

審議結果報告書

令和 2 年 5 月 22 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] シルガード9水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
(酵母由来)
[申 請 者 名] MSD株式会社
[申請年月日] 平成27年 7 月 3 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 5 月 20 日までに開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] シルガード9 水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
[申 請 者] MSD株式会社
[申請年月日] 平成27年7月3日

令和2年4月10日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
審査報告（1） 28	31	<u>本剤の販売開始日である</u> 2014年12月10日	2017年12月10日

（下線部変更）

以上

審査報告書

令和2年4月10日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販 売 名] シルガード9 水性懸濁筋注シリンジ
- [一 般 名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
- [申 請 者] MSD 株式会社
- [申請年月日] 平成27年7月3日
- [剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ30、40、60、40、20、20、20、20及び20 µg/0.5 mL含有する注射剤
- [申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
- [特 記 事 項] なし
- [審査担当部] ワクチン等審査部
- [審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍及び上皮内腺癌）、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍並びに尖圭コンジローマの予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。なお、本品目の使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の感染に起因する以下の疾患の予防

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

[用法及び用量]

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 2 年 1 月 27 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名]	シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名]	組換え沈降 9 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
[申 請 者]	MSD 株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 3 日
[剤型・含量]	1 シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型 L1 たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ 30、40、60、40、20、20、20、20 及び 20 µg/0.5mL 含有する注射剤
[申請時の効能又は効果]	ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防 ・ 子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌 (AIS)) ・ 外陰上皮内腫瘍 (VIN) 1、2 及び 3 並びに膣上皮内腫瘍 (VaIN) 1、2 及び 3 ・ 尖圭コンジローマ
[申請時の用法及び用量]	9 歳以上の女性に、1 回 0.5mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 9	
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	35
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	36

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

子宮頸癌は、世界中の女性において多く認められる癌である（Cancer Fact Sheets, Cervical Cancer, WHO IARC The Global Cancer Observatory, 2019）。近年、本邦においては、人口 10 万人あたりの子宮頸癌罹患率は 16.4 人、子宮頸癌死亡率は 4.4 人と報告されており、毎年約 1 万人が子宮頸癌に罹患し、約 3,000 人が死亡している（https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2016/1221/index2.html（最終確認日：2019 年 12 月 27 日））。子宮頸癌は、特に 20～30 歳代の女性で増加しており、若い女性や子育て世代の女性が妊娠能力や命を失うことは、深刻な問題として捉えられている（日本産科婦人科学会、HPV ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種勧奨の早期再開を求める声明（平成 29 年 1 月 13 日）（http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=11（最終確認日：2019 年 12 月 27 日）））。

子宮頸癌の主要な原因は HPV 感染であるとされている（N Engl J Med 2003; 348: 518-27、Int J Cancer 2011; 128: 927-35）。HPV はパピローマウイルス科に属する 2 本鎖環状 DNA ウイルスであり、種特異性及び組織特異性の高いことが知られている。HPV は、カプシドを構成する主要なタンパク質である L1 タンパク質の遺伝子型により分類され、これまでに 100 種類以上の遺伝子型が報告されている。そのうち、約 40 種類の遺伝子型の HPV が性行為等により性器粘膜の基底細胞に感染することが報告されている（Fields Virology 6th ed, p1666, 1684, Lippincott Williams & Wilkins, 2013）。感染の多くは一時的なものであり、性的行動のあるほぼすべての男性及び女性で、生涯のいずれかの時期に HPV に感染すると考えられている（CDC Fact Sheet Genital HPV Infection, 2017）。一方、HPV が長期にわたり持続感染した場合には、その一部で異形成が生じ、異形成の一部が子宮頸癌になると考えられている（Lancet Oncol 2009; 10: 321-2）。全世界において、子宮頸癌の約 70%に HPV 16 又は 18 型が寄与しており（Int J Cancer 2017; 141: 664-70）、これらの 2 つの HPV 型に次いで 45、33、58、52 及び 31 型が検出されている（Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019、<http://www.hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>（最終確認日：2019 年 12 月 27 日））。当該 7 種類の HPV 型は、一旦感染すると感染が持続しやすい傾向にあることが知られ、当該感染の持続しやすさが子宮頸癌への移行に関連すると考えられている（WHO IARC Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials IARC Working Group Report Volume 7, 2014）。また、良性の尖圭コンジローマ等を引き起こす低リスク型の HPV として HPV 6 及び 11 型が知られており、日本及び海外において、尖圭コンジローマの 90%程度で HPV 6 型又は 11 型が検出されたと報告されている（産科と婦人科 2005; 7: 871-5、J Clin Aesthet Dermatol 2012;5: 25-36）。

子宮頸癌と診断された場合、国内外を問わず、子宮摘出術や放射線療法等の根治的な治療が行われ、子宮の温存が困難な状況となる場合が多い。子宮頸癌の予防策の一環として、子宮頸癌検診が従来から行われているが、その受診率は約 16%と報告されており（厚生労働省、平成 29 年度地域保健・健康増進事業報告の概況）、受診の推進及び子宮頸癌の予防策強化の必要性が指摘されている。子宮頸癌の予防策を強化するため、本邦においては、HPV 16 及び 18 型の抗原を含む組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（販売名：サーバリックス®）と、HPV 6、11、16 及び 18 型の抗原を含む組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（販売名：ガーダシル®水性懸濁筋注及び同シリンジ）の 2 つの HPV ワクチンがそれぞれ 2009 年 10 月及び 2011 年 7 月に承認され、2013 年 4 月から両 HPV ワクチンが定期接種化された。しかし、当該 HPV ワクチン接種後に、因果関係が否定できない持続的な疼痛が特異的に見られたことから、2013 年 6 月から 2019 年 12 月現在に至るまで、定期接種の積極的な勧奨は差し控えられている（平成 25 年 6 月 14 日健発 0614 第 1 号「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」）。「重篤な副作用の回避を保証するより安全なシステムが確立されるまでは、HPV ワクチンを定期の予防接種として推奨することを中止すること」等を訴えている団体もある

(「HPV ワクチンに関する共同宣言 2018」 <http://www.yakugai.gr.jp/topics/topic.php?id=953> (最終確認日：2019 年 12 月 27 日))。

一方で、ワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制の確立、健康被害を受けた接種者に対する救済等の対策が講じられたことを受け、2016 年 4 月に日本小児科学会、日本産科婦人科学会等の 17 団体の連名による HPV ワクチンの積極的な接種を推奨する見解が示された(「ヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン) 接種推進に向けた関連学術団体の見解」 (http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPV-vaccine-opinion.pdf (最終確認日：2019 年 12 月 27 日)))。日本産科婦人科学会からはその後も継続して、HPV ワクチンの積極的な接種の勧奨を再開することを要望する声明が提示されている(「HPV ワクチン (子宮頸がん予防ワクチン) 接種の早期の勧奨再開を強く求める声明」 http://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=5 他 (最終確認日：2019 年 12 月 27 日))。また、WHO のワクチンの安全性に関する諮問委員会は、これまでに複数の声明によって、HPV ワクチンを国の予防接種事業として推奨すること、及び当該推奨を変更するような安全性の懸念は認められていないことを述べている (https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPV_statement_17Dec2015.pdf (最終確認日：2019 年 12 月 27 日))。

本剤は、ガーダシルに含まれる 4 種類の HPV 型 (6、11、16、18 型) 及び 5 種類の新たな HPV 型 (31、33、45、52、58 型) の L1 タンパク質 VLP を有効成分とし、アジュバントとしてアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (AAHS) を含む HPV ワクチンである。また、本剤は、2014 年に米国、2015 年に欧州でそれぞれ承認され、2019 年 7 月時点で 79 の国又は地域において承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、遺伝子組換えした酵母により 9 種類の HPV 型 (6、11、16、18、31、33、45、52、58 型) の L1 タンパク質を発現させ、各型の L1 タンパク質が自己集合して形成した VLP を AAHS に吸着させることにより、懸濁注射液として製剤化されている。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

4 共通 HPV 型の MCB 及び WCB は、ガーダシルの製造に用いられる MCB 及び WCB と同一のものが用いられる。5 追加 HPV 型の MCB 及び WCB は以下のとおり調製される。

5 追加 HPV 型の各型の L1 タンパク質をコードする塩基配列と酵母発現ベクターから、各型の L1 タンパク質発現プラスミドが構築された。各型の L1 タンパク質発現プラスミドは、型ごとに、ガーダシルの製造に用いられた酵母 (*Saccharomyces cerevisiae* [黒塗り]) 株に導入され、当該酵母を培養して、各型の MCB が調製され、MCB から WCB が調製された。

5 追加 HPV 型について、MCB、WCB 及び原薬製造における培養終了時まで培養した酵母細胞は、表 1 の試験項目に適合し、MCB 及び WCB の適格性が確認されている。

表 1 MCB、WCB 及び培養終了時の細胞の特性解析項目及び WCB の更新時管理項目

試験項目	特性解析項目			更新時管理項目
	MCB	WCB	培養終了時の細胞	WCB
培養純度 (種寒天培地及び種の液体培地で酵母のみが発育するか観察)	○	○	○	○
菌種の確認 (のガスクロマトグラフィー)	○	○	○	—
宿主の確認 (法)	○	○	○	—
宿主の確認 (法)	○	○	○	—
L1 タンパク質発現プラスミドの制限酵素マッピング	○	○	○	—
塩基配列 (L1 タンパク質コード領域)	○	—	○	—
L1 タンパク質産生能 (免疫学的測定法)	○ ^{a)}	—	—	—
生菌数	○	○	—	○

○：実施、—：実施せず

a) タンパク質発現システムが機能することは他の型により確認されたとして、HPV 33 型は試験が省略されている。

MCB 及び WCB は℃以下で凍結保存される。MCB の更新予定はないが、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

4 共通 HPV 型の各原薬の製造工程は、ガーダシルの各原薬の製造工程と同一である。

5 追加 HPV 型の各原薬の製造工程は、種培養、生産培養、集菌、細胞破碎、精製、VLP 及び、無菌ろ過、並びにアジュバント吸着工程からなる。重要工程は、生産培養、集菌、VLP 及び、無菌ろ過、並びにアジュバント吸着工程とされ、型についてはさらに細胞破碎工程についても重要工程とされている。得られた原薬はガラス製容器を用いて 2～8℃で保存される。

5 追加 HPV 型の各原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

5 追加 HPV 型の原薬の製造工程において、生物由来原料としてカザミノ酸が用いられている。カザミノ酸はウシの乳由来であり、強酸性・加熱処理 (pH 1 以下、121℃、6 時間以上) が実施され、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯 (同等性/同質性)

5 追加 HPV 型の各原薬の製造方法は、ガーダシルの原薬の製造方法、すなわち 4 共通 HPV 型の各原薬の製造方法 (表 2 の製造方法 A) から、以下のとおり変更された。5 追加 HPV 型について、製造方法 C は申請製法であり、評価資料の臨床試験 (表 11 参照) にも製造方法 C の原薬が使用された。品質評価の結果、製造方法 A、B 及び C の原薬の品質が同等/同質であることが確認されている。

表 2 5 追加 HPV 型の各原薬の各製造方法における主な変更点

製造方法	変更点
製造方法 A から製造方法 B	- 細胞破碎工程での使用を追加 - VLP でのの変更
製造方法 B から製造方法 C	- 培養工程 (種培養、生産培養) のスケール変更 - 集菌工程での使用を追加 - 細胞破碎工程での使用を廃止及び添加 (HPV 型) - 精密ろ過の保持液濃度変更 - クロマトグラフィーの溶出条件、の変更 - VLP の、及びの変更

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

5 追加 HPV 型の各原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析における試験項目及び試験方法

項目		試験方法
構造	一次構造	ペプチドマッピング (MS)、モノマー含量試験 (SDS-PAGE)、脱アミド化測定
	二次構造、高次構造	円偏光二色性スペクトル、フーリエ変換型赤外吸収スペクトル、示差走査熱量測定
		高速サイズ排除クロマトグラフィー
	遊離チオール基	比色法
	粒子径及び粒子径分布	透過型電子顕微鏡観察、動的光散乱
物理的・化学的性質	分子量	LC-MS
	アジュバント吸着	IVRP (ELISA 法)
生物学的性質	抗原性	マウス力価、IVRP (ELISA 法)、相対 50%阻害濃度測定 (競合的 ELISA 法)、平衡解離定数測定、エピトープマッピング ()

2.1.5.2 不純物

宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、宿主細胞由来 RNA、宿主細胞由来総脂質、宿主細胞由来炭水化物、不純物A*、不純物B*、不純物C* (HPV 型のみ)、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G* 及び 不純物H* が製造工程由来不純物とされた。5 追加 HPV 型の各原薬について、これらの残存量が検討され、製造工程において恒常的に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、確認試験 (IVRP 試験)、pH、エンドトキシン、無菌、アルミニウム含量及び定量法 (IVRP 試験) が設定された。

2.1.7 原薬の安定性

4 共通 HPV 型の各原薬の有効期間は、36 カ月とされている。5 追加 HPV 型の各原薬の長期保存試験は、表 4 のとおりである。

表 4 5 追加 HPV 型の各原薬の安定性試験

	製造方法	ロット数	保存形態	保存条件	実施期間
長期保存試験	製造方法 C	3	ガラス製容器	2～8℃	48 カ月

5 追加 HPV 型の各原薬の長期保存試験において、保存期間中、すべての試験項目が規格の範囲内であった。5 追加 HPV 型の各原薬の有効期間は、4 共通 HPV 型の各原薬の有効期間をもとに、ガラス製容器を用いて、2～8℃で保存するとき、36 カ月として申請され、36 カ月に設定された。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1 シリンジ (0.5 mL) あたり、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型 L1 タンパク質をそれぞれ 30、40、60、40、20、20、20、20 及び 20 µg 含有する懸濁性注射剤である。製剤には、アジュバントである AAHS (アルミニウムとして 500 µg) の他に、添加剤として、塩化ナトリウム、ポリソルベート 80、L-ヒスチジン塩酸塩水和物及びホウ砂を含有する。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、製剤処方化、シリンジ充てん、表示、包装及び保管工程からなる。重要工程は、製剤処方化及び充てん工程とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

評価資料の臨床試験（表 11 参照）に使用した製剤はバイアル製剤であり、市販予定製剤のシリンジ製剤とは容器のみが異なっている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（IVRP 試験）、pH、エンドトキシン、採取容量、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、異常毒性否定試験、アルミニウム含量及び定量法（IVRP 試験）が設定された。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主な安定性試験

	ロット数	保存形態	保存条件	実施期間
長期保存試験	3	ガラスシリンジ及び ブランジャー栓	2～8℃	36 カ月
光安定性	1	ガラス製容器 (バイアル)	総照度 120 万 lx・hr 以上 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上	

長期保存試験において、保存期間中、すべての試験項目が規格の範囲内であった。光安定性試験では、製剤は光に不安定であった。

以上の結果から、本剤の有効期間は、ガラスシリンジに充てんし、遮光して 2～8℃で保存するとき 36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、以下の検討を踏まえ、本剤の品質に関して特段の問題はないと判断した。なお、審査期間中に原薬の製造方法が変更された。製造方法変更の内容及び適切性に関する機構の判断については、審査報告（2）で報告する。

2.R.1 新添加剤について

本剤の添加剤である AAHS は、筋肉内接種での使用前例（用量）を超えるため、新添加剤に該当する。

本添加剤の規格、試験方法及び安定性について、提出された資料から問題はないと判断した。

また、提出された資料から、本添加剤の今回の使用量において、安全性に問題が生じる可能性は低いものと判断した。ただし、本添加剤の反復投与毒性試験において回復性は認められるものの、一般にアジュバント投与により認められる投与部位における変性を伴う炎症性所見が認められたこと、及び本添加剤の使用用途は、感染症予防ワクチンのアジュバントとして免疫を賦活化することに限られると考え

ることから、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験として、製造方法 A 又は製造方法 B の原薬（2.1.4 参照）から製造された本薬を用いて、免疫原性が検討された。本薬の組成を表 6 に示す。

表 6 被験物質の用量

	各 HPV 型 L1 含量 (µg/mL)									アルミニウム含量 ^{a)} (µg/mL)
	6	11	16	18	31	33	45	52	58	
本薬	4	8	8	4	4	4	4	4	4	619

a) AAHS として添加

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験（CTD 4.2.1.1 : PD001 試験）

アカゲザル（雄 4 匹、雌 2 匹）に、本薬 0.5 mL が、0、8 及び 24 週目の計 3 回、筋肉内投与され（1 群 6 匹）、1 回目投与前並びに 1 回目投与 4、8、12、24 及び 28 週後に血清抗体価が測定された。HPV 33 型以外の 8 種類の HPV 型の血清抗体価は、cLIA 法により測定された。一方、HPV 33 型については、cLIA 法に必要な中和エпитープを認識するモノクローナル抗体が取得できなかったことから、cLIA 法より感度の低い ELISA 法により測定された。

6 匹すべてのアカゲザルにおいて、本薬投与前に検出限界未満であった血清抗体価は、HPV 33 型以外の 8 種類の各 HPV 型については 1 回目投与 4 週後以降のすべての測定点で、HPV 33 型については 1 回目投与 12 週後（2 回目投与 4 週後）以降のすべての測定点で検出された。また、1 回目投与 28 週後（3 回目投与 4 週後）の 9 種類の各 HPV 型の血清抗体価は、それぞれ 1 回目投与前の 128～3,178 倍に上昇した。

以上の結果から、申請者は、本薬の投与により、HPV に対する血清抗体の誘導が確認されたと説明している。

3.2 安全性薬理試験

「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）に基づき、独立した安全性薬理試験は実施されていない。毒性試験成績、国内外で実施した臨床試験及び海外での製造販売実績から蓄積された安全性データにおいて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対して懸念される影響は認められていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、免疫原性試験において、HPV に対する血清抗体が誘導されたことの意義について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

各 HPV 型の感染防御に必要な血清抗体価の閾値は不明であり、HPV に対する感染防御能と血清抗体価の関係は明確になっていない。しかし、マウスにおいて、血清抗体価の検出限界値の 100 分の 1 の血清を投与することにより、HPV の感染を防御することが示唆される報告があることから（J Virol 2011; 85: 13253-9）、血清抗体価が検出可能な場合には、HPV に対する一定の感染防御能が期待できると考えている。

機構は、申請者の説明を了承した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）に基づき、ワクチン開発において非臨床薬物動態試験は必要とされていないことから、当該試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、製造方法 B 又は製造方法 C の原薬（2.1.4 参照）から製造された本薬を用いて、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の急性毒性は、本薬を用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）の 1 回目投与後の結果で評価され、当該結果は、「5.2 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、1 回目投与後に本薬に起因した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

ラットを用いた反復投与毒性試験が実施された（表 7）。主な所見は免疫系への刺激に起因する二次的变化及び投与部位における炎症性変化であり、いずれも回復性が認められた。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ラット (SD)	筋肉内	9 週間 (3 週間隔、計 4 回) + 休薬 3 週	表 8 反復投与毒性試験における被験物質の用量参照	死亡 ^{a)} : PBS 対照 (雌 1/20 例)、アジュバント (雌 1/20 例)、本薬低用量 (雌 1/20 例)、本薬中用量 (雌 1/20 例)、本薬高用量 (雄 2/20 例、雌 2/20 例) 本薬群及びアジュバント群: 流入リンパ節の過形成、投与部位における筋線維の変性や炎症 本薬群: 白血球数、好中球数、好酸球数、単球数の高値、アルブミンの低値、グロブリンの高値、A/G 比の低値、脾臓重量の高値 回復性: あり	本薬の高用量 (表 8)	4.2.3.2

a) いずれも採血手技に起因する死亡と考察されている

表 8 反復投与毒性試験における被験物質の用量 (1 回投与量: 0.5 mL)

	各 HPV 型 L1 含量 (µg/mL)									アルミニウム含量 ^{a)} (µg/mL)
	6	11	16	18	31	33	45	52	58	
本薬 (低用量)	40	80	80	40	40	40	40	40	40	788
本薬 (中用量)	60	80	160	80	40	40	40	40	40	1,000
本薬 (高用量)	80	80	160	160	60	60	60	60	60	1,097
アジュバント	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,097
PBS	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

-: 含有せず

a) AAHS として添加

5.3 遺伝毒性試験

「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）に基づき、ワクチン開発において該当する試験は必要とされていないことから、当該試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）に基づき、ワクチン開発において該当する試験は必要とされていないことから、当該試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた生殖発生毒性試験が実施された（表 9）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 9 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見	無毒性量	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、並びに胚・胎児発生に関する試験	雌ラット (SD)	筋肉内	交配 5 週間前～妊娠 6 日 (計 3 回投与)	表 10 参照	親動物：なし 胚・胎児発生：なし	表 10 参照	4.2.3.5.2
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ラット (SD)	筋肉内	交配 5 週間前～分娩後 7 日 (計 4 回投与)	表 10 参照	親動物：なし F1 出生児：なし	表 10 参照	4.2.3.5.3

