0	NA	NA
外陰癌	809	0	2,314.5	0.0	783	0	2,254.7	0.0	NA	NA
膣癌	809	0	2,314.5	0.0	783	0	2,254.7	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

—Day 1の血清状態及びPCR 状態並びに疾患重症度別—

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その3）

Day 1 の血清状態及びPCR状態	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
血清抗体反応陽性及びPCR陰性 [§]										
性器周辺部病変	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	5	3,721.0	0.1	100.0	(-13.3, 100.0)
尖圭コンジローマ	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	5	3,721.0	0.1	100.0	(-13.3, 100.0)
外陰コンジローマ	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	5	3,721.0	0.1	100.0	(-13.3, 100.0)
膣コンジローマ	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VIN 1又はVaIN 1	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VIN 1	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VaIN 1	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VIN 2/3又はVaIN 2/3	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VIN 2/3	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
VaIN 2/3	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
外陰癌、膣癌	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
外陰癌	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA
膣癌	1,267	0	3,584.5	0.0	1,301	0	3,728.2	0.0	NA	NA

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 18 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

—Day 1 の血清状態及び PCR 状態並びに疾患重症度別—

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その4）

Day 1 の血清状態及びPCR状態	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
血清抗体反応陽性及びPCR陽性 [†]	574	14	1,638.0	0.9	589	16	1,644.6	1.0	12.1	(-92.1, 60.3)
性器周辺部病変	574	12	1,642.2	0.7	589	13	1,648.0	0.8	7.4	(-120.2, 61.4)
尖圭コンジローマ	574	12	1,642.2	0.7	589	12	1,648.5	0.7	-0.4	(-144.3, 58.8)
外陰コンジローマ	574	0	1,669.4	0.0	589	1	1,675.9	0.1	100.0	(-3815.1, 100.0)
膣コンジローマ	574	1	1,668.5	0.1	589	3	1,671.7	0.2	66.6	(-316.0, 99.4)
VIN 1又はVaIN 1	574	1	1,668.5	0.1	589	3	1,671.7	0.2	66.6	(-316.0, 99.4)
VIN 1	574	0	1,669.4	0.0	589	0	1,676.4	0.0	NA	NA
VaIN 1	574	2	1,665.2	0.1	589	1	1,674.7	0.1	-101.2	(-11767.4, 89.5)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	574	2	1,665.2	0.1	589	1	1,674.8	0.1	-101.2	(-11767.9, 89.5)
VIN 2/3	574	0	1,669.4	0.0	589	1	1,674.7	0.1	100.0	(-3812.5, 100.0)
VaIN 2/3	574	0	1,669.4	0.0	589	0	1,676.4	0.0	NA	NA
外陰癌、膣癌	574	0	1,669.4	0.0	589	0	1,676.4	0.0	NA	NA
外陰癌	574	0	1,669.4	0.0	589	0	1,676.4	0.0	NA	NA
膣癌	574	0	1,669.4	0.0	589	0	1,676.4	0.0	NA	NA

[†]1回以上の接種を受け、Day 1にワクチンに含まれる当該HPV型の血清抗体反応陰性及びPCR陰性であったすべての被験者が含まれる。イベントのカウントはDay 1から30日後に開始された。
[‡]1回以上の接種を受け、Day 1にワクチンに含まれる当該 HPV 型の血清抗体反応陰性及び PCR 陽性であったすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。
[§]1回以上の接種を受け、Day 1にワクチンに含まれる当該 HPV 型の血清抗体反応陽性及び PCR 陰性であったすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。
^{||}1回以上の接種を受け、Day 1にワクチンに含まれる当該 HPV 型の血清抗体反応陽性及び PCR 陽性であったすべての被験者が含まれる。イベントのカウントは Day 1から30日後に開始された。
 被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
 n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
 NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、PCR=ポリメラーゼ連鎖反応、 VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3.2.6 外陰癌及び腔癌並びに前癌病変の全リスクに対するV501の有効性

3.2.6.1 概括

HPV ワクチンの予防接種が、HPV 関連疾患（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による疾患）の総発生率に及ぼす効果から、このワクチンの公衆衛生上の効果を測定する。HPV に関連した性器周辺部病変については、外陰癌及びその高度前癌病変である VIN 2/3、腔癌及びその高度前癌病変である VaIN 2/3、並びに尖圭コンジローマの総発生率に及ぼす HPV ワクチンの影響から、このワクチンの公衆衛生上のベネフィットを測定する。このような解析は、ワクチン接種によって個々の被験者における癌、又は前癌病変（外観を損ない、疼痛を伴う治療が必要とされるが、多くの場合は無効）のリスクが低減されるか否かという問題に対応するものであるため、医師及びワクチンの適応集団においても重要である。

公衆衛生又はワクチン接種実施の観点から、このような HPV ワクチン予防接種から得られる利益が最も大きいのは、次の2集団である。

－性経験のない思春期前～思春期女性 性経験のない女性は、HPV に感染していない可能性が非常に高い。自然経過の研究から、HPV に感染するリスクが最も高い期間は、性的初体験後、最初の5年間であると考えられる[資料5.4: 110]、[資料5.4: 111]。これら2つの事実を合わせて考えると、性的初体験の直前に V501を接種することによって、HPV に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変の総発生率が最も大きく低下するはずである。

－16～26歳女性の一般集団 このような女性の大多数は、性的初体験を済ませている可能性が高く、深刻な HPV 感染リスクに曝されている。これらの被験者の一部は、既に、ワクチンに含まれるいずれかの HPV 型に感染している可能性があるが、ワクチンに含まれる他の HPV 型に感染するリスク及びそれに関連した疾患のリスクは依然として残っている。

若年で、性体験がない（そして恐らく HPV に感染していない）思春期女性では、性行動に関するデータの収集が難しいため、この集団における HPV ワクチンの有効性を評価することは不可能である。米国本社では、この集団におけるワクチンの効果を概算するため、組入れ時に一連の高リスク HPV 型のうち少なくとも1種類が陰性であった被験者、又は Pap テスト陰性であった被験者を HPV に感染していない若年女性の集団として定義し、あらかじめ定めた有効性解析を実施した。

海外初回申請では、ワクチンに含まれない高リスク HPV 型に関する分析データが得られていなかったため、ワクチンに含まれない HPV 型に関連した疾患の罹患率については、概要を示すことしかできなかった。今回、ワクチンに含まれない高リスク HPV 型に関する分析データが得られたため、013試験及び015試験における Day 1の罹患例が正確に分類された。したがって、HPV に感染していない女性における V501の効果をより正確に概算することができる。

留意すべき点として、性的に活動的な成人期初期の女性集団の約半数は、この HPV に感染していない集団の基準に当てはまる（これらは、この集団において、性活動性が低い集団に含まれる女性と考えられる）。したがって、この一般的な HPV に感染していない集団は、性経験のない思春期女性とともに、性的に活動的な若年女性のうち、性交渉相手が少ない女性又は最近性的初体験をした女性の集団も反映するものである。

3.2.6.2 解析対象集団

これらの解析において評価項目であるイベントを発生した症例とは、1つの生検検体又は根治療法標本についての病理審査委員会のコンセンサス診断が、尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、外陰癌、VaIN 1/2/3又は陰癌であった場合とした。

ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による性器周辺部病変への予防効果を解析する際には、2つの MITT 解析対象集団を用いた。

MITT-2解析対象集団 この集団には、少なくとも1回のワクチン接種を受け、1回目接種1ヵ月後に追跡調査のために1回以上来院した被験者のうち、次に当てはまる被験者を含めた。

- ・ ワクチンに含まれる特定の HPV 型について、Day 1時点で血清抗体反応陰性及び PCR 陰性であった（HPV 6型、11型、16型及び18型による症例）、又は
- ・ ワクチンに含まれる特定の高リスク HPV 型について、Day 1時点で PCR 陰性であった[PCR 検査を実施したワクチンに含まれない高リスク HPV 型（HPV 31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）による症例]、又は
- ・ Day 1の Pap テスト結果が陰性であった（検査が実施可能であった全14種類のワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型すべてが陰性であった症例）。

Restricted MITT-2（RMITT-2）解析対象集団 この集団には、少なくとも1回のワクチン接種を受け、1回目接種1ヵ月後に追跡調査のために1回以上来院した被験者のうち、次に当てはまる被験者を含めた。

- ・ V501に含まれるすべての HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）について、Day 1時点で血清抗体反応陰性及び PCR 陰性で、かつ
- ・ Day 1時点で、PCR テストが可能であったすべてのワクチンに含まれない高リスク HPV 型（31型、33型、35型、39型、45型、51型、52型、56型、58型及び59型）が PCR 陰性で、かつ
- ・ Day 1の Pap テストの結果が陰性であった。

すべての性器 HPV 型（特に、高リスク HPV 型）について PCR 検査が可能であったわけではない。したがって、性器周辺部病変の症例の中には、検査した14種類の HPV 型のいずれも検出されなかった症例もあった。このような症例は「イベント発生例」とみなした。したがって、Day 1の Pap テストが陰性であった場合には、MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団に含めることを可能とした。すなわち、検査を実施できなかった HPV 型については、ベースラインにおける HPV 状態の代替として、Pap テストを用いた。海外初回申請で述べたように、Pap テストは、HPV 感染の検出法としては不完全である。したがって、このような症例を含める解析は、保守的な解析である（ワクチンの有効性が低下する方向のバイアスが生じる）[資料5.4: 204]。

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、評価項目であるイベントの発生例としてカウントした症例の例を示す。

- ・ Day 1時点で、血清検査及び PCR で HPV 16型陰性であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が PCR で HPV 16型陽性であり、かつ病理審査委員会の診断で VIN 2/3陽性であった場合

- ・ Day 1時点で、PCR で HPV 31型陰性であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が PCR で HPV 31型陽性であり、かつ病理審査委員会の診断で VaIN 2/3陽性であった場合
- ・ Day 1時点で、Pap テストで陰性であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が、検査した14種類の HPV 型すべてについて陰性であり、かつ病理審査委員会の診断で尖圭コンジローマ陽性であった場合

MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団において、評価項目であるイベントの発生例としてカウントしなかった症例の例を示す。

- ・ Day 1時点で、HPV 16型に対して血清抗体反応陽性であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が PCR で HPV 16型陽性であり、かつ病理審査委員会の診断で VIN 2/3陽性であった場合
- ・ Day 1時点で、PCR で HPV 31型陽性であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が PCR で HPV 31型陽性であり、かつ病理審査委員会の診断で VaIN 2/3陽性であった場合
- ・ Day 1時点で、Pap テストの結果が軽度扁平上皮内病変（LSIL）であった被験者において、生検検体又は根治療法標本が、検査した14種類の HPV 型すべてについて陰性であり、かつ病理審査委員会の診断で尖圭コンジローマ陽性であった場合

集団における効果は MITT-3解析対象集団において検討した。この集団には、次の被験者を組み入れた。(1) 少なくとも1回のワクチン接種を受けた被験者、かつ (2) 1回目接種1ヵ月後に追跡調査のために1回以上来院した被験者。主要解析の対象集団と比較して、MITT-3解析対象集団では、Day 1時点で既にワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型に感染していた被験者が組み入れられている。

3.2.6.3 性器周辺部病変（ワクチンに含まれる及びワクチンに含まれないHPV型による疾患）に対する有効性

[表2.7.3H: 19]に、あらゆるHPV型による性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果を試験別に示す。[表2.7.3H: 20]、[表2.7.3H: 21]及び[表2.7.3H: 22]には、それぞれMITT-2解析対象集団、RMITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団について、あらゆるHPV型による性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果を疾患の重症度別に示す。[図2.7.3H: 2]及び[図2.7.3H: 3]には、それぞれRMITT-2解析対象集団及びMITT-3解析対象集団について、ワクチンに含まれる又は含まれないHPV型による性器周辺部病変が発生するまでの時間のグラフを示す。

[付録2.7.3H: 9]に、あらゆる HPV 型による VIN 2/3の発生率に対する V501の効果を試験別に示す。[付録2.7.3H: 10]には、あらゆる HPV 型による VaIN 2/3の発生率に対する V501の効果を試験別に示す。

予防効果 MITT-2解析対象集団及び RMITT-2解析対象集団のいずれにおいても、V501接種によって、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による性器周辺部病変の発生率が大幅に低下した。

MITT-2解析対象集団と比較して、RMITT-2解析対象集団における有効性が高かったのは、

RMITT-2解析対象集団には、Day 1時点で、検査した14種類の HPV 型すべてが陰性であり、Papテスト結果が正常であった被験者のみを組み入れたのに対し、MITT-2解析対象集団には、検査した HPV 型のうち少なくとも1種類が陰性であった被験者をすべて組み入れたという事実を反映していると考えられる。より制約が厳しい RMITT-2解析対象集団の組入れ基準では、MITT-2解析対象集団と比較して、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型のいずれについても感染の可能性が低い女性の集団が特定される。

