# シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ
# に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

# CTD 第 1 部

# 1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

# 目次

頁
表一覧 ..... 2
図一覧 ..... 3
略号及び用語の定義 ..... 4
1.5.1　起原又は発見の経緯 ..... 5
1.5.2　開発の経緯 ..... 5



C Confidential

# 表一覧

頁

表1.5: 1　　臨床試験の概要 ..... 14



C Confidential

# 図一覧

頁

図1.5: 1　　開発の経緯図 ..... 13



Confidential

# 略号及び用語の定義

| 略号 | 定義 | |
|---|---|---|
| AAHS | Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate | アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 |
| AIN | Anal intraepithelial neoplasia | 肛門上皮内腫瘍 |
| AIS | Adenocarcinoma in situ | 子宮頸部上皮内腺癌 |
| CI | Confidence interval | 信頼区間 |
| CIN | Cervical intraepithelial neoplasia | 子宮頸部上皮内腫瘍 |
| cLIA | competitive Luminex immunoassay | － |
| EMA | European Medicines Agency | 欧州医薬品庁 |
| FDA | Food and Drug Administration | 米国食品医薬品局 |
| GLP | Good Laboratory Practice | 医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 |
| HPV | Human papillomavirus | ヒトパピローマウイルス |
| L1 | L1 protein | L1たん白質 |
| V501（ガーダシル） | 4-valent HPV vaccine | 4価 HPV ワクチン |
| V503 | 9-valent HPV vaccine（Middle dose） | 9価 HPV ワクチン（中用量） |
| VaIN | Vaginal intraepithelial neoplasia | 腟上皮内腫瘍 |
| VIN | Vulvar intraepithelial neoplasia | 外陰上皮内腫瘍 |
| VLP | Virus-like particle | ウイルス様粒子 |
| WHO | World Health Organization | 世界保健機関 |



C Confidential

### 1.5.1　起原又は発見の経緯

V503は、ヒトパピローマウイルス（HPV）6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型に起因する子宮頸部、外陰及び腟における癌及び前癌病変、性器周辺部病変、Pap テスト異常並びに持続感染の発生を予防するために、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A（以下、米国本社）によって開発された組換え沈降9価 HPV 様粒子ワクチン（酵母由来）［HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型 L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）含有、各型 VLP 含有量：30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg］である。各型の L1たん白質はプラスミド発現ベクター系を用いて個別に宿主酵母の *Saccharomyces cerevisiae* によって産生され、自己集合により VLP を形成する。酵母細胞から回収、精製された VLP を、型別にアルミニウム含有アジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩、AAHS）に吸着させ、各型を混合後、本ワクチンを製造する。V503は2014年12月に米国ではじめて承認され、2015年2月にはカナダ、2015年6月には欧州連合（EU）[1]で承認され、2020年1月現在の承認国数は80ヵ国以上である。

一方、組換え沈降4価 HPV 様粒子ワクチン（酵母由来）（HPV 6/11/16/18型 VLP 含有、各型 VLP 含有量：20/40/40/20 μg）であるガーダシル（以下、V501）は、2006年6月に米国で承認されて以降、2019年12月時点で日本を含む130以上の国又は地域で製造販売承認されている。

V503は、V501に含まれる4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の VLP に加え、新たに5価 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）の VLP を含有しており、子宮頸癌に対するカバー率を全世界では約70%（4価）から約90%（9価）まで[資料5.4: 03RJMQ]、[資料5.4: 03RSDR]、日本では約50～65%（4価）から約80～84%（9価）まで高めることが期待される[資料5.4: 5]、[資料5.4: 6]、[資料5.4: 7]、[資料5.4: 8]。

### 1.5.2　開発の経緯

V503は V501に続く第二世代 HPV ワクチンとして開発され、V501が世界で初めて承認された約1年後の2007年9月に、V501を対照とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001試験：治験実施計画書2007年6月作成）を16～26歳の女性を対象に海外で開始した[資料5.3.5.1: P001]。

#### 1.5.2.1　品質試験及び非臨床試験

##### 1.5.2.1.1　品質試験

V503は、有効成分として HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型の L1たん白質 VLP を1回接種量（0.5 mL）当たりそれぞれ30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg 含有する組換え沈降9価 HPV 様粒子ワクチン（酵母由来）である。日本では0.5 mL のワクチン接種が可能な容量が充てんされたシリンジ製剤を製造販売承認申請する。

V503には V501と同じ添加剤が使用されており、添加量もアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（以下、AAHS）アジュバント以外は V501と同量である。V503の AAHS 添加量は、1回

[1] EU 加盟国 28 ヵ国並びにノルウェー及びアイスランド含む



Confidential

接種量当たり500 µg（アルミニウム含量として）であり、V501の225 µg（アルミニウム含量として）に比べると多い。このため、今回、本添加剤について新添加物としての資料を提出する。なお、他社 HPV ワクチン等、1回接種量当たり500 µg のアルミニウムを含むアルミニウムアジュバントを用いるワクチンは既に日本で使用されている。

有効成分である各 HPV 型の L1たん白質 VLP を含有する単価 VLP 吸着バルク及びシリンジ製剤の安定性試験として、長期保存試験（2～8°C）、加速試験（23～27°C）及び苛酷試験（35～39°C）の結果が得られており、2～8°C 保存で3年の有効期間をそれぞれ設定した。

なお、V503は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日付で品質についての[redacted]相談（[redacted]）を行った[1.13.2項]。

### 1.5.2.1.2　非臨床試験

薬理試験

サルを用いた9価 HPV ワクチンの非 GLP 免疫原性試験を実施した。9価 HPV ワクチンをアカゲザルに筋肉内投与することにより免疫応答が誘導され、各 HPV 型 VLP に対する抗体が産生された。

毒性試験

9価 HPV ワクチンの毒性を、ラットの反復筋肉内投与毒性試験（局所忍容性及び非 GLP の免疫原性評価を含む）、ラットの雌受胎能及び胚・胎児発生毒性試験並びに出生後発生毒性試験の3つの GLP 試験で評価した。これらの試験において、本ワクチンの安全性を広範に評価することができた。3試験すべてにおいてワクチンの忍容性は良好で、ワクチン投与に関連した変化は、ワクチンの筋肉内投与で予測された免疫応答と投与部位の反応を示す所見のみであった。

以上、9価 HPV ワクチンは動物に対して良好な忍容性を示したことから、本ワクチンのヒトへの筋肉内投与が支持された。

### 1.5.2.2　臨床試験

V503の開発にあたり、海外では第Ⅰ相試験は実施せずに後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験である001試験から臨床試験を開始し、その他5つの第Ⅲ相試験（002試験、005試験、006試験、007試験及び009試験）を実施した。日本における V503の開発プログラムはグローバル戦略に基づき計画した。日本でも第Ⅰ相試験は実施せず、16～26歳の日本人女性（254例）が、001試験のパート B からはじめて参画した。また、9～15歳の日本人女性を対象に免疫原性及び安全性を検討した第Ⅲ相国内臨床試験（008試験）を実施した[資料5.3.5.2: P008]。

後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験である001試験では被験者を2つのパート（パート A 及びパート B）に組み入れ、3つのサブスタディ［用量反応サブスタディ（後期第Ⅱ相試験）、並びに有効性サブスタディ及び免疫原性サブスタディ（第Ⅲ相試験）］を実施した。パート A（用量反応サブスタディ）では3つの用量（低用量、中用量及び高用量）の9価 HPV ワクチン群又は V501群のいずれかに被験者を割り付け、免疫原性及び安全性データを基にパート B で用いる製剤として中用量（HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型 VLP 含有量：30/40/60/40/20/20/20/20/20 µg）を選択した。パ



C Confidential

ート B では中用量の9価 HPV ワクチン（V503）群又は V501群に被験者を割り付けた。有効性サブスタディの解析には、パート B に組み入れられた被験者に加え、パート A において V503群及び V501群に割り付けられた被験者が含まれた。免疫原性サブスタディの解析には、パート B に組み入れられた被験者のみが含まれた。001試験のパート B への被験者組入れは2008年9月から海外で開始された。また、パート A で選択された中用量の製剤を用いて、その他すべての V503開発プログラムの免疫原性及び安全性試験（002試験、005試験、006試験、007試験、008試験及び009試験）を実施した[資料5.3.5.1: P002]、[資料5.3.5.1: P005]、[資料5.3.5.1: P006]、[資料5.3.5.1: P007]、[資料5.3.5.2: P008]、[資料5.3.5.1: P009]。

V503の日本での開発にあたっては、[redacted]について20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を実施した。その結果、001試験が初回治験届対象の試験となることから、被験者の安全性に十分に配慮した上で、下記主要目的（3項目）を評価するパート B への参加が独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、機構）から認められた[1.13.2 項]。

主要目的

1）V503の忍容性の評価
2）V503が V501に比較して5価 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）に関連した6ヵ月以上の持続感染並びに子宮頸部、外陰及び腟の疾患の複合発生率を低下させることの検証
3）V503により誘導される4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の血清抗体価の幾何平均に関して V501に対する非劣性の検証

しかしながら、本対面助言後の2008年11月に、海外規制当局［米国食品医薬品局（FDA）及び欧州医薬品庁（EMA）］の意見[資料5.4: 03RVP4]、[資料5.4: 03RVFL]に基づき、001試験の5価 HPV 型に関連した有効性の主要目的が以下のように変更された。

1) 主要評価項目を5価 HPV 型に関連した感染及び疾患の複合発生率から5価 HPV 型に関連した高度子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、浸潤子宮頸癌、高度外陰上皮内腫瘍（VIN 2/3）、高度腟上皮内腫瘍（VaIN 2/3）、外陰癌又は腟癌の複合発生率に変更し、これらに対して V501と比較した V503の有効性評価を新たな主要目的とした。
2) 変更前の主要目的に含まれていた5価 HPV 型に関連した6ヵ月以上の持続感染の複合発生率に対して V501と比較した V503の有効性評価を新たに副次目的とした。

以下に EMA 及び FDA の意見の概要を示す。

EMA については、V503の承認申請のために[redacted]で用いる[redacted]、[redacted]の[redacted]を対象とした[redacted]及び安全性データベースの規模に関して、20[redacted]年[redacted]月に EMA/Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)/Scientific Advice Working Party (SAWP) による EU Scientific Advice（SA）の要望を提出した。その後、EMA の Scientific Advice[資料5.4: 03RVFL]を



C Confidential

2008年6月に受領している。Scientific Advice の中で CHMP は提出した V503-001-00版の治験実施計画書の試験デザインについて、[redacted]に関連した[redacted]並びに[redacted]）]を含め、概ね合意していた。しかしながら、[redacted]試験（[redacted]試験）の[redacted]は限定的であり、より正確に[redacted]がなされるよう提案した[redacted]より[redacted]を設定することを助言した。[redacted]）の[redacted]に必要なデータに関する意見を以下に示す。

CHMP の回答[資料5.4: 03RVFL]

[redacted]に基づいて[redacted]を[redacted]した場合、[redacted]が[redacted]し、[redacted]も[redacted]ことを理解した。[redacted]に関連した[redacted]の[redacted]が[redacted]の[redacted]として妥当であることを相談者が支持でき、また、[redacted]の[redacted]の[redacted]（[redacted]として）が記録されるという条件であれば、提示された[redacted]の概要は受け入れ可能である。しかし、相談者は[redacted]にわたって[redacted]し、[redacted]のデータを収集できるようにすべきである。これは[redacted]に関連した[redacted]の[redacted]の[redacted]を支持するためである。面談では[redacted]、特に[redacted]として[redacted]のみとする代案について議論された。相談者は、[redacted]は[redacted]ことが予想され、[redacted]は主に[redacted]を[redacted]していることを説明した。したがって、相談者は[redacted]のみを[redacted]とすることも考慮できるであろう。

加えて、CHMP は[redacted]として[redacted]に対する[redacted]を評価するよう求める。[redacted]に[redacted]を含めるためには、[redacted]の[redacted]が[redacted]で[redacted]する必要がある。また、[redacted]は[redacted]の原因となっており、[redacted]の[redacted]も[redacted]が原因である。[redacted]では、[redacted]及び[redacted]は、これらの[redacted]においてより高いことが示されている。したがって、[redacted]及び[redacted]がない限り、[redacted]の[redacted]に、[redacted]に関連した[redacted]並びに[redacted]、[redacted]及び[redacted]の[redacted]について、[redacted]と比較して[redacted]される（[redacted]を超える）ことを示しても不十分である。[redacted]という[redacted]試験の[redacted]は、[redacted]を踏まえると、極めて[redacted]ている。[redacted]の[redacted]を[redacted]ために、[redacted]よりも[redacted]することを強く推奨する。

FDA［Center for Biologics Evaluation and Research （CBER）］とは End of Phase II 相談を2008年9月に実施しており、V503-001試験の新たな5価 HPV 型に関する評価項目に関する助言を受領した。概要を以下に記載する。

CBER の回答[資料5.4: 03RVP4]

- 新たな5価 HPV 型（HPV 31/33/45/52/58型）

V503の有効性評価は、新たな5価 HPV 型に関連した[redacted]



Confidential

の[redacted]において[redacted]であると認識している。懸念点として[redacted]は、[redacted]、さらには[redacted]につながると考えられるが、[redacted]の[redacted]に関連した[redacted]の定義は、[redacted]ほど十分には記述されていない。

[redacted]の[redacted]において、[redacted]に関連した[redacted]の[redacted]に対する[redacted]及び[redacted]に関連した[redacted]の[redacted]の[redacted]における[redacted]［例：[redacted]に実施された[redacted]試験（[redacted]試験）で、[redacted]における[redacted]の結果、[redacted]に対し[redacted]］は、[redacted]試験の[redacted]の前提として利用できると考えている。また、5価 HPV 型に関連した子宮頸部の高度病変（CIN 2/3以上）の複合評価項目を主要評価とした[redacted]の[redacted]が、[redacted]で、かつ[redacted]（[redacted]）を[redacted]させることなく実施できると認識している。したがって、[redacted]（[redacted]）を用いた[redacted]において[redacted]を認めることが[redacted]の[redacted]となると考えている。また、[redacted]及び[redacted]の[redacted]に対する[redacted]は、V503を[redacted]になると考える。

その後の議論の結果、FDA の CBER とアダプティブデザインを用いること及び改訂した有効性の主要評価項目について合意したため、治験実施計画書を改訂するに至った。なお、CBER は第Ⅱ相試験終了後相談の議事録の補遺で以下のように助言している。

補遺[資料5.4: 03RVP4]

CBER は、5価 HPV 型に関連した子宮頸部及び生殖器疾患の予防効果に対する承認の基準として利用する V503-001試験の主要評価項目を、有効性解析対象集団（PPE 集団）における5価 HPV 型に関連した高度病変（CIN 2/3、AIS、VIN 2/3及び VaIN 2/3）の複合組織病理学的評価項目に変更するよう要求した。CBER は相談者にパート B を改訂し、5価 HPV 型に関連した高度病変の複合評価項目に対する高い有効性の推定値として、その発生予防効果の95%信頼区間の下限が25%を超えるよう、[redacted]と[redacted]を含めるよう要求した。この要求は、パート B における[redacted]を意味するものの、依然として合理的な[redacted]で、かつ[redacted]を[redacted]させることなく実施可能であると認識している。さらに、症例数の増加は、V503（VLP 含有量及び非晶質アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩の量がガーダシルより多い）の有害事象を評価するための大規模な安全性データベースを可能にすると考えている。

米国本社は2008年11月に改訂された治験実施計画書を FDA に提出した。FDA からは有害事象報告に関する確認のための質問が1問出されたのみで、その他にコメントはなかった。

CHMP は初版の治験実施計画書に記載したデザインに合意していたが、FDA に要求された変更について反対はなかった。V503の申請資料に関する提案についての相談（2011年11月）で得られた CHMP の Scientific Advice で間接的な合意が得られ、試験デザインに反対はなかった。

この変更に伴い、新たな主要評価項目で予想される発生率に基づき、有効性評価に必要な組入



C Confidential

れ例数も3,100例から14,000例に変更となった。なお、これらの変更はパートB開始後に実施したものの、V503の有効性評価にあたってはパートA（用量反応サブスタディ）のV503群とV501群の被験者及びパートBの被験者のデータを併せて解析することを変更前の治験実施計画書で規定しており、変更後も被験者ごとの実施手順は変更前と同様であったことから、変更後の有効性解析においても両パートの被験者のデータを併せて解析することに特段の問題はないと考えた。治験実施計画書改訂時点でパートAのデータは各接種群の免疫原性データだけが確認され、各被験者の接種群、安全性及び有効性データの盲検性は維持されていた[資料5.3.5.1: P001]。

日本ではこの主要目的の変更に伴い、「国際共同治験に関する基本的考え方」に基づいて変更後の主要評価項目を用いた全集団と日本人部分集団との一貫性評価のための理論上の日本人被験者数として、[redacted]例を算出した。しかしながら、実際には[redacted]の[redacted]と予測されたことから、主要評価項目を利用して全集団と一貫した有効性の傾向を評価するために[redacted]例の日本人被験者数を組み入れたとしても、結果として[redacted]を説明できないリスクが非常に高いと判断していた。一方で、V501の臨床開発プログラムで持続感染と高度子宮頸部病変の発症の関連性が示唆され（[資料1.13.1.2]の5.3.5.1.43項）、HPVワクチンの有効性評価における持続感染予防効果の評価の重要性が広く受け入れられてきていた[資料5.4: 03SXWW]。そのため、治験実施計画書の改訂後もキーとなる副次評価項目として5価HPV型に関連する6ヵ月以上の持続感染予防効果を評価することとなった。なお、FDAの指示に従い、持続感染予防効果の検証には両側95%信頼区間の下限が25%を超えるという厳しい基準を設定した。

以上の背景を踏まえ、日本では20[redacted]年[redacted]月[redacted]日の[redacted]にて001試験の治験実施計画書の変更内容を機構に報告した上で、[redacted]での[redacted]に関しては[redacted]の[redacted]に関連した[redacted]を用いて[redacted]と[redacted]での[redacted]を示したいと考え、[redacted]旨を説明した。なお、この[redacted]は[redacted]であった[redacted]に関連する[redacted]のほとんどが[redacted]であると[redacted]ため、[redacted]と[redacted]との[redacted]のために使用する[redacted]に基づき設定された[redacted]と実質的には[redacted]であった。その後、初回治験計画届（20-3763：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の提出を経て、001試験の第Ⅲ相有効性評価試験（計14,215例、日本人254例含む）を日本でも開始した。

本試験の日本人女性の組入れにあたっては被験者の安全性に十分に配慮した上で慎重に初回接種を開始し、かつ安全性に係わる情報を適時入手できる体制を整備し、入手した安全性情報を評価した上で実施した。具体的には、初回接種を受けた26例の被験者（目標症例数の10%に相当）から接種後15日間の安全性情報を収集、集積し、評価した結果、安全性に特段の問題がないことが確認されたため、組入れを再開して試験を行った[資料5.4: 14]。

001試験で有効性成績が得られたことから、[redacted]の[redacted]にあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（P[redacted]）を行った[1.13.2.1 項]。その結果、[redacted]



Confidential

[redacted]ていなかった点について指摘を受けた。一方で、[redacted]においては[redacted]で[redacted]である[redacted]はなく[redacted]と[redacted]ものではないこと、[redacted]である[redacted]に関連した[redacted]が[redacted]と[redacted]とで[redacted]であること、かつ[redacted]と[redacted]との[redacted]が[redacted]ことを踏まえ、これらに加えて[redacted]に関連する[redacted]について、[redacted]と[redacted]の[redacted]を[redacted]するように助言を受けた。また、[redacted]に関連した[redacted]（[redacted]）に関して、V503は[redacted]と[redacted]、[redacted]の[redacted]に関連した[redacted]は[redacted]及び[redacted]のいずれにおいても[redacted]、その程度は[redacted]と[redacted]であり、かつ[redacted]の[redacted]に関連した[redacted]が[redacted]及び[redacted]のいずれにおいても[redacted]に対して[redacted]を示したことから、[redacted]を[redacted]に関連する[redacted]に利用可能との助言を受けた。なお、安全性の観点からも全集団と日本人部分集団の結果の一貫性について考察するように助言を受けた。

国内外で実施された7つの臨床試験の概要を[表1.5: 1]に示し、以下に各試験の成績を要約する。

001試験の全集団の結果から、V503は5価 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）に関連したグレード2以上の子宮頸部、外陰及び腟の高度病変の複合イベントの発生率（主要評価項目）、5価 HPV 型に関連した持続感染の複合イベントの発生率（キーとなる副次評価項目）並びに5価 HPV 型に関連したグレード1以上の子宮頸部、外陰及び腟の病変の複合イベントの発生率（副次評価項目）を V501と比較して有意に低下させた[2.7.6.2.1 項]。日本人部分集団では高度病変の複合イベントは V503群及び V501群共に発生はなく、グレード1以上の病変の複合イベントはいずれの接種群でも非常に低い発生例数であり、この結果は全集団の有効性成績と矛盾はしていなかった。また、日本人部分集団の5価 HPV 型に関連した持続感染予防効果（V501対照）は全集団と同程度であった。なお、5価 HPV 型の持続感染と高度疾患発生の関連性が全集団で確認され、5価 HPV 型に関連した高度疾患発生の予測因子としての持続感染の有用性が認められた[2.7.6.2.1 項]。

4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に関連した疾患及び持続感染の複合イベントの発生率は、全集団及び日本人部分集団において V503群及び V501群共にいずれも低く、4価 HPV 型の持続感染の発生率はいずれの接種群もヒストリカルなプラセボ群と比べ低かった。また、全集団及び日本人部分集団のいずれも V503の4価 HPV 型の免疫原性は V501と同程度であった。また、16～26歳の女性に V503を接種した場合の忍容性は、全集団及び日本人部分集団において概して良好であった[2.7.6.2.1 項]。

002試験の結果から、9～15歳女性の V503の9価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型）に対する抗体価が16～26歳女性に対して非劣性を示した[2.7.6.2.2 項]。また、9～15歳の日本人女性（008試験）の V503の9価 HPV 型に対する抗体価は16～26歳の日本人女性（001試験の日本人部分集団）に対して非劣性を示した[2.7.6.2.7 項]。



C Confidential

009試験では、9～15歳女性の V503の2価 HPV 型（HPV 16型及び18型）に対する抗体価が V501に対して非劣性を示した[2.7.6.2.6 項]。

さらに005試験及び007試験で他のワクチン（Menactra™ 及び Adacel™、又は Repevax™）と同時接種した際の V503の9価 HPV 型の免疫原性は非同時接種時と比較して抗体反応を低下させることはなく、忍容性は非同時接種時と同様に概ね良好で、安全性プロファイルも許容可能であった[2.7.6.2.3 項]、[2.7.6.2.5 項]。また006試験で V501既接種者に対する V503の免疫原性は高く、5価 HPV 型に対する抗体陽性率は許容基準を満たし、忍容性は概ね良好であった[2.7.6.2.4 項]。

以上の結果を踏まえ、国内外で実施した7つの臨床試験成績から本剤の有効性、免疫原性及び安全性を日本人女性に対して説明できると考え、日本で承認されている V501と同様の4価 HPV 型関連の効能・効果に加え、V503で新たに追加された5価 HPV 型関連の効能・効果、及び V501と同様な用法・用量にて V503の製造販売承認申請を行うこととした。

＜日本で予定している適応症＞

効能・効果

ヒトパピローマウイルス6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び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並びに腟上皮内腫瘍（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0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。



C Confidential

| 試験項目 | | [redacted] |
|---|---|---|
| 品質に関する試験 | | |
| 薬理試験 | 効力を裏付ける試験 | |
| 毒性試験 | 反復投与毒性試験 | |
| | 生殖発生毒性試験 | |
| 臨床試験 | 有効性、免疫原性及び安全性試験 | |

†Menactra™: Meningococcal polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine
‡Adacel™: Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed
§Repevax™: Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine (adsorbed, reduced antigen(s) content)

**図 1.5: 1 開発の経緯図**



C Confidential

## 表 1.5: 1 臨床試験の概要

| 相 | 試験 | デザイン | 主要目的 | 対象 | 登録例数 | 期間 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 評価資料（国際共同試験） | | | | | | |
| Ⅱb | 001 | 無作為化二重盲検（パートA†：用量反応） | 用量反応（免疫原性）、忍容性 | 16～26歳の健康女性 | パートA<br>L剤群‡：315例<br>M剤群‡（V503群）：307例<br>H剤群‡：310例<br>V501群‡：310例 | 7ヵ月、M剤群及びV501群のみ最長54ヵ月まで追跡 |
| Ⅲ | 001 | 無作為化二重盲検（パートA/B:有効性）（パートB:免疫原性） | 有効性（HPV 31/33/45/52/58型関連の子宮頸部、外陰及び膣の高度病変に対する予防効果）、免疫原性（HPV 6/11/16/18型関連の免疫原性）、忍容性 | 16～26歳の健康女性 | パートB<br>V503群：7,106例‡‡<br>V501群：7,109例‡‡ | 最長54ヵ月 |
| 評価資料（国内臨床試験） | | | | | | |
| Ⅲ | 008 | 非盲検単群 | 免疫原性、安全性及び忍容性 | 9～15歳の健康女性 | V503群：100例 | 30ヵ月 |
| 評価資料（海外臨床試験） | | | | | | |
| Ⅲ | 002 | 無作為化非盲検（免疫原性ブリッジングサブスタディ）<br>無作為化二重盲検（製造ロット一致性サブスタディ） | 9～15歳の男女と16～26歳の女性の免疫原性比較、忍容性<br><br>ロット間の免疫原性の一致性、忍容性 | 9～15歳の健康男女<br>16～26歳の健康女性 | V503群：<br>9～15歳の女性：1,935例<br>9～15歳の男性：669例<br>16～26歳の女性：470例 | 12ヵ月、9～15歳の男女は36ヵ月まで追跡 |
| Ⅲ | 005 | 無作為化非盲検 | Menactra™(Me)及びAdacel™(Ad)との同時及び非接種時の免疫原性及び忍容性 | 11～15歳の健康男女 | V503＋Me§/Adǁ同時接種群：621例<br>V503＋Me§/Adǁ非同時接種群：620例 | 7ヵ月 |
| Ⅲ | 006 | 無作為化二重盲検 | ガーダシル接種後のV503の免疫原性及び忍容性 | 12～26歳の健康女性 | V503群：618例<br>プラセボ（0）群¶：306例 | 7ヵ月 |
| Ⅲ | 007 | 無作為化非盲検 | Repevax™(Re)との同時接種時の免疫原性及び忍容性 | 11～15歳の健康男女 | V503＋Re#同時接種群：526例<br>V503＋Re#非同時接種群：528例 | 7ヵ月 |
| Ⅲ | 009 | 無作為化二重盲検 | 免疫原性（HPV 16/18型関連の免疫原性）及び安全性の比較 | 9～15歳の健康女性 | V503群：300例<br>V501群：300例 | 7ヵ月 |

† 被験者及び治験実施医療機関関係者に対して割付内容は盲検化された。
‡ 接種量0.5 mL 中の HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型 L1たん白質 VLP 及びアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩の量（アルミニウムとして）は以下のとおり。
M剤群（V503群）：30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg 及び500 μg、L 剤群：20/40/40/20/20/20/20/20/20 μg 及び500 μg、H 剤群：30/40/80/55/30/30/30/30/30 μg 及び500 μg、V501群：20/40/40/20/0/0/0/0/0 μg 及び225 μg
‡‡ パートAの M剤群及び V501群をそれぞれ含む。
§ Me（Menactra™）：4価髄膜菌炎ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）で、Sanofi Pasteur の登録商標であり、日本では2014年7月にメナクトラ®筋注の販売名（サノフィ株式会社）で承認された。
ǁ Ad（Adacel™）：破傷風・ジフテリア・百日せき三種混合ワクチンで、Sanofi Pasteur の登録商標であり、日本では製造販売されていない。
¶ プラセボ（0）群：生理食塩水のみでアルミニウムアジュバントを含んでいない。
# Re（Repevax™）：破傷風・ジフテリア・百日せき・ポリオ四種混合ワクチンで、Sanofi Pasteur の登録商標であり、日本では製造販売されていない。



C Confidential

# CTD 第 1 部

# 1.6　外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

# 目次

頁

表一覧 ..... 2
1.6.1. 外国における使用状況等 ..... 3
1.6.2. 外国の添付文書（和訳） ..... 9
1.6.2.1. 米国添付文書の概要（和訳） ..... 9
1.6.2.2. カナダ添付文書の概要（和訳） ..... 21
1.6.2.3. EU 添付文書の概要（和訳） ..... 32
1.6.3. 外国の添付文書（原文） ..... 38



Confidential

# 表一覧

頁

表1.6: 1　　海外での主な承認状況 ..... 4



Confidential

### 1.6.1.　外国における使用状況等

V503は、既承認のガーダシル（V501）の標的であったヒトパピローマウイルス（Human Papillomavirus：HPV）6型、11型、16型及び18型に加え、新たにHPV 31型、33型、45型、52型及び58型によって引き起こされる癌、異形成病変、尖圭コンジローマ及び感染の予防を目的としたワクチンであり、2020年1月現在、米国、カナダ及び欧州連合（EU）[1]を含む80ヵ国以上でGardasil®9の販売名で承認されている。

米国、カナダ及び欧州における効能・効果及び用法・用量を[表1.6: 1]に示し、米国、カナダ及び欧州の添付文書の概要をそれぞれ[1.6.2.1 項]、[1.6.2.2 項]及び[1.6.2.3 項]に示す。また、米国、カナダ及び欧州の添付文書の原文を[1.6.3 項]に添付する。

[1] EU 加盟国 28 ヵ国並びにノルウェー及びアイスランド含む



C Confidential

## 表 1.6: 1 海外での主な承認状況

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国 | GARDASIL®9 | 2014年12月10日<br>2015年12月14日<br>（16～26歳男性）<br>2016年10月7日<br>（9～14歳への2回接種）<br>2018年10月5日<br>（27～45歳の男性及び女性） | 各用量0.5 mLの1回用バイアル及びプレフィルドシリンジ<br><br>0.5 mL 中の含有量：<br>6型：30 μg‡<br>11型：40 μg‡<br>16型：60 μg‡<br>18型：40 μg‡<br>31型：20 μg‡<br>33型：20 μg‡<br>45型：20 μg‡<br>52型：20 μg‡<br>58型：20 μg‡<br><br>‡ 組換え HPV カプシド L1たん白質（酵母由来）として | 女性<br>9～45歳の女性に対して、ワクチンに含まれるヒトパピローマウイルス（HPV）型によって引き起こされる下記疾患の予防：<br>HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による子宮頸癌、外陰癌、膣癌、及び肛門癌、HPV6型及び11型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）、並びにHPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による下記前癌又は異形成病変の予防：子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード2／3及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）<br>子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード1、外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード2及びグレード3、膣上皮内腫瘍（VaIN）グレード2及びグレード3、肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3<br><br>男性<br>9～45歳の男性に対して、HPV型によって引き起こされる下記疾患の予防：<br>HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門癌、HPV6型及び11型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）、並びにHPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による下記前癌又は異形成病変の予防：肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3<br><br>本剤の使用及び有効性に関する限界：<br><br>本ワクチン接種は子宮頸癌スクリーニングに代わりうるものではないことを、医師は被接種者及び保護者に伝えること。本剤を接種した女性は、診断の基準に従い子宮頸癌スクリーニングを継続して受ける必要がある（添付文書原文の17項「被接種者へのカウンセリング情報」参照）。 | 用量<br>本剤は1回0.5 mL を0、2ヵ月及び6ヵ月の合計3回（9～14歳では合計2又は3回）、筋肉内に注射する。<br><br>接種方法<br>筋肉内注射のみ。<br><br>使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。本剤は希釈したり他のワクチン製剤と混合したりしてはならない。本剤は振り混ぜた後、白濁する液剤である。本剤接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は使用しないこと。<br><br>上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内注射する。<br><br>本剤接種後15分は被接種者の状態を観察すること（「警告及び接種上の注意」参照）。<br><br>1回用バイアルの使用<br>1回用バイアル中のワクチン0.5 mL を注射針及び注射筒を用いて吸引し、速やかに使用する。使用後、バイアルを廃棄する。<br><br>プレフィルドシリンジの使用<br>これには針が同封されていない。使用前に十分に振り混ぜること。シリンジに完全に固定されるまで針を時計回りにねじって取り付ける。標準手順に従い全量を投与する。使用後、シリンジを廃棄する。 |



C Confidential

表 1.6: 1 海外での主な承認状況（続き）

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国<br>（続き） | | | | 本剤の被接種者は、医師から推奨されている場合、肛門癌のスクリーニングを中止しないこと（添付文書原文の17項「被接種者へのカウンセリング情報」参照）。<br>過去に性交渉を介してワクチンに含まれる及び含まれない HPV 型に感染したことがある場合、その型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない。<br>ワクチンに含まれない HPV 型に起因する疾患に対する本剤の予防効果は示されていない。<br>本剤は既存の性器周辺部病変、子宮頸癌、外陰癌、腟癌、肛門癌、子宮頸部上皮内腫瘍、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍、肛門上皮内腫瘍の治療に使用することを意図するものではない。<br>すべての外陰癌、腟癌及び肛門癌が HPV に起因しているわけではない。また、本剤は HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型によって引き起こされた外陰癌、腟癌及び肛門癌に対してのみ予防効果を示す。<br>本剤は、HPV に起因しない性器周辺部疾患の予防効果はない。<br>本剤の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。 | V501既接種者における本剤の接種<br>V501の3回接種した被接種者において、本剤3回接種後の安全性と免疫原性を評価した（「副作用」及び「臨床試験」参照）。本剤と他の HPV ワクチン製剤との互換性を評価する試験は実施していない。 |



Confidential

## 表 1.6: 1 海外での主な承認状況（続き）

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| カナダ | GARDASIL®9 | 2015年2月5日 | 懸濁注射液／1回用量0.5 mL 中の含有量：<br>6型：30 μg‡<br>11型：40 μg‡<br>16型：60 μg‡<br>18型：40 μg‡<br>31型：20 μg‡<br>33型：20 μg‡<br>45型：20 μg‡<br>52型：20 μg‡<br>58型：20 μg‡<br>‡：組換え HPV カプシド L1たん白質（酵母由来）として | 女性<br>9～45歳の女性に対して、ワクチンに含まれるヒトパピローマウイルス（HPV）型によって引き起こされる感染症及び下記疾患の予防：HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による子宮頸癌、外陰癌、及び腟癌、HPV6型及び11型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）、並びに HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による下記前癌又は異形成病変の予防：子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード2及びグレード3、外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード2及びグレード3、腟上皮内腫瘍（VaIN）グレード2及びグレード3、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード1<br><br>9～26歳の女性に対する下記疾患の予防：HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門癌、並びに HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3<br><br>男性<br>9～26歳の男性に対して、ワクチンに含まれる HPV 型によって引き起こされる感染症及び下記疾患の予防：HPV16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門癌、HPV6型及び11型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）、並びに HPV6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3 | 推奨用量及び接種スケジュール<br>本剤は以下のスケジュールに従い、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。<br>初回接種：任意の日<br>2回目接種：初回接種2ヵ月後<br>3回目接種：初回接種6ヵ月後<br><br>被接種者は0、2及び6ヵ月のワクチン接種スケジュールに従うことを推奨する。2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。1年以内に3回の接種を完了すること。<br>9～14歳の被接種者は2回接種スケジュールに従って V503を接種することが可能である。2回目接種は初回接種から5～13ヵ月後に接種すること。2回目接種が初回接種から5ヵ月未満であった場合、必ず3回目接種を接種すること。<br>V503の使用は、公式の勧告に従うこと。<br><br>接種方法<br>筋肉内注射のみ。<br><br>使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。本剤は希釈したり他のワクチン製剤と混合したりしてはならない。本剤は振り混ぜた後、白濁する液剤である。本剤接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は使用しないこと。<br><br>上腕三角筋又は大腿四頭筋に本剤を筋肉内注射する。<br><br>本剤は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種は検討していないので、推奨されない。 |



C Confidential

表 1.6: 1 海外での主な承認状況（続き）

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| EU（フランス） | Gardasil 9 | 2015年6月10日 | 1回用（0.5 mL）バイアル及びプレフィルドシリンジ<br>0.5 mL 中の含有量：<br>6型：30 μg†‡<br>11型：40 μg†‡<br>16型：60 μg†‡<br>18型：40 μg†‡<br>31型：20 μg†‡<br>33型：20 μg†‡<br>45型：20 μg†‡<br>52型：20 μg†‡<br>58型：20 μg†‡<br><br>† 遺伝子組換え技術から得られた酵母（Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造されたウイルス様粒子の HPV カプシド L1たん白質。<br><br>‡ アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩アジュバント（アルミニウム0.5 mg）に吸着させた。 | 9歳以上の男女に対して、ヒトパピローマウイルス（HPV）型によって引き起こされる下記疾患の予防：<br>ワクチンに含まれる HPV 型による子宮頸部、外陰部、膣及び肛門の前癌病変及び癌<br>特定の HPV 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）<br>これらの適応を支持するデータに関する重要な情報については、「警告及び接種上の注意」及び添付文書原文5.1項「薬理学的特性」を参照のこと。<br>V503は公式な勧告に従い使用すること。 | ＜用量＞<br>初回接種時に9～14歳の者<br>V503は、2回接種スケジュール（0、6～12ヵ月）に従って接種することができる。<br>2回目の接種は、初回接種の5～13ヵ月後に実施する。2回目の接種が初回接種後の5ヵ月以内であった場合、必ず3回目の接種を実施する。<br>V503は、3回接種スケジュール（0、2、6ヵ月）に従って接種することができる。2回目の接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目の接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施する。1年以内に3回の接種を完了すること。<br>初回接種時に15歳以上の者<br>V503は、3回接種スケジュール（0、2、6ヵ月）に従って接種する。<br>2回目の接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目の接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施する。1年以内に3回の接種を完了すること。<br>V503の使用は、公式の勧告に従うこと。<br>V503の初回接種を受けた者は、V503の3回接種を完了することが推奨される（「警告及び接種上の注意」参照）。<br>追加接種の必要性は確立されていない。<br>V503と他の HPV ワクチン製剤との互換性を評価する試験は実施していない。<br>4価 HPV ワクチン（V501）の3回接種を受けた者は、V503の3回接種を受けることができる。<br><br>小児集団（9歳未満の小児）<br>9歳未満の小児に対する V503の安全性及び有効性は確立されていない。また、データも得られていない。 |



C Confidential

表 1.6: 1 海外での主な承認状況（続き）

| 国名 | 販売名 | 承認年月日 | 剤型・含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 27歳以上の女性集団<br>27歳以上の女性に対するV503の安全性及び有効性は検討されていない。<br><br>＜接種方法＞<br>V503は筋肉内注射すること。推奨される接種部位は、上腕三角筋又は大腿前外側の上部である。<br>V503は血管内、皮下又は皮内注射してはならない。同じシリンジで、V503と他のワクチン製剤や溶液と混合したりしてはならない。<br>接種前のワクチンの取扱い方法については、添付文書原文6.6項「廃棄及び取扱い上の注意」を参照のこと。 |



C Confidential

### 1.6.2.　外国の添付文書（和訳）

#### 1.6.2.1.　米国添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

GARDASIL®9/ Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.

剤型・含量

1回用（0.5 mL）バイアル及びプレフィルドシリンジ

0.5 mL 中の含有量：

6 型：30 μg†

11 型：40 μg†

16 型：60 μg†

18 型：40 μg†

31 型：20 μg†

33 型：20 μg†

45 型：20 μg†

52 型：20 μg†

58 型：20 μg†

† 組換え HPV カプシド L1たん白質（酵母由来）として

効能・効果

＜女性＞

9～45 歳の女性に対して、ワクチンに含まれるヒトパピローマウイルス（HPV）型によって引き起こされる下記疾患の予防：

・　HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による子宮頸癌、外陰癌、腟癌、及び肛門癌

・　HPV 6 型及び 11 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）

及び HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による下記前癌又は異形成病変の予防：

・　子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード 2／3 及び子宮頸部上皮内腺癌（AIS）

・　子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード 1

・　外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード 2 及びグレード 3

・　腟上皮内腫瘍（VaIN）グレード 2 及びグレード 3

・　肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード 1、グレード 2 及びグレード 3

＜男性＞

9～45 歳の男性に対して、HPV 型によって引き起こされる下記疾患の予防：

・　HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による肛門癌



C Confidential

・　HPV 6 型及び 11 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）
・　HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード 1、グレード 2 及びグレード 3

＜V503 の使用及び有効性に関する限界＞

本ワクチン接種は子宮頸癌スクリーニングに代わりうるものではないことを、医師は被接種者及び保護者に伝えること。V503を接種した女性は、診断の基準に従い子宮頸癌スクリーニングを継続して受ける必要がある（添付文書原文17項「被接種者へのカウンセリング情報」参照）。

V503の被接種者は、医師から推奨されている場合、肛門癌のスクリーニングを中止しないこと（添付文書原文17項「被接種者へのカウンセリング情報」参照）。

過去に性交渉を介してワクチンに含まれる及び含まれない HPV 型に感染したことがある場合、その型に起因する疾患に対する V503の予防効果は示されていない。

ワクチンに含まれない HPV 型に起因する疾患に対する V503の予防効果は示されていない。

V503は既存の性器周辺部病変、子宮頸癌、外陰癌、腟癌、肛門癌、子宮頸部上皮内腫瘍、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍、肛門上皮内腫瘍の治療に使用することを意図するものではない。

すべての外陰癌、腟癌及び肛門癌が HPV に起因しているわけではない。また、V503は HPV 16 型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型によって引き起こされた外陰癌、腟癌及び肛門癌に対してのみ予防効果を示す。

V503は、HPV に起因しない性器周辺部疾患の予防効果はない。

V503の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。

用法・用量

＜用量＞

V503は1回0.5 mL とする。

V503を以下のとおり接種する。

| 年齢 | 用法 | スケジュール |
|---|---|---|
| 9～14歳 | 2回 | 0、6ヵ月～12ヵ月* |
| | 3回 | 0、2ヵ月及び6ヵ月 |
| 15～45歳 | 3回 | 0、2ヵ月及び6ヵ月 |

*2回目の接種が初回接種後の5ヵ月以内であった場合、3回目接種は2回目接種から少なくとも4ヵ月以上間隔を置いて実施すること［添付文書原文14.2項「V503の臨床試験」及び添付文書原文14.5項「9～14歳の被験者を対象として2回接種レジメンを使用した V503に対する免疫応答」参照］。

＜接種方法＞

筋肉内注射のみ。

使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与する



C Confidential

こと。V503は希釈したり、他のワクチン製剤と混合したりしてはならない。V503は振り混ぜた後、白濁する液剤である。V503接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は使用しないこと。

上腕三角筋又は大腿四頭筋に V503を筋肉内注射する。
V503接種後15分は被接種者の状態を観察すること（「警告及び接種上の注意」参照）。

＜1回用バイアルの使用＞
1回用バイアル中のワクチン0.5 mL を注射針及び注射筒を用いて吸引し、速やかに使用する。使用後、バイアルを廃棄する。

＜プレフィルドシリンジの使用＞
本品には針が同封されていない。使用前に十分に振り混ぜること。シリンジに完全に固定されるまで針を時計回りにねじって取り付ける。標準手順に従い全量を投与する。使用後、シリンジを廃棄する。

＜V501既接種者における V503の接種＞
V501の3回接種を完了した経験のある被験者において、V503の3回接種を完了した際の安全性と免疫原性を評価した（「副作用」及び「臨床試験」参照）。V503と他の HPV ワクチン製剤との互換性を評価する試験は実施していない。

禁忌

＜過敏症症状＞
V503の成分である酵母に重度のアレルギー反応を呈する者又はV503又はV501の接種後に過敏症の症状を呈したことがある者（添付文書原文の11項「説明」参照）。

警告及び接種上の注意

＜失神＞
V503接種により被接種者に失神が生じる可能性があり、転倒により怪我をする場合もあることから、V503接種後15分間は被接種者の状態を観察することを推奨する。V503接種後に、ときに強直性間代性運動やその他痙攣発作様運動を伴う失神も報告されている。失神が強直性間代性運動を伴う場合は一過性で、一般的に仰臥位又はトレンデレンブルグ体位の維持による脳灌流の回復で軽快する。

＜アレルギー反応への対処＞
接種後のアナフィラキシー反応に対して、直ちに適切な処置が取れるようにしておくこと。


C Confidential

副作用

＜臨床試験成績＞

臨床試験は広範囲かつ様々な状況下で実施されたため、V503の臨床試験で認められた副作用の発現率を、他のワクチン製剤の臨床試験の結果と直接比較することはできない。また、実際の臨床現場における発現率を反映していない可能性がある。

15,703例の被験者を組み入れた7つの臨床試験において、V503を1回以上接種して安全性に関する追跡を行い、安全性の評価を行った。001試験及び009試験では、対照として7,378例の被験者を組み入れ、V501を1回以上接種し、安全性に関する追跡を行った。組入れ当日、その約2ヵ月及び6ヵ月後に接種し、V503又はV501の各接種後14日間、ワクチン日誌を用いた調査による安全性の評価を行った。

ワクチン日誌を用いて調査された被験者数は、V503群では組入れ時に16～26歳の女性が9,097例、16～26歳の男性が1,394例及び9～15歳の男女が5,212例（女性3,436例、男性1,776例）であった。また、V501群では、組入れ時に16～26歳の女性が7,078例、及び9～15歳の女性が300例であった。V503群の安全性解析対象集団の人種の内訳は、16～26歳の女性（白人56.8%、その他25.2%、アジア人14.1%、黒人3.9%）、9～15歳の男女（白人62.0%、その他19.2%、アジア人13.5%、黒人5.4%）、16～26歳の男性（白人62.1%、その他22.6%、アジア人9.8%、黒人5.5%）とで類似していた。2つの試験（001及び009試験）におけるV501群の安全性とV503群の安全性を直接比較した結果、V501群の人種の内訳（白人57.0%、その他26.3%、アジア人13.6%、黒人3.2%）はV503群の人種の内訳と類似していた。

27～45歳におけるV503の安全性は、9～45歳におけるV501の安全性データ及び9～26歳におけるV503の安全性データから示唆される。

＜ワクチン日誌で事前に規定された注射部位及び注射部位以外の副作用＞

V503を各接種後1～5日目に、事前に規定された注射部位反応（疼痛、腫脹及び紅斑）及び口腔内体温が被験者から報告（ワクチン日誌調査による）された。001試験（16～26歳の女性被験者）及び009試験（9～15歳の女性被験者）において、V503を各接種後1～5日目にワクチン日誌で事前に規定され、被験者から報告された副作用の発現率及び程度（V501と比較）を表1に示す。V503群では、注射部位疼痛の発現率が3つの報告期間全体でほぼ同程度であった。V503接種後の注射部位腫脹及び注射部位紅斑の発現率は、接種を重ねるごとに上昇した。注射部位反応の発現率は、V501群よりもV503群の方が高かった。



C Confidential

**表 1：各接種後 1～5 日目に発現した、事前に規定された注射部位及び注射部位以外の副作用の発現率（%）及び程度（V503 と V501 の比較）（001 試験及び 009 試験）**

| | V503群 | | | | V501群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1回目接種後 | 2回目接種後 | 3回目接種後 | 全体 | 1回目接種後 | 2回目接種後 | 3回目接種後 | 全体 |
| 16～26歳の女性被験者 | | | | | | | | |
| 注射部位の副作用 | N=7069 | N=6997 | N=6909 | N=7071 | N=7076 | N=6992 | N=6909 | N=7078 |
| すべての疼痛 | 70.7 | 73.5 | 71.6 | 89.9 | 58.2 | 62.2 | 62.6 | 83.5 |
| 重度の疼痛 | 0.7 | 1.7 | 2.6 | 4.3 | 0.4 | 1.0 | 1.7 | 2.6 |
| すべての腫脹 | 12.5 | 23.3 | 28.3 | 40.0 | 9.3 | 14.6 | 18.7 | 28.8 |
| 重度の腫脹 | 0.6 | 1.5 | 2.5 | 3.8 | 0.3 | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| すべての紅斑 | 10.6 | 18.0 | 22.6 | 34.0 | 8.1 | 12.9 | 15.6 | 25.6 |
| 重度の紅斑 | 0.2 | 0.5 | 1.1 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.8 |
| 注射部位以外の副作用 | n=6995 | n=6913 | n=6743 | n=7022 | n=7003 | n=6914 | n=6725 | n=7024 |
| 体温100°F 以上 | 1.7 | 2.6 | 2.7 | 6.0 | 1.7 | 2.4 | 2.5 | 5.9 |
| 体温102°F 以上 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.8 |
| 9～15歳の女性被験者 | | | | | | | | |
| 注射部位の副作用 | N=300 | N=297 | N=296 | N=299 | N=299 | N=299 | N=294 | N=300 |
| すべての疼痛 | 71.7 | 71.0 | 74.3 | 89.3 | 66.2 | 66.2 | 69.4 | 88.3 |
| 重度の疼痛 | 0.7 | 2.0 | 3.0 | 5.7 | 0.7 | 1.3 | 1.7 | 3.3 |
| すべての腫脹 | 14.0 | 23.9 | 36.1 | 47.8 | 10.4 | 17.7 | 25.2 | 36.0 |
| 重度の腫脹 | 0.3 | 2.4 | 3.7 | 6.0 | 0.7 | 2.7 | 4.1 | 6.3 |
| すべての紅斑 | 7.0 | 15.5 | 21.3 | 34.1 | 9.7 | 14.4 | 18.4 | 29.3 |
| 重度の紅斑 | 0 | 0.3 | 1.4 | 1.7 | 0 | 0.3 | 1.7 | 2.0 |
| 注射部位以外の副作用 | n=300 | n=294 | n=295 | n=299 | n=299 | n=297 | n=291 | n=300 |
| 体温100°F 以上 | 2.3 | 1.7 | 3.0 | 6.7 | 1.7 | 1.7 | 0 | 3.3 |
| 体温102°F 以上 | 0 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0.7 |

16～26歳の女性被験者は001試験（NCT00543543）、9～15歳の女性被験者は009試験（NCT01304498）のデータ。
N=追跡を行った被験者数
n=体温データが得られた被験者数
すべての疼痛＝程度が軽度、中等度、重度又は不明
重度の疼痛＝仕事又は日常活動ができないほどの痛み
すべての腫脹＝大きさを問わない又は不明
重度の腫脹＝最大径が2インチ以上
すべての紅斑＝大きさを問わない又は不明
重度の紅斑＝最大径が2インチ以上

＜自発報告された副作用＞

001試験及び009試験において、V503又は V501接種群で自発報告された発現率1%以上の注射部位及び注射部位以外の副作用（治験担当医師により治験薬との因果関係が否定できないと判定された）を表2に示す。いずれのワクチン接種群でも、接種後に副作用のため試験を中止した被験者数はごくわずかであった（V503群：0.1%、V501群：0.1%未満）。



C Confidential

**表２：自発報告された注射部位及び注射部位以外の副作用発現率**

**（発現率1.0%以上）（001試験及び009試験）**

| | 16～26歳の女性被験者 | | 9～15歳の女性被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | V503群<br>N=7071 | V501群<br>N=7078 | V503群<br>N=299 | V501群<br>N=300 |
| 注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | | | | |
| 注射部位そう痒感 | 5.5 | 4.0 | 4.0 | 2.7 |
| 注射部位内出血 | 1.9 | 1.9 | 0 | 0 |
| 注射部位血腫 | 0.9 | 0.6 | 3.7 | 4.7 |
| 注射部位腫瘤 | 1.3 | 0.6 | 0 | 0 |
| 注射部位出血 | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 2.0 |
| 注射部位硬結 | 0.8 | 0.2 | 2.0 | 1.0 |
| 注射部位熱感 | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 1.7 |
| 注射部位反応 | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 1.0 |
| 注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | | | | |
| 頭痛 | 14.6 | 13.7 | 11.4 | 11.3 |
| 発熱 | 5.0 | 4.3 | 5.0 | 2.7 |
| 悪心 | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| 浮動性めまい | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| 疲労 | 2.3 | 2.1 | 0 | 2.7 |
| 下痢 | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0 |
| 口腔咽頭痛 | 1.0 | 0.6 | 2.7 | 0.7 |
| 筋肉痛 | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 上腹部痛 | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 1.3 |
| 上気道感染 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |

16～26歳の女性被験者は001試験（NCT00543543）、9～15歳の女性被験者は009試験（NCT01304498）のデータ。
N=追跡を行った被験者数

9～15歳の男性被験者639例及び女性被験者1,878例を対象とした非対照試験（002試験）で、V503接種後のワクチン日誌で事前に規定された有害事象の発現率及び程度は男女間で同程度であった。9～15歳の男性被験者においてワクチン日誌で事前に規定された及び自発報告された注射部位及び注射部位以外の有害事象発現率は9～15歳の女性被験者における発現率と同程度であった。本臨床試験で男性被験者に認められた、ワクチン日誌で事前に規定された有害事象及び自発報告された有害事象を表3に示す。

16～26歳の男性被検者1,394例及び女性被検者1,075例を対象とした他の非対照試験（003試験）で、V503接種後の16～26歳の女性被検者においてワクチン日誌で事前に規定された及び自発報告された有害事象発現率は001試験の16～26歳の女性被験者における発現率と同程度であった。本試験における16～26歳の男性被検者においてみられたワクチン日誌で事前に規定された及び自発報告された有害事象発現率を表3に示す。



C Confidential

**表 3：V503 接種後にワクチン日誌で事前に規定された／自発報告された*
注射部位及び注射部位以外の副作用発現率（9～15 歳及び 16～26 歳の男性被験者）
（002 試験及び 003 試験)**

| | V503群 |
|---|---|
| 16~26歳の男性被検者 | N=1394 |
| ワクチン日誌で事前に規定された副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| すべての注射部位疼痛 | 63.4 |
| 重度の注射部位疼痛 | 0.6 |
| すべての注射部位紅斑 | 20.7 |
| 重度の注射部位紅斑 | 0.4 |
| すべての注射部位腫脹 | 20.2 |
| 重度の注射部位腫脹 | 1.1 |
| 口腔内体温100.0°F 以上† | 4.4 |
| 口腔内体温102°F 以上 | 0.6 |
| 自発報告された注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位過敏症 | 1.0 |
| 注射部位そう痒感 | 1.0 |
| 自発報告された注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | |
| 頭痛 | 7.3 |
| 発熱 | 2.4 |
| 疲労 | 1.4 |
| 浮動性めまい | 1.1 |
| 悪心 | 1.0 |
| 9~15歳の男性被験者 | N=639 |
| ワクチン日誌で事前に規定された副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| すべての注射部位疼痛 | 71.5 |
| 重度の注射部位疼痛 | 0.5 |
| すべての注射部位紅斑 | 24.9 |
| 重度の注射部位紅斑 | 1.9 |
| すべての注射部位腫脹 | 26.9 |
| 重度の注射部位腫脹 | 5.2 |
| 口腔内体温100.0°F 以上† | 10.4 |
| 口腔内体温102°F 以上 | 1.4 |
| 自発報告された注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位血腫 | 1.3 |
| 注射部位硬結 | 1.1 |
| 自発報告された注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | |
| 頭痛 | 9.4 |
| 発熱 | 8.9 |
| 悪心 | 1.3 |