表 10 生殖発生毒性試験における被験物質の用量（1 回投与量：0.5 mL）

	各 HPV 型 L1 含量 (µg/mL)									アルミニウム含量 ⁹⁾ (µg/mL)
	6	11	16	18	31	33	45	52	58	
本薬 ^{a)}	60	80	160	110	60	60	60	60	60	1,000
本薬 ^{b)}	60	80	120	80	40	40	40	40	40	1,000
アジュバント	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,000

-：含有せず

a) 受胎能及び着床までの初期胚発生、並びに胚・胎児発生に関する試験の用量

b) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の用量

c) AAHS として添加

5.6 局所刺激性試験

局所刺激性については、反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）において評価され、当該結果は「5.2 反復投与毒性試験」の項に記載した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、本剤の毒性について、特段の問題はないものと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、7 つの臨床試験成績が提出された。提出された資料の概略を表 11 に、各試験における治験薬を表 12 に示す。

表 11 臨床試験の概略

相	試験名	実施国・地域	デザイン	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
国際共同 (日本及び海外)							
II / III	001	(パート A) 台湾、デンマーク、ノルウェー、コロンビア、メキシコ、ペルー、米国 (パート B) 日本、香港、ニュージーランド、韓国、台湾、タイ、オーストリア、デンマーク、ドイツ、ノルウェー、スウェーデン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、カナダ、米国	無作為化二重盲検	16～26 歳女性	(パート A) L 剤群：315 例 M 剤群：307 例 H 剤群：310 例 ガーダシル群：310 例 (パート B) M 剤群：7,106 例 ガーダシル群：7,109 例	L 剤、M 剤、H 剤又はガーダシル 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	(パート A) 用量の確認 (免疫原性、安全性) (パート B) 5 追加 HPV 型に係る有効性、4 共通 HPV 型に係る免疫原性、安全性
国内							
III	008	日本	非盲検	9～15 歳女性	本剤群：100 例	本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
国際共同 (海外のみ)							
III	002	南アフリカ、インド、韓国、台湾、タイ、オーストリア、ベルギー、フィンランド、ポーランド、スペイン、スウェーデン、ブラジル、チリ、コロンビア、コスタリカ、ペルー、米国	無作為化二重盲検	9～15 歳女性 9～15 歳男性 16～26 歳女性	9～15 歳の女性 ロット 1：648 例 ロット 2：643 例 ロット 3：644 例 9～15 歳男性 669 例 16～26 歳女性 470 例	本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	安全性、ロット一貫性 (免疫原性)
III	005	チリ、プエルトリコ、コロンビア、メキシコ、ペルー、米国	無作為化非盲検	11～15 歳女性 11～15 歳男性	同時接種群 女性：311 例 男性：310 例 非同時接種群 女性：310 例 男性：310 例	同時接種群：本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種、Menactra [®] 0.5 mL 及び Adacel [®] 0.5 mL を本剤 1 回目接種時に筋肉内に接種 非同時接種群：本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種、Menactra [®] 0.5 mL 及び Adacel [®] 0.5 mL を本剤 1 回目接種 1 カ月後に筋肉内接種	安全性、免疫原性
III	006	オーストラリア、プエルトリコ、カナダ、コロンビア、デンマーク、香港、メキシコ、スウェーデン、米国	無作為化二重盲検	過去にガーダシルの 3 回接種を受けた 12～26 歳女性	12～15 歳 本剤群：122 例 プラセボ群：60 例 16～26 歳 本剤群：496 例 プラセボ群：246 例	本剤又はプラセボ 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
III	007	オーストリア、ベルギー、デンマーク、フィンランド、ドイツ、タイ	無作為化非盲検	11～15 歳女性 11～15 歳男性	同時接種群 女性：264 例 男性：262 例 非同時接種群 女性：264 例 男性：264 例	同時接種群：本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種、Repevax [®] 0.5 mL を本剤 1 回目接種時に筋肉内に接種 非同時接種群：本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種、Repevax [®] 0.5 mL を本剤 1 回目接種 1 カ月後に筋肉内接種	安全性、免疫原性
III	009	ベルギー、デンマーク、フィンランド、イタリア、スペイン、スウェーデン	無作為化二重盲検	9～15 歳女性	本剤群：300 例 ガーダシル群：300 例	本剤又はガーダシル 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性

表 12 治験薬一覧

L 剤	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 20/40/40/20/20/20/20/20µg/0.5mL 含む 9 価ワクチン
M 剤又は本剤	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 30/40/60/40/20/20/20/20µg/0.5mL 含む 9 価ワクチン
H 剤	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 30/40/80/55/30/30/30/30µg/0.5mL 含む 9 価ワクチン
ガーダシル	組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）（Merck Sharp & Dohme Corp.社製）
Menactra [®]	4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（Sanofi Pasteur 社製）
Adacel [®]	破傷風ジフテリア百日せき混合ワクチン（Sanofi Pasteur 社製）
Repevax [®]	沈降精製ジフテリア破傷風無細胞性百日せき不活化ポリオ混合ワクチン（Sanofi Pasteur MSD 社製）

7.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1：001 試験、実施期間 2007 年 9 月～2014 年 3 月）

16 歳以上 26 歳以下の健康女性を対象に、ガーダシルを対照としたランダム化二重盲検並行群間比較試験が日本を含めた国内外 105 施設で実施された。

本試験は、パート A とパート B の 2 つのパートから構成され、表 13 に示すとおり、パート A では、9 価ワクチンとして L 剤、M 剤及び H 剤の 3 用量群と、対照薬である 4 価ワクチンとしてガーダシル群が設定された。パート A の中間解析結果をもとに、L 剤、M 剤及び H 剤のうち M 剤が選択され（7.R.7 参照）、パート A に引き続き実施されたパート B では、M 剤群及びガーダシル群が設定された。

表 13 治験薬組成並びにパート A 及びパート B における目標被験者

群	HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1	アルミニウム アジュバント	目標被験者数 ^{a)}	
			パート A	パート B
L 剤群	20/40/40/20/20/20/20/20 µg/0.5 mL	500 µg/0.5 mL	310 例	
M 剤群	30/40/60/40/20/20/20/20 µg/0.5 mL	500 µg/0.5 mL	310 例	6690 例
H 剤群	30/40/80/55/30/30/30/30 µg/0.5 mL	500 µg/0.5 mL	310 例	
ガーダシル群	20/40/40/20/0/0/0/0 µg/0.5 mL	225 µg/0.5 mL	310 例	6690 例

a) 日本人はパート B のみに組み入れられた

本試験では、「用量の確認」及び「有効性の検証」の 2 つの目的が設定された（表 14）。「用量の確認」では、M 剤を選択したことの適切性を確認するため、パート A の M 剤群及びガーダシル群について、本剤とガーダシルに共通して含まれる 4 共通 HPV 型に係る免疫原性が検討された。「有効性の検証」では、ガーダシルには含まれず本剤のみに含まれる 5 追加 HPV 型に関して、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸部、外陰及び膣の疾患の発症予防効果について、M 剤群のガーダシル群に対する優越性が検討された。また、4 共通 HPV 型に関しては、M 剤群とガーダシル群の免疫原性が検討された。なお、被験者（保護者を含む）及び治験実施機関関係者（接種者・評価者を含む）について、本試験を通して盲検性は維持された。パート A の免疫原性の中間解析は、本試験の実施に直接関与しない siDMC により非盲検下で実施され、当該中間解析結果に基づき M 剤を選択した。M 剤の安全性は、独立したデータ安全性モニタリング委員会により非盲検下で確認された。

用法・用量は、治験薬 0.5 mL を、0、2 及び 6 カ月の計 3 回、筋肉内接種することとされた。

表 14 001 試験の主な目的

目的	概要	主要な解析対象集団
用量の確認	M 剤を選択したことの適切性の確認を目的として、4 共通 HPV 型に係る免疫原性について、M 剤群のガーダシル群に対する非劣性を検証する。	パート A の PPI
有効性の検証	<5 追加 HPV 型について> M 剤及びガーダシルの 5 追加 HPV 型に関連した子宮頸部、外陰及び膺の疾患イベントの発生日数の合計から、M 剤群のガーダシル群に対する発症予防効果を算出し、本剤群のガーダシル群に対する優越性を検証する。 <4 共通 HPV 型について> 4 共通 HPV 型に係る免疫原性について、M 剤群のガーダシル群に対する非劣性を検証する。	PPE
		パート B の PPI

「用量の確認」においては、パート A で無作為化された 1,242 例（L 剤群 315 例、M 剤群 307 例、H 剤群 310 例、ガーダシル群 310 例）のうち、安全性情報がない被験者、割り付けられた群と異なる群の治験薬を少なくとも 1 回接種された被験者（以下、「取違え例」）等 16 例を除いた 1,226 例（L 剤群 310 例、M 剤群 303 例、H 剤群 305 例、ガーダシル群 308 例）が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬 1 回目接種日に各 HPV 型に対する血清抗体反応が陽性であった被験者（以下、「血清抗体陽性例」）、治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までに各 HPV 型に対する PCR 検査で陽性が検出された被験者（以下、「PCR 陽性検出例」）等 296～437 例（HPV 型ごとに除外する例数は異なる）を除いた 789～930 例がパート A の PPI とされ、パート A の PPI が「用量の確認」の主要な解析対象集団とされた（表 15）。

「有効性の検証」においては、パート B で無作為化された 13,598 例（M 剤群 6,799 例、ガーダシル群 6,799 例）のうち、安全性情報がない例、取違え例等 60 例を除いた 13,538 例（M 剤群 6,768 例、ガーダシル群 6,770 例、以下、「パート B の安全性解析対象集団」）に、パート A の M 剤群及びガーダシル群の安全性解析対象集団（M 剤群 303 例、ガーダシル群 308 例）を加えた 14,149 例（M 剤群 7,071 例、ガーダシル群 7,078 例）が安全性解析対象集団（以下、「001 試験の安全性解析対象集団」）とされた。そのうち、血清抗体陽性例、PCR 陽性検出例等 2,511～4,438 例（HPV 型ごとに除外する例数は異なる）を除いた 9,711～11,638 例が PPE とされ、PPE が 5 追加 HPV 型に係る「有効性の検証」の主要な解析対象集団とされた（表 15）。また、パート B の安全性解析対象集団のうち、血清抗体陽性例、PCR 陽性検出例等 3,996～5,570 例（HPV 型ごとに除外する例数は異なる）を除いた 7,968～9,542 例がパート B の PPI とされ、パート B の PPI が 4 共通 HPV 型に係る「有効性の検証」の主要な解析対象集団とされた（表 15）。なお、パート B の免疫原性の評価は、パート A の評価とは独立して実施された。

表 15 解析対象集団の定義の要約

解析対象集団	定義
PPE	本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、適切な治験薬の 3 回接種を 1 年以内に完了し、治験薬 3 回目接種 1 カ月後以降に 1 回以上の来院データがある被験者。ただし、血清抗体陽性例 ^{a)} 及び PCR 陽性検出例 ^{b)} を除く。
PPI	本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、適切な治験薬の 3 回接種において、各回接種を規定された日数の範囲内で完了し、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の血清抗体が規定された日数の範囲内に得られた被験者。ただし、血清抗体陽性例 ^{a)} 及び PCR 陽性検出例 ^{b)} を除く。

a) HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗 HPV cLIA 血清抗体価がそれぞれ 30、16、20、24、10、8、

8、8 及び 8 milli merck units/mL 以上の被験者

b) スワブ及び生検で PCR 検査が実施された

免疫原性について、治験薬 1 回目接種前、2 回目接種 1 カ月後並びに 3 回目接種 1、6、18、30 及び 36 カ月後に各 HPV 型に対する血清抗体価が測定された。

「用量の確認」に係る主要評価項目は、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT とされた。M 剤群とガーダシル群の GMT の比の両側 95.06%CI の下限値は、いずれの HPV 型

においても事前に設定された非劣性限界値 0.5 を上回ったことから、M 剤群のガーダシル群に対する非劣性が検証された（表 16）。

表 16 治験薬 3 回目接種 1 カ月後の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT（パート A の PPI）

HPV 型	M 剤群		ガーダシル群		GMT の比 ^{a)} [両側 95.06%CI] ^{b)}
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	
6	186	673.1 [586.9, 771.9]	196	542.1 [474.4, 619.5]	1.24 [1.03, 1.50]
11	186	549.6 [488.1, 618.8]	196	660.6 [588.5, 741.6]	0.83 [0.71, 0.98]
16	205	2,310.9 [2,009.7, 2,657.2]	201	1,847.9 [1,604.8, 2,127.8]	1.25 [1.02, 1.53]
18	229	785.2 [685.4, 899.6]	223	635.5 [553.7, 729.3]	1.24 [1.02, 1.50]

N：解析対象例数

a) M 剤群／ガーダシル群

b) パート A における免疫原性の中間解析に伴う第一種の過誤の調整には Haybittle-Peto 法が用いられた（有意水準は両側 0.0494）。

5 追加 HPV 型の「有効性の検証」に係る主要評価項目は、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸部、外陰及び陰の疾患イベント（CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN2/3、VaIN2/3、外陰癌及び陰癌。以下、「疾患イベント」）の発生率とされ、治験薬 3 回目接種 1 カ月後から疾患イベントの発生例数が 30 例以上に到達した時点までの期間（中央値：治験薬 3 回目接種後 40 カ月（1 回目接種後 46 カ月に相当）まで）において、検討が行われた¹。M 剤群及びガーダシル群の疾患イベントの発生例数は、それぞれ 1 例及び 30 例であり、疾患イベントの発生率から算出した発症予防効果の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された優越性の評価基準 25%を上回ったことから、M 剤群のガーダシル群に対する優越性が検証された（表 17）。

表 17 5 追加 HPV 型に関連した疾患イベントに対する発症予防効果（PPE）

M 剤群			ガーダシル群			発症予防効果 (%) ^{b)} [両側 95%CI]
N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
6,016	1	0.0	6,017	30	0.2	96.7 [80.9, 99.8]

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベント発生数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((M 剤群の発生率 (人年)) / (ガーダシル群の発生率 (人年)))) × 100

4 共通 HPV 型の「有効性の検証」に係る主要評価項目は、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT とされた。M 剤群とガーダシル群の GMT の比の両側 95%CI の下限値は、いずれの HPV 型においても事前に設定された非劣性限界値 0.67 を上回ったことから、M 剤群のガーダシル群に対する非劣性が検証された（表 18）。

表 18 治験薬 3 回目接種後 1 カ月の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT（パート B の PPI）

HPV 型	M 剤群		ガーダシル群		GMT の比 ^{a)} [両側 95%CI]
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	
6	3,993	893.1 [871.7, 915.1]	3,975	875.2 [854.2, 896.8]	1.02 [0.99, 1.06]
11	3,995	666.3 [649.6, 683.4]	3,982	830.0 [809.2, 851.4]	0.80 [0.77, 0.83]
16	4,032	3,131.1 [3,057.1, 3,206.9]	4,062	3,156.6 [3,082.3, 3,232.7]	0.99 [0.96, 1.03]
18	4,539	804.6 [782.7, 827.1]	4,541	678.7 [660.2, 697.7]	1.19 [1.14, 1.23]

N：解析対象例数

a) M 剤群／ガーダシル群

¹ パート B の組入れ開始後の 2008 年 11 月に、海外規制当局の意見に基づき、001 試験の 5 価 HPV 型に関連した有効性の主要評価項目が、当初の「HPV 31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型に関連した 6 カ月以上の持続感染並びに子宮頸部、外陰及び陰の病変（すべてのグレード）に対する複合評価項目」から、「HPV 31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型に関連した子宮頸部、外陰及び陰の高度病変（グレード 2/3 以上）の複合評価項目」に変更された。また、その変更に伴い、発症予防効果の優越性の評価基準が「20%を超えること」から「25%を超えること」、また、被験者数が「約 3,700 例」から「約 14,000 例」へそれぞれ変更された。

「用量の確認」及び「有効性の検証」における安全性について、治験薬各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象²及び治験薬各回接種 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象のうち、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副反応³を表 19 及び表 20 に示す。

表 19 「用量の確認」において、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応
（「用量の確認」の安全性解析対象集団）

		L 剤群 (N=310)				M 剤群 (N=303)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	267	86.1	267	86.1	266	87.8	266	87.8
	注射部位腫脹	100	32.3	100	32.3	107	35.3	107	35.3
	注射部位紅斑	100	32.3	100	32.3	96	31.7	96	31.7
注射部位 以外	頭痛	65	21.0	48	15.5	65	21.5	43	14.2
	発熱 ^{a)}	30	9.7	20	6.5	17	5.6	10	3.3
	悪心	22	7.1	15	4.8	23	7.6	18	5.9
	インフルエンザ	20	6.5	5	1.6	13	4.3	4	1.3
	浮動性めまい	17	5.5	12	3.9	7	2.3	4	1.3
	鼻咽頭炎	10	3.2	3	1.0	21	6.9	2	0.7
		H 剤群 (N=305)				ガーダシル群 (N=308)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	273	89.5	273	89.5	248	80.5	248	80.5
	注射部位腫脹	103	33.8	103	33.8	82	26.6	82	26.6
	注射部位紅斑	91	29.8	91	29.8	95	30.8	95	30.8
注射部位 以外	頭痛	66	21.6	40	13.1	61	19.8	44	14.3
	発熱 ^{a)}	17	5.6	14	4.6	18	5.8	14	4.5
	悪心	18	5.9	15	4.9	17	5.5	12	3.9
	インフルエンザ	12	3.9	3	1.0	15	4.9	3	1.0
	浮動性めまい	11	3.6	9	3.0	8	2.6	6	1.9
	鼻咽頭炎	12	3.9	2	0.7	15	4.9	3	1.0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

表 20 「有効性の検証」において、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副反応
（「有効性の検証」の安全性解析対象集団）

		M 剤群 (N=7,071)				ガーダシル群 (N=7,078)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	6,356	89.9	6,356	89.9	5,910	83.5	5,910	83.5
	注射部位腫脹	2,830	40.0	2,830	40.0	2,035	28.8	2,035	28.8
	注射部位紅斑	2,407	34.0	2,407	34.0	1,810	25.6	1,810	25.6
注射部位 以外	頭痛	1,879	26.6	1,033	14.6	1,757	24.8	969	13.7
	悪心	513	7.3	312	4.4	459	6.5	261	3.7
	発熱 ^{a)}	470	6.6	357	5.0	463	6.5	301	4.3
	鼻咽頭炎	376	5.3	62	0.9	389	5.5	62	0.9

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

「用量の確認」と「有効性の検証」では観察期間が異なるため、L 剤群及び H 剤群については治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までの期間、M 剤群及びガーダシル群については治験薬 1 回

²有害事象：因果関係の有無を問わず、ワクチン接種後に発生した全ての好ましくない事象のこと。

³副反応：ワクチン接種に伴う免疫の付与以外の好ましくない反応のこと。因果関係が不明確であり否定できないものも含まれる。

目接種日から追跡終了時点（治験薬 1 回目接種後、中央値で 4.0 年後に相当）までの期間を観察期間として、有害事象が収集された。ただし、治験薬 3 回目接種 181 日後から追跡終了時点までの期間は、死亡及び治験薬接種に関連した重篤な有害事象（治験薬 3 回目接種から 180 日後までに妊娠した被験者の妊娠期間中に発現した重篤な有害事象及び胎児死亡（以下、「妊娠期間中 SAE」）は、治験薬接種との関連を問わず収集）のみが収集された。

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 180 日後までの期間において、死亡は、M 剤群 1 例（自殺既遂）、ガーダシル群 2 例（脊髄損傷、偶発的死亡各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。L 剤群及び H 剤群では死亡は認められなかった。重篤な有害事象は、370 例 402 件（L 剤群 4 例 4 件、M 剤群 197 例 218 件、H 剤群 3 例 4 件、ガーダシル群 166 例 176 件）報告されたが、M 剤群の 2 例 2 件（ワクチンアレルギー、発熱）、ガーダシル群の 2 例 2 件（感覚鈍麻、頭痛）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された（重篤な有害事象の詳細は、7.R.9.1 参照）。治験薬との因果関係が否定されなかった 4 例 4 件の転帰はすべて回復であった。治験中止に至った有害事象は 15 例 23 件（L 剤群 2 例 2 件、M 剤群 8 例 16 件、ガーダシル群 5 例 5 件）に認められた（治験中止に至った有害事象の詳細は、7.R.9.1 参照）。L 剤群の 1 例 1 件（発疹）、M 剤群の 5 例 12 件（注射部位疼痛 2 件、無力症、浮動性めまい、疲労、多汗症、悪心、疼痛、発熱、頭痛、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー各 1 件）、ガーダシル群 3 例 3 件（丘疹性皮疹、舌腫脹、蕁麻疹各 1 件）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった 9 例 16 件の転帰は、いずれも回復であった。