Papテストは、PCR検査を実施できなかったHPV型に関して、ベースラインにおけるHPV感染状態を示す代替手段として用いたが、HPV感染被験者を特定する上では、Papテストは十分ではない。そのため、Day 1時点でHPVに感染していた被験者が、この解析に組み入れられた可能性がある。[図2.7.3H: 2]では、RMITT-2解析対象集団の解析に、そのような未同定の症例が組み入れられた影響がみられる。追跡調査の初期には、ワクチンに含まれる又は含まれないHPV型による性器周辺部病変の発生率は、ワクチン群とプラセボ群の間で同程度であり、これは、Papテストの感度が低いために検出されなかったHPV感染例が組み入れられたことによって、ワクチンの効果がマスクされたためと考えられる。それ以降の症例は、主に新規発生例であったため、ワクチンの有効性がより顕著になった。

軽度異形成病変及び高度異形成病変のいずれに対しても、効果が認められた。

一般集団における効果 V501接種によって、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型による性器周辺部病変の発生率がプラセボと比較して大幅に低下した。軽度及び高度病変のいずれも、発生率の低下が認められた。

MITT-3解析対象集団で認められた低下は、予防効果評価集団よりも小さかった。これはワクチン接種開始の時点で既にHPVに感染していた被験者が含まれるためである。[図2.7.3H: 3]に示すように、追跡調査期間の初期には、ワクチンの効果を示す所見はほとんど認められなかった。この期間は、既存のHPV感染（V501接種の影響を受けないと考えられる感染）による性器周辺部病変が発生する可能性が非常に高い時期である。その後、V501群では、プラセボ群と比較して性器周辺部病変の発生率が大幅に低下し、ワクチンの効果が示された。

まとめ 16～26歳の女性に V501の予防的接種を実施した場合、ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされる HPV 関連の性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN 2/3及びVaIN 2/3など）の発生率を低下させる高い効果が認められた。同様に、16～26歳の一般集団に V501を接種した場合、その一部はワクチン接種開始時点で既に HPV に関連していたにもかかわらず、HPV に関連した性器周辺部病変の発生率を低下させる高い効果が認められた。低下が認められたのは、尖圭コンジローマの発生率及び VIN 2/3又は VaIN 2/3の複合評価項目であった（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によって引き起こされた疾患）。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請一性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 19 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果一試験別一
(013試験及び015試験の併合解析結果)

解析対象集団	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (/100人年)		
MITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による性器 周辺部病変	8,667	120	24,845.4	0.5	8,680	342	24,679.5	1.4	65.2	(57.0, 71.9)
013試験	2,666	68	7,554.3	0.9	2,663	127	7,477.7	1.7	47.0	(28.3, 61.1)
015試験	6,001	52	17,291.1	0.3	6,017	215	17,201.8	1.2	75.9	(67.3, 82.6)
RMITT-2解析対象集団										
あらゆるHPV型による性器 周辺部病変	4,688	49	13,526.8	0.4	4,732	189	13,521.3	1.4	74.1	(64.4, 81.5)
013試験	1,461	35	4,169.6	0.8	1,471	69	4,152.0	1.7	49.5	(23.1, 67.4)
015試験	3,227	14	9,357.2	0.1	3,261	120	9,369.2	1.3	88.3	(79.6, 93.8)
MITT-3解析対象集団										
あらゆるHPV型による性器 周辺部病変	8,687	213	24,692.1	0.9	8,697	415	24,563.2	1.7	49.0	(39.7, 57.0)
013試験	2,671	104	7,488.2	1.4	2,668	157	7,416.2	2.1	34.4	(15.4, 49.3)
015試験	6,016	109	17,203.8	0.6	6,029	258	17,147.0	1.5	57.9	(47.1, 66.7)
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。 NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT= Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 20 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(013試験及び015試験の併合解析結果－MITT-2解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による性器周 辺部病変	8,667	120	24,845.4	0.5	8,680	342	24,679.5	1.4	65.1	(57.0, 71.9)
尖圭コンジローマ	8,667	57	24,923.2	0.2	8,680	254	24,800.7	1.0	77.7	(70.1, 83.5)
外陰コンジローマ	8,667	54	24,927.4	0.2	8,680	239	24,824.5	1.0	77.5	(69.7, 83.6)
膣コンジローマ	8,667	4	24,994.7	0.0	8,680	27	25,034.9	0.1	85.2	(57.4, 96.2)
VIN 1又はVaIN 1	8,667	54	24,927.5	0.2	8,680	83	24,961.4	0.3	34.9	(7.1, 54.6)
VIN 1	8,667	17	24,973.1	0.1	8,680	31	25,031.8	0.1	45.0	(-2.4, 71.5)
VaIN 1	8,667	37	24,955.6	0.1	8,680	52	25,001.3	0.2	28.7	(-10.8, 54.5)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	8,667	19	24,982.3	0.1	8,680	47	25,015.7	0.2	59.5	(29.7, 77.6)
VIN 2/3	8,667	8	24,991.6	0.0	8,680	29	25,032.9	0.1	72.4	(38.0, 89.1)
VaIN 2/3	8,667	11	24,991.9	0.0	8,680	18	25,054.5	0.1	38.7	(-37.0, 73.9)
外陰癌、膣癌	8,667	1	25,000.3	0.0	8,680	0	25,071.8	0.0	NA	NA
外陰癌	8,667	1	25,000.3	0.0	8,680	0	25,071.8	0.0	NA	NA
膣癌	8,667	0	25,001.3	0.0	8,680	0	25,071.8	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 21 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(013試験及び015試験の併合解析結果－RMITT-2解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による性器周 辺部病変	4,688	49	13,526.8	0.4	4,732	189	13,521.3	1.4	74.1	(64.4, 81.5)
尖圭コンジローマ	4,688	26	13,546.1	0.2	4,732	144	13,577.4	1.1	81.9	(72.4, 88.6)
外陰コンジローマ	4,688	24	13,550.4	0.2	4,732	136	13,587.8	1.0	82.3	(72.5, 89.0)
膣コンジローマ	4,688	2	13,578.3	0.0	4,732	15	13,704.0	0.1	86.5	(42.1, 98.5)
VIN 1又はVaIN 1	4,688	19	13,560.8	0.1	4,732	44	13,668.8	0.3	56.5	(23.9, 76.0)
VIN 1	4,688	4	13,576.9	0.0	4,732	14	13,703.5	0.1	71.2	(8.2, 93.1)
VaIN 1	4,688	15	13,566.5	0.1	4,732	30	13,685.3	0.2	49.6	(3.3, 74.8)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	4,688	6	13,582.0	0.0	4,732	25	13,692.9	0.2	75.8	(39.6, 91.9)
VIN 2/3	4,688	2	13,582.6	0.0	4,732	16	13,699.6	0.1	87.4	(46.4, 98.6)
VaIN 2/3	4,688	4	13,582.0	0.0	4,732	9	13,713.4	0.1	55.1	(-60.8, 89.9)
外陰癌、膣癌	4,688	1	13,581.6	0.0	4,732	0	13,720.0	0.0	NA	NA
外陰癌	4,688	1	13,581.6	0.0	4,732	0	13,720.0	0.0	NA	NA
膣癌	4,688	0	13,582.6	0.0	4,732	0	13,720.0	0.0	NA	NA

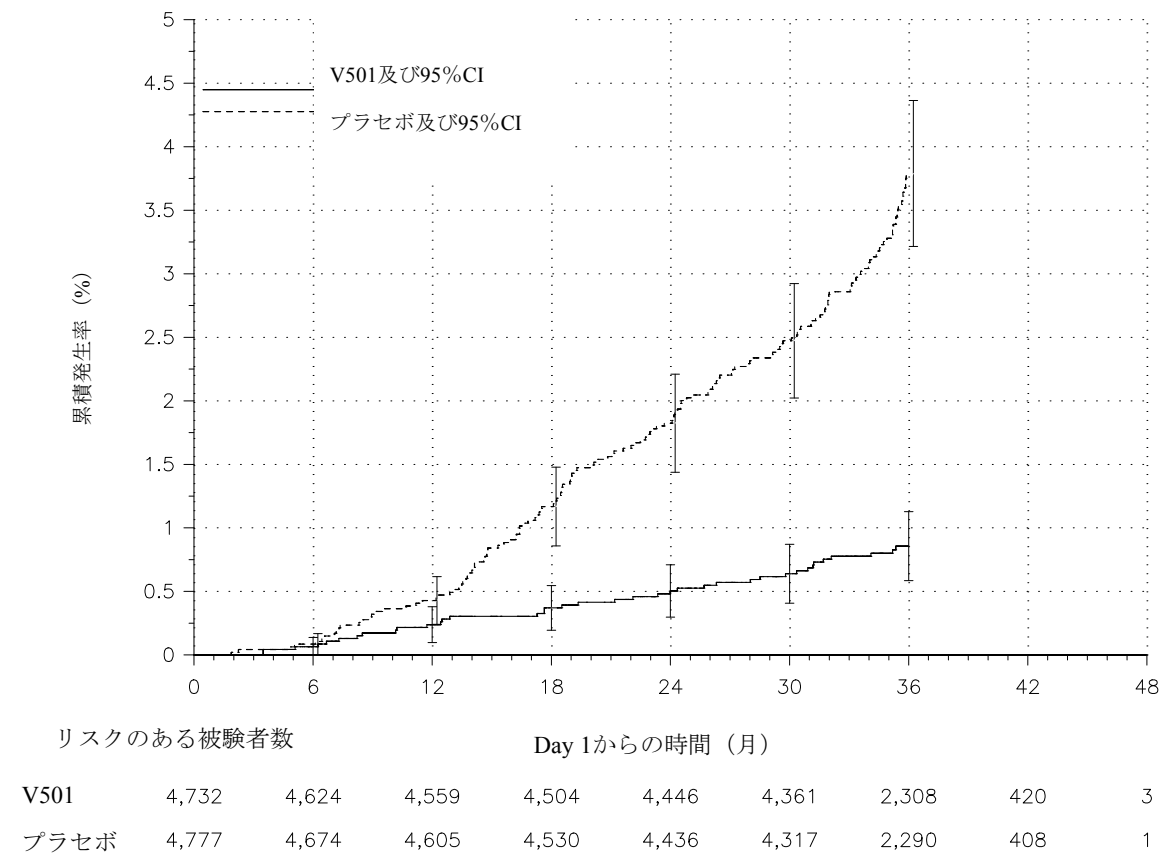
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI =信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、
VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）



HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat、CI=信頼区間

[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

図2.7.3H: 2 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変発生までの時間の解析
(013試験及び015試験の併合解析結果－RMITT-2解析対象集団－)

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 22 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(013試験及び015試験併合解析結果－MITT-3解析対象集団)

評価項目	V501群 (N=8,799)				プラセボ群 (N=8,800)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
あらゆるHPV型による性器周 辺部病変	8,687	213	24,692.1	0.9	8,697	415	24,563.2	1.7	48.9	(39.6, 56.9)
尖圭コンジローマ	8,687	125	24,832.4	0.5	8,697	308	24,730.1	1.2	59.6	(50.1, 67.4)
外陰コンジローマ	8,687	114	24,854.5	0.5	8,697	289	24,762.0	1.2	60.7	(51.0, 68.6)
膣コンジローマ	8,687	12	25,030.7	0.0	8,697	33	25,070.0	0.1	63.6	(27.6, 82.9)
VIN 1又はVaIN 1	8,687	82	24,919.0	0.3	8,697	108	24,956.2	0.4	24.0	(-2.3, 43.6)
VIN 1	8,687	27	25,006.4	0.1	8,697	38	25,064.0	0.2	28.8	(-19.7, 58.2)
VaIN 1	8,687	55	24,967.7	0.2	8,697	72	25,005.1	0.3	23.5	(-10.2, 47.1)
VIN 2/3又はVaIN 2/3	8,687	27	25,020.7	0.1	8,697	52	25,046.1	0.2	48.0	(15.7, 68.6)
VIN 2/3	8,687	16	25,029.3	0.1	8,697	32	25,071.4	0.1	49.9	(6.0, 74.3)
VaIN 2/3	8,687	12	25,044.6	0.0	8,697	21	25,090.3	0.1	42.8	(-21.8, 74.3)
外陰癌、膣癌	8,687	1	25,054.2	0.0	8,697	0	25,117.1	0.0	NA	NA
外陰癌	8,687	1	25,054.2	0.0	8,697	0	25,117.1	0.0	NA	NA
膣癌	8,687	0	25,055.1	0.0	8,697	0	25,117.1	0.0	NA	NA