V503群の9~15歳の男性被験者は002試験（NCT00943722）のデータ
V503群の16~26歳の男性被験者は003試験（NCT01651949）のデータ
*1%以上に発現した自発報告された副作用
N=追跡を行った被験者数
†口腔内体温：体温データが得られた9~15歳の男性被験者数（N=637）、16~26歳の男性被検者数（N=1,386）
すべての疼痛＝程度が軽度、中等度、重度又は不明
重度の疼痛＝仕事又は日常活動ができないほどの痛み
すべての腫脹＝大きさを問わない又は不明
重度の腫脹＝最大径が2インチ以上
すべての紅斑＝大きさを問わない又は不明
重度の紅斑＝最大径が2インチ以上

V503の臨床試験における重篤な有害事象

V503に関する7つの臨床試験の安全性データについて、全試験期間（最終接種後1～48ヵ月）を



C Confidential

通して重篤な有害事象を収集した。V503を接種し安全性の追跡調査を実施した被験者15,705例のうち354例（2.3%）に重篤な有害事象が報告された。これに対し、V501を接種し安全性の追跡調査を実施した被験者7,378例では185例（2.5%）に重篤な有害事象が報告された。V503群の4例に治験薬との関連ありと判定された重篤な有害事象が1件以上認められた。これらの事象は、発熱、ワクチンアレルギー、喘息クリーゼ及び頭痛であった。

全試験対象集団における死亡

全臨床試験を通して10例［V503群、V501群各5例］の死亡が報告されたが、治験薬との因果関連は否定された。V503群の死因は自動車事故1例、自殺1例、急性リンパ性白血病1例、血液量減少性敗血症性ショック1例、V503最終接種678日後の原因不明の突然死1例であった。V501群の死因は自動車事故1例、飛行機事故1例、脳出血1例、銃創1例、胃腺癌1例であった。

全身性の自己免疫系疾患

本剤の全臨床試験において全身性の自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象を評価した。全体で V503群の2.2%（351/15,703例）、V501群の3.3%（240/7,378例）に全身性の自己免疫系疾患を示唆する新たな医学的事象が認められた。これは過去に実施してきた臨床試験での V501群、アルミニウムアジュバント対照群及び生理食塩水プラセボ群と同程度であった。

V501接種経験のある被験者を対象とした V503の臨床試験成績

006試験で、V501を3回接種した経験のある12～26歳の女性被験者を対象として V503の安全性を評価した。V501最終接種から V503初回接種までの間隔は約12～36ヵ月であった。V503又は生理食塩水プラセボを接種し、ワクチン日誌を用いた調査によって各治験薬接種後14日間安全性を評価した。評価した被験者は V503の接種を受けた被験者608例、生理食塩水プラセボの接種を受けた被験者305例であった。V503の接種を受けた被験者のうち副作用のために試験を中止した被験者はごくわずかであった（0.5%）。V503の接種を受けた被験者において1.0%以上認められ、かつ生理食塩水プラセボ群より発現率の高かった副作用を表4に示す。全体として、V501接種経験のある被験者及び HPV ワクチン未接種の被験者の安全性プロファイルは、注射部位腫脹及び注射部位紅斑が V501接種経験のある被験者で数値上高かったことを除き類似していた（表1及び表4）。



C Confidential

**表 4：V501 接種経験のある被験者に V503 又は生理食塩水プラセボ接種後の注射部位及び注射部位以外の副作用発現率（ワクチン日誌で事前に規定された／自発報告された*副作用）（12～26 歳女性）（006 試験）**

| | V503群<br>N=608 | 生理食塩水プラセボ群<br>N=305 |
|---|---|---|
| ワクチン日誌で事前に規定された副作用（各治験薬接種後1～5日） | | |
| 注射部位疼痛 | 90.3 | 38.0 |
| 注射部位紅斑 | 42.3 | 8.5 |
| 注射部位腫脹 | 49.0 | 5.9 |
| 口腔内体温100.0°F 以上† | 6.5 | 3.0 |
| 自発報告された注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | | |
| 注射部位そう痒感 | 7.7 | 1.3 |
| 注射部位血腫 | 4.8 | 2.3 |
| 注射部位反応 | 1.3 | 0.3 |
| 注射部位腫瘤 | 1.2 | 0.7 |
| 自発報告された注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | | |
| 頭痛 | 19.6 | 18.0 |
| 発熱 | 5.1 | 1.6 |
| 悪心 | 3.9 | 2.0 |
| 浮動性めまい | 3.0 | 1.6 |
| 上腹部痛 | 1.5 | 0.7 |
| インフルエンザ | 1.2 | 1.0 |

V503群及び生理食塩水プラセボ群とも006試験（NCT01047345）のデータ。
*1%以上に発現した自発報告された副作用
N=追跡を行った被験者数
†口腔内体温：体温データが得られた被験者数。V503群：N=604、生理食塩水プラセボ群：N=304

Menactra 及び Adacel 併用時の安全性

005試験で、無作為化された思春期前及び思春期の被験者1,241例（男性620例、女性621例、平均年齢12.2歳）を対象に Menactra［髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135型）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン］及び Adacel［破傷風トキソイド、弱毒化ジフテリアトキソイド、無細胞百日せき沈降ワクチン］を V503と同時接種した際の安全性を評価した（添付文書原文の「臨床試験」（14.6項）参照］。

ワクチン接種を受けた被験者1,237例のうち1,220例を対象に注射部位の有害事象に関する安全性の追跡調査を実施した。注射部位の有害事象発現率は、非同時接種群（GARDASIL 9接種の1ヵ月後に Menactra 及び Adacel を接種）（9.4%）と比較して同時接種群（14.4%）で注射部位腫脹の発現率が高かったのを除き、両群で同程度であった。注射部位腫脹の大半は軽度又は中等度であった。

市販後の使用経験

V503の市販後の使用経験は限られているが、V501と V503は同じ HPV 型（6、11、16及び18型）の抗原を含有しているため、V501の市販後の安全性に関する経験は V503にも関連する。これらの有害事象は母集団のサイズが不明であり、自発的に報告されたものであるため、正確な頻度の予測及びワクチン接種との因果関係の判定はできない。V501製造販売承認取得後に自発報告され、V503製造販売承認取得後にも発現する可能性のある有害事象を以下に示す。


C Confidential

血液およびリンパ系障害：自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、リンパ節症
呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺塞栓症
胃腸障害：悪心、膵炎、嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態：無力症、悪寒、死亡、疲労、倦怠感
免疫系障害：自己免疫系疾患、過敏症（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）
筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛
神経系障害：急性散在性脳脊髄炎、浮動性めまい、ギラン・バレー症候群、頭痛、運動ニューロン疾患、麻痺、痙攣発作、失神（強直性間代性運動やその他痙攣発作様運動を伴う失神及び転倒による怪我の事例も報告されている）、横断性脊髄炎
感染症および寄生虫症：蜂巣炎
血管障害：深部静脈血栓症

薬物相互作用

＜全身性の免疫抑制剤との併用＞

放射線療法、代謝拮抗剤、アルキル化剤、細胞毒性剤及びコルチコステロイド（生理学的投与量を超える使用）を含む免疫抑制剤の使用は、ワクチンの免疫応答を低下させる可能性がある（「特別な患者集団への投与」参照）。

妊婦及び授乳婦等への投与

＜妊娠登録＞

妊娠中に V503に曝露された女性における妊娠の転帰をモニタリングするため妊娠登録を行っている。この制度に登録する又は登録制度に関する情報を入手するには、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. （1-800-986-8999）に電話すること。

＜リスクの要約＞

すべての妊娠は、先天異常、胎児喪失又はその他の好ましくない転帰のリスクを有する。米国の一般集団では、臨床的に確認された妊娠における重要な先天異常及び流産の背景リスクは、それぞれ2%～4%及び15%～20%と推定されている。妊婦を対象とし、適切かつ管理された対照群を用いた臨床試験は実施していない。入手可能な臨床データから、妊娠中に V503を接種した場合、ワクチン接種に関連した重大な先天異常及び流産のリスク増加は確認されていない。

ある発生毒性試験では、9価 HPV 抗原の各1～1.5倍を含むワクチン製剤0.5mL を、交配前及び妊娠中に雌ラットに投与し、また別の試験では、動物に交配前、妊娠期間中及び授乳期間中に V503のヒト投与量（0.5mL）を単回投与したところ、これらの動物試験において V503による胎児への有害性は認められなかった［データ参照］。

＜データ＞



Confidential

- 臨床データ

V503の承認前臨床試験では、女性は V503又は対照ワクチン（V501）の各用量の接種直前に妊娠検査を受けた（V501及び V503は、いずれも同じ工程で製造され、組成が重複していることから、V501と V503のデータは関連している）。妊娠が判定した場合には、妊娠終了まで予防接種を延期することとした。この妊娠スクリーニング法にもかかわらず、数例の被験者がヒト絨毛性ゴナドトロピン（HCG）が検出可能になる前の妊娠早期にワクチン接種を受けた。V503又は V501のワクチン接種前後30日以内の妊娠について、妊娠の転機を評価するための解析を行った。当該妊娠のうち、転機が判明（子宮外妊娠及び人工妊娠中絶を除く）したのは、V503群の62例及び V501群の55例であり、出生児はそれぞれ44例及び48例であった。流産に至った妊娠の割合は、V503群及び V501群でそれぞれ27.4%（17/62例）及び12.7%（7/55例）であった。重大な先天異常を伴う出生児の割合は、V503群及び V501群でそれぞれ0%（0/44例）及び2.1%（1/48例）であった。
5年間の妊娠登録には、最終月経期間（LMP）から1ヵ月以内又は妊娠中のいずれかの時点で誤って V501に曝露された女性2,942例が登録され、そのうち2,566例がプロスペクティブに追跡された。人工妊娠中絶（n=107）、子宮外妊娠（n=5）及び追跡不能（n=814）を除外した後、転機が判明した妊娠は1,640例であった。流産及び重大な先天異常の割合は、それぞれ妊娠の6.8%（111/1,640例）及び出生児の2.4%（37/1,527例）であった。プロスペクティブ集団におけるこれらの評価された転帰の割合は、推定された背景率と一致していた。
V501の2つの製造販売後調査（1件は米国、別の1件は北欧諸国で実施）において、妊娠中に V501を接種した女性の妊娠の転帰をレトロスペクティブに評価した。米国の研究データベースに含まれる1,740例の妊娠の中から、重大な先天異常及び流産の割合を評価するため転帰を入手した。北欧の研究データベースでは499例の妊娠の中から、重大な先天異常の発生率を評価するため転帰を入手した。いずれの研究においても、転帰の割合を評価したところ、妊娠中の V501接種によるリスク増加は示唆されなかった。

- 動物でのデータ

雌ラットを用いて発生毒性試験を実施した。1つの研究では、動物に交配5週間前及び2週間前、並びに妊娠6日目に、9価 HPV 抗原の各1～1.5倍を含むワクチン製剤0.5mL を投与した。2つ目の試験では、動物に交配5週間前及び2週間前、妊娠6日目、並びに授乳7日目にヒト投与量（V503 0.5mL）を単回投与した。離乳前及び離乳後の成長において有害事象は観察されなかった。ワクチンに関連した胎児の奇形又は変異は認められなかった。

＜授乳婦への投与＞

- リスクの要約

入手可能なデータでは、V503の乳児への影響又は乳汁産生及び排泄への影響を評価するには不十分である。授乳婦の V503の臨床的必要性、授乳中の乳児への V503の潜在的な副反応及び授乳婦の基礎疾患に加え、授乳の発育上及び健康上の利益を考慮すること。予防ワクチンについて、授乳婦の基礎疾患はワクチンによって予防される疾患に対して感受性を有する。


C Confidential

＜小児への投与＞

9歳未満の小児に対する安全性及び有効性は確立していない。

＜高齢者への投与＞

65歳以上の高齢者における安全性及び有効性は確立していない。

＜特別な患者集団への投与＞

免疫障害のある被接種者では、V503に対する免疫応答が低下する可能性がある（「薬物相互作用」参照）。



Confidential

### 1.6.2.2.　カナダ添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

GARDASIL®9/Merck Canada Inc.

剤型・含量

懸濁注射液／1 回用量 0.5 mL 中の含有量：

6 型：30 μg†

11 型：40 μg†

16 型：60 μg†

18 型：40 μg†

31 型：20 μg†

33 型：20 μg†

45 型：20 μg†

52 型：20 μg†

58 型：20 μg†

†組換え HPV カプシド L1たん白質（酵母由来）として

効能・効果

＜女性＞

9～45 歳の女性に対して、ワクチンに含まれるヒトパピローマウイルス（HPV）型によって引き起こされる感染症及び下記疾患の予防：

- HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による子宮頸癌、外陰癌、及び腟癌
- HPV 6 型及び 11 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）

及び HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による下記前癌又は異形成病変の予防：

- 子宮頸部上皮内腺癌（AIS）
- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード 2 及びグレード 3
- 外陰上皮内腫瘍（VIN）グレード 2 及びグレード 3
- 腟上皮内腫瘍（VaIN）グレード 2 及びグレード 3
- 子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）グレード 1

9～26 歳の女性に対する下記疾患の予防：

- HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による肛門癌
- HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード 1、グレード 2 及びグレード 3



Confidential

＜男性＞
9～26 歳の男性に対して、HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型によって引き起こされる感染症及び下記疾患の予防：
・　HPV 16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型による肛門癌
・　HPV 6 型及び 11 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）
及び HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型による肛門上皮内腫瘍（AIN）グレード1、グレード2及びグレード3

用法・用量
＜投与に関する注意事項＞
V501既接種者における V503の接種
V503の初回接種を受けた者は、V503の接種を完了することが推奨される。
V503と他の HPV ワクチン製剤との互換性を評価する試験は実施していない。
V501を3回接種した被接種者において、V503の安全性と免疫原性を評価した（「副作用」及び「臨床試験」参照）。

＜推奨用量及び接種スケジュール＞
V503 は以下のスケジュールに従い、1 回 0.5 mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。
初回接種：任意の日
2 回目接種：初回接種 2 ヵ月後
3 回目接種：初回接種 6 ヵ月後

被接種者は0、2及び6ヵ月のワクチン接種スケジュールに従うことを推奨する。2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて接種すること。1年以内に3回の接種を完了すること。
9～14歳の被接種者は2回接種スケジュールに従って V503を接種することが可能である。2回目接種は初回接種から5～13ヵ月後に接種すること。2回目接種が初回接種から5ヵ月未満であった場合、必ず3回目接種を接種すること。
V503の使用は、公式の勧告に従うこと。

＜接種方法＞
筋肉内注射のみ。

使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。V503は希釈したり、他のワクチン製剤と混合したりしてはならない。V503は振り混ぜた後、白濁する液剤である。V503接種前には異物及び着色がないかを肉眼で確認すること。異物の混入又は着色が認められた場合は使用しないこと。


C Confidential

上腕三角筋又は大腿四頭筋に V503を筋肉内注射する。

V503は血管内に接種してはならない。皮下及び皮内接種は検討していないため、推奨しない。

禁忌

V503又は V503の成分又は容器の成分に過敏症症状を呈する者。

V503の接種後、過敏症症状を呈した者には、その後の V503の接種を行ってはならない。

警告及び接種上の注意

＜全般＞

すべてのワクチンと同様に、V503の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。

V503は、既存の性器周辺部病変、子宮頸癌、外陰癌、腟癌、肛門癌、子宮頸部上皮内腫瘍、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍、肛門上皮内腫瘍の治療に使用することを意図するものではない。

V503は、HPV に起因しない疾患の予防効果はない。

ワクチンに含まれない HPV 型に起因する疾患に対する V503の予防効果は示されていない。

すべての注射用ワクチンと同様に、接種後のアナフィラキシー反応に対して、直ちに適切な処置が取れるようにしておくこと。

すべてのワクチンと同様に、HPV ワクチン接種後、特に思春期及び若年成人期の被接種者において失神を起こす可能性があり、ときに転倒を伴う失神も報告されている。そのため V503接種後約15分間は被接種者の状態を観察すること。

V503の接種にかかわらず、適応となる女性に対する子宮頸癌スクリーニングを継続して実施する必要がある。V503の被接種者は、医師から推奨されている場合、肛門癌のスクリーニングを中止しないこと。性感染症への適切な予防は継続して行うこと。

＜熱性疾患患者への投与＞

現在又は最近の熱性疾患により接種を実施するか延期するかは、主に症状の程度と病因により判断すること。軽度の発熱及び軽度の上気道感染の場合は、予防接種の禁忌事項ではない。

＜免疫応答不全患者への投与＞

免疫抑制療法の使用、遺伝的欠陥、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染、あるいはその他原因のいずれにおいても、免疫応答不全患者では能動免疫における抗体反応が低下することがある（「薬物相互作用」参照）。

＜出血性疾患患者への投与＞

筋肉内接種により出血が伴う可能性があるため、血小板減少症又は何らかの血液凝固障害を有



C Confidential

する患者へのV503の接種は注意が必要である。

副作用

＜副作用の要約＞

V503接種後に、頭痛、発熱、悪心、浮動性めまい、疲労、下痢、口腔咽頭痛、上腹部痛並びに局所注射部位反応（疼痛、腫脹、紅斑、そう痒感、内出血、血腫、腫瘤、出血、硬結）が認められた。

＜臨床試験の副作用＞

臨床試験は非常に特殊な状況下で実施されたため、V503の臨床試験で認められた副作用の発現率は、実際の臨床現場における発現率を反映していない可能性があり、他のワクチン製剤の臨床試験の結果と比較しないこと。臨床試験で得られた副作用情報は、副作用の特定及び発現率の概算に有用である。

7つの臨床試験（001、002、003、005、006、007及び009試験）においてV503の接種を1回以上受け、安全性の追跡を行った15,776例の被験者、並びに001及び009試験で V501の接種を1回以上受け、安全性の追跡を行った7,378例の被験者を対象にして安全性の評価を行った。V503又はV501は組入れ時、その約2ヵ月後及び6ヵ月後に接種した。安全性はワクチン日誌を使用してV503又はV501の各接種後14日間（接種後1～15日）観察して評価した。

ワクチン日誌を用いて調査された被験者数は、V503群では組入れ時に16～26歳の女性が9,102例、16～26歳の男性が1,394例、及び9～15歳の男女が5,280例（女性3,481例、男性1,799例）であった。また、V501群では、組入れ時に16～26歳の女性が7,078例、及び9～15歳の女性が300例であった。001、002、005、006、007及び009試験のV503群の安全性解析対象集団の人種の内訳は、女性（白人56.2%、その他25.4%、アジア人14.7%、黒人3.7%）と男児及び女児（白人61.2%、その他18.9%、アジア人14.6%、黒人5.3%）とで類似していた。003試験の男性の人種の内訳は、白人61.9%、その他22.7%、アジア人9.8%、黒人5.5%であった。2つの試験（001及び009試験）における V501群の安全性解析対象集団の人種の内訳には差がみられた。001試験の人種の内訳は V503群の複合データベースと類似していた（白人55.3%、その他26.9%、アジア人14.2%、黒人3.3%、不明0.2%、アメリカ原住民又はアラスカ原住民0.1%、ハワイ原住民又はその他の太平洋諸島の住民0.1%）。009試験の人種の内訳は、白人98.0%、その他1.3%、アジア人0.3%、黒人0.3%であった。

＜女性における注射部位及び注射部位以外の副作用＞

V503又は V501接種群で認められた発現率1%以上の副作用を表1に示す。いずれのワクチン接種群でも、接種後に有害事象により試験中止となった被験者数はごくわずかであった（V503群：0.1%、V501群：0.1%未満）。



C Confidential

**表１：２つの臨床試験*において V503 又は V501 接種群で発現率 1.0%以上で報告された注射部位及び注射部位以外の治験薬との因果関係が否定できない副作用**

| 副作用 | 16～26歳の女性被験者 | | 9～15歳の女性被験者 | |
|---|---|---|---|---|
| | V503群（N=7071）% | V501群（N=7078）% | V503群（N=299）% | V501群（N=300）% |
| 注射部位の副作用（接種後1～5日） | | | | |
| 注射部位疼痛† | 89.9 | 83.5 | 89.3 | 88.3 |
| 注射部位腫脹† | 40.0 | 28.8 | 47.8 | 36.0 |
| 注射部位紅斑† | 34.0 | 25.6 | 34.1 | 29.3 |
| 注射部位そう痒感 | 5.5 | 4.0 | 4.0 | 2.7 |
| 注射部位内出血 | 1.9 | 1.9 | ‡ | ‡ |
| 注射部位腫瘤 | 1.3 | 0.6 | ‡ | ‡ |
| 注射部位出血 | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 2.0 |
| 注射部位血腫 | 0.9 | 0.6 | 3.7 | 4.7 |
| 注射部位熱感 | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 1.7 |
| 注射部位硬結 | 0.8 | 0.2 | 2.0 | 1.0 |
| 注射部位反応 | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 1.0 |
| 注射部位以外の副作用（接種後1～15日） | | | | |
| 頭痛 | 14.6 | 13.7 | 11.4 | 11.3 |
| 発熱 | 5.0 | 4.3 | 5.0 | 2.7 |
| 悪心 | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| 浮動性めまい | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| 疲労 | 2.3 | 2.1 | 0.0 | 2.7 |
| 下痢 | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0.0 |
| 筋肉痛 | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| 口腔咽頭痛 | 1.0 | 0.6 | 2.7 | 0.7 |
| 上腹部痛 | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 1.3 |
| 上気道感染 | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |

*16～26歳の女性被験者は001試験、9～15歳の女性被験者は009試験のデータ。
† 事前に規定された副作用
‡ 9～15歳の女性被験者では、注射部位内出血及び腫瘤の報告はなかった。
N=追跡を行った被験者数

臨床試験において V503を接種後1～5日目に、ワクチン日誌を用いた調査によって体温、注射部位疼痛、腫脹及び紅斑を収集した。V503を接種後1～5日目に発現したワクチン日誌で事前に規定された副作用の発現率及び程度を表2に示す。



C Confidential

**表 2 : 各接種後 1～5 日目に発現した、事前に規定された注射部位及び注射部位以外の副作用の発現率（%）及び程度（V503 と V501 の比較）（001 及び 009 試験）**

| | V503群 | | | | V501群 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 1回目接種後 | 2回目接種後 | 3回目接種後 | 全体 | 1回目接種後 | 2回目接種後 | 3回目接種後 | 全体 |
| 16～26歳の女性被験者 | | | | | | | | |
| 注射部位の副作用 | N=7069 | N=6997 | N=6909 | N=7071 | N=7076 | N=6992 | N=6909 | N=7078 |
| すべての疼痛 | 70.7 | 73.5 | 71.6 | 89.9 | 58.2 | 62.2 | 62.6 | 83.5 |
| 重度の疼痛 | 0.7 | 1.7 | 2.6 | 4.3 | 0.4 | 1.0 | 1.7 | 2.6 |
| すべての腫脹 | 12.5 | 23.3 | 28.3 | 40.0 | 9.3 | 14.6 | 18.7 | 28.8 |
| 重度の腫脹 | 0.6 | 1.5 | 2.5 | 3.8 | 0.3 | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| すべての紅斑 | 10.6 | 18.0 | 22.6 | 34.0 | 8.1 | 12.9 | 15.6 | 25.6 |
| 重度の紅斑 | 0.2 | 0.5 | 1.1 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.8 |
| 注射部位以外の副作用 | n=6995 | n=6913 | n=6743 | n=7022 | n=7003 | n=6914 | n=6725 | n=7024 |
| 体温37.8℃以上 | 1.7 | 2.6 | 2.7 | 6.0 | 1.7 | 2.4 | 2.5 | 5.9 |
| 体温38.9℃以上 | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.8 |
| 9～15歳の女性被験者 | | | | | | | | |
| 注射部位の副作用 | N=300 | N=297 | N=296 | N=299 | N=299 | N=299 | N=294 | N=300 |
| すべての疼痛 | 71.7 | 71.0 | 74.3 | 89.3 | 66.2 | 66.2 | 69.4 | 88.3 |
| 重度の疼痛 | 0.7 | 2.0 | 3.0 | 5.7 | 0.7 | 1.3 | 1.7 | 3.3 |
| すべての腫脹 | 14.0 | 23.9 | 36.1 | 47.8 | 10.4 | 17.7 | 25.2 | 36.0 |
| 重度の腫脹 | 0.3 | 2.4 | 3.7 | 6.0 | 0.7 | 2.7 | 4.1 | 6.3 |
| すべての紅斑 | 7.0 | 15.5 | 21.3 | 34.1 | 9.7 | 14.4 | 18.4 | 29.3 |
| 重度の紅斑 | 0 | 0.3 | 1.4 | 1.7 | 0 | 0.3 | 1.7 | 2.0 |
| 注射部位以外の副作用 | n=300 | n=294 | n=295 | n=299 | n=299 | n=297 | n=291 | n=300 |
| 体温37.8℃以上 | 2.3 | 1.7 | 3.0 | 6.7 | 1.7 | 1.7 | 0 | 3.3 |
| 体温38.9℃以上 | 0 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0.7 |

16～26歳の女性被験者は001試験、9～15歳の女性被験者は009試験のデータ。
N=追跡を行った被験者数
n=体温データが得られた被験者数
すべての疼痛＝程度が軽度、中等度、重度又は不明
重度の疼痛＝仕事又は日常活動ができないほどの痛み
すべての腫脹＝大きさを問わない又は不明
重度の腫脹＝最大径が2インチ以上
すべての紅斑＝大きさを問わない又は不明
重度の紅斑＝最大径が2インチ以上

＜男性における注射部位及び注射部位以外の副作用＞

9～15歳の男性被験者662例及び女性被験者1,923例を対象とした非対照試験（002試験）を実施した。本臨床試験で男性被験者に認められた、ワクチン日誌で事前に規定された副作用及び自発報告された副作用を表3に示す。

また、16～26歳の男性被験者1,394例及び女性被験者1,075例を対象とした非対照試験（003試験）を実施した。本臨床試験で16～26歳の男性被験者に認められた、ワクチン日誌で事前に規定された副作用及び自発報告された副作用を表3に示す。



Confidential

**表３：ワクチン日誌で事前に規定された／自発報告された*注射部位及び注射部位以外の副作用発現率（V503 を接種した 9～15 歳及び 16～26 歳の男性被験者）**

| | V503群 |
|---|---|
| 16～26歳の男性被験者 | N=1,394 |
| ワクチン日誌で事前に規定された副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位疼痛 | 63.4 |
| 注射部位紅斑 | 20.7 |
| 注射部位腫脹 | 20.2 |
| 口腔内体温37.8℃以上† | 4.4 |
| 自発報告された注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位過敏反応 | 1.0 |
| 注射部位そう痒感 | 1.0 |
| 自発報告された注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | |
| 頭痛 | 7.3 |
| 発熱 | 2.4 |
| 疲労 | 1.4 |
| 浮動性めまい | 1.1 |
| 悪心 | 1.0 |
| 9～15歳の男性被験者 | N=662 |
| ワクチン日誌で事前に規定された副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位疼痛 | 70.2 |
| 注射部位紅斑 | 24.2 |
| 注射部位腫脹 | 26.0 |
| 口腔内体温37.8℃以上† | 10.0 |
| 自発報告された注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | |
| 注射部位血腫 | 1.2 |
| 注射部位硬結 | 1.1 |
| 自発報告された注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | |
| 頭痛 | 9.1 |
| 発熱 | 8.6 |
| 悪心 | 1.2 |
| V503群は、9～15歳の男性被験者は002試験、16～26歳の男性被験者は003試験のデータ。<br>*1%以上に発現した自発報告された副作用<br>N=追跡を行った被験者数<br>†口腔内体温：体温データが得られた被験者数（9～15歳の男性被験者は N=660、16～26歳の男性被験者は N=1,386） | |

＜V503の臨床試験における重篤な有害事象＞

V503に関する7つの臨床試験の安全性データを併合し、全試験期間を通して重篤な有害事象を収集した。V503を接種し、安全性の追跡調査を実施した被験者15,778例のうち、356例（2.3%）に重篤な有害事象が報告された。V503群の4例にワクチンとの因果関係ありと判定された重篤な有害事象（重篤な副作用）が1件以上認められた。試験期間中に報告された重篤な副作用は発熱、ワクチンアレルギー、喘息クリーゼ及び頭痛であった。ワクチンに関連した死亡は報告されなかった。

＜V501接種経験のある被験者を対象とした V503の臨床試験経験＞

006試験で、V501を3回接種した経験のある12～26歳の女性被験者を対象として V503の安全性を評価した。V501最終接種から V503初回接種までの間隔は約12～36ヵ月であった。V503又は生



C Confidential

理食塩水プラセボを接種し、ワクチン日誌を用いた調査によって各治験薬接種後14日間安全性を評価した。モニターされた被験者はV503接種群608例、生理食塩水プラセボ接種群305例であった。V503接種群の被験者3例（0.5%）が副作用のために試験を中止した。プラセボ接種群では副作用のために試験を中止した被験者はいなかった。V503の接種を受けた被験者の1.0%以上で認められ、かつ生理食塩水プラセボ群より発現率の高かった副作用を表4に示す。

**表 4：V501 接種経験のある被験者の 1.0%以上で認められ、かつ生理食塩水プラセボ群より発現率の高かった副作用（12～26 歳女性被験者）***

| 副作用 | V503群<br>（N=608）<br>% | 生理食塩水プラセボ群<br>（N=305）<br>% |
|---|---|---|
| 注射部位の副作用（各治験薬接種後1～5日） | | |
| 注射部位疼痛† | 90.3 | 38.0 |
| 注射部位腫脹† | 49.0 | 5.9 |
| 注射部位紅斑† | 42.3 | 8.5 |
| 注射部位そう痒感 | 7.7 | 1.3 |
| 注射部位血腫 | 4.8 | 2.3 |
| 注射部位反応 | 1.3 | 0.3 |
| 注射部位腫瘤 | 1.2 | 0.7 |
| 注射部位以外の副作用（各治験薬接種後1～15日） | | |
| 頭痛 | 19.6 | 18.0 |
| 発熱 | 5.1 | 1.6 |
| 悪心 | 3.9 | 2.0 |
| 浮動性めまい | 3.0 | 1.6 |
| 上腹部痛 | 1.5 | 0.7 |
| インフルエンザ | 1.2 | 1.0 |

*V503群及び生理食塩水プラセボ群とも006試験のデータ。
†ワクチン日誌で事前に規定された副作用
N=追跡を行った被験者数

＜他のワクチンと同時接種した V503の臨床試験経験＞

臨床試験で、他のワクチンと同時接種した V503の安全性を評価した。

非同時接種群と比較して、V503を Repevax*［ジフテリア、破傷風、百日せき（無細胞、成分）及びポリオウイルス（不活化）ワクチン、（沈降、弱毒化抗原含量）（Tdap-IPV）］、又は Adacel*［破傷風トキソイド、弱毒化ジフテリアトキソイド、無細胞百日せき沈降ワクチン（Tdap）］及び Menactra*［髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135型）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン］と同時接種した群では、注射部位腫脹が多く報告された。

他のワクチンとの同時接種群で認められた注射部位腫脹の大半は軽度又は中等度であった。

＜妊婦を対象とした V503の臨床試験経験＞

臨床試験では、V503接種前に血清又は尿妊娠検査を行った。V503の3回接種完了前に妊娠が判明した場合には、出産後まで残りの接種を延期することにした。

試験中に妊娠し、転帰が判明した全妊娠件数（人工妊娠中絶を除く）に対する、自然流産、後期胎児死亡及び先天異常の合計件数で定義された妊娠の好ましくない転帰の割合は、V503群で


C Confidential

12.9%（174/1,353例）、V501群で14.4%（187/1,303例）であった。好ましくない転帰の割合は、一般集団で認められる割合と同程度であった。

推定受胎日がV503又はV501接種の30日以内又は30日を超えた場合の妊娠を評価するため、サブグループ解析を実施した。推定受胎日がV503又はV501接種の30日以内の妊娠では先天異常は認められなかった。推定受胎日が接種の30日を超えた妊娠では、V503群で30例、V501群で23例の先天異常が認められた。先天異常の種類は、（接種後の受胎時期にかかわらず）一般集団で認められているものと一致していた。

推定受胎日が接種の30日以内の妊娠では、転帰が判明した全妊娠件数（人工妊娠中絶を除く）に対する自然流産の割合はV503群で27.4%（17/62例）、V501群で12.7%（7/55例）であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、転帰が判明した全妊娠件数（人工妊娠中絶を除く）に対する自然流産の割合はV503群で10.9%（105/960例）、V501群で14.6%（136/933例）であった。

＜市販後の副作用＞

V503の市販後の有害事象は報告されていないが、V501とV503は組成が類似し、同じHPV型を4つ含有しているため、V501の市販後の安全性に関する経験はV503にも関連する。これらの有害事象は母集団のサイズが不明であり、自発的に報告されたものであるため、正確な頻度の予測及びワクチン接種との因果関係の判定はできない。V501製造販売承認取得後に自発報告され、V503製造販売承認取得後にも発現する可能性のある有害事象を以下に示す。

血液およびリンパ系障害：自己免疫性溶血性貧血、特発性血小板減少性紫斑病、リンパ節症
呼吸器、胸郭および縦隔障害：肺塞栓症
胃腸障害：悪心、膵炎、嘔吐
一般・全身障害および投与部位の状態：無力症、悪寒、死亡、疲労、倦怠感
免疫系障害：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、蕁麻疹様皮疹等）
筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛
神経系障害：急性散在性脳脊髄炎、浮動性めまい、ギラン・バレー症候群、頭痛、運動ニューロン疾患、麻痺、失神（強直性間代性運動を伴う失神も報告されている）、横断性脊髄炎
感染症および寄生虫症：蜂巣炎

<u>薬物相互作用</u>

＜他のワクチンとの併用＞

臨床試験において、V503はMenactra*［髄膜炎菌（A、C、Y及びW-135型）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン］、Adacel*［破傷風トキソイド、弱毒化ジフテリアトキソイド、無細胞百日せき沈降ワクチン（Tdap）］及びRepevax*［ジフテリア、破傷風、百日せき（無細胞、成分）及びポリオウイルス（不活化）ワクチン、（沈降、弱毒化抗原含量）（Tdap-IPV）］との同時接種（接種部位は異なる）が可能であることが示されている（「臨床試験」参照）。


C Confidential

＜ホルモン避妊薬との併用＞
　臨床試験において、V503の接種を受けた001試験及び002試験の16～26歳の女性被験者7,269例のうち、60.2%がワクチン接種期間中にホルモン避妊薬を使用した。ホルモン避妊薬の使用はV503の免疫応答に影響を与えないと考えられる。

＜全身性の免疫抑制剤との併用＞
　放射線療法、代謝拮抗剤、アルキル化剤、細胞毒性剤及びコルチコステロイド（生理学的投与量を超える使用）を含む免疫抑制剤の使用は、ワクチンの免疫応答を低下させる可能性がある（「警告及び接種上の注意」「特別な患者集団への投与」参照）。

＜薬物－食物相互作用＞
　食物との相互作用は確立していない。

＜薬物－ハーブ相互作用＞
　ハーブ製品との相互作用は確立していない。

妊婦及び授乳婦等への投与
＜妊婦への投与＞
　雌ラットに、臨床用量の約240倍量（mg/kg）を投与した生殖発生毒性試験では、V503に起因する受胎能障害及び胎児毒性は認められなかった（「毒性」参照）。
　ただし、妊婦を対象とし、適切な対照群を用いた臨床試験は実施していない。非臨床生殖発生毒性試験での結果は必ずしもヒトにおける反応を予測するとは限らないため、本剤の接種中は妊娠しないようにすること（「毒性」及び「副作用」参照）。

＜授乳婦への投与＞
　V503がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。
　V503の臨床試験の接種期間中に、計92例が授乳中であった。接種期間中に授乳中であった乳児に重篤な副作用は報告されなかった。

＜小児への投与＞
　9歳未満の小児における安全性及び有効性は確立していない。

＜高齢者への投与＞
　65歳以上の高齢者における安全性及び有効性は確立していない。
＜特別な患者集団への投与＞
　HIV 感染患者における V503の安全性、免疫原性、及び有効性は確立されていない。


C Confidential

＜過量投与＞

V503の推奨用量を超えた用量で接種したとの報告はない。



Confidential

### 1.6.2.3.　EU 添付文書の概要（和訳）

販売名／販売会社名

Gardasil 9/Sanofi Pasteur MSD SNC, France

剤型・含量

1回用（0.5 mL）バイアル及びプレフィルドシリンジ

0.5 mL 中の含有量：

6 型：30 μg†‡

11 型：40 μg†‡

16 型：60 μg†‡

18 型：40 μg†‡

31 型：20 μg†‡

33 型：20 μg†‡

45 型：20 μg†‡

52 型：20 μg†‡

58 型：20 μg†‡

† 遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造されたウイルス様粒子の HPV カプシド L1たん白質。

‡ アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩アジュバント（アルミニウム0.5 mg）に吸着させた。

添加物の詳細な一覧については、添付文書原文6.1項「添加物一覧」を参照のこと。

効能・効果

9歳以上の男女に対して、下記のヒトパピローマウイルス（HPV）疾患の予防：

・　ワクチンに含まれる HPV 型による子宮頸部、外陰部、腟及び肛門の前癌病変又は癌

・　特定の HPV 型による性器疣贅（尖圭コンジローマ）

これらの適応を支持するデータの重要な情報については、「警告及び接種上の注意」及び添付文書原文5.1項「薬理学的特性」を参照のこと。

V503は公式な勧告に従い使用すること。

用法・用量

＜用量＞

初回接種時に9～14歳の者

V503は、2回接種スケジュール（0、6～12ヵ月）に従って接種することができる（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

2回目の接種は、初回接種の5～13ヵ月後に実施する。2回目の接種が初回接種後の5ヵ月以内であった場合、必ず3回目の接種を実施する。



C Confidential

V503は、3回接種スケジュール（0、2、6ヵ月）に従って接種することができる。2回目の接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目の接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施する。1年以内に3回の接種を完了すること。

初回接種時に15歳以上の者

V503は、3回接種スケジュール（0、2、6ヵ月）に従って接種する。

2回目の接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目の接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施する。1年以内に3回の接種を完了すること。

V503の使用は、公式の勧告に従うこと。

V503の初回接種を受けた者は、V503の接種を完了することが推奨される（添付文書原文4.4項「警告及び接種上の注意」参照）。

追加接種の必要性は確立されていない。

V503と他の HPV ワクチン製剤との互換性を評価する試験は実施していない。

4価 HPV ワクチン（V501）の3回接種を受けた者は、V503の3回接種を受けることができる（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。4価 HPV ワクチンは一部の国では Silgard としても知られている。

小児集団（9歳未満の小児）

9歳未満の小児に対する V503の安全性及び有効性は確立されていない。また、データも得られていない（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

27歳以上の女性集団

27歳以上の女性に対する V503の安全性及び有効性は検討されていない（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

＜接種方法＞

V503は筋肉内注射すること。推奨される接種部位は、上腕三角筋又は大腿前外側の上部である。

V503は血管内、皮下又は皮内注射してはならない。同じシリンジで、V503と他のワクチン製剤や溶液と混合したりしてはならない。

接種前のワクチンの取扱い方法については、添付文書原文6.6項「廃棄及び取扱い上の注意」を参照のこと。

禁忌

V503の有効成分又は添付文書原文6.1項「添加物一覧」に示す添加物に過敏症の症状を呈する者。

V503又は V501若しくは Silgard の接種後に過敏症の症状を呈したことがある者は、V503を接種しないこと。

警告及び接種上の注意



Confidential

V503の接種は、過去の HPV への曝露のリスクと接種上のベネフィットを考慮して判断すること。

すべての注射用ワクチンと同様に、接種後のまれなアナフィラキシー反応に対して、直ちに適切な処置や管理ができるようにしておくこと。

他のワクチン同様、注射による心因性反応として、特に思春期の被接種者において、ワクチンの接種後又は接種前に、ときに転倒を伴う失神が生じる可能性がある。失神の回復中に、一過性の視覚障害、錯感覚及び強直性間代性四肢運動などの神経学的徴候を伴うことがある。そのため、V503接種後約15分間は被接種者の状態を観察すること。失神により怪我をしないように接種することが重要である。

重度の急性熱性疾患がある場合、接種を延期すること。しかしながら、軽度の上気道感染など軽度の感染及び軽度の発熱の場合は、予防接種の禁忌事項ではない。

他のワクチン同様、V503の接種はワクチン被接種者全員に予防効果を示すものではない。

V503はワクチンに含まれる HPV 型に起因する疾患に対してのみ予防効果を示す（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。したがって、性感染症に対する適切な予防措置を継続して実施すること。

V503は予防的使用のみを目的としており、既存の HPV 感染や確立された臨床疾患に対する効果はない。V503の治療効果は確認されていない。したがって、V503は子宮頸部、外陰部、膣及び肛門の癌、子宮頸部、外陰部、膣及び肛門の高度異形成病変又は性器疣贅の治療に適応されない。また、その他の確立された HPV 関連病変の進行の予防を意図するものではない。

V503は接種時に感染していたワクチンに含まれる HPV 型に起因する病変の予防効果はない。

V503の接種は定期的な子宮頸癌のスクリーニングの代わりとなるものではない。ワクチンは100%の予防効果を示すものではなく、V503はすべての HPV 型に起因する疾患又は接種時の既存の HPV 感染に対する予防効果は示さない。定期的な子宮頸癌スクリーニングを実施することが非常に重要であり、地域の推奨に従うこと。

免疫応答不全患者における V503の接種に関するデータは得られていない。7～12歳のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者における V501の安全性及び免疫原性は評価されている（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

強力な免疫抑制療法の使用、遺伝的欠陥、HIV 感染、又は他の原因のいずれかによる免疫応答不全患者では、ワクチンに対する抗体反応を示さないことがある。

筋肉内接種により出血が伴う可能性があるため、血小板減少症又は何らかの血液凝固障害を有する患者への V503の接種には注意が必要である。

予防効果の持続期間を検討するための長期追跡試験が現在実施中である（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

V503と2価又は4価の HPV ワクチン製剤との互換性を支持する安全性、免疫原性及び有効性データはない。

<u>薬物相互作用</u>



C Confidential

ワクチン接種前3ヵ月以内に免疫グロブリン又は血液由来製剤の投与を受けた患者における安全性及び免疫原性は、臨床試験において検討されていない。

＜他のワクチンとの併用＞

V503とジフテリア（d）、破傷風（T）及び百日せき（無細胞、成分）（ap）又はポリオウイルス（不活化）（IPV）を含む混合ワクチン（dTap、dT-IPV 及び dTap-IPV ワクチン）との同時接種は、いずれのワクチンの成分の抗体反応にも大きな影響を与えないことが示されている。これは V503 の初回接種と dTap-IPV ワクチンとの同時接種を行った臨床試験の結果に基づいている（「副作用」参照）。

＜ホルモン避妊薬との併用＞

臨床試験において、V503の接種を受けた16～26歳の女性被験者のうち、60.2%がワクチン接種期間中にホルモン避妊薬を使用した。ホルモン避妊薬の使用は V503の免疫応答に影響を与えないと考えられる。

妊婦及び授乳婦

＜妊婦への投与＞

妊娠している女性における大規模なデータ（1000件を超える妊娠の転帰）から、V503の先天異常又は胎児／新生児毒性は示されていない（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

動物試験では生殖毒性は示されていない（添付文書原文5.3項「非臨床安全性データ」参照）。しかしながら、これらのデータは、妊娠中の V503の使用を推奨するには十分ではない。ワクチン接種は妊娠の完了まで延期すること（添付文書原文5.1項「薬理学的特性」参照）。

＜授乳婦への投与＞

V503は授乳婦に接種することができる。

V503の臨床試験の接種期間中、合計92例の女性が授乳中であった。臨床試験において、V503の免疫原性は、授乳中の女性と授乳中でなかった女性の間で同程度であった。また、授乳中の女性における有害事象プロファイルは、安全性の全集団と同程度であった。接種期間中に授乳中であった乳児に重篤な副作用は報告されなかった。

＜生殖能力＞

V503の生殖能力への影響に関するヒトにおけるデータは得られていない。動物試験では、生殖能力への有害な影響は示されていない（添付文書原文5.3項「非臨床安全性データ」参照）。

運転及び機械作業への影響

V503の運転及び機械作業への影響は認められなかった又はごくわずかであった。しかしながら、「副作用」に示した作用の一部が、一時的に運転及び機械作業に影響を及ぼす可能性がある。



C Confidential

副作用

＜安全性プロファイルの要約＞

7つの臨床試験において、組入れ当日、その約2ヵ月及び6ヵ月後にV503を接種し、V503の各接種後14日間、ワクチン日誌を用いた調査による安全性の評価を行った。合計15,776例（組入れ時に16～26歳：10,495例、9～15歳：5,281例）の被験者にV503を接種した。有害事象により試験を中止した被験者はごくわずかであった（0.1%）。

V503群で発現頻度の高かった副作用は、注射部位反応（接種後5日以内に84.8%）及び頭痛（接種後15日以内に13.2%）であった。これらの副作用の程度は、ほとんどが軽度から中等度であった。

＜副作用の要約の表＞

臨床試験

ワクチン接種との因果関係が少なくともどちらともいえないと判定された副作用を頻度別に分類した。

発現頻度は以下のとおり報告される。

- 非常によくみられる（1/10以上）
- よくみられる（1/100以上1/10未満）

**表 1：臨床試験における V503 接種後の副作用（発現率 1.0%以上）**

| 器官別大分類 | 発現頻度 | 副作用 |
|---|---|---|
| 神経系障害 | 非常によくみられる | 頭痛 |
| | よくみられる | 浮動性めまい |
| 胃腸障害 | よくみられる | 悪心 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 非常によくみられる | 注射部位：疼痛、腫脹、紅斑 |
| | よくみられる | 発熱、疲労<br>注射部位：そう痒感、内出血 |

11～15歳の思春期の健康被験者1,053例を対象とした臨床試験において、V503の初回接種とジフテリア、破傷風、百日せき（無細胞、成分）及びポリオウイルス（不活化）の混合ワクチンとの同時接種は、注射部位反応（腫脹及び紅斑）、頭痛及び発熱の発現率が高くなることが示された。発現率の差は10%未満であり、大部分の被験者において、有害事象の程度は軽度から中等度であった（「薬物相互作用」参照）。

＜市販後の使用経験＞

V501製造販売承認取得後に自発報告され、V503製造販売承認取得後にも発現する可能性のある



Confidential

有害事象を以下に示す。V501及び V503は4つの同じ HPV 型の L1たん白質を含有しているため、V501の市販後の安全性に関する経験は V503にも関連する。

これらの有害事象は母集団のサイズが不明であり、自発的に報告されたものであるため、正確な頻度の予測及びワクチン接種との因果関係の判定はできない。

感染症および寄生虫症：注射部位蜂巣炎

血液およびリンパ系障害：特発性血小板減少性紫斑病、リンパ節症

免疫系障害：アナフィラキシー又はアナフィラキシー様反応を含む過敏症反応、気管支痙攣及び蕁麻疹

神経系障害：急性散在性脳脊髄炎、ギラン・バレー症候群、強直性間代性運動を伴う失神

胃腸障害：嘔吐

筋骨格系および結合組織障害：関節痛、筋肉痛

一般・全身障害および投与部位の状態：無力症、悪寒、倦怠感

＜副作用疑い例の報告＞

医薬品のリスク・ベネフィットのバランスのモニタリングを継続することができるため、医薬品の承認後の副作用の疑いの報告は重要である。医療従事者は、付録5に示された National Reporting System から、いかなる副作用の疑いも報告すること。

過量投与

過量投与は報告されていない。



Confidential

### 1.6.3.　外国の添付文書（原文）

- 米国添付文書（原文：GARDASIL®9 [1.6.3.1 項]）
- カナダ添付文書（原文：GARDASIL®9 [1.6.3.2 項]）
- EU 添付文書（原文：Gardasil 9 [1.6.3.3 項]）



C Confidential

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**
**These highlights do not include all the information needed to use GARDASIL 9 safely and effectively. See full prescribing information for GARDASIL 9.**

**GARDASIL®9**
**(Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant)**
**Suspension for intramuscular injection**
**Initial U.S. Approval: 2014**

**----------INDICATIONS AND USAGE----------**
GARDASIL 9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:
- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. (1.1)
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11. (1.1)

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS). (1.1)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1. (1.1)
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3. (1.1)
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3. (1.1)
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3. (1.1)

GARDASIL 9 is indicated in boys and men 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:
- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. (1.2)
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11. (1.2)

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3. (1.2)

Limitations of Use and Effectiveness:
- GARDASIL 9 does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. (1.3, 17)
- Recipients of GARDASIL 9 should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. (1.3, 17)
- GARDASIL 9 has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity. (1.3)
- GARDASIL 9 has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types other than 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. (1.3)
- GARDASIL 9 is not a treatment for external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN; or AIN. (1.3)
- Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL 9 protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. (1.3)
- GARDASIL 9 does not protect against genital diseases not caused by HPV. (1.3)
- Vaccination with GARDASIL 9 may not result in protection in all vaccine recipients. (1.3)

**----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------**
For intramuscular administration only. (2)
Each dose of GARDASIL 9 is 0.5-mL

Administer GARDASIL 9 as follows: (2.1)

| Age | Regimen | Schedule |
|---|---|---|
| 9 through 14 years | 2-dose | 0, 6 to 12 months* |
| | 3-dose | 0, 2, 6 months |
| 15 through 45 years | 3-dose | 0, 2, 6 months |

*If the second dose is administered earlier than 5 months after the first dose, administer a third dose at least 4 months after the second dose. (14.2 and 14.5)

**----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------**
0.5-mL suspension for injection as a single-dose vial and prefilled syringe. (3, 11)

**----------CONTRAINDICATIONS----------**
Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL 9 or GARDASIL®. (4, 11)

**---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------**
Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following HPV vaccination. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position. (5.1)

**---------- ADVERSE REACTIONS ----------**
The most common (≥10%) local and systemic adverse reactions reported:
- In girls and women 16 through 26 years of age: injection-site pain (89.9%), injection-site swelling (40.0%), injection-site erythema (34.0%) and headache (14.6%). (6.1)
- In girls 9 through 15 years of age: injection-site pain (89.3%), injection-site swelling (47.8%), injection-site erythema (34.1%) and headache (11.4%). (6.1)
- In boys and men 16 through 26 years of age: injection-site pain (63.4%), injection-site swelling (20.2%) and injection-site erythema (20.7%). (6.1)
- In boys 9 through 15 years of age: injection-site pain (71.5%), injection-site swelling (26.9%), and injection-site erythema (24.9%). (6.1)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.**

**---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------**
Pregnancy registry: available at 1-800-986-8999. (8.1)

Safety and effectiveness of GARDASIL 9 have not been established in the following populations:
- Children below the age of 9 years. (8.4)
- Immunocompromised individuals. Response to GARDASIL 9 may be diminished. (8.6)

**See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.**

**Revised: 11/2019**

---

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***


**1 INDICATIONS AND USAGE**
- 1.1 Girls and Women
- 1.2 Boys and Men
- 1.3 Limitations of Use and Effectiveness

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
- 2.1 Dosage
- 2.2 Method of Administration
- 2.3 Administration of GARDASIL 9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL®

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
**4 CONTRAINDICATIONS**
**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
- 5.1 Syncope
- 5.2 Managing Allergic Reactions

**6 ADVERSE REACTIONS**
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Post-Marketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**
- 7.1 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Immunocompromised Individuals
**11 DESCRIPTION**
**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
12.1 Mechanism of Action
**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
**14 CLINICAL STUDIES**
14.1 Efficacy and Effectiveness Data for GARDASIL
14.2 Clinical Trials for GARDASIL 9
14.3 Efficacy – HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 in Girls and Women 16 through 26 Years of Age
14.4 Immunogenicity of a 3-Dose Regimen
14.5 Immune Responses to GARDASIL 9 Using a 2-Dose Regimen in Individuals 9 through 14 Years of Age
14.6 Studies with Menactra and Adacel
**15 REFERENCES**
**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

## 1 INDICATIONS AND USAGE

### 1.1 Girls and Women

GARDASIL®9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:

- Cervical, vulvar, vaginal, and anal cancer caused by Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

### 1.2 Boys and Men

GARDASIL 9 is indicated in boys and men 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:

- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3

### 1.3 Limitations of Use and Effectiveness

The health care provider should inform the patient, parent, or guardian that vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL 9 should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care. *[See Patient Counseling Information (17).]*

Recipients of GARDASIL 9 should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider *[see Patient Counseling Information (17)].*

GARDASIL 9 has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.

GARDASIL 9 has not been demonstrated to protect against diseases due to HPV types other than 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

GARDASIL 9 is not a treatment for external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, and anal cancers; CIN; VIN; VaIN; or AIN.

Not all vulvar, vaginal, and anal cancers are caused by HPV, and GARDASIL 9 protects only against those vulvar, vaginal, and anal cancers caused by HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

GARDASIL 9 does not protect against genital diseases not caused by HPV.

Vaccination with GARDASIL 9 may not result in protection in all vaccine recipients.

## 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

### 2.1 Dosage

Each dose of GARDASIL 9 is 0.5-mL.

Administer GARDASIL 9 as follows:

| Age | Regimen | Schedule |
|---|---|---|
| 9 through 14 years | 2-dose | 0, 6 to 12 months* |
| | 3-dose | 0, 2, 6 months |
| 15 through 45 years | 3-dose | 0, 2, 6 months |

*If the second dose is administered earlier than 5 months after the first dose, administer a third dose at least 4 months after the second dose. *[See Clinical Studies (14.2 and 14.5).]*

### 2.2 Method of Administration

For intramuscular use only.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine. GARDASIL 9 should not be diluted or mixed with other vaccines. After thorough agitation, GARDASIL 9 is a white, cloudy liquid. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.

Administer GARDASIL 9 intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Observe patients for 15 minutes after administration *[see Warnings and Precautions (5)].*

*Single-Dose Vial Use*

Withdraw the 0.5-mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly. Discard vial after use.

*Prefilled Syringe Use*

This package does not contain a needle. Shake well before use. Attach a needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol. Discard syringe after use.