治験薬 3 回目接種 181 日後から追跡終了時点までの期間において、死亡は、M 剤群 5 例（交通事故、血液量減少性ショック・敗血症性ショック、突然死、急性リンパ球性白血病・白血病脳浸潤、急性前骨髄球性白血病各 1 例）、ガーダシル群 3 例（頸椎部脊髄損傷、脳出血、胃腺癌各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。妊娠期間中 SAE は、47 例 48 件（M 剤群 30 例 31 件、ガーダシル群 17 例 17 件）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された（重篤な有害事象の詳細は、7.R.9.1 参照）。治験薬接種に関連した重篤な有害事象（重篤な副反応）は、M 剤群の 2 例 2 件（過眠症、起立性頻脈症候群）及びガーダシル群の 1 例 1 件（起立不耐性）が認められ、当該 3 例 3 件の転帰は未回復であった。当該 3 例 3 件について、治験担当医師による追跡終了後の情報は得られていない。なお、当該期間においては、全被験者の接種が完了していることから、治験中止に至った有害事象はなかった。

「用量の確認」及び「有効性の検証」の安全性解析集団から除外された被験者のうち、安全性情報が収集された 20 例（M 剤群 7 例、H 剤群 1 例、ガーダシル群 12 例）において、3 例 18 件（注射部位疼痛 7 件、頭痛 5 件、注射部位腫脹 2 件、注射部位紅斑、インフルエンザ、発熱、四肢疼痛各 1 件）の有害事象が認められたが、いずれも非重篤であり、回復が確認された。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.8 : 008 試験、実施期間 2011 年 1 月～2013 年 8 月）

9 歳以上 15 歳以下の健康女性を対象（目標被験者数：本剤群 100 例）に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした、多施設共同非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を、0、2 及び 6 カ月の計 3 回、筋肉内接種することとされた。

組み入れられた 100 例全例に少なくとも 1 回治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬の 3 回接種を完了しなかった 1 例及び血清抗体陽性例 1～4 例（HPV 型ごとに除外する例数は異なる）を除いた 95～99 例が PPI とされ、PPI が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、治験薬 1 回目接種前及び治験薬 3 回目接種 1、6、18 及び 24 カ月後に、各 HPV 型に対する血清抗体価が測定された。

主要評価項目は、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価の抗体陽転率（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する各血清抗体価が、それぞれ 30、16、20、24、10、8、8、8 及び 8 mMU/mL（以下、「閾値」）未満から閾値以上となった被験者の割合）とされ、いずれの HPV 型の抗体陽転率も 100%であった（表 21）。

表 21 治験薬 3 回目接種 1 カ月後の血清抗体価の抗体陽転率（PPI）

HPV 型	本剤群	
	n/N (%)	[両側 95%CI]
6	97/97 (100.0)	[96.3, 100.0]
11	97/97 (100.0)	[96.3, 100.0]
16	99/99 (100.0)	[96.3, 100.0]
18	98/98 (100.0)	[96.3, 100.0]
31	97/97 (100.0)	[96.3, 100.0]
33	98/98 (100.0)	[96.3, 100.0]
45	99/99 (100.0)	[96.3, 100.0]
52	99/99 (100.0)	[96.3, 100.0]
58	95/95 (100.0)	[96.2, 100.0]

N：解析対象例数

n：血清抗体価が閾値未満から閾値以上となった被験者数

安全性について、本剤各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象及び本剤各回接種 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象のうち、5%以上に認められた有害事象及びその副反応を表 22 に示す。

表 22 5%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=100)			
		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	93	93.0	93	93.0
	注射部位腫脹	42	42.0	42	42.0
	注射部位紅斑	33	33.0	33	33.0
注射部位以外	鼻咽頭炎	9	9.0	0	0
	頭痛	8	8.0	2	2.0
	発熱 ^{a)}	6	6.0	3	3.0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 24 カ月後までの期間において、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 HPV 型の選択について

既承認のガーダシルには、子宮頸部、外陰及び膣の疾患の予防を目的として HPV 16 及び 18 型、尖圭コンジローマの予防を目的として HPV 6 及び 11 型の抗原が含まれ、当該 4 種類の HPV 型の感染に起因する①子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌）、②外陰及び膣の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに③尖圭コンジローマの予防が効能又は効果とされている（審査報告書 ガーダシル水性懸濁筋注、同水性懸濁筋注シリンジ 平成 23 年 5 月 20 日）。

申請者は、4 共通 HPV 型に加えて、5 追加 HPV 型の抗原を本剤に追加することの必要性について、以下の旨を説明している。

報告者により厳密な割合は異なるが、WHO/ICO information Centreの発表（Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 22 January 2019. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>（最終確認日：2019年12月27日）、Human Papillomavirus and Related Diseases in Japan. Summary Report 10 December 2018. <https://hpvcentre.net/statistics/reports/JPN.pdf>（最終確認日：2019年12月27日））によると、全世界と本邦において、子宮頸癌組織から検出されるHPV型の割合は表23のとおりである。本剤に追加されたHPV 31、33、45、52及び58型は、全世界において、HPV 16及び18型の次に子宮頸癌組織から検出される割合が高いHPV型である。各HPV型の割合には、複数の型のHPVが検出される例も含まれているため厳密な評価はできないものの、当該報告の結果から算出した子宮頸癌組織からガーダシル含有HPV型（4共通HPV型）が検出される割合は、全世界で70.3%、本邦で54.7%であるのに対して、子宮頸癌組織から9種類の本剤含有HPV型が検出される割合は、全世界で90.4%、本邦で78.6%に上昇する。したがって、本剤では、ガーダシルより広範に子宮頸癌の予防を行うことを目的として、5追加HPV型の抗原を追加した。

表 23 子宮頸癌組織から検出される HPV 型の割合

HPV 型		全世界 (%)	本邦 (%)
4 共通 HPV 型	6 型	0.5	0.3
	11 型	0.4	1.5
	16 型	55.2	38.9
	18 型	14.2	14.0
5 追加 HPV 型	31 型	3.5	4.2
	33 型	4.2	4.7
	45 型	5.0	0.3
	52 型	3.5	8.7
	58 型	3.9	6.0

また、本邦のデータはないものの、全世界において、VIN2/3 の組織から検出される割合は、4 共通 HPV 型の 72.4%から 9 種類の HPV 型で 86.7%に、VaIN2/3 の組織から検出される割合は、4 共通 HPV 型の 63.0%から 9 種類の HPV 型で 76.3%に上昇する。したがって、外陰及び膣の疾患についても、本剤ではガーダシルより広範に予防が可能であると考えている。尖圭コンジローマについては、HPV 型の分布データが限定的で、日本及び海外において、HPV 6 及び 11 型が 90%程度を占めるとの報告がなされているのみである（産科と婦人科 2005; 7: 871-5、J Clin Aesthet Dermatol 2012;5: 25-36）。寄与の程度は不明であるものの、尖圭コンジローマについても、本剤ではガーダシルより広範に予防が可能と考えている。

機構は、以下のように考える。

ガーダシルより広範に子宮頸癌の予防を行うことを目的として、本剤に HPV 31、33、45、52 及び 58 型の抗原を追加したとの申請者の説明は理解できる。①子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌）、②外陰及び膣の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに③尖圭コンジローマのそれぞれについて、本剤ではガーダシルより広範に予防が可能かについては、本剤の臨床試験成績から判断することとする。

7.R.2 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

ガーダシルの効能又は効果に設定されている①子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌）、②外陰及び陰部の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに③尖圭コンジローマについて、本剤ではガーダシルより広範に予防が可能かを検討するため、16～26歳の女性を対象として、日本を含む国際共同第Ⅱ/Ⅲ試験である001試験を実施した。

001試験では、発症頻度が非常に少ない疾患イベントの発生例数を検討する必要があるため、3年程度（少なくとも中央値で治験薬1回目接種後30カ月）の追跡が必要である。一方で、既にHPVワクチンが承認されている国々において、臨床試験にプラセボ群を設定し、追跡期間の3年程度の間、HPVワクチンの接種を不可とすることは倫理的に困難と考えた。したがって、001試験では、ガーダシルを対照に比較検討を行った。

001試験では、本剤がガーダシルより広範に疾患の予防が可能かを検討するため、ガーダシルには含まれず本剤のみに含まれる5追加HPV型に関連した疾患イベント（CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN2/3、VaIN2/3、外陰癌、陰癌）の発生率を主要評価項目とし、本剤群のガーダシル群に対する発症予防効果により、本剤群のガーダシル群に対する優越性を評価した。一方、経過観察されることが多く臨床的な影響・重要度が比較的低いと考えられるCIN1、VIN1、VaIN1、並びに5追加HPV型には含まれていないHPV6及び11型が原因の90%程度を占めるとされる尖圭コンジローマについては、本剤群及びガーダシル群の5追加HPV型に関連した疾患の発生率を副次的に比較した。

本剤とガーダシルのいずれにも含まれる4共通HPV型に関連した疾患については、本剤接種後とガーダシル接種後の発生状況が変わらないことを確認する必要がある。しかし、ガーダシルの臨床試験成績から、4共通HPV型に関連した疾患イベントの発生例数は、本剤接種後及びガーダシル接種後においてほぼ0となることが予想されることから、疾患イベントの発生について、本剤群のガーダシル群に対する非劣性を検証することは困難と考えた。一方、HPVワクチンを接種されたヒトにおいて、血液中のHPV型特異的な中和抗体が子宮頸部粘膜中に滲出していたことが報告されていること（Vaccine 2008; 26: 3608-16、Hum Vaccin Immunother 2013; 9: 314-21）から、HPV関連疾患の発症予防と血中中和抗体には一定の関連性が期待できると考えた。したがって、4共通HPV型に関連した疾患に対する有効性については、本剤群のガーダシル群に対する免疫原性の非劣性を評価する計画とした。

以上の001試験の検討から、①～③の疾患に対する本剤の有効性を評価した。

一方、本剤の主な接種対象と考えられる性行為開始前の若年女性については、HPVに感染しておらず、臨床試験期間中に疾患イベントが発生する可能性が低いこと、及び子宮陰部等の検体採取が倫理的に困難であることから、疾患イベントの発生例数の検討は行わなかった。9～15歳の若年女性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験008試験においては、本剤接種後の免疫原性及び安全性を確認した。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明のとおり、既にHPVワクチンが承認されている国々において、長期の追跡が必要な臨床試験に対照としてプラセボを設定することが困難であることは理解できる。したがって、ガーダシルを対照とした001試験の成績から、以下の方針で本剤の有効性を評価することとした。

<5追加HPV型に関連した疾患に対する有効性の評価について>

- 001試験において、5追加HPV型に関連した疾患イベント（CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN2/3、VaIN2/3、外陰癌、陰癌）の発生率を主要評価項目としたことについて、各疾患の発症頻度を考慮すると、各疾患に対する本剤の発症予防効果をそれぞれ検討することが困難であることは理解できる。しかし、

各疾患は部位、発症に至る要因・過程や発症頻度が異なることから、主要評価項目に加えて、疾患イベントごとの発生例数についても評価する。

- 通常の子宮頸癌検診においては、AIS、CIN3 及び自然消退せず遷延する CIN2 を認めた場合は、子宮頸癌に進行する前に、子宮頸部円錐切除術による切除等の治療介入が行われる。同様に、001 試験においては、6 カ月間隔での来院が設定されており、CIN2/3 又は AIS が検出された場合には、円錐切除を行うこととされていた。癌の浸潤が起こるまで被験者が放置されることはないため、子宮頸癌の発生を 001 試験及びその後の追跡調査で検出することはできず、001 試験の結果から子宮頸癌の発症予防効果を直接評価することは原理的に不可能である。したがって、子宮頸癌の発症予防効果の評価にあたっては、前駆病変である CIN2/3 の結果をもとに評価する。

<4 共通 HPV 型に関連した疾患に対する有効性の評価について>

- 4 共通 HPV 型に関連した疾患イベントの発生例数について、本剤群のガーダシル群に対する非劣性を評価することは困難であるとの申請者の説明は理解できる。一方で、疾患に対する発症予防との関係が十分に確立されていない免疫原性の結果から、4 共通 HPV 型に関連した疾患に対する本剤の有効性を評価することにも限界がある。したがって、4 共通 HPV 型の抗原は本剤及びガーダシルのいずれにも含まれることを考慮し、免疫原性の評価に加えて、本剤接種後及びガーダシル接種後において、4 共通 HPV 型に関連した疾患イベントの発生例数を確認することにより、本剤の有効性を評価する。

本剤の安全性については、日本人が含まれる 001 試験及び 008 試験を中心に、評価資料として提出された 5 つの海外臨床試験（002 試験、005 試験、006 試験、007 試験及び 009 試験）も含めて評価することとした。なお、9～15 歳の日本人女性を対象に、疾患に対する発症予防との関係が十分に確立されていない免疫原性が検討された 008 試験については、安全性の結果のみを評価することとした。

7.R.3 有効性について

機構は、7.R.2 の項で述べた方針に従って、本剤の有効性を説明するよう求め、申請者は、以下の旨を説明している。

(1) 5 追加 HPV 型に関連した疾患に対する有効性について

001 試験の主要評価項目として検討した 5 追加 HPV 型に関連した疾患イベント（CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN2/3、VaIN2/3、外陰癌、膣癌）の発生例数は、本剤群 1 例、ガーダシル群 30 例であり、本剤群のガーダシル群に対する優越性が示された（表 17）。また、疾患イベントの内訳は表 24 に示したとおりである。なお、CIN2/3 に対する本剤の発症予防効果〔両側 95%CI〕は 96.3%〔79.5, 99.8〕であった。AIS、子宮頸癌、VIN2/3、外陰癌及び膣癌の発生は両群ともに認められなかった。

CIN2/3 は、子宮頸癌の前駆病変であることから、CIN2/3 の結果は本剤接種後の子宮頸癌の発症を減らすことにつながると考える。したがって、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸部の疾患に対する本剤の発症予防効果は示されたと考える。また、VaIN2/3 については、ガーダシル群 3 例に対して、本剤群では発生しておらず、VaIN2/3 に対する発症予防効果を示唆する結果が得られたと考える。

表 24 5 追加 HPV 型に関連した疾患イベントに対する発症予防効果 (001 試験、PPE)

	M 剤 (本剤) 群			ガーダシル群			発症予防効果 (%) ^{b)} [両側 95%CI]
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
全体	6,016	1	0.0	6,017	30	0.2	96.7 [80.9, 99.8]
CIN2/3	5,948	1	0.0	5,943	27	0.2	96.3 [79.5, 99.8]
AIS	5,948	0	0	5,943	0	0	-
子宮頸癌	5,948	0	0	5,943	0	0	-
VIN2/3	6,009	0	0	6,012	0	0	-
VaIN2/3	6,009	0	0	6,012	3	0.0	100 [-71.5, 100]
外陰癌	6,009	0	0	6,012	0	0	-
膣癌	6,009	0	0	6,012	0	0	-

N : 解析に必要な検査結果が得られた例数、n : 疾患イベントが発生した例数、- : 算出不能

a) 観察人年あたりの疾患イベント発生数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((M 剤群の発生率 (人年)) / (ガーダシル群の発生率 (人年)))) × 100

001 試験の副次評価項目として検討した 5 追加 HPV 型に関連した CIN1、VIN1、VaIN1 及び尖圭コンジローマの発生率は、両群ともに認められなかった VIN1 を除き、本剤群よりガーダシル群で高かった (表 25)。また、CIN1 及び VaIN1 に対する本剤の発症予防効果 [両側 95%CI] は、それぞれ 98.6% [92.4, 99.9] 及び 91.7% [51.3, 99.6] であった。

表 25 5 追加 HPV 型に関連した CIN1、VIN1、VaIN1 及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果 (001 試験、PPE)

	M 剤 (本剤) 群			ガーダシル群			発症予防効果 (%) ^{b)} [両側 95%CI]
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
CIN1	5,948	1	0.0	5,943	69	0.4	98.6 [92.4, 99.9]
VIN1	6,009	0	0	6,012	0	0	-
VaIN1	6,009	1	0.0	6,012	12	0.1	91.7 [51.3, 99.6]
尖圭コンジローマ	6,009	0	0	6,012	3	0.0	100 [-71.6, 100]

N : 解析に必要な検査結果が得られた例数、n : 疾患イベントが発生した例数、- : 算出不能

a) 観察人年あたりの疾患イベント発生数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((M 剤群の発生率 (人年)) / (ガーダシル群の発生率 (人年)))) × 100

日本人部分集団 (本剤群 127 例、ガーダシル群 127 例) において、主要評価項目については本剤群及びガーダシル群ともに疾患イベントの発生はなく、副次評価項目についてはガーダシル群で CIN1 が 2 例のみ発生し、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸部疾患 (CIN1/2/3、AIS 又は子宮頸癌) に対する本剤の発症予防効果 [両側 95%CI] は、100% [-261.1, 100] であった。日本人部分集団において、CIN1 以外の疾患の発生は本剤群及びガーダシル群ともに認められず、本剤の有効性を十分に評価することは困難であるが、全体集団での結果と矛盾するものではなかった。

なお、001 試験の延長試験 (V503-021-01 試験) において、001 試験終了後 2 年時点の有効性が検討されており、Per-protocol 解析対象集団とされた 1,782 例において、追跡期間中に 5 追加 HPV 型に関連した高度子宮頸部病変 (CIN2/3、AIS 及び子宮頸癌) の新たな発生は認められていない。当該延長試験は、001 試験終了後 10 年時点までの評価を予定している。

(2) 4 共通 HPV 型に関連した疾患に対する有効性について

001 試験の主要評価項目である治験薬 3 回目接種 1 カ月後の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT 比について、いずれの HPV 型においても M 剤群のガーダシル群に対する非劣性が検証された (表 18)。

なお、日本人部分集団における治験薬3回目接種1カ月後の4共通HPV型に対する血清抗体価のGMT比について、いずれのHPV型においても全集団と日本人部分集団で同様の結果であった（表26）。

表26 治験薬3回目接種後1カ月の4共通HPV型に対する血清抗体価のGMT
(001試験のパートB、PPI、日本人部分集団)

HPV 型	M 剤（本剤）群		ガーダシル群		GMT の比 ^{a)} [両側 95%CI]
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	
6	93	839.7 [696.3, 1,012.7]	100	621.2 [518.5, 744.1]	1.35 [1.04, 1.75]
11	93	611.1 [516.4, 723.3]	100	607.3 [516.2, 714.5]	1.01 [0.80, 1.27]
16	96	2,672.7 [2,269.6, 3,147.3]	103	2,223.4 [1,898.7, 2,603.5]	1.20 [0.96, 1.51]
18	99	688.7 [563.3, 842.0]	109	471.9 [389.6, 571.5]	1.46 [1.11, 1.93]

N：解析対象例数

a) M 剤（本剤）群／ガーダシル群

001 試験において、癌に進行する前に治療介入が行われたために検出が不可能な子宮頸癌を除き、ガーダシルの効能又は効果に設定されている4共通HPV型に関連した①子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS）、②外陰及び陰の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに③尖圭コンジローマについて、本剤接種後及びガーダシル接種後の各疾患の発生例数を確認した（表27）。その結果、本剤接種後及びガーダシル接種後における4共通HPV型に関連した各疾患の発生例数は、いずれも同程度であった。

表27 4共通HPV型に関連した疾患イベントの発生例数（001試験、PPE）

	M 剤（本剤）群			ガーダシル群		
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)
CIN2/3	5,823	1	0.0	5,832	1	0.0
AIS	5,823	0	0	5,832	0	0
VIN2/3	5,876	0	0	5,893	0	0
VaIN2/3	5,876	0	0	5,893	2	0.0
CIN1	5,823	0	0	5,832	2	0.0
VIN1	5,876	0	0	5,893	1	0.0
VaIN1	5,876	0	0	5,893	1	0.0
尖圭コンジローマ	5,876	5	0.0	5,893	1	0.0

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベント発生数、b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((M 剤群の発生率 (人年)) / (ガーダシル群の発生率 (人年)))) × 100

なお、001 試験の日本人部分集団において、4 共通 HPV 型に関連した CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌、VIN1/2/3、VaIN1/2/3 及び尖圭コンジローマの発生はなかった。