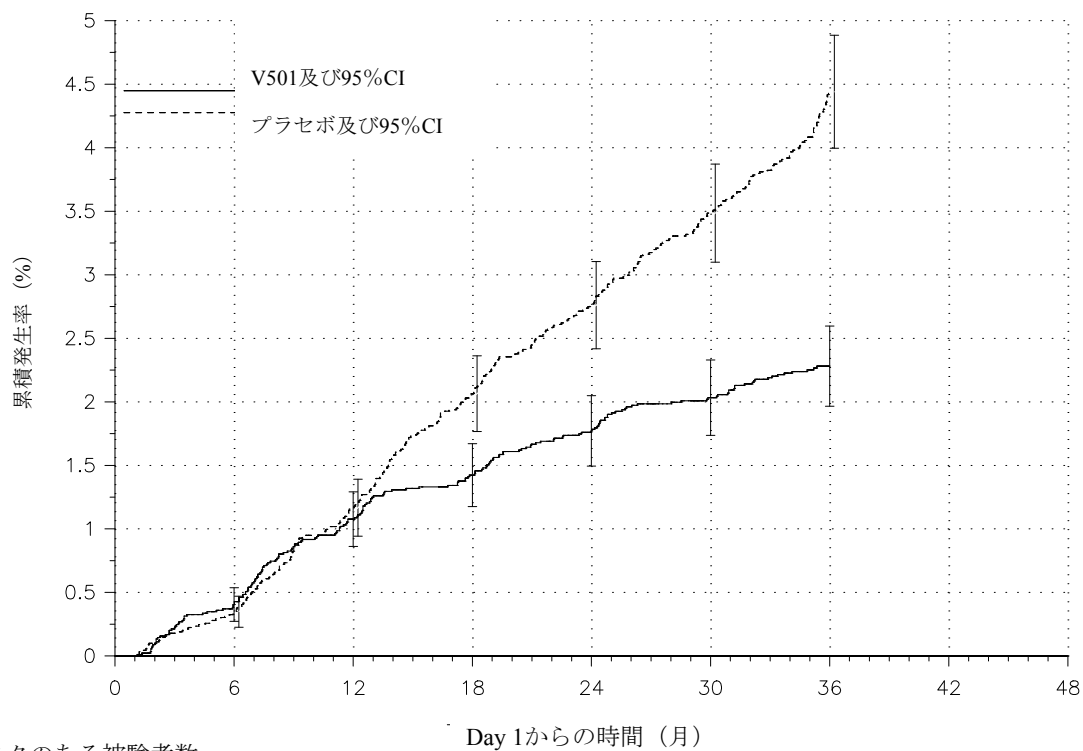
被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、 MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）



HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、CI=信頼区間
[\[資料5.3.5.1.2: R2047\]](#)、[\[資料5.3.5.1.6: R2048\]](#)、[\[資料5.3.5.1.9: R2049\]](#)

図2.7.3H: 3 あらゆる HPV 型による性器周辺部病変発生までの時間の解析
 (007試験、013試験及び015試験の併合解析結果－MITT 3解析対象集団－)

3.2.6.4 性器周辺部生検及び根治処置の発生率に対する全体的影響

013試験は、解析を目的として、性器周辺部病変に対する根治療法のデータを収集した唯一の臨床試験であった。

[表2.7.3H: 23]には、RMITT-2解析対象集団における性器周辺部切除術の発生率に対するV501接種の効果についての解析を要約する。V501群では、プラセボ群と比較して、性器周辺部病変に関連した婦人科的処置の発生率が40.6%低下した。信頼区間の下限は18.8%であった。生検及び根治的切除術の発生率がいずれも低下した。

[付録2.7.3H: 11]には、MITT-3解析対象集団における性器周辺部の婦人科的処置の発生率に対するV501接種の効果を要約する。この集団において、V501接種によって、性器周辺部処置の発生率が27.4%（95%CI：12.6%, 39.8%）低下した。生検及び根治的切除術の発生率はいずれも低下した。V501の効果は、海外初回申請の一部として提出した013試験のCSRで報告した効果よりも若干高かった[資料5.3.5.1.33: R1443]。このCSRのデータでは、V501を接種した結果、性器周辺部処置の発生率の低下は23.0%（95%CI：5.5%, 37.3%）であった。このように効果に改善がみられたのは、海外初回申請の最終来院日以降の期間では、生検又は根治療法を必要とする病変のほとんどが、新たに発生した感染によるものであったためと考えられる（V501はこのような感染の発生率を低下させる）。

これらのデータを併せて考えると、V501接種により、性器周辺部病変に対する生検及び根治療法の発生率が低下することが示された。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 23 性器周辺部病変の婦人科処置頻度に対する V501の効果

－RMITT-2解析対象集団－

(013試験)

評価項目	V501群 (N=2,717)				プラセボ群 (N=2,725)				減少率	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
あらゆる性器周辺部病変処置	1,461	67	4,123.7	1.6	1,471	112	4,097.1	2.7	40.6	(18.8, 56.8)
性器周辺部病変生検	1,461	65	4,125.1	1.6	1,471	106	4,110.0	2.6	38.9	(16.0, 55.8)
性器周辺部病変根治治療	1,461	37	4,156.2	0.9	1,471	69	4,140.5	1.7	46.6	(19.2, 65.2)
実施理由を問わず、コルポスコピー全件を含む。 治験外の処置は、除外した。 被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。 N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=Day 1以降30日後に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。 CI=信頼区間、MITT= Modified intention-to-treat、RMITT=Restricted Modified intention-to-treat										

[資料5.3.5.1.6: R2048]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

3.3 部分集団における結果の比較

HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する有効性の解析を、ベースライン共変量のカテゴリ別に[表2.7.3H: 24]に示す。共変量は、ワクチン接種開始時の年齢、人種、地域、性交渉相手の数、喫煙歴及びホルモン避妊薬の使用であった。V501群において認められたHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発生した症例は2例のみであったため、評価したすべての部分集団において、予防効果は96%より高かった。

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 24 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果

－PPE 解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 10]の更新版）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ワクチン接種時の年齢											
17歳以下	1,044	1	2,592.7	0.0	1,061	56	2,596.5	2.2	98.2	(89.6, 100.0)	1.000
18～20歳	3,274	1	7,989.0	0.0	3,330	84	8,042.5	1.0	98.8	(93.1, 100.0)	
21歳以上	3,581	0	8,748.6	0.0	3,509	49	8,524.8	0.6	100.0	(92.4, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
人種											
白人	5,605	2	13,736.9	0.0	5,561	137	13,498.8	1.0	98.6	(94.7, 99.8)	1.000
黒人	275	0	668.7	0.0	348	14	823.5	1.7	100.0	(62.9, 100.0)	
アジア人	275	0	663.1	0.0	281	7	685.9	1.0	100.0	(28.2, 100.0)	
ヒスパニック系	948	0	2,304.3	0.0	952	24	2,283.7	1.1	100.0	(83.5, 100.0)	
その他	796	0	1,957.2	0.0	758	7	1,871.9	0.4	100.0	(33.6, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 24 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果
－PPE 解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その2）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 10]の更新版）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
地域											
北アメリカ	1,107	1	2,627.2	0.0	1,135	27	2,631.1	1.0	96.3	(77.5, 99.9)	0.367
ラテンアメリカ	2,429	0	5,912.0	0.0	2,396	56	5,799.9	1.0	100.0	(93.3, 100.0)	
アジア太平洋	304	0	744.8	0.0	312	5	762.7	0.7	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヨーロッパ	4,059	1	10,046.2	0.0	4,057	101	9,970.1	1.0	99.0	(94.4, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
性交渉の相手の数											
0人	463	0	1,127.5	0.0	509	12	1,226.8	1.0	100.0	(60.8, 100.0)	1.000
1～2人	4,514	1	11,068.0	0.0	4,525	97	10,977.8	0.9	99.0	(94.2, 100.0)	
3人以上	2,922	1	7,134.8	0.0	2,863	80	6,951.9	1.2	98.8	(93.0, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

ガーダシル

2.7 臨床概要

2.7.3H 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（有効性）

表2.7.3H: 24 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果
－PPE 解析対象集団－

（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その3）

（海外初回申請の[表2.7.3F: 10]の更新版）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
喫煙歴											
喫煙歴あり	2,616	0	6,385.1	0.0	2,712	76	6,589.4	1.2	100.0	(94.9, 100.0)	0.525
喫煙歴なし	5,282	2	12,942.9	0.0	5,186	113	12,569.7	0.9	98.3	(93.6, 99.8)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ホルモン避妊薬の使用状況											
Day 1に避妊薬服用あり	4,688	1	11,495.5	0.0	4,671	103	11,375.3	0.9	99.0	(94.5, 100.0)	1.000
Day 1に避妊薬服用なし	3,201	1	7,811.6	0.0	3,212	86	7,746.2	1.1	98.8	(93.4, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=Month 7以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス											

[資料5.3.5.3.10: R2053]

2.7.3 臨床的有効性－性器周辺部病変

3.4 予防効果と免疫の関連性

V501群で認められた HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変を発生した症例は2例のみであった。そのため、予防効果との相関分析は不可能であった。

[2.7.3C.2.3項]で述べたように、PPE 解析対象集団の V501群において、HPV 6型に関連した尖圭コンジローマの症例が2例検出された。割付番号57819の被験者では、Month 8時点で HPV 6型に関連した尖圭コンジローマの発生が明らかになった。この被験者は、Month 7時点で、強い HPV 6型抗体反応が認められた（385 mMU）。割付番号40727の被験者では、Month 36時点で HPV 6型に関連した尖圭コンジローマの発生が明らかになった。この病変からは HPV 59型の DNA も検出された。この被験者は、015試験のロット間の一致性に関するサブスタディに参加しなかった。そのため、Day 1以降の血清検査用検体は採取されなかった。

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501は、Day 1、Month 2及び Month 6に0.5 mL ずつ筋肉内投与する。

Day 1、Month 2及び Month 6のワクチン接種スケジュールを遵守することが推奨される。ただし、臨床試験では、1年以内に3回の接種をすべて受けた被験者での有効性が示されている。

5 効果の持続、耐薬性

第Ⅲ相試験では、ワクチン接種開始から4年後までワクチンの有効性を観察した。この期間中にワクチンの有効性の減弱が認められなかった[資料5.3.5.1.6: R2048]、[資料5.3.5.1.9: R2049]。007試験では、HPV 6型、11型、16型及び18型の持続感染、あるいは HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変に対する V501の有効率は、組入れ後5.0年間までの追跡調査において95.8%であった[資料5.3.5.1.2: R2047]。

以上の結果を合わせて考えると、HPV 6型、11型、16型及び18型によって引き起こされる子宮頸部又は性器周辺部病変に関しては、V501によって誘導される予防効果は、ワクチン接種開始後5年間以上持続すると結論付けることができる。

[2.7.3C.5項]には、有効性評価集団全体における有効性追跡調査期間中の性行動、性感染症の罹患（HPV によるもの以外）及び避妊法（ホルモン又は非ホルモン）の使用について要約する。

総合すると、被験者が新たな性交渉相手を報告した割合は、V501群とプラセボ群の間で同程度であった。平均すると、被験者は2.3年ごとに新たな相手との性的接触を開始した。新たな相手との性的接触までの期間（自己報告）は、今回の海外適応拡大申請で報告した MITT-3解析対象集団と、海外初回申請の PPE 解析対象集団との間で同程度であった。

一部の研究では、性感染症の既往歴と HPV 感染又は HPV 疾患との関連性が示唆されている[資料5.4: 209]、[資料5.4: 210]。海外初回申請で示した結果と同様に、クラミジア（100人年あたり約5例）及び淋病（1000人年あたり約2～3例）の発生率は V501群とプラセボ群の間で同程度であった。

007試験、013試験及び015試験全体で、Month 7以後の追跡調査を受けた PPE 解析対象集団被験

者の約87%がホルモン避妊薬を使用していた。V501群及びプラセボ群のいずれにおいても、被験者がホルモン避妊薬を使用していた期間の全追跡調査期間に占める割合は、約67%であった。

6 結論

V501の海外初回申請で示したデータセットでは、若年女性におけるV501の予防的接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3 など）に対して極めて有効であることが示された。上述のデータに基づきV501が承認された国は、2010年11月の時点で130ヵ国であった。

以下に示すように、今回の海外適応拡大申請によって、海外初回申請で得られた結論が裏付けられ、補強された。

VIN 2/3及びVaIN 2/3は、HPVに関連した外陰癌及び腔癌の直接的かつ絶対的な前癌病変であった。したがって、VIN 2/3及びVaIN 2/3は、HPVに関連した外陰癌及び腔癌の適切な代替指標である。