### 2.3 Administration of GARDASIL 9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL®

Safety and immunogenicity were assessed in individuals who completed a three-dose vaccination series with GARDASIL 9 and had previously completed a three-dose vaccination series with GARDASIL *[see Adverse Reactions (6.1) and Clinical Studies (14.4)].* Studies using a mixed regimen of HPV vaccines to assess interchangeability were not performed for GARDASIL 9.

## 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

GARDASIL 9 is a suspension for intramuscular administration available in 0.5-mL single-dose vials and prefilled syringes. See *Description (11)* for the complete listing of ingredients.

## 4 CONTRAINDICATIONS

Hypersensitivity, including severe allergic reactions to yeast (a vaccine component), or after a previous dose of GARDASIL 9 or GARDASIL *[see Description (11)].*

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Syncope

Because vaccinees may develop syncope, sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended. Syncope, sometimes associated with tonic-clonic movements and other seizure-like activity, has been reported following HPV vaccination. When syncope is associated with tonic-clonic movements, the activity is usually transient and typically responds to restoring cerebral perfusion by maintaining a supine or Trendelenburg position.

### 5.2 Managing Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision must be readily available in case of anaphylactic reactions following the administration of GARDASIL 9.

## 6 ADVERSE REACTIONS

### 6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of GARDASIL 9 was evaluated in seven clinical studies that included 15,703 individuals who received at least one dose of GARDASIL 9 and had safety follow-up. Study 1 and Study 3 also included 7,378 individuals who received at least one dose of GARDASIL as a control and had safety follow-up. The vaccines were administered on the day of enrollment and the subsequent doses administered approximately two and six months thereafter. Safety was evaluated using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL 9 or GARDASIL.

The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 9,097 girls and women 16 through 26 years of age, 1,394 boys and men 16 through 26 years of age, and 5,212 girls and boys 9 through 15 years of age (3,436 girls and 1,776 boys) at enrollment who received GARDASIL 9; and 7,078 girls and women 16 through 26 years of age and 300 girls 9 through 15 years of age at enrollment who received GARDASIL. The race distribution of the integrated safety population for GARDASIL 9 was similar between girls and women 16 through 26 years of age (56.8% White; 25.2% Other Races or Multiracial; 14.1% Asian; 3.9% Black), girls and boys 9 through 15 years of age (62.0% White; 19.2% Other Races or Multiracial; 13.5% Asian; 5.4% Black), and boys and men 16 through 26 years of age (62.1% White; 22.6% Other Races or Multiracial; 9.8% Asian; 5.5% Black). The safety of GARDASIL 9 was compared directly to the safety of GARDASIL in two studies (Study 1 and Study 3) for which the overall race distribution of the GARDASIL cohorts (57.0% White; 26.3% Other Races or Multiracial; 13.6% Asian; 3.2% Black) was similar to that of the GARDASIL 9 cohorts.

Safety of GARDASIL 9 in individuals 27 through 45 years of age is inferred from the safety data of GARDASIL in individuals 9 through 45 years of age and GARDASIL 9 in individuals 9 through 26 years of age.

*Injection-Site and Systemic Adverse Reactions*

Injection-site reactions (pain, swelling, and erythema) and oral temperature were solicited using VRC-aided surveillance for five days after each injection of GARDASIL 9 during the clinical studies. The rates and severity of these solicited adverse reactions that occurred within five days following each dose of GARDASIL 9 compared with GARDASIL in Study 1 (girls and women 16 through 26 years of age) and Study 3 (girls 9 through 15 years of age) are presented in Table 1. Among subjects who received GARDASIL 9, the rates of injection-site pain were approximately equal across the three reporting time periods. Rates of injection-site swelling and injection-site erythema increased following each successive dose of GARDASIL 9. Recipients of GARDASIL 9 had numerically higher rates of injection-site reactions compared with recipients of GARDASIL.

**Table 1: Rates (%) and Severity of Solicited Injection-Site and Systemic Adverse Reactions Occurring within Five Days of Each Vaccination with GARDASIL 9 Compared with GARDASIL (Studies 1 and 3)**

| | GARDASIL 9 | | | | GARDASIL | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose |
| **Girls and Women 16 through 26 Years of Age** | | | | | | | | |
| **Injection-Site Adverse Reactions** | **N=7069** | **N=6997** | **N=6909** | **N=7071** | **N=7076** | **N=6992** | **N=6909** | **N=7078** |
| Pain, Any | 70.7 | 73.5 | 71.6 | 89.9 | 58.2 | 62.2 | 62.6 | 83.5 |
| Pain, Severe | 0.7 | 1.7 | 2.6 | 4.3 | 0.4 | 1.0 | 1.7 | 2.6 |
| Swelling, Any | 12.5 | 23.3 | 28.3 | 40.0 | 9.3 | 14.6 | 18.7 | 28.8 |
| Swelling, Severe | 0.6 | 1.5 | 2.5 | 3.8 | 0.3 | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| Erythema, Any | 10.6 | 18.0 | 22.6 | 34.0 | 8.1 | 12.9 | 15.6 | 25.6 |
| Erythema, Severe | 0.2 | 0.5 | 1.1 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.8 |
| **Systemic Adverse Reactions** | **n=6995** | **n=6913** | **n=6743** | **n=7022** | **n=7003** | **n=6914** | **n=6725** | **n=7024** |
| Temperature ≥100°F | 1.7 | 2.6 | 2.7 | 6.0 | 1.7 | 2.4 | 2.5 | 5.9 |
| Temperature ≥102°F | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.8 |
| **Girls 9 through 15 Years of Age** | | | | | | | | |
| **Injection-Site Adverse Reactions** | **N=300** | **N=297** | **N=296** | **N=299** | **N=299** | **N=299** | **N=294** | **N=300** |
| Pain, Any | 71.7 | 71.0 | 74.3 | 89.3 | 66.2 | 66.2 | 69.4 | 88.3 |
| Pain, Severe | 0.7 | 2.0 | 3.0 | 5.7 | 0.7 | 1.3 | 1.7 | 3.3 |
| Swelling, Any | 14.0 | 23.9 | 36.1 | 47.8 | 10.4 | 17.7 | 25.2 | 36.0 |
| Swelling, Severe | 0.3 | 2.4 | 3.7 | 6.0 | 0.7 | 2.7 | 4.1 | 6.3 |
| Erythema, Any | 7.0 | 15.5 | 21.3 | 34.1 | 9.7 | 14.4 | 18.4 | 29.3 |
| Erythema, Severe | 0 | 0.3 | 1.4 | 1.7 | 0 | 0.3 | 1.7 | 2.0 |
| **Systemic Adverse Reactions** | **n=300** | **n=294** | **n=295** | **n=299** | **n=299** | **n=297** | **n=291** | **n=300** |
| Temperature ≥100°F | 2.3 | 1.7 | 3.0 | 6.7 | 1.7 | 1.7 | 0 | 3.3 |
| Temperature ≥102°F | 0 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0.7 |

The data for girls and women 16 through 26 years of age are from Study 1 (NCT00543543), and the data for girls 9 through 15 years of age are from Study 3 (NCT01304498).
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up
n=number of subjects with temperature data
Pain, Any=mild, moderate, severe or unknown intensity
Pain, Severe=incapacitating with inability to work or do usual activity
Swelling, Any=any size or size unknown
Swelling, Severe=maximum size greater than 2 inches
Erythema, Any=any size or size unknown
Erythema, Severe=maximum size greater than 2 inches

Unsolicited injection-site and systemic adverse reactions (assessed as vaccine-related by the investigator) observed among recipients of either GARDASIL 9 or GARDASIL in Studies 1 and 3 at a frequency of at least 1% are shown in Table 2. Few individuals discontinued study participation due to adverse experiences after receiving either vaccine (GARDASIL 9 = 0.1% vs. GARDASIL <0.1%).

**Table 2: Rates (%) of Unsolicited Injection-Site and Systemic Adverse Reactions Occurring among ≥1.0% of Individuals after Any Vaccination with GARDASIL 9 Compared with GARDASIL (Studies 1 and 3)**

| | Girls and Women 16 through 26 Years of Age | | Girls 9 through 15 Years of Age | |
|---|---|---|---|---|
| | **GARDASIL 9 N=7071** | **GARDASIL N=7078** | **GARDASIL 9 N=299** | **GARDASIL N=300** |
| **Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | | | | |
| Pruritus | 5.5 | 4.0 | 4.0 | 2.7 |
| Bruising | 1.9 | 1.9 | 0 | 0 |
| Hematoma | 0.9 | 0.6 | 3.7 | 4.7 |
| Mass | 1.3 | 0.6 | 0 | 0 |
| Hemorrhage | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 2.0 |
| Induration | 0.8 | 0.2 | 2.0 | 1.0 |
| Warmth | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 1.7 |
| Reaction | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 1.0 |
| **Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | | | | |
| Headache | 14.6 | 13.7 | 11.4 | 11.3 |
| Pyrexia | 5.0 | 4.3 | 5.0 | 2.7 |
| Nausea | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| Dizziness | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| Fatigue | 2.3 | 2.1 | 0 | 2.7 |
| Diarrhea | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0 |
| Oropharyngeal pain | 1.0 | 0.6 | 2.7 | 0.7 |
| Myalgia | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| Abdominal pain, upper | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 1.3 |
| Upper respiratory tract infection | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |

The data for girls and women 16 through 26 years of age are from Study 1 (NCT00543543), and the data for girls 9 through 15 years of age are from Study 3 (NCT01304498).
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up

In an uncontrolled clinical trial with 639 boys and 1,878 girls 9 through 15 years of age (Study 2), the rates and severity of solicited adverse reactions following each dose of GARDASIL 9 were similar between boys and girls. Rates of solicited and unsolicited injection-site and systemic adverse reactions in boys 9 through 15 years of age were similar to those among girls 9 through 15 years of age. Solicited and unsolicited adverse reactions reported by boys in this study are shown in Table 3.

In another uncontrolled clinical trial with 1,394 boys and men and 1,075 girls and women 16 through 26 years of age (Study 7), the rates of solicited and unsolicited adverse reactions following each dose of GARDASIL 9 among girls and women 16 through 26 years of age were similar to those reported in Study 1. Rates of solicited and unsolicited adverse reactions reported by boys and men 16 through 26 years of age in this study are shown in Table 3.

**Table 3: Rates (%) of Solicited and Unsolicited* Injection-Site and Systemic Adverse Reactions among Boys 9 through 15 Years of Age and among Boys and Men 16 through 26 Years of Age Who Received GARDASIL 9 (Studies 2 and 7)**

| | GARDASIL 9 |
|---|---|
| **Boys and Men 16 through 26 Years of Age** | **N=1394** |
| **Solicited Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Pain, Any | 63.4 |
| Injection-Site Pain, Severe | 0.6 |
| Injection-Site Erythema, Any | 20.7 |
| Injection-Site Erythema, Severe | 0.4 |
| Injection-Site Swelling, Any | 20.2 |
| Injection-Site Swelling, Severe | 1.1 |
| Oral Temperature ≥100.0°F[†] | 4.4 |
| Oral Temperature ≥102°F | 0.6 |
| **Unsolicited Injection-Site Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Hypersensitivity | 1.0 |
| Injection-Site Pruritus | 1.0 |
| **Unsolicited Systemic Adverse Reactions (1-15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Headache | 7.3 |
| Pyrexia | 2.4 |
| Fatigue | 1.4 |
| Dizziness | 1.1 |
| Nausea | 1.0 |
| **Boys 9 through 15 Years of Age** | **N=639** |
| **Solicited Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Pain, Any | 71.5 |
| Injection-Site Pain, Severe | 0.5 |
| Injection-Site Erythema, Any | 24.9 |
| Injection-Site Erythema, Severe | 1.9 |
| Injection-Site Swelling, Any | 26.9 |
| Injection-Site Swelling, Severe | 5.2 |
| Oral Temperature ≥100.0°F[†] | 10.4 |
| Oral Temperature ≥102°F | 1.4 |
| **Unsolicited Injection-Site Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Hematoma | 1.3 |
| Injection-Site Induration | 1.1 |
| **Unsolicited Systemic Adverse Reactions (1-15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Headache | 9.4 |
| Pyrexia | 8.9 |
| Nausea | 1.3 |

The data for GARDASIL 9 boys 9 through 15 years of age are from Study 2 (NCT00943722). The data for boys and men 16 through 26 years of age for GARDASIL 9 are from Study 7 (NCT01651949).
*Unsolicited adverse reactions reported by ≥1% of individuals
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up
[†]For oral temperature: number of subjects with temperature data for boys 9 through 15 years of age N=637; for boys and men 16 through 26 years of age N=1,386
Pain, Any=mild, moderate, severe or unknown intensity
Pain, Severe=incapacitating with inability to work or do usual activity
Swelling, Any=any size or size unknown
Swelling, Severe=maximum size greater than 2 inches
Erythema, Any=any size or size unknown
Erythema, Severe=maximum size greater than 2 inches

*Serious Adverse Events in Clinical Studies*

Serious adverse events were collected throughout the entire study period (range one month to 48 months post-last dose) for the seven clinical studies for GARDASIL 9. Out of the 15,705 individuals who were administered GARDASIL 9 and had safety follow-up, 354 reported a serious adverse event; representing 2.3% of the population. As a comparison, of the 7,378 individuals who were administered GARDASIL and had safety follow-up, 185 reported a serious adverse event; representing 2.5% of the population. Four GARDASIL 9 recipients each reported at least one serious adverse event that was determined to be vaccine-related. The vaccine-related serious adverse reactions were pyrexia, allergy to vaccine, asthmatic crisis, and headache.

*Deaths in the Entire Study Population*

Across the clinical studies, ten deaths occurred (five each in the GARDASIL 9 and GARDASIL groups); none were assessed as vaccine-related. Causes of death in the GARDASIL 9 group included one automobile accident, one suicide, one case of acute lymphocytic leukemia, one case of hypovolemic septic shock, and one unexplained sudden death 678 days following the last dose of GARDASIL 9. Causes of death in the GARDASIL control group included one automobile accident, one airplane crash, one cerebral hemorrhage, one gunshot wound, and one stomach adenocarcinoma.

*Systemic Autoimmune Disorders*

In all of the clinical trials with GARDASIL 9 subjects were evaluated for new medical conditions potentially indicative of a systemic autoimmune disorder. In total, 2.2% (351/15,703) of GARDASIL 9 recipients and 3.3% (240/7,378) of GARDASIL recipients reported new medical conditions potentially indicative of systemic autoimmune disorders, which were similar to rates reported following GARDASIL, AAHS control, or saline placebo in historical clinical trials.

*Clinical Trials Experience for GARDASIL 9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL*

A clinical study (Study 4) evaluated the safety of GARDASIL 9 in 12- through 26-year-old girls and women who had previously been vaccinated with three doses of GARDASIL. The time interval between the last injection of GARDASIL and the first injection of GARDASIL 9 ranged from approximately 12 to 36 months. Individuals were administered GARDASIL 9 or saline placebo and safety was evaluated using VRC-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL 9 or saline placebo in these individuals. The individuals who were monitored included 608 individuals who received GARDASIL 9 and 305 individuals who received saline placebo. Few (0.5%) individuals who received GARDASIL 9 discontinued due to adverse reactions. The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of GARDASIL 9 at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among saline placebo recipients are shown in Table 4. Overall the safety profile was similar between individuals vaccinated with GARDASIL 9 who were previously vaccinated with GARDASIL and those who were naïve to HPV vaccination with the exception of numerically higher rates of injection-site swelling and erythema among individuals who were previously vaccinated with GARDASIL (Tables 1 and 4).

**Table 4: Rates (%) of Solicited and Unsolicited* Injection-Site and Systemic Adverse Reactions among Individuals Previously Vaccinated with GARDASIL Who Received GARDASIL 9 or Saline Placebo (Girls and Women 12 through 26 Years of Age) (Study 4)**

| | GARDASIL 9 N=608 | Saline Placebo N=305 |
|---|---|---|
| **Solicited Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | | |
| Injection-Site Pain | 90.3 | 38.0 |
| Injection-Site Erythema | 42.3 | 8.5 |
| Injection-Site Swelling | 49.0 | 5.9 |
| Oral Temperature ≥100.0°F† | 6.5 | 3.0 |
| **Unsolicited Injection-Site Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | | |
| Injection-Site Pruritus | 7.7 | 1.3 |
| Injection-Site Hematoma | 4.8 | 2.3 |
| Injection-Site Reaction | 1.3 | 0.3 |
| Injection-Site Mass | 1.2 | 0.7 |
| **Unsolicited Systemic Adverse Reactions (1-15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | | |
| Headache | 19.6 | 18.0 |
| Pyrexia | 5.1 | 1.6 |
| Nausea | 3.9 | 2.0 |
| Dizziness | 3.0 | 1.6 |
| Abdominal pain, upper | 1.5 | 0.7 |
| Influenza | 1.2 | 1.0 |

The data for GARDASIL 9 and saline placebo are from Study 4 (NCT01047345).
*Unsolicited adverse reactions reported by ≥1% of individuals
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up
†For oral temperature: number of subjects with temperature data GARDASIL 9 N=604; Saline Placebo N=304

*Safety in Concomitant Use with Menactra and Adacel*

In Study 5, the safety of GARDASIL 9 when administered concomitantly with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] was evaluated in a randomized study of 1,241 boys (n = 620) and girls (n = 621) with a mean age of 12.2 years *[see Clinical Studies (14.6)]*.

Of the 1,237 boys and girls vaccinated, 1,220 had safety follow-up for injection-site adverse reactions. The rates of injection-site adverse reactions were similar between the concomitant group and non-concomitant group (vaccination with GARDASIL 9 separated from vaccination with Menactra and Adacel by 1 month) with the exception of an increased rate of swelling reported at the injection site for GARDASIL 9 in the concomitant group (14.4%) compared to the non-concomitant group (9.4%). The majority of injection-site swelling adverse reactions were reported as being mild to moderate in intensity.

### 6.2 Post-Marketing Experience

There is limited post-marketing experience following administration of GARDASIL 9. However, the post-marketing safety experience with GARDASIL is relevant to GARDASIL 9 since the vaccines are manufactured similarly and contain the same antigens from HPV types 6, 11, 16, and 18. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to vaccine exposure. The following adverse experiences have been spontaneously reported during post-approval use of GARDASIL and may also be seen in post-marketing experience with GARDASIL 9:

Blood and lymphatic system disorders: Autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy.

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders: Pulmonary embolus.

Gastrointestinal disorders: Nausea, pancreatitis, vomiting.

General disorders and administration site conditions: Asthenia, chills, death, fatigue, malaise.

Immune system disorders: Autoimmune diseases, hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticaria.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.

Nervous system disorders: Acute disseminated encephalomyelitis, dizziness, Guillain-Barré syndrome, headache, motor neuron disease, paralysis, seizures, syncope (including syncope associated with tonic-

clonic movements and other seizure-like activity) sometimes resulting in falling with injury, transverse myelitis.

Infections and infestations: Cellulitis.

Vascular disorders: Deep venous thrombosis.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Use with Systemic Immunosuppressive Medications

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune responses to vaccines *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

*Pregnancy Exposure Registry*

There is a pregnancy exposure registry to monitor pregnancy outcomes in women exposed to GARDASIL 9 during pregnancy. To enroll in or obtain information about the registry, call Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-800-986-8999.

*Risk Summary*

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of GARDASIL 9 in pregnant women. Available human data do not demonstrate vaccine-associated increase in risk of major birth defects and miscarriages when GARDASIL 9 is administered during pregnancy.

In one developmental toxicity study, 0.5 mL of a vaccine formulation containing between 1 and 1.5 – fold of each of the 9 HPV antigen types was administered to female rats prior to mating and during gestation. In another study, animals were administered a single human dose (0.5 mL) of GARDASIL 9 prior to mating, during gestation and during lactation. These animal studies revealed no evidence of harm to the fetus due to GARDASIL 9 *[see Data]*.

*Data*

Human Data

In pre-licensure clinical studies of GARDASIL 9, women underwent pregnancy testing immediately prior to administration of each dose of GARDASIL 9 or control vaccine (GARDASIL). (Data from GARDASIL are relevant to GARDASIL 9 because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions.) Subjects who were determined to be pregnant were instructed to defer vaccination until the end of their pregnancy. Despite this pregnancy screening regimen, some subjects were vaccinated very early in pregnancy before human chorionic gonadotropin (HCG) was detectable. An analysis was conducted to evaluate pregnancy outcomes for pregnancies with onset within 30 days before or after vaccination with GARDASIL 9 or GARDASIL. Among such pregnancies, there were 62 and 55 with known outcomes (excluding ectopic pregnancies and elective terminations) for GARDASIL 9 and GARDASIL, respectively, including 44 and 48 live births, respectively. The rates of pregnancies that resulted in a miscarriage were 27.4% (17/62) and 12.7% (7/55) in subjects who received GARDASIL 9 or GARDASIL, respectively. The rates of live births with major birth defects were 0% (0/44) and 2.1% (1/48) in subjects who received GARDASIL 9 or GARDASIL, respectively.

A five-year pregnancy registry enrolled 2,942 women who were inadvertently exposed to GARDASIL within one month prior to the last menstrual period (LMP) or at any time during pregnancy, 2,566 of whom were prospectively followed. After excluding elective terminations (n=107), ectopic pregnancies (n=5) and those lost to follow-up (n=814), there were 1,640 pregnancies with known outcomes. Rates of miscarriage and major birth defects were 6.8% of pregnancies (111/1,640) and 2.4% of live born infants (37/1,527), respectively. These rates of assessed outcomes in the prospective population were consistent with estimated background rates.

In two post-marketing studies of GARDASIL (one conducted in the U.S., and the other in Nordic countries), pregnancy outcomes among subjects who received GARDASIL during pregnancy were evaluated retrospectively. Among the 1,740 pregnancies included in the U.S. study database, outcomes

were available to assess the rates of major birth defects and miscarriage. Among the 499 pregnancies included in the Nordic study database, outcomes were available to assess the rates of major birth defects. In both studies, rates of assessed outcomes did not suggest an increased risk with the administration of GARDASIL during pregnancy.

Animal Data

Developmental toxicity studies were conducted in female rats. In one study, animals were administered 0.5 mL of a vaccine formulation containing between 1 and 1.5 –fold of each of the 9 HPV antigen types 5 and 2 weeks prior to mating, and on gestation day 6. In a second study, animals were administered a single human dose (0.5 mL of GARDASIL 9) 5 and 2 weeks prior to mating, on gestation day 6, and on lactation day 7. No adverse effects on pre- and post-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.

### 8.2 Lactation

*Risk Summary*

Available data are not sufficient to assess the effects of GARDASIL 9 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GARDASIL 9 and any potential adverse effects on the breastfed child from GARDASIL 9 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

### 8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness have not been established in pediatric patients below 9 years of age.

### 8.5 Geriatric Use

The safety and effectiveness of GARDASIL 9 have not been evaluated in a geriatric population, defined as individuals aged 65 years and over.

### 8.6 Immunocompromised Individuals

The immunologic response to GARDASIL 9 may be diminished in immunocompromised individuals *[see Drug Interactions (7.1)]*.

## 11 DESCRIPTION

GARDASIL 9, Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant, is a non-infectious recombinant 9-valent vaccine prepared from the purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. The L1 proteins are produced by separate fermentations using recombinant *Saccharomyces cerevisiae* and self-assembled into VLPs. The fermentation process involves growth of *S. cerevisiae* on chemically-defined fermentation media which include vitamins, amino acids, mineral salts, and carbohydrates. The VLPs are released from the yeast cells by cell disruption and purified by a series of chemical and physical methods. The purified VLPs are adsorbed on preformed aluminum-containing adjuvant (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate or AAHS). The 9-valent HPV VLP vaccine is a sterile liquid suspension that is prepared by combining the adsorbed VLPs of each HPV type and additional amounts of the aluminum-containing adjuvant and the final purification buffer.

GARDASIL 9 is a sterile suspension for intramuscular administration. Each 0.5-mL dose contains approximately 30 mcg of HPV Type 6 L1 protein, 40 mcg of HPV Type 11 L1 protein, 60 mcg of HPV Type 16 L1 protein, 40 mcg of HPV Type 18 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 31 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 33 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 45 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 52 L1 protein, and 20 mcg of HPV Type 58 L1 protein.

Each 0.5-mL dose of the vaccine also contains approximately 500 mcg of aluminum (provided as AAHS), 9.56 mg of sodium chloride, 0.78 mg of L-histidine, 50 mcg of polysorbate 80, 35 mcg of sodium borate, <7 mcg yeast protein, and water for injection. The product does not contain a preservative or antibiotics.

After thorough agitation, GARDASIL 9 is a white, cloudy liquid.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

HPV only infects human beings. Animal studies with analogous animal papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines may involve the development of humoral immune responses. Efficacy of GARDASIL 9 against anogenital diseases related to the vaccine HPV types in human beings is thought to be mediated by humoral immune responses induced by the vaccine, although the exact mechanism of protection is unknown.

## 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

GARDASIL 9 has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity, genotoxicity or impairment of male fertility. GARDASIL 9 administered to female rats had no effects on fertility *[see Pregnancy (8.1)]*.

## 14 CLINICAL STUDIES

In these studies, seropositive is defined as anti-HPV titer greater than or equal to the pre-specified serostatus cutoff for a given HPV type. Seronegative is defined as anti-HPV titer less than the pre-specified serostatus cutoff for a given HPV type. The serostatus cutoff is the antibody titer level above the assay's lower limit of quantification that reliably distinguishes sera samples classified by clinical likelihood of HPV infection and positive or negative status by previous versions of competitive Luminex Immunoassay (cLIA). The lower limits of quantification and serostatus cutoffs for each of the 9 vaccine HPV types are shown in Table 5 below. PCR positive is defined as DNA detected for a given HPV type. PCR negative is defined as DNA not detected for a given HPV type. The lower limit of detection for the multiplexed HPV PCR assays ranged from 5 to 34 copies per test across the 9 vaccine HPV types.

**Table 5: Competitive Luminex Immunoassay (cLIA) Limits of Quantification and Serostatus Cutoffs for GARDASIL 9 HPV Types**

| HPV Type | cLIA Lower Limit of Quantification (mMU*/mL) | cLIA Serostatus Cutoff (mMU*/mL) |
|---|---|---|
| **HPV 6** | 16 | 30 |
| **HPV 11** | 6 | 16 |
| **HPV 16** | 12 | 20 |
| **HPV 18** | 8 | 24 |
| **HPV 31** | 4 | 10 |
| **HPV 33** | 4 | 8 |
| **HPV 45** | 3 | 8 |
| **HPV 52** | 3 | 8 |
| **HPV 58** | 4 | 8 |

*mMU=milli-Merck Units

### 14.1 Efficacy and Effectiveness Data for GARDASIL

Efficacy and effectiveness of GARDASIL are relevant to GARDASIL 9 since the vaccines are manufactured similarly and contain four of the same HPV L1 VLPs.

*Individuals 16 through 26 Years of Age*

Efficacy of GARDASIL was assessed in five AAHS-controlled, double-blind, randomized clinical trials evaluating 24,596 individuals 16 through 26 years of age (20,541 girls and women and 4,055 boys and men). The results of these trials are shown in Table 6 below.

**Table 6: Analysis of Efficacy of GARDASIL in the PPE* Population for Vaccine HPV Types**

| Disease Endpoints | GARDASIL | | AAHS Control | | % Efficacy (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Number of cases | N | Number of cases | |
| **16- through 26-Year-Old Girls and Women†** | | | | | |
| **HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS** | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98.2 (93.5, 99.8) |
| **HPV 16- or 18-related VIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100.0 (55.5, 100.0) |
| **HPV 16- or 18-related VaIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100.0 (49.5, 100.0) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS** | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96.0 (92.3, 98.2) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts** | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **HPV 6- and 11-related Genital Warts** | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **16- through 26-Year-Old Boys and Men** | | | | | |
| **External Genital Lesions HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related** | | | | | |
| **External Genital Lesions** | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90.6 (70.1, 98.2) |
| **Condyloma** | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89.3 (65.3, 97.9) |
| **PIN 1/2/3** | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100.0 (-52.1, 100.0) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Endpoint** | | | | | |
| **AIN 1/2/3** | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 (39.6, 93.3) |
| **AIN 2/3** | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 (8.8, 95.4) |
| **AIN 1** | 194 | 4 | 208 | 16 | 73.0 (16.3, 93.4) |
| **Condyloma Acuminatum** | 194 | 0 | 208 | 6 | 100.0 (8.2, 100.0) |
| **Non-acuminate** | 194 | 4 | 208 | 11 | 60.4 (-33.5, 90.8) |

*The PPE population consisted of individuals who received all three vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7).
†Analyses of the combined trials were prospectively planned and included the use of similar study entry criteria.
N=Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7
CI=Confidence Interval
Note 1: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.
Note 2: Table 6 does not include cases due to HPV types not covered by the vaccine.
AAHS = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate, CIN = Cervical Intraepithelial Neoplasia, VIN = Vulvar Intraepithelial Neoplasia, VaIN=Vaginal Intraepithelial Neoplasia, PIN=Penile Intraepithelial Neoplasia, AIN=Anal Intraepithelial Neoplasia, AIS=Adenocarcinoma *In Situ*

In an extension study in females 16 through 26 years of age at enrollment, prophylactic efficacy of GARDASIL through Month 60 against overall cervical and genital disease related to HPV 6, 11, 16, and 18 was 100% (95% CI: 12.3%, 100%) compared to AAHS control.

An extension study in girls and women 16 through 23 years of age used national healthcare registries in Denmark, Iceland, Norway, and Sweden to monitor endpoint cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, cervical cancer, vulvar cancer, or vaginal cancer among 2,650 girls and women 16 through 23 years of age at enrollment who were randomized to vaccination with GARDASIL. An interim analysis of the per-protocol effectiveness population included 1,902 subjects who completed the GARDASIL vaccination series within one year, were naïve to the relevant HPV type through 1 month post-dose 3, had no protocol violations, and had follow-up data available. The median follow-up from the first dose of vaccine was 6.7 years with a range of 2.8 to 8.4 years. At the time of interim analysis, no cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, cervical cancer, vulvar cancer, or vaginal cancer were observed over a total of 5,765 person-years at risk.

*Girls and Boys 9 through 15 Years of Age*

An extension study of 614 girls and 565 boys 9 through 15 years of age at enrollment who were randomized to vaccination with GARDASIL actively followed subjects for endpoint cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection, CIN (any grade), AIS, VIN, VaIN, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, and external genital lesions from the initiation of sexual activity or age 16 onwards. An interim analysis of the per-protocol effectiveness population included 246 girls and 168 boys who completed the GARDASIL vaccination series within one year, were seronegative to the relevant HPV type at initiation of the vaccination series, and had not initiated sexual activity prior to receiving the third dose of GARDASIL. The median follow-up from the first dose of vaccine was 7.2 years with a range of

0.5 to 8.5 years. At the time of interim analysis, no cases of persistent infection of at least 12 months' duration and no cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade), AIS, VIN, VaIN, cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, or external genital lesions were observed over a total 1,105 person-years at risk. There were 4 cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related persistent infection of at least 6 months' duration, including 3 cases related to HPV 16 and 1 case related to HPV 6, none of which persisted to 12 months' duration.

*Individuals 27 through 45 Years of Age*

A clinical trial evaluated efficacy of GARDASIL in 3,253 women 27 through 45 years of age, based on a combined endpoint of HPV 6-, 11-, 16- or 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal dysplastic lesions of any grade, CIN of any grade, AIS, and cervical cancer. These women were randomized 1:1 to receive either GARDASIL or AAHS control. The clinical trial was conducted in two phases: a base study and a long-term study extension. The per-protocol efficacy (PPE) population received all three vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16 and 18) prior to dose 1 and remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7).

In the base study (median duration of follow-up of 3.5 years post-dose 3), the efficacy of GARDASIL against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related persistent infection, genital warts, VIN, VaIN, vulvar cancer, vaginal cancer, cervical dysplasia (any grade CIN), AIS and cervical cancer in the PPE population was 87.7% (95% CI: 75.4%, 94.6%). The efficacy estimate for the combined endpoint was driven primarily by prevention of persistent infection. The efficacy of GARDASIL against the combined incidence of HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related genital warts or cervical dysplasia was 95.0% (95% CI: 68.7%, 99.9%) in the PPE population. While no statistically significant efficacy was demonstrated for GARDASIL in the base study for prevention of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3 (CIN 2/3), adenocarcinoma *in situ* (AIS) or cervical cancer related to HPV types 16 and 18, there was 1 case of CIN 2/3 observed in the GARDASIL group and 5 cases in the placebo group. The CIN 2 case in the GARDASIL group tested positive by PCR for HPV 16 and HPV 51.

In the long-term extension of this study, subjects from Colombia (n=600) randomized to the GARDASIL group in the base study were monitored for HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related genital warts or cervical dysplasia. The median follow-up post-dose 3 was 8.9 years with a range of 0.1 to 10.1 years over a total of 3,518 person-years. During the long-term extension phase, no cases of HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (any grade) or genital warts were observed in the PPE population.

Effectiveness of GARDASIL in men 27 through 45 years of age is inferred from efficacy data in women 27 through 45 years of age as described above and supported by immunogenicity data from a clinical trial in which 150 men, 27 through 45 years of age, received a 3-dose regimen of GARDASIL (0, 2, 6 months). A cross-study analysis of per-protocol immunogenicity populations compared Month 7 anti-HPV 6, 11, 16, and 18 GMTs of these 27- through 45-year-old men (Study A) to those of 16- through 26-year old boys and men (Study B) in whom efficacy of GARDASIL had been established (see Table 6). GMT ratios (Study A/Study B) for HPV 6, 11, 16, and 18 were 0.82 (95%CI: 0.65, 1.03), 0.79 (95%CI: 0.66, 0.93), 0.91 (95%CI: 0.72, 1.13), and 0.74 (95%CI: 0.59, 0.92), respectively.

### 14.2 Clinical Trials for GARDASIL 9

Efficacy and/or immunogenicity of the 3-dose regimen of GARDASIL 9 were assessed in six clinical trials. Study 1 evaluated the efficacy of GARDASIL 9 to prevent HPV-related cervical, vulvar, and vaginal disease using GARDASIL as a comparator.

The analysis of efficacy for GARDASIL 9 was evaluated in the per-protocol efficacy (PPE) population of 16- through 26-year-old girls and women, who received all three vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve to the relevant HPV type(s) by serology and PCR of cervicovaginal specimens prior to dose one and who remained PCR negative for the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7). Overall, approximately 52% of subjects were negative to all vaccine HPV types by both PCR and serology at Day 1.

The primary analysis of efficacy against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 is based on a combined endpoint of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2, CIN 3, Adenocarcinoma *in situ* (AIS), invasive cervical carcinoma, Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) 2/3, Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN)

2/3, vulvar cancer, or vaginal cancer. Other endpoints evaluated include cervical, vulvar and vaginal disease of any grade, persistent infection, cytological abnormalities and invasive procedures. For all endpoints, the efficacy against the HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 in GARDASIL 9 was evaluated compared with GARDASIL. Efficacy of GARDASIL 9 against anal lesions caused by HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 was not assessed due to low incidence. Effectiveness of GARDASIL 9 against anal lesions was inferred from the efficacy of GARDASIL against anal lesions caused by HPV types 6, 11, 16 and 18 in men and antibody responses elicited by GARDASIL 9 against the HPV types covered by the vaccine.

Effectiveness against disease caused by HPV Types 6, 11, 16, and 18 was assessed by comparison of geometric mean titers (GMTs) of type-specific antibodies following vaccination with GARDASIL 9 with those following vaccination with GARDASIL (Study 1 and Study 3). The effectiveness of GARDASIL 9 in girls and boys 9 through 15 years old and in boys and men 16 through 26 years old was inferred based on a comparison of type-specific antibody GMTs to those of 16 through 26-year-old girls and women following vaccination with GARDASIL 9. Immunogenicity analyses were performed in the per-protocol immunogenicity (PPI) population consisting of individuals who received all three vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met pre-defined day range for serum collection for assessment of antibody response and were naïve [PCR negative (in girls and women 16 through 26 years of age; Studies 1 and 2) and seronegative (Studies 1, 2, 3, 5, 7 and 8)] to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and among 16- through 26-year-old girls and women (Studies 1 and 2) remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through Month 7. Pre-defined day ranges for vaccinations were relative to Day 1 (dose 1). For the 3-dose schedule, dose 2 was at 2 months (± 3 weeks) and dose 3 was at 6 months (± 4 weeks). For the 2-dose schedule, dose 2 was at 6 or 12 months (± 4 weeks). Pre-defined day range for serum collection for assessment of antibody response was 21 to 49 days after the last dose.

Study 1 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 and efficacy to prevent infection and disease caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in 16- through 26-year-old girls and women. Study 2 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 in girls and boys 9 through 15 years of age and women 16 through 26 years of age. Study 3 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 compared with GARDASIL in girls 9 through 15 years of age. Study 4 evaluated administration of GARDASIL 9 to girls and women 12 through 26 years of age previously vaccinated with GARDASIL. Study 5 evaluated GARDASIL 9 concomitantly administered with Menactra and Adacel in girls and boys 11 through 15 years of age. Together, these five clinical trials evaluated 12,233 individuals who received GARDASIL 9 (8,048 girls and women 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 21.8 years; 2,927 girls 9 through 15 years of age at enrollment with a mean age of 11.9 years; and 1,258 boys 9 through 15 years of age at enrollment with a mean age of 11.9 years. Study 7 evaluated immunogenicity of GARDASIL 9 in boys and men, including 1,106 self-identified as heterosexual men (HM) and 313 self-identified as men having sex with men (MSM), 16 through 26 years of age at enrollment (mean ages 20.8 years and 22.2 years, respectively) and 1,101 girls and women 16 through 26 years of age at enrollment (mean age 21.3 years).

The race distribution of the 16- through 26-year-old girls and women in the clinical trials was as follows: 56.8% White; 25.2% Other; 14.1% Asian; and 3.9% Black. The race distribution of the 9- through 15-year-old girls in the clinical trials was as follows: 60.3% White; 19.3% Other; 13.5% Asian; and 7.0% Black. The race distribution of the 9- through 15-year-old boys in the clinical trials was as follows: 46.6% White; 34.3% Other; 13.3% Asian; and 5.9% Black. The race distribution of the 16- through 26-year-old boys and men in the clinical trials was as follows: 62.1% White; 22.6% Other; 9.8% Asian; and 5.5% Black.

One clinical trial (Study 8) assessed the 2-dose regimen of GARDASIL 9. Study 8 evaluated the immunogenicity of 2 doses of GARDASIL 9 in girls and boys 9 through 14 years of age and 3 doses of GARDASIL 9 in girls 9 through 14 years of age and women 16 through 26 years of age; (N=1,518; 753 girls; 451 boys and 314 women). The mean age for the girls and boys 9 through 14 years of age was 11.5 years; the mean age for girls and women 16 through 26 years of age was 21.0 years. In Study 8, the race distribution was as follows: 61.1% White; 16.3% Asian; 13.3% Other; and 8.9% Black.

### 14.3 Efficacy – HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 in Girls and Women 16 through 26 Years of Age

*Studies Supporting the Efficacy of GARDASIL 9 against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58*

The efficacy of GARDASIL 9 in 16- through 26-year-old girls and women was assessed in an active comparator-controlled, double-blind, randomized clinical trial (Study 1) that included a total of 14,204 women (GARDASIL 9 = 7,099; GARDASIL = 7,105) who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection. Subjects were followed up with a median duration of 40 months (range 0 to 64 months) after the last vaccination.

The primary efficacy evaluation was conducted in the PPE population based on a composite clinical endpoint of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, CIN 2/3 or AIS, VIN 2/3, and VaIN 2/3. Efficacy was further evaluated with the clinical endpoints of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related CIN 1, vulvar and vaginal disease of any grade, and persistent infection. In addition, the study also evaluated the impact of GARDASIL 9 on the rates of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related abnormal Papanicolaou (Pap) tests, cervical and external genital biopsy, and definitive therapy [including loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and conization]. Efficacy for all endpoints was measured starting after the Month 7 visit.

GARDASIL 9 prevented HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related persistent infection and disease and also reduced the incidence of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related Pap test abnormalities, cervical and external genital biopsy, and definitive therapy (Table 7).

**Table 7: Analysis of Efficacy of GARDASIL 9 against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE* Population of 16- through 26-Year-old Girls and Women (Study 1)**

| Disease Endpoint | GARDASIL 9 N[†]=7099 | | GARDASIL N[†]=7105 | | GARDASIL 9 Efficacy % (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n[‡] | Number of cases | n[‡] | Number of cases | |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer** | 6016 | 1 | 6017 | 30 | 96.7 (80.9, 99.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 1** | 5948 | 1 | 5943 | 69 | 98.6 (92.4, 99.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS** | 5948 | 1 | 5943 | 27 | 96.3 (79.5, 99.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Vulvar or Vaginal Disease** | 6009 | 1 | 6012 | 16 | 93.8 (61.5, 99.7) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months[§]** | 5939 | 26 | 5953 | 642 | 96.2 (94.4, 97.5) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months[¶]** | 5939 | 15 | 5953 | 375 | 96.1 (93.7, 97.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap[#] Abnormality** | 5881 | 35 | 5882 | 462 | 92.6 (89.7, 94.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Biopsy** | 6016 | 7 | 6017 | 222 | 96.9 (93.6, 98.6) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Definitive Therapy[Þ]** | 6012 | 4 | 6014 | 32 | 87.5 (65.7, 96.0) |

*The PPE population consisted of individuals who received all three vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1, and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7); data from Study 1 (NCT00543543).

[†]N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection

[‡]n=Number of individuals contributing to the analysis

[§]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits at least six months apart

[¶]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits over 12 months or longer

[#]Papanicolaou test

[Þ]Including loop electrosurgical excision procedure (LEEP) and conization

CI=Confidence Interval

CIN=Cervical Intraepithelial Neoplasia, VIN=Vulvar Intraepithelial Neoplasia, VaIN=Vaginal Intraepithelial Neoplasia, AIS=Adenocarcinoma *In Situ*, ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance

HR=High Risk

### 14.4 Immunogenicity of a 3-Dose Regimen

The minimum anti-HPV titer that confers protective efficacy has not been determined.

Type-specific immunoassays (i.e., cLIA) with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralizing epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate. Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titer (GMT).

*Studies Supporting the Effectiveness of GARDASIL 9 against HPV Types 6, 11, 16, and 18*

Effectiveness of GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 was inferred from non-inferiority comparisons in Study 1 (16- through 26-year-old girls and women) and Study 3 (9- through 15-year-old girls) of GMTs following vaccination with GARDASIL 9 with those following vaccination with GARDASIL. A low number of efficacy endpoint cases related to HPV types 6, 11, 16 and 18 in both vaccination groups precluded a meaningful assessment of efficacy using disease endpoints associated with these HPV types. The primary analyses were conducted in the per-protocol population, which included subjects who received all three vaccinations within one year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were HPV-naïve. HPV-naïve individuals were defined as seronegative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and among female subjects 16 through 26 years of age in Study 1 PCR negative to the relevant HPV type(s) in cervicovaginal specimens prior to dose 1 through Month 7.

Anti-HPV 6, 11, 16 and 18 GMTs at Month 7 for GARDASIL 9 among girls 9 through 15 years of age and young women 16 through 26 years of age were non-inferior to those among the corresponding populations for GARDASIL (Table 8). At least 99.7% of individuals included in the analyses for each HPV type became seropositive by Month 7.

**Table 8: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL 9 and GARDASIL for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI* Population of 9- through 26-Year-Old Girls and Women (Studies 1 and 3)**

| Population | GARDASIL 9 | | GARDASIL | | GARDASIL 9/ GARDASIL | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N† (n‡) | GMT mMU§/mL | N† (n‡) | GMT mMU§/mL | GMT Ratio | (95% CI)¶ |
| **Anti-HPV 6** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 300 (273) | 1679.4 | 300 (261) | 1565.9 | 1.07 | (0.93, 1.23) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 6792 (3993) | 893.1 | 6795 (3975) | 875.2 | 1.02 | (0.99, 1.06) |
| **Anti-HPV 11** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 300 (273) | 1315.6 | 300 (261) | 1417.3 | 0.93 | (0.80, 1.08) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 6792 (3995) | 666.3 | 6795 (3982) | 830.0 | 0.80 | (0.77, 0.83) |
| **Anti-HPV 16** | | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 300 (276) | 6739.5 | 300 (270) | 6887.4 | 0.97 | (0.85, 1.11) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 6792 (4032) | 3131.1 | 6795 (4062) | 3156.6 | 0.99 | (0.96, 1.03) |
| **Anti-HPV 18** | | | | | | |

| Population | GARDASIL 9 | | GARDASIL | | GARDASIL 9/ GARDASIL | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N† (n‡) | GMT mMU§/mL | N† (n‡) | GMT mMU§/mL | GMT Ratio | (95% CI)¶ |
| 9- through 15-year-old girls | 300 (276) | 1956.6 | 300 (269) | 1795.6 | 1.08 | (0.91, 1.29) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 6792 (4539) | 804.6 | 6795 (4541) | 678.7 | 1.19 | (1.14, 1.23) |

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, were naïve (PCR negative [among 16- through 26-year old girls and women] and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among 16- through 26-year-old girls and women remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month post-dose 3 (Month 7). The data for 16- through 26-year-old girls and women are from Study 1 (NCT00543543), and the data for 9- through 15-year-old girls are from Study 3 (NCT01304498).
†N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection
‡n=Number of individuals contributing to the analysis
§mMU=milli-Merck Units
¶Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
CI=Confidence Interval
GMT=Geometric Mean Titer
cLIA=competitive Luminex Immunoassay

*Study Supporting the Effectiveness of GARDASIL 9 against Vaccine HPV Types in 9- through 15-Year-Old Girls and Boys*

Effectiveness of GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 9- through 15-year-old girls and boys was inferred from non-inferiority comparison conducted in the PPI population in Study 2 of GMTs following vaccination with GARDASIL 9 among 9- through 15-year-old girls and boys with those among 16- through 26-year-old girls and women. Anti-HPV GMTs at Month 7 among 9- through 15-year-old girls and boys were non-inferior to anti-HPV GMTs among 16- through 26-year-old girls and women (Table 9).

**Table 9: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) between the PPI* Populations of 16- through 26-Year-Old Girls and Women, 9- through 15-Year-Old Girls, and 9- through 15-Year-Old Boys for All GARDASIL 9 Vaccine HPV Types (Study 2)**

| Population | N† | n‡ | GMT mMU§/mL | GMT Ratio relative to 16- through 26-year-old girls and women (95% CI)¶ |
|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 503 | 1703.1 | 1.89 (1.68, 2.12) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 537 | 2083.4 | 2.31 (2.06, 2.60) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 328 | 900.8 | 1 |
| **Anti-HPV 11** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 503 | 1291.5 | 1.83 (1.63, 2.05) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 537 | 1486.3 | 2.10 (1.88, 2.36) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 332 | 706.6 | 1 |
| **Anti-HPV 16** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 513 | 6933.9 | 1.97 (1.75, 2.21) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 546 | 8683.0 | 2.46 (2.20, 2.76) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 329 | 3522.6 | 1 |
| **Anti-HPV 18** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 516 | 2148.3 | 2.43 (2.12, 2.79) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 544 | 2855.4 | 3.23 (2.83, 3.70) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 345 | 882.7 | 1 |
| **Anti-HPV 31** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 506 | 1894.7 | 2.51 (2.21, 2.86) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 543 | 2255.3 | 2.99 (2.63, 3.40) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 340 | 753.9 | 1 |
| **Anti-HPV 33** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 518 | 985.8 | 2.11 (1.88, 2.37) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 544 | 1207.4 | 2.59 (2.31, 2.90) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 354 | 466.8 | 1 |
| **Anti-HPV 45** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 518 | 707.7 | 2.60 (2.25, 3.00) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 547 | 912.1 | 3.35 (2.90, 3.87) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 368 | 272.2 | 1 |
| **Anti-HPV 52** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 517 | 962.2 | 2.21 (1.96, 2.49) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 545 | 1055.5 | 2.52 (2.22, 2.84) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 337 | 419.6 | 1 |
| **Anti-HPV 58** | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 630 | 516 | 1288.0 | 2.18 (1.94, 2.46) |
| 9- through 15-year-old boys | 641 | 544 | 1593.3 | 2.70 (2.40, 3.03) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 463 | 332 | 590.5 | 1 |

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, were naïve (PCR negative [among 16- through 26-year old girls and women] and seronegative) to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and among 16- through 26-year-old girls and women remained PCR negative to the relevant HPV types through one month post-dose 3 (Month 7). The data are from Study 2 (NCT00943722).
†N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection
‡n=Number of individuals contributing to the analysis
§mMU=milli-Merck Units
¶Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
cLIA=competitive Luminex Immunoassay
CI=Confidence Interval
GMT=Geometric Mean Titer

*Study Supporting the Effectiveness of GARDASIL 9 against Vaccine HPV Types in 16- through 26-Year-Old Boys and Men*

Effectiveness of GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 16- through 26-year-old boys and men was inferred from non-inferiority comparison conducted in the PPI population in Study 7 of GMTs following vaccination with GARDASIL 9 among 16- through 26-year-old HM with those among 16- through 26-year-old girls and women. Anti-HPV GMTs at Month 7 among 16- through 26-year-old HM were non-inferior to anti-HPV GMTs among 16- through 26-year-old girls and women (Table 10). Study 7 also enrolled 313 16- through 26-year-old HIV-negative MSM. At Month 7, anti-HPV GMT ratios for MSM relative to HM ranged from 0.6 to 0.8, depending on HPV type. The GMT ratios for MSM relative to HM were generally similar to those previously observed in clinical trials with GARDASIL.

**Table 10: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) between the PPI* Populations of 16- through 26-Year-Old Girls and Women and 16- through 26-Year-Old Boys and Men Self-Identified as Heterosexual (HM) for All GARDASIL 9 Vaccine HPV Types (Study 7)**

| Population | N[†] | n[‡] | GMT mMU[§]/mL | GMT Ratio relative to 16- through 26-year-old girls and women (95% CI)[¶] |
|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 847 | 782.0 | 1.11 (1.02, 1.21) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 708 | 703.9 | 1 |
| **Anti-HPV 11** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 851 | 616.7 | 1.09 (1.00, 1.19) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 712 | 564.9 | 1 |
| **Anti-HPV 16** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 899 | 3346.0 | 1.20 (1.10, 1.30) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 781 | 2788.3 | 1 |
| **Anti-HPV 18** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 906 | 808.2 | 1.19 (1.08, 1.31) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 831 | 679.8 | 1 |
| **Anti-HPV 31** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 908 | 708.5 | 1.24 (1.13, 1.37) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 826 | 570.1 | 1 |
| **Anti-HPV 33** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 901 | 384.8 | 1.19 (1.10, 1.30) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 853 | 322.0 | 1 |
| **Anti-HPV 45** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 909 | 235.6 | 1.27 (1.14, 1.41) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 871 | 185.7 | 1 |
| **Anti-HPV 52** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 907 | 386.8 | 1.15 (1.05, 1.26) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 849 | 335.2 | 1 |
| **Anti-HPV 58** | | | | |
| 16- through 26-year-old HM | 1103 | 897 | 509.8 | 1.25 (1.14, 1.36) |
| 16- through 26-year-old girls and women | 1099 | 839 | 409.3 | 1 |

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1. The data are from Study 7 (NCT01651949).

[†]Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least one injection

[‡]Number of individuals contributing to the analysis

[§]mMU=milli-Merck Units

[¶]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67

cLIA=competitive Luminex Immunoassay

CI=Confidence Interval

GMT=Geometric Mean Titer

*Immune Response to GARDASIL 9 across All Clinical Trials*

Across all clinical trials, at least 99.5% of individuals included in the analyses for each of the nine vaccine HPV types became seropositive by Month 7. Anti-HPV GMTs at Month 7 among 9- through 15-year-old girls and boys and 16- through 26-year-old boys and men were comparable to anti-HPV responses among 16- through 26-year-old girls and women in the combined database of immunogenicity studies for GARDASIL 9.

*Persistence of Immune Response to GARDASIL 9*

The duration of immunity following a 3-dose schedule of vaccination with GARDASIL 9 has not been established. The peak anti-HPV GMTs for each vaccine HPV type occurred at Month 7. Proportions of individuals who remained seropositive to each vaccine HPV type at Month 24 were similar to the corresponding seropositive proportions at Month 7.

*Administration of GARDASIL 9 to Individuals Previously Vaccinated with GARDASIL*

Study 4 evaluated the immunogenicity of 3 doses of GARDASIL 9 in 921 girls and women (12 through 26 years of age) who had previously been vaccinated with 3 doses of GARDASIL. Prior to enrollment in

the study, over 99% of subjects had received three injections of GARDASIL within a one year period. The time interval between the last injection of GARDASIL and the first injection of GARDASIL 9 ranged from approximately 12 to 36 months.

Seropositivity to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in the per protocol population ranged from 98.3 to 100% by Month 7 in individuals who received GARDASIL 9. The anti-HPV 31, 33, 45, 52 and 58 GMTs for the population previously vaccinated with GARDASIL were 25-63% of the GMTs in the combined populations from Studies 1, 2, 3, and 5, who had not previously received GARDASIL, although the clinical relevance of these differences is unknown. Efficacy of GARDASIL 9 in preventing infection and disease related to HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in individuals previously vaccinated with GARDASIL has not been assessed.

*Concomitant Use of Hormonal Contraceptives*

Among 7,269 female recipients of GARDASIL 9 (16 through 26 years of age), 60.2% used hormonal contraceptives during the vaccination period of clinical studies 1 and 2. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the type specific immune responses to GARDASIL 9.

### 14.5 Immune Responses to GARDASIL 9 Using a 2-Dose Regimen in Individuals 9 through 14 Years of Age

Effectiveness of GARDASIL 9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 9- through 14-year-old girls and boys who received a 2-dose regimen was inferred from non-inferiority comparison conducted in the PPI population in Study 8 of GMTs following vaccination with GARDASIL 9 among 9- through 14-year-old girls and boys who received a 2-dose regimen (at 0, 6 months or 0, 12 months) with those among 16- through 26-year-old girls and women who received a 3-dose regimen (at 0, 2, 6 months). Anti-HPV GMTs at one month after the last dose among 9- through 14-year-old girls and boys who received 2 doses of GARDASIL 9 were non-inferior to anti-HPV GMTs among 16- through 26-year-old girls and women who received 3 doses of GARDASIL 9 (Table 11).

One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9% and 100% of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types (Table 11).

In the same study, in girls and boys 9 through 14 years old, GMTs at one month after the last vaccine dose were numerically lower for some vaccine types after a 2-dose schedule than in girls 9 through 14 years old after a 3-dose schedule (HPV types 18, 31, 45, and 52 after 0, 6 months and HPV type 45 after 0, 12 months; Table 11). The clinical relevance of these findings is unknown.

Duration of immunity of a 2-dose schedule of GARDASIL 9 has not been established.