また、001 試験の延長試験（V503-021-01 試験）において、Per-protocol 解析対象集団とされた 1,782 例における 001 試験終了後 2 年時点の有効性について、追跡期間中に HPV 16 型及び 18 型に関連した高度子宮頸部病変（CIN2/3、AIS 及び子宮頸癌）の新たな発生は認められていない。

(1) 及び (2) の検討から、発症頻度が非常に低いため検出ができなかった疾患が存在するものの、本剤接種後の 5 追加 HPV 型に関連した各疾患の発生率はガーダシル接種後と比較して少ない傾向が認められたこと、及び本剤接種後の 4 共通 HPV 型に関連した①～③の疾患の発生例数は、ガーダシル接種後と本剤接種後で同程度に少なかったことから、①子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌）、②外陰及び陰の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに③尖圭コンジローマのそれぞれについて、本剤ではガーダシルより広範に予防が可能と考える。

機構は、001 試験における有効性の結果について、以下のように考える。

- 4 共通 HPV 型の免疫原性について、本剤群のガーダシル群に対する非劣性が示された。
- 4 共通 HPV 型の抗原は本剤及びガーダシルのいずれにも含まれること、及び 001 試験において、4 共通 HPV 型に関連した疾患の発生例数が本剤接種後とガーダシル接種後と同様に低かったことから、4 共通 HPV 型に関連した疾患に対する本剤の発症予防効果は、ガーダシルと同程度であることが期待される。
- 5 追加 HPV 型に関連した疾患について、001 試験において主要評価項目とされた 5 追加 HPV 型に関連した疾患イベント（CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN2/3、VaIN2/3、外陰癌、陰癌）の発生について、本剤群のガーダシル群に対する優越性が示された。
- 子宮頸部の扁平上皮に由来する異形成であり、子宮頸癌へ移行するとされている CIN2/3（Lancet Oncol 2009; 10: 321-2）に対する本剤の発症予防効果〔両側 95%CI〕は、96.3%〔79.5, 99.8〕であった。なお、7.R.2 の項でも述べたとおり、001 試験では癌に進行する前に治療介入が行われたため、試験結果から子宮頸癌の発症予防効果を直接評価することは不可能であるが、子宮頸癌の前駆病変である当該 CIN2/3 の結果から、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸癌に対する本剤の発症予防効果は期待できる。
- 臨床的な影響・重要度は低いものの、表 25 の結果から、CIN1 に対しても、本剤の発症予防効果は示唆された。
- 5 追加 HPV 型に関連した疾患のうち、VaIN2/3 及び尖圭コンジローマの本剤接種後及びガーダシル接種後の発生例数は、いずれも本剤群 0 例、ガーダシル群 3 例であった（表 24、表 25）。また、AIS、VIN2/3、外陰癌、陰癌及び VIN1 は、両群ともに 1 例も認められなかった。この結果について、本剤の各疾患に対する発症予防効果を否定するような結果ではないものの、発症頻度が極めて低い疾患について、疾患ごとに本剤の発症予防効果が評価できる結果は得られていない。
- 5 追加 HPV 型に関連した VaIN1 の発症予防効果〔両側 95%CI〕は 91.7%〔51.3, 99.6〕であったが（表 25）、経過観察されることが多く、臨床的な影響・重要度が低い VaIN1 のみの結果から、本剤の陰の疾患に対する発症予防効果が示されたと言えらるものではない。

以上から、本剤では、4 共通 HPV 型に関連した疾患について、ガーダシルと同程度の発症予防効果が期待でき、加えて、発症頻度が極めて低い疾患については疾患ごとの発症予防効果が評価できる結果は得られていないものの、試験全体の結果から、5 追加 HPV 型に関連した疾患に対する発症予防効果も期待できるものと判断した。

以上の機構の判断については、7.R.6 の項における判断と合わせて、専門協議において議論したい。

7.R.4 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨を説明している。

7.R.4.1 臨床試験における安全性成績について

7.R.4.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

001 試験の安全性解析対象集団において、本剤（M 剤）群及びガーダシル群で認められた有害事象の発現割合を比較した（表 20）。抗原量及びアルミニウムアジュバントの量（表 13）がガーダシルより多い本剤では、ガーダシルより注射部位の有害事象の発現割合が高い傾向が認められた。一方、注射部位以外の有害事象の発現割合は、ガーダシル群と本剤群で大きな違いはなかった。

表 20 に示された有害事象及び副反応について、重度の発現割合を表 28 に示す。本剤群、ガーダシル群のいずれにおいても、重度の有害事象の発現割合は低かった。認められた重度の有害事象は、追跡不能による試験中止により、最終的な転帰情報が得られていない本剤群の注射部位腫脹 1 例を除き、いずれも回復が確認されている。

表 28 表 20 の有害事象及び副反応の重度^{a)}の発現割合
(001 試験、「有効性の検証」の安全性解析対象集団)

		本剤 (M 剤) 群 (N=7,071)				ガーダシル群 (N=7,078)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	302	4.3	302	4.3	185	2.6	185	2.6
	注射部位腫脹	272	3.8	272	3.8	109	1.5	109	1.5
	注射部位紅斑	114	1.6	114	1.6	57	0.8	57	0.8
注射部位以外	頭痛	258	3.6	123	1.7	231	3.3	106	1.5
	悪心	56	0.8	28	0.4	48	0.7	22	0.3
	発熱	51	0.7	24	0.3	37	0.5	14	0.2
	鼻咽頭炎	38	0.5	4	0.1	28	0.4	4	0.1

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 重度の定義は以下のとおり

注射部位腫脹、注射部位紅斑：長径>2 インチ

発熱：37.8℃以上（口腔内体温）で仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたした事象

その他：仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたした事象

表 20 に示された本剤群の有害事象及び副反応について、日本人部分集団における発現割合を表 29 に示す。全集団と比較して、日本人部分集団では、注射部位紅斑の発現割合に高い傾向が認められた。一方、日本人集団における頭痛及び悪心の発現割合は、全集団より低い傾向にあった。日本人部分集団で認められた重度の有害事象の転帰は、いずれも回復であった。

表 29 表 20 の本剤群の有害事象及び副反応の日本人部分集団における発現割合
(001 試験、「有効性の検証」の安全性解析対象集団)

		全集団 (N=7,071)				日本人部分集団 (N=127)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	6,356	89.9	6,356	89.9	104	81.9	104	81.9
	注射部位腫脹	2,830	40.0	2,830	40.0	57	44.9	57	44.9
	注射部位紅斑	2,407	34.0	2,407	34.0	51	40.2	51	40.2
注射部位以外	頭痛	1,879	26.6	1,033	14.6	12	9.4	5	3.9
	悪心	513	7.3	312	4.4	5	3.9	3	2.4
	発熱 ^{a)}	470	6.6	357	5.0	6	4.7	4	3.1
	鼻咽頭炎	376	5.3	62	0.9	9	7.1	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

治験薬 1 回目接種日から追跡終了時点（追跡期間の中央値は治験薬 1 回目接種後 4.0 年）までの期間を観察期間として、001 試験の日本人部分集団において認められた重篤な有害事象は、本剤群で 10 例 12 件（子宮頸部上皮異形成、人工流産各 5 件、腎盂腎炎、子宮頸部出血各 1 件）、ガーダシル群で 11 例 11 件（子宮頸部上皮異形成、人工流産各 3 件、口唇口蓋裂、腸炎、急性腎盂腎炎、眼内異物、呼吸器乳頭腫各 1 件）であったが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人部分集団において、死亡及び治験中止に至った有害事象は、いずれの群においても認められなかった。

以上の結果及び日本人を対象とした 008 試験の結果（7.2.1 参照）から、日本人における本剤の安全性について、注目すべき事象は特に認められなかった。

7.R.4.1.2 重篤な有害事象・副反応

本剤の評価資料の臨床試験（001 試験、002 試験、005 試験、006 試験、007 試験、008 試験、009 試験、以下、「評価資料 7 試験」）において、13,408 例に本剤（L 剤、H 剤（表 13）の用量が異なる製剤は含まない）が接種された。そのうち、001 試験で死亡が 6 例（交通事故、血液量減少性ショック・敗血症性ショック、突然死、急性リンパ性白血病・白血病脳浸潤、自殺既遂、急性前骨髄球性白血病各 1 例）、002 試験で死亡が 1 例（敗血症）認められたが、いずれの死亡も治験薬との因果関係は否定された。

本剤が接種された 13,408 例において、重篤な有害事象は 309 例 341 件（安全性データの追跡終了後に得られた 4 例 11 件も含む）認められ、その内訳を 7.1.1、7.2.1 及び 7.R.9 の項に示す。そのうち、重篤な副反応は、001 試験で 4 例 4 件（過眠症、起立性頻脈症候群、発熱、ワクチンアレルギー各 1 件）、002 試験で 2 例 2 件（喘息クリーゼ、頭痛各 1 件）、006 試験で 2 例 5 件（扁桃炎、起立性頻脈症候群、失神、疲労、ミオキミア各 1 件）認められたが、001 試験の 2 例 2 件（過眠症、起立性頻脈症候群）を除き、回復又は軽快が確認されている。なお、001 試験の 2 例 2 件（過眠症、起立性頻脈症候群）は、3 回目接種後 3 年以上を経過してから発現した副反応である。

また、本剤の臨床試験（001 試験、002 試験及び 006 試験）については延長試験（V503-001-04 試験、V503-021-01 試験、V503-002-020 試験及び V503-006-02 試験）が実施されており、V503-001-04 試験のガーダシル群の日本人被験者を含む各被験者について以下の安全性情報を収集している。いずれの試験（表 30）においても、本剤の忍容性については特段の懸念は認められなかった。

表 30 001 試験、002 試験及び 006 試験の延長試験における安全性のフォローアップ状況

試験名	実施国・地域 ^{a)}	対象 ^{b)}	症例数 ^{c)}	用法・用量	フォローアップ期間	安全性評価項目
V503-001-04	日本、香港、ニュージーランド、韓国、台湾、タイ、オーストリア、デンマーク、ドイツ、ノルウェー、スウェーデン、ブラジル、チリ、コロンビア、メキシコ、ペルー、カナダ、米国	16～26 歳の女性	本剤群：150 例 ガーダシル群：3,050 例	本剤群：ベース試験における本剤 3 回目接種 5 年後に本剤 0.5 mL を 1 回筋肉内に接種 ガーダシル群：ベース試験におけるガーダシル 3 回目接種 5 年後に本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験：1 回目接種後最長 6 年（中央値 4.0 年） 延長試験：ベース試験終了後 7 カ月	本剤群：接種後の口腔内体温、有害事象（注射部位、注射部位以外）、妊娠情報及び授乳情報 ガーダシル群：重篤な有害事象、妊娠情報及び授乳情報
V503-021-01	デンマーク、ノルウェー、スウェーデン	16～26 歳の女性	本剤群：1,782 例（初回の中間解析時）	－ （延長試験における治験薬の接種なし）	ベース試験：1 回目接種後最長 6 年（中央値 4.0 年） 延長試験：ベース試験終了後 2 年（10 年まで継続予定）	北欧での国家保険登録システムを用いた病歴、5 年時及び 10 年時の採血に関連した重篤な有害事象
V503-002-020	南アフリカ、インド、韓国、台湾、タイ、オーストリア、ベルギー、フィンランド、ポーランド、スペイン、スウェーデン、ブラジル、チリ、コロンビア、コスタリカ、ペルー、米国	9～15 歳の男性 9～26 歳の女性	本剤群（男性）：217 例 本剤群（女性）：739 例	－ （延長試験における治験薬の接種なし）	ベース試験：1 回目接種後 12 カ月 延長試験：3 回目接種後 8.2 年（中央値 7.6 年）（3 回目接種後 10 年まで継続予定）	死亡、治験薬又は治験手順と因果関係のある重篤な有害事象、妊娠及び児に関連した事象
V503-006-02	オーストラリア、プエルトリコ、カナダ、コロンビア、デンマーク、香港、メキシコ、スウェーデン、米国	過去にガーダシルの 3 回接種を受けた 12～26 歳女性	プラセボ群：102 例	本剤 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	延長試験：3 回目接種後 1 カ月	重篤な有害事象、妊娠、授乳情報、及び児に関連した事象

a) ベース試験の実施国・地域（V503-021-01 試験を除く）

b) 年齢は、ベース試験組入れ時の年齢

c) 本剤群：ベース試験で本剤を接種した群、ガーダシル群：ベース試験でガーダシルを接種した群、プラセボ群：ベース試験でプラセボを接種した群

7.R.4.1.3 注目すべき有害事象・副反応

機構は、以下の状況を考慮して、本剤の臨床試験における失神、過敏症反応、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎、起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の発現状況を説明するよう申請者に求めた。

- ガーダシルの添付文書において注意喚起されている「失神、過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等）、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎」について、本剤でも同様に注意喚起することが予定されていること。
- 「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたこと」を理由として、2013 年 6 月から 2019 年 12 月現在に至るまで、ガーダシルを含む HPV ワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられていること（平成 25 年 6 月 14 日健発 0614 第 1 号「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」）。

- HPV ワクチン接種後の起立性頻脈症候群の症例報告が日本、米国及びデンマークから、複合性局所疼痛症候群の症例報告が日本、オーストリア及びドイツから集積されたことを受け、EMA において、HPV ワクチン接種による起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の発症リスクが評価されたこと (EMA/762033/2015)。

申請者は、当該事象の発現状況について、以下の旨を説明した。

評価資料とした 7 試験における本剤各回接種 15 日後までに発現した失神及び過敏症反応の発現状況を表 31 に示す。ガーダシル接種後と本剤接種後で発現割合が大きく異なる事象はなかった。

失神（失神、失神寸前の状態）は、ガーダシル接種後と同様に、本剤接種後でも一定程度の発現が認められた。したがって、本剤接種後の失神による転倒や外傷を防ぐため、添付文書の重要な基本的注意の項において、本剤接種後約 30 分間は座位等で安静にした上で被接種者の状態を注意深く観察すべきである旨を注意喚起する予定である。

表 31 失神及び過敏性反応（評価資料 7 試験の安全性解析対象集団）

		本剤接種例 (N=13,408)				ガーダシル接種例 (N=7,378)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
失神	失神	31	0.2	14	0.1	20	0.3	6	0.08
	失神寸前の状態	12	0.09	8	0.06	1	0.01	1	0.01
過敏症反応	1 型過敏症	0	0	0	0	0	0	0	0
	アナフィラキシー反応	1	0.007	0	0	0	0	0	0
	アナフィラキシーショック	0	0	0	0	0	0	0	0
	アナフィラキシー様反応	0	0	0	0	0	0	0	0
	アナフィラキシー様ショック	0	0	0	0	0	0	0	0
	血管浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0
	蕁麻疹	43	0.3	20	0.1	31	0.4	11	0.1
	気管支痙攣	1	0.007	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

評価資料 7 試験における観察期間中に、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎の発現は認められなかった。起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群は、本剤接種後において、それぞれ 2 例及び 1 例が認められた。起立性頻脈症候群 2 例のうち 1 例は、因果関係が否定できない事象として報告されたが、本剤 3 回目接種後 3 年以上経過した後に発現していることから、治験薬との因果関係がある可能性は低いと考える。別の 1 例は、本剤 1 回目接種後 25 日目に、失神とともに起立性頻脈症候群の発現が認められたが、本剤 2 回目接種後及び 3 回目接種後に起立性頻脈症候群の発現はなかった。報告されている起立性頻脈症候群の診断基準 (Curr Neurol Neurosci Rep 2015; 15:60, Arrhythm Electrophysiol Rev 2016; 5:122-9) を踏まえると、症状に再発性がなく、その持続期間が 3 カ月を超えておらず慢性的とは考えられないことから、当該症例は、起立性頻脈症候群には当てはまらない可能性があると考えている。複合性局所疼痛症候群の 1 例については、治験責任医師が本剤の 1 回目接種前の運動後に発現した右手の疼痛に起因していると判断しており、治験薬との因果関係はないとされた。

EMA によると、起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の一般若年女性集団での発現割合は、いずれも 100 万人あたり 150 人/年 (0.015%) と見積もられており (EMA/714950/2015、EMA/788882/2015)、評価資料 7 試験でみられた起立性頻脈症候群の発現割合 0.014% (2/13,408) 及び複合性局所疼痛症候群の発現割合 0.007% (1/13,408) と大きな違いはなかった。

なお、001 試験の日本人部分集団及び日本人を対象とした 008 試験においては、いずれの事象の発現も認められなかった。

7.R.4.1.4 本剤接種後の妊娠について

評価資料 7 試験のうち、16 歳以上の女性被験者を含む 001 試験、002 試験及び 006 試験において、本剤接種後の妊娠が 1,213 例 1,373 件に認められた。転帰が明らかな妊娠（人工妊娠中絶を除く）1,035 件のうち、自然流産は 122 件（11.8%）、異所性妊娠は 13 件（1.3%）、後期胎児死亡は 3 件（0.3%）、出生時の先天異常は 14 件（1.4%）認められた。月経の遅れ又は妊娠早期の症状により妊娠が疑われる場合のうち、12～15%が自然流産に至っているとする報告（Fertil Steril 1996; 65: 503-9）及び高感度 hCG 測定法で妊娠を確認した健康女性における妊娠早期の自然流産は 17～22%とする報告（Hum Reprod 1996; 11: 406-12、Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2002; 102: 111-9）を踏まえると、本剤接種後の自然流産は予想の範囲内である。異所性妊娠は、一般集団では報告された妊娠の約 2%に発生するとされており（MMWR 1995; 44: 46-8）、本剤接種後の異所性妊娠も予想の範囲内である。後期胎児死亡は、先進国の一般集団においても妊娠 200 件あたり約 1～2 件（約 0.5～1%）と報告されており（NCHS Data Brief 2009; 16: 1-8）、本剤接種後の後期胎児死亡も予想の範囲内である。また、出生時の先天異常についても、WHO による先天異常の自然発生率 3%（WHO Fact sheet No 370, 2012）を踏まえると、予想の範囲内である。なお、先天異常 14 件のうち、推定受胎日が本剤接種の 30 日以内であったものはなかった。

001 試験の日本人部分集団において、本剤接種後の妊娠は 25 例 29 件に認められた。転帰が明らかな妊娠（人工妊娠中絶 5 件を除く）24 件のうち、自然流産が 1 件（4.2%）及び出生時の先天異常が 2 件（8.3%）認められ、異所性妊娠及び後期胎児死亡は認められなかった。出生時の先天異常は、心室中隔欠損症及び口蓋裂各 1 件であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

7.R.4.2 海外における製造販売後の安全性情報について

最新の PSUR（報告期間 2018 年 6 月 10 日～2018 年 12 月 9 日、以下、「PSUR」）において、本剤の販売開始日である 2014 年 12 月 10 日から 2018 年 12 月 9 日までの期間に約 [REDACTED] 万ドーズの本剤が供給され、自発報告として、重篤な副反応 3,786 件及び非重篤な副反応 19,245 件が報告された。重篤な副反応のうち、5 件以上報告された事象は、痙攣発作、意識消失、失神、頭痛、疲労、浮動性めまい、死亡、悪心、疼痛、嘔吐、無力症、発熱、倦怠感、感覚鈍麻、関節痛、四肢痛、錯感覚、麻痺、呼吸困難、ギラン・バレー症候群、振戦、日常活動における個人の自立の喪失、腹痛、有害事象、筋力低下、全身性强直間代性発作、筋肉痛、転倒、片頭痛、胸痛、刺激無反応、蒼白、免疫性血小板減少性紫斑病、歩行障害、アナフィラキシー反応、背部痛、発疹、起立性頻脈症候群、上腹部痛、不安、蕁麻疹、核磁気共鳴画像、食欲減退、てんかん、多発性硬化症、低血圧、リンパ節症、頻脈、自己免疫障害、血液検査、血小板数減少、体重減少、歩行不能、筋痙縮、失神寸前の状態、循環虚脱、末梢腫脹、コンピュータ断層撮影、紅斑、多汗症、点状出血、霧視、悪寒、異常感、注射部位疼痛、脳炎、頭部損傷、脳波、子宮頸部癌、強直性間代性運動、錯乱状態、視力障害、過敏症、全血球数、筋痙縮、顔面麻痺、嗜眠、発作様現象、傾眠、自然流産、免疫グロブリン療法、蜂巣炎、臨床検査、腰椎穿刺、核磁気共鳴画像正常、頸部痛、視神経炎、徐脈、動悸、回転性めまい、下痢、冷感、注射による四肢の運動低下、腫脹、挫傷、血液検査正常、コンピュータ断層撮影正常、レンサ球菌検査陰性、自律神経失調、起立障害、うつ病、不眠症、クローン病、舌腫脹、胸部不快感、全身健康状態悪化、注射部位腫脹、インフルエンザ、乳頭腫ウイルス感染、肺炎、ワクチン接種合併症、心電図、全血球数正常、臨床検査正常、脳核磁気共鳴画