HPV 6型、11型、16型及び18型によって引き起こされる性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果について、次の所見が得られた。

- 16～26歳の女性において、V501の3回の予防的接種は以下の発生の予防に極めて有効である。
 - HPV 16型及び18型に関連したVIN 2/3の発生を予防する。したがって、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌の発生を予防する。
 - HPV 16型及び18型に関連したVaIN 2/3の発生を予防する。したがって、HPV16型及び18型に関連した腔癌の発生を予防する。
 - HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生を予防する。
- 16～26歳女性の一般集団（ワクチン接種開始時に既にワクチンに含まれるHPV型に感染している女性を含む）において、V501の3回の予防的接種は以下のリスクを低下させる。
 - HPV 16型及び18型に関連したVIN 2/3発生リスクを低下させる。したがって、HPV16型及び18型に関連した外陰癌の発生を予防する。
 - HPV 16型及び18型に関連したVaIN 2/3発生リスクを低下させる。したがって、HPV16型及び18型に関連した腔癌の発生を予防する。
 - HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマ発生リスクを低下させる。
- ワクチンに含まれるHPV型に感染し、ワクチン接種開始前にその感染が排除された被験者において、V501の接種はそのHPV型による感染の再発リスクを低下させる。
- V501接種は、ワクチン接種開始時に既存するHPV 6型、11型、16型及び18型の感染の経過に影響を及ぼさなかった。
- HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するV501の予防的効果は、民族又は国民性、年齢（16～26歳の範囲）、性経験歴、妊娠歴、ホルモン避妊薬の使用又はHPV以外の子宮頸部及び腔病変の存在による影響を受けなかった。

外陰癌及び陰癌（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によるもの）の全体的リスクに対する V501の効果について、以下の結論を導くことができる。

1. ワクチン接種開始時に高リスク HPV 型に感染しておらず、Pap テスト陰性であった16～26歳の女性において、V501の3回接種は外陰癌又は陰癌（及び VIN 2/3又は VaIN 2/3）の発生リスクを低下させる。
2. ワクチン接種開始時に少なくとも1種類の高リスク HPV 型に感染していない16～26歳の女性において、V501の3回接種は外陰癌又は陰癌（及び VIN 2/3又は VaIN 2/3）の発生リスクを低下させる。
3. 16～26歳女性の一般集団（ワクチン接種開始に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回接種は外陰癌又は陰癌（及び VIN 2/3又は VaIN 2/3）の発生リスクを低下させる。

HPV 関連の性器周辺部病変（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によるもの）の全体的なリスクに対する V501の効果について、以下の結論を導くことができる。

1. ワクチン接種開始時に高リスク HPV 型に未感染であり、Pap テスト陰性であった16～26歳の女性において、V501の3回接種は尖圭コンジローマ（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によるもの）の発生リスクを低下させる。
2. ワクチン接種開始時に、少なくとも1種類の高リスク HPV 型に感染していなかった16～26歳の女性において、V501の3回接種は尖圭コンジローマ（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によるもの）の発生リスクを低下させる。
3. 16～26歳女性の一般集団（ワクチン接種開始時に HPV に感染している女性を含む）において、V501の3回の予防的接種は、尖圭コンジローマ（ワクチンに含まれる又は含まれない HPV 型によるもの）の発生リスクを低下させる。
4. 思春期後期から成人期初期の女性の一般集団において、V501接種は外陰又は陰の診断処置及び治療処置を受けるリスクを低下させる。

V501の効果の持続期間は次のとおりである。

1. V501によって誘導される予防効果は、ワクチン接種開始後少なくとも5年間は持続する。

7 付録

[資料5.3.5.3.2 CTD2.7.3（性器周辺部病変）付録]に添付した。

1 臨床的有効性 海外適応拡大申請－性器周辺部病変（免疫原性）

本海外適応拡大申請時の免疫原性解析及び臨床試験の結果は、[\[2.7.3D 項\]](#)に示した。

臨床的有効性 日本一性器周辺部病変

[2.7.3E 項]で示したように、日本での臨床試験では、有効性の主たる解析集団である Per Protocol Efficacy (PPE) 集団において性器周辺部病変の発現はなかった。したがって、本項では、日本における臨床試験で設定した性器周辺部病変の有効性評価項目を概説し、参考として、海外臨床試験におけるアジア人の性器周辺部病変に対する V501の有効性データについて述べる。

1 背景及び概観

日本の V501臨床開発プログラムにおいても、海外臨床試験と同様、有効性評価において、子宮頸部病変と他の性器周辺部病変に関連した評価項目を設定した。このように評価項目を設定したのは、性器への HPV 感染によって引き起こされる病変のうち、最も多く認められ、また予後の観点から重要なものは、子宮頸癌及びそれに先立つ異形成病変であり、子宮頸部と他の性器の解剖学的構造が異なるためである[2.7.3A.1項]。

国内027試験では18～26歳の女性を組み入れ、HPV に関連した性器周辺部病変として、海外臨床試験と同様に、尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍 (VIN)、膣上皮内腫瘍 (VaIN)、外陰癌及び膣癌の発生を評価することを計画したが、治験実施計画書で規定したイベントが発生し治験を終了した時点でも、PPE 集団では性器周辺部病変の発現は認められなかった。

1.1 HPVに関連した性器周辺部病変の臨床的意義

HPV 感染により、尖圭コンジローマ、癌化の可能性のある外陰上皮内腫瘍、癌化の可能性のある膣上皮内腫瘍が引き起こされることが知られている。海外における尖圭コンジローマ、外陰癌及び膣癌の発症状況並びに HPV 感染との関連性についての疫学は、[2.7.3F.1.1項]及び[2.7.3H.1.1項]に記載した。日本における性器周辺部病変の疫学に関する知見等は、[2.5.4.5.4項]に記載した。

1.2 試験デザイン

国内臨床試験027試験の試験デザインについては、[2.7.3E.1.2項]に記載した。

1.3 有効性の評価項目

国内の027試験における HPV 関連性器周辺部病変に対する V501の有効性評価項目は、[2.7.3F.1.4項]及び[2.7.3H.1.7項]に記述した海外臨床試験と同様に、次の項目を設定した。

HPV 関連性器周辺部病変に対する評価項目

以下の項目のうち1つを有する病変

次のように定義される HPV 6型、11型、16型及び18型関連の尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍、外陰癌又は膣癌：

- ・ 個々の生検又は切除組織について、尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍

VIN1、VIN2、VIN3、脛上皮内腫瘍、VaIN1、VaIN2、VaIN3、外陰癌又は陰癌と治験依頼者が指定した検査会社で診断

かつ

- ・ 同じ組織塊から得た隣接切片中での薄切片から PCR による HPV6型、11型、16型又は18型の検出

評価項目である性器周辺部病変の診断は、海外臨床試験と同様に中央判定方式をとっており、治験依頼者が指定した検査会社が実施している。

2 個々の試験結果の要約

国内臨床試験027試験の試験結果の要約は、[2.7.3E.2.1項]に記載した。

027 試験の PPE 解析対象集団において HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に関連した性器周辺部病変は認められなかった。

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

国内臨床試験027試験の試験対象集団は、[2.7.3E.3.1.1項]に記載した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

国内臨床試験027試験の全有効性試験の結果の比較検討は、[2.7.3E.3.1.2項]に記載した。

3.3 部分集団における結果の比較

国内臨床試験027試験では、日本人における性器周辺部病変は PPE 集団では観察されていないが、海外臨床試験の併合解析から、アジア人における V501の有効性を示す部分集団解析データが得られているので、その成績を本項に述べる。

V501の有効性の人種及び地域による検討

V501の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果について、海外適応拡大申請における007試験、013試験及び015試験の併合解析より、人種及び地域について検討した。なお、ベースラインの被験者特性（年齢、体重、BMI）については、人種及び地域において接種群間で偏りはみられなかった。

人種別（アジア人、黒人、白人、ヒスパニック、その他）の部分集団解析の結果、アジア人におけるV501の性器周辺部病変予防効果は100%（95%信頼区間：28.2%, 100.0%）であった。人種による予防効果の差異もみられなかった（接種群×人種の交互作用：P=1.000）[表2.7.3J: 1]。

地域ごと（アジア太平洋、ヨーロッパ、ラテンアメリカ、北アメリカ）の部分集団解析においては、アジア太平洋におけるV501の性器周辺部病変予防効果は100%（95%信頼区間：<0.0%, 100.0%）であった。地域による予防効果の差異もみられなかった（接種群×地域の交互作用：P=0.367）[表2.7.3J: 2]。

アジア人及びアジア太平洋地域において、性器周辺部病変を発生した被験者数は少数であったものの、プラセボ群における発生率は各人種及び地域でほぼ同様であり、いずれもV501の高い予防効果が示された。これらの部分集団の解析結果から、性器周辺部病変に対するV501の予防効果は、各人種及び地域間で差異はないことが示された。したがって、海外試験成績により示されたV501の性器周辺部病変に対する予防効果は、日本においても期待できると考えられる。

表2.7.3J: 1 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果—人種別—（海外適応拡大申請における007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団）

	V501群 (N=9,075)			プラセボ群 (N=9,075)			予防 効果(%)	95%CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
白人	5,605	2	0.0	5,561	137	1.0	98.6	(94.7,99.8)
黒人	275	0	0.0	348	14	1.7	100.0	(62.9,100.0)
アジア人	275	0	0.0	281	7	1.0	100.0	(28.2,100.0)
ヒスパニック	948	0	0.0	952	24	1.1	100.0	(83.5,100.0)
その他	796	0	0.0	758	7	0.4	100.0	(33.6,100.0)
接種群×人種の交互作用：1.000（P値） N=それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数 n=Month7以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した被験者数 CI=信頼区間、PPE=Per-protocol efficacy								

表2.7.3J: 2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果—地域別—（海外適応拡大申請における007試験、013試験及び015試験の併合解析の結果、PPE 解析対象集団）

	V501群 (N=9,075)			プラセボ群 (N=9,075)			予防 効果(%)	95%CI
	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	発生率 (／100人年)		
北アメリカ	1,107	1	0.0	1,135	27	1.0	96.3	(77.5,99.9)
ラテンアメリカ	2,429	0	0.0	2,396	56	1.0	100.0	(93.3,100.0)
アジア太平洋	304	0	0.0	312	5	0.7	100.0	(<0.0,100.0)
ヨーロッパ	4,059	1	0.0	4,057	101	1.0	99.0	(94.4,100.0)
接種群×地域の交互作用：0.367（P 値） N=それぞれのワクチン接種群に無作為割付され、少なくとも1回の接種を受けた被験者数 n=Month7以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した被験者数 CI=信頼区間、PPE=Per-protocol efficacy								

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501の推奨用法・用量の設定根拠については、[2.7.3E.4項]に記載した。

5 効果の持続、耐薬性

V501の効果の持続、耐薬性については、[2.7.3E.5項]に記載した。

6 結論

日本人被験者を対象として実施した027試験において、性器周辺部病変は観察されなかったが、海外臨床試験の併合解析において各人種及び地域間で予防効果に差異がないことが示され、またアジア人の部分集団解析データを総合的に検討した結果、海外と同様の性器周辺部病変に対する有効性が日本人においても示されることが推測された。

臨床的有効性 —海外臨床試験情報更新版—

013試験及び015試験は、海外適応拡大申請のデータカットオフ時点以降も継続された。本項では、これらの試験終了時の最終結果を含む性器周辺部病変〔尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN）、陰部上皮内腫瘍（VaIN）、外陰癌及び陰癌を含む〕予防に関する V501の臨床的有効性について述べる。

1 背景及び概観

V501の臨床開発プログラムの概観、HPVに関連した性器周辺部病変の臨床的意義等の背景及び概観については、海外初回申請時及び海外適応拡大申請時より、大きな変更はない。[2.7.3F.1項]及び[2.7.3H.1項]を参照のこと。

2 個々の試験結果の要約

性器周辺部病変予防に関するV501の有効性に関して、013試験及び015試験の個々の試験結果を[表2.7.3M: 1]に示す。

表2.7.3M: 1 性器周辺部病変に対する有効性更新データを提示した臨床試験一覧

(013試験及び015試験) (その1)