**Table 11: Summary of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI* Population at One Month After the Last Vaccine Dose Among Subjects Who Received 2 Doses† or 3 Doses† of GARDASIL 9 (Study 8)**

| Population (Regimen) | N | n | GMT mMU‡/mL | GMT Ratio relative to 3-dose regimen in 16- through 26-year-old girls and women (95% CI) |
|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 258 | 1657.9 | 2.15 (1.83, 2.53)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 263 | 1557.4 | 2.02 (1.73, 2.36)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 257 | 2678.8 | 3.47 (2.93, 4.11)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 254 | 1496.1 | 1.94 (1.65, 2.29)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 238 | 770.9 | 1 |
| **Anti-HPV 11** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 258 | 1388.9 | 2.39 (2.03, 2.82)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 264 | 1423.9 | 2.45 (2.09, 2.88)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 257 | 2941.8 | 5.07 (4.32, 5.94)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 254 | 1306.3 | 2.25 (1.90, 2.66)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 238 | 580.5 | 1 |
| **Anti-HPV 16** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 8004.9 | 2.54 (2.14, 3.00)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 8474.8 | 2.69 (2.29, 3.15)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 264 | 14329.3 | 4.54 (3.84, 5.37)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 269 | 6996.0 | 2.22 (1.89, 2.61)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 249 | 3154.0 | 1 |
| **Anti-HPV 18** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 1872.8 | 2.46 (2.05, 2.96)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 272 | 1860.9 | 2.44 (2.04, 2.92)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 266 | 2810.4 | 3.69 (3.06, 4.45)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 270 | 2049.3 | 2.69 (2.24, 3.24)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 267 | 761.5 | 1 |
| **Anti-HPV 31** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 1436.3 | 2.51 (2.10, 3.00)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 271 | 1498.2 | 2.62 (2.20, 3.12)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 2117.5 | 3.70 (3.08, 4.45)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 271 | 1748.3 | 3.06 (2.54, 3.67)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 264 | 572.1 | 1 |
| **Anti-HPV 33** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 273 | 1030.0 | 2.96 (2.50, 3.50)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 271 | 1040.0 | 2.99 (2.55, 3.50)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 269 | 2197.5 | 6.31 (5.36, 7.43)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 796.4 | 2.29 (1.95, 2.68)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 279 | 348.1 | 1 |
| **Anti-HPV 45** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 274 | 357.6 | 1.67 (1.38, 2.03)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 352.3 | 1.65 (1.37, 1.99)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 417.7 | 1.96 (1.61, 2.37)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 661.7 | 3.10 (2.54, 3.77)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 280 | 213.6 | 1 |
| **Anti-HPV 52** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 581.1 | 1.60 (1.36, 1.87)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 640.4 | 1.76 (1.51, 2.05)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 1123.4 | 3.08 (2.64, 3.61)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 909.9 | 2.50 (2.12, 2.95)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 271 | 364.2 | 1 |
| **Anti-HPV 58** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 270 | 1251.2 | 2.55 (2.15, 3.01)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 270 | 1325.7 | 2.70 (2.30, 3.16)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 265 | 2444.6 | 4.98 (4.23, 5.86)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 273 | 1229.3 | 2.50 (2.11, 2.97)¶ |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)[†] | 314 | 261 | 491.1 | 1 |

*The PPI population consisted of individuals who received all assigned vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the last vaccination dose and blood collection for immunogenicity assessment, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1.

[†]2-dose regimen (0, 6): vaccination at Day 1 and Month 6; 2-dose regimen (0, 12): vaccination at Day 1 and Month 12; 3-dose regimen (0, 2, 6): vaccination at Day 1, Month 2, and Month 6. The data are from Study 8 (NCT01984697).

[‡]mMU=milli-Merck Units

[§]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67

[¶]Exploratory analysis; criterion for non-inferiority was not pre-specified

N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection

n = Number of individuals contributing to the analysis

CI=Confidence Interval

cLIA=competitive Luminex Immunoassay

GMT=Geometric Mean Titer

### 14.6 Studies with Menactra and Adacel

In Study 5, the safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL 9 with Menactra [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in 1,237 boys and girls 11 through 15 years of age at enrollment.

One group received GARDASIL 9 in one limb and both Menactra and Adacel, as separate injections, in the opposite limb concomitantly on Day 1 (n = 619). The second group received the first dose of GARDASIL 9 on Day 1 in one limb then Menactra and Adacel, as separate injections, at Month 1 in the opposite limb (n = 618). Subjects in both vaccination groups received the second dose of GARDASIL 9 at Month 2 and the third dose at Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines one month post vaccination (one dose for Menactra and Adacel and three doses for GARDASIL 9).

Assessments of post-vaccination immune responses included type-specific antibody GMTs for each of the vaccine HPV types at four weeks following the last dose of GARDASIL 9; GMTs for anti-filamentous hemagglutinin, anti-pertactin, and anti-fimbrial antibodies at four weeks following Adacel; percentage of subjects with anti-tetanus toxin and anti-diphtheria toxin antibody concentrations ≥0.1 IU/mL at four weeks following Adacel; and percentage of subjects with ≥4-fold rise from pre-vaccination baseline in antibody titers against *N. meningitidis* serogroups A, C, Y, and W-135 at four weeks following Menactra. Based on these measures, concomitant administration of GARDASIL 9 with Menactra and Adacel did not interfere with the antibody responses to any of the vaccines when compared with non-concomitant administration of GARDASIL 9 with Menactra and Adacel.

## 15 REFERENCES


1. Study 1 NCT00543543
2. Study 2 NCT00943722
3. Study 3 NCT01304498
4. Study 4 NCT01047345
5. Study 5 NCT00988884
6. Study 6 NCT01073293
7. Study 7 NCT01651949
8. Study 8 NCT01984697
9. Study A NCT01432574
10. Study B NCT00090285

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

GARDASIL 9 is supplied in vials and syringes.
Carton of ten 0.5-mL single-dose vials. NDC 0006-4119-03
Carton of ten 0.5-mL single-dose prefilled Luer Lock syringes with tip caps. NDC 0006-4121-02
Store refrigerated at 2 to 8°C (36 to 46°F). Do not freeze. Protect from light.

GARDASIL 9 should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration. GARDASIL 9 can be administered provided total (cumulative multiple excursion) time out of refrigeration (at temperatures between 8°C and 25°C) does not exceed 72 hours. Cumulative multiple excursions between 0°C and 2°C are also permitted as long as the total time between 0°C and 2°C does not exceed 72 hours. These are not, however, recommendations for storage.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information).

Inform the patient, parent, or guardian:

- Vaccination does not eliminate the necessity for women to continue to undergo recommended cervical cancer screening. Women who receive GARDASIL 9 should continue to undergo cervical cancer screening per standard of care.
- Recipients of GARDASIL 9 should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider.
- GARDASIL 9 has not been demonstrated to provide protection against disease from vaccine and non-vaccine HPV types to which a person has previously been exposed through sexual activity.
- Since syncope has been reported following HPV vaccination sometimes resulting in falling with injury, observation for 15 minutes after administration is recommended.
- Vaccine information is required to be given with each vaccination to the patient, parent, or guardian.
- Provide information regarding benefits and risks associated with vaccination.
- Safety and effectiveness of GARDASIL 9 have not been established in pregnant women. A pregnancy registry is available. Women exposed to GARDASIL 9 around the time of conception or during pregnancy are encouraged to register by calling 1-800-986-8999. *[See Use in Specific Populations (8.1).]*
- It is important to complete the full vaccination series unless contraindicated.
- Report any adverse reactions to their health care provider.

---

Manuf. and Dist. by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of
MERCK & CO., INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: www.merck.com/product/patent/home.html

The trademarks depicted herein are owned by their respective companies.

Copyright © 2006-2019 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**
All rights reserved.

uspi-v503-i-1911r009

PRODUCT MONOGRAPH

# GARDASIL®9

[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

Suspension for injection

Active Immunizing Agent

**Merck Canada Inc.**
16750 route Transcanadienne
Kirkland, QC Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date of Preparation: December 07, 2016

Submission Control No: **193080**

**Date of Approval: December 15, 2016**

## Table of Contents

**PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION ..... 3**
SUMMARY PRODUCT INFORMATION ..... 3
DESCRIPTION ..... 3
INDICATIONS AND CLINICAL USE ..... 4
CONTRAINDICATIONS ..... 4
WARNINGS AND PRECAUTIONS ..... 5
ADVERSE REACTIONS ..... 6
DRUG INTERACTIONS ..... 13
DOSAGE AND ADMINISTRATION ..... 14
OVERDOSAGE ..... 15
ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY ..... 15
STORAGE AND STABILITY ..... 16
DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING ..... 16

**PART II: SCIENTIFIC INFORMATION ..... 18**
PHARMACEUTICAL INFORMATION ..... 18
CLINICAL TRIALS ..... 19
TOXICOLOGY ..... 35
REFERENCES ..... 36

**PART III: CONSUMER INFORMATION ..... 38**

# GARDASIL®9

[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

## PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

### SUMMARY PRODUCT INFORMATION

| Route of Administration | Dosage Form / Strength | Clinically Relevant Non-medicinal Ingredients |
|---|---|---|
| Intramuscular injection | Suspension for injection /<br>Each 0.5 mL dose contains approximately:<br>30 mcg of HPV 6 L1 protein<br>40 mcg of HPV 11 L1 protein<br>60 mcg of HPV 16 L1 protein<br>40 mcg of HPV 18 L1 protein<br>20 mcg of HPV 31 L1 protein<br>20 mcg of HPV 33 L1 protein<br>20 mcg of HPV 45 L1 protein<br>20 mcg of HPV 52 L1 protein<br>20 mcg of HPV 58 L1 protein | *For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.* |

### DESCRIPTION

GARDASIL®9, Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant, is a non-infectious recombinant 9-valent vaccine prepared from the purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. The L1 proteins are produced by separate fermentations using recombinant *Saccharomyces cerevisiae* and self-assembled into VLPs. The fermentation process involves growth of *S. cerevisiae* on chemically-defined fermentation media which include vitamins, amino acids, mineral salts, and carbohydrates. The VLPs are released from the yeast cells by cell disruption and purified by a series of chemical and physical methods. The purified VLPs are adsorbed on preformed aluminum-containing adjuvant (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate or AAHS). The 9-valent HPV VLP vaccine is a sterile liquid suspension that is prepared by combining the adsorbed VLPs of each HPV type and additional amounts of the aluminum-containing adjuvant and the final purification buffer.

## INDICATIONS AND CLINICAL USE

### Girls and Women

GARDASIL®9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of infection caused by the Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 and the following diseases associated with the HPV types included in the vaccine:

- Cervical, vulvar, and vaginal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS)
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2 and grade 3
- Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3
- Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3
- Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1

GARDASIL®9 is indicated in girls and women 9 through 26 years of age for the prevention of:

- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3 caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

### Boys and Men

GARDASIL®9 is indicated in boys and men 9 through 26 years of age for the prevention of infection caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 and the following diseases associated with the HPV types included in the vaccine:

- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11

And anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3 caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58.

## CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to either GARDASIL® or GARDASIL®9 or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the product monograph.
- Individuals who develop symptoms indicative of hypersensitivity after receiving a dose of GARDASIL®9 or GARDASIL® should not receive further doses of GARDASIL®9.

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

### General

As for any vaccine, vaccination with GARDASIL®9 may not result in protection in all vaccine recipients.

This vaccine is not intended to be used for treatment of active external genital lesions; cervical, vulvar, vaginal, or anal cancers; CIN, VIN, VaIN, or AIN.

This vaccine will not protect against diseases that are not caused by HPV.

GARDASIL®9 has not been shown to protect against diseases due to HPV types not contained in the vaccine.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting) may follow any vaccination, especially in adolescents and young adults. Syncope, sometimes associated with falling, has occurred after HPV vaccination. Therefore, vaccinees should be carefully observed for approximately 15 minutes after administration of GARDASIL®9.

Routine monitoring and Pap test in women should continue to be performed as indicated, regardless of GARDASIL®9 administration. Recipients of GARDASIL®9 should not discontinue anal cancer screening if it has been recommended by a health care provider. Appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

### Febrile Illness

The decision to administer or delay vaccination because of a current or recent febrile illness depends largely on the severity of the symptoms and their etiology. Low-grade fever itself and mild upper respiratory infection are not generally contraindications to vaccination.

### Immunocompromised individuals

Individuals with impaired immune responsiveness, whether due to the use of immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may have reduced antibody response to active immunization (see DRUG INTERACTIONS).

### Individuals with Bleeding Disorders

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

### Special Populations

The safety, immunogenicity, and efficacy of GARDASIL®9 have not been evaluated in HIV-infected individuals

**Geriatrics (> 65 years of age):**
The safety and efficacy of GARDASIL®9 have not been evaluated in individuals aged 65 years and over.

**Pediatrics (< 9 years of age):**
The safety and efficacy of GARDASIL®9 have not been evaluated in children younger than 9 years.

**Pregnant Women:**
Reproduction studies have been performed in female rats at a dose approximately 240 times the human dose (mg/kg basis) and have revealed no evidence of impaired female fertility or harm to the fetus due to GARDASIL®9 (see TOXICOLOGY).

There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, pregnancy should be avoided during the vaccination regimen for GARDASIL®9 (see TOXICOLOGY and ADVERSE REACTIONS).

Pregnant women exposed to GARDASIL®9 are encouraged to report their exposure or suspected adverse reactions by contacting Merck Canada Inc., at 1-800-567-2594 or the Vaccine Safety Section at Public Health Agency of Canada at 1-866-844-0018 or www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php.

**Nursing Women:**
It is not known whether vaccine antigens are excreted in human milk.

A total of 92 women were breast feeding during the vaccination period of the clinical studies for GARDASIL®9. There were no vaccine-related serious adverse experiences reported in infants who were nursing during the vaccination period.

## ADVERSE REACTIONS

### Adverse Drug Reaction Overview
Headache, fever, nausea, dizziness, fatigue, diarrhea, oropharyngeal pain, upper abdominal pain, and local injection site reactions (pain, swelling, erythema, pruritus, bruising, hematoma, mass, hemorrhage, induration) occurred after administration with GARDASIL®9.

## Clinical Trial Adverse Drug Reactions

*Because clinical trials are conducted under very specific conditions the adverse reaction rates observed in the clinical trials may not reflect the rates observed in practice and should not be compared to the rates in the clinical trials of another drug. Adverse drug reaction information from clinical trials is useful for identifying drug-related adverse events and for approximating rates*.

The safety of GARDASIL®9 was evaluated in 7 clinical studies (Protocols 001, 002, 003, 005, 006, 007, 009) that included 15,776 individuals who received at least one dose of GARDASIL®9 and had safety follow-up. Protocol 001 and Protocol 009 included 7,378 individuals who received at least one dose of GARDASIL® and had safety follow-up. The vaccines were administered on the day of enrollment and the subsequent doses administered approximately 2 and 6 months thereafter. Safety was evaluated using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL®9 or GARDASIL®.

The individuals who were monitored using VRC-aided surveillance included 9,102 girls and women 16 through 26 years of age, 1,394 boys and men 16 through 26 years of age and 5,280 girls and boys 9 through 15 years of age (3,481 girls and 1,799 boys) at enrollment who received GARDASIL®9; and 7,078 girls and women 16 through 26 years of age and 300 girls 9 through 15 years of age at enrollment who received GARDASIL®. The race distribution of the integrated safety population for Protocols 001, 002, 005, 006, 007 and 009 for GARDASIL®9 was similar between women (56.2% White; 25.4% Other Races or Multiracial; 14.7% Asian; 3.7% Black) and girls and boys (61.2% White; 18.9% Other Races or Multiracial; 14.6% Asian; 5.3% Black). For Protocol 003, the race distribution for boys and men was 61.9% White; 22.7% Other Races or Multiracial; 9.8% Asian; 5.5% Black. The race distribution of the safety population for GARDASIL® was determined in two studies (Protocol 001 and Protocol 009) that had different profiles. In Protocol 001, the race distribution was similar to the integrated database for GARDASIL®9: 55.3% White; 26.9% Multiracial; 14.2% Asian; 3.3% Black; 0.2% Unknown; 0.1% American Indian or Alaskan Native; and 0.1% Native Hawaiian or other Pacific Islander. Protocol 009 race distribution was 98.0% White; 1.3% Multiracial; 0.3% Asian; and 0.3% Black.

### Systemic and Injection-Site Adverse Reactions in Girls and Women

The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of either GARDASIL®9 or GARDASIL® at a frequency of at least 1% are shown in Table 1. Few individuals (GARDASIL®9 = 0.1% vs. GARDASIL® < 0.1%) discontinued due to adverse experiences after receiving either vaccine.

**Table 1: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of ≥1% for GARDASIL®9 or GARDASIL® from Two Clinical Studies***

| Adverse Reaction | Women 16 Through 26 Years of Age | | Girls 9 Through 15 Years of Age | |
|---|---|---|---|---|
| | GARDASIL®9 (N=7071) % | GARDASIL® (N=7078) % | GARDASIL®9 (N=299) % | GARDASIL® (N=300) % |
| **Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Postvaccination)** | | | | |
| Pain† | 89.9 | 83.5 | 89.3 | 88.3 |
| Swelling† | 40.0 | 28.8 | 47.8 | 36.0 |
| Erythema† | 34.0 | 25.6 | 34.1 | 29.3 |

**Table 1: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of ≥1% for GARDASIL®9 or GARDASIL® from Two Clinical Studies***

| Adverse Reaction | Women 16 Through 26 Years of Age | | Girls 9 Through 15 Years of Age | |
|---|---|---|---|---|
| | GARDASIL®9 (N=7071) % | GARDASIL® (N=7078) % | GARDASIL®9 (N=299) % | GARDASIL® (N=300) % |
| Pruritus | 5.5 | 4.0 | 4.0 | 2.7 |
| Bruising | 1.9 | 1.9 | ‡ | ‡ |
| Mass | 1.3 | 0.6 | ‡ | ‡ |
| Hemorrhage | 1.0 | 0.7 | 1.0 | 2.0 |
| Hematoma | 0.9 | 0.6 | 3.7 | 4.7 |
| Warmth | 0.8 | 0.5 | 0.7 | 1.7 |
| Induration | 0.8 | 0.2 | 2.0 | 1.0 |
| Reaction | 0.6 | 0.6 | 0.3 | 1.0 |
| **Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)** | | | | |
| Headache | 14.6 | 13.7 | 11.4 | 11.3 |
| Pyrexia | 5.0 | 4.3 | 5.0 | 2.7 |
| Nausea | 4.4 | 3.7 | 3.0 | 3.7 |
| Dizziness | 3.0 | 2.8 | 0.7 | 0.7 |
| Fatigue | 2.3 | 2.1 | 0.0 | 2.7 |
| Diarrhea | 1.2 | 1.0 | 0.3 | 0.0 |
| Myalgia | 1.0 | 0.7 | 0.7 | 0.7 |
| Oropharyngeal pain | 1.0 | 0.6 | 2.7 | 0.7 |
| Abdominal pain upper | 0.7 | 0.8 | 1.7 | 1.3 |
| Upper respiratory tract infection | 0.1 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |

*The data for women are from Protocol 001 and data for girls are from Protocol 009.
†Designates a solicited adverse reaction
‡There are no reports of injection-site bruising or mass for girls.
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up.

Temperature and injection-site pain, swelling, and erythema were solicited using VRC-aided surveillance for 5 days after each injection of GARDASIL®9 during the clinical studies. The incidence and severity of solicited adverse reactions that occurred within 5 days following each dose of GARDASIL®9 are shown in Table 2.

**Table 2: Rates (%) and Severity of Solicited Injection-Site and Systemic Adverse Reactions Occurring within Five Days of Each Vaccination with GARDASIL®9 Compared with GARDASIL® (Protocols 001 and 009)**

| | GARDASIL®9 | | | | GARDASIL® | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose |
| **Girls and Women 16 through 26 Years of Age** | | | | | | | | |
| **Injection-Site Adverse Reactions** | **N=7069** | **N=6997** | **N=6909** | **N=7071** | **N=7076** | **N=6992** | **N=6909** | **N=7078** |
| Pain, Any | 70.7 | 73.5 | 71.6 | 89.9 | 58.2 | 62.2 | 62.6 | 83.5 |
| Pain, Severe | 0.7 | 1.7 | 2.6 | 4.3 | 0.4 | 1.0 | 1.7 | 2.6 |
| Swelling, Any | 12.5 | 23.3 | 28.3 | 40.0 | 9.3 | 14.6 | 18.7 | 28.8 |
| Swelling, Severe | 0.6 | 1.5 | 2.5 | 3.8 | 0.3 | 0.5 | 1.0 | 1.5 |
| Erythema, Any | 10.6 | 18.0 | 22.6 | 34.0 | 8.1 | 12.9 | 15.6 | 25.6 |
| Erythema, Severe | 0.2 | 0.5 | 1.1 | 1.6 | 0.2 | 0.2 | 0.4 | 0.8 |

**Table 2: Rates (%) and Severity of Solicited Injection-Site and Systemic Adverse Reactions Occurring within Five Days of Each Vaccination with GARDASIL®9 Compared with GARDASIL® (Protocols 001 and 009)**

| | GARDASIL®9 | | | | GARDASIL® | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose | Post-dose 1 | Post-dose 2 | Post-dose 3 | Post any dose |
| **Systemic Adverse Reactions** | **n=6995** | **n=6913** | **n=6743** | **n=7022** | **n=7003** | **n=6914** | **n=6725** | **n=7024** |
| Temperature ≥37.8°C | 1.7 | 2.6 | 2.7 | 6.0 | 1.7 | 2.4 | 2.5 | 5.9 |
| Temperature ≥38.9°C | 0.3 | 0.3 | 0.4 | 1.0 | 0.2 | 0.3 | 0.3 | 0.8 |
| **Girls 9 through 15 Years of Age** | | | | | | | | |
| **Injection-Site Adverse Reactions** | **N=300** | **N=297** | **N=296** | **N=299** | **N=299** | **N=299** | **N=294** | **N=300** |
| Pain, Any | 71.7 | 71.0 | 74.3 | 89.3 | 66.2 | 66.2 | 69.4 | 88.3 |
| Pain, Severe | 0.7 | 2.0 | 3.0 | 5.7 | 0.7 | 1.3 | 1.7 | 3.3 |
| Swelling, Any | 14.0 | 23.9 | 36.1 | 47.8 | 10.4 | 17.7 | 25.2 | 36.0 |
| Swelling, Severe | 0.3 | 2.4 | 3.7 | 6.0 | 0.7 | 2.7 | 4.1 | 6.3 |
| Erythema, Any | 7.0 | 15.5 | 21.3 | 34.1 | 9.7 | 14.4 | 18.4 | 29.3 |
| Erythema, Severe | 0 | 0.3 | 1.4 | 1.7 | 0 | 0.3 | 1.7 | 2.0 |
| **Systemic Adverse Reactions** | **n=300** | **n=294** | **n=295** | **n=299** | **n=299** | **n=297** | **n=291** | **n=300** |
| Temperature ≥37.8°C | 2.3 | 1.7 | 3.0 | 6.7 | 1.7 | 1.7 | 0 | 3.3 |
| Temperature ≥38.9°C | 0 | 0.3 | 1.0 | 1.3 | 0.3 | 0.3 | 0 | 0.7 |

The data for girls and women 16 through 26 years of age are from P001, and the data for girls 9 through 15 years of age are from P009.
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up
n=number of subjects with temperature data
Pain, Any=mild, moderate, severe or unknown intensity
Pain, Severe=incapacitating with inability to work or do usual activity
Swelling, Any=any size or size unknown
Swelling, Severe=maximum size greater than 2 inches
Erythema, Any=any size or size unknown
Erythema, Severe=maximum size greater than 2 inches

### Systemic and Injection-Site Adverse Reactions in Boys and Men

An uncontrolled clinical trial with 662 boys and 1,923 girls 9 through 15 years of age (Protocol 002) was conducted. Solicited and unsolicited adverse reactions reported by boys in this study are shown in Table 3.

An uncontrolled clinical trial with 1,394 boys and men and 1,075 girls and women 16 through 26 years of age (Protocol 003) was also conducted. Solicited and unsolicited adverse reactions reported by boys and men 16 through 26 years of age in this study are shown in Table 3.

**Table 3: Rates (%) of Solicited and Unsolicited* Injection-Site and Systemic Adverse Reactions among Boys 9 through 15 Years of Age and among Boys and Men 16 through 26 years of Age who Received Gardasil®9**

| | GARDASIL®9 |
|---|---|
| **Boys and Men 16 through 26 years of age** | **N=1394** |
| **Solicited Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Pain | 63.4 |
| Injection-Site Erythema | 20.7 |
| Injection-Site Swelling | 20.2 |
| Oral Temperature ≥37.8°C† | 4.4 |
| **Unsolicited Injection-Site Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |

**Table 3: Rates (%) of Solicited and Unsolicited* Injection-Site and Systemic Adverse Reactions among Boys 9 through 15 Years of Age and among Boys and Men 16 through 26 years of Age who Received Gardasil®9**

| | GARDASIL®9 |
|---|---|
| Injection-Site Hypersensitivity | 1.0 |
| Injection-Site Pruritus | 1.0 |
| **Unsolicited Systemic Adverse Reactions (1-15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Headache | 7.3 |
| Pyrexia | 2.4 |
| Fatigue | 1.4 |
| Dizziness | 1.1 |
| Nausea | 1.0 |
| **Boys 9 through 15 years of age** | **N=662** |
| **Solicited Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Pain | 70.2 |
| Injection-Site Erythema | 24.2 |
| Injection-Site Swelling | 26.0 |
| Oral Temperature ≥37.8°C† | 10.0 |
| **Unsolicited Injection-Site Adverse Reactions (1-5 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Injection-Site Hematoma | 1.2 |
| Injection-Site Induration | 1.1 |
| **Unsolicited Systemic Adverse Reactions (1-15 Days Post-Vaccination, Any Dose)** | |
| Headache | 9.1 |
| Pyrexia | 8.6 |
| Nausea | 1.2 |

The data for GARDASIL®9 boys 9 through 15 years of age are from Protocol 002. The data for boys and men 16 through 26 years of age for GARDASIL®9 are from Protocol 003.
*Unsolicited adverse reactions reported by ≥1% of individuals
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up
†For oral temperature: number of subjects with temperature data for boys 9 through 15 years of age N=660; for boys and men 16 through 26 years of age N=1,386.

## Serious Adverse Events in Clinical Studies of GARDASIL®9

Serious adverse events were collected throughout the entire study period for the seven integrated clinical studies for GARDASIL®9. Out of the 15,778 individuals who were administered GARDASIL®9 and had safety follow-up, 356 reported a serious adverse event; representing 2.3% of the population. Four individuals administered GARDASIL®9 reported at least one serious adverse event that was determined to be vaccine-related. The vaccine-related serious adverse events that occurred during the study period were pyrexia, allergy to vaccine, asthmatic crisis, and headache. No vaccine-related deaths were reported.

## Clinical Trials Experience for GARDASIL®9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL®

A clinical study (Protocol 006) evaluated the safety of GARDASIL®9 in 12- through 26-year-old girls and women who had previously been vaccinated with 3 doses of GARDASIL®. The time interval between the last injection of GARDASIL® and the first injection of GARDASIL®9 ranged from approximately 12 to 36 months. Individuals were administered GARDASIL®9 or saline placebo and safety was evaluated using VRC-aided surveillance for 14 days after each injection of GARDASIL®9 or saline placebo in these individuals. The individuals who were monitored included 608 individuals who received GARDASIL®9 and 305 individuals who

received saline placebo. Three (0.5%) individuals who received GARDASIL®9 discontinued due to adverse reactions. No individuals who received placebo discontinued due to adverse reactions. The vaccine-related adverse experiences that were observed among recipients of GARDASIL®9 at a frequency of at least 1.0% and also at a greater frequency than that observed among saline placebo recipients are shown in Table 4.

**Table 4: Injection-Site and Vaccine-Related Systemic Adverse Reactions Reported at a Frequency of ≥ 1% and Greater Than Saline Placebo for GARDASIL®9 in 12- through 26-year-old Girls and Women Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL®***

| Adverse Reaction | GARDASIL®9 (N=608) % | SALINE PLACEBO (N=305) % |
|---|---|---|
| **Injection-Site Adverse Reactions (1 to 5 Days Postvaccination)** | | |
| Pain† | 90.3 | 38.0 |
| Swelling† | 49.0 | 5.9 |
| Erythema† | 42.3 | 8.5 |
| Pruritus | 7.7 | 1.3 |
| Hematoma | 4.8 | 2.3 |
| Reaction | 1.3 | 0.3 |
| Mass | 1.2 | 0.7 |
| **Systemic Adverse Reactions (1 to 15 Days Postvaccination)** | | |
| Headache | 19.6 | 18.0 |
| Pyrexia | 5.1 | 1.6 |
| Nausea | 3.9 | 2.0 |
| Dizziness | 3.0 | 1.6 |
| Abdominal pain upper | 1.5 | 0.7 |
| Influenza | 1.2 | 1.0 |

*The data for GARDASIL®9 and Placebo are from Protocol 006.
†Designates a solicited adverse reaction
N=number of subjects vaccinated with safety follow-up

## Clinical Trials Experience for Concomitant Administration of GARDASIL®9 with Other Vaccines

The safety of GARDASIL®9 when administered concomitantly with other vaccines was evaluated in clinical studies.

There was an increase in injection-site swelling reported at the injection site for GARDASIL®9 when GARDASIL®9 was administered concomitantly with Repevax* [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap-IPV)]; or Adacel* [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] and Menactra* [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine], as compared to non-concomitant vaccination.

The majority of injection-site swelling seen with concomitant administration with other vaccines was reported as being mild to moderate in intensity.

## Clinical Trials Experience of GARDASIL®9 in Pregnant Women

In clinical studies, women underwent serum or urine pregnancy testing prior to administration of GARDASIL®9. Women who were found to be pregnant before completion of a 3-dose regimen

of GARDASIL®9 were instructed to defer completion of their vaccination regimen until resolution of the pregnancy.

The overall proportion of pregnancies occurring at any time during the studies that resulted in an adverse outcome defined as the combined numbers of spontaneous abortion, late fetal death and congenital anomaly cases out of the total number of pregnancy outcomes for which an outcome was known (and excluding elective terminations), was 12.9% (174/1,353) in women who received GARDASIL®9 and 14.4% (187/1,303) in women who received GARDASIL®. The proportions of adverse outcomes observed were consistent with pregnancy outcomes observed in the general population.

Further sub-analyses were conducted to evaluate pregnancies with estimated onset within 30 days or more than 30 days from administration of a dose of GARDASIL®9 or GARDASIL®. For pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination, no cases of congenital anomaly were observed in women who have received GARDASIL®9 or GARDASIL®. In pregnancies with onset more than 30 days following vaccination, 30 and 23 cases of congenital anomaly were observed in women who have received GARDASIL®9 and GARDASIL®, respectively. The types of anomalies observed were consistent (regardless of when pregnancy occurred in relation to vaccination) with those generally observed in pregnancies in the general population.

For pregnancies with estimated onset within 30 days of vaccination, the proportion of pregnancies that resulted in a spontaneous abortion out of the total number of pregnancies with a known outcome (excluding elective terminations) was 27.4% (17/62) and 12.7% (7/55) in women who received GARDASIL®9 or GARDASIL®, respectively. For pregnancies with estimated onset more than 30 days following vaccination, that proportion was 10.9% (105/960) and 14.6% (136/933) in women who received GARDASIL®9 or GARDASIL®, respectively.

**Postmarketing Adverse Drug Reaction**

There are no post-marketing adverse experiences reported to date with GARDASIL®9. However, the post-marketing safety experience with GARDASIL® is relevant to GARDASIL®9 since the vaccines are similar in composition and contain 4 of the same HPV types. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish a causal relationship to vaccine exposure.

The following adverse experiences have been spontaneously reported during post-approval use of GARDASIL® and may also be seen in post-marketing experience with GARDASIL®9:

**Blood and lymphatic system disorders:**
Autoimmune hemolytic anemia, idiopathic thrombocytopenic purpura, lymphadenopathy

**Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:**
Pulmonary embolus

**Gastrointestinal disorders:**
Nausea, pancreatitis, vomiting

**General disorders and administration site conditions:**
Asthenia, chills, death, fatigue, malaise

**Immune system disorders:**
Hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm, and urticarial

**Musculoskeletal and connective tissue disorders:**
Arthralgia, myalgia

**Nervous system disorders:**
Acute disseminated encephalomyelitis, dizziness, Guillain-Barré syndrome, headache, motor neuron disease, paralysis, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements, transverse myelitis

**Infections and infestations:**
Cellulitis

## DRUG INTERACTIONS

### Use with Other Vaccines
Results from clinical studies indicate that GARDASIL®9 may be administered concomitantly (at a separate injection site) with Menactra* [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel* [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)], and Repevax* [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap-IPV)] (see CLINICAL TRIALS).

### Use with Hormonal Contraceptives
In 7,269 women (aged 16 through 26 years, from Protocols 001 and 002), 60.2% used hormonal contraceptives during the vaccination period of the clinical studies. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the type specific immune responses to GARDASIL®9.

### Use with Systemic Immunosuppressive Medications
Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses), may reduce the immune responses to vaccines (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Special Populations).

### Drug-Food Interactions
Interactions with food have not been established.

### Drug-Herb Interactions
Interactions with herbal products have not been established.

## DOSAGE AND ADMINISTRATION

### Dosing Considerations

#### Administration of GARDASIL®9 in Individuals Who Have Been Previously Vaccinated with GARDASIL®

It is recommended that individuals who receive a first dose of GARDASIL®9 complete the vaccination course with GARDASIL®9.

Studies using a mixed regimen (interchangeability) of HPV vaccines were not performed for GARDASIL®9.

Safety and immunogenicity of GARDASIL®9 were assessed in individuals who previously completed a three-dose vaccination series with GARDASIL® (see ADVERSE REACTIONS and CLINICAL STUDIES).

### Recommended Dose and Dosage Adjustment

GARDASIL®9 should be administered intramuscularly as 3 separate 0.5 mL doses according to the following schedule:

First dose: at elected date
Second dose: 2 months after the first dose
Third dose: 6 months after the first dose

Individuals are encouraged to adhere to the 0, 2, and 6 months vaccination schedule. The second dose should be administered at least 1 month after the first dose, and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1 year period.

Alternatively, in individuals 9 through 14 years of age, GARDASIL®9 can be administered according to a 2-dose schedule; the second dose should be administered between 5 and 13 months after the first dose. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

The use of GARDASIL®9 should be in accordance with official recommendations.

### Administration

For intramuscular use only.

Shake well before use. Thorough agitation immediately before administration is necessary to maintain suspension of the vaccine. GARDASIL®9 should not be diluted or mixed with other vaccines. After thorough agitation, GARDASIL®9 is a white, cloudy liquid. Parenteral drug

products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Do not use the product if particulates are present or if it appears discolored.

GARDASIL®9 should be administered intramuscularly in the deltoid region of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

GARDASIL®9 must not be injected intravascularly. Neither subcutaneous nor intradermal administration has been studied. These methods of administration are not recommended.

**Instructions for Use**

**Single-Dose Vial Use**
Withdraw the 0.5-mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe and use promptly.

**Prefilled Syringe Use**
Shake well before use. Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.

**Needles**
A sterile 22 to 25 gauge needle, 1 to 1-½ inch (2.5 cm – 3.8 cm) length for IM injection should be used. It is important to use a separate sterile syringe and needle for each patient to prevent transmission of infectious agents from one individual to another.

## OVERDOSAGE

There have been no reports of administration of higher than recommended doses of GARDASIL®9.

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

## ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

**Disease Burden**
HPV is estimated to infect over 550,000 Canadians each year.[1] Persistent infection with oncogenic HPV types is responsible for virtually all cases of invasive cervical cancer,[2] approximately 74% of vaginal cancers, and approximately 25% of vulvar cancers.[3,4] HPV is also associated with other malignancies, including oropharyngeal cancers (such as tonsillar cancer) and anal cancer. The proportion of tonsillar cancers in which HPV has been detected increased from 25% (1993 - 1999) to 62% (2006 – 2011) in Canada.[5] HPV has also been detected in 92% of anal cancer cases in one investigation, in Quebec.[6]

It is estimated that 1,400 Canadian women will be diagnosed with invasive cervical cancer each year, and approximately 380 will die from the disease in Canada.[7] Cervical cancer remains the 3rd most common cancer among Canadian women between 20 and 40 years of age.[8]

HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 (vs. types 6, 11, 16, and 18) cause approximately 90% (70%) of cervical cancers, 75-85% (50%) of cervical precancerous lesions, and 50-60% (30-35%) of low-grade cervical lesions. Among HPV-related cases, these HPV types also cause 85-90% (70-75%) of vulvar cancers, 80-85% (65%) of vaginal cancers, 90-95% (85-90%) of anal cancers, and at least 75% (60%) of these cancers' precursor lesions.[3, 4, 9, 10, 11, 12, 13]

HPV infection can also cause non-malignant lesions. HPV types 6 and 11 cause 90% of genital warts (condyloma acuminata) and 90% of recurrent respiratory papillomatosis (RRP) cases. These conditions rarely progress to cancer, but are associated with significant morbidity and psychosocial impacts, including a low health related quality of life.[14, 15, 16]

**Mechanism of Action**

HPV only infects human beings. Animal studies with analogous animal papillomaviruses suggest that the efficacy of L1 VLP vaccines may involve the development of humoral immune responses. Human beings develop a humoral immune response to the vaccine, although the exact mechanism of protection is unknown.

## STORAGE AND STABILITY

Store refrigerated at 2° to 8°C. Do not freeze. Protect from light.

GARDASIL®9 should be administered as soon as possible after being removed from refrigeration. GARDASIL®9 can be administered provided total (cumulative multiple excursion) time out of refrigeration (at temperatures between 8°C and 25°C) does not exceed 72 hours. Cumulative multiple excursions between 0°C and 2°C are also permitted as long as the total time between 0°C and 2°C does not exceed 72 hours. These are not, however, recommendations for storage.

Discard the product if it is frozen, particulates are present, or if it appears discolored.

## DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

GARDASIL®9 is a suspension for intramuscular administration available in 0.5-mL single-dose vials and prefilled syringes.

## COMPOSITION

### Active Ingredients
GARDASIL®9 is a sterile suspension for intramuscular administration. Each 0.5-mL dose contains approximately 30 mcg of HPV Type 6 L1 protein, 40 mcg of HPV Type 11 L1 protein, 60 mcg of HPV Type 16 L1 protein, 40 mcg of HPV Type 18 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 31 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 33 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 45 L1 protein, 20 mcg of HPV Type 52 L1 protein, and 20 mcg of HPV Type 58 L1 protein.

### Inactive Ingredients
Each 0.5-mL sterile dose of the vaccine contains approximately 500 mcg of aluminum (as Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate adjuvant), 0.78 mg of L-histidine, 50 mcg of polysorbate 80, 35 mcg of sodium borate, 9.56 mg of sodium chloride, and water for injection.

The product does not contain a preservative or antibiotics.

## PACKAGING

### Vials
GARDASIL®9 is supplied in single-dose Type I glass vials containing 0.5 mL dose of liquid vaccine.

Available in packages of 10 single-dose vials.

### Syringes
GARDASIL®9 is supplied in single-dose Type I glass prefilled Luer Lock syringes, containing 0.5 mL dose of liquid vaccine.

Available in a 1 single dose syringe package.

The components of the vials and prefilled syringes are latex free.

# PART II: SCIENTIFIC INFORMATION

## PHARMACEUTICAL INFORMATION

### Drug Substance

Proper name: [Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

### Product Characteristics

GARDASIL®9, Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant, is a non-infectious recombinant 9-valent vaccine prepared from the purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid (L1) protein of HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. The L1 proteins are produced by separate fermentations using recombinant *Saccharomyces cerevisiae* and self-assembled into VLPs. The fermentation process involves growth of *S. cerevisiae* on chemically-defined fermentation media which include vitamins, amino acids, mineral salts, and carbohydrates. The VLPs are released from the yeast cells by cell disruption and purified by a series of chemical and physical methods. The purified VLPs are adsorbed on preformed aluminum-containing adjuvant (Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate or AAHS). The 9-valent HPV VLP vaccine is a sterile liquid suspension that is prepared by combining the adsorbed VLPs of each HPV type and additional amounts of the aluminum-containing adjuvant and the final purification buffer.

After thorough agitation, GARDASIL®9 is a white, cloudy liquid.

## CLINICAL TRIALS

### Study demographics and trial design

**Table 5: Summary of patient demographics for clinical trials in HPV Disease Efficacy, Immunogenicity, and Safety**

| Study # | Trial design | Vaccination Groups and Number of Subjects who Received at Least 1 Injection of the Correct Clinical Material (N) | Gender: Number of Randomized (N=number) | Mean age (Range) |
|---|---|---|---|---|
| 001[17] | Randomized, double-blind, multicenter, international, controlled with GARDASIL®, dose-ranging safety, immunogenicity, and efficacy study of GARDASIL®9 | (1) GARDASIL®9<br>(N=7099)<br>(2) GARDASIL®<br>(N=7105)<br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL | Females<br>N=14,215 | Females:<br>21.9 years<br>(16 to 26 years) |
| 002 | International, multicentered, immunogenicity, safety, and manufacturing consistency study of GARDASIL®9 | All subjects received GARDASIL®9<br>N=3066<br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL | Females: 2405<br>Males: 669 | Females:<br>11.6 years<br>(9 to 15 years)<br>Males:<br>11.7 years<br>(9 to 15 years)<br>Females:<br>21.3 years<br>(16 to 26 years) |
| 003 | Open-label, international, multicenter, immunogenicity and tolerability of GARDASIL®9 | All subjects received GARDASIL®9<br>N=2515<br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL | Females: 1101<br>Males: 1419 (HM: 1106; MSM: 313) | Females:<br>21.3 years<br>(16 to 26 years)<br>Males (HM and MSM):<br>21.1 years<br>(16 to 26 years)<br>20.8 years (HM)<br>(16 to 26 years)<br>22.2 years (MSM)<br>(16 to 26 years) |

**Table 5: Summary of patient demographics for clinical trials in HPV Disease Efficacy, Immunogenicity, and Safety**

| Study # | Trial design | Vaccination Groups and Number of Subjects who Received at Least 1 Injection of the Correct Clinical Material (N) | Gender: Number of Randomized (N=number) | Mean age (Range) |
|---|---|---|---|---|
| 005 | Open-label, randomized, immunogenicity and safety study of GARDASIL®9 given concomitantly with Menactra* and Adacel* | All subjects received GARDASIL®9<br>(N=1237)<br><br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL of GARDASIL®9 | Females: 620<br>Males: 621 | Females:<br>12.1 years<br>(11 to 15 years)<br>Males:<br>12.2 years<br>(11 to 15 years) |
| 006 | Randomized, placebo-controlled, double-blind safety and immunogenicity study of GARDASIL®9 in prior GARDASIL® recipients | GARDASIL®9<br>(N=615)<br>Placebo<br>(N=306)<br><br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL | Females: 924 | Females:<br>19.0 years<br>(12 to 26 years) |
| 007 | Open-label, randomized, immunogenicity and safety study of GARDASIL®9 given concomitantly with Repevax* | All subjects received GARDASIL®9<br>N=1053<br><br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL of GARDASIL®9 | Females: 528<br>Males: 526 | Females:<br>12.4 years<br>(11 to 15 years)<br>Males:<br>12.4 years<br>(11 to 15 years) |
| 009 /GDS01C | Randomized, GARDASIL®-controlled, double-blind immunogenicity and safety study of GARDASIL®9 | GARDASIL®9<br>(N=300)<br>GARDASIL®<br>(N=300)<br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL | Females: 600 | Females:<br>12.6 years<br>(9 to 15 years) |
| 010 | Open label, randomized, safety and immunogenicity of GARDASIL®9 (2-dose versus 3 dose) | All subjects received GARDASIL®9<br><br>N=1518<br><br>Intramuscular injection<br>3 doses of 0.5 mL of GARDASIL®9<br>2 doses of 0.5 mL of GARDASIL®9 | Females: 1067<br><br>Males: 451 | Females:<br><br>11.4 years<br>(9 to 14 years)<br><br>21.0 years<br>(16 to 26 years)<br><br>Males:<br>11.5<br>(9 to 14 years) |

HM = heterosexual men; MSM = men who have sex with men

**Study results**
GARDASIL®9 includes the same four HPV types contained in GARDASIL ® (HPV 6, 11, 16, 18) and five additional HPV types (31, 33, 45, 52, and 58).

**Efficacy Data for GARDASIL®**
GARDASIL® was licensed in Canada in 2006. Efficacy was assessed in 6 AAHS-controlled, double-blind, randomized Phase II and III clinical studies evaluating 28,413 individuals (20,541 girls and women 16 through 26 years of age, 4,055 boys and men 16 through 26 years of age, and 3817 women 24 through 45 years of age).

GARDASIL® was efficacious in reducing the incidence of CIN (any grade including CIN 2/3); AIS; genital warts; VIN (any grade); and VaIN (any grade) related to vaccine HPV types 6, 11, 16, or 18 in those girls and women who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 6). In addition, girls and women who were already infected with 1 or more vaccine-related HPV types prior to vaccination appears to be protected from precancerous cervical lesions and external genital lesions caused by the other vaccine HPV types. Individuals who had prior infection that had been resolved before vaccination (PCR negative and seropositive at baseline) appears to be protected from reinfection or recurrence of infection leading to clinical disease with the same HPV type. There was no evidence of protection from disease caused by vaccine HPV types for which individuals were PCR positive and seropositive at baseline.

GARDASIL® was efficacious in reducing the incidence of genital warts related to vaccine HPV types 6 and 11 in boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline. Efficacy against penile/perineal/perianal intraepithelial neoplasia (PIN) grades 1/2/3 or penile/perineal/perianal cancer was not demonstrated as the number of cases was too limited to reach statistical significance (Table 6). GARDASIL® was efficacious in reducing the incidence of anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1 (both condyloma and non-acuminate), 2, and 3 related to vaccine HPV types 6, 11, 16, and 18 in boys and men who were PCR negative and seronegative at baseline (Table 6).

**Table 6: Analysis of Efficacy of GARDASIL® in the PPE* Population of 16- through 26-Year-Old Subjects for Vaccine HPV Types**

| Disease Endpoints | GARDASIL® | | AAHS Control | | % Efficacy (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | N | Number of cases | N | Number of cases | |
| **16- Through 26-Year-Old Girls and Women†** | | | | | |
| **HPV 16- or 18-related CIN 2/3 or AIS** | 8493 | 2 | 8464 | 112 | 98.2 (93.5, 99.8) |
| **HPV 16- or 18-related VIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 10 | 100.0 (55.5, 100.0) |
| **HPV 16- or 18-related VaIN 2/3** | 7772 | 0 | 7744 | 9 | 100.0 (49.5, 100.0) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related CIN (CIN 1, CIN 2/3) or AIS** | 7864 | 9 | 7865 | 225 | 96.0 (92.3, 98.2) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Genital Warts** | 7900 | 2 | 7902 | 193 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **HPV 6- and 11-related Genital Warts** | 6932 | 2 | 6856 | 189 | 99.0 (96.2, 99.9) |
| **16- Through 26-Year-Old Boys and Men** | | | | | |
| **External Genital Lesions HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related** | | | | | |
| **External Genital Lesions** | 1394 | 3 | 1404 | 32 | 90.6 (70.1, 98.2) |
| **Condyloma** | 1394 | 3 | 1404 | 28 | 89.3 (65.3, 97.9) |
| **PIN 1/2/3** | 1394 | 0 | 1404 | 4 | 100.0 (-52.1, 100.0) |
| **HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Endpoint** | | | | | |
| **AIN 1/2/3** | 194 | 5 | 208 | 24 | 77.5 (39.6, 93.3) |
| **AIN 2/3** | 194 | 3 | 208 | 13 | 74.9 (8.8, 95.4) |
| **AIN 1** | 194 | 4 | 208 | 16 | 73.0 (16.3, 93.4) |

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).
†Analyses of the combined trials were prospectively planned and included the use of similar study entry criteria.
N=Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7
CI=Confidence Interval
Note 1: Point estimates and confidence intervals are adjusted for person-time of follow-up.
Note 2: The first analysis in the table (i.e., HPV 16- or 18-related CIN 2/3, AIS or worse) was the primary endpoint of the vaccine development plan.
Note 3: Table 6 does not include cases due to non-vaccine HPV types.
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate

Prophylactic efficacy against overall persistent infection or disease in an extension study, that included data through Month 60, was 95.8% (95% CI: 83.8%, 99.5%). In the group that received GARDASIL®, no cases due to waning immunity were observed.

In the long-term extension registry study for 16-23 year old women vaccinated with GARDASIL® in the base study (n=6082), a subset of subjects (n= 2650) is currently being followed-up for effectiveness for 14 years after GARDASIL® vaccination. In the PPE population (n= 1,902), no cases of HPV diseases (HPV types 6/11/16/18 related CIN [any grade], AIS, cervical cancer, vulvar cancer or vaginal cancer) were observed in the interim analysis with a median follow-up time of 6.7 years post-dose 1 (with a range of 2.8 to 8.4 years).

A minimum anti-HPV level that provides protection against HPV infection and disease has not been defined. Also, immune responses to vaccines are typically lower in older individuals

compared to younger individuals. Therefore, to confirm the utility of GARDASIL® to prevent cervical, vulvar, and vaginal cancers and related diseases caused by the types targeted by the vaccine in individuals up to and including age 45 years, an efficacy study was conducted.

GARDASIL® was highly efficacious in reducing the combined incidence of persistent infection; CIN (any grade); and external genital lesions (EGL) caused by HPV types 6, 11, 16, and 18, which was primarily driven by prevention of persistent infection (Table 7). The primary analyses of efficacy, with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18, were conducted in the per-protocol efficacy (PPE) population. Efficacy was measured starting after the Month 7 visit (Table 7).

**Table 7: Analysis of Efficacy of GARDASIL® in the PPE* Population of 24- Through 45-Year-Old Women for Vaccine HPV Types**

| Endpoint | | GARDASIL® | | AAHS Control | | % Efficacy (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Number of cases | N | Number of cases | |
| HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related Persistent Infection, CIN (any grade), or EGL | | 1601 | 10** | 1599 | 86 | 88.7 (78.1, 94.8) |
| HPV 6-, 11-, 16-, or 18-related | Persistent Infection | 1581 | 9 | 1586 | 85 | 89.6 (79.3, 95.4) |
| | CIN 1 | 1581 | 0 | 1584 | 15 | 100.0 (72.1, 100.0) |
| | CIN 2/3 or AIS | 1581 | 1 | 1584 | 6 | 83.3 (-37.6, 99.6) |
| | Condyloma | 1600 | 0 | 1599 | 7 | 100.0 (30.8, 100.0) |
| | VIN 1 or VaIN 1 | 1600 | 0 | 1599 | 1 | 100.0 (-3796.0, 100.0) |
| | VIN 2/3 or VaIN 2/3 | 1600 | 0 | 1599 | 0 | not applicable |
| HPV 16- or 18-related Persistent Infection, CIN (any grade), or EGL | | 1587 | 8** | 1571 | 51 | 84.7 (67.5, 93.7) |

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (month 7).
**There was 1 case of CIN 2 (HPV 16 and HPV 51 identified) in the PPE group. The CIN 2 case was positive for HPV types 16 and 51 at a Month 18 biopsy. The remaining 9 cases in the PPE group were persistent infection endpoints.
N = Number of individuals with at least 1 follow-up visit after Month 7.
CI = Confidence Interval.
AAHS Control = Amorphous Aluminum Hydroxyphosphate Sulfate.

## Clinical Trials for GARDASIL®9

Efficacy and/or immunogenicity of the three-dose regimen of GARDASIL®9 were assessed in seven clinical studies. Clinical studies evaluating the efficacy of GARDASIL®9 against placebo were not acceptable because HPV vaccination represents the standard of care for protection against HPV infection and disease in many countries. Therefore, the pivotal clinical study (Protocol 001) evaluated the efficacy of GARDASIL®9 to prevent HPV-related cervical, vulvar, and vaginal disease using GARDASIL® as a comparator.

Efficacy against HPV Types 6, 11, 16, and 18 was primarily assessed using a bridging strategy that demonstrated comparable immunogenicity (as measured by Geometric Mean Titers [GMT]) of GARDASIL®9 compared with GARDASIL® (Protocol 001, 002, and 009).

The analysis of efficacy for GARDASIL®9 was evaluated in the per-protocol efficacy population (PPE) of 16- through 26-year-old girls and women, who were naïve to the relevant HPV type(s)

prior to dose one and through 1 month Postdose 3 (Month 7). Overall, approximately 52% of subjects were negative to all vaccine HPV types by both PCR and serology at Day 1.

The primary analysis of efficacy against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 is based on a combined endpoint of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) 2, CIN 3, Adenocarcinoma *in situ* (AIS), invasive cervical carcinoma, Vulvar Intraepithelial Neoplasia (VIN) 2/3, Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN) 2/3, vulvar cancer, or vaginal cancer. Other endpoints evaluated cervical, vulvar and vaginal disease of any grade, persistent infection, cytological abnormalities and invasive procedures. For all endpoints, the efficacy against the HPV Types in GARDASIL®9 (31, 33, 45, 52, and 58) was evaluated compared to GARDASIL®.

The efficacy is further extended to 9- through 15-year-old girls and boys and to 16- through 26-year-old boys and men, for all endpoints studied, using immunological bridging. The immunogenicity bridging analyses were performed in the per-protocol immunogenicity population consisting of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, met pre-defined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve [PCR negative (in girls and women 16 through 26 years of age; Protocols 001 and 002) and seronegative (Protocols 001, 002, 003, 005, 007 and 009)] to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 Month 7.