像正常、若年性特発性関節炎、注意力障害、ジスキネジア、片麻痺、神経系障害、激越、子宮頸部上皮異形成、咽喉絞扼感、多型紅斑、自己免疫性甲状腺炎、一過性失明、複視、羞明、胃障害、腓炎、慢性疲労症候群、状態悪化、泣き、注射直後反応、インフルエンザ様疾患、注射部位紅斑、虫垂炎、血圧低下、ヘモグロビン正常、血沈正常、感覚レベル異常、白血球数増加、脱水、四肢不快感、筋骨格痛、筋骨格硬直、関節リウマチ、脊椎痛、全身性エリテマトーデス、急性散在性脳脊髄炎、健忘、脳血管発作、不全片麻痺、記憶障害、無月経、口腔咽頭痛、咽頭浮腫、そう痒症、全身性皮疹、顔面腫脹、出血であった。また、報告期間中に事象として報告された死亡（55 例）について、死因等の詳細な情報は得られていない。

7.R.4.1.3 の項で議論した有害事象について、PSUR 及び CCDS において、以下の検討が行われている。

① 失神について

PSUR において、本剤の販売開始日である 2014 年 12 月 10 日から 2018 年 12 月 9 日までの期間に失神 859 例及び失神寸前の状態 133 例が報告された。CCDS には、本剤接種後の副反応として、強直性間代性運動を伴う失神が記載され、本剤接種後 15 分程度は被接種者の状態を観察する必要がある旨が記載されている。

② 過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等）について

PSUR において、本剤の販売開始日である 2014 年 12 月 10 日から 2018 年 12 月 9 日までの期間に過敏症 72 例、アナフィラキシー反応 21 例、アナフィラキシーショック 3 例、アナフィラキシー様反応 1 例、循環虚脱 17 例、ショック 3 例、気管支痙攣 5 例及び蕁麻疹 276 例が報告された。CCDS には、本剤の成分に対して過敏症を有することが明らかな者への接種を禁忌とする必要がある旨が記載されている。

③ ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎について

PSUR において、本剤の販売開始日である 2014 年 12 月 10 日から 2018 年 12 月 9 日までの期間にギラン・バレー症候群 28 例、血小板減少性紫斑病 17 例及び急性散在性脳脊髄炎 5 例が報告された。ガーダシルの製造販売後に自発報告として、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎が報告されたことから、ガーダシルと同じ有効成分を含む本剤の接種後の副反応として、CCDS には、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎が記載されている。

④ 起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群について

PSUR において、2017 年 12 月 10 日から 2018 年 12 月 9 日までの期間に起立性頻脈症候群 25 例及び複合性局所疼痛症候群は 6 例が報告された。本剤接種に伴う起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の報告については、安全性監視活動の中で引き続きモニタリングされる。なお、現時点において、本剤接種と起立性頻脈症候群又は複合性局所疼痛症候群との関連を示唆する情報は得られておらず、CCDS には、本剤接種後の副反応として、当該事象は記載されていない。

機構は本剤の忍容性について、以下のように考える。

i) 001 試験の「有効性の検証」の安全性解析対象集団において、本剤接種後に認められた重度の有害事象は、追跡不能による試験中止となった 1 例を除き、いずれも回復が確認されていること、ii) 評価資料 7 試験において、本剤接種後に認められた重篤な副反応は、本剤の 3 回目接種後 3 年以上を経過して

から発現した 001 試験の 2 例 2 件（過眠症、起立性頻脈症候群）を除き、回復又は軽快が確認されていること、iii) 本剤接種後に一定程度の発現が認められる失神について、失神による転倒や外傷を防ぐための注意喚起が行われること、及び iv) 評価資料 7 試験において認められた起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の発現割合は、EMA による一般集団での起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群の発現割合と大きく異ならなかったことから、本剤については特有の懸念は認められていないと考える。

以上、現時点で得られている情報から、7.R.4.1 及び 7.R.4.2 の項の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤については、国内及び海外臨床試験並びに海外における製造販売後の情報からは、既承認の HPV ワクチンと同様に忍容可能であると判断した。

7.R.5 臨床的位置付けについて

7.R.5.1 HPV ワクチンの臨床的な位置付けについて

HPV ワクチンについては、本邦ではこれまでに 2 品目が承認され、2013 年 4 月に「ヒトパピローマウイルス感染症」のワクチンとして予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）第 5 条第 1 項の規定による予防接種（以下、「定期接種」）に規定された。その後、因果関係が否定できない持続的な疼痛が報告されたことから、2013 年 6 月より定期接種の積極的な勧奨は差し控えられ、現在に至っている。当該状況を踏まえた上での、HPV ワクチンの臨床的意義については別添に記載した。

7.R.5.2 本剤の臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下の旨を説明している。

子宮頸癌のほぼ 100%が HPV 感染に起因するとされている（Virus Res 2002; 89: 183-90、J Pathol 1999; 189: 12-9）。また、全世界において、子宮頸癌の約 70%に HPV 16 又は 18 型が寄与しており、HPV 6、11、31、33、45、52 又は 58 型と合わせると約 90%に寄与していると報告されている（Int J Cancer 2017; 141: 664-70）。これらの HPV は、一旦感染すると感染が持続しやすい傾向にあることが知られ、感染の持続しやすさが子宮頸癌への移行に関連すると考えられている（WHO IARC Primary End-points for Prophylactic HPV Vaccine Trials IARC Working Group Report Volume 7 2014）。

本邦では、HPV ワクチンとして、子宮頸癌の主な原因と考えられる HPV 16 及び 18 型を含むサーバリックス及びガーダシルが 2009 年及び 2011 年にそれぞれ承認されている。本邦において、HPV ワクチン接種群はワクチン非接種群と比較して CIN2/3 の発生リスクが低下していることが報告されている（Vaccine 2018; 36: 7913-5、Tohoku J Exp Med 2017; 243: 329-34 等）。フィンランドでは、ワクチン接種群（65,656 例）と非接種群（124,245 例）における HPV 関連浸潤癌の発生が比較され、HPV ワクチン接種群は 0 例、非接種群では 10 例（子宮頸癌 8 例、中咽頭癌 1 例、外陰癌 1 例）であったことが報告されている（Int J Cancer 2018; 142: 2186-7）。また、オーストラリア、米国、デンマーク等の複数の国において、HPV ワクチンの定期接種導入後に、CIN2/3 を含む子宮頸部の前癌病変の発生率が低下していることが報告されている（Med J Aust 2016; 204: 184-e1、Am J Public Health 2016; 106: 2211-8 等）。これらの報告は、HPV ワクチンによる子宮頸部の疾患の予防効果を支持しており、結果として、子宮頸癌の罹患率の減少につながると考えている。

本剤には、ガーダシルに含まれる HPV 6、11、16 及び 18 型に加えて、HPV 16 及び 18 型の次に子宮頸癌組織から検出される割合が高い 5 つの血清型（HPV 31、33、45、52 及び 58 型）の抗原が含まれており、本剤は、ガーダシルに置き換わる位置付けの製剤と考えている。

機構は、以下のように考える。

7.R.3 の項の検討から、本剤では、5 追加 HPV 型に関連した CIN1/2/3 に対する発症予防効果が示され、結果として、5 追加 HPV 型に関連した子宮頸癌に対する発症予防効果も期待できる。また、4 共通 HPV 型に関連した子宮頸部、外陰及び膣の疾患並びに尖圭コンジローマに対しては、ガーダシルと同程度の発症予防効果が期待できる。したがって、本剤では、ガーダシルより広範に子宮頸部の疾患の予防が可能であり、本剤はガーダシルに置き換わる臨床的な位置付けの製剤である。

7.R.6 効能又は効果について

機構は、本剤の効能又は効果について、以下のように考える。

7.R.3 及び 7.R.5 の項の検討から、本剤は、ガーダシルと共通の HPV 型については、ガーダシルと同様に、4 共通 HPV 型に関連した疾患（子宮頸部、外陰及び膣の疾患並びに尖圭コンジローマ）に対する発症予防効果が期待できる。加えて、本剤では、5 追加 HPV 型に関連した CIN1/2/3 及び子宮頸癌に対する発症予防効果が期待できる。一方、5 追加 HPV 型に関連した外陰及び膣の疾患並びに尖圭コンジローマに対する発症予防効果については、臨床試験において得られた発症例数が少なかったこと、また、HPV 型ごとの各疾患に対する発症予防効果は探索的な検討にとどまっていることから、継続して情報を収集することは必要である。本剤は、9 種類の HPV 型の HPV 感染に起因する疾患の予防を目的として接種されるワクチンであり、接種の際には、特定の HPV 型による特定の個別の疾患を予防することを目的として接種されるとは考えにくいことを考慮すると、効能又は効果において、HPV 型ごとに適応疾患を書き分ける臨床的な意義は乏しい。したがって、効能又は効果においては、本剤に含まれる 9 種類の HPV 型を明記した上で、本剤の適応疾患としては、ガーダシルと同様に、子宮頸部の疾患（CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌）、外陰及び膣の疾患（VIN1/2/3、VaIN1/2/3）並びに尖圭コンジローマを設定し、HPV 型ごとの各疾患に対する発症予防効果は、添付文書等で情報提供することが適切である。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能又は効果は、申請のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防

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

以上の機構の判断については、7.R.3 の項における判断と合わせて、専門協議において議論したい。

7.R.7 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法及び用量について、以下の旨を説明している。

評価資料 7 試験は、ガーダシルの用法及び用量を参考に、1 回 0.5mL を 0、2、6 カ月の計 3 回、筋肉内に接種する用法及び用量で実施された。本剤の各 HPV 型の抗原量については、5 追加 HPV 型の抗原量

を検討することに加えて、抗原の種類が増えることによる 4 共通 HPV 型の抗原量増加の要否を検討することを目的として、L 剤、M 剤及び H 剤の 3 用量が 001 試験において検討された（表 13）。4 共通 HPV 型に対する免疫原性について、ガーダシルの臨床試験成績から、2 回目接種 1 カ月後と 3 回目接種 1 カ月後の免疫原性の相関が高いと考えられることから、L 剤群、M 剤群、H 剤群及びガーダシル群の 2 回目接種 1 カ月後の GMT を比較した（表 32）。その結果、4 共通 HPV 型のすべてを考慮すると、M 剤群の GMT がガーダシル群の GMT に最も近似していた。また、5 追加 HPV 型に対する免疫原性は、L 剤群、M 剤群及び H 剤群で大きく異ならなかった（表 33）。

表 32 治験薬 2 回目接種 1 カ月後の 4 共通 HPV 型に対する血清抗体価の GMT（001 試験のパート A、中間解析）

HPV 型	本剤群			ガーダシル群		GMT の比 ^{a)} [両側 95%信頼区 間]
	製剤	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	
6	L	248	491.6 [436.1, 554.2]	251	573.0 [508.0, 646.3]	0.86 [0.72, 1.02]
	M	240	541.2 [485.5, 603.4]			0.94 [0.80, 1.11]
	H	240	557.0 [496.7, 624.5]			0.97 [0.82, 1.15]
11	L	248	508.9 [450.0, 575.4]	251	651.2 [583.9, 726.2]	0.78 [0.66, 0.92]
	M	240	527.6 [476.1, 584.7]			0.81 [0.70, 0.94]
	H	240	480.7 [428.6, 539.1]			0.74 [0.63, 0.86]
16	L	242	1,374.0 [1,193.6, 1,581.5]	245	1,570.1 [1,367.9, 1,802.2]	0.88 [0.72, 1.07]
	M	246	1,458.6 [1,264.5, 1,682.4]			0.93 [0.76, 1.13]
	H	230	1,581.4 [1,389.5, 1,799.9]			1.01 [0.83, 1.22]
18	L	258	339.9 [293.9, 393.1]	266	359.1 [311.7, 413.7]	0.95 [0.77, 1.16]
	M	268	417.1 [365.7, 475.7]			1.16 [0.96, 1.41]
	H	272	434.7 [381.3, 495.6]			1.21 [1.00, 1.47]

N：本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、適切な治験薬の 2 回接種において、各回接種を規定された日数の範囲内で完了し、治験薬 2 回目接種 1 カ月後の血清抗体が規定された日数の範囲内に得られた被験者。ただし、血清抗体陽性例^{b)}及び PCR 陽性検出例^{c)}を除く。

a) 本剤各製剤群／ガーダシル群

b) HPV 6、11、16 及び 18 型に対する抗 HPV cLIA 血清抗体価がそれぞれ 20、16、20 及び 24 milli merck units/mL 以上の被験者

c) スワブ及び生検で PCR 検査が実施された

表 33 治験薬 2 回目接種 1 カ月後の 5 追加 HPV 型に対する血清抗体価の GMT（001 試験のパート A、中間解析）

HPV 型	L 剤群		M 剤群		H 剤群	
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]
31	256	322.6 [279.7, 372.1]	257	324.5 [279.5, 376.8]	256	323.3 [277.4, 376.9]
33	276	183.3 [159.6, 210.5]	279	160.5 [140.5, 183.5]	268	168.8 [147.0, 193.8]
45	276	112.3 [95.8, 131.7]	278	111.5 [95.5, 130.2]	273	113.2 [96.0, 133.5]
52	251	207.4 [180.3, 238.6]	260	196.7 [170.2, 227.4]	250	207.6 [178.5, 241.4]
58	275	226.6 [197.6, 259.8]	267	189.3 [163.8, 218.8]	258	228.8 [198.0, 264.4]

N：本剤の評価に影響する治験実施計画書からの重要な逸脱がなく、適切な治験薬の 2 回接種において、各回接種を規定された日数の範囲内で完了し、治験薬 2 回目接種 1 カ月後の血清抗体が規定された日数の範囲内に得られた被験者。ただし、血清抗体陽性例^{a)}及び PCR 陽性検出例^{b)}を除く。

a) HPV 31、33、45、52 及び 58 型に対する抗 HPV cLIA 血清抗体価がそれぞれ 10、8、8、8 及び 8 milli merck units/mL 以上の被験者

b) スワブ及び生検で PCR 検査が実施された

安全性について、L 剤群、M 剤群及び H 剤群の有害事象の発現状況に大きな違いはなく、3 用量はいずれも忍容可能であった。以上の結果から、M 剤を選択し、本剤の有効性の検証を行った（7.1.1 参照）。

機構は、以下のように考える。

疾患に対する発症予防との関係が十分に確立されていない免疫原性の結果をもとに、本剤の用量を選択することに限界はあるものの、001 試験において、M 剤を用いた用法及び用量（1 回 0.5mL を 0、2、6 カ月の計 3 回、筋肉内に接種）での有効性が検証されたことから、当該用法及び用量を本剤の用法及び用量に設定することは可能であると判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、申請時の用法及び用量の記載を整備し、本剤の用法及び用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【用法及び用量】

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

7.R.8 製造販売後の検討事項について

申請者は、使用実態下における本剤の安全性の検討を目的として、目標例数 950 例の使用成績調査を実施する予定である。目標症例数 950 例は、重要なリスクである過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）を 95%の信頼度で検出可能な症例数として、本剤の国内外臨床試験における過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）の報告率（0.328%）から算出された。また、本剤の安全性情報の適切かつ確実な提供及び全身性疼痛を疑う症例の情報収集を目的に、本剤の全納入施設を対象として、市販直後調査に準じた納入前の事前説明及び情報収集を実施する予定である（登録期間 12 カ月、観察期間 12 カ月）。また、いわゆる「多様な症状」が報告された場合は、症例毎に追跡調査を実施し、速やかに情報が得られるようにするべきと考えており、調査方法等について検討している。なお、今後、HPV ワクチンに関する厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会等における議論を踏まえて、本剤の製造販売後の安全対策を適宜見直す必要があると考えている。

機構は、別添に記載したとおり、HPV ワクチン接種時に、HPV ワクチンを接種するメリット（予防効果）と併せて、接種後の「多様な症状」の発生が報告されていること、及び「多様な症状」が発生した場合の診療体制等が整備されていること等の正確な情報を提供した上で、接種希望者が適切に判断できるような環境整備を引き続き行うことが必要と考える。その上で、「多様な症状」の追跡調査も含め、医療関係者及び被接種者から情報を適切に収集できる方策を検討することは重要と考える。製造販売後調査等の詳細については検討中であり、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断する。

7.R.9 臨床試験において認められた有害事象等

001 試験（7.1 参照）で認められた重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の詳細を 7.R.9.1 の項に示す。また、002 試験、005 試験、006 試験、007 試験及び 009 試験における死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象をそれぞれ、7.R.9.2～7.R.9.6 の項に示す。なお、008 試験では、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった（7.2 参照）。

7.R.9.1 001 試験（国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 180 日後までの期間において、重篤な有害事象は、L 剤群 4 例 4 件（虫垂炎、胎児ジストレス症候群、人工流産、自然流産各 1 件）、M 剤群 197 例 218 件（人工流産 63 件、自然流産 34 件、虫垂炎 8 件、子宮頸部上皮異形成 5 件、双極性障害 3 件、感染性腸炎、腎盂腎炎、尿路感染、上腕骨骨折、多発性外傷、悪性黒色腫、多発性硬化症、失神、児頭骨盤不均衡、腎不全、子宮内膜症各 2 件、貧血、大動脈弁閉鎖不全症、頭位性回転性めまい、セリアック病、クローン病、下痢、胃炎、痔核、単径ヘルニア、過敏性腸症候群、発熱、胆管炎、胆嚢炎、胆石症、ワクチンアレルギー

ギー、アナフィラキシー反応、過敏症、サルコイドーシス、顎膿瘍、感染性胆嚢炎、慢性扁桃炎、デング熱、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、出血熱、伝染性単核症、インフルエンザ、咽頭炎、急性腎盂腎炎、扁桃炎、レンサ球菌性扁桃炎、創傷感染、膀胱損傷、第2度熱傷、頭蓋脳損傷、大腿骨骨折、靱帯断裂、下肢骨折、恥骨骨折、脊椎圧迫骨折、高血糖、筋肉痛、変形性関節症、急性リンパ性白血病、子宮頸部腺癌、脳新生物、脳室上皮細胞腫、表皮内悪性黒色腫、鼻腔癌、卵巣新生物、糖尿病性昏睡、てんかん、頭蓋内静脈洞血栓症、片頭痛、失神寸前の状態、坐骨神経痛、感覚障害、緊張性頭痛、不全自然流産、子宮頸部性難産、胎児死亡、胎児ジストレス症候群、早産、前期破水、遷延分娩、妊娠時の子宮収縮、無食欲および大食症候群、自殺既遂、大うつ病、尿管結石、尿路結石、腎結石症、バルトリン腺炎、子宮頸部出血、卵巣嚢胞、骨盤痛、喘息クリーゼ、誤嚥性肺炎、気胸、呼吸不全、声帯ポリープ、深部静脈血栓症、血液量減少性ショック各1件)、H剤群3例4件(尿路感染、人工流産、胎児死亡、自然流産各1件)、ガーダシル群166例176件(人工流産48件、自然流産23件、虫垂炎16件、児頭骨盤不均衡、子宮頸部上皮異形成各3件、腹痛、胆石症、気管支炎、胃腸炎、急性腎盂腎炎、尿路感染、関節脱臼、処置後出血、線維筋痛、完全自然流産、前期破水、卵巣嚢胞各2件、貧血、口唇口蓋裂、メッケル憩室炎、下腹部痛、潰瘍性大腸炎、腸炎、胃炎、単径ヘルニア、大網梗塞、急性脾炎、偶発的死亡、非心臓性胸痛、胆嚢炎、蜂巣炎、結膜炎、インフルエンザ、骨盤内炎症性疾患、流産後感染、腎盂腎炎、ウイルス性咽頭炎、眼内異物、転位骨折、手骨折、頭部損傷、頸部損傷、中毒、脊髄損傷、口蓋の悪性新生物、下垂体の良性腫瘍、呼吸器乳頭腫、甲状腺癌、良性頭蓋内圧亢進、てんかん、顔面不全麻痺、頭痛、水頭症、感覚鈍麻、多発性硬化症、神経炎、脊椎炎性脊髄症、緊張性頭痛、枯死卵、異所性妊娠、胎児ジストレス症候群、胎位異常、妊娠糖尿病、羊水過少、遷延分娩、神経性無食欲症、双極性障害、うつ病、出血性膀胱炎、急性腎不全、月経困難症、子宮内膜症、卵管嚢胞、呼吸困難、鼻茸、腋窩静脈血栓症各1件)報告されたが、M剤群の2例2件(ワクチンアレルギー、発熱)、ガーダシル群の2例2件(感覚鈍麻、頭痛)を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった4例4件の転帰はすべて回復であった。また、M剤群において認められた急性リンパ性白血病の1例は、治験薬3回目接種181日後以降に白血病脳浸潤を併発し、転帰は死亡であった。治験中止に至った有害事象は、L剤群で2例2件(発疹、月経困難症各1例1件)、M剤群で8例16件(注射部位疼痛2件、無力症、浮動性めまい、疲労、多汗症、悪心、疼痛、発熱、感覚鈍麻、錯感覚、頭痛、自然流産、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー、自殺既遂各1件)、ガーダシル群で5例5件(緊張性頭痛、丘疹性皮疹、舌腫脹、蕁麻疹、脊椎炎性脊髄症各1件)認められた。L剤群1例1件(発疹)、M剤群5例12件(注射部位疼痛2件、無力症、浮動性めまい、疲労、多汗症、悪心、疼痛、発熱、頭痛、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー各1件)、ガーダシル群3例3件(丘疹性皮疹、舌腫脹、蕁麻疹各1件)を除きいずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった9例の転帰はいずれも回復であった。