試験番号 [参照資料]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び適切な治験薬の 接種を1回、2回又は3回受け た被験者数 (N)	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
013 [資料 5.3.5.1.35: P013]	無作為化、二重盲検（社 内盲検）、プラセボ対 照、多施設共同、国際 共同、安全性、免疫原 性及び有効性試験	(1) V501群 (N = 2,717) (2) プラセボ群 (N = 2,725)	女性：5,455例 男性：0例 平均年齢：20.3歳 年齢範囲：16～24歳	平均3.0年	結果： (1) PPE 解析対象集団における HPV 6型、11型、 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は100%であった（95% CI：94.9%、 100.0%）。HPV 6型、11型及び16型による性器周辺部 病変に高い予防効果が示され、95%信頼区間の下限 はそれぞれ92%、76%及び81%であった。HPV 18型 に関連した性器周辺部病変の発生がわずかであっ たため、予防効果を証明するには至らなかったが、 発生した3例はすべてプラセボ群の症例であった。 また、性器周辺部病変全般にわたり効果が示された （例：尖圭コンジローマ、VIN、VaIN）。尖圭コンジ ローマに関する予防効果の95%信頼区間の下限は、 93.5%であった。 (2) 治験薬接種時、V501に含まれる当該 HPV 型に 対し未感染の広範な若年女性における MITT-2解析 対象集団の解析結果は、PPE 解析対象集団の結果を 支持するものであった。 (3) MITT-3解析対象集団において、V501接種はプ ラセボと比べ HPV 6型、11型、16型及び18型に関連 した性器周辺部病変の発生率を77.8%減少させた （95%CI: 66.0%, 85.9%）。この発生率の減少は、V501 に含まれる HPV 型間で同程度であった。

表2.7.3M: 1 性器周辺部病変に対する有効性更新データを提示した臨床試験一覧

(013試験及び015試験) (その2)

試験番号 [参照資料]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び適切な治験薬の 接種を1回、2回又は3回受け た被験者数 (N)	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
013 [資料 5.3.5.1.35: P013] (続き)					HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した尖圭コンジローマ、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 1及び VaIN 1、並びに HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生率を V501が減少させることが示された。 結論： (1) 16～24歳の女性に対する V501の接種は HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変並びに HPV 16型及び18型関連の VIN 2/3及び VaIN 2/3の予防に有効であり、HPV 16型及び18型関連の外陰癌及び陰癌の発生を予防する。3回接種が実施された際これらの評価項目に対する予防効果が明らかとなった。 (2) 思春期及び成人期初期の HPV 未感染女性への V501の接種は HPV に関連した性器周辺部病変の発生のリスクを全体的に低減させる。 (3) 思春期及び成人期初期の HPV 未感染女性への V501の接種は、高グレードの扁平上皮前癌病変の発生と最も相関する Pap テスト異常の全般的なリスクを低減する。 (4) 思春期及び成人期初期の HPV 未感染の女性への V501接種は、性器周辺部の生検又は HPV 型に関する性器周辺部病変の治療のリスクを全体的に低減させる。 (5) 成人期初期の女性に対する V501の接種は、HPV 型に関連した子宮頸部又は性器周辺部病変発生リスクを全体的に低減させる。 (6) V501の接種は、接種時既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。

表2.7.3M: 1 性器周辺部病変に対する有効性更新データを提示した臨床試験一覧

(013試験及び015試験) (その3)

試験番号 [参照資料]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び適切な治験薬の 接種を1回、2回又は3回受け た被験者数 (N)	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
015 [資料 5.3.5.1.36: P015]	無作為化、二重盲検（社 内盲検）、プラセボ対 照、多施設共同、国際 共同、安全性、免疫原 性及び有効性試験	(1) V501群 (N=6,082) (2) プラセボ群 (N=6,075)	女性：12,167例 男性：0例 平均年齢：19.9 歳 年齢範囲：15～26歳	平均3.0年	結果： (1) PPE 解析対象集団 V501の3回接種は、HPV 6 型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 の発生率の低下に有効であった。V501に含まれる4 つの HPV 型による性器周辺部病変に対する効果も 認められた。V501の3回接種は、HPV 16型及び18型 に関連する VIN 2/3及び VaIN 2/3予防に100%の効果 を発揮した（95% CI：41.9%, 100%）。 (2) MITT-2解析対象集団 MITT-2解析対象集団で の効果は、PPE 解析対象集団における効果を支持す るものであった。有効性の複合評価項目を構成する 各項目において高い有効性を示した。特に注目すべ きは、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は VaIN 2/3の複合発生率における予防効果は、100%で あったことである（95% CI：77.2%, 100.0%）。プラ セボ群に合計で15例の VIN 2/3及び5例の VaIN 2/3が 認められた。 (3) MITT-3解析対象集団 V501の接種は、HPV 6 型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変 の発生率を減少させ、そのうち HPV 16型及び18型 に関連する VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生率をそれぞ れ81.5%（95% CI：74.5%, 86.9%）及び78.9%（95% CI：36.4%, 94.8%）減少させた。

表2.7.3M: 1 性器周辺部病変に対する有効性更新データを提示した治験実施計画書一覧

(013試験及び015試験) (その4)

試験番号 [参照資料]	試験デザイン及び 治療期間	接種群及び適切な治験薬の 接種を1回、2回又は3回受け た被験者数 (N)	性別：無作為割付例数 平均年齢 組入れ時の年齢範囲	Month 7以降 の追跡期間	性器周辺部病変に対する有効性の 結果と結論
015 [資料 5.3.5.1.36: P015] (続き)					結論： (1) 16歳～26歳の女性への V501接種は、HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生を予防し、それにより、HPV 16型及び18型に関連した外陰癌、膣癌発生の予防に非常に効果的である。 (2) 16歳～26歳の女性への V501接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変の発生予防に非常に効果的である。これらの評価項目に対する予防効果は、3回接種の実施期間中から認められた。 (3) HPV に未感染の思春期及び成人期初期の女性における V501接種は、VIN 2/3及び VaIN 2/3の全般的な発生リスクを低下させ、それぞれ外陰癌、膣癌及び性器周辺部病変発生を予防する。 (4) HPV に未感染の思春期及び成人期初期の女性における V501接種は、性器周辺部の生検又は HPV 型に関する性器周辺部病変の治療のリスクを全般的に低減する。 (5) 成人期初期女性の一般集団における V501接種は、VIN 2/3及び VaIN 2/3の全般的な発生リスクを低下させ、それぞれ外陰癌、膣癌及び性器周辺部病変発生を予防する。 (6) V501の接種は、接種時既に感染していた HPV の経過に影響を及ぼさない。
HPV=ヒトパピローマウイルス、VLP=ウイルス様粒子、CI=信頼区間、MITT=Modified intention-to-treat、VIN=外陰上皮内腫瘍、VaIN=膣上皮内腫瘍					

3 全試験を通しての結果の比較と解析

海外臨床試験情報更新版では、HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌及び陰癌を含む）、HPV 16型及び18型関連の性器周辺部病変、HPV 6型及び11型関連の尖圭コンジローマに関する最終結果を示す。

海外適応拡大申請のためのデータカットオフ時点以降も V501の第Ⅲ相プラセボ対照有効性試験（013試験及び015試験）は継続しており、約7ヵ月間の追加追跡期間におけるデータも含めた最終データが得られた（登録後3.5年の平均追跡期間）。この追加追跡期間によって V501の効果期間の評価及びまれな病変に対する有効性をより正確に評価することが可能となった。

3.1 試験対象集団

試験解析対象集団については[\[2.7.3K.3.1項\]](#)に記載した。

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果

007試験、013試験及び015試験の併合データセットにおける、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果を重症度別に解析した結果を[\[表2.7.3M: 2\]](#)に、HPVの型別に解析した結果を[\[表2.7.3M: 3\]](#)に示す。海外適応拡大申請以降、PPE解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型又は18型に関連した性器周辺部病変の発生はV501群には認められなかったが、プラセボ群では38例の新規症例が認められた。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団のいずれにおいても、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防に対して、V501接種は非常に有効であることが示された。

この高い予防効果は、複合評価項目に含まれる様々な病変及び疾患において認められた。また、V501に含まれる4つのうちいずれかの HPV 型によって引き起こされる性器周辺部病変においても高い予防効果が認められた。

これらのデータから、思春期後期及び成人期初期女性の一般集団において V501接種により（1）HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変、並びに（2）HPV 6型、11型、16型及び18型関連の VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生率が低下し、各 HPV 型によって引き起こされる外陰癌及び陰癌の発生リスクが低減することが示された。

表2.7.3M: 2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その1)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
性器周辺部病変	7,900	2	23,606.5	0.0	7,902	227	23,364.2	1.0	99.1	(96.8, 99.9)
尖圭コンジローマ	7,900	2	23,606.5	0.0	7,902	193	23,411.1	0.8	99.0	(96.2, 99.9)
外陰コンジローマ	7,900	2	23,606.5	0.0	7,902	185	23,418.9	0.8	98.9	(96.1, 99.9)
膣コンジローマ	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	20	23,607.4	0.1	100.0	(79.7, 100.0)
VIN 1又は VaIN 1	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	28	23,591.3	0.1	100.0	(85.9, 100.0)
VIN 1	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	16	23,605.7	0.1	100.0	(74.1, 100.0)
VaIN 1	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	12	23,614.4	0.1	100.0	(64.0, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	23	23,600.8	0.1	100.0	(82.6, 100.0)
VIN 2/3	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	13	23,611.4	0.1	100.0	(67.2, 100.0)
VaIN 2/3	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	10	23,618.2	0.0	100.0	(55.4, 100.0)
外陰癌、膣癌	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	0	23,628.8	0.0	NA	NA
外陰癌	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	0	23,628.8	0.0	NA	NA
膣癌	7,900	0	23,609.8	0.0	7,902	0	23,628.8	0.0	NA	NA

表2.7.3M: 2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その2)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
性器周辺部病変	8,761	11	29,835.0	0.0	8,792	303	29,624.8	1.0	96.4	(93.5, 98.2)
尖圭コンジローマ	8,761	10	29,835.5	0.0	8,792	252	29,706.1	0.8	96.0	(92.6, 98.1)
外陰コンジローマ	8,761	8	29,839.8	0.0	8,792	238	29,728.0	0.8	96.7	(93.3, 98.6)
膣コンジローマ	8,761	2	29,853.1	0.0	8,792	28	30,003.7	0.1	92.8	(71.5, 99.2)
VIN 1又は VaIN 1	8,761	2	29,853.2	0.0	8,792	38	29,984.4	0.1	94.7	(79.5, 99.4)
VIN 1	8,761	2	29,853.2	0.0	8,792	20	30,011.9	0.1	89.9	(58.6, 98.9)
VaIN 1	8,761	0	29,857.3	0.0	8,792	18	30,016.9	0.1	100.0	(77.1, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	8,761	1	29,856.9	0.0	8,792	37	29,990.6	0.1	97.3	(83.9, 99.9)
VIN 2/3	8,761	1	29,856.9	0.0	8,792	25	30,004.5	0.1	96.0	(75.4, 99.9)
VaIN 2/3	8,761	0	29,857.3	0.0	8,792	12	30,030.5	0.0	100.0	(63.8, 100.0)
外陰癌、膣癌	8,761	0	29,857.3	0.0	8,792	0	30,044.3	0.0	NA	NA
外陰癌	8,761	0	29,857.3	0.0	8,792	0	30,044.3	0.0	NA	NA
膣癌	8,761	0	29,857.3	0.0	8,792	0	30,044.3	0.0	NA	NA

表2.7.3M: 2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果—疾患重症度別—
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その3)

解析対象集団 HPV 6型、11型、16型及び18型に 関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,955	72	30,324.3	0.2	8,968	366	30,053.4	1.2	80.5	(74.8, 85.1)
尖圭コンジローマ	8,955	61	30,351.4	0.2	8,968	307	30,157.2	1.0	80.3	(73.9, 85.3)
外陰コンジローマ	8,955	56	30,365.2	0.2	8,968	291	30,181.9	1.0	80.9	(74.5, 85.9)
膣コンジローマ	8,955	5	30,494.9	0.0	8,968	32	30,581.2	0.1	84.3	(59.5, 95.2)
VIN 1又は VaIN 1	8,955	12	30,479.6	0.0	8,968	49	30,543.6	0.2	75.5	(53.2, 88.1)
VIN 1	8,955	8	30,490.9	0.0	8,968	26	30,581.6	0.1	69.1	(29.8, 87.9)
VaIN 1	8,955	4	30,497.5	0.0	8,968	23	30,590.6	0.1	82.6	(48.9, 95.6)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	8,955	9	30,489.7	0.0	8,968	43	30,563.9	0.1	79.0	(56.4, 91.0)
VIN 2/3	8,955	8	30,491.8	0.0	8,968	30	30,580.9	0.1	73.3	(40.3, 89.4)
VaIN 2/3	8,955	2	30,503.9	0.0	8,968	14	30,609.7	0.0	85.7	(37.6, 98.4)
外陰癌、膣癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA
外陰癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA
膣癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍。