P001 evaluated immunogenicity of GARDASIL®9 and efficacy to prevent infection and disease caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in 16- through 26-year-old girls and women. P002 evaluated immunogenicity of GARDASIL®9 in girls and boys 9 through 15 years of age and women 16 through 26 years of age. P009 evaluated immunogenicity of GARDASIL®9 compared with GARDASIL® in girls 9 through 15 years of age. Protocol 003 evaluated immunogenicity of GARDASIL®9 in boys and men 16 through 26 years of age and in girls and women 16 through 26 years of age (1,103 Heterosexual Men [HM]; 313 Men Who Have Sex with Men [MSM]; and 1,099 women receiving GARDASIL®9). P006 evaluated administration of GARDASIL®9 to girls and women 12 through 26 years of age previously vaccinated with GARDASIL®. P005 and P007 evaluated GARDASIL®9 concomitantly administered with Menactra* and Adacel*; or Repevax*, respectively, in girls and boys 11 through 15 years of age. Together, these seven clinical trials evaluated 15,875 individuals who received GARDASIL®9 (9,152 girls and women 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 21.7 years; 3,498 girls 9 through 15 years of age at enrollment with a mean age of 12.0 years; 1,416 boys and men 16 through 26 years of age at enrollment with a mean age of 21.1 years; and 1,809 boys 9 through 15 years of age at enrollment with a mean age of 12.1 years. The race distribution of the 16- through 26-year-old girls and women in the clinical trials was as follows: 56.2% White; 25.4% Other; 14.7% Asian; and 3.7% Black. The race distribution of the 9- through 15-year-old girls in the clinical trials was as follows: 63.2% White; 16.2% Other; 14.6% Asian; and 5.9% Black. The race distribution of the 9- through 15-year-old boys in the clinical trials was as follows: 57.2% White; 24.0% Other; 14.6% Asian; and 4.1% Black. In Protocol 003, the race distribution was as follows: 16- through 26-year-old boys and men: 61.9% White; 22.7% Other; 9.8% Asian; and 5.5% Black; 16-through 26-year-old girls and women: 60.4% White; 23.7% Other; 10.0% Asian; and 5.9% Black.

One clinical trial (Protocol 010) assessed the two dose regimen of GARDASIL®9. Protocol 010 evaluated the immunogenicity of 2 doses of GARDASIL® 9 in girls and boys 9 through 14 years of age and 3 doses of GARDASIL®9 in girls 9 through 14 years of age and women 16 through 26 years of age; (N=1,518; 753 girls; 451 boys and 314 women). The mean age for the girls and boys 9 through 14 years of age was 11.5 years; the mean age for girls and women 16 through 26 years of age was 21.0 years.

**Prophylactic Efficacy – HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 in Girls and Women 16 through 26 Years of Age**

Studies Supporting the Efficacy of GARDASIL®9 Against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58

The efficacy of GARDASIL®9 in 16- through 26- year-old women was assessed in an active comparator-controlled, double-blind, randomized clinical study (Protocol 001) that included a total of 14,204 women (GARDASIL®9 = 7,099; GARDASIL® = 7,105), who were enrolled and vaccinated without pre-screening for the presence of HPV infection. Subjects were followed up with a median duration of follow-up of 40 months post-dose 3 (range 0 to 64 months) after the last vaccination.

The primary efficacy was based on evaluation of a composite clinical endpoint of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related cervical cancer, vulvar cancer, vaginal cancer, CIN 2/3 or AIS, VIN 2/3, and VaIN 2/3. The efficacy is further supported by evaluation of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related CIN 1, vulvar and vaginal disease of any grade, and persistent infection. In addition, the study also evaluated the impact of GARDASIL®9 on the rates of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related abnormal Pap tests, cervical and external genital procedures (i.e., biopsies) and cervical definitive therapy procedures.

Efficacy was evaluated in the PPE population of 16- through 26-year-old women, who were naïve to the relevant HPV type(s) prior to dose one and through Month 7. Efficacy was measured starting after the Month 7 visit. GARDASIL®9 was efficacious in preventing HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related persistent infection and disease (Table 8). GARDASIL®9 also reduced the incidence of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related Pap test abnormalities, cervical procedures (i.e., biopsies), and cervical definitive therapy procedures (including loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or conization). See Table 8.

**Table 8: Analysis of Efficacy of GARDASIL®9 Against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE* Population 16- through 26-Year-old Women**

| Disease Endpoint | GARDASIL®9 N†=7099 | | GARDASIL® N†=7105 | | %Efficacy (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | n‡ | Number of cases | n‡ | Number of cases | |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer** | 6016 | 1 | 6017 | 30 | 96.7Þ (80.9, 99.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 1** | 5948 | 1 | 5943 | 69 | 98.6 (92.4, 99.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS** | 5948 | 1 | 5943 | 27 | 96.3 (79.5, 99.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Vulvar or Vaginal Disease** | 6009 | 1 | 6012 | 16 | 93.8 (61.5, 99.7) |

| Table 8: Analysis of Efficacy of GARDASIL®9 Against HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE* Population 16- through 26-Year-old Women | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **Disease Endpoint** | **GARDASIL®9 N†=7099** | | **GARDASIL® N†=7105** | | **%Efficacy (95% CI)** |
| | **n‡** | **Number of cases** | **n‡** | **Number of cases** | |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months§** | 5939 | 35 | 5953 | 810 | 96.0 (94.4, 97.2) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months¶** | 5939 | 21 | 5953 | 544 | 96.3 (94.4, 97.7) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap# Abnormality** | 5881 | 35 | 5882 | 462 | 92.6 (89.7, 94.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Biopsy** | 6016 | 7 | 6017 | 222 | 96.9 (93.6, 98.6) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Definitive Therapy** | 6012 | 4 | 6014 | 32 | 87.5 (65.7, 96.0) |

*The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1 who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) and through 1 month postdose 3 (Month 7). The data are from Protocol 001.
†N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection
‡Number of individuals contributing to the analysis
§Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits 6 months (±1 month visit windows) apart
¶Persistent infection detected in samples from three or more consecutive visits 6 months (±1 month visit windows) apart
#Papanicolaou test
Þp-value<0.0001
CI=Confidence Interval
ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance
HR=High Risk

At the end of study, efficacy analyses were conducted in the efficacy substudy cohort with a median follow-up time of 3.5 years post-dose 3 (with a range of 0.0 to 5.6 years). For the HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer, there was 1 case in the GARDASIL®9 group and 38 cases in the GARDASIL® group representing an efficacy of 97.4%. With respect to 12 month persistent infection, there were 23 cases in the GARDASIL®9 group and 657 cases in the GARDASIL® group representing an efficacy of 96.7%. There were 37 cases in the GARDASIL®9 group and 506 cases in the GARDASIL® group of HPV31-, 33-, 45-, 52- and 58-related Pap test abnormalities representing an efficacy of 92.9%. There were 4 cases in the GARDASIL®9 group and 41 cases in the GARDASIL® group of HPV 31-, 33-, 45-, 52- and 58-related cervical definitive therapy representing an efficacy of 90.2%.

## Immunogenicity

Assays to Measure Immune Response
The minimum anti-HPV titer that confers protective efficacy has not been determined.

Because there were few disease cases in individuals naïve (PCR negative and seronegative) to vaccine HPV types at baseline in the group that received GARDASIL®9 it has not been possible

to establish minimum antibody levels that protect against clinical disease caused by vaccine HPV types.

Type-specific immunoassays with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralizing epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate.

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titer (GMT).

In these studies, seropositive is defined as anti-HPV titer greater than or equal to the pre-specified serostatus cutoff for a given HPV type. Seronegative is defined as anti-HPV titer less than the pre-specified serostatus cutoff for a given HPV type (Table 9). The serostatus cutoff is the antibody titer level above the assay's lower limit of quantification that reliably distinguishes sera samples classified by clinical likelihood of HPV infection and positive or negative status by previous versions of Competitive Luminex Immunoassay (cLIA).

**Table 9: Competitive Luminex Immunoassay (cLIA) Limits of Quantification and Serostatus Cutoffs for GARDASIL®9 HPV Types**

| HPV Type | cLIA Lower Limit of Quantification (mMU*/mL) | cLIA Serostatus Cutoff (mMU*/mL) |
|---|---|---|
| HPV 6 | 16 | 30 |
| HPV 11 | 6 | 16 |
| HPV 16 | 12 | 20 |
| HPV 18 | 8 | 24 |
| HPV 31 | 4 | 10 |
| HPV 33 | 4 | 8 |
| HPV 45 | 3 | 8 |
| HPV 52 | 3 | 8 |
| HPV 58 | 4 | 8 |

*mMU=milli-Merck Units

Studies Supporting the Efficacy of GARDASIL®9 Against HPV Types 6, 11, 16, 18

GARDASIL®9 efficacy against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related infection and disease was inferred from comparative studies to the quadrivalent (Types 6, 11, 16 18) vaccine, GARDASIL®, in which GARDASIL®9 elicited immune responses as measured by GMT. These studies were designed to evaluate immunologic non-inferiority of GARDASIL®9 to GARDASIL®. Therefore, the efficacy findings from the pivotal clinical studies for GARDASIL® against HPV Type 6-, 11-, 16-, and 18-related disease were extended to GARDASIL®9 by demonstrating that the immune responses elicited by GARDASIL®9 were non-inferior to the immune responses elicited by GARDASIL®.

Comparison of GARDASIL®9 with GARDASIL® immunogenicity with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in a population of 16- through 26-year-old women from Protocol 001 (N=13,587) and 9- through 15-year-old girls from Protocol 009 (N=600). The primary analyses were conducted in the per-protocol population.

A statistical analysis of non-inferiority was performed base on Month 7 comparing cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs between individuals administered GARDASIL®9 and individuals administered GARDASIL®. Immune responses, measured by GMT, for GARDASIL®9 were non-inferior to immune responses for GARDASIL® (Tables 10 and 11). Therefore, efficacy for GARDASIL®9 against persistent infection and disease related to HPV Types 6, 11, 16, or 18 can be inferred to be comparable to that of GARDASIL®.

**Table 10: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL®9 and GARDASIL® for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI* Population of 9- through 15-Year-Old Girls**

| 9- through15-year-old girls | GARDASIL®9 | | | GARDASIL® | | | GARDASIL®9/ GARDASIL® | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | GMT Ratio | (95% CI)# |
| **Anti-HPV 6** | 300 (273) | 100 (98.7, 100) | 1679.4 (1518.9, 1856.9) | 300 (261) | 100 (98.6, 100) | 1565.9 (1412.2, 1736.3) | 1.07 | (0.93, 1.23) |
| **Anti-HPV 11** | 300 (273) | 100 (98.7, 100) | 1315.6 (1183.8, 1462.0) | 300 (261) | 100 (98.6, 100) | 1417.3 (1274.2, 1576.5) | 0.93 | (0.80, 1.08) |
| **Anti-HPV 16** | 300 (276) | 100 (98.7, 100) | 6739.5 (6134.5, 7404.1) | 300 (270) | 100 (98.6, 100) | 6887.4 (6220.8, 7625.5) | 0.97 | (0.85, 1.11) |
| **Anti-HPV 18** | 300 (276) | 100 (98.7, 100) | 1956.6 (1737.3, 2203.7) | 300 (269) | 100 (98.6, 100) | 1795.6 (1567.2, 2057.3) | 1.08 | (0.91, 1.29) |

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1. The data for 9- through 15-year-old girls are from Protocol 009.
†N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection
‡Number of individuals contributing to the analysis
§mMU=milli-Merck units
#Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
CI=Confidence Interval
GMT=Geometric Mean Titers
cLIA= Competitive Luminex Immunoassay

**Table 11: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL®9 and GARDASIL® for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI* Population of 16- through 26-Year-Old Girls and Women**

| 16- through 26-year-old girls and women | GARDASIL®9 | | | GARDASIL® | | | GARDASIL®9/ GARDASIL® | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | GMT Ratio | (95% CI)# |
| **Anti-HPV 6** | 6792 (3993) | 99.8 (99.6, 99.9) | 893.1 (871.7, 915.1) | 6795 (3975) | 99.8 (99.7, 99.9) | 875.2 (854.2, 896.8) | 1.02 | (0.99, 1.06) |
| **Anti-HPV 11** | 6792 (3995) | 100 (99.9, 100) | 666.3 (649.6, 683.4) | 6795 (3982) | 99.9 (99.8, 100) | 830.0 (809.2, 851.4) | 0.80 | (0.77, 0.83) |
| **Anti-HPV 16** | 6792 (4032) | 100 (99.9, 100) | 3131.1 (3057.1, 3206.9) | 6795 (4062) | 100 (99.8, 100) | 3156.6 (3082.3, 3232.7) | 0.99 | (0.96, 1.03) |
| **Anti-HPV 18** | 6792 (4539) | 99.8 (99.7, 99.9) | 804.6 (782.7, 827.1) | 6795 (4541) | 99.7 (99.5, 99.8) | 678.7 (660.2, 697.7) | 1.19 | (1.14, 1.23) |

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative [among 16- through 26-year-old girls and women] and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1 and were PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month Postdose 3 (Month 7). The data for 16- through 26- year-old girls and women are from Protocol 001.
†N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection
‡Number of individuals contributing to the analysis
§mMU=milli-Merck units
#Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67

**Table 11: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between GARDASIL®9 and GARDASIL® for HPV Types 6, 11, 16, and 18 in the PPI* Population of 16- through 26-Year-Old Girls and Women**

| 16- through 26-year-old girls and women | GARDASIL®9 | | | GARDASIL® | | | GARDASIL®9/ GARDASIL® | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | N† (n‡) | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | GMT Ratio | (95% CI)# |
| CI=Confidence Interval<br>GMT=Geometric Mean Titers<br>cLIA= Competitive Luminex Immunoassay | | | | | | | | |

Study Supporting the Effectiveness of GARDASIL®9 against Vaccine HPV Types in 9- through 15-Year-Old Girls and Boys

Effectiveness of GARDASIL®9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 9- through 15-year-old girls and boys was inferred from non-inferiority comparison in Protocol 2 of GMTs following vaccination with GARDASIL®9 among 9- to 15-year-old girls and boys with those among 16- through 26-year-old girls and women. The primary analyses were conducted in the per-protocol population. Anti-HPV GMTs at Month 7 among 9- through 15-year-old girls and boys were non-inferior to anti-HPV GMTs among 16- through 26-year-old girls and women (Table 12).

**Table 12: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between the PPI* Populations of 16- through 26-Year-Old, Girls and Women, 9- through 15-Year-Old Girls, and 9- through 15-Year-Old Boys for All GARDASIL®9 Vaccine HPV Types**

| Population | N† | n‡ | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | GMT Ratio¶ relative to 16-through 26-year-old girls and women (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 517 | 99.8 (98.9,100) | 1715.4 (1595.1, 1844.7) | 1.90 (1.70, 2.14) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 559 | 99.8 (99.0, 100) | 2084.7 (1944.0, 2235.7) | 2.31 (2.07, 2.59) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 328 | 99.7 (98.3, 100) | 900.8 (822.3, 986.9) | 1 |
| **Anti-HPV 11** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 517 | 100 (99.3, 100) | 1295.1 (1204.1, 1393.0) | 1.83 (1.63, 2.06) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 559 | 100 (99.3, 100) | 1487.1 (1386.5, 1595.0) | 2.10 (1.88, 2.36) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 332 | 100 (98.9, 100) | 706.6 (645.2, 773.8) | 1 |
| **Anti-HPV 16** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 529 | 100 (99.3, 100) | 6979.8 (6508.1, 7485.8) | 1.98 (1.77, 2.22) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 569 | 100 (99.4, 100) | 8628.9 (8065.9, 9231.3) | 2.45 (2.19, 2.74) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 329 | 100 (98.9, 100) | 3522.6 (3223.5, 3849.5) | 1 |
| **Anti-HPV 18** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 531 | 99.8 (99.0, 100) | 2153.7 (1980.4, 2342.1) | 2.44 (2.13, 2.80) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 567 | 100 (99.4, 100) | 2822.8 (2602.8, 3061.5) | 3.20 (2.80, 3.65) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 345 | 99.7 (98.4, 100) | 882.7 (795.4, 979.5) | 1 |
| **Anti-HPV 31** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 522 | 100 (99.3, 100) | 1891.6 (1745.7, 2049.7) | 2.51 (2.21, 2.85) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 564 | 100 (99.3, 100) | 2221.2 (2056.1, 2399.5) | 2.95 (2.60, 3.34) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 340 | 99.7 (98.4, 100) | 753.9 (682.5, 832.7) | 1 |
| **Anti-HPV 33** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 534 | 100 (99.3, 100) | 980.4 (911.7, 1054.3) | 2.10 (1.87, 2.36) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 567 | 100 (99.4, 100) | 1198.7 (1117.1, 1286.2) | 2.57 (2.29, 2.88) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 354 | 99.7 (98.4, 100) | 466.8 (426.9, 510.3) | 1 |
| **Anti-HPV 45** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 534 | 99.8 (99.0, 100) | 714.4 (651.9, 782.8) | 2.62 (2.27, 3.03) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 570 | 100 (99.4, 100) | 907.0 (830.2, 991.0) | 3.33 (2.89, 3.84) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 368 | 99.5 (98.1, 99.9) | 272.2 (243.8, 303.9) | 1 |
| **Anti-HPV 52** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 533 | 100 (99.3, 100) | 932.9 (864.8, 1006.4) | 2.22 (1.97, 2.51) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 568 | 100 (99.4, 100) | 1037.8 (964.4, 1116.9) | 2.47 (2.19, 2.79) |

**Table 12: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between the PPI* Populations of 16- through 26-Year-Old, Girls and Women, 9- through 15-Year-Old Girls, and 9- through 15-Year-Old Boys for All GARDASIL®9 Vaccine HPV Types**

| Population | N† | n‡ | % Seropositive (95% CI) | GMT (95% CI) mMU§/mL | GMT Ratio¶ relative to 16-through 26-year-old girls and women (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| 16- through 26-year-old women | 468 | 337 | 99.7 (98.4, 100) | 419.6 (381.4, 461.5) | 1 |
| **Anti-HPV 58** | | | | | |
| 9- through 15-year-old girls | 646 | 531 | 100 (99.3, 100) | 1286.7 (1195.7, 1384.6) | 2.18 (1.93, 2.45) |
| 9- through 15-year-old boys | 666 | 566 | 100 (99.4, 100) | 1567.7 (1460.2, 1683.1) | 2.66 (2.37, 2.98) |
| 16- through 26-year-old women | 468 | 332 | 100 (98.9, 100) | 590.5 (538.2, 647.9) | 1 |

*The PPI population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were naïve (PCR negative [among 16- through 26-year-old girls and women] and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58) prior to dose 1 and [among 16- through 26-year-old girls and women] PCR negative to the relevant HPV type(s) through 1 month Postdose 3 (Month 7). The data are from Protocol 002.
†Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection
‡Number of individuals contributing to the analysis
§mMU=milli-Merck Units
¶Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
cLIA=Competitive Luminex Immunoassay
CI=Confidence Interval
GMT=Geometric Mean Titers

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of GARDASIL®9 in 9- through 15-year-old girls and boys is inferred.

Study Supporting the Effectiveness of GARDASIL®9 against Vaccine HPV Types in 16 -through 26-Year-Old Boys and Men

Effectiveness of GARDASIL®9 against persistent infection and disease related to vaccine HPV types in 16- through 26-year-old boys and men was inferred from non-inferiority comparison in Protocol 003 of GMTs following vaccination with GARDASIL®9 among 16- to 26-year-old boys and men with those among 16- through 26-year-old girls and women. The primary analyses were conducted in the per-protocol population. Anti-HPV GMTs at Month 7 among 16- through 26-year-old boys and men (HM) appeared non-inferior to anti-HPV GMTs among 16- through 26-year-old girls and women (Table 13). Anti-HPV GMTs at Month 7 among 16- through 26-year-old MSM (HIV-negative) were lower than in 16- through 26-year-old HM. The GMT fold difference in 16- through 26-year-old MSM relative to the HM was 0.6 to 0.8.

**Table 13: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between the PPI* Populations of 16-through 26-Year-Old Girls and Women and 16- through 26-Year-Old Boys and Men for All GARDASIL®9 Vaccine HPV Types**

| | Comparison Group | | | | Estimated Fold Difference Group A/ Group B (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 16-26 year old males (HM) (Comparison Group A) (N = 1,103) | | 16-26 year old females (Comparison Group B) (N = 1,099) | | |
| Assay (cLIA) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | |
| Anti-HPV 6 | 847 | 782.0 | 708 | 703.9 | 1.11 (1.02, 1.21) |
| Anti-HPV 11 | 851 | 616.7 | 712 | 564.9 | 1.09 (1.00, 1.19) |
| Anti-HPV 16 | 899 | 3,346.0 | 781 | 2,788.3 | 1.20 (1.10, 1.30) |
| Anti-HPV 18 | 906 | 808.2 | 831 | 679.8 | 1.19 (1.08, 1.31) |
| Anti-HPV 31 | 908 | 708.5 | 826 | 570.1 | 1.24 (1.13, 1.37) |

**Table 13: Comparison of Immune Responses (Based on cLIA) Between the PPI* Populations of 16-through 26-Year-Old Girls and Women and 16- through 26-Year-Old Boys and Men for All GARDASIL®9 Vaccine HPV Types**

| | Comparison Group | | | | Estimated Fold Difference Group A/ Group B (95% CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 16-26 year old males (HM) (Comparison Group A) (N = 1,103) | | 16-26 year old females (Comparison Group B) (N = 1,099) | | |
| Assay (cLIA) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | |
| Anti-HPV 33 | 901 | 384.8 | 853 | 322.0 | 1.19 (1.10, 1.30) |
| Anti-HPV 45 | 909 | 235.6 | 871 | 185.7 | 1.27 (1.14, 1.41) |
| Anti-HPV 52 | 907 | 386.8 | 849 | 335.2 | 1.15 (1.05, 1.26) |
| Anti-HPV 58 | 897 | 509.8 | 839 | 409.3 | 1.25 (1.14, 1.36) |

*The PPI population consisted of individuals who, received all 3 vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1. The data are from Protocol 003. ¶Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = 9 valent Competitive Luminex immunoassay.
HM = Heterosexual men.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of GARDASIL®9 in 16- through 26-year-old boys and men is inferred.

Immune Responses to GARDASIL®9 Using a 2-dose Schedule in Individuals 9- through 14 Years of Age

Protocol 010 measured HPV antibody responses to the 9 HPV types after GARDASIL®9 vaccination in the following cohorts: girls and boys 9- through 14 years old receiving 2 doses at a 6 month or 12-month interval (+/- 1 month); girls 9- through 14 years old receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months); and women 16- through 26 years old receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months).

GMTs were non-inferior in girls and boys who received 2 doses of GARDASIL®9 (at either 0, 6 months or 0, 12 months) to GMTs in 16 through 26 year old girls and women who received 3 doses of GARDASIL®9 (at 0, 2, 6 months) for each of the 9 vaccine HPV types. On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of a 2-dose regimen of GARDASIL®9 in 9 through 14 year old girls and boys is inferred. One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9% and 100% of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types (Table 14).

In the same study, in girls and boys 9 through 14 years old, GMTs at one month after the last vaccine dose were numerically lower for some vaccine types after a 2-dose schedule than in girls 9 through 14 years old after a 3-dose schedule (HPV types 18, 31, 45, and 52 after 0, 6 months and HPV type 45 after 0, 12 months; Table 12). The clinical relevance of these findings is unknown.

Duration of protection of a 2-dose schedule of GARDASIL®9 has not been established.

**Table 14. Summary of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI* Population at One Month After the Last Vaccine Dose Among Subjects Who Received 2 Doses† or 3 Doses† of GARDASIL®9**

| Population (Regimen) | N | n | GMT (95% CI) mMU±/mL | GMT Ratio relative to 16- through 26-year-old girls and women (95 % CI) |
|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 6** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 258 | 1657.9 (1479.6, 1857.6) | 2.15 (1.83, 2.53)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 263 | 1557.4 (1391.5, 1743.1) | 2.02 (1.73, 2.36)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 257 | 2678.8 (2390.2, 3002.1) | 3.47 (2.93, 4.11)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 254 | 1496.1 (1334.1, 1677.8) | 1.94 (1.65, 2.29)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 238 | 770.9 (684.8, 867.9) | 1 |
| **Anti-HPV 11** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 258 | 1388.9 (1240.4, 1555.3) | 2.39 (2.03, 2.82)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 264 | 1423.9 (1273.2, 1592.3) | 2.45 (2.09, 2.88)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 257 | 2941.8 (2626.6, 3294.9) | 5.07 (4.32, 5.94)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 254 | 1306.3 (1165.5, 1464.0) | 2.25 (1.90, 2.66)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 238 | 580.5 (516.0, 653.0) | 1 |
| **Anti-HPV 16** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 8004.9 (7160.5, 8948.8) | 2.54 (2.14, 3.00)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 8474.8 (7582.4, 9472.3) | 2.69 (2.29, 3.15)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 264 | 14329.3 (12796.4, 16045.9) | 4.54 (3.84, 5.37)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 269 | 6996.0 (6254.1, 7825.8) | 2.22 (1.89, 2.61)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 249 | 3154.0 (2807.1, 3543.7) | 1 |
| **Anti-HPV 18** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 1872.8 (1651.6, 2123.6) | 2.46 (2.05, 2.96)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 272 | 1860.9 (1641.1, 2110.2) | 2.44 (2.04, 2.92)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 266 | 2810.4 (2474.9, 3191.3) | 3.69 (3.06, 4.45)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 270 | 2049.3 (1806.4, 2324.8) | 2.69 (2.24, 3.24)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 267 | 761.5 (670.8, 864.5) | 1 |
| **Anti-HPV 31** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 1436.3 (1272.1, 1621.8) | 2.51 (2.10, 3.00)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 271 | 1498.2 (1326.5, 1692.0) | 2.62 (2.20, 3.12)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 2117.5 (1873.7, 2393.1) | 3.70 (3.08, 4.45)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 271 | 1748.3 (1548.1, 1974.5) | 3.06 (2.54, 3.67)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 264 | 572.1 (505.8, 647.2) | 1 |
| **Anti-HPV 33** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 273 | 1030.0 (920.4, 1152.7) | 2.96 (2.50, 3.50)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 271 | 1040.0 (928.9, 1164.3) | 2.99 (2.55, 3.50)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 269 | 2197.5 (1961.9, 2461.3) | 6.31 (5.36, 7.43)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 796.4 (712.0, 890.9) | 2.29 (1.95, 2.68)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 279 | 348.1 (311.5, 389.1) | 1 |
| **Anti-HPV 45** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 274 | 357.6 (313.7, 407.6) | 1.67 (1.38, 2.03)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 352.3 (309.0, 401.7) | 1.65 (1.37, 1.99)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 417.7 (365.9, 476.9) | 1.96 (1.61, 2.37)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 661.7 (580.6, 754.1) | 3.10 (2.54, 3.77)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 280 | 213.6 (187.7, 243.2) | 1 |
| **Anti-HPV 52** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 272 | 581.1 (521.9, 647.1) | 1.60 (1.36, 1.87)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 273 | 640.4 (575.2, 713.0) | 1.76 (1.51, 2.05)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 268 | 1123.4 (1008.1, 1251.9) | 3.08 (2.64, 3.61)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 275 | 909.9 (817.6, 1012.5) | 2.50 (2.12, 2.95)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 271 | 364.2 (327.0, 405.6) | 1 |

**Table 14. Summary of Anti-HPV cLIA Geometric Mean Titers in the PPI* Population at One Month After the Last Vaccine Dose Among Subjects Who Received 2 Doses† or 3 Doses† of GARDASIL®9**

| Population (Regimen) | N | n | GMT (95% CI) mMU±/mL | GMT Ratio relative to 16- through 26-year-old girls and women (95 % CI) |
|---|---|---|---|---|
| **Anti-HPV 58** | | | | |
| 9- to 14-year-old girls (0, 6)† | 301 | 270 | 1251.2 (1119.6, 1398.4) | 2.55 (2.15, 3.01)§ |
| 9- to 14-year-old boys (0, 6)† | 301 | 270 | 1325.7 (1186.2, 1481.6) | 2.70 (2.30, 3.16)§ |
| 9- to 14-year-old girls and boys (0, 12)† | 300 | 265 | 2444.6 (2185.2, 2734.9) | 4.98 (4.23, 5.86)§ |
| 9- to 14-year-old girls (0, 2, 6)† | 300 | 273 | 1229.3 (1100.7, 1,373.0) | 2.50 (2.11, 2.97)¶ |
| 16- to 26-year-old women (0, 2, 6)† | 314 | 261 | 491.1 (438.6, 549.8) | 1 |

*The PPI population consisted of individuals who received all assigned vaccinations within pre-defined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the last vaccination dose and blood collection for immunogenicity assessment, and were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1.
†2-dose regimen (0, 6): vaccination at Day 1 and Month 6; 2-dose regimen (0, 12): vaccination at Day 1 and Month 12; 3-dose regimen (0, 2, 6): vaccination at Day 1, Month 2, and Month 6. The data are from Study 8 (NCT01984697).
±mMU=milli-Merck Units.
§Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67
¶Exploratory analysis; criterion for non-inferiority was not pre-specified
N = Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of individuals contributing to the analysis.
CI=confidence interval
cLIA=competitive Luminex immunoassay
GMT=Geometric Mean Titer

Variation in Dosing Regimen in 16- through 26-Year-Old Women

All individuals evaluated for efficacy in the PPE population of Study 1 received all 3 vaccinations within a 1-year period, regardless of the time interval between doses. An analysis of immune response data suggests that flexibility of ±1 month for Dose 2 (i.e., Month 1 to Month 3 in the vaccination regimen) and flexibility of ±2 months for Dose 3 (i.e., Month 4 to Month 8 in the vaccination regimen) do not substantially impact the immune responses to GARDASIL®9 (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Persistence of Immune Response to GARDASIL®9

The persistence of antibody response following a complete schedule of vaccination with GARDASIL®9 was studied in two Protocols, Protocol 001 and Protocol 002. In both studies, Anti-HPV cLIA GMTs were highest at 1 month postdose 3 (Month 7) and decreased by approximately 70% at Month 12. In 16-26 year-old girls and women (Protocol 001), at Month 42, GMTs were approximately 10-20% of Month 7 GMTs and 78-98% of subjects were seropositive for each of the 9 vaccine HPV types. In 9-15 year-old boys and girls (Protocol 002), at Month 36, GMTs were approximately 10-20% of Month 7 GMTs and 93-99% of subjects were seropositive for each of the 9 vaccine HPV types.

Administration of GARDASIL®9 to Individuals Previously Vaccinated with GARDASIL®

Protocol 006 evaluated administration of GARDASIL®9 to girls and women 12 through 26 years of age previously vaccinated with GARDASIL® (N=921; 615 receiving GARDASIL®9 and 306 receiving placebo). Prior to enrollment in the study, over 99% of subjects had received 3 injections of GARDASIL® within a one year period. The time interval between the last injection of GARDASIL® and the first injection of GARDASIL®9 ranged from approximately 12 to 36 months.

Seropositivity to HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in the per protocol population ranged from 98.3 to 100% by Month 7 in individuals who received GARDASIL®9. The GMTs to HPV Types 31, 33, 45, 52 and 58 were lower than in the population who had not previously received GARDASIL® in Protocols 001, 002, 005, 007 and 009. Efficacy of GARDASIL®9 in preventing infection and disease related to HPV Types 31, 33, 45, 52, and 58 in individuals previously vaccinated with GARDASIL® has not been assessed.

**Studies with Menactra* [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel* [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]**

In Protocol 005, the safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL®9 with Menactra* [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine] and Adacel* [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in 1,237 boys and girls 11 through 15 years of age at enrollment. The race distribution of the study subjects was as follows: 47.4% White; 35.0% Multiracial; 9.6% American Indian or Alaska Native; 6.4% Black; 1.1% Asian; and 0.6% Native Hawaiian or Other Pacific Islander.

One group received GARDASIL®9 in one limb and both Menactra* and Adacel*, as separate injections, in the opposite limb concomitantly on Day 1 (n = 619). The second group received the first dose of GARDASIL®9 on Day 1 in one limb then Menactra* and Adacel*, as separate injections, at Month 1 in the opposite limb (n = 618). Subjects in both vaccination groups received the second dose of GARDASIL®9 at Month 2 and the third dose at Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series (1 dose for Menactra* and Adacel* and 3 doses for GARDASIL®9).

Concomitant administration of GARDASIL®9 with Menactra* and Adacel* did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL®9 was given concomitantly with Menactra* and Adacel* or separately.

**Repevax* [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap-IPV)]**

In Protocol 007, the safety and immunogenicity of co-administration of GARDASIL®9 with Repevax* [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap-IPV)] (same visit, injections at separate sites) were evaluated in a study of 1053 boys and girls 11 through 15 years of age at enrollment.

One group received GARDASIL®9 in one limb and Repevax* in the opposite limb concomitantly on Day 1 (n = 525). The second group received the first dose of GARDASIL®9 on Day 1 in one limb then Repevax* at Month 1 in the opposite limb (n = 528). Subjects in both vaccination groups received the second dose of GARDASIL®9 at Month 2 and the third dose at Month 6. Immunogenicity was assessed for all vaccines 1 month post completion of the vaccination series (1 dose for Repevax* and 3 doses for GARDASIL®9).

Concomitant administration of GARDASIL®9 with Repevax* did not interfere with the antibody response to any of the vaccine antigens when GARDASIL®9 was given concomitantly with Repevax* or separately.

## TOXICOLOGY

### Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

GARDASIL®9 has not been evaluated for the potential to cause carcinogenicity or genotoxicity.

### Reproduction

GARDASIL®9 administered to female rats at a dose approximately 240 times the human dose (mg/kg basis) had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/fetal survival.

### Development

GARDASIL®9 administered to female rats at a dose approximately 160 times the human dose (mg/kg basis) had no effects on development, behavior, reproductive performance or fertility of the offspring.

An evaluation of the effect of GARDASIL®9 on embryo-fetal, pre- and postweaning development was conducted in studies using rats. No adverse effects on mating, fertility, pregnancy, parturition, lactation, embryo-fetal or pre- and postweaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or other evidence of teratogenesis noted. In addition, there were no treatment-related effects on developmental signs, behavior, reproductive performance, or fertility of the offspring. GARDASIL®9 induced a specific antibody response against HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 in pregnant rats following one or multiple intramuscular injections. Antibodies against all 9 HPV types were transferred to the offspring during the period of gestation and lactation.

### Repeat Dose Toxicity and Local Tolerance

A repeat dose toxicity study has been performed in rats at a dose approximately 250 times the human dose (mg/kg basis) and revealed no special hazards to humans.

## REFERENCES


1. Money DM, Roy M. Preamble – HPV Guidelines Committee Chairs: JOGC 2007;29(8):S3.
2. Braaten KP, Laufer MR. Human Papillomavirus (HPV), HPV-Related Disease, and the HPV Vaccine. Reviews Obst & Gynecol 2008;1(1):2-10.
3. De sanjose S, Alemany A, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide Human Papillomavirus Genotypes Attribution in over 2000 Cases of intraepithelial and Invasive Lesions of the Vulva. Eur J Cancer 2013;49:3450-67.
4. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quiros b, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. Large Contribution of Human Papillomavirus in Vaginal Neoplastic Lesions: A Worldwide Study in 597 Samples. Eur J Cancer 2014;50: 2846-54.
5. Nicols AC, Palma DA, Dhaliwal SS, Tan S, Theuer J, Chow W, et al. The Epidemic of Human Papillomavirus and oropharyngeal Cancer in a Canadian Population. Curr Oncol. 2013;20(4):212-9.
6. Ouhoummane N, Steben M, Coutlée F, Vuong T, Forest P, Rodier C, et al. Squamous anal cancer: Patient characteristics and HPV Type Distribution. Cancer Epidemiol 2013;37:807-12.
7. Cervical Cancer Screening in Canada - Monitoring Program Performance 2006–2008. Canadian Partnership Against Cancer, 2011.
8. Cervical Cancer Screening in Canada: 1998 Surveillance Report. Public Health Agency of Canada, 1998.
9. Coutlée F, Ratnam S, Ramanakumar AV, Insinga RR, Bentley J, Escott N, et al. Distribution of Human Papillomavirus Genotypes in Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer in Canada. J Med Virol 2011;83;1034-41.
10. De Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human Papillomavirus Genotype Attribution in Invasive Cervical Cancer: A Retrospective Cross-Sectional Worldwide Study. Lancet Oncol 2010;11:1048-56.
11. Alemany l, de Sanjose S, Tous S, Quint W, Vallejos C, Shin HR, et al. Time Trends of Human Papillomavirus Types in Invasive Cervical Cancer, From 1040-2007. Int J Cancer 2013;135:88-95.
12. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and related Diseases. Vaccine 2013;S31:H1-31.
13. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential Impact of a nine-Valent vaccine in Human Papillomavirus Related Cervical Disease. Infect Dis & Cancer 2012;7(38):1-13.
14. Drolet M, Brisson M, Maunsell E, Franco EL, Coutléee F, Ferenczy A, et al. The Impact of anogenital Warts on Health-Related Quality of Life: a 6-Month Prospective Study. Sex Trans Dis 2011;38(10);949-56.

15. Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, et al. Global Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases. Vaccine 2012;30(S5):F12-23.

16. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. Human Papillomavirus and Diseases of the Upper Airway: Head and Neck Cancer and Respiratory Papillomatosis. Vaccine 2012;30(S5):F34–54.

17. Joura E, Giuliano A, Iversen OE, et al. 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372(8):711–723.

**PART III: CONSUMER INFORMATION**

# GARDASIL®9

[Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant]

This leaflet is part III of a three-part "Product Monograph" published when GARDASIL®9 was approved for sale in Canada and is designed specifically for Consumers. This leaflet is a summary and will not tell you everything about GARDASIL®9. Contact your doctor or pharmacist if you have any questions about the vaccine.

## ABOUT THIS VACCINE

**What the vaccine is used for:**
GARDASIL®9 is a vaccine (injection/shot) that helps protect against some diseases caused by some types of Human Papillomavirus (HPV). GARDASIL®9 contains the same 4 HPV types (6, 11, 16, 18) as in GARDASIL® with 5 additional HPV types (31, 33, 45, 52, 58).

**Girls and Women**
GARDASIL®9 is a vaccine (injection/shot) that helps protect girls and women 9 through 45 years of age against the following diseases caused by an infection with Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:

- Cervical cancer (cancer of the lower end of the uterus or womb) caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Vulvar (the outside of the female genital area) and vaginal cancers caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11
- Abnormal and precancerous cervical lesions (changes in cells of the cervix that have a risk of turning into cancer) as found in a Pap test caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Abnormal and precancerous vaginal and vulvar lesions (outside of the female genital area) caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58

GARDASIL®9 helps protect girls and women 9 through 26 years of age against:

- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Abnormal and precancerous anal lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

**Boys and Men**
GARDASIL®9 helps protect boys and men 9 through 26 years of age against infection caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58 and the following diseases caused by HPV:

- Anal cancer caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58
- Genital warts caused by HPV types 6 and 11
- Abnormal and precancerous anal lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

These diseases have many causes. Most of the time, these diseases are caused by nine types of HPV: HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58. GARDASIL®9 only protects against diseases caused by these nine types of HPV.

People cannot get HPV or any of these diseases from GARDASIL®9.

**What it does not:**
GARDASIL®9:

- Does not remove the need for cervical cancer screening; women should still get routine cervical cancer screening.
- Does not protect the person getting GARDASIL®9 from a disease that is caused by other types of HPV, other viruses or bacteria.
- Does not treat HPV infection.
- Does not protect the person getting GARDASIL®9 from HPV types that he/she may already have; but most people do not have all types contained in the vaccine.

GARDASIL®9 may not fully protect each person who gets it.

**How does GARDASIL®9 work?**
When an individual receives the GARDASIL®9 vaccine, his/her immune system produces antibodies against the 9 HPV types contained in the vaccine. If that individual is exposed to one of these types, the antibodies may help defend against developing infection and related diseases.

**About HPV**
Human Papillomavirus (HPV) is a common virus. Without vaccination, the majority of sexually active people will catch HPV during their lifetime. While most infected people clear the virus, those who do not can develop HPV-related cancers and precancers, or genital warts. Many people who have HPV may not show any signs or symptoms. This means that they can transmit (pass on) the virus to others without knowing it.

HPV causes nearly 100% of cervical cancers. HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58 specifically cause approximately 90% of cervical cancers and 75-85% of cervical precancers. These 9 types of HPV also cause at least 75% of HPV-related vulvar, vaginal and anal cancers, and precancers. Over 90% of genital warts are caused by HPV types 6 and 11.

**Will GARDASIL®9 help me if I already have Human Papillomavirus?**
GARDASIL®9 helps prevent the diseases caused by some types of papillomavirus but will not treat them. If you are already infected with one type of HPV contained in the vaccine, GARDASIL®9 will help protect you against the

other eight types. Talk to your health-care provider for more information.

**Use in children**
GARDASIL®9 can be used in children as young as 9 years of age.

**Use in pregnancy**
It is not known whether the vaccine is harmful to an unborn baby when administered to a pregnant woman. If you are pregnant, you should be vaccinated with GARDASIL®9 only if your doctor or health care professional decides it is clearly needed.

Women who become pregnant before completion of the vaccine series should complete their vaccination schedule after childbirth.

Pregnant women exposed to GARDASIL®9 are encouraged to report their exposure or suspected adverse reactions by contacting Merck Canada Inc., at 1-800-567-2594 or the Vaccine Safety Section at Public Health Agency of Canada at 1-866-844-0018 or www.phac-aspc.gc.ca/im/vs-sv/index-eng.php.

**Use in breast-feeding**
It is not known whether GARDASIL®9 is excreted in human milk. If you are breast-feeding, talk to your doctor or health care professional to see if you should be vaccinated with GARDASIL®9.

**Use in geriatrics**
GARDASIL®9 has not been studied in the elderly.

**When it should not be used:**
Anyone with an allergic reaction to:
- A previous dose of GARDASIL®9
- A previous dose of GARDASIL®
- Any of the ingredients in the vaccine (listed in "What the important non-medicinal ingredients are" section).

**What the medicinal ingredient is:**
The main ingredients are highly purified inactive proteins (L1) that come from HPV Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.

**What the important non-medicinal ingredients are:**
It also contains amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate (AAHS Adjuvant), L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, sodium chloride, and water for injection.

**What dosage forms it comes in:**
GARDASIL®9 is supplied as:
- 0.5 mL single-dose vials
- 0.5 mL single-dose prefilled syringes

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

It is very important to tell your healthcare professional if you or your child (the person getting GARDASIL®9):
- Are pregnant or planning to get pregnant. GARDASIL®9 is not recommended for use in pregnant women.
- Have immune problems, like HIV or cancer.
- Take medicines that affect the immune system.
- Have any illness with a fever over 37.8°C.
- Had an allergic reaction to a previous dose of GARDASIL®9 or GARDASIL®.
- Have a bleeding disorder and cannot receive injections in the arm.
- Take any medicines, even those you can buy over the counter.

The healthcare professional will help decide if you or your child should get the vaccine.

## INTERACTIONS WITH THIS VACCINE

**Can you get GARDASIL®9 if you have already gotten GARDASIL®?**
Talk to your health care professional to see if GARDASIL®9 is right for you.

**Can you get GARDASIL®9 with other vaccines?**
GARDASIL®9 can be given at the same time as:
- Menactra* [Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine]
- Adacel* [Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine Adsorbed (Tdap)]
- Repevax* [Diphtheria, Tetanus, Pertussis (acellular, component) and Poliomyelitis (inactivated) Vaccine, (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap-IPV)]

## PROPER USE OF THIS VACCINE

**Usual dose**:
GARDASIL®9 is a shot that is usually given in the arm muscle.

You or your child (the person getting GARDASIL®9) will receive 3 doses of the vaccine. Ideally the doses are given as:
- First dose: at a date you and your health-care provider choose
- Second dose: 2 months after the first dose (not earlier than one month after the first dose)
- Third dose: 6 months after the first dose (not earlier than 3 months after the second dose)

All three doses should be given within a 1-year period. Talk to your doctor for more information.

Alternatively, individuals 9 through 14 years of age may receive 2 doses of the vaccine.

- Dose 1: at a date you and your doctor or health care professional choose
- Dose 2: given between 5 and 13 months after first dose.

If the second vaccine dose is given earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be given.

It is recommended that individuals who receive a first dose of GARDASIL®9 complete the vaccination course with GARDASIL®9.

**Missed dose:**
Make sure the person getting GARDASIL®9 gets the complete vaccine series. This allows you or your child to get the full benefits of GARDASIL®9. If the person getting GARDASIL®9 misses a dose, tell the doctor or health care professional. Your doctor or health care professional will decide when to give the missed dose.

It is important that you follow the instructions of your doctor or health care professional regarding return visits for follow-up doses.

**Overdose:**

In case of drug overdose, contact a health care practitioner, hospital emergency department or regional Poison Control Centre immediately, even if there are no symptoms.

## SIDE EFFECTS AND WHAT TO DO ABOUT THEM

The most common side effects seen with GARDASIL®9 are:

- pain, swelling, redness, itching, bruising, bleeding, and a lump where you got the shot
- headache, fever, nausea, dizziness, tiredness, diarrhea, abdominal pain, sore throat

Fainting can happen after getting a HPV vaccine. Sometimes people who faint can fall and hurt themselves. For this reason, the health care professional may ask the person getting GARDASIL®9 to sit or lie down for 15 minutes after getting the vaccine. Some people who faint might shake or become stiff. The health care professional may need to treat the person getting GARDASIL®9.

Studies show that there was more swelling where the shot was given when GARDASIL®9 was given at the same time as Repevax*, or Menactra* and Adacel*.

Tell the doctor or health care professional if you or your child has these problems because these may be signs of an allergic reaction:

- difficulty breathing
- wheezing (bronchospasm)
- hives
- rash

As with other vaccines, side effects have been reported during general use. The following side effects have been reported with GARDASIL® and may also be seen after getting GARDASIL®9:

- swollen glands (neck, armpit, or groin), Guillain-Barré syndrome, headache, joint pain, aching muscles, unusual tiredness, weakness, or confusion, chills, bad stomach ache, muscle weakness, shortness of breath, generally feeling unwell, bleeding or bruising more easily than normal, and skin infection.

***This is not a complete list of side effects. For any unexpected effects while taking GARDASIL®9, contact your doctor or pharmacist.***

## HOW TO STORE IT

Store refrigerated at 2°C to 8°C. Do not freeze. Protect from light.

Keep out of reach of children.

**Reporting Suspected Vaccine Adverse Events**

**For the general public:**
If you suspect you have had a serious or unexpected event following receipt of a vaccine, please ask your healthcare professional to complete the Adverse Events Following Immunization (AEFI) Form and send it to your local health unit in your province/territory.

**For healthcare professionals:**
If a patient experiences an adverse event following immunization, please complete the Adverse Events Following Immunization (AEFI) Form and send it to your local health unit in your province/territory.

If you have any questions or have difficulty contacting your local health unit, please contact Vaccine Safety Section at Public Health Agency of Canada:

Toll-free telephone: 1-866-844-0018
Toll-free fax: 1-866-844-5931
By email: caefi@phac-aspc.gc.ca

*NOTE: Should you require information related to the management of the adverse events, please contact your health professional before notifying the Public Health Agency of Canada. The Public Health Agency of Canada does not provide medical advice.*

## MORE INFORMATION

**If you want more information about GARDASIL®9:**

- Talk to your healthcare professional
- Find the full product monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Consumer Information by visiting the Health Canada website or Merck Canada web site www.merck.ca or by calling Merck Canada at 1-800-567-2594.

To report an adverse event related to GARDASIL®9, please contact 1-800-567-2594.

This leaflet was prepared by Merck Canada Inc.

Last revised: December 07, 2016.

® Merck Sharp & Dohme Corp. Used under license.

* All other trademarks are the property of their respective owner.

*© 2015, 2016 Merck Canada Inc. All rights reserved.*

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil 9 suspension for injection.
Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe.
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

| | |
|---|---|
| Human Papillomavirus[1] Type 6 L1 protein[2,3] | 30 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 11 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 16 L1 protein[2,3] | 60 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 18 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 31 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 33 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 45 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 52 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 58 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |

[1]Human Papillomavirus = HPV.
[2]L1 protein in the form of virus-like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.
[3]Adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (0.5 milligrams Al).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Suspension for injection.
Suspension for injection in a pre-filled syringe.
Clear liquid with white precipitate.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

Gardasil 9 is indicated for active immunisation of individuals from the age of 9 years against the following HPV diseases:

- Premalignant lesions and cancers affecting the cervix, vulva, vagina and anus caused by vaccine HPV types.
- Genital warts (*Condyloma acuminata*) caused by specific HPV types.

See sections 4.4 and 5.1 for important information on the data that support these indications.

The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations.

## 4.2 Posology and method of administration

Posology

*Individuals 9 to and including 14 years of age at time of first injection*
Gardasil 9 can be administered according to a 2-dose (0, 6 – 12 months) schedule (see section 5.1). The second dose should be administered between 5 and 13 months after the first dose. If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

Gardasil 9 can be administered according to a 3-dose (0, 2, 6 months) schedule. The second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

*Individuals 15 years of age and older at time of first injection*
Gardasil 9 should be administered according to a 3-dose (0, 2, 6 months) schedule.

The second dose should be administered at least one month after the first dose and the third dose should be administered at least 3 months after the second dose. All three doses should be given within a 1-year period.

The use of Gardasil 9 should be in accordance with official recommendations.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the vaccination course with Gardasil 9 (see section 4.4).

The need for a booster dose has not been established.

Studies using a mixed regimen (interchangeability) of HPV vaccines were not performed for Gardasil 9.

Subjects previously vaccinated with a 3-dose regimen of quadrivalent HPV types 6, 11, 16, and 18 vaccine (Gardasil), hereafter referred to as qHPV vaccine, may receive 3 doses of Gardasil 9 (see section 5.1). qHPV vaccine was also known as Silgard in some countries.

*Paediatric population (children <9 years of age)*
The safety and efficacy of Gardasil 9 in children below 9 years of age have not been established. No data are available (see section 5.1).

*Woman population ≥ 27 years of age*
The safety and efficacy of Gardasil 9 in women 27 years of age and older have not been studied (see section 5.1).

Method of administration

The vaccine should be administered by intramuscular injection. The preferred site is the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.

Gardasil 9 must not be injected intravascularly, subcutaneously or intradermally. The vaccine should not be mixed in the same syringe with any other vaccines and solution.

For instructions on the handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

## 4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1.

Individuals with hypersensitivity after previous administration of Gardasil 9 or Gardasil/Silgard should not receive Gardasil 9.

## 4.4 Special warnings and precautions for use

The decision to vaccinate an individual should take into account the risk for previous HPV exposure and potential benefit from vaccination.

As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of rare anaphylactic reactions following the administration of the vaccine.

Syncope (fainting), sometimes associated with falling, can occur following, or even before, any vaccination, especially in adolescents as a psychogenic response to the needle injection. This can be accompanied by several neurological signs such as transient visual disturbance, paraesthesia, and tonic-clonic limb movements during recovery. Therefore, vaccinees should be observed for approximately 15 minutes after vaccination. It is important that procedures are in place to avoid injury from fainting.

Vaccination should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as a mild upper respiratory tract infection or low-grade fever, is not a contraindication for immunisation.

As with any vaccine, vaccination with Gardasil 9 may not result in protection in all vaccine recipients.

The vaccine will only protect against diseases that are caused by HPV types targeted by the vaccine (see section 5.1). Therefore, appropriate precautions against sexually transmitted diseases should continue to be used.

The vaccine is for prophylactic use only and has no effect on active HPV infections or established clinical disease. The vaccine has not been shown to have a therapeutic effect. The vaccine is therefore not indicated for treatment of cervical, vulvar, vaginal and anal cancer, high-grade cervical, vulvar, vaginal and anal dysplastic lesions or genital warts. It is also not intended to prevent progression of other established HPV-related lesions.

Gardasil 9 does not prevent lesions due to a vaccine HPV type in individuals infected with that HPV type at the time of vaccination.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. Since no vaccine is 100% effective and Gardasil 9 will not provide protection against every HPV type, or against HPV infections present at the time of vaccination, routine cervical screening remains critically important and should follow local recommendations.

There are no data on the use of Gardasil 9 in individuals with impaired immune responsiveness. Safety and immunogenicity of a qHPV vaccine have been assessed in individuals aged 7 to 12 years who are known to be infected with Human Immunodeficiency Virus (HIV) (see section 5.1).

Individuals with impaired immune responsiveness, due to either the use of potent immunosuppressive therapy, a genetic defect, Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, or other causes, may not respond to the vaccine.

This vaccine should be given with caution to individuals with thrombocytopaenia or any coagulation disorder because bleeding may occur following an intramuscular administration in these individuals.

Long-term follow-up studies are currently ongoing to determine the duration of protection. (See section 5.1).

There are no safety, immunogenicity or efficacy data to support interchangeability of Gardasil 9 with bivalent or quadrivalent HPV vaccines.

## 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Safety and immunogenicity in individuals who have received immunoglobulin or blood-derived products during the 3 months prior to vaccination have not been studied in clinical trials.

Use with other vaccines

Gardasil 9 may be administered concomitantly with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) with no significant interference with antibody response to any of the components of either vaccine. This is based on the results from a clinical trial in which a combined dTap-IPV vaccine was administered concomitantly with the first dose of Gardasil 9 (see section 4.8).

Use with hormonal contraceptives

In clinical studies, 60.2% of women aged 16 to 26 years who received Gardasil 9 used hormonal contraceptives during the vaccination period of the clinical studies. Use of hormonal contraceptives did not appear to affect the type-specific immune responses to Gardasil 9.

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

A large amount of data on pregnant women (more than 1000 pregnancy outcomes) indicates no malformative nor foeto/ neonatal toxicity of Gardasil 9 (see section 5.1).

Animal studies do not indicate reproductive toxicity (see section 5.3).

However, these data are considered insufficient to recommend use of Gardasil 9 during pregnancy. Vaccination should be postponed until completion of pregnancy (see section 5.1).

Breast-feeding

Gardasil 9 can be used during breast-feeding.

A total of 92 women were breast-feeding during the vaccination period of the clinical studies of Gardasil 9. In the studies, vaccine immunogenicity was comparable between breast-feeding women and women who did not breast-feed. In addition, the adverse experience profile for breast-feeding women was comparable to that of the women in the overall safety population. There were no vaccine-related serious adverse experiences reported in infants who were breast-feeding during the vaccination period.

Fertility

No human data on the effect of Gardasil 9 on fertility are available. Animal studies do not indicate harmful effects on fertility (see section 5.3).

## 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Gardasil 9 has no or negligible influence on the ability to drive or use machines. However, some of the effects mentioned under section 4.8 “Undesirable effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

## 4.8 Undesirable effects

A. Summary of the safety profile

In 7 clinical trials, individuals were administered Gardasil 9 on the day of enrolment and approximately 2 and 6 months thereafter. Safety was evaluated using vaccination report card (VRC)-aided surveillance for 14 days after each injection of Gardasil 9. A total of 15,776 individuals (10,495 subjects aged 16 to 26 years and 5,281 adolescents aged 9 to 15 years at enrolment) received Gardasil 9. Few individuals (0.1%) discontinued due to adverse experiences.

The most common adverse reactions observed with Gardasil 9 were injection-site adverse reactions (84.8% of vaccinees within 5 days following any vaccination visit) and headache (13.2% of the vaccinees within 15 days following any vaccination visit). These adverse reactions usually were mild or moderate in intensity.