治験薬3回目接種181日後から追跡終了時点までの期間において、妊娠期間中SAEは、M剤群30例31件(人工流産13件、自然流産4件、胎児ジストレス症候群、前期破水各3件、児頭骨盤不均衡2件、尿路性敗血症、枯死卵、偽陣痛、分娩過程合併症、子癇前症、遷延分娩各1件)、ガーダシル群17例17件(自然流産、人工流産各5件、児頭骨盤不均衡3件、子宮頸部性難産、胎向異常、子癇前症、早産各1件)報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験薬接種に関連しない重篤な有害事象としてM剤群2例2件(痔瘻、虫垂炎各1件)が報告されたが、当該期間は、死亡及び治験薬接種に関連した重篤な有害事象(妊娠期間中SAEを除く)のみが収集される期間であり、治験薬接種に関連しないこれらの有害事象は本来であれば報告対象外であった。

7.R.9.2 002 試験（海外第Ⅲ相試験）

9～15 歳女性群及び 9～15 歳男性群と、16～26 歳女性群では観察期間が異なるため、9～15 歳女性群及び 9～15 歳男性群については治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 30 カ月後までの期間、16～26 歳女性群については治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 6 カ月後までの期間を観察期間として、有害事象が収集された。ただし、治験薬 3 回目接種 181 日後から治験薬 3 回目接種 30 カ月後までの期間は、死亡及び治験薬接種に関連した重篤な有害事象（妊娠期間中 SAE は、治験薬接種との関連を問わず収集）のみが収集された。

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 180 日後までの期間において、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 43 例 50 件（本剤 9～15 歳女性群 16 例 18 件（虫垂炎 2 件、大腸炎、潰瘍性大腸炎、胃炎、熱感、急性扁桃炎、消化管感染、伝染性単核症、爪囲炎、肺炎、上気道感染、脳振盪、舌損傷、急性精神病、喘息、口腔咽頭痛、人工流産各 1 件）、本剤 9～15 歳男性群 11 例 11 件（虫垂炎 3 件、胃腸炎、咽頭扁桃炎、足関節部骨折、四肢損傷、脛骨骨折、低酸素性虚血性脳症、自殺念慮、喘息クリーゼ各 1 件）、本剤 16～26 歳女性群 16 例 21 件（人工流産 5 件、腹痛 3 件、胆道仙痛、胃腸炎、尿路感染、脳振盪、足骨折、銃創、頭痛、自然流産、頸管無力症、異所性妊娠、胎児ジストレス症候群、卵巣嚢胞、呼吸窮迫各 1 件）報告されたが、本剤 9～15 歳男性群 1 例 1 件（喘息クリーゼ）、本剤 16～26 歳女性群 1 例 1 件（頭痛）を除きいずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係が否定されなかった 2 例のうち、本剤 9～15 歳男性群の 1 例は治験中止に至ったが、いずれも転帰は回復であった。

治験薬 3 回目接種 181 日後から治験薬 3 回目接種 30 カ月後までの期間において、死亡は、9～15 歳女性群 1 例（敗血症）報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬接種に関連した重篤な有害事象は 9～15 歳女性群及び 9～15 歳男性群のいずれの群においても認められなかった。妊娠期間中 SAE は、16～26 歳女性群 2 例 3 件（頸管無力症、腹痛、胎児ジストレス症候群各 1 件）報告されたが、治験薬との因果関係は否定された。

7.R.9.3 005 試験（海外第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までの観察期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 10 例 11 件（Menactra[®]、Adacel[®]及び本剤の同時接種群 5 例 5 件（虫垂炎 2 件、漿液腫、感情障害、精巣捻転各 1 件）、非同時接種群 5 例 6 件（虫垂炎、気管支炎、デング熱、胃腸炎、うつ病、起立性低血圧各 1 件））報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、2 例 3 件（Menactra[®]、Adacel[®]及び本剤の同時接種群 1 例 2 件（頭痛、発熱各 1 件）、非同時接種群 1 例 1 件（四肢痛 1 件））報告されたが、いずれも非重篤であり、転帰は回復であった。

7.R.9.4 006 試験（海外第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までの観察期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 6 例 7 件（本剤群 3 例 3 件（虫垂炎、扁桃炎、失神各 1 件）、プラセボ群 3 例 4 件（腰椎骨折、胸椎骨折、片頭痛、人工流産各 1 件））報告されたが、本剤群 1 例 1 件（扁桃炎）、プラセボ群 1 例 1 件（片頭痛）を除きいずれも治験薬との因果関係は否定された。因果関係の否定されなかった 2 例の転帰はいずれも回復であった。治験中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例 5 件

（腹痛、下痢、舌腫脹、注射部位腫脹、注射部位紅斑各 1 件）認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.R.9.5 007 試験（海外第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までの観察期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 16 例 16 件（Repevax[®]及び本剤の同時接種群 9 例 9 件（前腕骨折 2 件、非心臓性胸痛、虫垂炎、テング熱、腎盂腎炎、ウイルス性咽頭炎、交通事故、繊維筋痛各 1 件）、非同時接種群 7 例 7 件（虫垂炎 2 件、虫垂膿瘍、急性腎盂腎炎、熱傷、失神、摂食障害各 1 件））報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象はなかった。

7.R.9.6 009 試験（海外第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 1 カ月後までの観察期間中、いずれの群においても死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例 4 件（本剤群 1 例 2 件（貧血、肺血管炎各 1 件）、ガーダシル群 2 例 2 件（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、複雑部分発作各 1 件））報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象は、本剤群で 1 例 2 件（貧血、肺血管炎）、ガーダシル群で 1 例 1 件（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病）認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1：P001、5.3.5.2：P008）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び申請者（治験依頼者）に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- ・ 治験責任医師の交代に係る説明文書の改訂が行われず、被験者から治験の参加の継続について文書により同意が得られていなかった
- ・ 治験審査委員会において治験協力者が当該治験に係る審議及び採決に参加していた

治験依頼者

- ・治験審査委員会において治験協力者が当該治験に係る審議及び採決に参加していた件に関し、モニタリングで適切に把握していなかった
- ・治験責任医師及び実施医療機関の長に対する安全性情報に係る定期報告の遅延

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の 7.R.6 の項で示した効能・効果に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認の HPV ワクチンに比較し、より広範囲な HPV 型による子宮頸癌等の発症を予防する手段を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

HPV ワクチンの臨床的な位置付けについて

1. 本邦における HPV ワクチンを取り巻く現状について

HPV ワクチンについて、本邦では、サーバリックスが 2009 年 10 月及びガーダシル水性懸濁筋注及び同シリンジが 2011 年 7 月にそれぞれ承認され、2013 年 4 月より「ヒトパピローマウイルス感染症」のワクチンとして予防接種法（昭和 23 年法律第 68 号）第 5 条第 1 項の規定による予防接種（以下、「定期接種」）に規定された。その後、因果関係が否定できない持続的な疼痛が報告されたことから、2013 年 6 月より定期接種の積極的な勧奨は差し控えられ、現在に至っている。定期接種の積極的な勧奨を差し控えた後に、通常の予防接種法及び医薬品医療機器等法（昭和 35 年法律第 145 号）に基づく副反応疑い報告及び健康被害救済等の対応に加えて、HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制が整備され、健康被害を受けた HPV ワクチン接種者に対する救済等の対策が講じられた（表 34）。

表 34 本邦における定期接種規定後の「多様な症状」への対応

年月	本邦での対応
2013 年 4 月	・ HPV ワクチンが「ヒトパピローマウイルス感染症」のワクチンとして定期接種に規定
2013 年 6 月	・ 定期接種の積極的な勧奨の差し控え
2014 年 10 月	・ HPV ワクチン接種後の症状に係る追跡調査が開始
2015 年 9 月	・ 協力医療機関等の連携による診療体制が整備 ・ 予防接種後に症状が生じた方に対する相談窓口が設置
2015 年 12 月	・ 定期接種における救済制度の基本的な考え方である「厳密な医学的な因果関係までは必要とせず、接種後の症状が予防接種によって起こることを否定できない場合も救済の対象とする。」を踏まえ、HPV ワクチンが定期接種として規定される前のワクチン接種者も、定期接種と同等の救済を行うことが決定

当該対策が講じられたことを受け、2016 年 4 月に、日本小児科学会、日本産科婦人科学会等の 17 団体の連名により、HPV ワクチンの積極的な接種を推奨する見解が示された（「ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種推進に向けた関連学術団体の見解」（http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20160418_HPVPV-vaccine-opinion.pdf（最終確認日：2019 年 12 月 27 日））。厚生科学審議会 予防接種・ワクチン分科会 副反応検討部会及び薬事・食品衛生審議会 医薬品等安全対策部会 安全対策調査会（合同開催）では、2013 年 5 月より HPV ワクチンの安全性について 20 回以上の議論が行われており、HPV ワクチン非接種者においても「多様な症状」を呈するものが一定数存在することや、HPV ワクチンと「多様な症状」の因果関係を示した質の高いエビデンスは存在しないとの見解を示しつつも、定期接種の勧奨再開に係る議論は継続中である（3.4 参照）。

海外においては、2018 年 11 月 21 日現在、107 の国及び地域において、子宮頸癌等に対する公衆衛生上の対策として HPV ワクチンを定期接種又はそれに類する国策としての接種が行われている。また、WHO のワクチンの安全性に関する諮問委員会は、これまでに複数の声明によって、HPV ワクチンを国の予防接種事業として推奨すること、及び当該推奨を変更するような安全性上の懸念は認められていないことを述べており（https://www.who.int/vaccine_safety/committee/GACVS_HPVPV_statement_17Dec2015.pdf（最終確認日：2019 年 12 月 27 日））、2018 年 5 月に WHO の局長名で提示された子宮頸癌の排除に向けた行動要請（Call to action）においても、HPV ワクチンの接種と子宮頸癌の検診を併用することで子宮頸癌の撲滅は可能であり、全世界で子宮頸癌撲滅のための協調的な行動を開始するように求めている。

2. HPV ワクチンの有効性について

通常の子宮頸癌検診においては、AIS、CIN3 及び自然消退せず遷延する CIN2 を認めた場合は、子宮頸癌に進行する前に、子宮頸部円錐切除術による切除等の治療介入が行われる。同様に臨床試験においても、定められた検査時に CIN2/3 又は AIS が検出された場合に、治療介入を行わず癌の浸潤が起こるまで放置することは倫理的に問題があるため、円錐切除等の治療介入が行われる。したがって、子宮頸癌の発生を臨床試験で検出することは被験者保護の観点から不可能であり、子宮頸癌の発症予防効果を臨床試験において直接評価することは困難である。一方、HPV ワクチンが世界で初めて導入されたのは 2006 年であり、初期から HPV ワクチンを導入した国・地域においては、臨床現場で使用された実績として、有効性に関する情報が蓄積されている。これらの HPV ワクチンの有効性に関する情報について、申請者は以下のように説明している。

本邦に先行して HPV ワクチンを導入したフィンランドにおける 2018 年の報告によると、HPV 関連浸潤癌の発生は、HPV ワクチン接種群で 0/65,656 例、非接種群で 10/124,245 例（子宮頸癌 8 例、中咽頭癌 1 例、外陰癌 1 例）であり、ワクチン接種により HPV 関連癌が予防されることが示唆された。一方で、HPV 非関連癌の発生率は両群の間で同程度であった（Int J Cancer 2018; 142: 2186-7）。

子宮頸癌は、HPV 感染後、通常は 10～30 年後に発症するため、HPV ワクチン接種による子宮頸癌の発生率への影響を見るためには一定の期間が必要である。このため、子宮頸癌の発生率を直接的に確認した報告は、現時点ではフィンランドのみであるが、HPV ワクチン接種によって、HPV ワクチンに含まれる HPV 型の感染率及び子宮頸部の前癌病変の発生率が低下することが多く報告されている（Am J Public Health. 2016; 106: 2211-8、Cancer Causes Control 2015; 26: 1105-16 等）。外陰及び膣の疾患に対する各国における HPV ワクチン導入による影響については、現時点での報告はない。

本邦においても、海外と同様に HPV ワクチンに含まれる HPV 型の感染率の低下、及び子宮頸部の前癌病変の発生率の低下については複数報告されている（J Infect Dis. 2019; 219: 382-90、Int J Cancer 2017; 141: 1704-6 等）。なお、本邦において、外陰上皮内腫瘍及び癌、膣上皮内腫瘍及び癌、並びに尖圭コンジローマの発生率を経時的に評価している報告は現時点ではない。

以上のように、本邦を含む各国において、2 価ワクチン、4 価ワクチン及び本剤の有効性が評価されており、申請者は既承認の HPV ワクチンについては HPV 関連癌を予防する有効性は十分に確立されたものであると考えている。

3. HPV ワクチンの安全性について

HPV ワクチンが世界で初めて導入された 2006 年以降、初期から HPV ワクチンを導入した国・地域においては、有効性と同様、安全性に関する情報も蓄積されている。また、ガーダシルの長期フォローアップ試験の安全性の情報も得られている。これらの HPV ワクチンの安全性に関する情報について、申請者は以下のように説明している。

3.1. ガーダシルにおける製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価について

HPV ワクチンの安全性について検討するにあたり、ガーダシルの安全性について、ガーダシルの製造販売後の安全性情報及び長期フォローアップ試験の安全性評価から説明する。

ガーダシルが世界で初めて販売されてから 2018 年 5 月 31 日までに報告された本剤接種後に生じた有害事象に関する症例の報告状況を表 35 に示した。

表 35 ガーダシルの製造販売後有害事象の報告状況

推定総接種数	254,879,223 回
報告された症例	報告数 95,747 例
	100 万接種あたりの発症率 376 件
重篤な有害事象	報告数 13,959 例
	100 万接種あたりの発症率 55 件
	全症例報告に占める割合 15%

また、有害事象及び重篤な有害事象の SOC 別の総数及び割合は表 36 のとおりである。

表 36 ガーダシルの製造販売後有害事象（販売開始から 2018 年 5 月 31 日まで）

SOC	症例数	全症例に占める割合	重篤症例数	全重篤症例に占める割合
血液およびリンパ系障害	1,721	1.80%	608	4.36%
心臓障害	1,794	1.87%	995	7.13%
先天性、家族性および遺伝性障害	305	0.32%	227	1.63%
耳および迷路障害	1,464	1.53%	545	3.90%
内分泌障害	266	0.28%	160	1.15%
眼障害	3,272	3.42%	1342	9.61%
胃腸障害	12,582	13.14%	2,836	20.32%
一般・全身障害および投与部位の状態*	50,443	52.68%	4,685	33.56%
肝胆道系障害	214	0.22%	113	0.81%
免疫系障害	1,527	1.59%	759	5.44%
感染症および寄生虫症	4,368	4.56%	1,422	10.19%
傷害、中毒および処置合併症*	36,526	38.15%	896	6.42%
臨床検査	3,768	3.94%	1,109	7.94%
代謝および栄養障害	1,333	1.39%	638	4.57%
筋骨格系および結合組織障害	10,455	10.92%	3,013	21.58%
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）	1,195	1.25%	427	3.06%
神経系障害*	29,287	30.59%	8,025	57.49%
妊娠、産褥および周産期の状態	1,025	1.07%	676	4.84%
製品の問題	459	0.48%	5	0.04%
精神障害	3,702	3.87%	1,603	11.48%
腎および尿路障害	775	0.81%	462	3.31%
生殖系および乳房障害	3,327	3.47%	752	5.39%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4,405	4.60%	1,666	11.93%
皮膚および皮下組織障害	11,919	12.45%	1,922	13.77%
社会環境	687	0.72%	447	3.20%
外科および内科処置	1,744	1.82%	483	3.46%
血管障害	3,980	4.16%	1,100	7.88%
合計（症例数）	95,747*	100.00%	13,959*	100.00%

*：症例報告 1 例には、複数の SOC に属する重篤な副作用及び非重篤な副作用が含まれる場合があり、各 SOC の報告の合計、又は重篤と非重篤の報告の合計は、入手した報告の総数よりも多くなることがある。

ガーダシルの長期フォローアップ試験と安全性評価について、表 37 に示した。長期フォローアップ試験の安全性評価から、ガーダシルの忍容性は良好であった。

表 37 ガーダシルの長期フォローアップ試験の概略

試験名	実施国・地域	対象	症例数	用法・用量	フォローアップ期間	安全性評価項目
V501-015-21	デンマーク、アイスランド、ノルウェー、スウェーデン	16～23 歳の女性	EVG : 2,750 例 CVG : 2,097 例	ガーダシル 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験 : 48 カ月 長期フォローアップ試験 : ベース試験終了後 10 年	北欧での国家保険登録システムを用いた病歴、5 年時及び 10 年時の採血に関連した重篤な有害事象
V501-018-11	コロンビア、デンマーク、メキシコ、ノルウェー、ポルトガル、スペイン、台湾、タイ、英国、米国	9～15 歳の女性及び男性	EVG : 女性 614 例 男性 565 例 CVG : 女性 262 例 男性 220 例	ガーダシル 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験 : 18 カ月 延長試験 : ベース試験開始から 37 カ月 長期フォローアップ試験 : ベース試験開始から 126 カ月	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、妊娠及び児に関連した事象
V501-019-21	コロンビア	24～45 歳の女性	EVG : 685 例 CVG : 651 例	ガーダシル 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験 : 48 カ月 長期フォローアップ試験 : ベース試験開始から 10 年	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、新たな医学的事象、妊娠及び児に関連した事象
V501-020-21	オーストラリア、ブラジル、カナダ、コスタリカ、フィンランド、ドイツ、メキシコ、オランダ、ノルウェー、ペルー、フィリピン、南アフリカ、スペイン、スウェーデン、台湾、米国	16～26 歳の男性	EVG : 936 例 CVG : 867 例	ガーダシル 0.5 mL を 3 回筋肉内に接種	ベース試験 : 36 カ月 長期フォローアップ試験 : ベース試験開始から 10 年	因果関係のある重篤な有害事象、死亡、新たな医学的事象

EVG : ベース試験でガーダシル接種群 (Early Vaccination Group)、CVG : ベース試験でプラセボ接種群 (Catch-up Vaccination Group)

* : 年齢は、ベース試験組入れ時の年齢

以上から、ガーダシルは接種後 10～10 数年にわたり概して安全であり、忍容性は良好であったと認識している。

3.2. HPV ワクチンの安全性に係る世界の公的な機関の判断について

WHO、米国、欧州等の多くの公的な機関によって HPV ワクチンの安全性が議論されているが、安全性について大きな懸念を示している機関はない (表 38)。最も慎重な対応を行っているのは Danish Health Agency (以下、「DHA」) であるが、DHA の報告書においてもベネフィットがリスクを上回ると判断されている。