[資料5.3.5.3.11: R2155]

表2.7.3M: 3 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果—HPV 型別—
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

解析対象集団 HPV 型に関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
HPV 6型	6,932	2	20,691.3	0.0	6,856	179	20,312.0	0.9	98.9	(96.0, 99.9)
HPV 11型	6,932	0	20,694.6	0.0	6,856	36	20,466.9	0.2	100.0	(89.3, 100.0)
HPV 16型	6,654	0	19,899.4	0.0	6,467	46	19,296.3	0.2	100.0	(91.9, 100.0)
HPV 18型	7,414	0	22,155.8	0.0	7,343	13	21,944.5	0.1	100.0	(67.5, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
HPV 6型	7,769	8	26,456.2	0.0	7,792	226	26,356.5	0.9	96.5	(92.9, 98.5)
HPV 11型	7,769	1	26,472.0	0.0	7,792	52	26,567.9	0.2	98.1	(88.8, 100.0)
HPV 16型	7,444	2	25,388.2	0.0	7,448	68	25,383.7	0.3	97.1	(89.0, 99.7)
HPV 18型	8,273	0	28,210.6	0.0	8,317	24	28,381.0	0.1	100.0	(83.3, 100.0)
MITT-3解析対象集団										
HPV 6型	8,955	58	30,360.1	0.2	8,968	282	30,197.9	0.9	79.5	(72.8, 84.9)
HPV 11型	8,955	4	30,497.2	0.0	8,968	56	30,537.8	0.2	92.8	(80.6, 98.1)
HPV 16型	8,955	12	30,478.0	0.0	8,968	80	30,509.5	0.3	85.0	(72.3, 92.6)
HPV 18型	8,955	2	30,502.4	0.0	8,968	27	30,578.5	0.1	92.6	(70.4, 99.1)

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。

n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）

CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT = Modified intention to treat。

[資料5.3.5.3.11: R2155]

3.2.2 HPV 16型及び18型関連の性器周辺部病変の発生率に対するV501の効果

007試験、013試験及び015試験を併合したPPE解析対象集団及びMITT解析対象集団におけるHPV 16型及び18型関連の性器周辺部病変に対するV501の有効性解析結果を[表2.7.3M: 4]に示す。3試験を併合したPPE解析対象集団及びMITT解析対象集団におけるHPV 16型及び18型関連のVIN 2/3に対するV501の有効性解析結果を[表2.7.3M: 5]に示す。また、3試験併合のPPE解析対象集団及びMITT解析対象集団におけるHPV 16型及び18型関連のVaIN 2/3に対するV501の有効性解析結果を[表2.7.3M: 6]に示す。

PPE 解析対象集団に含まれた V501群の被験者には HPV 16型又は18型関連の性器周辺部病変は発生しなかった。MITT-2解析対象集団において、HPV 16型関連の尖圭コンジローマが V501群の1例に認められた（海外初回申請時に報告されている）。また、HPV 16型関連の VIN 2/3が V501群の1例に認められた。本症例は、HPV 16型及び31型に感染しており、それぞれ子宮頸部又は性器周辺部病変に至った（海外適応拡大申請時に報告されている）。

本解析において、HPV 16及び18型関連の VIN 2/3及び VaIN 2/3の発生に関して、V501の明らかな予防効果が認められた。

表2.7.3M: 4 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－

(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その1)

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性 器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
性器周辺部病変	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	57	23,094.3	0.2	100.0	(93.4, 100.0)
尖圭コンジローマ	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	34	23,122.0	0.1	100.0	(88.6, 100.0)
外陰コンジローマ	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	32	23,124.7	0.1	100.0	(87.8, 100.0)
膣コンジローマ	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	3	23,162.9	0.0	100.0	(-141.3, 100.0)
VIN 1又は VaIN 1	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	9	23,153.1	0.0	100.0	(49.5, 100.0)
VIN 1	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	0	23,165.7	0.0	NA	NA
VaIN 1	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	9	23,153.1	0.0	100.0	(49.5, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	19	23,143.7	0.1	100.0	(78.6, 100.0)
VIN 2/3	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	10	23,154.0	0.0	100.0	(55.5, 100.0)
VaIN 2/3	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	9	23,155.4	0.0	100.0	(49.5, 100.0)
外陰癌、膣癌	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	0	23,165.7	0.0	NA	NA
外陰癌	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	0	23,165.7	0.0	NA	NA
膣癌	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	0	23,165.7	0.0	NA	NA

表2.7.3M: 4 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－疾患重症度別－
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その2)

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性 器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-2解析対象集団										
性器周辺部病変	8,642	2	29,460.2	0.0	8,673	87	29,515.6	0.3	97.7	(91.4, 99.7)
尖圭コンジローマ	8,642	1	29,460.7	0.0	8,673	45	29,578.4	0.2	97.8	(86.9, 99.9)
外陰コンジローマ	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	39	29,592.8	0.1	100.0	(90.0, 100.0)
膣コンジローマ	8,642	1	29,460.7	0.0	8,673	7	29,633.2	0.0	85.6	(-11.8, 99.7)
VIN 1又は VaIN 1	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	17	29,620.5	0.1	100.0	(75.6, 100.0)
VIN 1	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	2	29,643.4	0.0	100.0	(-435.7, 100.0)
VaIN 1	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	15	29,624.6	0.1	100.0	(72.0, 100.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	8,642	1	29,462.7	0.0	8,673	34	29,597.7	0.1	97.0	(82.4, 99.9)
VIN 2/3	8,642	1	29,462.7	0.0	8,673	23	29,611.2	0.1	95.6	(73.1, 99.9)
VaIN 2/3	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	11	29,634.0	0.0	100.0	(59.9, 100.0)
外陰癌、膣癌	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	0	29,647.6	0.0	NA	NA
外陰癌	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	0	29,647.6	0.0	NA	NA
膣癌	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	0	29,647.6	0.0	NA	NA

表2.7.3M: 4 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果—疾患重症度別—
(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その3)

解析対象集団 HPV 16型及び18型に関連した性器周辺部病変	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
MITT-3解析対象集団										
性器周辺部病変	8,955	14	30,471.6	0.0	8,968	102	30,466.0	0.3	86.3	(75.9, 92.8)
尖圭コンジローマ	8,955	4	30,496.1	0.0	8,968	53	30,544.0	0.2	92.4	(79.5, 98.0)
外陰コンジローマ	8,955	2	30,501.7	0.0	8,968	46	30,558.8	0.2	95.6	(83.3, 99.5)
膣コンジローマ	8,955	2	30,503.1	0.0	8,968	9	30,611.3	0.0	77.7	(-7.7, 97.7)
VIN 1又は VaIN 1	8,955	3	30,500.2	0.0	8,968	23	30,588.4	0.1	86.9	(56.7, 97.5)
VIN 1	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	4	30,619.8	0.0	100.0	(-52.0, 100.0)
VaIN 1	8,955	3	30,500.2	0.0	8,968	19	30,597.1	0.1	84.2	(46.2, 97.0)
VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は 膣癌	8,955	9	30,489.7	0.0	8,968	38	30,573.2	0.1	76.3	(50.0, 89.9)
VIN 2/3	8,955	8	30,491.8	0.0	8,968	26	30,590.0	0.1	69.1	(29.8, 87.9)
VaIN 2/3	8,955	2	30,503.9	0.0	8,968	13	30,610.0	0.0	84.6	(31.8, 98.3)
外陰癌、膣癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA
外陰癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA
膣癌	8,955	0	30,508.8	0.0	8,968	0	30,628.6	0.0	NA	NA

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT=Modified intention-to-treat、VaIN=膣上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍

[資料5.3.5.3.11: R2155]

表2.7.3M: 5 HPV 16型及び18型に関連した VIN 2/3又は外陰癌に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験）

解析対象集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
3試験併合	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	10	23,154.0	0.0	100.0	(55.5, 100.0)
007試験	231	0	559.1	0.0	230	0	557.3	0.0	NA	NA
013試験	2,219	0	6,692.4	0.0	2,239	6	6,747.8	0.1	100.0	(14.4, 100.0)
015試験	5,322	0	15,976.6	0.0	5,275	4	15,848.9	0.0	100.0	(-50.3, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
3試験併合	8,642	1	29,462.7	0.0	8,673	23	29,611.2	0.1	95.6	(73.1, 99.9)
007試験	261	0	716.4	0.0	258	1	707.2	0.1	100.0	(-3750.1, 100.0)
013試験	2,581	1	8,767.7	0.0	2,595	9	8,832.1	0.1	88.8	(19.2, 99.7)
015試験	5,800	0	19,978.6	0.0	5,820	13	20,072.0	0.1	100.0	(67.0, 100.0)
MITT-3解析対象集団										
3試験併合	8,955	8	30,491.8	0.0	8,968	26	30,590.0	0.1	69.1	(29.8, 87.9)
007試験	267	0	731.6	0.0	267	1	731.4	0.1	100.0	(-3799.0, 100.0)
013試験	2,672	5	9,065.2	0.1	2,671	12	9,077.5	0.1	58.3	(-27.2, 88.5)
015試験	6,016	3	20,694.9	0.0	6,030	13	20,781.0	0.1	76.8	(15.7, 95.8)

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。
NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、VIN=外陰上皮内腫瘍、MITT=Modified intention-to-treat。

[資料5.3.5.3.11: R2155]

表2.7.3M: 6 HPV 16型及び18型に関連した VaIN 2/3又は腔癌に対する予防効果（007試験、013試験及び015試験）

解析対象集団	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
3試験併合	7,772	0	23,228.1	0.0	7,744	9	23,155.4	0.0	100.0	(49.5, 100.0)
007試験	231	0	559.1	0.0	230	0	557.3	0.0	NA	NA
013試験	2,219	0	6,692.4	0.0	2,239	5	6,750.3	0.1	100.0	(-10.1, 100.0)
015試験	5,322	0	15,976.6	0.0	5,275	4	15,847.8	0.0	100.0	(-50.3, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
3試験併合	8,642	0	29,463.2	0.0	8,673	11	29,634.0	0.0	100.0	(59.9, 100.0)
007試験	261	0	716.4	0.0	258	0	708.3	0.0	NA	NA
013試験	2,581	0	8,768.2	0.0	2,595	6	8,836.8	0.1	100.0	(14.4, 100.0)
015試験	5,800	0	19,978.6	0.0	5,820	5	20,088.9	0.0	100.0	(-9.7, 100.0)
MITT-3解析対象集団										
3試験併合	8,955	2	30,503.9	0.0	8,968	13	30,610.0	0.0	84.6	(31.8, 98.3)
007試験	267	0	731.6	0.0	267	0	732.6	0.0	NA	NA
013試験	2,672	0	9,074.8	0.0	2,671	7	9,082.6	0.1	100.0	(30.6, 100.0)
015試験	6,016	2	20,697.5	0.0	6,030	6	20,794.8	0.0	66.5	(-87.3, 96.7)
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。 n=追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数。 NA=V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。 CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、VaIN=腔上皮内腫瘍、MITT=Modified intention-to-treat。										

[資料5.3.5.3.11: R2155]

3.2.3 HPV 6型及び11型関連の尖圭コンジローマの発生率に対するV501の効果

尖圭コンジローマの全症例のうち、約90%がHPV 6型及び11型によって引き起こされる。HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率に対するV501の予防効果を評価するため解析を実施した[表2.7.3M: 7]。

PPE 解析対象集団における HPV 6型又は11型に関連した尖圭コンジローマの予防効果は、99.0% (95% CI : 96.2, 99.9%) であった。既に報告された、V501群で認められた2件はいずれも HPV 6型に関連したものであった。MITT-2解析対象集団においても、V501接種は、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生予防に非常に高い有効性を示した。

海外適応拡大申請以降、PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団のいずれにおいても、V501群では新たな HPV 6型又は11型に関連した尖圭コンジローマの発生はなかった。プラセボ群では、HPV 6型又は11型関連の尖圭コンジローマが、PPE 解析対象集団において新たに33件、MITT-2解析対象集団において37件認められた。

PPE 解析対象集団及び MITT-2解析対象集団を比較した場合、MITT-2解析対象集団において、V501群の7例、プラセボ群の57例に新たに HPV 6又は11型関連の尖圭コンジローマが認められた。このことから、V501は3回接種期間中に有効性が認められていたことが示された。

海外適応拡大申請以降、MITT-3解析対象集団において、V501群では HPV 6型又は11型に関連した尖圭コンジローマの新規症例は報告されなかったが、プラセボ群では44件認められた。

これらのデータから、思春期後期及び成人期初期女性の一般集団における V501の接種は HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生率を低下させることが明らかに示された。

表2.7.3M: 7 HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマに対する予防効果

(007試験、013試験及び015試験の併合解析結果)