B. Tabulated summary of adverse reactions

Clinical trials

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

Frequencies are reported as:
- Very common (≥1/10)
- Common (≥1/100 to <1/10)

Table 1: Adverse reactions following administration of Gardasil 9 occurring with a frequency of at least 1.0% from clinical trials

| System organ class | Frequency | Adverse reactions |
|---|---|---|
| Nervous system disorders | Very common | Headache |
| | Common | Dizziness |
| Gastrointestinal disorders | Common | Nausea |
| General disorders and administration site conditions | Very common | At the injection site: pain, swelling, erythema |
| | Common | Pyrexia, fatigue,<br>At the injection site: pruritus, bruising |

In a clinical trial of 1,053 healthy adolescents aged 11 to 15 years, administration of the first dose of Gardasil 9 concomitantly with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine showed that more injection-site reactions (swelling, erythema), headache and pyrexia were reported. The differences observed were < 10% and in the majority of subjects, the adverse events were reported as mild to moderate in intensity (see section 4.5).

Post-marketing experience

The following adverse experiences have been spontaneously reported during post-approval use of qHPV vaccine and may also be seen in post-marketing experience with Gardasil 9. The post-marketing safety experience with qHPV vaccine is relevant to Gardasil 9 since the vaccines contain L1 HPV proteins of 4 of the same HPV types.

Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or to establish, for all events, a causal relationship to vaccine exposure.

Infections and infestations: Injection-site cellulitis.

Blood and lymphatic system disorders: Idiopathic thrombocytopaenic purpura, lymphadenopathy.

Immune system disorders: Hypersensitivity reactions including anaphylactic/anaphylactoid reactions, bronchospasm and urticaria.

Nervous system disorders: Acute disseminated encephalomyelitis, Guillain-Barré syndrome, syncope sometimes accompanied by tonic-clonic movements.

Gastrointestinal disorders: Vomiting.

Musculoskeletal and connective tissue disorders: Arthralgia, myalgia.

General disorders and administration site conditions: Asthenia, chills, malaise.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### 4.9 Overdose

No cases of overdose have been reported.

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Vaccines, Papillomavirus vaccines, ATC code: J07BM03

Mechanism of action

Gardasil 9 is an adjuvanted non-infectious recombinant 9-valent vaccine. It is prepared from the highly purified virus-like particles (VLPs) of the major capsid L1 protein from the same four HPV types (6, 11, 16, 18) in qHPV vaccine and from 5 additional HPV types (31, 33, 45, 52, 58). It uses the same amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant as qHPV vaccine. The VLPs cannot infect cells, reproduce or cause disease. The efficacy of L1 VLP vaccines is thought to be mediated by the development of a humoral immune response. The genotypes for the vaccine comprised of HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 will be referred to as vaccine HPV types.

Based on epidemiology studies, Gardasil 9 is anticipated to protect against the HPV types that cause approximately: 90% of cervical cancers, more than 95% of adenocarcinoma *in situ* (AIS), 75-85% of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3), 85-90% of HPV related vulvar cancers, 90-95% of HPV related high-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3), 80-85% of HPV related vaginal cancers, 75-85% of HPV related high-grade vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3), 90-95% of HPV related anal cancer, 85-90% of HPV related high-grade anal intraepithelial neoplasia (AIN2/3), and 90% of genital warts.

The indication of Gardasil 9 is based on:

- non-inferior immunogenicity between Gardasil 9 and the qHPV vaccine for HPV types 6, 11, 16 and 18 in girls aged 9 to 15 years, women and men aged 16 to 26 years; efficacy for Gardasil 9 against persistent infection and disease related to HPV types 6, 11, 16, or 18 can be inferred to be comparable to that of the qHPV vaccine.

- demonstration of efficacy against persistent infection and disease related to HPV types 31, 33, 45, 52 and 58 in girls and women aged 16 to 26 years, and
- demonstration of non-inferior immunogenicity against the Gardasil 9 HPV types in boys and girls aged 9 to 15 years and men aged 16 to 26 years, compared to girls and women aged 16 to 26 years.

Clinical studies for Gardasil 9

Efficacy and/or immunogenicity of Gardasil 9 were assessed in eight clinical studies. Clinical studies evaluating the efficacy of Gardasil 9 against placebo were not acceptable because HPV vaccination is recommended and implemented in many countries for protection against HPV infection and disease.

Therefore, the pivotal clinical study (Protocol 001) evaluated the efficacy of Gardasil 9 using qHPV vaccine as a comparator.

Efficacy against HPV types 6, 11, 16, and 18 was primarily assessed using a bridging strategy that demonstrated comparable immunogenicity (as measured by Geometric Mean Titres [GMT]) of Gardasil 9 compared with qHPV vaccine (Protocol 001, GDS01C/Protocol 009 and GDS07C/Protocol 020).

In the pivotal study Protocol 001, the efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 was evaluated compared to qHPV vaccine in women aged 16 to 26 years (N=14,204: 7,099 receiving Gardasil 9; 7,105 receiving qHPV vaccine).

Protocol 002 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 15 years and women aged 16 to 26 years (N=3,066: 1,932 girls; 666 boys; and 468 women receiving Gardasil 9).

Protocol 003 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in men aged 16 to 26 years and women aged 16 to 26 years (1,103 Heterosexual Men [HM]; 313 Men Who Have Sex with Men [MSM]; and 1,099 women receiving Gardasil 9).

Protocols 005 and 007 evaluated Gardasil 9 concomitantly administered with vaccines recommended routinely in girls and boys aged 11 to 15 years (N=2,295).

Protocol 006 evaluated administration of Gardasil 9 to girls and women aged 12 to 26 years previously vaccinated with qHPV vaccine (N=921; 615 receiving Gardasil 9 and 306 receiving placebo).

GDS01C/Protocol 009 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in girls aged 9 to 15 years (N=600; 300 receiving Gardasil 9 and 300 receiving qHPV vaccine).

GDS07C/Protocol 020 evaluated immunogenicity of Gardasil 9 in men aged 16 to 26 years (N=500; 249 receiving Gardasil 9 and 251 receiving qHPV vaccine).

Protocol 010 evaluated the immunogenicity of 2 doses of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 14 years and 3 doses of Gardasil 9 in girls aged 9 to 14 years and women aged 16 to 26 years (N=1,518; 753 girls; 451 boys and 314 women).

**Studies supporting the efficacy of Gardasil 9 against HPV types 6, 11, 16, 18**

**Efficacy of qHPV vaccine against HPV types 6, 11, 16, 18**

The efficacy and long-term effectiveness of qHPV vaccine against HPV 6-, 11-, 16-, and 18-related disease endpoints have been demonstrated in clinical studies in the PPE (Per Protocol Efficacy) population. The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations with qHPV vaccine in the base study within 1 year of enrolment without major deviations from the study protocol, were seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among

subjects 16 years and older at enrolment in the base study, PCR negative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

In 16- through 26- year-old women (N=20,541) efficacy against HPV 16- and 18-related CIN2/3, AIS or cervical cancer was 98.2% (95% CI: 93.5, 99.8) based on follow-up to 4 years (median 3.6 years); efficacy against HPV 6, 11, 16 or 18-related diseases was 96.0% (95% CI: 92.3, 98.2) for CIN or AIS, 100% (95% CI: 67.2, 100) for VIN2/3, 100% (95% CI: 55.4, 100) for VaIN2/3, and 99.0% (95% CI: 96.2, 99.9) for genital warts.

In 24- through 45- year-old women (N=3,817) efficacy against HPV 6, 11, 16 and 18-related persistent infection, genital warts, vulvar and vaginal lesions, CIN of any grade, AIS, and cervical cancers was 88.7% (95%CI: 78.1, 94.8).

In 16- through 26- year-old men (N=4,055) efficacy against HPV 6, 11, 16 or 18-related diseases was 74.9% (95% CI: 8.8, 95.4) for AIN 2/3 (median duration of follow-up of 2.15 years), 100.0% (95% CI: -52.1, 100) for PIN 1/2/3, and 89.3% (95% CI: 65.3, 97.9) for genital warts (median duration of follow-up of 4 years).

In the long-term extension registry study for 16-23 year old women (n = 2,084), no cases of high grade CIN were observed up to approximately 12 years. In this study, a durable protection was statistically demonstrated to approximately 10 years.

In long-term extensions of clinical studies, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia and no cases of genital warts were observed:

- through 10.7 years in girls (n=369) and 10.6 years in boys (n = 326), 9-15 years of age at time of vaccination (median follow-up of 10.0 years and 9.9 years, respectively);
- through 11.5 years in men (n=917), 16-26 years of age at time of vaccination (median follow-up of 9.5 years); and through 10.1 years in women (n = 685), 24-45 years of age at time of vaccination (median follow-up of 8.7 years).

**Immunogenicity bridging from qHPV Vaccine to Gardasil 9 for HPV types 6, 11, 16, 18**

Comparison of Gardasil 9 with qHPV vaccine with respect to HPV types 6, 11, 16, and 18 were conducted in a population of women aged 16 to 26 years from Protocol 001, girls aged 9 to 15 years from GDS01C/Protocol 009 and men aged 16 to 26 years from GDS07C/Protocol 020.

A statistical analysis of non-inferiority was performed at Month 7 comparing cLIA anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, and anti-HPV 18 GMTs between individuals administered Gardasil 9 and individuals administered Gardasil. Immune responses, measured by GMT, for Gardasil 9 were non-inferior to immune responses for Gardasil (Table 2). In clinical studies 98.2% to 100% who received Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. In Protocol 001, GMTs for HPV-6, -11, -16 and -18 were comparable in subjects who received qHPV vaccine or Gardasil 9 for at least 3.5 years.

Table 2: Comparison of immune responses (based on cLIA) between Gardasil 9 and qHPV vaccine for HPV types 6, 11, 16, and 18 in the PPI (Per Protocol Immunogenicity)* population of 9 to 15 year-old girls and 16 to 26 year old women and men

| POPULATION | Gardasil 9 | | qHPV Vaccine | | Gardasil 9/ qHPV Vaccine | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N (n) | GMT (95% CI) mMU[§]/mL | N (n) | GMT (95% CI) mMU[§]/mL | GMT Ratio | (95% CI)[#] |
| **Anti-HPV 6** | | | | | | |
| 9 to 15 year old girls | 300 (273) | 1679.4 (1518.9, 1856.9) | 300 (261) | 1565.9 (1412.2, 1736.3) | 1.07 | (0.93, 1.23) |
| 16 to 26 year old women | 6792 (3993) | 893.1 (871.7, 915.1) | 6795 (3975) | 875.2 (854.2, 896.8) | 1.02 | (0.99, 1.06)[¶] |
| 16 to 26 year old men | 249 (228) | 758.3 (665.9, 863.4) | 251 (226) | 618.4 (554.0, 690.3) | 1.23 | (1.04, 1.45)[¶] |
| **Anti-HPV 11** | | | | | | |
| 9 to 15 year old girls | 300 (273) | 1315.6 (1183.8, 1462.0) | 300 (261) | 1417.3 (1274.2, 1576.5) | 0.93 | (0.80, 1.08) |
| 16 to 26 year old women | 6792 (3995) | 666.3 (649.6, 683.4) | 6795 (3982) | 830.0 (809.2, 851.4) | 0.80 | (0.77, 0.83)[¶] |
| 16 to 26 year old men | 249 (228) | 681.7 (608.9, 763.4) | 251 (226) | 769.1 (683.5, 865.3) | 0.89 | (0.76, 1.04)[¶] |
| **Anti-HPV 16** | | | | | | |
| 9 to 15 year old girls | 300 (276) | 6739.5 (6134.5, 7404.1) | 300 (270) | 6887.4 (6220.8, 7625.5) | 0.97 | (0.85, 1.11)[¶] |
| 16 to 26 year old women | 6792 (4032) | 3131.1 (3057.1, 3206.9) | 6795 (4062) | 3156.6 (3082.3, 3232.7) | 0.99 | (0.96, 1.03)[¶] |
| 16 to 26 year old men | 249 (234) | 3924.1 (3513.8, 4382.3) | 251 (237) | 3787.9 (3378.4, 4247.0) | 1.04 | (0.89, 1.21)[¶] |
| **Anti-HPV 18** | | | | | | |
| 9 to 15 year old girls | 300 (276) | 1956.6 (1737.3, 2203.7) | 300 (269) | 1795.6 (1567.2, 2057.3) | 1.08 | (0.91, 1.29)[¶] |
| 16 to 26 year old women | 6792 (4539) | 804.6 (782.7, 827.1) | 6795 (4541) | 678.7 (660.2, 697.7) | 1.19 | (1.14, 1.23)[¶] |
| 16 to 26 year old men | 249 (234) | 884.3 (766.4, 1020.4) | 251 (236) | 790.9 (683.0, 915.7) | 1.12 | (0.91, 1.37)[¶] |

*The PPI population consisted of individuals who received all three vaccinations within predefined day ranges, did not have major deviations from the study protocol, met predefined criteria for the interval between the Month 6 and Month 7 visit, seronegative to the relevant HPV type(s) (types 6, 11, 16, and 18) prior to dose 1, and among 16 to 26 year old women, were PCR negative to the relevant HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

[§]mMU=milli-Merck units.

[¶]p-value <0.001.

[#]Demonstration of non-inferiority required that the lower bound of the 95% CI of the GMT ratio be greater than 0.67.

CI=Confidence Interval.

GMT=Geometric Mean Titres.

cLIA= Competitive Luminex Immunoassay.

N= Number of individuals randomised to the respective vaccination group who received at least one injection.

n= Number of individuals contributing to the analysis.

**Studies supporting the efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58**

The efficacy of Gardasil 9 in women aged 16 to 26 years was assessed in an active comparator-controlled, double-blind, randomised clinical study (Protocol 001) that included a total of 14,204 women (Gardasil 9 = 7,099; qHPV vaccine = 7,105). Subjects were followed up to 67 months postdose 3 with a median duration of 43 months postdose 3.

Gardasil 9 was efficacious in preventing HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related persistent infection and disease (Table 3). Gardasil 9 also reduced the incidence of HPV 31-, 33-, 45-, 52-, and 58-related Pap test abnormalities, cervical and external genital procedures (i.e., biopsies), and cervical definitive therapy procedures (Table 3).

Table 3: Analysis of efficacy of Gardasil 9 against HPV types 31, 33, 45, 52, and 58 in the PPE[‡] population of 16 to 26 year old women

| **Disease Endpoint** | **Gardasil 9 N=7099** | | **qHPV Vaccine N=7105** | | **%Efficacy** (95% CI)** |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | Number of cases* | n | Number of cases* | |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3, AIS, Cervical Cancer, VIN 2/3, VaIN 2/3, Vulvar Cancer, and Vaginal Cancer[α]** | 6016 | 1 | 6017 | 38 | 97.4 (85.0, 99.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN 2/3 or AIS[α]** | 5949 | 1 | 5943 | 35 | 97.1 (83.5, 99.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN2** | 5949 | 1 | 5943 | 32 | 96.9 (81.5, 99.8) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related CIN3** | 5949 | 0 | 5943 | 7 | 100 (39.4, 100) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related VIN 2/3, VaIN 2/3** | 6009 | 0 | 6012 | 3 | 100.0 (-71.5, 100.0) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥6 Months[§]** | 5941 | 41 | 5955 | 946 | 96.0 (94.6, 97.1) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related Persistent Infection ≥12 Months[¶]** | 5941 | 23 | 5955 | 657 | 96.7 (95.1, 97.9) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related ASC-US HR-HPV Positive or Worse Pap[#] Abnormality** | 5883 | 37 | 5882 | 506 | 92.9 (90.2, 95.1) |
| **HPV 31-, 33-, 45-, 52-, 58-related cervical definitive therapy procedures[†]** | 6013 | 4 | 6014 | 41 | 90.2 (75.0, 96.8) |

[‡]The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within one year of enrolment, did not have major deviations from the study protocol, were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (types 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1, and who remained PCR negative to the relevant HPV type(s) through one month postdose 3 (Month 7).
N=Number of individuals randomised to the respective vaccination group who received at least one injection.
n=Number of individuals contributing to the analysis.
[§]Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits 6 months (±1 month visit windows) apart.
[¶]Persistent infection detected in samples from three or more consecutive visits 6 months (±1 month visit windows) apart.
[#]Papanicolaou test.
CI=Confidence Interval.
ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance.
HR=High Risk.
*Number of individuals with at least one follow-up visit after Month 7.
**Subjects were followed for up to 67 months postdose 3(median 43 months postdose 3).
[α]no cases of cervical cancer, VIN2/3, vulvar and vaginal cancer were diagnosed in the PPE population.

†loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or conisation.

**Additional efficacy evaluation of Gardasil 9 against vaccine HPV types**
Since the efficacy of Gardasil 9 could not be evaluated against placebo, the following exploratory analyses were conducted.

**Efficacy evaluation of Gardasil 9 against cervical high grade diseases caused by vaccine HPV types in the PPE**
The efficacy of Gardasil 9 against CIN 2 and worse related to vaccine HPV types compared to qHPV vaccine was 94.4% (95% CI 78.8 , 99.0) with 2/5,952 versus 36/5,947 cases. The efficacy of Gardasil 9 against CIN 3 related to vaccine HPV types compared to qHPV vaccine was 100% (95% CI 46.3 , 100.0) with 0/5,952 versus 8/5,947 cases.

**Impact of Gardasil 9 against cervical biopsy and definite therapy related to vaccine HPV types in the PPE**
The efficacy of Gardasil 9 against cervical biopsy related to vaccine HPV types compared to qHPV vaccine was 95.9% (95% CI 92.7 , 97.9) with 11/6,016 versus 262/6,018 cases. The efficacy of Gardasil 9 against cervical definitive therapy (including loop electrosurgical excision procedure [LEEP] or conisation) related to vaccine HPV types compared to qHPV vaccine was 90.7% (95% CI 76.3 , 97.0) with 4/6,016 versus 43/6,018 cases.

**Long-term effectiveness studies**

A subset of subjects is being followed up for 10 to 14 years after Gardasil 9 vaccination for safety, immunogenicity, and effectiveness against clinical diseases related to the HPV types in the vaccine.

In the long-term extensions of clinical studies Protocols 001 and 002, effectiveness was observed in the PPE population. The PPE population consisted of individuals:
- who received all 3 vaccinations within 1 year of enrolment, without major deviations from the study protocol,
- who were seronegative to the relevant vaccine HPV type(s) prior to dose 1 and among women aged 16 to 26 years, PCR negative to the relevant vaccine HPV type(s) prior to dose 1 through one month postdose 3 (Month 7).

In Protocol 001registry study, no cases of vaccine HPV types related high-grade CIN were observed through 7.6 years postdose 3 (median follow-up of 4.4 years) in women (n = 1,782) who were aged 16 to 26 years at time of vaccination with Gardasil 9.

In Protocol 002 extension study, no cases of high-grade intraepithelial neoplasia or genital warts were observed through 6.4 years postdose 3 (median follow-up of 5.9 years) in girls (n = 753) or boys (n=227) who were aged 9 to 15 years at time of vaccination with Gardasil 9.

Immunogenicity

The minimum anti-HPV titer that confers protective efficacy has not been determined.

Type-specific immunoassays with type-specific standards were used to assess immunogenicity to each vaccine HPV type. These assays measured antibodies against neutralising epitopes for each HPV type. The scales for these assays are unique to each HPV type; thus, comparisons across types and to other assays are not appropriate.

**Immune response to Gardasil 9 at Month 7**

Immunogenicity was measured by (1) the percentage of individuals who were seropositive for antibodies against the relevant vaccine HPV type, and (2) the Geometric Mean Titre (GMT).

Gardasil 9 induced robust anti-HPV 6, anti-HPV 11, anti-HPV 16, anti-HPV 18, anti-HPV 31, anti-HPV 33, anti-HPV 45, anti-HPV 52, and anti-HPV 58 responses measured at Month 7, in Protocols 001, 002, 005, 007, and GDS01C/Protocol 009. In clinical studies 99.6% to 100% who received Gardasil 9 became seropositive for antibodies against all 9 vaccine types by Month 7 across all groups tested. GMTs were higher in girls and boys than in women aged 16 to 26 years, and higher in boys than in girls and women.

Anti-HPV responses at Month 7 among girls/boys aged 9 to 15 years were comparable to anti-HPV responses in women aged 16 to 26 years in the combined database of immunogenicity studies for Gardasil 9.

On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 15 years is inferred.

In Protocol 003, anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among boys and men (HM) aged 16 to 26 years were comparable to anti-HPV antibody GMTs among girls and women aged 16 to 26 years for vaccine HPV types. High immunogenicity in MSM aged 16 to 26 years was also observed, although lower than in HM, similarly to qHPV vaccine. In Protocol 020/GDS07C, anti-HPV antibody GMTs at Month 7 among boys and men (HM) aged 16 to 26 years were comparable to anti-HPV antibody GMTs among boys and men (HM) aged 16 to 26 years administered with the qHPV vaccine for HPV 6, 11, 16 and 18. These results support the efficacy of Gardasil 9 in the male population.

No studies have been conducted in women older than 26 years of age. In women aged 27 to 45 years, efficacy of Gardasil 9 for the 4 original types is expected based on (1) high efficacy of qHPV vaccine in women aged 16 to 45 years and (2) comparable immunogenicity of Gardasil 9 and qHPV vaccine in girls and women aged 9 to 26 years.

**Persistence of immune response to Gardasil 9**

In long-term follow-up extension of clinical studies Protocols 001 and 002, persistence of antibody responses was observed:

- for at least 5 years in women who were aged 16 to 26 years at time of vaccination with Gardasil 9, depending on HPV type, 78 to100 % of subjects were seropositive; however, efficacy was maintained in all subjects regardless of seropositivity status for any vaccine HPV type through the end of the study (up to 67 months postdose 3, median follow-up duration of 43 months postdose 3),
- for at least 5 years in girls and boys who were aged 9 to 15 years at time of vaccination with Gardasil 9; depending on HPV type, 90 to 99 % of subjects were seropositive.

**Evidence of anamnestic (Immune Memory) response**

Evidence of an anamnestic response was seen in vaccinated women who were seropositive to relevant HPV type(s) prior to vaccination. In addition, women (n = 150) who received 3 doses of Gardasil 9 in Protocol 001 and a challenge dose 5 years later, exhibited a rapid and strong anamnestic response that exceeded the anti-HPV GMTs observed 1 month postdose 3.

**Administration of Gardasil 9 to individuals previously vaccinated with qHPV vaccine**

Protocol 006 evaluated the immunogenicity of Gardasil 9 in 921 girls and women (aged 12 to 26 years) who had previously been vaccinated with qHPV vaccine. For subjects receiving Gardasil 9 after receiving 3 doses of qHPV vaccine, there was an interval of at least 12 months between completion of vaccination with qHPV vaccine and the start of vaccination with Gardasil 9 with a 3-dose regimen (the time interval ranged from approximately 12 to 36 months).

Seropositivity to vaccine HPV types in the per protocol population ranged from 98.3 to 100% by Month 7 in individuals who received Gardasil 9. The GMTs to HPV types 6, 11, 16, 18 were higher than in the population who had not previously received qHPV vaccine in other studies whereas the

GMTs to HPV types 31, 33, 45, 52 and 58 were lower. The clinical significance of this observation is not known.

**Immunogenicity in HIV infected subjects**

No clinical study of Gardasil 9 was conducted in HIV-infected individuals.

A study documenting safety and immunogenicity of qHPV vaccine has been performed in 126 HIV infected subjects aged 7 to12 years with baseline CD4% ≥15 and at least 3 months of highly active antiretroviral therapy (HAART) for subjects with a CD4% <25 (of which 96 received qHPV vaccine). Seroconversion to all four antigens occurred in more than 96% of the subjects. The GMTs were somewhat lower than reported in non-HIV infected subjects of the same age in other studies. The clinical relevance of the lower response is unknown. The safety profile was similar to non-HIV infected subjects in other studies. The CD4% or plasma HIV RNA was not affected by vaccination.

**Immune responses to Gardasil 9 using a 2-dose schedule in individuals 9 through 14 years of age**

Protocol 010 measured HPV antibody responses to the 9 HPV types after Gardasil 9 vaccination in the following cohorts: girls and boys aged 9 to 14 years receiving 2 doses at a 6-month or 12-month interval (+/- 1-month); girls aged 9 to 14 years receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months); and women aged 16 to 26 years receiving 3 doses (at 0, 2, 6 months).

One month following the last dose of the assigned regimen, between 97.9% and 100% of subjects across all groups became seropositive for antibodies against the 9 vaccine HPV types. GMTs were higher in girls and boys who received 2 doses of Gardasil 9 (at either 0, 6 months or 0, 12 months) than in girls and women 16 to 26 years of age who received 3 doses of Gardasil 9 (at 0, 2, 6 months) for each of the 9 vaccine HPV types. On the basis of this immunogenicity bridging, the efficacy of a 2-dose regimen of Gardasil 9 in girls and boys aged 9 to 14 years is inferred.

In the same study, in girls and boys aged 9 to14 years , GMTs at one month after the last vaccine dose were numerically lower for some vaccine types after a 2-dose schedule than after a 3-dose schedule (i.e., HPV types 18, 31, 45, and 52 after 0, 6 months and HPV type 45 after 0, 12 months). The clinical relevance of these findings is unknown.

In girls and boys receiving 2 doses at 6- or 12-month interval (+/- 1-month), persistence of antibody response was demonstrated through Month 36; depending on HPV type, 81% to 99% of girls and boys receiving 2 doses at 6-month interval and 88% to 100% of girls and boys receiving 2 doses at 12-month interval were seropositive. At Month 36, the GMTs in girls and boys aged 9 to 14 years receiving 2 doses at a 6-month interval (+/- 1-month) remained non-inferior to GMTs in women aged 16 to 26 years receiving 3 doses of Gardasil 9.

In a clinical trial, persistence of antibody response has been demonstrated for at least 5 years in girls aged 9 to13 years who received 2 doses of qHPV vaccine.

Duration of protection of a 2-dose schedule of Gardasil 9 has not been established.

<u>Pregnancy</u>

Specific studies of Gardasil 9 in pregnant women were not conducted. The qHPV vaccine was used as an active control during the clinical development program for Gardasil 9.

During the clinical development of Gardasil 9; 2,586 women (1,347 in the Gardasil 9 group vs. 1,239 in the qHPV vaccine group) reported at least one pregnancy. The types of anomalies or proportion of pregnancies with an adverse outcome in individuals who received Gardasil 9 or qHPV vaccine were comparable and consistent with the general population.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

### 5.3 Preclinical safety data

A repeat dose toxicity study in rats, which included an evaluation of single-dose toxicity and local tolerance, revealed no special hazards to humans.

Gardasil 9 administered to female rats had no effects on mating performance, fertility, or embryonic/foetal development.

Gardasil 9 administered to female rats had no effects on development, behaviour, reproductive performance or fertility of the offspring. Antibodies against all 9 HPV types were transferred to the offspring during gestation and lactation.

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 List of excipients

Sodium chloride
L-histidine
Polysorbate 80
Sodium borate
Water for injections

For adjuvant, see section 2.

### 6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

### 6.3 Shelf life

3 years.

### 6.4 Special precautions for storage

Gardasil 9 suspension for injection:

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Gardasil 9 should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

Stability data indicate that the vaccine components are stable for 72 hours when stored at temperatures from 8°C to 25°C or from 0°C to 2°C. At the end of this period Gardasil 9 should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe:

Store in a refrigerator (2°C - 8°C).

Do not freeze. Keep the pre-filled syringe in the outer carton in order to protect from light.

Gardasil 9 should be administered as soon as possible after being removed from the refrigerator.

Stability data indicate that the vaccine components are stable for 72 hours when stored at temperatures from 8°C to 25°C or from 0°C to 2°C. At the end of this period Gardasil 9 should be used or discarded. These data are intended to guide healthcare professionals in case of temporary temperature excursion only.

## 6.5 Nature and contents of container

Gardasil 9 suspension for injection:

0.5 ml suspension in a vial (glass) with stopper (halobutyl) and a flip-off plastic cap (aluminium crimp band) in a pack size of 1.

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe:

0.5 ml suspension in a pre-filled syringe (glass) with plunger stopper (siliconised FluroTec-laminated bromobutyl elastomer) and a tip cap (synthetic isoprene-bromobutyl blend) in pack sizes of 1 or 10 with needles or in a pack size of 10 without needles.

Not all pack sizes may be marketed.

## 6.6 Special precautions for disposal and other handling

Gardasil 9 suspension for injection:

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.
- Shake well before use to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Withdraw the 0.5 ml dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe:

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.
- Shake well before use, the pre-filled syringe, to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.

- Choose an appropriate needle to ensure an intramuscular (IM) administration depending on your patient's size and weight.
- In packs with needles, two needles of different lengths are provided per syringe.
- Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

## 7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

## 8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1007/001
EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003
EU/1/15/1007/004

## 9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 June 2015

## 10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

{MM/YYYY}

Detailed information on this product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

# ANNEX II

**A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE**

**B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE**

**C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION**

**D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT**

## A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)
Merck Sharp & Dohme Corp.
Stonewall Plant
2778 South East Side Highway
Elkton, Virginia, 22827,
USA

Merck Sharp & Dohme Corp.
770 Sumneytown Pike
West Point, Pennsylvania, 19486,
USA

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN, Haarlem
The Netherlands

## B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

## C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports**

The marketing authorisation holder shall submit the first periodic safety update report for this medicinal product within 6 months following authorisation. Subsequently, the marketing authorisation holder shall submit periodic safety update reports for this product in accordance with the requirements set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and published on the European medicines web-portal.

## D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:
- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of

an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

**ANNEX III**

**LABELLING AND PACKAGE LEAFLET**

# A. LABELLING

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**
**OUTER CARTON TEXT**
**Single dose vial, pack of 1**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil 9 suspension for injection
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

## 2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 dose (0.5 ml):

| | |
|---|---|
| HPV Type 6 L1 protein | 30 µg |
| HPV Type 11 and 18 L1 protein | 40 µg |
| HPV Type 16 L1 protein | 60 µg |
| HPV Type 31, 33, 45, 52 and 58 L1 protein | 20 µg |

adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate (0.5 mg Al).

## 3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, water for injections.

## 4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection
1 vial (0.5 ml).

## 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.
Shake well before use.
Read the package leaflet before use.

## 6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

## 7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

## 8. EXPIRY DATE

EXP

## 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

## 10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

## 11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

## 12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1007/001

## 13. BATCH NUMBER

Lot

## 14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

## 15. INSTRUCTIONS ON USE

## 16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

## 17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

## 18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**
**VIAL LABEL TEXT**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Gardasil 9
Injection
IM

## 2. METHOD OF ADMINISTRATION

## 3. EXPIRY DATE

EXP

## 4. BATCH NUMBER

Lot

## 5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 ml)

## 6. OTHER

MSD VACCINS

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**
**OUTER CARTON TEXT**
**Pre-filled syringe with 2 needles, pack of 1, 10**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

## 2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 dose (0.5 ml):

| | |
|---|---|
| HPV Type 6 L1 protein | 30 µg |
| HPV Type 11 and 18 L1 protein | 40 µg |
| HPV Type 16 L1 protein | 60 µg |
| HPV Type 31, 33, 45, 52 and 58 L1 protein | 20 µg |

adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate (0.5 mg Al).

## 3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, water for injections.

## 4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection
1 pre-filled syringe (0.5 ml) with 2 needles
10 pre-filled syringes (0.5 ml) with 2 needles each

## 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.
Shake well before use.
Read the package leaflet before use.

## 6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

## 7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

## 8. EXPIRY DATE

EXP

## 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

## 10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

## 11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

## 12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1007/002
EU/1/15/1007/003

## 13. BATCH NUMBER

Lot

## 14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

## 15. INSTRUCTIONS ON USE

## 16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

## 17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

## 18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

**PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING**
**OUTER CARTON TEXT**
**Pre-filled syringe, pack of 10**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

## 2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

1 dose (0.5 ml):

| | |
|---|---|
| HPV Type 6 L1 protein | 30 µg |
| HPV Type 11 and 18 L1 protein | 40 µg |
| HPV Type 16 L1 protein | 60 µg |
| HPV Type 31, 33, 45, 52 and 58 L1 protein | 20 µg |

adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate (0.5 mg Al).

## 3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: Sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate, water for injections.

## 4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Suspension for injection
10 pre-filled syringes (0.5 ml)

## 5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Intramuscular use.
Shake well before use.
Read the package leaflet before use.

## 6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

## 7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

## 8. EXPIRY DATE

EXP

## 9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator. Do not freeze.
Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

## 10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

## 11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

MSD VACCINS
162 avenue Jean Jaurès
69007 Lyon
France

## 12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/15/1007/004

## 13. BATCH NUMBER

Lot

## 14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

## 15. INSTRUCTIONS ON USE

## 16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted

## 17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

## 18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS**
**Pre-filled syringe label text**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Gardasil 9
Injection
IM
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine

## 2. METHOD OF ADMINISTRATION

## 3. EXPIRY DATE

EXP

## 4. BATCH NUMBER

Lot

## 5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 ml)

## 6. OTHER

MSD VACCINS

# B. PACKAGE LEAFLET

**Package leaflet: Information for the user**

**Gardasil 9 suspension for injection**
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you or your child are vaccinated because it contains important information for you or your child.**
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**


1. What Gardasil 9 is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child receive Gardasil 9
3. How Gardasil 9 is given
4. Possible side effects
5. How to store Gardasil 9
6. Contents of the pack and other information


## 1. What Gardasil 9 is and what it is used for

Gardasil 9 is a vaccine for children and adolescents from 9 years of age and adults. It is given to protect against diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58.

These diseases include pre-cancerous lesions and cancers of the female genitals (cervix, vulva, and vagina), pre-cancerous lesions and cancers of the anus and genital warts in males and females.

Gardasil 9 has been studied in males and females 9 to 26 years of age.

Gardasil 9 protects against the HPV types that cause most cases of these diseases.

Gardasil 9 is intended to prevent these diseases. The vaccine is not used to treat HPV related diseases. Gardasil 9 does not have any effect in individuals who already have a persistent infection or disease associated with any of the HPV types in the vaccine. However, in individuals who are already infected with one or more of the vaccine HPV types, Gardasil 9 can still protect against diseases associated with the other HPV types in the vaccine.

Gardasil 9 cannot cause HPV-related diseases.

When an individual is vaccinated with Gardasil 9, the immune system (the body's natural defence system) stimulates production of antibodies against the nine vaccine HPV types, to help protect against the diseases caused by these viruses.

If you or your child receive a first dose of Gardasil 9, you have to complete the full vaccination course with Gardasil 9.

If you or your child already received an HPV vaccine, ask your doctor if Gardasil 9 is right for you.

Gardasil 9 should be used in accordance with official guidelines.

## 2. What you need to know before you or your child receive Gardasil 9

### Do not receive Gardasil 9 if you or your child

- is allergic to any of the active substances or any of the other ingredients of this vaccine (listed under "other ingredients", in section 6).
- developed an allergic reaction after receiving a dose of Gardasil or Silgard (HPV types 6, 11, 16, and 18) or Gardasil 9.

### Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse if you or your child:
- has a bleeding disorder (a disease that makes you bleed more than normal), for example haemophilia;
- has a weakened immune system, for example due to a genetic defect, HIV infection or medicines that affect the immune system;
- suffer from an illness with high fever. However, a mild fever or upper respiratory infection (for example having a cold) itself is not a reason to delay vaccination.

Fainting, sometimes accompanied by falling, can occur (mostly in adolescents) following any needle injection. Therefore tell the doctor or nurse if fainting occurred with a previous injection.

As with any vaccine, Gardasil 9 may not fully protect all of those who get the vaccine.

Gardasil 9 will not protect against every type of Human Papillomavirus. Therefore appropriate precautions against sexually transmitted disease should continue to be used.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. If you are a woman, **you should continue to follow your doctor's advice on cervical smear/Pap tests and preventative and protective measures.**

### What other important information should you or your child know about Gardasil 9

The duration of protection is not yet known. Longer term follow-up studies are ongoing to determine whether a booster dose is needed.

### Other medicines and Gardasil 9

Tell your doctor or pharmacist if you or your child is taking, has recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Gardasil 9 can be given with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) at a separate injection site (another part of your body, for example the other arm or leg) during the same visit.

Gardasil 9 may not have an optimal effect if used with medicines that suppress the immune system.

Hormonal contraceptives (for example the pill) did not reduce the protection obtained by Gardasil 9.

### Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant, think that you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you receive this vaccine.

Gardasil 9 may be given to women who are breast-feeding or intend to breast-feed.

**Driving and using machines**

Gardasil 9 may slightly and temporarily affect the ability to drive or use machines (see section 4 "Possible side effects").

**Gardasil 9 contains sodium chloride**

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e., essentially "sodium-free".

## 3. How Gardasil 9 is given

Gardasil 9 is given as an injection by your doctor. Gardasil 9 is intended for adolescents and adults from 9 years of age onwards.

***If you are from 9 to and including 14 years of age at time of first injection***
Gardasil 9 can be administered according to a 2-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: given between 5 and 13 months after first injection

If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

Gardasil 9 can be administered according to a 3-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: 2 months after first injection (not earlier than one month after the first dose)
- Third injection: 6 months after first injection (not earlier than 3 months after the second dose)

All three doses should be given within a 1-year period. Please speak to your doctor for more information.

***If you are from 15 years of age at time of first injection***
Gardasil 9 should be administered according to a 3-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: 2 months after first injection (not earlier than one month after the first dose)
- Third injection: 6 months after first injection (not earlier than 3 months after the second dose)

All three doses should be given within a 1-year period. Please speak to your doctor for more information.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the vaccination course with Gardasil 9.

Gardasil 9 will be given as an injection through the skin into the muscle (preferably the muscle of the upper arm or thigh).

**If you forget one dose of Gardasil 9**

If a scheduled injection is missed, your doctor will decide when to give the missed dose.
It is important that you follow your doctor or nurse's instructions regarding return visits for the follow-up doses. If you forget or are not able to go back to your doctor at the scheduled time, ask your doctor for advice. When Gardasil 9 is given as your first dose, the completion of the vaccination course should be done with Gardasil 9, and not another HPV vaccine.

If you have any further questions on the use of this vaccine, ask your doctor or pharmacist.

## 4. Possible side effects

Like all vaccines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects can be seen after the use of Gardasil 9:

**Very common** (may affect more than 1 in 10 people): side effects found at the injection site (pain, swelling, and redness) and headache.

**Common** (may affect up to 1 in 10 people): side effects found at the injection site (bruising, and itching), fever, tiredness, dizziness and nausea.

When Gardasil 9 was given with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine during the same visit, there was more injection-site swelling.

**The following side effects have been reported with GARDASIL or SILGARD and may also be seen after getting GARDASIL 9:**

Fainting, sometimes accompanied by shaking or stiffening, has been reported. Although fainting episodes are uncommon, patients should be observed for 15 minutes after they receive HPV vaccine.

Allergic reactions have been reported. Some of these reactions have been severe. Symptoms may include difficulty breathing, wheezing, hives and/or rash.

As with other vaccines, side effects that have been reported during general use include: swollen glands (neck, armpit, or groin); muscle weakness, abnormal sensations, tingling in the arms, legs and upper body, or confusion (Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis); vomiting, joint pain, aching muscles, unusual tiredness or weakness, chills, generally feeling unwell, bleeding or bruising more easily than normal and skin infection at the injection site.

**Reporting of side effects**

If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Gardasil 9

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and vial label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2ºC - 8ºC). Do not freeze. Keep the vial in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

**What Gardasil 9 contains**

The active substances are: highly purified non-infectious protein for each of the Human Papillomavirus types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58).

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

| | |
|---|---|
| Human Papillomavirus[1] Type 6 L1 protein[2,3] | 30 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 11 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 16 L1 protein[2,3] | 60 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 18 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 31 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 33 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 45 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 52 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 58 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |

[1]Human Papillomavirus = HPV
[2]L1 protein in the form of virus like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.
[3]adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (0.5 milligrams Al).

Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate is included in the vaccine as an adjuvant. Adjuvants are included to improve the immune response of vaccines.

The other ingredients in the vaccine suspension are: sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate and water for injections.

**What Gardasil 9 looks like and contents of the pack**

1 dose of Gardasil 9 suspension for injection contains 0.5 ml.

Prior to agitation, Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.

Gardasil 9 is available in a pack of 1.

**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**

**Marketing Authorisation Holder**

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, France

**Manufacturer**

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

**België/Belgique/Belgien**
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

**Lietuva**
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

**България**
Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

**Danmark**
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

**Deutschland**
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

**Eesti**
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

**España**
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

**France**
MSD VACCINS
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

**Ireland**
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

**Magyarország**
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

**Malta**
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

**Nederland**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

**Österreich**
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

**Polska**
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

**Portugal**
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

**România**
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

**Slovenija**
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**
Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

**Italia**
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

**Latvija**
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

**Suomi/Finland**
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

**Sverige**
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

**This leaflet was last revised in {MM/YYYY}**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

---

**The following information is intended for healthcare professionals only:**

Gardasil 9 suspension for injection:

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.
- Shake well before use to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Withdraw the 0.5 ml dose of vaccine from the vial using a sterile needle and syringe.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid are of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

**Package leaflet: Information for the user**

**Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe**
Human Papillomavirus 9-valent Vaccine (Recombinant, adsorbed)

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

**Read all of this leaflet carefully before you or your child are vaccinated because it contains important information for you or your child.**
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, please ask your doctor, pharmacist or nurse.
- If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

**What is in this leaflet**


1. What Gardasil 9 is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child receive Gardasil 9
3. How Gardasil 9 is given
4. Possible side effects
5. How to store Gardasil 9
6. Contents of the pack and other information


## 1. What Gardasil 9 is and what it is used for

Gardasil 9 is a vaccine for children and adolescents from 9 years of age and adults. It is given to protect against diseases caused by Human Papillomavirus (HPV) types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 and 58.

These diseases include pre-cancerous lesions and cancers of the female genitals (cervix, vulva, and vagina), pre-cancerous lesions and cancers of the anus and genital warts in males and females.

Gardasil 9 has been studied in males and females 9 to 26 years of age.

Gardasil 9 protects against the HPV types that cause most cases of these diseases.

Gardasil 9 is intended to prevent these diseases. The vaccine is not used to treat HPV related diseases. Gardasil 9 does not have any effect in individuals who already have a persistent infection or disease associated with any of the HPV types in the vaccine. However, in individuals who are already infected with one or more of the vaccine HPV types, Gardasil 9 can still protect against diseases associated with the other HPV types in the vaccine.

Gardasil 9 cannot cause HPV-related diseases.

When an individual is vaccinated with Gardasil 9, the immune system (the body's natural defence system) stimulates production of antibodies against the nine vaccine HPV types, to help protect against the diseases caused by these viruses.

If you or your child receive a first dose of Gardasil 9, you have to complete the full vaccination course with Gardasil 9.

If you or your child already received an HPV vaccine, ask your doctor if Gardasil 9 is right for you.

Gardasil 9 should be used in accordance with official guidelines.

## 2. What you need to know before you or your child receive Gardasil 9

### Do not receive Gardasil 9 if you or your child

- is allergic to any of the active substances or any of the other ingredients of this vaccine (listed under "other ingredients", in section 6).
- developed an allergic reaction after receiving a dose of Gardasil or Silgard (HPV types 6, 11, 16, and 18) or Gardasil 9.

### Warnings and precautions

Talk to your doctor or nurse if you or your child:
- has a bleeding disorder (a disease that makes you bleed more than normal), for example haemophilia;
- has a weakened immune system, for example due to a genetic defect, HIV infection or medicines that affect the immune system;
- suffer from an illness with high fever. However, a mild fever or upper respiratory infection (for example having a cold) itself is not a reason to delay vaccination.

Fainting, sometimes accompanied by falling, can occur (mostly in adolescents) following any needle injection. Therefore tell the doctor or nurse if fainting occurred with a previous injection.

As with any vaccine, Gardasil 9 may not fully protect all of those who get the vaccine.

Gardasil 9 will not protect against every type of Human Papillomavirus. Therefore appropriate precautions against sexually transmitted disease should continue to be used.

Vaccination is not a substitute for routine cervical screening. If you are a woman, **you should continue to follow your doctor's advice on cervical smear/Pap tests and preventative and protective measures.**

### What other important information should you or your child know about Gardasil 9

The duration of protection is not yet known. Longer term follow-up studies are ongoing to determine whether a booster dose is needed.

### Other medicines and Gardasil 9

Tell your doctor or pharmacist if you or your child is taking, has recently taken or might take any other medicines, including medicines obtained without a prescription.

Gardasil 9 can be given with a combined booster vaccine containing diphtheria (d) and tetanus (T) with either pertussis [acellular, component] (ap) and/or poliomyelitis [inactivated] (IPV) (dTap, dT-IPV, dTap-IPV vaccines) at a separate injection site (another part of your body, for example the other arm or leg) during the same visit.

Gardasil 9 may not have an optimal effect if used with medicines that suppress the immune system.

Hormonal contraceptives (for example the pill) did not reduce the protection obtained by Gardasil 9.

### Pregnancy and breast-feeding

If you are pregnant, think that you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor for advice before you receive this vaccine.

Gardasil 9 may be given to women who are breast-feeding or intend to breast-feed.

**Driving and using machines**

Gardasil 9 may slightly and temporarily affect the ability to drive or use machines (see section 4 "Possible side effects").

**Gardasil 9 contains sodium chloride**

This medicinal product contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, i.e., essentially "sodium-free".

## 3. How Gardasil 9 is given

Gardasil 9 is given as an injection by your doctor. Gardasil 9 is intended for adolescents and adults from 9 years of age onwards.

***If you are from 9 to and including 14 years of age at time of first injection***
Gardasil 9 can be administered according to a 2-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: given between 5 and 13 months after first injection

If the second vaccine dose is administered earlier than 5 months after the first dose, a third dose should always be administered.

Gardasil 9 can be administered according to a 3-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: 2 months after first injection (not earlier than one month after the first dose)
- Third injection: 6 months after first injection (not earlier than 3 months after the second dose)

All three doses should be given within a 1-year period. Please speak to your doctor for more information.

***If you are from 15 years of age at time of first injection***
Gardasil 9 should be administered according to a 3-dose schedule:
- First injection: at chosen date
- Second injection: 2 months after first injection (not earlier than one month after the first dose)
- Third injection: 6 months after first injection (not earlier than 3 months after the second dose)

All three doses should be given within a 1-year period. Please speak to your doctor for more information.

It is recommended that individuals who receive a first dose of Gardasil 9 complete the vaccination course with Gardasil 9.

Gardasil 9 will be given as an injection through the skin into the muscle (preferably the muscle of the upper arm or thigh).

**If you forget one dose of Gardasil 9**

If a scheduled injection is missed, your doctor will decide when to give the missed dose.
It is important that you follow your doctor or nurse's instructions regarding return visits for the follow-up doses. If you forget or are not able to go back to your doctor at the scheduled time, ask your doctor for advice. When Gardasil 9 is given as your first dose, the completion of the vaccination course should be done with Gardasil 9, and not another HPV vaccine.

If you have any further questions on the use of this vaccine, ask your doctor or pharmacist.

## 4. Possible side effects

Like all vaccines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them.

The following side effects can be seen after the use of Gardasil 9:

**Very common** (may affect more than 1 in 10 people): side effects found at the injection site (pain, swelling, and redness) and headache.

**Common** (may affect up to 1 in 10 people): side effects found at the injection site (bruising, and itching), fever, tiredness, dizziness and nausea.

When Gardasil 9 was given with a combined diphtheria, tetanus, pertussis [acellular, component] and poliomyelitis [inactivated] booster vaccine during the same visit, there was more injection-site swelling.

**The following side effects have been reported with GARDASIL or SILGARD and may also be seen after getting GARDASIL 9:**

Fainting, sometimes accompanied by shaking or stiffening, has been reported. Although fainting episodes are uncommon, patients should be observed for 15 minutes after they receive HPV vaccine.

Allergic reactions have been reported. Some of these reactions have been severe. Symptoms may include difficulty breathing, wheezing, hives and/or rash.

As with other vaccines, side effects that have been reported during general use include: swollen glands (neck, armpit, or groin); muscle weakness, abnormal sensations, tingling in the arms, legs and upper body, or confusion (Guillain-Barré syndrome, acute disseminated encephalomyelitis); vomiting, joint pain, aching muscles, unusual tiredness or weakness, chills, generally feeling unwell, bleeding or bruising more easily than normal and skin infection at the injection site.

**Reporting of side effects**

If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

## 5. How to store Gardasil 9

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton and syringe label after EXP. The expiry date refers to the last day of that month.

Store in a refrigerator (2ºC - 8ºC). Do not freeze. Keep the syringe in the outer carton in order to protect from light.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

## 6. Contents of the pack and other information

**What Gardasil 9 contains**

The active substances are: highly purified non-infectious protein for each of the Human Papillomavirus types (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58).

1 dose (0.5 ml) contains approximately:

| | |
|---|---|
| Human Papillomavirus[1] Type 6 L1 protein[2,3] | 30 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 11 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 16 L1 protein[2,3] | 60 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 18 L1 protein[2,3] | 40 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 31 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 33 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 45 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 52 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |
| Human Papillomavirus[1] Type 58 L1 protein[2,3] | 20 micrograms |

[1]Human Papillomavirus = HPV
[2]L1 protein in the form of virus like particles produced in yeast cells (*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 (Strain 1895)) by recombinant DNA technology.
[3]adsorbed on amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate adjuvant (0.5 milligrams Al).

Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulphate is included in the vaccine as an adjuvant. Adjuvants are included to improve the immune response of vaccines.

The other ingredients in the vaccine suspension are: sodium chloride, L-histidine, polysorbate 80, sodium borate and water for injections.

**What Gardasil 9 looks like and contents of the pack**

1 dose of Gardasil 9 suspension for injection contains 0.5 ml.

Prior to agitation, Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.

Gardasil 9 is available in packs of 1 or 10 pre-filled syringes.

Not all pack sizes may be marketed.

**Marketing Authorisation Holder and Manufacturer**

**Marketing Authorisation Holder**

MSD VACCINS, 162 avenue Jean Jaurès, 69007 Lyon, France

**Manufacturer**

Merck Sharp and Dohme, B.V., Waarderweg, 39, 2031 BN Haarlem, The Netherlands

For any information about this medicinal product, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder.

**België/Belgique/Belgien**
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

**Lietuva**
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370.5.2780.247
msd_lietuva@merck.com

**България**
Мерк Шарп и Доум България ЕООД,
тел.: + 359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

**Česká republika**
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

**Danmark**
MSD Danmark ApS
Tlf: + 45 4482 4000
dkmail@merck.com

**Deutschland**
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

**Eesti**
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

**Ελλάδα**
MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

**España**
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

**France**
MSD VACCINS
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

**Hrvatska**
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 66 11 333
croatia_info@merck.com

**Ireland**
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

**Ísland**
Vistor hf.
Sími: + 354 535 7000

**Luxembourg/Luxemburg**
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél: +32 (0) 27766211
dpoc_belux@merck.com

**Magyarország**
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: + 36.1.888.5300
hungary_msd@merck.com

**Malta**
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited.
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

**Nederland**
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000
(+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

**Norge**
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

**Österreich**
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

**Polska**
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48.22.549.51.00
msdpolska@merck.com

**Portugal**
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel: +351 21 4465700
inform_pt@merck.com

**România**
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

**Slovenija**
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386.1.520.4201
msd.slovenia@merck.com

**Slovenská republika**
Merck Sharp & Dohme, s. r. o
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

**Italia**
MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

**Κύπρος**
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

**Latvija**
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371.67364.224
msd_lv@merck.com

**Suomi/Finland**
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

**Sverige**
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

**United Kingdom**
Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

**This leaflet was last revised in {MM/YYYY}**

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

---

**The following information is intended for healthcare professionals only:**

Gardasil 9 suspension for injection in a pre-filled syringe:

- Gardasil 9 may appear as a clear liquid with a white precipitate prior to agitation.
- Shake the pre-filled syringe well before use, to make a suspension. After thorough agitation, it is a white, cloudy liquid.
- Inspect the suspension visually for particulate matter and discolouration prior to administration. Discard the vaccine if particulates are present and/or if it appears discoloured.
- Choose an appropriate needle to ensure an intramuscular (IM) administration depending on your patient's size and weight.
- In packs with needles, two needles of different lengths are provided per syringe.
- Attach the needle by twisting in a clockwise direction until the needle fits securely on the syringe. Administer the entire dose as per standard protocol.
- Inject immediately using the intramuscular (IM) route, preferably in the deltoid area of the upper arm or in the higher anterolateral area of the thigh.
- The vaccine should be used as supplied. The full recommended dose of the vaccine should be used.