表 38 公的機関による HPV ワクチンの安全性情報に係る議論

組織名 (国名)	結論	議論等
WHO	安全性について懸念は認められない。	GACVS による報告は以下のとおり。 - ギラン・バレー症候群は、デンマーク、英国、米国から得られた安全性情報及び文献レビュー等を元に検討し、シグナルとして評価する一方でそれぞれの結果に相違があることが判明した。最終的には、2017 年英国で実施された大規模な Self-controlled case-series 研究において、ギラン・バレー症候群のリスクは上昇しないことが示された。 - 複合性局所疼痛症候群及び体位性起立性頻脈症候群は、特にデンマーク及び日本から、HPV ワクチン接種と関連のある症例報告として引き続き提示されているものの、現時点で得られている情報を検討した結果、HPV ワクチンと複合性局所疼痛症候群、体位性起立性頻脈症候群又は疼痛及び運動機能障害を含む「多様な症状」との因果関係を示唆する根拠は認められないと結論づけた。
CDC 及び FDA (米国)	- 失神に伴う転倒及び外傷の予防に注意喚起が必要。 - 失神関連の事象以外に有意なリスク上昇は認められない。	2006 年 6 月から 2014 年 3 月までに VAERS に報告された 4 価 HPV ワクチン接種後の事象に関する分析を報告しており (JAMA 2009; 302: 750-7, MMWR 2013; 62: 591-5, MMWR 2014; 63: 620-4)、92%は非重篤に分類され、主に報告された有害事象は、失神、浮動性めまい、悪心、頭痛、発熱及び注射部位反応であった。頻度は低い失神の発現が報告されていることから、FDA は失神に伴う転倒及び外傷の予防に関する情報を含めるよう医師向けガイダンスを変更した。 2006 年 8 月～2009 年 10 月の期間にガーダシルを接種した 9～26 歳の女性において、ギラン・バレー症候群、脳卒中、静脈血栓塞栓症、虫垂炎、痙攣発作、失神、アレルギー反応及びアナフィラキシー等について、それぞれの事象のヒストリカルな背景発生率等と比較した評価が行われ、評価した事象で有意なリスク上昇は認められなかった。ただし、静脈血栓塞栓症については有意ではないもののリスク上昇が見られたため追加の調査が必要とされた (Vaccine 2011; 29: 8279-84)。その後、2008～2011 年に 9～26 歳において self-controlled case study が実施され、ガーダシルを接種後の静脈血栓塞栓症について評価が行われた結果、リスク上昇は認められなかった (Vaccine 2016; 34: 167-71)。
ACIP (米国)	自己免疫疾患、神経障害、卵巣機能不全、及び複合性局所疼痛症候群について HPV ワクチンとの因果関係は認められない。	自己免疫疾患、神経障害について評価を行っており、4 つの疫学研究 (BMJ 2013; 347: f5906, JAMA 2014; 312: 187-8, J Intern Med 2012; 271: 193-203, J Intern Med 2014; 275: 398-409) に基づき因果関係はないと判断した。また、卵巣機能不全、複合性局所疼痛症候群についても評価しており、HPV ワクチンとの因果関係はなく、VAERS での安全性シグナルは検出されていないと判断した。
TGA (オーストラリア)	- ワクチン接種後に発症した神経系疾患について、発症頻度は自然に発症する頻度より高いとは言えない - 安全性の懸念はない。	- 有害事象データベースを用いて毎年ワクチンの予防接種後の有害事象についての報告書をまとめている。 2010 年 6 月 24 日に TGA のホームページに掲載された 4 価ワクチンの安全性情報では、2010 年 6 月 17 日までに 4 価ワクチン接種後に報告された安全性情報がまとめられ、4 価ワクチン接種後に発症した神経系疾患について検討の結果、発症頻度は自然に発症する頻度より高いとは言えないと判断した。2013 年 5 月に、2013 年 2 月までの報告に基づいた安全性情報に更新され、4 価 HPV ワクチンの有害事象プロファイルは 2010 年の報告と同様で、新たな安全性の懸念は同定されないとした。2015 年 5 月に、2013 年 1 月～12 月に報告された定期接種対象者 (男性・女性) における 4 つの有害事象 (アナフィラキシー、アレルギー反応、意識消失 (失神又は痙攣発作)、救急外来への受診又は入院が必要な症状) の調査では安全性の懸念は同定されなかったとする結果 (Enhanced school-based surveillance of acute adverse events following immunisation with human papillomavirus vaccine in males and females, 2013) も記載され、4 価ワクチンの有害事象プロファイルは 2013 年の報告と同様であり、新たな安全性の懸念を同定していないと判断した。
EMA (欧州)	複合性局所疼痛症候群又は体位性起立性頻脈症候群を引き起こすことを裏付けるエビデンスはない。	デンマークで報告された有害事象の増加をきっかけに、複合性局所疼痛症候群及び体位性起立性頻脈症候群について詳細な科学的評価を実施し、2015 年 11 月に HPV ワクチンが複合性局所疼痛症候群又は体位性起立性頻脈症候群を引き起こすことを裏付けるエビデンスがないことを確認した (EMA/788882/2015)。
DHA (デンマーク)	体位性起立性頻脈症候群と HPV ワクチンの関連性は不明であるものの、ワクチンのベネフィットがリスクを上回る。	2010 年 3 月に発行された DHA の Annual pharmacovigilance report 2009 では、2009 年 1～12 月の報告に基づいた安全性情報により 4 価ワクチンに新たな安全性の懸念は同定されていない。

組織名（国名）	結論	議論等
	・ HPV ワクチンの安全性については引き続き綿密に観察していく。	・ 2014 年 6 月に発行された DHA の Annual pharmacovigilance report 2013 では、2009 年 1 月～2012 年 12 月までのすべての報告が評価され、以前の報告と同様新たな安全性の懸念は同定されなかったが、2013 年 1 月～9 月 9 日の期間に重篤な有害事象の報告数において、4 価ワクチン導入後の最初の 4 年間に報告された以上に急激な上昇が認められた（80 件）としている。4 件の体位性起立性頻脈症候群の報告があったため、DHA が EMA に HPV ワクチンと関連の可能性のある有害事象として報告し、調査を依頼した。この時点で DHA は体位性起立性頻脈症候群と HPV ワクチンの関連性は不明であり、ワクチンのベネフィットがリスクを上回ると結論づけている。2015 年 5 月に発行された DHA の Annual pharmacovigilance report 2014 では、体位性起立性頻脈症候群は HPV ワクチンと関連がある可能性がある事象として、引き続きモニタリングを行っていくとされた。なお、2015 年 DHA が日本及びノルウェーを訪問し、HPV ワクチン後の副反応が疑われる事象の経験について、専門家と意見交換したことも記載されている。HPV ワクチンの安全性については引き続き綿密に観察していくとされている。
MHRA（英国）	・ ギラン・バレー症候群、脳炎、ベル麻痺（第 7 脳神経麻痺、顔面神経麻痺）、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群／ウイルス感染後疲労について因果関係は認められない。	・ 2 価 HPV ワクチン接種後にみられた副反応は、既知の事象であり、ギラン・バレー症候群、脳炎、ベル麻痺（第 7 脳神経麻痺、顔面神経麻痺）、複合性局所疼痛症候群、慢性疲労症候群／ウイルス感染後疲労についてはさらに解析を実施し、2 価 HPV ワクチンとの因果関係を示すエビデンスはなく、2 価 HPV ワクチンのリスク・ベネフィットは良好であると結論付けている。また、2013 年の疲労症候群に関する調査では、2 価 HPV ワクチン接種後の疲労症候群の発現頻度は背景発現率と同様で、ワクチン接種により疲労症候群の発現リスクを上昇させるというエビデンスは示されなかったと報告している（Vaccine 2013; 31: 4961-7）。
ANSM 及び CNAMTS（フランス）	・ ギラン・バレー症候群のリスクに追加調査が必要。 ・ ギラン・バレー症候群以外の疾患の発現リスクはない。	・ 接種群と非接種群における 14 の自己免疫疾患の発現頻度が比較され、ギラン・バレー症候群を除き、検討されたすべての疾患で発現リスクの上昇は認められなかった。ギラン・バレー症候群の発現リスク上昇は 10 万人接種あたり 1～2 例の増加であり、さらなる調査が必要であると結論づけられている（Vaccine. 2017; 35 4761-8）。

FDA：Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）、GACVS：Global Advisory Committee on Vaccine Safety（ワクチンの安全性に関する諮問委員会）、VAERS：Vaccine Adverse Event Reporting System（ワクチン副反応報告制度）、ACIP：Advisory Committee on Immunization Practices（米国予防接種諮問委員会）、TGA：Therapeutic Goods Administration（オーストラリア医療製品管理局）、MHRA：Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency（英国医薬品・医療製品規制庁）、ANSM：L'Agence nationale de securite du medicament et des produits de sante（フランス医薬品・保健製品安全庁）、CNAMTS：La Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés（フランス全国被用者医療保険金庫）

3.3. HPV ワクチンの安全性に係る民間組織等の評価について

民間非営利組織コクラン等の民間組織等が安全性について繰り返し評価を行っている。申請者は、MEDLINE/PubMed において「HPV」を、医中誌において「HPV」及び「子宮頸がん」をキーワードとし、HPV ワクチンの有効性及び安全性に係る主要な論文を定期的に確認しており、本剤の安全性について、重篤な有害事象を増大させるリスクの報告は認められていない。これらの論文による「多様な症状」の評価については、3.4 項で述べる。

3.4. HPV ワクチンによる「多様な症状」について

機構は、「ワクチンとの因果関係を否定できない持続的な疼痛がヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン接種後に特異的に見られたこと」を理由として、2013 年 6 月から 2019 年 12 月現在に至るまで、ガーダシルを含む HPV ワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられている（平成 25 年 6 月 14 日健発 0614 第 1 号「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」）状況を踏まえ、国内で発生しているいわゆる「多様な症状」と HPV ワクチンとの関連性について申請者の考えを説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨を説明している。

本邦では、HPV ワクチン接種後に広範な疼痛又は運動障害等のいわゆる「多様な症状」を来した症例の報告が相次いだことをきっかけに、HPV ワクチンの定期接種の積極的な勧奨が差し控えられている。この「多様な症状」については、副反応検討部会において、表 39 のように議論されている。

表 39 副反応検討部会による「多様な症状」に係る主な議論

審議	議論
第 7 回審議 (2014 年 1 月)	・ 既知の自己免疫疾患等ではない症例で広範な疼痛又は運動障害が生じるメカニズムとして、①神経学的疾患、②中毒、③免疫反応、④機能的な身体症状が考えられるが、①から③では説明できず、④機能的な身体症状であると考えられる。
第 15 回審議 (2015 年 9 月)	・ 副反応疑い報告の追跡調査結果の検討を行い、「多様な症状」を機能的な身体症状であるとする従来の整理を変えるに至る新たな医学的知見はない。 ・ 「一部の臨床医が器質性病態に関する仮説を主張しているのも事実であるが、一般的に仮説だけでは科学的とは言えず、どのような科学的知見が蓄積されるかについてフォローが必要」との意見が委員よりあったことを踏まえ、ワクチンを接種していない者における類似の症状の発生状況等を検討するため、疫学的観点からの研究の実施を検討することが必要。
第 23 回審議 (2016 年 12 月)	・ HPV ワクチン接種歴のない者においても、HPV ワクチン接種後に報告されている症状と同様の「多様な症状」を呈する者が一定数存在することが報告された（厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究 平成 28 年度総括・分担研究報告書）。
第 28 回審議 (2017 年 7 月)	・ HPV ワクチン接種歴のない者における、HPV ワクチン接種後に報告されているのと同様な「多様な症状」の経過や治療の状況について、4 人の専門家から報告がなされ、この中で紹介された症例の診断名は、「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的な神経症状症）」、「線維筋痛症」、「慢性疲労症候群」、「起立性調節障害」、「複合性局所疼痛症候群」等であった。
第 31 回審議 (2017 年 11 月)	・ 第 28 回審議において紹介された臨床現場において様々な診断名で対応されている症状が、当部会で整理している「機能的な身体症状」と同一のものであると考えられる。

申請者は、副反応検討部会での議論及び整理に従い、いわゆる「多様な症状」とは機能的な身体症状であり、このような症状は HPV ワクチン接種歴にかかわらず発現しうるものであり、一般には「身体症状症」、「変換症／転換性障害（機能的な神経症状症）」、「線維筋痛症」、「慢性疲労症候群」、「起立性調節障害」、「複合性局所疼痛症候群」等の診断名で治療が行われていると認識している。各診断名、及び症状を表 40 に示した。

表 40 「多様な症状」と考えられる診断名及び症状

診断名	症状
身体症状症	・ 苦痛を伴う日常生活に支障を生じる、持続的な身体症状が存在するが、その身体症状に関する明確な規定はない。 ・ その身体症状又はそれに関連する健康上の懸念に対して過剰で持続する思考、感情及び行動が伴うことを特徴とする。 ・ 下位項目として、身体症状症、病氣不安症、変換症／転換性障害（機能性神経症状症）、他の医学的疾患に影響する心理的要因、作為症／虚偽性障害、他の特定される身体症状症及び関連症、特定不能の身体症状症及び関連症が含まれる。
変換症／転換性障害	・ 随意運動や感覚機能等、神経系に関連した症状があり、著しい苦痛や社会生活等での障害を起こす。運動症状には、脱力、麻痺、振戦又はジストニア運動のような異常な運動、歩行障害、及び異常な肢位が含まれ、感覚症状には、皮膚感覚、視覚又は聴覚の変化・減弱・欠如が含まれる。 ・ 明らかな意識の障害又は喪失を伴う全般化したてんかん発作に類似の症状や、失神又は昏睡に似ている無反応のエピソードを認めることもある。また、その症状は既知の神経学的疾患によって説明されないことが診断に求められる。 ・ 変換症は小児期後期から成人期早期にかけて発症する傾向があるが、どの年齢でも起こり得、女性により多くみられるとされる。
線維筋痛症	・ 原因不明の全身の疼痛を主症状とし、不眠、うつ病等の精神神経症状、過敏性腸症候群、逆流性食道炎、過活動性膀胱等の自律神経系の症状を副症状とする。
慢性疲労症候群	・ 持続性で、重度の、健全な生活が送れなくなるほどの疲労を特徴とする。患者は6カ月以上持続又は再発を繰り返す疲労に加えて、筋肉痛、腫脹を伴わない関節痛、頭痛、咽頭痛、睡眠障害、思考力・集中力低下等、多彩な症状を訴える。
体位性起立性頻脈症候群	・ 3 カ月以上続く慢性起立性不耐性及び起立性低血圧のない過剰な姿勢性頻脈と様々に表現される病態である（Circulation. 2013; 127: 2336-42、Heart Rhythm. 2015; 12: e41-63）。どの年齢層でも体位性起立性頻脈症候群を発症しうるが、患者の大半（75～80%）は15～50歳の女性である。
複合性局所疼痛症候群	・ 灼熱痛及び感覚、運動及び自律神経系の異常を特徴とする慢性疾患である。複合性局所疼痛症候群に最もよくみられる症状は激しい痛み、腫脹、腕や脚の皮膚の温度や色の変化であるが、他にも頭痛、全身の疲労、脚の冷感、四肢痛、脱力等の症状を認める（Pain. 2010; 150: 268-74）。

提示した病名の発症と HPV ワクチンについて関連性を検討したが、HPV ワクチン接種によって「多様な症状」が発生するリスクの増大は認められていない。HPV ワクチンの安全性は臨床試験及び製造販売後の使用における安全性データを製造販売業者のみならず、複数の公的機関、国際機関及び民間非営利組織コクラン等の民間組織等が繰り返し評価をしており、現時点で「多様な症状」と HPV ワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない（Cochrane Database Syst Rev. 2018: CD009069）。また、これらの複数機関の評価では「多様な症状」の診断として用いられている慢性疲労症候群、起立性調節障害、複合性局所疼痛症候群に特に焦点を当てた解析も行われたが、いずれにおいても HPV ワクチンとの因果関係は認められていない。本邦においても名古屋市が行った調査により、24 の「多様な症状」と HPV ワクチンとの間に因果関係がないことが示唆されている（Papillomavirus Res. 2018; 5: 96-103）。これらの科学的かつ一貫した知見に基づき、申請者はいわゆる「多様な症状」と HPV ワクチンとの間に因果関係はないと考えている。

4. 本邦における HPV ワクチンの臨床的意義について

本邦における HPV ワクチンの意義について、申請者は以下のように説明している。

本邦では平成 25 年 6 月 14 日付け健発 0614 第 1 号による「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種の対応について（勧告）」による HPV ワクチンの積極的な接種勧奨の一時差し控えが継続されている。通知発出から現在に至る副反応検討部会による継続審議において、HPV ワクチンの有効性・安全性に基づくリスク・ベネフィットのプロファイルは一貫して受け入れられており、積極的な接種勧奨の一時差し控えは HPV ワクチンの安全性や有用性に懸念があるためではないと認識されている。しかしながら、接種勧奨の一時差し控えは 6 年以上継続しており、本邦で毎年約 2,900 人が子宮頸癌で死亡している（「がんに関する統計データのダウンロード」国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報セ

ンター http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html（最終確認日：2019年12月27日）中で、HPV ワクチン接種率は1%未満である。また、子宮頸癌の発生率は若い世代で増加している（「がんに関する統計データのダウンロード」国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター http://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html（最終確認日：2019年12月27日））にもかかわらず、若い世代の子宮頸癌検診の受診率は低いままで推移しており、HPV ワクチン接種率及び子宮頸癌検診率が低い状態が続く場合、将来に深刻な懸念を引き起こすことになると考えられている（Expert Review of Vaccines 2019; 18: 323-5）。また、WHO の HPV に関する GACVS の声明において、日本では若い女性達がワクチン接種により予防する HPV 関連の癌に対して無防備になっており、安全かつ有効なワクチンを使用しないことで実害をもたらしまうと述べられている（GACVS statement on safety of HPV vaccines 17 December 2015）。

接種勧奨の一時差し控えが継続されている中でも、常に一定数の HPV ワクチンの接種を希望する女性が存在しており、2018 年には約 24,000 本のガーダシルが出荷されている。したがって、申請者は、HPV ワクチンの接種を希望する女性に接種機会を提供することは、倫理的にも個人的損失、ひいては社会的損失を防止する観点からも重要であると考えている。

5. 申請者の説明を踏まえた機構の見解について

本邦における HPV ワクチンの臨床的意義について、機構は、以下のように考える。

子宮頸癌は、近年、本邦において、人口 10 万人あたりの子宮頸癌罹患率は 16.4 人、子宮頸癌死亡率は 4.4 人と報告されており、毎年約 1 万人が子宮頸癌に罹患し、約 3,000 人が死亡している。また、特に 20～30 歳代の女性で増加しており、2005～2015 年の 10 年間で子宮頸癌の年齢調整死亡率は 9.6%上昇しており、他の主要な 5 大癌（胃癌、大腸癌、肺癌、肝臓癌及び乳癌）の死亡率が低下又は横ばいになっているのに対し、子宮頸癌だけは今後も上昇していく傾向が示されている（https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2016/1221/index2.html（最終確認日：2019年12月27日））。欧米では幼い子どものいる若い母親の死亡につながる癌であることからマザーキラーと呼ばれる。日本でも近年の子宮頸癌の若年化と出産年齢の高年齢化に伴い、妊娠年齢と子宮頸癌発症の年齢のピークが重なる傾向にあり、妊娠・出産を控えた 20～30 歳代の若年層に罹患者が増えており、妊婦健診で子宮頸癌が発見され妊娠継続を終了し直ちに子宮頸癌に対する治療を受けるか難しい決断をせざるを得ないケースや、幼い子どものいる女性に子宮頸癌が発見されるケースも少なくない（子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 第 7 章 妊娠合併子宮頸癌の治療 金原出版、京府医大誌 2014; 123: 299-307）。少子高齢化の日本では、これら特に若い女性の子宮頸癌抑圧は喫緊の課題である。

子宮頸癌抑圧のためには、早期発見のための子宮頸癌検診は重要であるが、早期発見され子宮頸部円錐切除により子宮温存できても、その後の妊娠における早産のリスクが上がる、子宮頸管が閉塞する等の術後後遺症を伴い、将来の妊娠・出産に影響が出る可能性がある。また、進行例では骨盤内全摘手術が必要になり、将来の挙児が望めない、排尿障害、下肢の重いリンパ浮腫、直腸腔ろう等の術後後遺症に悩まされる、転移・再発の不安に怯えながら生活する等、QOL は大きく低下する（子宮頸癌治療ガイドライン 2017 年版 金原出版）。本邦では、子宮頸部細胞診による検診が行われているものの、検診率は非常に低く、子宮頸癌の罹患数・死亡率はともに増加傾向である（Expert Rev Vaccines. 2019; 18: 323-5）。

一方で、子宮頸癌のほぼ 100%から HPV が検出される（Vaccine 2012; 30S: F12-23）ことから、子宮頸癌は HPV 感染が原因であるものがほとんどとされ、子宮頸癌の一次予防のために HPV ワクチンを接種

し、HPV 感染を予防することは重要である（Human papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer Fact Sheet updated in January 2019）。したがって、子宮頸癌抑圧のためには、子宮頸癌検診のみでは不十分であり、検診と合わせてワクチン接種により HPV 感染そのものを予防することが必要である。

HPV ワクチンの有効性については、2 項のとおり、HPV ワクチンが導入された国において、HPV 感染率及び HPV 関連疾病の減少が報告されている。国内でも HPV 感染率及び HPV 関連疾病の減少が報告されている。