評価項目	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
尖圭コンジローマ	6,932	2	20,691.3	0.0	6,856	189	20,301.7	0.9	99.0	(96.2, 99.9)
HPV 6型に関連	6,932	2	20,691.3	0.0	6,856	166	20,301.7	0.8	98.8	(95.7, 99.9)
HPV 11型に関連	6,932	0	20,691.3	0.0	6,856	32	20,301.7	0.2	100.0	(88.0, 100.0)
MITT-2解析対象集団										
尖圭コンジローマ	7,769	9	26,454.5	0.0	7,792	246	26,323.8	0.9	96.4	(93.0, 98.4)
HPV 6型に関連	7,769	8	26,454.5	0.0	7,792	211	26,323.8	0.8	96.2	(92.4, 98.4)
HPV 11型に関連	7,769	1	26,454.5	0.0	7,792	47	26,323.8	0.2	97.9	(87.6, 99.9)
MITT-3解析対象集団										
尖圭コンジローマ	8,955	60	30,353.9	0.2	8,968	300	30,170.5	1.0	80.1	(73.7, 85.2)
HPV 6型に関連	8,955	56	30,353.9	0.2	8,968	262	30,170.5	0.9	78.8	(71.6, 84.4)
HPV 11型に関連	8,955	4	30,353.9	0.0	8,968	51	30,170.5	0.2	92.2	(78.8, 98.0)

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。
N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回のV501又はプラセボ接種を受けた被験者数。
n=評価可能例数（少なくとも1回の追跡調査のために来院した特定の集団の被験者数）
CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス、MITT= Modified intention-to-treat。

[資料5.3.5.1.23: R1141]、[資料5.3.5.1.35: P013]、[資料5.3.5.1.36: P015]

3.3 部分集団における結果の比較

ベースライン共変量分類別のHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するV501の有効性解析結果を[表2.7.3M: 8]に示す。共変量として、ワクチン接種時の年齢、人種、地域、性交渉の相手の数、喫煙歴及びホルモン避妊薬の使用状況を含めた。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変では、V501群においてイベントが発生した例数は2例であり、いずれの部分集団においても予防効果は97%以上であった。

表2.7.3M: 8 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－

PPE 解析対象集団－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その1）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P 値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
ワクチン接種時の年齢											
17歳以下	1,044	1	3,212.3	0.0	1,061	64	3,183.9	2.0	98.5	(91.1, 100.0)	1.000
18～20歳	3,275	1	9,705.2	0.0	3,332	102	9,763.7	1.0	99.0	(94.4, 100.0)	
21歳以上	3,581	0	10,688.9	0.0	3,509	61	10,416.6	0.6	100.0	(93.9, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
人種											
白人	5,606	2	16,805.4	0.0	5,563	166	16,464.2	1.0	98.8	(95.7, 99.9)	1.000
黒人	275	0	792.0	0.0	348	17	981.1	1.7	100.0	(70.0, 100.0)	
アジア人	275	0	818.5	0.0	281	9	849.2	1.1	100.0	(47.4, 100.0)	
ヒスパニック系	948	0	2,864.9	0.0	952	26	2,843.7	0.9	100.0	(84.9, 100.0)	
その他	796	0	2,325.7	0.0	758	9	2,226.0	0.4	100.0	(51.5, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.000

表2.7.3M: 8 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果—

PPE 解析対象集団— (007試験、013試験及び015試験の併合解析結果) (その2)

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P 値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
地域											
北アメリカ	1,107	1	3,172.1	0.0	1,136	34	3,218.7	1.1	97.0	(82.2, 99.9)	0.375
ラテンアメリカ	2,429	0	7,194.1	0.0	2,396	68	7,034.3	1.0	100.0	(94.5, 100.0)	
アジア太平洋	304	0	907.5	0.0	312	5	929.4	0.5	100.0	(<0.0, 100.0)	
ヨーロッパ	4,060	1	12,332.7	0.0	4,058	120	12,181.9	1.0	99.2	(95.3, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
性交渉の相手の数											
0人	464	0	1,386.4	0.0	509	15	1,511.5	1.0	100.0	(69.6, 100.0)	1.000
1～2人	4,514	1	13,482.9	0.0	4,526	112	13,381.3	0.8	99.1	(95.0, 100.0)	
3人以上	2,922	1	8,737.2	0.0	2,864	100	8,462.8	1.2	99.0	(94.5, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

表2.7.3M: 8 ベースライン共変量分類別の HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果－

PPE 解析対象集団－（007試験、013試験及び015試験の併合解析結果）（その3）

ベースライン共変量	V501群 (N=9,075)				プラセボ群 (N=9,075)				予防効果 (%)	95% CI	P 値
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)			
喫煙歴											
喫煙歴あり	2,617	0	7,830.3	0.0	2,714	92	8,007.8	1.1	100.0	(95.8, 100.0)	0.522
喫煙歴なし	5,282	2	15,773.9	0.0	5,186	135	15,351.7	0.9	98.6	(94.7, 99.8)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
ホルモン避妊薬の使用状況											
Day 1に避妊薬服用あり	4,688	1	14,053.3	0.0	4,673	119	13,843.8	0.9	99.2	(95.3, 100.0)	1.000
Day 1に避妊薬服用なし	3,202	1	9,523.3	0.0	3,212	107	9,469.0	1.1	99.1	(94.7, 100.0)	
共変量×接種群の交互作用	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

N=V501群又はプラセボ群に割り付けられ、少なくとも1回の V501又はプラセボ接種を受けた被験者数。

n=Month 7以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定の集団の被験者数

CI=信頼区間、HPV=ヒトパピローマウイルス。

[資料5.3.5.3.11: R2155]

4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

V501は Day 1、Month 2及び6に0.5 mL を筋肉内接種する。各被験者には Day 1、Month 2及び6の接種スケジュールを遵守するよう促している。しかし、臨床試験では、3回すべての接種を1年以内に受けた被験者において有効性が示されている。

5 効果の持続、耐薬性

第Ⅱ相及び第Ⅲ相臨床試験において、V501の有効性は初回接種後最長5年間認められた。この期間ではV501の有効性の低下は認められなかった。

これらの結果から、HPV 6型、11型、16型及び18型の感染及びこれらの HPV 型による病変に対する V501の予防効果は、少なくとも初回接種後5年間認められると結論付けられる。

6 性器周辺部病変の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

海外初回申請で提示した V501のデータセットから、思春期後期及び成人期初期女性におけるV501の接種は、HPV 6型、11型、16型及び18型関連の性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、VIN 1、VIN 2/3、VaIN 1及び VaIN 2/3を含む）の発生の予防に非常に有効であることが示され、それらの HPV 型により引き起こされる外陰癌及び腭癌の発生を予防することが示された。海外適応拡大申請においても同様の結論が得られ、海外臨床試験情報更新版で提示した013試験及び015試験結果は、海外初回申請及び海外適応拡大申請で得られた結論を支持するものであった。

臨床的有効性 海外24歳以上女性一性器周辺部病変

本項では、24～45歳の女性被験者を対象として V501の安全性、免疫原性及び有効性を評価した海外第Ⅲ相試験 (019試験) における性器周辺部病変 [尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍 (VIN)、膣上皮内腫瘍 (VaIN)、外陰癌及び膣癌を含む] 予防に関する V501の臨床的有効性について述べる。

1 背景及び概観

V501の24～45歳の女性被験者における有効性は、海外第Ⅲ相試験である019試験の成績に基づき評価した。

019試験の被験者は、V501又はプラセボに1:1の比率で無作為に割り付けられ、Day 1、Month 2及びMonth 6に各回0.5 mLの筋肉内注射を受けた。被験者の有効性及び免疫原性を評価するために、48ヵ月目 (Month 48) まで全被験者を追跡した。019試験の子宮頸部病変予防に関する有効性の概要は[2.7.3N 項]に、免疫原性の概要は[2.7.3O 項]に示す。

019試験の有効性の主要評価項目及び有効性解析対象集団は以下のとおりである。

有効性の主要評価項目

24～45歳女性被験者に対する V501の有効性は、2つの主要評価項目で評価した。

- 1) HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率
- 2) HPV 16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

有効性解析対象集団

有効性の評価項目はあらかじめ定義した3つの解析対象集団で評価した[資料5.3.5.1.43: P019]。

- ・ Per-Protocol Efficacy (PPE 解析対象集団)
- ・ HPV-naïve to the relevant type (HNRT 解析対象集団)

V501に含まれる HPV 型に対して Day 1の血清抗体反応が陰性かつ PCR 陰性の被験者で、治験薬の接種を少なくとも1回受けた被験者から構成された集団

- ・ Full Analysis Set (FAS 解析対象集団)

治験薬の接種を少なくとも1回受け、かつ、接種後のデータを有する被験者から構成された集団

2 個々の試験結果の要約

24～45歳成人女性におけるV501の有効性及び免疫原性に関して、019試験結果の要約を[表 2.7.3P: 1]に示す。

2.7 臨床概要

2.7.3P 臨床的有効性 海外24歳以上女性一性器周辺部病変

表2.7.3P: 1 有効性及び免疫原性データの要約（019試験）

[参照資料]	治験責任医師 (治験実施 計画書番号)	試験デザイン	試験実施集団			診断／選択基準	投与量／期間	評価基準	結果
			男	女	年齢範囲 [†]				
[資料 5.3.5.1.43: P019]	多施設共同 (019)	無作為化、二重盲 検（社内盲検）、 プラセボ対照	0	3,819	21～46 (歳)	妊娠していない 24～ 45 歳の健康な女性。 試験の Month 7 まで効 果的な避妊法を用い ること、検体採取前 48 時間以内に、陰洗 浄又は陰用投薬を行 わない、及び性交渉を 控えることに同意し ている。接種前 24 時 間以内に発熱がない。 高度化膿性子宮頸管 炎が認められない。治 験薬を用いる臨床試 験又は子宮頸部検体 採取を伴う試験に同 時に参加していない。 過去に HPV ワクチン の接種を受けていな い。過去に根治治療 を受けていない。組入 れ前 5 年以内に子宮 頸部生検を受けてい ない。子宮に損傷が ない。尖圭コンジロ ーマの既往がない。 Day 1 の 3 ヶ月以 内に免疫グロブリン 製剤又は血液製剤の 投与を受けておらず 、Month 7 までこれ ら製剤の投与を受け る予定がない。免疫 性疾患の既往がない 。免疫抑制剤の投与 を受けていない。	被験者は、Day 1、 Month 2 及び Month 6 に 0.5 mL の 4 価 HPV (6 型、11 型、 16 型及び 18 型) L1 VLP ワクチン又は プラセボの筋肉内接 種を受けた。	有効性：有効性の主 要評価項目は、(1) HPV 6 型、11 型、16 型又 は 18 型の持続感染、 (2) HPV 6 型、11 型 、16 型又は 18 型に 関連した尖圭コンジ ローマ、VIN 1/2/3、 VaIN 1/2/3、外陰癌、 陰癌、(3) HPV 6 型 、11 型、16 型又は 18 型に関連した CIN 1/2 /3、AIS、又は子宮頸 癌を発生した被験者 数とした。 V501 に含まれる HPV 型の DNA 又は臨床 病変を検出する目的 で以下の検体を採取 した。 (1) 子宮頸部及び陰 部に性器周辺部のス ワブ検体、(2) ThinPrep TM Pap テスト用検体、 (3) 子宮頸部又は性 器周辺部の生検標本 、(4) 子宮頸管内搔 爬で得られた検体、 (5) 根治治療で得 られた検体。盲検下 の病理審査委員会が 標準業務手順に従っ てすべての生検検体 を評価した。 免疫原性：免疫原性 の主要評価項目は、 HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に対する 血清抗体価（cLIA 法 で測定）とした。 すべての被験者の血 清検体を Day 1、 Month 7、12、24、 36 及び 48 に採取 した。	有効性：HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型に 関連した持続感染並 びに子宮頸部又は性 器周辺部病変に対す る全般的予防効果は 、88.7% (95% CI : 78.1%, 94.8%) であ った。24～34 歳にお ける予防効果は 91.3% (95% CI : 78.4%, 97.3%)、35～45 歳 では 83.8% (95% CI : 57.9%, 95.1%) で あった。HPV 16 型 及び 18 型に関連した 持続感染並びに子宮 頸部又は性器周辺部 病変に対する予防効果 は、84.7% (95% CI : 67.5%, 93.7%) で 、24～34 歳では 86.0% (95% CI : 64.0%, 95.7%)、35～45 歳 では 81.8% (95% CI : 36.3%, 96.6%) で あった。HPV 6 型及 び 11 型に関連した持 続感染並びに子宮頸 部又は性器周辺部病 変に対する予防効果は 、94.8% (95% CI : 79.9%, 99.4%) で 、24～34 歳では 100% (95% CI : 83.2%, 100%)、35～45 歳 では 86.2% (95% CI : 40.0%, 98.5%) で あった。PPE 解析対 象集団での HPV 6 型 、11 型、16 型及び 18 型に関連した持続感 染、CIN 1/2/3 又は AIS 、CIN 2/3 又は AIS、 並びに尖圭コンジロ ーマに対する予防効果 は、それぞれ 89.6% (95% CI : 79.3%, 95.4%)、94.1% (95% CI : 62.5%, 99.9%) 、83.3% (95% CI : -37.6%, 99.6%)、並 びに 100% (95% CI : 30.8%, 100%) であ った。また、HPV 16 型及び 18 型に関連し た持続感染、CIN 1/2 /3 又は AIS、並びに CIN 2/3 又は AIS に対 する予防効果は、そ れぞれ 86.2% (95% CI : 69.4%, 94.7%) 、92.4% (95% CI : 49.1%, 99.8%) 及び 83.4% (95% CI : -36. 7%, 99.6%) であっ た。HPV 6 型及び 11 型に関連した持続感 染並びに尖圭コンジ ローマに対する予防 効果は、それぞれ 94.7% (95% CI : 79.7%, 99.4%) 及び 100% (95% CI : 30.7%, 100%) であった。V501 に 含まれる HPV 型に対 してベースライン時 に血清抗体反応陽性 かつ PCR 陰性を示 した女性被験者にお ける HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型 に関連した持続感染 並びに子宮頸部又は 性器周辺部病変に対 する全般的予防効果 は、66.8% (95% CI : 3.8%, 90.5%) で 、ほとんどが高年齢 層（35～45 歳）で 認められた [81.3% (95% CI : 14.4%, 98.0%)]。 免疫原性：24～45 歳 の女性被験者におい て、V501 の接種に より強い抗体反応が 認められた。いずれ の年齢層でも V501 に含まれる 4 つの各 HPV 型に対する Month 7 (3 回目接種 4 週 後) の抗体陽転率は 97% を超えた。Month 48 に各 HPV 型抗体 陽性を示した被験者 の割合は、6 型、11 型、16 型及び 18 型 でそれぞれ、85.6% 、92.0%、97.4% 及 び 47.9% であった。 HPV 18 型抗体陽転率 は数値的に低かった ものの、PPE 解析対 象集団の V501 群に おいて HPV 18 型の 持続感染又は関連し た疾患は認められな かった。