Any unused vaccine or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

# CTD 第 1 部

# 1.7　同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

## 1.7　同種同効品

申請薬剤である V503及びその同種同効品として組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）及び組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）の添付文書の概要を[表1.7: 1]に示す。



Confidential

## 表 1.7: 1　　同種同効品一覧（当該薬剤、対照薬、その他）

| 一般的名称 | 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） | 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） | 組換え沈降2価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来） |
|---|---|---|---|
| 販売名 | シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ | ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ | サーバリックス® |
| 会社名 | MSD 株式会社 | MSD 株式会社 | グラクソ・スミスクライン株式会社 |
| 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<br>・ 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））<br>・ 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3<br>・ 尖圭コンジローマ | ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防<br>・ 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））<br>・ 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3<br>・ 尖圭コンジローマ | ヒトパピローマウイルス（HPV）16型及び18型感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮細胞癌、腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2及び3）の予防 |
| 添付文書の改訂日 | - | 2019年5月 | 2019年4月 |



C Confidential

※※2019年５月改訂（第５版：「ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジの使用方法」更新）
※2013年６月改訂

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 876313 |

| | |
|---|---|
| 承認番号 | 22300AMX00601000 |
| 薬価収載 | 適用外 |
| 販売開始 | 2011年８月 |
| 国際誕生 | 2006年６月 |

ウイルスワクチン類

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

# ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL® Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringe
生物学的製剤基準
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）

貯法：遮光、２～８℃、凍結を避けること
（「取扱い上の注意」の項参照）
有効期間：充てん日から３年
最終有効年月日：外箱に表示

MSD

**【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】**
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1)明らかな発熱を呈している者
(2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3)本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
(4)上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

## 【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要
本剤は、高度に精製した４価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）６、11、16及び18型L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合によりVLPを構築する。各型のVLPは精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

2. 組成
本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

| 成分 | | 分量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | ヒトパピローマウイルス６型L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| 添加物 | アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして） | 225μg |
| | 塩化ナトリウム（安定剤） | 9.56mg |
| | L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤） | 1.05mg |
| | ポリソルベート80（安定剤） | 50μg |
| | ホウ砂（緩衝剤） | 35μg |

3. 性状
振り混ぜるとき、均等に白濁する。
pH：5.7～6.7
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約２

## 【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス６、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防
・子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）１、２及び３並びに上皮内腺癌（AIS））
・外陰上皮内腫瘍（VIN）１、２及び3並びに腟上皮内腫瘍（ValN）１、２及び３
・尖圭コンジローマ

<効能・効果に関連する接種上の注意>
(1)HPV６、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
(2)接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
(3)本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
(4)本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

## 【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する接種上の注意>
1. 接種間隔
１年以内に３回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の２回目及び３回目の接種が初回接種の２ヵ月後及び６ヵ月後にできない場合、２回目接種は初回接種から少なくとも１ヵ月以上、３回目接種は２回目接種から少なくとも３ヵ月以上間隔を置いて実施すること。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、６日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

## 【接種上の注意】

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1)血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
(2)心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(3)予防接種で接種後２日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(4)過去に痙攣の既往のある者
(5)過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕

(6)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

※(1)本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

(2)被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

(3)被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。

(4)ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕

※(5)発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。

(6)本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 免疫抑制剤<br>コルチコステロイド<br>代謝拮抗剤<br>アルキル化剤<br>細胞毒性剤 | 抗体産生反応が低下する可能性がある。 | 本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。 |

4. 副反応

国内臨床試験

本剤接種後５日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感９例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中４例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中２例（0.4%）等であった。

外国臨床試験

外国の６臨床試験（５プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び２ヵ月後、６ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。１試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、９～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後５日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

(1)重大な副反応

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

1)過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）

2)ギラン・バレー症候群（頻度不明）

3)血小板減少性紫斑病（頻度不明）

4)急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

(2)その他の副反応

| 種類／頻度 | 10%以上 | 1～10%未満 | 1％未満 | 頻度不明† |
|---|---|---|---|---|
| 全身症状 | | 発熱 | | 無力症、悪寒、疲労、倦怠感 |
| 局所症状（注射部位） | 疼痛、紅斑、腫脹 | そう痒感、出血、不快感 | 硬結 | 血腫 |
| 精神神経系 | | 頭痛 | | 失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい |
| 筋・骨格系 | | | 四肢痛、筋骨格硬直 | 関節痛、筋肉痛 |
| 消化器 | | | 下痢、腹痛 | 嘔吐、悪心 |
| 血液 | | | | リンパ節症 |
| 感染症 | | | | 蜂巣炎 |
| 臨床検査 | | | 白血球数増加 | |

†自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1)妊娠している婦人には接種を避けること。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

(2)本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

7. 小児等への接種

９歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

(1)接種時：

1)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。

2)本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5mLを投与すること。

3)使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2)接種部位：

1)接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。

2)組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

・神経走行部位を避けること。

・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

## 【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）[1)]

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV６、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、１年以内に本剤接種を３回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から３回目接種の１ヵ月後（７ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は７ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）[1)]

主要評価項目であるHPV６、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、腟又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表１）。

表1　各HPV型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果[注1)]（国内試験成績）

| 評価項目 | 本剤 | | | プラセボ | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV 6、11、16及び18型関連 | | | | | | | |
| 持続感染又は生殖器疾患 | 419 | 3 | 776.4 | 422 | 24 | 769.1 | 87.6（59.2, 97.6） |
| 持続感染 | 418 | 3 | 752.3 | 422 | 23 | 737.2 | 87.2（57.7, 97.5） |
| 生殖器疾患 | 419 | 0 | 780.8 | 422 | 5 | 789.6 | 100.0（-10.4, 100.0） |
| HPV16及び18型関連 | | | | | | | |
| 持続感染又は生殖器疾患 | 415 | 1 | 771.9 | 417 | 18 | 763.8 | 94.5（65.2, 99.9） |
| 持続感染 | 414 | 1 | 746.3 | 416 | 18 | 731.7 | 94.6（65.5, 99.9） |
| HPV 6及び11型関連 | | | | | | | |
| 持続感染又は生殖器疾患 | 400 | 2 | 743.0 | 376 | 7 | 698.5 | 73.1（-41.1, 97.3） |
| 持続感染 | 399 | 2 | 718.4 | 376 | 6 | 671.0 | 68.9（-74.1, 96.9） |

注1）予防効果＝（1－（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））×100（%）

**臨床試験（外国試験成績）**[2)～4)]

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験であるFUTURE（Females United To Unilaterally Reduce Endo／Ectocervical Disease）Ⅰ、Ⅱ及びⅢ試験を行い、5,442例（FUTUREⅠ）及び12,157例（FUTUREⅡ）の16～26歳、並びに3,817例（FUTUREⅢ）の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値はFUTUREⅠ、FUTUREⅡ及びFUTUREⅢにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy（PPE）解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

**予防効果（外国試験成績）**[2)～4)]

16～24歳の女性を対象としたFUTUREⅠ試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1／2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表2）

16～26歳の女性を対象としたFUTUREⅡ試験の主要評価項目であるHPV16及び18型に関連したCIN 2／3及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1／2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。（表3）

24～45歳の女性を対象としたFUTUREⅢ試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1／2、非浸潤子宮頸癌（CIN 3及びAIS）並びに、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。（表4）

表2　各HPV型に関連したCIN 1／2／3、AIS、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果[注2)]（FUTUREⅠ試験）

| 評価項目 | 本剤 | | | プラセボ | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV 6、11、16及び18型関連 | | | | | | | |
| CIN 1／2／3又はAIS | 2241 | 0 | 6575.4 | 2258 | 77 | 6548.4 | 100.0（95.1, 100.0） |
| VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 74 | 6776.5 | 100.0（94.9, 100.0） |
| CIN 1 | 2241 | 0 | 6575.4 | 2258 | 57 | 6553.8 | 100.0（93.3, 100.0） |
| CIN 2／3 | 2241 | 0 | 6575.4 | 2258 | 39 | 6574.6 | 100.0（90.1, 100.0） |
| VIN 1 | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 4 | 6862.7 | 100.0（-52.4, 100.0） |
| VIN 2／3 | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 7 | 6859.5 | 100.0（30.2, 100.0） |
| VaIN 1 | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 8 | 6859.4 | 100.0（41.1, 100.0） |
| VaIN 2／3 | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 6 | 6863.8 | 100.0（14.5, 100.0） |
| 尖圭コンジローマ | 2261 | 0 | 6820.4 | 2279 | 58 | 6798.9 | 100.0（93.5, 100.0） |

注2）表1脚注参照

表3　各HPV型に関連したCIN 1／2／3、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果[注3)]（FUTUREⅡ試験）

| 評価項目 | 本剤 | | | プラセボ | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV16及び18型関連 | | | | | | | |
| CIN 2／3又はAIS | 5306 | 2 | 15657.3 | 5262 | 63 | 15479.3 | 96.9（88.2, 99.6） |
| HPV 6、11、16及び18型関連 | | | | | | | |
| CIN 1／2／3又はAIS | 5388 | 9 | 15881.1 | 5374 | 145 | 15744.0 | 93.8（88.0, 97.2） |
| VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ | 5404 | 2 | 16219.2 | 5390 | 150 | 16026.1 | 98.7（95.2, 99.8） |
| CIN 1 | 5388 | 7 | 15881.3 | 5374 | 111 | 15752.5 | 93.7（86.7, 97.5） |
| CIN 2／3 | 5388 | 2 | 15888.4 | 5374 | 70 | 15783.1 | 97.2（89.4, 99.7） |
| VIN 1 | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 12 | 16178.4 | 100.0（64.1, 100.0） |
| VIN 2／3 | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 6 | 16187.4 | 100.0（15.3, 100.0） |
| VaIN 1 | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 4 | 16190.4 | 100.0（-51.2, 100.0） |
| VaIN 2／3 | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 4 | 16189.8 | 100.0（-51.2, 100.0） |
| 尖圭コンジローマ | 5404 | 2 | 16219.2 | 5390 | 132 | 16050.5 | 98.5（94.5, 99.8） |

注3）表1脚注参照

表4　各HPV型に関連した持続感染、CIN 1／2／3、AIS、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果[注4)]（FUTUREⅢ試験）

| 評価項目 | 本剤 | | | プラセボ | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV 6、11、16及び18型関連 | | | | | | | |
| 持続感染、CIN 1／2／3、AIS、VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ | 1601 | 10 | 5273.7 | 1599 | 86 | 5136.5 | 88.7（78.1, 94.8） |

| 評価項目 | 本剤 | | | プラセボ | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| CIN 1／2／3又はAIS | 1581 | 1 | 5049.9 | 1584 | 17 | 5050.5 | 94.1（62.5, 99.9） |
| CIN 2／3又はAIS | 1581 | 1 | 5049.9 | 1584 | 6 | 5056.9 | 83.3（-37.6, 99.6） |
| 持続感染 | 1581 | 9 | 5021.0 | 1586 | 85 | 4938.3 | 89.6（79.3, 95.4） |
| VIN 1／2／3、VaIN 1／2／3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ | 1600 | 0 | 5284.0 | 1599 | 7 | 5267.3 | 100.0（30.8, 100.0） |
| 尖圭コンジローマ | 1600 | 0 | 5284.0 | 1599 | 7 | 5267.3 | 100.0（30.8, 100.0） |

注4）表1脚注参照

予防効果の持続性（外国試験成績）
16～26歳の女性を対象としたFUTUREⅡ試験のフォローアップ試験の中間報告（初回接種後からの期間 中央値：6.7年、最大値：8.4年）において、主要評価項目であるHPV16及び18型に関連したCIN 2／3、AIS又は子宮頸癌の発生はなかった。本報告において、本剤の予防効果は、初回接種後少なくとも6年間持続することが示された。（表5）

表5　HPV16及び18型に関連したCIN 2／3、AIS又は子宮頸癌の発生率（FUTUREⅡ試験のフォローアップ試験（中間報告））

| 評価項目 | 被験者数 | 発症例数 | 観察人年 | 100人年あたりの発生率（95%CI） |
|---|---|---|---|---|
| HPV16及び18型に関連したCIN 2／3、AIS又は子宮頸癌 | 1724 | 0 | 5144.1 | 0.0（0.0, 0.1） |
| 初回接種後からの期間[注5] | | | | |
| 4年以下 | 1587 | 0 | 644.0 | 0.0（0.0, 0.6） |
| 4年超6年以下 | 1715 | 0 | 3077.2 | 0.0（0.0, 0.1） |
| 6年超8年以下 | 1229 | 0 | 1404.2 | 0.0（0.0, 0.3） |
| 8年超10年以下 | 129 | 0 | 18.7 | 0.0（0.0, 19.8） |
| HPV型別 | | | | |
| HPV16型に関連したCIN 2／3、AIS又は子宮頸癌 | 1479 | 0 | 4398.5 | 0.0（0.0, 0.1） |
| HPV18型に関連したCIN 2／3、AIS又は子宮頸癌 | 1643 | 0 | 4902.0 | 0.0（0.0, 0.1） |

注5）同一被験者が1つ以上の期間に含まれる。

24～45歳の女性を対象としたFUTUREⅢ試験のフォローアップ試験の中間報告において、主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1／2／3、AIS又は尖圭コンジローマの発生はなかった（初回接種後6年時、対象被験者数684例）。
9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験の中間報告において、HPV16型に関連した持続感染が2例にみられた。HPV 6、11、16及び18型に関連した疾患の発生はなかった（初回接種後8年時、対象被験者数246例、観察人年645.3）。

〈免疫原性〉
抗体価と長期間にわたる本剤含有HPV型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答
18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）[1)]
18～26歳の女性973例（本剤接種群488例、プラセボ接種群485例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した（027試験）。
3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV抗体価の幾何平均（GMT）は、それぞれ390.8〔mMU／mL〕、579.8〔mMU／mL〕、2396.4〔mMU／mL〕、369.0〔mMU／mL〕であった。
注6）抗体陽転率は、各HPV型のVLP特異的抗体が陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。

9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）[5)]
9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）のうち接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した（028試験）。
3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMTは、それぞれ674.5〔mMU／mL〕、944.5〔mMU／mL〕、4275.4〔mMU／mL〕、829.2〔mMU／mL〕であった。
また、9～17歳の女性におけるGMTは、18～26歳の女性におけるGMTと少なくとも同程度であった。

免疫反応の持続性（国内試験成績）[1)、5)]
本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時にHPV 6、11、16及び18型に対するGMTがピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。
027試験終了時においてHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%とHPV18型では低下したが、HPV18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

免疫応答
9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）
9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。
9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]は、96.4～99.9%であった。GMTは接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴うGMTの低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）
10～15歳及び16～23歳の女性におけるHPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性のGMTは16～23歳の女性のGMTを明らかに上回った。[6)]
統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。[7)]
以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

免疫反応の持続性（外国試験成績）
16～26歳の女性を対象にした臨床試験（007試験）では、HPV 6、11、16及び18型のGMTは7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時までGMTは低下し、以降は少なくとも60ヵ月時までは安定していた。[8)]
9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、抗体陽転率[注6)]は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。
また、HPV18型の抗体陽転率[注6)]の減少はHPV 6、11及び16型の抗体陽転率[注6)]の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。
9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後8年時のHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]はそれぞれ91.3%、90.9%、97.9%及び66.8%であった。
16～26歳の女性を対象としたFUTUREⅡ試験のフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後9年時のHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]はそれぞれ94.4%、95.5%、99.1%及び60.0%であった。
24～45歳の女性を対象としたFUTUREⅢ試験のフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後6年時のHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率[注6)]はそれぞれ89.1%、92.1%、97.3%及び45.3%であった。

妊娠に対する影響
(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後のHPV 6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。
(2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446／1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460／1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的関係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

## 【薬効薬理】

本剤はヒトパピローマウイルスのL1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。このVLPは野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来のDNAを含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質はHPVに関連した疾病の原因にはならない。HPVはヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLPワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

## 【取扱い上の注意】

1. 接種前

(1)誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

(2)使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

(3)冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

(4)冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

2. 接種時

使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジにねじ込み、しっかり固定して、用法・用量に従い全量を投与する。

## 【包　　装】

シリンジ0.5mL：１本

## 【主要文献】


1)国内第Ⅱ相臨床試験［027試験］（社内資料）
2)海外第Ⅲ相臨床試験［013試験］（社内資料）
3)海外第Ⅲ相臨床試験［015試験］（社内資料）
4)海外第Ⅲ相臨床試験［019試験］（社内資料）
5)国内第Ⅱ相臨床試験［028試験］（社内資料）
6)Block SL et al.：Pediatrics,118(5)：2135，2006
7)Giuliano AR et al.：J Infect Dis,196(8)：1153，2007
8)Olsson SE et al.：Vaccine,25：4931，2007


## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。


ＭＳＤ株式会社　ＭＳＤカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961



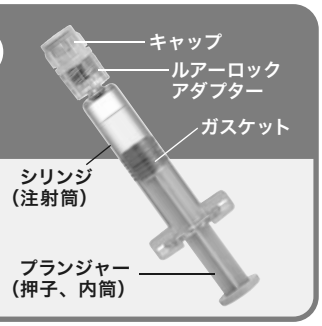
製造販売元
ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

7006012700

# ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジの使用方法

**本剤は筋注用です**

**ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ**
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）




## 1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

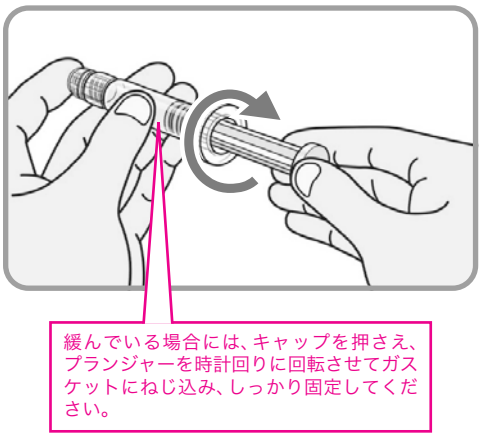
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

## 2 予防接種（筋注用）の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- ガーダシル®の接種は、23～25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 針長は筋肉内注射に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。

## 3 包装箱からシリンジを取り出し、プランジャー（押子、内筒）が緩んでいないか確認します。

- プランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。




## 4 異常がないかを確認してから、振り混ぜて均一にします。

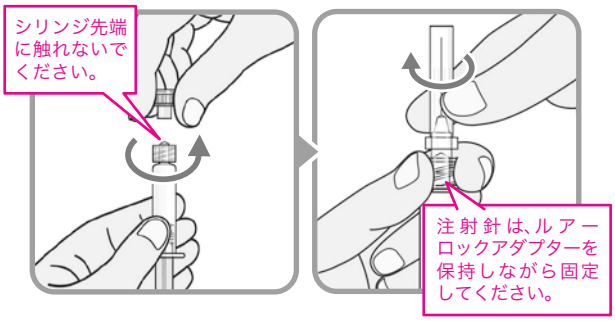
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

## 5 シリンジのキャップを外し、用意した注射針を時計回りにねじ込み、しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかり保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

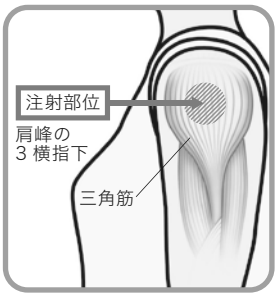
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

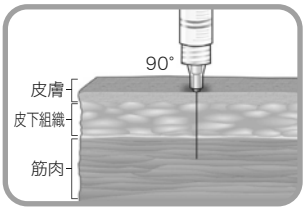
※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。




## 6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕の三角筋又は大腿前外側部に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は外側広筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内又は皮下には接種しないでください。



## 7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

※※2019年４月改訂（第12版）（____：改訂箇所）
※2017年12月改訂（第11版）

ウイルスワクチン類

# サーバリックス

Cervarix

生物学的製剤基準

組換え沈降２価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン
（イラクサギンウワバ細胞由来）

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 876313 |

規制区分：
**生物由来製品、**
**劇薬、**
**処方箋医薬品**
（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯　　法：遮光し、凍結を避けて、２～８℃で保存
有効期間：４年
最終有効年月日：外箱に表示
注　　意：「取扱い上の注意」の項参照

| 承認番号 | 22100AMX02268 |
|---|---|
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | 2009年12月 |
| 国際誕生 | 2007年５月 |

**【接種不適当者】（予防接種を受けることが適当でない者）**
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

**【製法の概要及び組成・性状】**

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

**２．組成**
本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

| 成分 | | 分量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| 添加物 | 3-脱アシル化-4′-モノホスホリルリピッドA | 50μg |
| | 水酸化アルミニウム懸濁液（アルミニウムとして） | 500μg |
| | 塩化ナトリウム（等張化剤）、リン酸二水素ナトリウム（緩衝剤）、pH調節剤 | |

**３．性状**
本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。
pH：6.0～7.0
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1.0

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

**効能・効果に関連する接種上の注意**
(1) HPV-16型及び18型以外の癌原性HPV感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
(2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
(3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
(4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

**【用法・用量】**
10歳以上の女性に、通常、１回0.5mLを０、１、６ヵ月後に３回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

**用法・用量に関連する接種上の注意**
(1) 本剤の接種上、やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は、２回目の接種は１回目の接種から１～2.5ヵ月の間で、３回目の接種は１回目の接種から５～12ヵ月の間で調整すること。
(2) **他のワクチン製剤との接種間隔：**
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、６日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

**【接種上の注意】**

**１．接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）**
被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者［本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。］
(2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(3) 予防接種で接種後２日以内に発熱のみられた者
(4) 過去に痙攣の既往のある者
(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
(6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人［「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照］

## 2．重要な基本的注意

(1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。

(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

(4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

(5) 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛(筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等)、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。

(6) 本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

## 3．相互作用

**併用注意**(併用に注意すること)

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| **免疫抑制剤** | 本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。 | 免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。 |

## 4．副反応

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。

局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

### (1) 重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明[注1])：ショック又はアナフィラキシーを含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**(頻度不明[注1])：急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

3) **ギラン・バレー症候群**(頻度不明[注1])：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

### (2) その他の副反応

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 0.1～1%未満 | 頻度不明[注1] |
|---|---|---|---|---|
| **過敏症** | 瘙痒 | 発疹、蕁麻疹 | | |
| **局所症状(注射部位)** | 疼痛、発赤、腫脹 | 硬結 | 知覚異常 | |
| **消化器** | 胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等) | | | |
| **筋骨格** | 筋痛、関節痛 | | | 四肢痛 |
| **精神神経系** | 頭痛 | めまい | 感覚鈍麻(しびれ感) | 失神・血管迷走神経反応[注2)注3)] |
| **肝臓** | | | | AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等 |
| **眼** | | | | ぶどう膜炎、角膜炎 |
| **その他** | 疲労 | 発熱(38℃以上を含む)、上気道感染 | 全身脱力 | リンパ節症 |

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下、悪寒、気分不良、耳鳴り、徐脈、頻脈等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

## 5．高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

## 6．妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。[ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁中に移行することが報告されている。]

## 7．小児等への接種

10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

## 8．接種時の注意

(1) 接種経路

本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

(2) 接種時

本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。

(3) 接種部位

1) 接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

・神経走行部位を避けること。

・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

## 【臨 床 成 績】

### 1．予防効果

**＜国内臨床成績＞**

(1) 20～25歳の女性1040例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-032試験)において、有効性を対照(不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18の持続感染(6ヵ月定義)は統計学的に有意な有効性(VE[注1])が得られた(p＜0.0001, 両側Fisher直接確率検定)。持続感染に対する有効性を表-1に示した。[1)]

注1) VE(Vaccine Efficacy)＝(1−(本剤群の発生例数/本剤群の総追跡調査期間)/(対照群の発生例数/対照群の総追跡調査期間))×100(%)

**表-1　持続感染[注2)]に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)[注3)]**

| HPV-16/18に起因するエンドポイント | 本剤 | | 対照 | | 有効性(%)(95.5%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 | |
| 持続感染(6ヵ月定義) | 387 | 0 | 392 | 15 | 100(71.3, 100) |

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

注3) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

(2) HPV-032試験を完了した752例を対象に追跡調査試験(HPV-063試験)を実施し、1回目ワクチン接種後4年間までの長期有効性を評価した。両試験(HPV-032及びHPV-063試験)の併合解析におけるHPV-16又はHPV-18の持続感染(12ヵ月定義)、HPV-16又はHPV-18に起因する組織病変に対する有効性を表-2に示した。なお、組織病変の評価において、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するためHPV型判定アルゴリズムを適用した。病変部位に検出されたHPV型及び先行する細胞検体から検出されたHPVの型を検討し、病変形成に深く関与していると考えられる型を特定し、HPV-16型及び18型以外の型に起因する組織病変は除外した。

**表-2　持続感染及び組織病変に対する有効性(HPV-032/063併合解析、追跡期間4年間、プロトコールに準拠したコホート[注1)]/HPV型判定アルゴリズム)**

| HPV-16/18に起因するエンドポイント | 本剤 | | 対照 | | 有効性(%)(95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 | |
| 持続感染(12ヵ月定義) | 382 | 0 | 383 | 16 | 100(74.8, 100) |
| CIN1＋ | 406 | 0 | 404 | 8 | 100(42.2, 100) |
| CIN2＋ | 406 | 0 | 404 | 5 | 100(−8.0, 100) |

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

**＜海外臨床成績＞**

(1) 15～25歳の女性18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV：不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。試験終了時解析(48ヵ月目)の主要評価項目でHPV-16又はHPV-18に起因するCIN2＋(CINグレード2以上)は、本剤群で5例に対して対照群は97例(VE＝94.9%(95%CI：87.7%, 98.4%))、追加評価項目でCIN3＋(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で24例(VE＝91.7%(95%CI：66.6%, 99.1%))であった。[2)]また、HPV型判定アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-3に示し、持続感染に対する有効性を表-4に示した。

**表-3　組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート[注1)]/HPV型判定アルゴリズム)**

| HPV-16/18に起因するエンドポイント | 本剤 | | 対照 | | 有効性(%)(95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 | |
| CIN2＋ | 7338 | 1 | 7305 | 92 | 98.9(93.8, 100) |
| CIN3＋ | 7338 | 0 | 7305 | 22 | 100(81.8, 100) |

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

**表-4　持続感染[注1)]に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)**

| HPV-16/18に起因するエンドポイント | 本剤 | | 対照 | | 有効性(%)(95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 | |
| 持続感染(6ヵ月定義) | 7182 | 35 | 7137 | 588 | 94.3(92.0, 96.1) |
| 持続感染(12ヵ月定義) | 7082 | 26 | 7038 | 354 | 92.9(89.4, 95.4) |

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

試験終了時(48ヵ月目)におけるその他の癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-5に示した[3)]。HPV-31、HPV-33、HPV-45及びHPV-51に起因する持続感染(6ヵ月定義)及びCIN2＋に対する統計学的な有意差が全てのコホートにおいて認められた。

**表-5　癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)[注1)]**

| HPV型 | 持続感染(6ヵ月定義) | | | CIN2＋ | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 | 対照 | 有効性(%)(95%CI) | 本剤 | 対照 | 有効性(%)(95%CI) |
| | 発生例数 | 発生例数 | | 発生例数 | 発生例数 | |
| HPV-16に近縁の型 | | | | | | |
| HPV-31 | 58 | 247 | 76.8(69.0, 82.9) | 5 | 40 | 87.5(68.3, 96.1) |
| HPV-33 | 65 | 117 | 44.8(24.6, 59.9) | 13 | 41 | 68.3(39.7, 84.4) |
| HPV-35 | 67 | 56 | −19.8(−74.1, 17.2) | 3 | 8 | 62.5(−56.5, 93.6) |
| HPV-52 | 346 | 374 | 8.3(−6.5, 21.0) | 24 | 33 | 27.6(−26.3, 59.1) |
| HPV-58 | 144 | 122 | −18.3(−51.8, 7.7) | 15 | 21 | 28.5(−45.5, 65.7) |
| HPV-18に近縁の型 | | | | | | |
| HPV-39 | 175 | 184 | 4.8(−17.7, 23.1) | 4 | 16 | 74.9(22.3, 93.9) |
| HPV-45 | 24 | 90 | 73.6(58.1, 83.9) | 2 | 11 | 81.9(17.0, 98.1) |
| HPV-59 | 73 | 68 | -7.5(−51.8, 23.8) | 1 | 5 | 80.0(−79.1, 99.6) |
| HPV-68 | 165 | 169 | 2.6(−21.5, 21.9) | 11 | 15 | 26.8(−70.7, 69.6) |
| その他のHPV型 | | | | | | |
| HPV-51 | 349 | 416 | 16.6(3.6, 27.9) | 21 | 46 | 54.4(22.0, 74.2) |
| HPV-56 | 226 | 215 | −5.3(−27.5, 13.1) | 7 | 13 | 46.1(−45.2, 81.8) |
| HPV-66 | 211 | 215 | 2.3(−18.7, 19.6) | 7 | 16 | 56.4(−12.1, 84.8) |

注1) ワクチンを3回接種し、0ヵ月目及び6ヵ月目に該当するHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

(2) 15～25歳の女性1113例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001試験で3回のワクチン接種を完了した776例を継続して追跡調査試験(HPV-007試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001及びHPV-007試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-6に示した。[4)]また、HPV-001/007試験を完了した437例を対象に追跡調査試験(HPV-023試験)を実施し、更なる長期有効性を評価した。その結果、HPV-16/18に起因する6ヵ月持続感染、12ヵ月持続感染及びCIN1＋について、本剤群では新たな発症例は認められなかったが、対照群ではそれぞれ4例、1例及び1例の発症が認められた。現在までに1回目接種後、最長9.4年間(平均追跡期間約8.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。

**表-6　組織病変に対する有効性(総コホート[注1)])**

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

注1) 癌原性HPVに感染歴のない未感染集団

### 2．免疫原性

抗体価と長期間にわたる感染の予防効果及び子宮頸癌とその前駆病変の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

**＜国内臨床成績＞**

(1) HPV-032試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗HPV-16抗体が7975.9 EL.U/mL(95%CI：7313.0−8698.8)及び抗HPV-18抗体が4080.9 EL.U/mL(95%CI：3740.4−4452.4)であった。また、HPV-063試験(HPV-032試験を完了した752例を対象とした追跡調査試験)において、1回目接種48ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が1283.2 EL.U/mL(95%CI：1150.1−1431.7)及び抗HPV-18抗体が473.0 EL.U/mL(95%CI：416.8−536.8)であり、それぞれ自然感染による抗体価の43.1倍、20.9倍であった。抗体陽性率は48ヵ月目までHPV-16及びHPV-18いずれにおいても100%を維持した。

(2) 10～15歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が19513.8 EL.U/mL(95%CI：16837.7−22615.3)及び抗HPV-18抗体が8998.4 EL.U/mL(95%CI：7746.7−10452.2)であり、GMTは20～25歳の日本人女性(HPV-032試験)の2倍以上を示した[5)]。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

**＜海外臨床成績＞**

(1) HPV-008試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が9341.5 EL.U/mL(95%CI：8760.4−9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 EL.U/mL(95%CI：4491.2−5065.3)であった。[6)]

(2) HPV-001、HPV-007及びHPV-023試験において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月目からはプラトーに達し9.4年(113ヵ月)まで維持された。また、113ヵ月目時点でHPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であり、抗体陽性率はそれぞれ100%を維持した。

(3) 15～55歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目のHPV-16及びHPV-18に対するGMTはHPV-001及びHPV-007試験のプラトー期のGMTと同じ範囲にあった。26～55歳の年齢層では15～25歳の年齢層に比べGMTがやや低値ではあったが、48ヵ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

## 【薬 効 薬 理】

癌原性HPVは子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)の発症に関連しており、HPV-16及びHPV-18がもっとも多い型で、世界的には次いでウイルスの型が近縁のHPV-45及びHPV-31が多い。HPV-16及びHPV-18が子宮頸癌の約70％、HPV-16, 18, 31及び45を合わせて子宮頸癌の78.5～80.3％[7),8)]に関連している。
子宮頸癌及びその前癌病変に進行する危険性は、HPVの持続的な感染により増加すると考えられている。
本剤は、HPV-16型及びHPV-18型の主要カプシドL1たん白質で構成されるウイルス様粒子(VLP)を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与によりL1 VLPに対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。
本剤の作用メカニズムとしては、本剤により誘導された血清中抗HPV IgG抗体が子宮頸部粘膜に滲出し、子宮頸癌の主要原因である癌原性HPVの持続的な感染を予防していると考えられている。

## 【取扱い上の注意】

**1．接種前**

(1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
(2) 注射針を装着する際には、ルアーロックアダプター部を持たずに適度な力で装着すること。
(3) 保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

**2．接種時**

(1) 接種時において、振り混ぜの前後で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
(2) 使用前によく振り混ぜること。
(3) 接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

## 【包　　装】

シリンジ0.5mL：1本
[25ゲージの注射針が同梱されている。]

## 【主 要 文 献】


1) Konno R, et al.：Int J Gynecol Cancer, **20**, 847-855 (2010)
2) Lehtinen M, et al.：Lancet Oncol, **13**, 89-99 (2012)
3) Wheeler CM, et al.：Lancet Oncol, **13**, 100-110 (2012)
4) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group：Lancet, **374**, 1975-1985 (2009)
5) 神谷齊ほか：小児科臨床, **62**, 2451-2460 (2009)
6) Paavonen J, et al.：Lancet, **369**, 2161-2170 (2007)
7) Smith JS, et al.：Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
8) Muñoz N, et al.：Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)


## ※※【資料請求先】

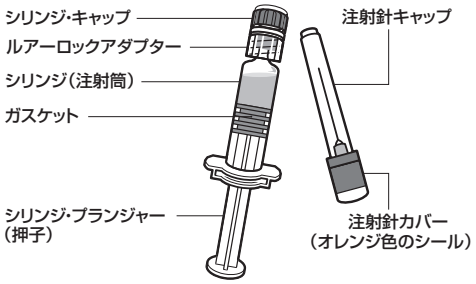

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007 (9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く)
FAX：0120-561-047 (24時間受付)



※※製造販売元(輸入)
※**グラクソ・スミスクライン株式会社**
東京都港区赤坂1－8－1
http://jp.gsk.com

# サーバリックスの使用方法

## 本剤は筋注用です

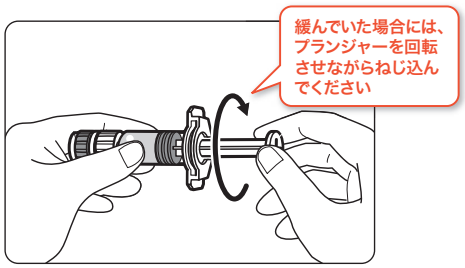



**室温に戻してから注射針を取り付けてください。**

### 1 シリンジ（注射筒）を取り出し、プランジャー（押子）が緩んでいないか確認します。

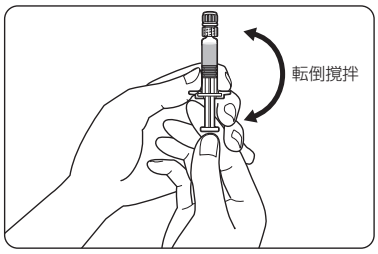
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※プレフィルドシリンジ製剤のプランジャーとガスケットの接続は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩む恐れがあります。



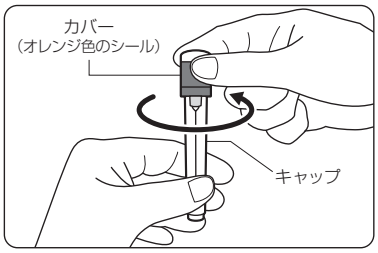

### 2 接種液を振り混ぜて均一にします。

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




### 3 注射針カバーを外します。

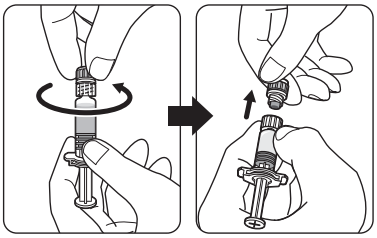
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。




### 4 シリンジのキャップを外します。

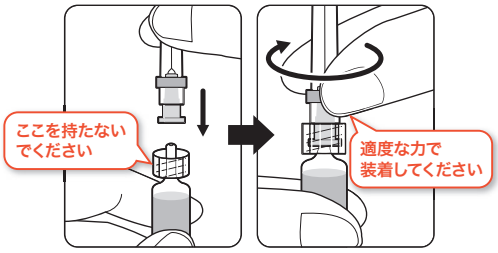
- シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。

［プランジャーを持たないでください。］



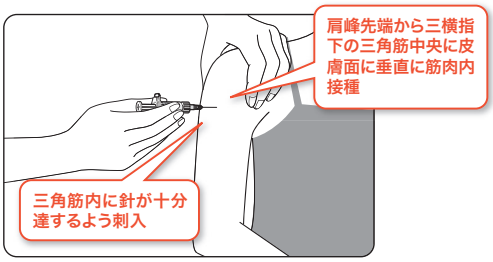
### 5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 注射針を、時計回りにねじりながらシリンジに固定します。
- 注射針を過度に締め込むと、針もとの樹脂部破損の恐れがあります。ルアーロックアダプター部を持たずに、適度な力で装着してください。




### 6 本剤を筋肉内接種します。

- 適正な接種を行うために三角筋部を完全に露出させてから接種してください。
- シリンジ内の空気を除去する際には可能な限り、薬液を減じないよう注意してください。
- 本剤は肩峰先端から三横指下の三角筋中央に皮膚面に垂直に筋肉内接種します。**静脈内接種または皮下接種しないでください。**
- **三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。**




※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

# CTD 第 1 部

# 1.8　添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

20XX 年 XX 月作成

| 日本標準商品分類番号 |
|---|
| 876313 |

| | |
|---|---|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | |

ウイルスワクチン類

劇薬
処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

# シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ

SILGARD®9 Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

**生物学的製剤基準**
**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）**

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること（「取扱い上の注意」の項参照）
有効期間：充てん日から3年
最終有効年月日：外箱に表示

MSD

**【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】**

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

(1) 明らかな発熱を呈している者
(2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
(3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがあることが明らかな者
(4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

## 【製法の概要及び組成・性状】

### 1. 製法の概要

本剤は、「2. 組成」の項に示す9種類のヒトパピローマウイルス（HPV）各型の L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）を含む懸濁液である。各型の VLP は、*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5（菌株1895）に各 L1たん白質をコードするプラスミドを導入して確立した酵母株を培養し、発現したたん白質の自己集合により形成される。精製した VLP は、アルミニウム含有のアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、アルミニウムを含有するアジュバント及び緩衝液と混合し、製剤化される。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した成分を使用している。

### 2. 組成

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

| 成分 | | 分量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | ヒトパピローマウイルス6型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 30μg |
| | ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス16型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 60μg |
| | ヒトパピローマウイルス18型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス31型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス33型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス45型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス52型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス58型 L1たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| 添加物 | アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして） | 500μg |
| | 塩化ナトリウム（安定剤） | 9.56mg |
| | L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤） | 1.05mg |
| | ポリソルベート80（安定剤） | 50μg |
| | ホウ砂（緩衝剤） | 35μg |

### 3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。
pH：5.7～6.7
浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

## 【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並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3**
- **尖圭コンジローマ**

**〈効能・効果に関連する接種上の注意〉**

(1) HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
(2) 接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。
(3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
(4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

## 【用法・用量】

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

**〈用法・用量に関連する接種上の注意〉**

1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

## 【接種上の注意】

**1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）**

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
(2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
(3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
(4) 過去に痙攣の既往のある者
(5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫の抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
(6) 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
(7) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

**2. 重要な基本的注意**

(1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
(2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
(3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
(4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
(5) 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。
(6) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

**3. 相互作用**

**〔併用注意〕（併用に注意すること）**

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 免疫抑制剤<br>コルチコステロイド<br>代謝拮抗剤<br>アルキル化剤<br>細胞毒性剤 | 抗体産生反応が低下する可能性がある。 | 本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。 |

**4. 副反応**

**国際共同試験（001試験、16～26歳女性）承認時**

本剤接種後5日間に注射部位の副反応は7,071例中6,414例（90.7%）に認められ、主なものは疼痛6,356例（89.9%）、腫脹2,830例（40.0%）、紅斑2,407例（34.0%）、そう痒感388例（5.5%）、内出血137例（1.9%）、腫瘤90例（1.3%）、出血69例（1.0%）であった。また、本剤接種後15日間に全身性の副反応は7,071例中2,090例（29.6%）に認められ、主なものは頭痛1,033例（14.6%）、発熱357例（5.0%）、悪心312例（4.4%）、浮動性めまい211例（3.0%）、疲労166例（2.3%）、下痢87例（1.2%）、口腔咽頭痛73例（1.0%）、筋肉痛69例（1.0%）であった。

日本人においては、本剤接種後5日間に注射部位の副反応は127例中104例（81.9%）に認められ、主なものは疼痛104例（81.9%）、腫脹57例（44.9%）、紅斑51例（40.2%）、そう痒感12例（9.4%）、出血5例（3.9%）、腫瘤4例（3.1%）、熱感2例（1.6%）、知覚消失2例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に全身性の副反応は127例中15例（11.8%）に認められ、主なものは頭痛5例（3.9%）、発熱4例（3.1%）、悪心3例（2.4%）であった。

**国内試験（008試験、9～15歳女性）承認時**

本剤接種後5日間に注射部位の副反応は100例中95例（95.0%）に認められ、主なものは疼痛93例（93.0%）、腫脹42例（42.0%）、紅斑33例（33.0%）、そう痒感4例（4.0%）、出血3例（3.0%）、熱感3例（3.0%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は100例中14例（14.0%）に認められ、主なものは発熱3例（3.0%）、頭痛2例（2.0%）、悪心2例（2.0%）、感覚鈍麻2例（2.0%）、腹痛2例（2.0%）であった。

(1) **重大な副反応**†

1) **過敏症反応（アナフィラキシー**（頻度不明†）、**気管支痙攣**（頻度不明†）、**蕁麻疹**（頻度不明†）等）：接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明†）：四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
3) **血小板減少性紫斑病**（頻度不明†）：紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
4) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（頻度不明†）：接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

†本剤又はガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、ガーダシル）の自発報告で認められた副反応

(2) その他の副反応

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明‡ |
|---|---|---|---|---|
| 全身症状 | | 発熱 | | 無力症、悪寒、疲労、倦怠感 |
| 局所症状（注射部位） | 疼痛、腫脹、紅斑 | そう痒感、出血、熱感、腫瘤、知覚消失 | | 内出血、血腫、硬結 |
| 精神神経系 | | 頭痛、感覚鈍麻 | | 失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい |
| 筋・骨格系 | | | 四肢痛 | 関節痛、筋肉痛 |
| 消化器 | | 悪心 | 腹痛、下痢 | 嘔吐 |
| 血液 | | | | リンパ節症 |
| 感染症 | | | | 蜂巣炎、インフルエンザ |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | 口腔咽頭痛 |

‡国際共同試験、外国臨床試験、本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

**5. 高齢者への接種**

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種**

(1) 妊娠している婦人には接種を避けることが望ましい。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕

(2) 本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

**7. 小児等への接種**

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

**8. 接種時の注意**

(1) **接種時**：

1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
2) 冷蔵庫から取り出して室温に戻し、使用前には十分に振り混ぜ均等にし、できるだけ速やかに使用すること。
3) 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
4) 注射針は被接種者毎に取り換えること。
5) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
6) 「シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ使用方法」に従い接種準備を行うこと。

(2) **接種部位**：

1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿前外側部とし、臀部には接種しないこと。
2) 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
3) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
・神経走行部位を避けること。
・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

## 【臨床成績】

**＜有効性＞**

**＜HPV 31、33、45、52及び58型関連の有効性＞**

**国際共同試験成績（001試験）**[1)]

16～26歳の女性14,204例（本剤群：7,099例、ガーダシル群：7,105例）を対象とした無作為化ガーダシル対照二重盲検試験を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は3回接種後43ヵ月、最大値は3回接種後67ヵ月であった。なお、本試験には日本人女性254例（本剤群：127例、ガーダシル群：127例）が組み入れられた。

有効性の解析は、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（PCR 陰性及び血清反応陰性）であり、かつ初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、PCR 陰性の状態を維持した被験者［Per-Protocol Efficacy（PPE）］集団で行った。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

全集団における主要評価項目の HPV 31、33、45、52及び58型に関連したグレード2以上の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）、上皮内腺癌（AIS）、外陰上皮内腫瘍（VIN 2/3）及び腟上皮内腫瘍（VaIN 2/3）の発生率の低下に、本剤は有効であった（表1）。日本人集団でこれらの病変の発生は、本剤群及びガーダシル群共に認められなかった。

全集団における HPV 31、33、45、52及び58型に関連したグレード1の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1）、グレード2以上の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN2/3）又は上皮内腺癌（AIS）、並びにグレード1以上の外陰上皮内腫瘍（VIN 1/2/3）、腟上皮内腫瘍（VaIN 1/2/3）又は尖圭コンジローマの各病変の発生率の低下に、本剤は有効であった（表1）。また、日本人集団で HPV 31、33、45、52及び58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例数は本剤群で0例（観察人年：386.0）、ガーダシル群で2例（観察人年：392.7）であった。

全集団における HPV 31、33、45、52及び58型に関連した持続感染（6ヵ月以上及び12ヵ月以上）及び Pap テスト異常の発生率、並びに生検及び根治治療の実施率の低下に本剤は有効であった（表1）。日本人集団における本剤の有効性は全集団と同様であり、日本人集団において、HPV 31、33、45、52及び58型に関連した持続感染（6ヵ月以上及び12ヵ月以上）の発生率の低下に本剤は有効であった［予防効果：6ヵ月以上90.4%（95%CI: 62.4, 98.4）、12ヵ月以上87.9%（95%CI: 53.3, 98.0）］。

**表1 HPV 31/33/45/52/58型に対する予防効果注1)（001試験：全集団成績）**

| 評価項目 | 本剤 | | | ガーダシル | | | 予防効果(%)(95%CI) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV 31、33、45、52及び58型関連 | | | | | | | |
| CIN 2/3、AIS、VIN 2/3、又はVaIN 2/3 | 6,016 | 1 | 20,039.5 | 6,017 | 38 | 20,013.5 | 97.4 (85.0, 99.9) |
| CIN 2/3又はAIS | 5,949 | 1 | 19,297.4 | 5,943 | 35 | 19,291.8 | 97.1 (83.5, 99.9) |
| CIN 2 | 5,949 | 1 | 19,297.4 | 5,943 | 32 | 19,296.3 | 96.9 (81.5, 99.8) |
| CIN 3 | 5,949 | 0 | 19,297.4 | 5,943 | 7 | 19,306.4 | 100.0 (39.4, 100.0) |
| CIN 1 | 5,949 | 1 | 19,297.4 | 5,943 | 87 | 19,241.6 | 98.9 (94.1, 99.9) |
| VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3又は尖圭コンジローマ | 6,009 | 1 | 19,975.4 | 6,012 | 18 | 19,965.0 | 94.4 (67.7, 99.7) |
| VIN 2/3‡又はVaIN 2/3 | 6,009 | 0 | 19,975.8 | 6,012 | 3 | 19,982.3 | 100.0 (-71.5,100.0) |
| 持続感染（6ヵ月以 | 5,941 | 41 | 19,037.4 | 5,955 | 946 | 17,557.7 | 96.0 |

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 上） | | | | | | | (94.6, 97.1) |
| 持続感染（12ヵ月以上） | 5,941 | 23 | 19,064.6 | 5,955 | 657 | 17,940.2 | 96.7 (95.1, 97.9) |
| Pap テスト異常［ASC-US（高リスク型 HPV に対して陽性）以上］ | 5,883 | 37 | 18,862.6 | 5,882 | 506 | 18,255.9 | 92.9 (90.2, 95.1) |
| 子宮頸部生検実施 | 6,013 | 6 | 19,958.2 | 6,014 | 253 | 19,659.7 | 97.7 (95.1, 99.0) |
| 子宮頸部根治治療実施[§] | 6,013 | 4 | 19,952.4 | 6,014 | 41 | 19,942.7 | 90.2 (75.0, 96.8) |

注1）予防効果 = （1−（本剤群のイベント発生例数／本剤群の観察人年）／（ガーダシル群のイベント発生例数／ガーダシル群の観察人年））×100（%）

[‡] VIN 2/3の発生はなかった

[§] ループ電気外科切除法（LEEP）又は円錐切除

### ＜HPV 6、11、16及び18型関連の有効性＞

**国際共同試験成績（001試験）**[1)]

PPE 解析対象集団において、全集団における HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3及び VaIN 1/2/3、尖圭コンジローマ又は持続感染の発生率は本剤群及びガーダシル群共に低かった（表2）。日本人集団でこれら病変の発生は両群共に認められず、これら持続感染の発生率（/100人年）は、本剤群が0.6及びガーダシル群が0.0と共に低かった。また、Per Protocol Immunogenicity 解析対象集団（<免疫原性>の項参照）において、本剤3回目接種1ヵ月後の HPV 6、11、16及び18型の各抗体価の幾何平均（GMT）はガーダシルに対して非劣性であった（表3）。日本人集団においても同様の結果であった（表3）。

**表2 HPV 6/11/16/18型に関連した生殖器疾患又は持続感染の発生率[注2)]（001試験：全集団成績）**

| 評価項目 | 本剤 | | | | ガーダシル | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率 |
| CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、又は尖圭コンジローマ | 5,883 | 6 | 18,582.5 | 0.0 | 5,898 | 7 | 18,631.7 | 0.0 |
| 持続感染（6ヵ月以上） | 5,812 | 59 | 16,187.1 | 0.4 | 5,830 | 80 | 16,151.4 | 0.5 |

注2）100人年あたりの発生率を示す。

**表3 各 HPV 型（HPV 6/11/16/18型）の GMT の比較（Month 7）* 本剤群とガーダシル群の比較**

| 測定法(cLIA) | 本剤 | | ガーダシル | | GMT 比（本剤 / ガーダシル）(95% CI) [‖] |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | GMT (mMU/mL) | n | GMT (mMU/mL) | |
| 001試験：全集団 | | | | | |
| | N = 6,792 | | N = 6,795 | | |
| Anti-HPV 6 | 3,993 | 893.1 | 3,975 | 875.2 | 1.02 (0.99, 1.06) |
| Anti-HPV 11 | 3,995 | 666.3 | 3,982 | 830.0 | 0.80 (0.77, 0.83) |
| Anti-HPV 16 | 4,032 | 3,131.1 | 4,062 | 3,156.6 | 0.99 (0.96, 1.03) |
| Anti-HPV 18 | 4,539 | 804.6 | 4,541 | 678.7 | 1.19 (1.14, 1.23) |
| 001試験：日本人集団 | | | | | |
| | N = 127 | | N = 127 | | |
| Anti-HPV 6 | 93 | 839.7 | 100 | 621.2 | 1.35 (1.04, 1.75) |
| Anti-HPV 11 | 93 | 611.1 | 100 | 607.3 | 1.01 (0.80, 1.27) |
| Anti-HPV 16 | 96 | 2,672.7 | 103 | 2,223.4 | 1.20 (0.96, 1.51) |
| Anti-HPV 18 | 99 | 688.7 | 109 | 471.9 | 1.46 (1.11, 1.93) |

* 本解析は PPI 集団で行われた。

[‖] 全集団では非劣性の基準は GMT 比（本剤／ガーダシル）95%CI の下限値が>0.67であると定義され、4価すべてに対して非劣性が示された。日本人集団に対する統計的検定は定義されていなかった。

N：少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n：当該解析に寄与した被験者数

CI：信頼区間、GMT：抗体価の幾何平均、mMU/mL：milli-Merck Units、cLIA：Competitive Luminex immunoassay

### ＜長期有効性試験＞

2つの延長試験を実施中であり、9〜15歳の女性（002試験、753名）では、PPE 集団において、3回接種後 6.4 年（中央値5.9年）までワクチンに含まれる HPV 型に関連する CIN 2/3及び尖圭コンジローマの発生は認められなかった。16〜26歳の女性（001試験、1,782名）では、PPE 集団において、3回接種後 7.6 年（中央値4.4年）までワクチンに含まれる HPV 型に関連する CIN 2/3の発生は認められなかった。

### ＜免疫原性＞

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

**免疫応答**

001試験、002試験及び008試験の免疫原性の解析は、事前に規定した期間内に本剤接種を3回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であり、さらに001試験及び002試験に組み入れられた16〜26歳の女性については初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり PCR 陰性の状態を維持した被験者（Per-Protocol Immunogenicity （PPI））集団を対象として行われた。006試験の免疫原性の解析は、各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であり、さらに初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり PCR が陰性状態であることを問わない以外は、PPI 集団と同じ基準の集団を対象として行った。

**国際共同試験成績（001試験）**[1)]

本剤の免疫原性に関し、16〜26歳の女性（本剤群：6,792例、ガーダシル群：6,795例）における HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の抗体価を評価した。本剤3回目接種1ヵ月後の各 HPV 型の GMT は全集団と日本人集団で同程度であった（表4）。また、本剤3回目接種1ヵ月後の各 HPV 型の抗体陽転率[注3)] は全集団において99.6%〜100%の範囲であり、日本人集団ではすべての HPV 型について100%であった。

注3）抗体陽転率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

**表4 各 HPV 型の GMT（001試験）***

| | 全集団（N = 6,792） | | 日本人集団（N = 127） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | GMT (95%CI) mMU/mL | n | GMT (95%CI) mMU/mL |
| Anti-HPV 6 | 3,993 | 893.1 (871.7, 915.1) | 93 | 839.7 (696.3, 1,012.7) |
| Anti-HPV 11 | 3,995 | 666.3 (649.6, 683.4) | 93 | 611.1 (516.4, 723.3) |
| Anti-HPV 16 | 4,032 | 3,131.1 (3,057.1, 3206.9) | 96 | 2,672.7 (2,269.6, 3,147.3) |
| Anti-HPV 18 | 4,539 | 804.6 (782.7, 827.1) | 99 | 688.7 (563.3, 842.0) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Anti-HPV 31 | 4,466 | 658.4 (636.7, 680.9) | 104 | 672.3 (552.4, 818.2) |
| Anti-HPV 33 | 4,702 | 415.9 (405.6, 426.4) | 109 | 398.3 (344.8, 460.2) |
| Anti-HPV 45 | 4,792 | 252.8 (246.2, 259.6) | 111 | 258.5 (224.8, 297.3) |
| Anti-HPV 52 | 4,455 | 379.7 (371.6, 388.0) | 98 | 306.3 (267.5, 350.7) |
| Anti-HPV 58 | 4,486 | 482.5 (469.9, 495.3) | 95 | 459.6 (399.9, 528.3) |

* 本解析は PPI 集団で行われた。
N：少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に使用した被験者数
GMT：抗体価の幾何平均、mMU/mL：milli-Merck Units

**国内試験成績（008試験）**[2)]
9～15歳の日本人女性100例を対象として本剤3回目接種1ヵ月後の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し（008試験）、001試験の日本人集団における本剤3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～15歳の日本人女性の GMT は、すべての型で16～26歳日本人女性（001試験）の GMT を上回った。また、本剤3回目接種1ヵ月後の抗体陽転率[注3)] はすべての型で100%であった。

**外国試験成績（002試験）**[3)]
9～15歳の女性（646例）及び16～26歳の女性（468例）を対象として本剤の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価した。本剤3回目接種1ヵ月後の各 HPV 型の抗体陽転率[注3)] は9～15歳では99.8%～100%の範囲で、16～26歳では99.5%～100%の範囲であり、すべての型で、9～15歳の女性の GMT が16～26歳の女性の GMT を上回った。

**外国試験成績（006試験）**[4)]
過去にガーダシルを接種した12～26歳の女性（921例）を対象として本剤の免疫原性を評価した。ガーダシルの最終接種から本剤の初回接種までの間隔は約12～36ヵ月であった。本剤を接種された解析対象集団の3回目接種1ヵ月後の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率[注4)] は98.3%～100%の範囲であった。

注4）抗体陽性率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が陽性であった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

**免疫反応の持続性**[1)、2)、3)、5)]
本剤の接種スケジュール完了後の免疫反応の持続性は、安全性、免疫原性、有用性について少なくとも10年間にわたり追跡される集団において検討されている。
9～15歳の女性（002試験）では、少なくとも5年の抗体反応の持続性が示された。3回接種後5年の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率[注4)] は90～99%の範囲であった。
16～26歳の女性（001試験）では、少なくとも5年の抗体反応の持続性が示された。3回接種後5年の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率[注4)] は78～100%の範囲であった。試験終了まで各 HPV 型に対する抗体反応に関係なくすべての被接種者において有効性は持続した（最大3回接種後67ヵ月まで、中央値43ヵ月）。
HPV 6、11、16及び18型の GMT は本剤とガーダシルで少なくとも42ヵ月、同程度であった。
9～15歳の日本人女性（008試験）における免疫反応は本剤初回接種後30ヵ月まで認められている。

**妊娠に対する影響**
妊娠中の婦人を対象として対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、国際共同試験及び外国の臨床試験において、妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤群では12.9%（174／1,353件）、ガーダシル群では14.4%（187／1,303件）であった。これらの割合は一般に認められる割合と同程度であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はガーダシル接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤及びガーダシル群において先天異常は認められなかった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤群において30例、ガーダシル群で23例の先天異常が認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的関係にかかわらず、一般に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼすと考える根拠はない。