HPV ワクチンの安全性については、3 項のとおり、特に国内では製造販売開始以降、HPV ワクチン接種後に一定割合の「多様な症状」の発生が報告されている。機構において、それぞれの症状と HPV ワクチンに関連する文献の検索を行った結果¹、PubMed でのべ 148 報、医中誌でのべ 105 報の文献が検出された。当該文献の内容を確認したが、HPV ワクチン接種が「多様な症状」の発生リスクを増大させるというエビデンスは認められなかった。

近年、予防接種法及び医薬品医療機器法に基づく副反応疑い報告及び健康被害救済等の対応に加えて、HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する報告体制と診療・相談体制が整備され、健康被害を受けた HPV ワクチン接種者に対する救済等の対策が講じられている。

以上より、機構は、HPV ワクチンによるベネフィットについては、国際的に十分に確立されており、本邦においても同様に認められること、リスクについては、HPV ワクチンが「多様な症状」の発生リスクを増大させると言える状況ではないことから、本邦においても海外と同様に、HPV ワクチンの臨床的意義は認められると考える。また、HPV ワクチン接種時に、HPV ワクチンを接種するメリット（予防効果）と併せて、接種後の「多様な症状」の発生が報告されていること、及び「多様な症状」が発生した場合の診療体制等が整備されていること等の正確な情報を提供した上で、接種希望者が適切に判断できるような環境整備を引き続き行うことが必要と考える。

以上

¹表 40 に示した「多様な症状」と考えられる 6 つの診断名に、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会で検討された疼痛、運動障害及び機能的身体障害を加えた 9 つの診断名を検索対象とし、各診断名に関連する検索語と HPV ワクチンに関する検索語を用いて、PubMed 及び医中誌を検索した（最終検索日：2019 年 12 月 27 日）。提示した文献数はそれぞれの診断名で検索された文献数の合計であり、一部の文献は重複して計上されている。各診断名及び HPV ワクチンに関連する検索語を以下に示す。

①身体症状症：somatic symptom disorder/身体症状症、②変換症／転換性障害：conversion disorder/変換症、functional neurological symptom disorder/機能的神経症状症、転換性障害、③線維筋痛症：fibromyalgia/線維筋痛症、④慢性疲労症候群：CFS/chronic fatigue syndrome/慢性疲労症候群、fatigue/疲労、ME/myalgic encephalomyelitis、筋痛性脳脊髄炎、⑤体位性起立性頻脈症候群：POTS/postural tachycardia syndrome/体位性起立性頻脈症候群、⑥複合性局所疼痛症候群：CRPS/complex regional pain syndrome/複合性局所疼痛症候群、⑦疼痛：pain/疼痛、⑧運動障害：motor disorder/運動障害、⑨機能的身体障害：FSS/functional somatic syndrome/機能的身体症状

HPV ワクチン：HPV vaccine/HPV ワクチン/human papillomavirus vaccine、ヒトパピローマウイルス、papillomavirus vaccine/パピローマウイルスワクチン、cervarix/サーバリックス、gardasil/ガーダシル、silgard/シルガード

審査報告 (2)

令和2年4月10日

申請品目

[販 売 名] シルガード9 水性懸濁筋注シリンジ
[一 般 名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
[申 請 者] MSD 株式会社
[申請年月日] 平成27年7月3日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性について

審査報告(1)に示した、本剤は、4共通HPV型に関連した疾患についてガーダシルと同程度の発症予防効果が期待できるとの機構の判断、及び5追加HPV型についてCIN2/3に対する発症予防効果から子宮頸癌の発症予防効果が期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。専門委員から出された意見は、以下のとおりである。

- 臨床試験においては、あらかじめ設定された検査時に前癌病変等の疾患が発見されると、癌に進行するまで放置することなく治療介入が行われるため、倫理的な観点から子宮頸癌に対する本剤の発症予防効果を直接検証できないことは理解できる。
- 子宮頸癌の発症機序を踏まえると、前癌病変に対する本剤の発症予防効果から、本剤により子宮頸癌の発症は抑制されると判断するのは合理的と考える。
- 臨床試験において子宮頸癌に対する本剤の発症予防効果を直接確認していないことについては、得られているエビデンスを適切に情報提供すべきである。

臨床試験において得られているエビデンスについては、添付文書の臨床成績の項に記載されており、機構は、適切に情報提供が行われるよう申請者に対応を求め、申請者は了解した。

1.2 安全性について

審査報告(1)に示した、本剤は既承認のHPVワクチンと同様に忍容可能との機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門協議では、以下のような議論が行われた。

- 本剤はガーダシルと比較して、局所反応が強い傾向がある。これは本剤がガーダシルと比較して抗原量及びアジュバント量が多いためであると考えられるが、局所反応の回復性が見られていることを踏まえると、本剤は忍容可能との機構の意見は支持できる。

- 低年齢層において副反応の発現状況が異なる可能性がないかとの意見があった。申請者から追加提出された、001 試験における年齢層別の結果（表 41 及び表 42）によると、低年齢層（16～18 歳）では高年齢層（19～26 歳）と比較して、一部の注射部位反応（紅斑及び腫脹）の発現割合がわずかに高い傾向があったが、副反応の発現状況に明確な差は認められなかった。

表 41 表 20 の有害事象及び副反応の 16～18 歳の被験者における発現割合
（「有効性の検証」の安全性解析対象集団）

		本剤（M 剤）群（N=672）				ガーダシル群（N=743）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	603	89.7	603	89.7	610	82.1	610	82.1
	注射部位腫脹	289	43.0	289	43.0	249	33.5	249	33.5
	注射部位紅斑	240	35.7	240	35.7	222	29.9	222	29.9
注射部位 以外	頭痛	191	28.4	110	16.4	181	24.4	106	14.3
	悪心	50	7.4	33	4.9	60	8.1	29	3.9
	発熱 ^{a)}	68	10.1	50	7.4	84	11.3	54	7.3
	鼻咽頭炎	33	4.9	6	0.9	43	5.8	5	0.7

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

表 42 表 20 の有害事象及び副反応の 19～26 歳の被験者における発現割合
（「有効性の検証」の安全性解析対象集団）

		本剤（M 剤）群（N=6,399）				ガーダシル群（N=6,335）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	5,753	89.9	5,753	89.9	5,300	83.7	5,300	83.7
	注射部位腫脹	2,541	39.7	2,541	39.7	1,786	28.2	1,786	28.2
	注射部位紅斑	2,167	33.9	2,167	33.9	1,588	25.1	1,588	25.1
注射部位 以外	頭痛	1,688	26.4	923	14.4	1,576	24.9	863	13.6
	悪心	463	7.2	279	4.3	399	6.3	232	3.7
	発熱 ^{a)}	402	6.3	307	4.8	379	6.0	247	3.9
	鼻咽頭炎	343	5.4	56	0.9	346	5.5	57	0.9

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.8℃以上（口腔内体温）

なお、機構は、審査報告（1）の「7.R.4 安全性について」の項における検討以降の PSUR（報告期間 2018 年 12 月 10 日～2019 年 6 月 9 日及び 2019 年 6 月 10 日～2019 年 12 月 9 日）及び CCDS の改訂内容について申請者に説明を求め、当該調査単位期間における本剤の海外における製造販売後の安全性に問題は認められず、審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

1.3 効能・効果について

審査報告（1）に示した本剤の効能・効果についての機構の判断は、以下の専門委員からの意見も踏まえ、専門委員から支持された。

- 臨床試験において、倫理的な観点から子宮頸癌を直接検証できないことは理解でき、また前駆病変の発症予防効果から子宮頸癌の予防が期待できるとする機構の判断は支持できる。
- 9 種類の HPV 型の HPV 感染に起因する疾患の予防を目的として接種されるワクチンであるため、特定の HPV 型による特定の疾患を予防することを目的として接種されとは考えにくいことを考慮すると、機構の判断のとおり、効能又は効果において、HPV 型ごとに適応疾患を書き分ける臨床的な意義は乏しいと考える。

1.4 用法・用量について

審査報告(1)に示した本剤の用法・用量についての機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門協議では、以下のような議論が行われた。

- 海外では3回接種を基本としつつ、9歳から14歳までの年齢層では代替として2回接種(1回目接種6カ月後に2回目を接種する用法)も認められている。3回接種においても忍容性は認められるものの、接種回数が減ることで副反応の発現機会がより減ること等を考慮すると、今後は本邦においても代替としての2回接種を速やかに可能とするべきである。
- 3回接種と2回接種の免疫原性を比較している海外臨床試験(010試験)が実施済みであること、及び海外では2回接種が広く行われていることを踏まえると、海外での臨床試験成績等をできるだけ活用することが望ましい。

機構は、専門協議における議論を踏まえ、本邦において2回接種の開発を速やかに行うよう申請者に検討を求め、申請者は了解した。

1.5 本剤の臨床的位置付けについて

審査報告(1)に示した本剤の臨床的位置付けについて、専門委員から支持された。また、専門協議では、以下のような議論が行われた。

- 既承認のHPVワクチンの導入によって、子宮頸癌そのものの減少が報告される国も出てきており、HPVワクチンによるベネフィットは明確であり、既承認のHPVワクチンよりカバー率の広がる本剤を本邦に導入する意義はある。
- HPVワクチンの安全性の判断について、海外の安全性情報を含めて議論されている。現時点で、HPVワクチンの安全性に人種差の影響があるとの明らかな兆候は見られないため、海外の安全性情報を踏まえて、本邦においてもHPVワクチンのベネフィットはリスクを上回り、本剤についても臨床的意義は認められるとの判断は理解できる。
- 多発性硬化症等の一部の神経免疫疾患においては人種差があるとの報告もあること、及び神経免疫関連症状の発生頻度の低さから臨床試験で検出することには限界があることを踏まえると、HPVワクチンの安全性における人種差の影響については、本剤の承認後も科学的に情報を収集し続ける必要がある。

本剤の安全性に関する検討については、製造販売後調査においても情報を収集するよう意見が出された(「1.6 医薬品リスク管理計画(案)について」の項参照)。

1.6 医薬品リスク管理計画(案)について

本剤における追加の医薬品安全性監視活動について、専門協議では、専門委員より以下のような意見が出された。

- 使用成績調査の症例数は、既に発現状況が想定可能な過敏症から算出するのではなく、HPVワクチン接種との関連が議論されているいわゆる「多様な症状」の発現について情報が収集できるよう設定すべきである。なお、予定例数の再設定にあたっては、本邦における公的な論文・研究等が参考となると考えられる。
- 使用成績調査における本剤接種後の観察期間について、因果関係の有無にかかわらず「多様な症状」を広く捕捉するためには、2カ月程度は必要と考える。

- 本剤の医薬品安全性監視活動においては、販売開始後、一定期間は接種された全例を把握することが可能となる方策を検討すべきと考える。

機構は、本剤と「多様な症状」の因果関係は不明であり、国内外の HPV ワクチンにおける製造販売後の情報及び本剤の海外での使用状況を踏まえると、本剤の有効性に係る評価に影響はないと考える。一方で、上記の専門委員の意見及び本邦における HPV ワクチン導入後の経過を踏まえると、本剤の製造販売後において「多様な症状」の情報を慎重に収集することに意義はあると判断した。以上から、機構は、上記の専門委員の意見を踏まえた使用成績調査計画等の再検討を申請者に求めた。

申請者は、使用成績調査について、いわゆる「多様な症状」の発現状況を把握できるよう、厚生労働科学研究費補助金による全国疫学調査（厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究 平成 28 年度 総括・分担研究報告書）及び名古屋市が行った調査（Papillomavirus Res. 2018; 5: 96-103）を参考として、「多様な症状」を一定数（重症度にかかわらず 10 数例以上、重症例として 1 例を想定）検出可能な予定例数として 5,000 例（観察期間：本剤接種後 2 カ月間）とする計画とした。また、市販直後調査に準じた納入前の事前説明及び情報収集については、本剤販売開始後 2 年間は本剤が接種された全例を把握及び追跡する「全例登録による強化安全監視活動」を実施する計画に変更した。以上を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）については、表 43 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 44、表 45 及び表 46 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することとした。

機構は、申請者の提示した使用成績調査の計画に基づいて使用実態下における有害事象情報を収集することにより、軽症例を含めた一定数の「多様な症状」の症例を捕捉することができると見込まれると判断した。また、強化安全監視活動において、接種された全例を登録する方針については、「多様な症状」が発生した場合の状況を把握すること及び発生した被接種者の救済において重要な情報となることが期待できると考えた。以上から、機構は、申請者の提示した追加の医薬品安全性監視活動は受入れ可能と判断した。

表 43 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
- 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等） - 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神	- ギラン・バレー症候群 - 血小板減少性紫斑病 - 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	「多様な症状」
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 44 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 - 一般使用成績調査 - 全例登録による強化安全監視活動	- 市販直後調査による情報提供 - 医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供 - 被接種者向け資材（シルガード®9 を接種された方（保護者の方）へ）の作成と提供

表 45 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目 的	製造販売後の使用実態下において、詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、本剤接種と有害事象（特に、重症度にかかわらず「多様な症状」に着目する）発現との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価する。
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の効能・効果に従って本剤が接種された者
登録期間	調査開始から 6 年間（調査期間：調査開始から 7 年間）
観察期間	1 回目の本剤接種日（1 日目）から最終接種日の 2 カ月後まで
予定例数	5,000 例
主な調査項目	症例背景（既往歴・合併症（「多様な症状」に該当する症状の有無を含む））、本剤の接種状況、本剤以外のワクチン接種歴、併用薬、有害事象

表 46 全例登録による強化安全監視活動の骨子（案）

目 的	すべての被接種者を登録し既往歴を含む背景情報を入力可能なシステムを構築することにより、本剤の被接種者全例を把握する。 本全例登録システムにより、本剤接種と時間的に関連して「多様な症状」を発現し副反応疑いとして報告された症例を特定し、その症例を追跡することで本剤の被接種者集団全体における「多様な症状」の発現状況を把握する。
実施方法	被接種者情報を外部データベースに登録し、有害事象が報告された症例のうち、「多様な症状」を発現した全症例について、データベース情報を紐付けて追跡調査する。
対象者	本剤が接種された全例
登録期間	販売開始より 2 年間（販売開始より 2 年後に登録継続の要否を判断する）
追跡期間	本事象発現後、転帰回復又は治療が不要となるまで

1.7 HPV ワクチン接種における留意点について

HPV ワクチン接種における留意点として、専門協議において、以下のような議論が行われた。

- 筋肉内接種の過失により肩関節に HPV ワクチンが誤注された事例が報告されている。本剤を含む HPV ワクチンは、小児科及び産科以外の診療科でも広く接種される可能性があり、また、医師の監督下で看護師が接種することも想定される。したがって、適切な筋肉内接種の方法については、医療従事者に広く情報提供する必要がある。
- 接種医に対して、国、学会及び製造販売業者による正確な情報提供が必須である。少なくとも、HPV ワクチン接種のメリット・デメリット、副反応が発生した場合の救済システム及び診療体制が含まれる必要がある。
- 被接種者に対する接種前の問診については、初回接種時だけでなく、2 回目接種及び 3 回目接種の接種前にも前回接種後の経過等について適切に問診を行うことが重要である。
- 診療に係る協力医療機関については、その存在を周知することが重要であると同時に、診療科をまたいだ連携について改善を検討すべきである。必要に応じて、施設規模ではなく地域規模でサポートする体制を構築することが望ましい。
- HPV ワクチン接種は、個人の HPV 関連疾患の予防のみならず、HPV 感染の蔓延を防止する側面もあること、及び男性にも HPV 関連癌が存在することを踏まえると、HPV ワクチンの男性への適応についても、速やかに開発を行うことが望ましい。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、筋肉内接種における誤注については、国内での HPV ワクチンにおける報告（Vaccine 2012; 27-30）や海外の論文等（J Am Board Fam Med. 2012; 25: 919-22、Can Fam Physician 2019; 65: 40-2 等）でも指摘されていることを考慮し、適切な筋肉内接種の方法や注意点等について医療従事者に広く情報提供を行うよう申請者に対応を求め、申請者は了解した。また、機構は、男性適応の開発についての意見を申請者に伝え、申請者は了解した。

1.8 原薬の製造方法の変更について

4 共通 HPV 型の各原薬の製造方法は、ガーダシルの原薬の製造方法（製造方法 I）から、精製工程が変更（製造方法 II）された。品質評価の結果、製造方法 I 及び製造方法 II の原薬の品質が同等／同質であることが確認された。

2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の表 27 について、疾患イベントの発生例数が極めて少なかったことから、信頼区間の表記を省略して記載していたところ、専門委員より、事実として記載すべきとの指摘があったことを踏まえ、下記のとおり網掛け部分を追記する。

表 27 4 共通 HPV 型に関連した疾患イベントの発生例数（001 試験、PPE）

	M 剤（本剤）群			ガーダシル群			発症予防効果（%） ^{b)} [両側 95%CI]
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
CIN2/3	5,823	1	0.0	5,832	1	0.0	-0.4 [≤ -999, 97.4]
AIS	5,823	0	0	5,832	0	0	
VIN2/3	5,876	0	0	5,893	0	0	
VaIN2/3	5,876	0	0	5,893	2	0.0	100 [-248.3, 100]
CIN1	5,823	0	0	5,832	2	0.0	100 [-248.5, 100]
VIN1	5,876	0	0	5,893	1	0.0	100 [≤ -999, 100]
VaIN1	5,876	0	0	5,893	1	0.0	100 [≤ -999, 100]
尖圭コンジローマ	5,876	5	0.0	5,893	1	0.0	-401.8 [≤ -999, 32.6]

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数、-：算出不能

a) 観察人年あたりの疾患イベント発生数、b) 発症予防効果（%）＝（1－（（M 剤群の発生率（人年））／（ガーダシル群の発生率（人年））））×100

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

頁	行	訂正前	訂正後
32	1	以上の検討を踏まえ、機構は、申請時の用法及び用量の記載を整備し、本剤の用法及び用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。	以上の検討を踏まえ、本剤の用法及び用量は、申請のとおり、以下のように設定することが適切と判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防

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

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAHS	Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
AIS	Adenocarcinoma in situ	子宮頸部上皮内腺癌
CCDS	Company Core Data Sheet	企業中核データシート
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	－
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	子宮頸部上皮内腫瘍
cLIA	Competitive LUMINEX immunoassay	競合的 LUMINEX イムノアッセイ
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
不純物E*		
不純物F*		
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着法
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
GCP	Good Clinical Practice	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令第28号）
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HPV ワクチン	－	ヒトパピローマウイルスワクチン
H 剤	－	高用量9価ワクチン（表12参照）
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際癌研究機関
ICO	Institut Català d'Oncologia	－
IVRP	In Vitro Relative Potency	インビトロ相対力価
L 剤	－	低用量9価ワクチン（表12参照）
LC-MS	Liquid Chromatography – Mass Spectrometry	液体クロマトグラフ質量分析法
L1 タンパク質	L1 protein	主要カプシドタンパク質
MCB	Master Cell Bank	マスター・セル・バンク
MS	Mass spectrometry	質量分析法
M 剤	－	中用量9価ワクチン（表12参照）
PBS	Phosphate buffered saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPE	Per-Protocol Efficacy	－
PPI	Per-Protocol Immunogenicity	－
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
SDS-PAGE	Sodium Dodecyl Sulfate-Polyacrylamide Gel Electrophoresis	ドデシル硫酸ナトリウムポリアクリルアミドゲル電気泳動
siDMC	standing internal Data monitoring Committee	－
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System	－
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia	膺上皮内腫瘍
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia	外陰上皮内腫瘍
VLP	Virus-like particle	ウイルス様粒子

WCB	Working Cell Bank	ワーキング・セル・バンク
WHO	World Health Organization	世界保健機構
001 試験		国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験
008 試験		国内第Ⅲ相試験
4 価ワクチン		HPV 6、11、16 及び 18 型の L1 タンパク質を抗原とするワクチン
4 共通 HPV 型		本剤及びガーダシルに共通して含有される HPV 6、11、16 及び 18 型
5 追加 HPV 型		ガーダシルには含有されず本剤に含有される HPV 31、33、45、52 及び 58 型
9 価ワクチン		HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の L1 タンパク質を抗原とするワクチン
ガーダシル		ガーダシル®水性懸濁筋注及び同シリンジ
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
サーバリックス		サーバリックス®
妊娠期間中 SAE		治験薬 3 回目接種から 180 日後までに妊娠した被験者の妊娠期間中に発現した重篤な有害事象及び胎児死亡
本剤		シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ
本薬		ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型 L1 タンパク質ウイルス様粒子を含有する製剤