[†] 診断／選択基準記載の年齢と異なるが、試験に実際に組み入れられた年齢である。結果については当初の計画していた対象集団に対する結果として記載した。

2.7.3 臨床的有効性一性器周辺部病変

3 全試験を通しての結果の比較と解析

3.1 試験対象集団

3.1.1 被験者の分布

被験者の分布について[2.7.3N.3.1項]に記載した。

3.1.2 有効性解析対象集団

有効性解析対象集団については[2.7.3N.3.1項]に記載した。

3.1.3 ベースラインの被験者特性

019試験におけるベースラインの被験者特性の要約を[表2.7.3P: 2]に示す。

被験者の特性に関して、両群でおおむね同様であった。

その他の被験者特性は[2.7.3N.3.1項]に記載した。

表2.7.3P: 2 ベースライン時の被験者特性 (019試験)

	V501 群 (N = 1,911)	プラセボ群 (N = 1,908)	合計 (N = 3,819)
	n (%)	n (%)	n (%)
性別			
女性	1,911 (100)	1,908 (100)	3,819 (100)
年齢 (歳)			
平均	34.3	34.3	34.3
標準偏差	6.3	6.3	6.3
中央値	35	34	34
範囲	24～45	21～46	21～46
人種			
アジア人	596 (31.2)	596 (31.2)	1,192 (31.2)
黒人	100 (5.2)	82 (4.3)	182 (4.8)
ヒスパニック系アメリカ人	822 (43.0)	827 (43.3)	1,649 (43.2)
アメリカ先住民	2 (0.1)	1 (0.1)	3 (0.1)
白人	388 (20.3)	397 (20.8)	785 (20.6)
その他	3 (0.2)	5 (0.3)	8 (0.2)
地域			
アジア太平洋	591 (30.9)	591 (31.0)	1,182 (31.0)
ヨーロッパ	245 (12.8)	237 (12.4)	482 (12.6)
ラテンアメリカ	804 (42.1)	806 (42.2)	1,610 (42.2)
北アメリカ	271 (14.2)	274 (14.4)	545 (14.3)
喫煙状態			
喫煙者	339 (17.7)	331 (17.3)	670 (17.5)
元喫煙者	159 (8.3)	149 (7.8)	308 (8.1)
喫煙経験なし	1,412 (73.9)	1,427 (74.8)	2,839 (74.3)
未記載又は不明	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
%は100*(n/N)として算出された。			
N = 無作為化された被験者数。			

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 HPV6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

有効性の主要評価項目である、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率を、PPE、HNRT及びFAS解析対象集団において評価した[表2.7.3P: 3]。

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.2/100人年、プラセボ群で1.7/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は88.7% (95%CI: 78.1%, 94.8%) であった。また、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は100% (95%CI: 30.8%, 100.0%) であった。

HNRT 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で0.4/100人年、プラセボ群で2.0/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は79.9% (95%CI: 69.4%, 87.3%) であった。

FAS 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率は、V501群で1.7/100人年、プラセボ群で3.2/100人年であった。本複合評価項目に対する V501の予防効果は47.2% (95%CI: 33.5%, 58.2%) であった。

表2.7.3P: 3 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の複合イベントの発生率

(PPE 解析対象集団、HNRT 解析対象集団及び FAS 解析対象集団) (019試験)

評価項目	V501群 (N=1,910)				プラセボ群 (N=1,907)				予防効果 (%)	95% CI
	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)	n	イベント 発生例数	観察人年	発生率 (／100人年)		
PPE 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,601	10	5,273.7	0.2	1,599	86	5,136.5	1.7	88.7	(78.1, 94.8)
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)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	17	5,050.5	0.3	94.1	(62.5, 99.9)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,581	1	5,049.9	0.0	1,584	6	5,056.9	0.1	83.3	(-37.6, 99.6)
性器周辺部病変	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	(30.8, 100)
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)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
HNRT 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,841	27	6,880.6	0.4	1,833	130	6,650.1	2.0	79.9	(69.4, 87.3)
持続感染	1,811	26	6,590.4	0.4	1,808	129	6,410.3	2.0	80.4	(69.9, 87.7)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,817	3	6,660.1	0.0	1,812	27	6,619.3	0.4	89.0	(64.1, 97.9)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,817	3	6,661.8	0.0	1,812	8	6,631.2	0.1	62.7	(-55.5, 93.6)
性器周辺部病変	1,839	2	6,934.4	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	81.9	(17.2, 98.1)
尖圭コンジローマ	1,839	1	6,937.3	0.0	1,832	11	6,892.8	0.2	91.0	(37.9, 99.8)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,839	0	6,937.8	0.0	1,832	0	6,915.3	0.0	NA	NA
FAS 解析対象集団										
持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変	1,886	116	6,768.6	1.7	1,883	214	6,593.9	3.2	47.2	(33.5, 58.2)
持続感染	1,856	110	6,560.6	1.7	1,857	211	6,420.4	3.3	49.0	(35.5, 59.9)
CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	29	6,819.3	0.4	1,861	55	6,785.8	0.8	47.5	(16.3, 67.7)
CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌	1,862	21	6,827.7	0.3	1,861	27	6,809.8	0.4	22.4	(-42.5, 58.3)
性器周辺部病変	1,884	11	7,086.9	0.2	1,882	12	7,076.5	0.2	8.5	(-126.6, 63.4)
尖圭コンジローマ	1,884	7	7,096.5	0.1	1,882	12	7,076.5	0.2	41.8	(-60.3, 80.6)
VIN 2/3又は VaIN 2/3	1,884	2	7,110.0	0.0	1,882	0	7,101.9	0.0	NA	NA

被験者はそれぞれの該当評価項目で1回のみカウントされた。同一被験者が2つ以上の項目に含まれることがある。

N=各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数

n= PPE 解析対象集団においては Month 7以降、HNRT 及び FAS 解析対象集団においては、Day 1以降に追跡調査のため少なくとも1回来院した特定集団の被験者数。

NA=プラセボ群のイベント発生数が0であったため、V501の予防効果及び信頼区間を算出していない。

CI=信頼区間、CIN=子宮頸部上皮内腫瘍、AIS=子宮頸部上皮内腺癌、FAS=Full Analysis Set、HNRT=HPV-naïve to the relevant type、

HPV=ヒトパピローマウイルス、PPE=Per-Protocol Efficacy、VaIN=陰上皮内腫瘍、VIN=外陰上皮内腫瘍。

[資料5.3.5.1.43: P019]

3.2.2 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する年齢別、HPV型別及び重症度別の有効性解析

PPE解析対象集団におけるHPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する年齢別、HPV型別及び重症度別の有効性解析結果を[表2.7.3P: 4]に示す。HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対するV501の予防効果は100% (95%CI: 30.8%, 100.0%) であった。

V501群では性器周辺部病変は認められず、プラセボ群の7例で認められた性器周辺部病変は、いずれも HPV 6型に関連した尖圭コンジローマであった。そのうちの1例では HPV 6型に関連したVaIN 1が認められた。HPV 6型に関連した性器周辺部病変に対する V501の予防効果は100% (95%CI: 30.7%, 100.0%) であった。

PPE 解析対象集団において、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腔癌が認められた被験者はなかった。

表2.7.3P: 4 HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した性器周辺部病変に対する年齢別、HPV 型別及び重症度別の有効性解析 (PPE 解析対象集団) (019試験)

	V501 群 (N=1,910)				プラセボ群 (N=1,907)				予防効果 (%)	95% CI
評価項目	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)	n	イベント 発生例数	観察 人年	発生率 (／100 人年)		
HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型 に関連した性器周辺部病変	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	7	5,267.3	0.1	100	(30.8, 100)
24～34 歳	784	0	2,555.3	0.0	790	5	2,575.6	0.2	100	(-10.0, 100)
35～45 歳	816	0	2,728.7	0.0	809	2	2,691.7	0.1	100	(-425.2, 100)
HPV型別										
HPV 6 型関連	1,316	0	4,355.2	0.0	1,316	7	4,348.4	0.2	100	(30.7, 100)
HPV 11 型関連	1,316	0	4,355.2	0.0	1,316	0	4,359.7	0.0	NA	NA
HPV 16 型関連	1,336	0	4,426.5	0.0	1,318	0	4,384.2	0.0	NA	NA
HPV 18 型関連	1,507	0	4,979.8	0.0	1,504	0	4,971.0	0.0	NA	NA
重症度別										
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)
外陰コンジローマ	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	6	5,268.7	0.1	100	(15.3, 100)
膣コンジローマ	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	2	5,274.8	0.0	100	(-431.5, 100)
VIN 1 又はVaIN 1	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	1	5,278.6	0.0	100	(-3796.0, 100)
VIN 1	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
VaIN 1	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	1	5,278.6	0.0	100	(-3796.0, 100)
VIN 2/3 又はVaIN 2/3	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
VIN 2/3 又は外陰癌	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
VIN 2/3	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
外陰癌	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
VaIN 2/3 又は膣癌	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
VaIN 2/3	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
膣癌	1,600	0	5,284.0	0.0	1,599	0	5,278.6	0.0	NA	NA
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1回以上の接種を受けた被験者数。 n = Month 7以降に少なくとも1回の来院を行った被験者数。 NA = ワクチンの有効性及び信頼区間を算出していない。 CI = 信頼区間、HPV = ヒトパピローマウイルス、PPE = Per-Protocol Efficacy、VIN = 外陰上皮内腫瘍、VaIN = 膣上皮内腫瘍。										

4 性器周辺部病変の予防におけるV501の臨床的有効性に関する結論

019試験で得られた結果から、以下の結論が得られた。

- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した持続感染並びに子宮頸部又は性器周辺部病変の発生に対して高い予防効果を示した。
- ・ V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型及び11型に関連した尖圭コンジローマの発生に対して高い予防効果を示した[表2.7.3N: 13]。

本試験で得られた有効性の所見に基づき、V501を24～45歳の女性に3回接種することにより、HPV 6型、11型、16型及び18型に関連した疾患（子宮頸癌、外陰癌、陰癌及び尖圭コンジローマ）並びにその前癌病変又は異形成病変（AIS、CIN 1/2/3、VIN 2/3及び VaIN 2/3）の発生に対して高い予防効果を示すことが示唆された。