## 【薬効薬理】
本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質粒子であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質粒子は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験から、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

## 【取扱い上の注意】
誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用しないこと。

## 【包　　装】
シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ：0.5mL×1本

## 【主要文献】

1) 国際共同試験 [V503-001試験]（社内資料）
2) Iwata S et al. Jpn J Infect Dis. 2017; 70(4): 368-373
3) Van Damme P et al. Pediatrics. 2015; 136(1): e28-39
4) Garland SM et al. Vaccine. 2015; 33(48): 6855-6864
5) Guevara A et al. Vaccine. 2017; 35(37): 5050-5057

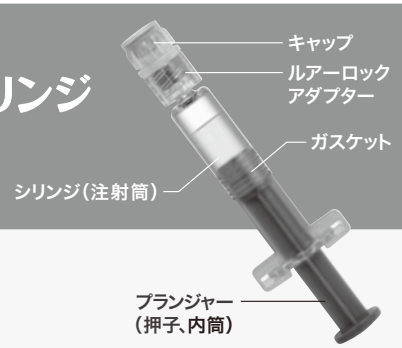

## 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD 株式会社　MSD カスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961



**製造販売元**
**ＭＳＤ株式会社**
**東京都千代田区九段北1-13-12**

# シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ 使用方法




**本剤は筋注用です**

**シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ**
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）

## 1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

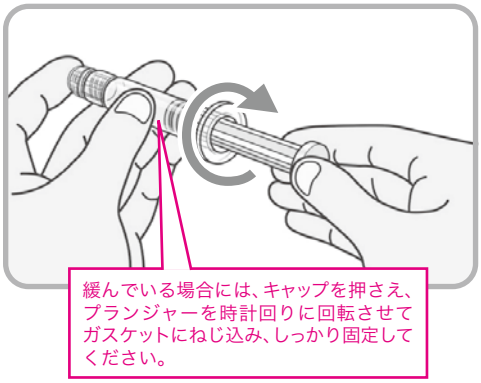
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

## 2 予防接種（筋注用）の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- シルガード®9の接種は、23～25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 針長は筋肉内注射に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。

## 3 包装箱からシリンジを取り出し、プランジャー（押子、内筒）が緩んでいないか確認します。

- プランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。




## 4 異常がないかを確認してから、振り混ぜて均一にします。

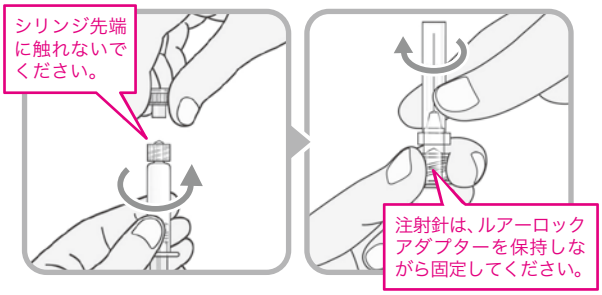
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

## 5 シリンジのキャップを外し、用意した注射針を時計回りにねじ込み、しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかり保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

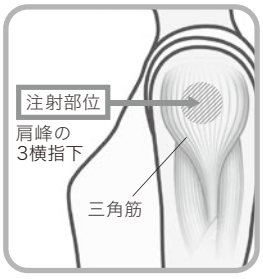
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

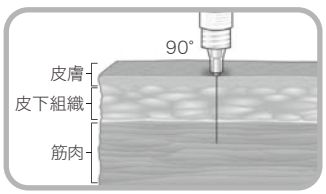
※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。




## 6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕の三角筋又は大腿前外側部に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は外側広筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内又は皮下には接種しないでください。



## 7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

# 目次

頁

表一覧 ..... 2
1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠 ..... 3
1.8.2.1　効能・効果（案） ..... 3
1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠 ..... 3
1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠 ..... 10
1.8.3.1　用法・用量（案） ..... 10
1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠 ..... 10
1.8.4　接種上の注意（案）及びその設定根拠 ..... 24



Confidential

# 表一覧

頁

表1.8: 1　全集団及び日本人部分集団における5価 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）の有効性 （PPE 解析対象集団†）（001試験：有効性サブスタディ）.....5
表1.8: 2　全集団及び日本人部分集団における4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に関連した病変の発生 （PPE 解析対象集団†）（001試験：有効性サブスタディ）.....8
表1.8: 3　V503及び V501の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に対する GMT （Month 7） －全集団と日本人部分集団の比較－ （PPI 解析対象集団†）（001試験：免疫原性サブスタディ）.....9
表1.8: 4　各ワクチン製剤の組成（001試験）.....12
表1.8: 5　各用量の9価 HPV ワクチン及び V501における各 HPV 型の GMT （PPI 解析対象集団†）（001試験：用量反応サブスタディ）.....13
表1.8: 6　有害事象の要約（%）（各治験薬接種後1～15日目） （001試験：用量反応サブスタディ）.....17
表1.8: 7　注射部位の有害事象発現率の群間差（%） （各治験薬接種後1～5日目）（001試験：用量反応サブスタディ）.....18
表1.8: 8　V503及び V501の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に対する GMT の比較（Month 7）（PPI 解析対象集団†）（001試験：免疫原性サブスタディ）.....19
表1.8: 9　V503の9価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52 型及び58型）に対する GMT （Month 7） －全集団と日本人部分集団の比較－ （PPI 解析対象集団†） （001試験：免疫原性サブスタディ）.....20
表1.8: 10　V503の9価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52 型及び58型）に対する GMT （Month 7） －9～15歳の女性と16～26歳の女性の比較－ （PPI 解析対象集団†）（002試験）.....21
表1.8: 11　V503の9価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型）に対する GMT （Month 7） －9～15歳の日本人女性（008試験）と16～26歳の日本人女性（001試験）の比較－ （PPI 解析対象集団†）.....22
表1.8: 12　V503及び V501の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に対する GMT の比較（Month 7）（PPI 解析対象集団†）（009試験）.....23
表1.8: 13　日本人被験者における副反応（%）.....28



C Confidential

### 1.8.2　効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1　効能・効果（案）

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並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

#### 1.8.2.2　効能・効果（案）の設定根拠

本剤の効能・効果（案）は、16～26歳の女性を対象とした無作為化、国際共同、二重盲検、ガーダシル（以下、V501）対照、用量反応、忍容性、免疫原性及び有効性を検討する後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験（001試験）の第Ⅲ相パートの成績に基づいて設定した。001試験の第Ⅲ相パートで14,204例（V503群：7,099例、V501群：7,105例）の女性を対象にV503の有効性を評価した。なお、第Ⅲ相パートに組み入れられた日本人女性は254例（V503群：127例、V501群：127例）であった。

001試験では、V503の5価 HPV 型（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）の有効性は、5価HPV 型に関連する子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1/2/3）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、外陰上皮内腫瘍（VIN 1/2/3）、腟上皮内腫瘍（VaIN 1/2/3）及び尖圭コンジローマの病変発生に対する予防効果を V501と比較して評価した。V503の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の有効性は、V503が既承認の V501と同じ4価 HPV 型の有効成分を含むため、001試験においては V503群及びV501群のいずれも4価 HPV 型に関連した生殖器疾患及び持続感染の発生率は低いこと、並びにV503の4価 HPV 型の免疫原性が V501に対して非劣性であることを示すことにより評価した。

有効性の主たる解析は、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重要な逸脱がなく、1年以内に3回の治験薬接種を受け、該当する HPV 型に対して初回接種時（Day 1）に血清反応陰性かつ Day 1から治験薬3回接種後1ヵ月の時点（Month 7）まで PCR 陰性であった被験者からなる Per Protocol Efficacy（PPE）解析対象集団で行い、有効性の評価は Month 7後から実施された。

全集団と日本人部分集団における V503の主な有効性成績及び有効性成績に基づく効能・効果（案）の設定根拠を以下に述べる。

<u>5価 HPV 型に関連した有効性のまとめ</u>

＜全集団の成績＞

5価 HPV 型に関連した有効性評価項目に対して、V503は V501に比べて以下のとおり一貫して高い予防効果を示した[表1.8: 1]。

1)　子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、外陰上皮内腫瘍（VIN 2/3）及び腟上皮内腫瘍（VaIN 2/3）のグレード2以上の高度病変に対する予防効果は96.7%（95%CI: 80.9, 99.8）であった。



C Confidential

2) CIN 2/3に対する予防効果は96.3%（95%CI: 79.5, 99.8）であり、本剤群と V501群における発生率に統計学的な有意差が認められた。子宮頸癌及び AIS については本剤群及び V501群で治験期間を通して発生はなかった。VIN 2/3は、本剤群及び V501群とも発生はなかった。VaIN 2/3は、V501群にのみ発生し、本剤の予防効果は100%であるものの、統計学的な有意差は示されなかった。
3) グレード1の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1）に対する予防効果は98.6%（95%CI: 92.4, 99.9）であり、本剤群と V501群における発生率に統計学的な有意差が認められた。VIN 1は、追跡期間終了日の時点で V501群にのみ1件発生した。VaIN 1に対する予防効果は91.7%（95%CI: 51.3, 99.6）であり、本剤群と V501群における発生率に統計学的な有意差が認められた。
4) 尖圭コンジローマは V501群のみに発生し、本剤の予防効果は100%であるものの、統計学的な有意差は示されなかった。
5) 6ヵ月以上にわたる持続感染に対する予防効果は96.0%（95%CI: 94.4, 97.2）であった。
6) 12ヵ月以上にわたる持続感染に対する予防効果は96.3%（95%CI: 94.4, 97.7）であった。
7) Pap テスト異常［ASC-US（高リスク型 HPV に対して陽性）以上］の発生率の低下に対する効果は92.6%（95%CI: 89.7, 94.8）であった。
8) 性器病変の生検実施率の低下に対する効果は96.9%（95%CI: 93.6, 98.6）であった。
9) 性器病変の根治治療の実施率の低下に対する効果は87.5%（95%CI: 65.7, 96.0）であった。

＜日本人部分集団の成績＞

5価 HPV 型に関連した持続感染（6ヵ月以上及び12ヵ月以上）の予防、並びに Pap テスト異常の発生率及び性器病変の生検実施率の低下において、V503は以下に示すように高い効果を示した。

1) 6ヵ月以上にわたる持続感染に対する予防効果は89.2%（95%CI: 55.2, 98.2）であった。
2) 12ヵ月以上にわたる持続感染に対する予防効果は85.9%（95%CI: 45.7, 97.7）であった。
3) Pap テスト異常［ASC-US（高リスク型 HPV に対して陽性）以上］の発生率の低下に対する効果は100%（95%CI: 31.1, 100）であった。
4) 性器病変の生検実施率の低下に対する効果は100%（95%CI: 32.0, 100）であった。

また、CIN 1に対する予防効果は100%（95%CI: -261.1, 100）であり、CIN 2/3及び AIS、VIN 2/3及び VaIN 2/3、VIN 1及び VaIN 1並びに尖圭コンジローマの発生、及び根治治療の実施は両接種群で認められなかった。

＜全集団と日本人部分集団の成績の比較＞

全集団と日本人部分集団において、5価 HPV 型に関連した持続感染（6ヵ月以上及び12ヵ月以上）の発生率、並びに Pap テスト異常の発生率及び性器病変の生検実施率の低下は同程度であり、両集団間で一貫した傾向が認められた。また、CIN 2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3又は尖圭コンジローマの発生、及び根治治療の実施は日本人部分集団では両接種群ともに認められず、全集団で得られた成績と相反するものではないと考えられた。



C Confidential

## 表 1.8: 1 全集団及び日本人部分集団における 5 価 HPV 型（HPV 31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型）の有効性（PPE 解析対象集団†）（001 試験：有効性サブスタディ）

| Endpoint | 全集団（V503群：N=7,009、V501群：N=7,105） | | | 日本人部分集団（V503群：N=127、V501群：N=127） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | イベント数 V503群:V501群 | 発生率（/100人年） V503群:V501群 | 有効性（95%CI） | イベント数 V503群:V501群 | 発生率（/100人年） V503群:V501群 | 有効性（95%CI） |
| HPV 31/33/45/52/58-related CIN 2/3, AIS, VIN 2/3, or VaIN 2/3 | 1 : 30 | 0.0 : 0.2 | 96.7 (80.9, 99.8) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| By Lesion type | | | | | | |
| CIN 2/3 | 1 : 27 | 0.0 : 0.2 | 96.3 (79.5, 99.8) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| AIS | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| VIN 2/3 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| VaIN 2/3 | 0 : 3 | 0.0 : 0.0 | 100 (-71.5, 100) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| HPV 31/33/45/52/58-related CIN 1 | 1 : 69 | 0.0 : 0.4 | 98.6 (92.4, 99.9) | 0 : 2 | 0.0 : 0.6 | 100 (-261.1, 100) |
| HPV 31/33/45/52/58-related CIN 2/3 or AIS | 1 : 27 | 0.0 : 0.2 | 96.3 (79.5, 99.8) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| HPV 31/33/45/52/58-reltaed vulvar or vaginal disease | 1 : 16 | 0.0 : 0.1 | 93.8 (61.5, 99.7) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| By Lesion type | | | | | | |
| VIN 1 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| VIN 2/3 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| VaIN 1 | 1 : 12 | 0.0 : 0.1 | 91.7 (51.3, 99.6) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| VaIN 2/3 | 0 : 3 | 0.0 : 0.0 | 100 (-71.5, 100) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| Condyloma | 0 : 3 | 0.0 : 0.0 | 100 (-71.6, 100 ) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |
| HPV 31/33/45/52/58-related persistent infection ≥6 months ‡ | 35 : 810 | 0.2 : 5.2 | 96.0 (94.4, 97.2) | 2 : 18 | 0.6 : 5.9 | 89.2 (55.2, 98.2) |
| HPV 31/33/45/52/58-related persistent infection ≥12 months § | 21 : 544 | 0.1 : 3.5 | 96.3 (94.4, 97.7) | 2 : 14 | 0.6 : 4.5 | 85.9 (45.7, 97.7) |
| HPV 31/33/45/52/58-related Pap test ¶ abnormalities (ASC-US [+for HR HPV probe] or worse) | 35 : 462 | 0.2 : 2.9 | 92.6 (89.7, 94.8) | 0 : 6 | 0.0 : 1.8 | 100 (31.1, 100) |
| HPV 31/33/45/52/58-related biopsy | 7 : 222 | 0.0 : 1.2 | 96.9 (93.6, 98.6) | 0 : 6 | 0.0 : 1.6 | 100 (32.0, 100) |
| HPV 31/33/45/52/58-related definitive therapy | 4 : 32 | 0.0 : 0.2 | 87.5 (65.7, 96.0) | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 | NA |

† The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).
N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
‡ Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits (±1 month visit windows) 6 months or longer apart.
§ Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits (±1 month visit windows) 12 months or longer apart.
¶ Papanicolaou test, CI=Confidence Interval, ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance, HR=High Risk



C Confidential

以上の結果から、まず、全集団の結果を用いて日本人に対する効能・効果を設定することは適切であると考えた。その上で、全集団での有効性成績を踏まえ、5価 HPV 型に関連した1) 子宮頸癌、CIN 1/2/3及び AIS、2) VIN 1/2/3、3) VaIN 1/2/3、並びに4) 尖圭コンジローマの予防を効能・効果（案）に含めた理由は以下の通りである。

1)　子宮頸癌、CIN 1/2/3、AIS

全集団において、5価 HPV 型に関連した CIN 1及び CIN 2/3に対する本剤の予防効果は示されていることから、本剤の申請効能・効果に CIN 1/2/3を含めた。

5価 HPV 型に関連した子宮頸癌は、本剤群及び V501群でともに発生は認められなかった。HPV 感染から子宮頸癌発症までに非常に長い期間を要すること、CIN 2/3又は AIS が検出された場合、円錐切除することにより子宮頸癌を予防していることから、子宮頸癌に対する有効性を証明する臨床試験は実施困難であり現実的ではない。そのため、前癌病変である CIN 2/3を代替指標として評価することが広く認められており[資料5.4:1801]、結果として子宮頸癌の発生はなかったものの CIN 2/3に対する発生予防効果から子宮頸癌に対する予防効果も期待されるため、本剤の申請効能・効果に含めた。

5価 HPV 型に関連した AIS についても001試験での発生はなかったものの、AIS も CIN 2/3同様に HPV 感染後に発症する子宮頸部腺癌の前癌病変であり、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。AIS は、子宮頸部腺癌の代替評価指標とされており[資料5.4:1802]、[資料5.4:1803]、また、病理生物学的にも CIN 2/3と類似している。したがって、5価 HPV 型に関連した CIN 2/3に対して本剤の予防効果が示されたことから5価 HPV 型に関連した AIS についても同様に本剤の予防効果が期待できると考え、本剤の申請効能・効果に含めた。

2)　VIN 1/2/3

全集団において、5価HPV型に関連したVIN の発生は、VIN 2/3は本剤群及びV501群でともに認められず、VIN 1がV501群で1件発生したのみであった。しかしながら、多くのVIN はCIN同様にHPVに起因して発生すると考えられており、CINに対する有効性を考慮すると本剤のVINに対する有効性も期待される。また、VINと病理学的に類似した腟の病変であるVaINに対する本剤の有効性は、VaIN 1については示されており、VaIN 2/3に対しても統計学的な有意差は認められていないがV501群でのみ発生していた。これらより、5価HPV型に関連したVIN 1/2/3に対しても本剤の予防効果が期待できると考え、本剤の申請効能・効果に含めた。

3)　VaIN 1/2/3

上述のとおり、5価HPV型に関連したVaIN 1に対する有効性は示されており、VaIN 2/3については発生率に統計学的な有意差は認められていないものの、V501群でのみ発生していた。5価HPV型に関連したCIN 1/2/3及びVaIN 1に対する本剤の高い発生予防効果が示されていることから、5価 HPV型に関連したVaIN2/3についても同様に高い発生予防効果が期待できると考え、VaIN 1/2/3を本剤の申請効能・効果に含めた。



C Confidential

4)　尖圭コンジローマ

5価HPV型に関連した尖圭コンジローマについては、発生率に統計学的な有意差は認められていないものの、V501群のみで発生していた。尖圭コンジローマは主にHPV 6型及び11型の感染により発症しているものの、52型が本邦でも検出されている。したがって、データは限定的ではあるが、5価HPV型に関連した尖圭コンジローマは実際に存在し、これらに対する本剤の有効性が期待できると考え、本剤の申請効能・効果に含めた。

4価 HPV 型に関連した有効性のまとめ

V503の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の有効性については、V501が承認され、当該 HPV 型に関連した癌及び前癌病変の予防に V501が推奨されている状況下で、プラセボ対照試験で評価することは倫理的に不可能であった。また、001試験では V501群及び V503群にみられる4価 HPV 型に関連した病変又は持続感染の発生例数は非常に低いか、あるいはないことが予想されるため、本試験で4価 HPV 型の有効性を検証することは現実的ではなく実施困難であった。そのため、001試験では、4価 HPV 型の有効性は、V503群及び V501群の4価 HPV 関連の病変の発生例数が共に非常に低いことを確認するとともに、4価 HPV 型の免疫原性に関して V503が V501と比較して同程度であることを検証する免疫原性のブリッジング戦略にて評価した。その結果を以下に述べる。

＜全集団と日本人部分集団における病変又は持続感染の発生例数の比較＞

001試験の第Ⅲ相パートで V503及び V501に含まれる4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に関連した病変又は持続感染の発生状況を、全集団と日本人部分集団とで比較した結果を[表1.8: 2]に示す。

全集団の結果から、4価 HPV 型に関連した病変又は持続感染のイベント発生例数は V503群及び V501群共に、非常に低かった。

また、日本人部分集団では V503群及び V501群いずれにも病変の発生はなく、持続感染は V503群で2例みられたものの非常に低い発生例数であり、全集団と日本人部分集団の間に大きな違いはないものと考えられた。

＜全集団と日本人部分集団における免疫原性の比較＞

001試験の第Ⅲ相パートで V503及び V501に含まれる4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の Month 7時点の抗体価の幾何平均（GMT）を、全集団と日本人部分集団とで比較した結果を[表1.8: 3]に示す。

全集団において、V503の V501に対する4価 HPV 型の各 GMT 比の95%CI の下限値が全集団で事前に定義した非劣性の基準値である0.67より大きかったことから、V503の接種で誘導される HPV 6型、11型、16型及び18型に対する GMT は V501に対して非劣性であることが示された。また、日本人部分集団においても同様な結果であった。



C Confidential

表 1.8: 2 全集団及び日本人部分集団における 4 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型）に関連した病変の発生
（PPE 解析対象集団†）（001 試験：有効性サブスタディ）

| Endpoint | 全集団（V503群：N=7,009、V501群：N=7,105） | | 日本人部分集団（V503群：N=127、V501群：N=127） | |
|---|---|---|---|---|
| | イベント数 V503群:V501群 | 発生率（/100人年） V503群:V501群 | イベント数 V503群:V501群 | 発生率（/100人年） V503群:V501群 |
| HPV 6/11/16/18-related cervical, vulvar and vaginal disease | 6 : 7 | 0.0 : 0.0 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 |
| HPV 6/11-related cervical, vulvar and vaginal disease | 4 : 1 | 0.0 : 0.0 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 |
| HPV 16/18-related cervical, vulvar and vaginal disease | 2 : 6 | 0.0 : 0.0 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 |
| HPV 6/11/16/18-related persistent infection ≥6 months‡ | 59 : 80 | 0.4 : 0.5 | 2 : 0 | 0.6 : 0.0 |
| HPV 6/11-related persistent infection ≥6 months‡ | 13 : 7 | 0.1 : 0.1 | 0 : 0 | 0.0 : 0.0 |
| HPV 16/18-related persistent infection ≥6 months‡ | 46 : 73 | 0.3 : 0.5 | 2 : 0 | 0.6 : 0.0 |

† The PPE population consisted of individuals who received all 3 vaccinations within 1 year of enrollment, did not have major deviations from the study protocol, and were naïve (PCR negative and seronegative) to the relevant HPV type(s) (Types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58) prior to dose 1 and through 1 month postdose 3 (Month 7).
N=Number of individuals randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
‡ Persistent infection detected in samples from two or more consecutive visits (±1 month visit windows) 6 months or longer apart.
CI=Confidence Interval, ASC-US=Atypical squamous cells of undetermined significance, HR=High Risk



C Confidential

表 1.8: 3 V503 及び V501 の 4 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型）に対する GMT（Month 7）
ー全集団と日本人部分集団の比較ー（PPI 解析対象集団†）（001 試験：免疫原性サブスタディ）

| | Overall population | | | | | Japanese subgroup | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | V503 (Comparison Group A) (N = 6,792) | | V501 (Comparison Group B) (N = 6,795) | | Estimated Fold Difference | V503 (Comparison Group A) (N = 127) | | V501 (Comparison Group B) (N = 127) | | Estimated Fold Difference |
| Assay (cLIA) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | Group A / Group B (95% CI)‡ | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | Group A / Group B (95% CI)‡ |
| Anti-HPV 6 | 3,993 | 893.1 | 3,975 | 875.2 | 1.02 (0.99, 1.06) | 93 | 839.7 | 100 | 621.2 | 1.35 (1.04, 1.75) |
| Anti-HPV 11 | 3,995 | 666.3 | 3,982 | 830.0 | 0.80 (0.77, 0.83) | 93 | 611.1 | 100 | 607.3 | 1.01 (0.80, 1.27) |
| Anti-HPV 16 | 4,032 | 3,131.1 | 4,062 | 3,156.6 | 0.99 (0.96, 1.03) | 96 | 2,672.7 | 103 | 2,223.4 | 1.20 (0.96, 1.51) |
| Anti-HPV 18 | 4,539 | 804.6 | 4,541 | 678.7 | 1.19 (1.14, 1.23) | 99 | 688.7 | 109 | 471.9 | 1.46 (1.11, 1.93) |

†The per-protocol immunogenicity population (PPI) includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV-type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
‡Non-inferiority for GMTs is defined as statistically less than a 1.5-fold decrease.
The estimated GMT, fold difference, and associated confidence intervals are based on a statistical analysis model.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = 9 valent Competitive Luminex immunoassay.



C Confidential

以上より、全集団及び日本人部分集団において、V503群と V501群の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に関連した持続感染及び病変発生は両接種群共に低く、かつ免疫原性に関して V503は V501に対して非劣性を示したことから、4価 HPV 型に関連した持続感染並びに子宮頸部、外陰及び腟の病変に関して、V501の既存の有効性データを V503に適用することは可能と考えられた。

したがって、9価 HPV 型に関連にした疾患に対する提示した効能・効果（案）を日本人女性に設定することは適切と考えられた。

### 1.8.3　用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1　用法・用量（案）

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

#### 1.8.3.2　用法・用量（案）の設定根拠

1)　用法の設定根拠

本剤を、初回接種（Day 1）、2ヵ月後（Month 2）、6ヵ月後（Month 6）の計3回、筋肉内に注射する接種スケジュールは、海外及び日本で承認済の4価 HPV ワクチンであるガーダシル（V501）の用法に基づいて設定した。この用法にて V501を対照とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001試験）を実施し、16～26歳の女性を対象として V501と比較した V503の有効性、免疫原性及び安全性を評価した。

同様に、第Ⅲ相試験である009試験では9～15歳の女性を対象として V501と比較した V503の免疫原性及び安全性を評価した。他の5つの第Ⅲ相試験（002試験、005試験、006試験、007試験、及び008試験）でもこの用法にて V503の免疫原性及び安全性を評価した。

接種スケジュールに関して、2回目接種は初回接種の2ヵ月後、3回目接種は6ヵ月後と規定されているものの、免疫原性は、2回目接種が初回接種の2ヵ月後±1ヵ月の範囲（初回接種の1ヵ月後から3ヵ月後まで）、及び3回目接種が初回接種の6ヵ月後±1ヵ月の範囲（初回接種の5ヵ月後から7ヵ月後まで）まで許容可能であった。また、2回目接種から3回目接種までの期間に関して、2回目接種から3回目接種までの期間が長くなるにつれて、Month 7の HPV 抗体価は概して増加したものの、V503の各 HPV 型に対する抗体反応はこれら範囲内の接種スケジュールを用いた場合、本質的な影響を受けなかった[2.7.3.3.4.1 項]。さらに、001試験では接種間隔を問わず、1年以内に3回の接種を完了した被験者を含めて V503の有効性を評価した。

いずれの試験においても良好な成績が得られたことから、本 V503の用法は適切であると考えた。

2)　用量の設定根拠

多価ワクチンは、一般に多価抗原の免疫学的な相互作用（例えば：抗原の競合、エピトープ特異的な抑制など）により各抗原の免疫原性が干渉され得る。V501に新たな HPV 型の L1たん白質


C Confidential

ウイルス様粒子（VLP）を追加した場合にも、V501の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の免疫原性は干渉され、これら4価 HPV 型の抗体産生は抑制された。すなわち、8価 HPV ワクチン（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、45型、52型及び58型）の第Ⅱ相試験（V502-001試験）で、8価 HPV 型ワクチンの4価 HPV 型に関する免疫原性は V501に比べ低かった[資料5.4: 03RSGP]。同様に他の第Ⅱ相試験（V504-001試験）で V501と5価 HPV ワクチン（HPV 31型、33型、45型、52型及び58型）の同時接種群は V501とプラセボ群の同時接種群に比べ4価 HPV 型の免疫原性が低くなった[資料5.4: 03RSGQ]。このように、4価 HPV 型の抗原量やアジュバント量を増加させることなく接種された多価の HPV ワクチンは、V501単独に比べて免疫原性は比較的低くなるが、その差は10～20%と比較的わずかではあった。

9価 HPV ワクチン（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型）の開発にあたっては、4価 HPV 型の免疫原性に関して V501に対し非劣性を示すことを一つの基準として V501（HPV 6型、11型、16型及び18型）の有効性データを9価 HPV ワクチンの4価 HPV 型関連の有効性の説明に利用したいと考え、9価 HPV ワクチンの4価 HPV 型の免疫原性が V501と同程度となるように用量を設定した。

16～26歳の女性を対象とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001試験）の用量反応サブスタディでは、9価 HPV ワクチンの3用量の製剤（低用量、中用量及び高用量）を使用した。いずれの製剤にも V501と同じアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（以下、AAHS）のアジュバントを含んだ。[表1.8: 4]に示すように、低用量の9価 HPV ワクチン製剤の4価 HPV 型の VLP は V501と同量であるが、AAHS/VLP 比は V501製剤より高い。中用量製剤の4価 HPV 型の VLP は V501より増量したが、AAHS/VLP 比は V501とほぼ同じに設定した。高用量製剤では、中用量製剤に比較して高リスク型の HPV（HPV 16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型）の VLP を増量した結果、AAHS/VLP 比は V501に比べ低くなった。

9価 HPV ワクチンの3製剤の AAHS 量（アルミニウムとして）はいずれも500 µg と V501の225 µg より多く含んでいるが、この AAHS 量は Recombivax HB の販売名で日本を除く多くの国で広く使用されている組換え沈降 B 型肝炎ワクチンと同量である。なお、日本では Recombivax HB と同じ抗原を含む組換え沈降 B 型肝炎ワクチン（ヘプタバックス-II）が販売され、その抗原量は海外製剤と同じであるが、AAHS 量は海外製剤の半量である。なお、他社 HPV ワクチン等、1回接種量当たり500 µg のアルミニウムを含むアルミニウムアジュバントを用いるワクチンは既に日本で使用されている。



C Confidential

表 1.8: 4 各ワクチン製剤の組成（001 試験）

| | 0.5 mL 中の各 HPV 型の VLP 含量（μg） | | | | | | | | | 全 VLP 含量（μg） | AAHS（μg）† | AAHS/VLP 比 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 型 | 11 型 | 16 型 | 18 型 | 31 型 | 33 型 | 45 型 | 52 型 | 58 型 | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 20 | 40 | 40 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 220 | 500 | 2.27 |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 30 | 40 | 60 | 40 | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 | 270 | 500 | 1.85 |
| High-dose 9vHPV Vaccine | 30 | 40 | 80 | 55 | 30 | 30 | 30 | 30 | 30 | 355 | 500 | 1.41 |
| V501（対照） | 20 | 40 | 40 | 20 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 120 | 225 | 1.88 |
| †アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして） | | | | | | | | | | | | |

16～26歳の女性を対象に001試験の後期第Ⅱ相パートで用量反応を検討した。[表1.8: 5]に示すように免疫原性に関する解析の結果、3用量の9価 HPV ワクチンはいずれも2回接種後1ヵ月の時点（Month 3）及び3回接種後1ヵ月の時点（Month 7）で、各 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び58型）に対する高い抗体反応を誘導した。また、3用量の9価 HPV ワクチンが誘導した各 HPV 型の GMT に用量依存性はみられなかった。また、中用量の9価 HPV ワクチン（V503）の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の免疫原性は V501と同程度であった。



C Confidential

## 表 1.8: 5 各用量の 9 価 HPV ワクチン及び V501 における各 HPV 型の GMT

## （PPI 解析対象集団†）（001 試験：用量反応サブスタディ）

| Assay (cLIA) | Low-Dose 9vHPV Vaccine (N=312) | | | Mid-Dose 9vHPV Vaccine (N=307) | | | High-Dose 9vHPV Vaccine (N=310) | | | V501 (N=310) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time Point | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI |
| Anti-HPV 6 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 200 | < 10 | (<10, <10) | 186 | < 16 | (<16, <16) | 207 | < 10 | (<10, <10) | 196 | < 16 | (<16, <16) |
| Month 03 | 198 | 480.7 | (422.9, 546.5) | 184 | 550.2 | (481.7, 628.4) | 204 | 574.1 | (506.0, 651.4) | 192 | 553.3 | (485.8, 630.2) |
| Month 07 | 200 | 598.3 | (524.2, 682.8) | 186 | 673.1 | (586.9, 771.9) | 207 | 689.0 | (605.1, 784.6) | 196 | 542.1 | (474.4, 619.5) |
| Anti-HPV 11 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 200 | < 7 | (<7, <7) | 186 | < 6 | (<6, <6) | 207 | < 7 | (<7, <7) | 196 | < 6 | (<6, <6) |
| Month 03 | 198 | 508.9 | (450.1, 575.3) | 184 | 543.7 | (478.7, 617.4) | 204 | 504.5 | (447.1, 569.3) | 192 | 631.7 | (557.7, 715.5) |
| Month 07 | 200 | 571.3 | (509.5, 640.5) | 186 | 549.6 | (488.1, 618.8) | 207 | 564.7 | (504.7, 632.0) | 196 | 660.6 | (588.5, 741.6) |
| Anti-HPV 16 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 198 | < 9 | (<9, <9) | 205 | < 12 | (<12, <12) | 194 | < 9 | (<9, <9) | 201 | < 12 | (<12, <12) |
| Month 03 | 196 | 1,350.0 | (1,154.3, 1,579.0) | 201 | 1,432.7 | (1,227.3, 1,672.4) | 191 | 1,602.7 | (1,367.5, 1,878.3) | 197 | 1,524.0 | (1,303.5, 1,781.8) |
| Month 07 | 198 | 1,874.6 | (1,626.3, 2,160.8) | 205 | 2,310.9 | (2,009.7, 2,657.2) | 194 | 2,422.4 | (2,098.5, 2,796.4) | 201 | 1,847.9 | (1,604.8, 2,127.8) |
| Anti-HPV 18 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 218 | < 15 | (<15, <15) | 229 | < 8 | (<8, <8) | 233 | < 15 | (<15, <15) | 223 | < 8 | (<8, <8) |
| Month 03 | 215 | 322.1 | (276.8, 374.7) | 225 | 422.4 | (364.3, 489.7) | 231 | 448.4 | (387.5, 518.9) | 219 | 353.6 | (304.3, 410.8) |
| Month 07 | 218 | 603.8 | (525.3, 694.1) | 229 | 785.2 | (685.4, 899.6) | 233 | 788.8 | (689.4, 902.6) | 223 | 635.5 | (553.7, 729.3) |
| Anti-HPV 31 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 212 | < 6 | (<6, <6) | 217 | < 4 | (<4, <4) | 221 | < 6 | (<6, <6) | 212 | < 4 | (<4, <4) |
| Month 03 | 209 | 311.8 | (261.0, 372.5) | 212 | 323.5 | (271.2, 386.0) | 218 | 337.4 | (283.5, 401.6) | 208 | 8.0 | (6.7, 9.5) |
| Month 07 | 212 | 585.7 | (511.4, 670.8) | 217 | 545.0 | (476.7, 623.2) | 221 | 599.4 | (524.8, 684.5) | 212 | 8.0 | (7.0, 9.2) |



Confidential

## 表 1.8: 5　各用量の 9 価 HPV ワクチン及び V501 における各 HPV 型の GMT

### （PPI 解析対象集団†）（001 試験：用量反応サブスタディ）（続き）

| Assay (cLIA) | Low-Dose 9vHPV Vaccine (N=312) | | | Mid-Dose 9vHPV Vaccine (N=307) | | | High-Dose 9vHPV Vaccine (N=310) | | | V501 (N=310) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Time Point | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI | n | GMT (mMU/mL) | 95% CI |
| Anti-HPV 33 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 230 | < 4 | (<4, <4) | 239 | < 4 | (<4, <4) | 230 | < 4 | (<4, <4) | 224 | < 4 | (<4, <4) |
| Month 03 | 227 | 175.8 | (149.8, 206.2) | 234 | 164.8 | (140.8, 192.9) | 228 | 177.5 | (151.3, 208.2) | 220 | < 4 | (<4, 4.3) |
| Month 07 | 230 | 293.9 | (262.6, 328.8) | 239 | 296.0 | (265.1, 330.5) | 230 | 330.0 | (294.9, 369.3) | 224 | < 4 | (<4, 4.0) |
| Anti-HPV 45 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 229 | < 4 | (<4, <4) | 239 | < 3 | (<3, <3) | 237 | < 4 | (<4, <4) | 225 | < 3 | (<3, <3) |
| Month 03 | 226 | 109.3 | (92.0, 129.9) | 235 | 112.7 | (95.1, 133.4) | 234 | 116.3 | (98.2, 137.8) | 221 | < 4 | (<4, <4) |
| Month 07 | 229 | 235.5 | (207.2, 267.6) | 239 | 225.9 | (199.3, 256.1) | 237 | 250.2 | (220.6, 283.7) | 225 | < 4 | (<4, <4) |
| Anti-HPV 52 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 200 | < 2 | (<2, <2) | 215 | < 3 | (<3, <3) | 213 | < 2 | (<2, <2) | 212 | < 3 | (<3, <3) |
| Month 03 | 198 | 192.6 | (161.0, 230.5) | 211 | 201.5 | (169.3, 239.8) | 211 | 219.2 | (184.1, 260.8) | 208 | < 2 | (<2, 2.1) |
| Month 07 | 200 | 319.6 | (279.8, 365.1) | 215 | 351.2 | (308.9, 399.2) | 213 | 406.7 | (357.6, 462.6) | 212 | < 2 | (<2, <2) |
| Anti-HPV 58 | | | | | | | | | | | | |
| Day 1 | 222 | < 3 | (<3, <3) | 231 | < 4 | (<4, <4) | 223 | < 3 | (<3, <3) | 210 | < 4 | (<4, <4) |
| Month 03 | 219 | 206.4 | (173.9, 244.9) | 226 | 194.6 | (164.4, 230.3) | 221 | 234.7 | (198.0, 278.4) | 206 | 4.0 | (3.4, 4.8) |
| Month 07 | 222 | 369.5 | (326.5, 418.0) | 231 | 371.5 | (329.1, 419.3) | 223 | 444.1 | (392.6, 502.3) | 210 | < 3 | (<3, 3.1) |

†The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
CI = Confidence interval; cLIA = Competitive Luminex immunoassay; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units.



C Confidential

V501及び他の3回接種の HPV L1 VLP ワクチン（第Ⅱ相試験）の試験成績から、Month 3時点に測定した V503群と V501群の4価 HPV 型の各 GMT 比（V503/V501）と、Month 7時点の各 GMT 比との相関性は非常に高いと考えられた。このことから、V503の用量選択は、パート A における2回目接種後の免疫原性及び有害事象データが臨床データベースに約100%登録された後に行われた。

用量の選択手順としては、本試験の実施に直接関与していない治験依頼者のシニアマネージメント委員会（siDMC）が Month 3時点の免疫原性の要約データを確認した。その結果、低用量の9価 HPV ワクチンでは、Month 3時点の V501に対する4価 HPV 型の各 GMT 比は、HPV 6型が0.86、HPV 11型が0.78、HPV 16型が0.88、及び HPV 18型が0.95となり、4価 HPV 型の免疫原性はすべて、V501に比較して低かった。それに対して中用量の9価 HPV ワクチンでは、Month 3時点の V501に対する4価 HPV 型の各 GMT 比は、HPV 6型が0.94、HPV 11型が0.81、HPV 16型が0.93、及び HPV 18型が1.16となり、V501に近似していた。また、高用量の9価 HPV ワクチンでは、Month 3時点の V501に対する4価 HPV 型の各 GMT 比は、HPV 6型が0.97、HPV 16型が1.01、及び HPV 18型が1.21とこれら HPV 型に対しては V501に近似していたものの、HPV 11型の GMT 比は0.74と低用量及び中用量の9価 HPV ワクチンより低かった[資料5.4: 03RVP3]。これらの結果から、中用量の9価 HPV ワクチンが、Month 3時点の免疫原性が V501に近似する最低用量の9価 HPV ワクチンであることが示された。また、5価 HPV 型の抗体価の幾何平均及び抗体陽転率に用量依存性はなく、3用量間で同様であった。結果として、siDMC は中用量の9価 HPV ワクチン（V503）を独立したデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）での検討用量として選択した。

DSMB は対照群である V501群と9価 HPV ワクチンの各用量群について、非盲検下の安全性／忍容性データを確認した。その結果、すべての用量で安全性には特に問題はなく、DSMB は siDMC の選択に合意し、中用量の9価 HPV ワクチン（V503）の製剤を第Ⅲ相試験の評価用として選択した。このようにして、9価 HPV ワクチンの用量が確定した。

なお、この中間解析の間、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A（米国本社）の開発チームは各被験者の接種群、安全性及び有効性データの盲検性を維持していた。したがって、本試験の盲検性は保持され、この中間解析はその後の試験手順にバイアスを誘導するようなリスクを伴わない方法で行われた。

また、正式な用量反応サブスタディの免疫原性の解析は、第Ⅲ相試験の主要な有効性及び免疫原性が解析された時に実施され、用量反応サブスタディの Month 7時点の4価 HPV 型に対する V503の GMT は、V501に対して非劣性を示し、用量反応サブスタディの免疫原性の目的を達成した。

001試験の後期第Ⅱ相パートで得られた有害事象の要約を[表1.8: 6]に示す。3用量の9価 HPV ワクチンの忍容性は概して良好であり、有害事象の発現率は各用量の9価 HPV ワクチン群及び V501群で概ね同様であったものの、注射部位の有害事象の発現率は V501群に比べ各用量の9価 HPV ワクチンで数値的に高かった。また、[表1.8: 7]に示すように注射部位の個別の事象（紅斑、疼痛及び腫脹）については、注射部位紅斑はいずれの用量群も V501群と発現率の差は有意ではなかったが、注射部位疼痛の発現率の差は V501群に比べ中用量群で7.3%（P=0.014）及び高用量群で9.0%



C Confidential

（P=0.002）、注射部位腫脹については中用量群で8.7%（P=0.020）と有意に高かった。



C Confidential

## 表 1.8: 6 有害事象の要約（%）（各治験薬接種後 1～15 日目）
## （001 試験：用量反応サブスタディ）

| | Low-Dose 9vHPV Vaccine | | Mid-Dose 9vHPV Vaccine | | High-Dose 9vHPV Vaccine | | V501 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 310 | | 303 | | 305 | | 308 | |
| 1件以上の有害事象の発現 | 287 | (92.6) | 280 | (92.4) | 283 | (92.8) | 278 | (90.3) |
| 注射部位の有害事象 | 273 | (88.1) | 270 | (89.1) | 279 | (91.5) | 258 | (83.8) |
| 注射部位以外の有害事象 | 166 | (53.5) | 171 | (56.4) | 156 | (51.1) | 163 | (52.9) |
| 有害事象なし | 23 | (7.4) | 23 | (7.6) | 22 | (7.2) | 30 | (9.7) |
| 副作用†の発現 | 279 | (90.0) | 275 | (90.8) | 283 | (92.8) | 268 | (87.0) |
| 注射部位の副作用 | 273 | (88.1) | 270 | (89.1) | 279 | (91.5) | 258 | (83.8) |
| 注射部位以外の副作用 | 104 | (33.5) | 93 | (30.7) | 91 | (29.8) | 90 | (29.2) |
| 重篤な有害事象の発現 | 2 | (0.6) | 2 | (0.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 重篤な副作用の発現 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‡ | 2 | (0.6) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副作用による中止 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な副作用による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† Determined by the investigator to be related to the vaccine.
‡ Study medication withdrawn.



Confidential

## 表 1.8: 7 注射部位の有害事象発現率の群間差（%）
## （各治験薬接種後 1～5 日目）（001 試験：用量反応サブスタディ）

| Vaccination | n | (%) | Difference in % vs V501 Estimate (95% CI)† | Difference in % vs V501 P-value† |
|---|---|---|---|---|
| 追跡を行った被験者数 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 310 | | | |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 303 | | | |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 305 | | | |
| V501 | 308 | | | |
| 1件以上の注射部位の有害事象 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 269 | (86.8) | | |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 268 | (88.4) | | |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 275 | (90.2) | | |
| V501 | 256 | (83.1) | | |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 269 | (86.8) | 3.7 (-2.0, 9.4) | 0.204 |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 268 | (88.4) | 5.3 (-0.2, 10.9) | 0.060 |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 275 | (90.2) | 7.0 (1.7, 12.5) | 0.010 |
| V501 | 256 | (83.1) | | |
| 注射部位紅斑 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 100 | (32.3) | 1.4 (-5.9, 8.7) | 0.706 |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 96 | (31.7) | 0.8 (-6.5, 8.2) | 0.823 |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 91 | (29.8) | -1.0 (-8.3, 6.3) | 0.786 |
| V501 | 95 | (30.8) | | |
| 注射部位疼痛 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 267 | (86.1) | 5.6 (-0.3, 11.5) | 0.062 |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 266 | (87.8) | 7.3 (1.5, 13.1) | 0.014 |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 273 | (89.5) | 9.0 (3.4, 14.7) | 0.002 |
| V501 | 248 | (80.5) | | |
| 注射部位腫脹 | | | | |
| Low-Dose 9vHPV Vaccine | 100 | (32.3) | 5.6 (-1.6, 12.8) | 0.125 |
| Mid-Dose 9vHPV Vaccine | 107 | (35.3) | 8.7 (1.4, 16.0) | 0.020 |
| High-Dose 9vHPV Vaccine | 103 | (33.8) | 7.1 (-0.1, 14.4) | 0.054 |
| V501 | 82 | (26.6) | | |

† Based on Miettinen & Nurminen method.
Every subject is counted a single time for each applicable row.
Estimated differences, confidence intervals and p-values are provided in accordance with the statistical analysis plan.
A system organ class or specific adverse event appears on this report only if its incidence in one or more of the vaccination groups meets the incidence criterion in the report title, after rounding.



C Confidential

4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の免疫原性

001試験の第Ⅲ相パートの免疫原性の主要目的である V503の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）の GMT について、V503と V501で比較した結果を[表1.8: 8]に示す。

4価 HPV 型の各 GMT 比（V503/V501）は事前に定義した GMT 比の非劣性の基準値である0.67を超えていたことから、V503接種で誘導される4価 HPV 型の GMT は V501に対して非劣性を示し、免疫原性の主要仮説が検証できた。また、V503に含まれる HPV 11型の GMT 比の95%CI の上限値が1を下回ったものの、PPE 解析対象集団において HPV 11型に関連した持続感染又は病変の発生がなかったことから、臨床的な意味は特にないものと考えられた。

表 1.8: 8 V503 及び V501 の 4 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型）に対する GMT の比較（Month 7）（PPI 解析対象集団†）（001 試験：免疫原性サブスタディ）

| | Overall population | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | V503 (Comparison Group A) (N = 6,792) | | V501 (Comparison Group B) (N = 6,795) | | Estimated Fold Difference |
| Assay (cLIA) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | Group A / Group B (95% CI)‡ |
| Anti-HPV 6 | 3,993 | 893.1 | 3,975 | 875.2 | 1.02 (0.99, 1.06) |
| Anti-HPV 11 | 3,995 | 666.3 | 3,982 | 830.0 | 0.80 (0.77, 0.83) |
| Anti-HPV 16 | 4,032 | 3,131.1 | 4,062 | 3,156.6 | 0.99 (0.96, 1.03) |
| Anti-HPV 18 | 4,539 | 804.6 | 4,541 | 678.7 | 1.19 (1.14, 1.23) |

†The per-protocol immunogenicity population (PPI) includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV-type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
‡Non-inferiority for GMTs is defined as statistically less than a 1.5-fold decrease.
The estimated GMT, fold difference, and associated confidence intervals are based on a statistical analysis model.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = Competitive Luminex immunoassay.



C Confidential

全集団と日本人部分集団における免疫原性の比較

001試験の第Ⅲ相パートにおける V503の9価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型、18型、31型、33型、45型、52型及び18型）に対する全集団と日本人部分集団の GMT を[表1.8: 9]に示す。

V503の9価 HPV 型の GMT は、全集団と日本人部分集団で同程度であった。

**表 1.8: 9 V503 の 9 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型）に対する GMT（Month 7）**
**－全集団と日本人部分集団の比較－（PPI 解析対象集団†）**
**（001 試験：免疫原性サブスタディ）**

| | V503 | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Overall population (N = 6,792) | | Japanese subgroup (N = 127) | |
| Assay (cLIA) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | n | Estimated GMT (mMU/mL) |
| Anti-HPV 6 | 3,993 | 893.1 | 93 | 839.7 |
| Anti-HPV 11 | 3,995 | 666.3 | 93 | 611.1 |
| Anti-HPV 16 | 4,032 | 3,131.1 | 96 | 2,672.7 |
| Anti-HPV 18 | 4,539 | 804.6 | 99 | 688.7 |
| Anti-HPV 31 | 4,466 | 658.4 | 104 | 672.3 |
| Anti-HPV 33 | 4,702 | 415.9 | 109 | 398.3 |
| Anti-HPV 45 | 4,792 | 252.8 | 111 | 258.5 |
| Anti-HPV 52 | 4,455 | 379.7 | 98 | 306.3 |
| Anti-HPV 58 | 4,486 | 482.5 | 95 | 459.6 |

†The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units;
cLIA = Competitive Luminex immunoassay.

年齢別の免疫原性

2つの第Ⅲ相試験（002試験及び008試験）において、9～26歳の女性の免疫原性を治験薬3回接種後1ヵ月の時点（Month 7）で評価した。

002試験では、9～15歳の非日本人女性における V503の各 HPV 型の GMT を、16～26歳の非日本人女性と比較した。その結果、[表1.8: 10]に示すように16～26歳の女性に対する9～15歳の女性の各 HPV 型の GMT 比は、いずれの型でも95%CI の下限値が事前に規定した0.67より大きかったことから、V503の接種で誘導される9～15歳の非日本人女性の GMT は16～26歳の非日本人女性に



C Confidential

対して非劣性であることが示された。

表 1.8: 10　　V503 の 9 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型）に対する GMT（Month 7）
－9～15 歳の女性と 16～26 歳の女性の比較－
（PPI 解析対象集団†）（002 試験）

| Assay (cLIA) | Comparison Group: 9- to 15-Year-Old Females (Lot 1) (Comparison Group A) (N = 646) n | Comparison Group: 9- to 15-Year-Old Females (Lot 1) (Comparison Group A) (N = 646) Estimated GMT‡ (mMU/mL) | Comparison Group: 16- to 26-Year-Old Females (Lot 1) (Comparison Group B) (N = 468) n | Comparison Group: 16- to 26-Year-Old Females (Lot 1) (Comparison Group B) (N = 468) Estimated GMT‡ (mMU/mL) | Estimated Fold Difference Group A / Group B‡ (95% CI) | p-Value for Non-Inferiority‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anti-HPV 6 | 517 | 1,715.4 | 328 | 900.8 | 1.90 (1.70, 2.14) | <0.001 |
| Anti-HPV 11 | 517 | 1,295.1 | 332 | 706.6 | 1.83 (1.63, 2.06) | <0.001 |
| Anti-HPV 16 | 529 | 6,979.8 | 329 | 3,522.6 | 1.98 (1.77, 2.22) | <0.001 |
| Anti-HPV 18 | 531 | 2,153.7 | 345 | 882.7 | 2.44 (2.13, 2.80) | <0.001 |
| Anti-HPV 31 | 522 | 1,891.6 | 340 | 753.9 | 2.51 (2.21, 2.85) | <0.001 |
| Anti-HPV 33 | 534 | 980.4 | 354 | 466.8 | 2.10 (1.87, 2.36) | <0.001 |
| Anti-HPV 45 | 534 | 714.4 | 368 | 272.2 | 2.62 (2.27, 3.03) | <0.001 |
| Anti-HPV 52 | 533 | 932.9 | 337 | 419.6 | 2.22 (1.97, 2.51) | <0.001 |
| Anti-HPV 58 | 531 | 1,286.7 | 332 | 590.5 | 2.18 (1.93, 2.45) | <0.001 |

Overall conclusion: The non-inferiority criteria was met for all 9 HPV types.

† The per-protocol immunogenicity population (PPI) includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and (16- to 26-year-old females only) PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.

‡The noninferiority criterion for endpoints reported in this table is defined as statistically less than 1.5-fold decrease in Group A compared to Group B. Noninferiority of GMT in Group A relative to Group B is demonstrated if the lower limit of the 95% CI for the fold difference is greater than 0.67.

N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.

n = Number of subjects contributing to the analysis.

CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = Competitive Luminex immunoassay.

008試験では9～15歳の日本人女性（008試験）における各 HPV 型の GMT を、16～26歳の日本人女性（001試験の日本人部分集団）と比較した。その結果、[表1.8: 11]に示すように V503に含まれるすべての HPV 型で、GMT 比（9～15歳の日本人女性／16～26歳の日本人女性）の95%CI の下限値が事前に定義した非劣性の基準である0.67より大きかったことから、9～15歳の日本人女性（008試験）の各 HPV 型に対する GMT は16～26歳の日本人女性（001試験）に対して非劣性であることが示された（P＜0.001）。



C Confidential

表 1.8: 11　V503 の 9 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型、18 型、31 型、33 型、45 型、52 型及び 58 型）に対する GMT（Month 7）
－9～15 歳の日本人女性（008 試験）と 16～26 歳の日本人女性（001 試験）の比較－
（PPI 解析対象集団†）

| Assay (cLIA) | Comparison Group: Subjects aged 9 to 15 (Comparison Group A) (N = 100) n | Comparison Group: Subjects aged 9 to 15 (Comparison Group A) (N = 100) Estimated GMT‡ (mMU/mL) | Comparison Group: Subjects aged 16 to 26 (Comparison Group B) (N = 127) n | Comparison Group: Subjects aged 16 to 26 (Comparison Group B) (N = 127) Estimated GMT‡ (mMU/mL) | Estimated Fold Difference Group A / Group B‡ (95% CI) | p-Value for Non-Inferiority‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Anti-HPV 6 | 97 | 1,836.5 | 93 | 839.7 | 2.19 (1.78, 2.68) | <0.001 |
| Anti-HPV 11 | 97 | 1,331.3 | 93 | 611.1 | 2.18 (1.75, 2.72) | <0.001 |
| Anti-HPV 16 | 99 | 6,823.6 | 96 | 2,672.7 | 2.55 (2.09, 3.13) | <0.001 |
| Anti-HPV 18 | 98 | 2,159.9 | 99 | 688.7 | 3.14 (2.43, 4.05) | <0.001 |
| Anti-HPV 31 | 97 | 2,052.5 | 104 | 672.3 | 3.05 (2.43, 3.84) | <0.001 |
| Anti-HPV 33 | 98 | 994.8 | 109 | 398.3 | 2.50 (2.04, 3.05) | <0.001 |
| Anti-HPV 45 | 99 | 811.0 | 111 | 258.5 | 3.14 (2.45, 4.01) | <0.001 |
| Anti-HPV 52 | 99 | 1,069.1 | 98 | 306.3 | 3.49 (2.78, 4.38) | <0.001 |
| Anti-HPV 58 | 95 | 1,488.2 | 95 | 459.6 | 3.24 (2.65, 3.96) | <0.001 |

† The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1 and (16- to 26-year-old females only) PCR negative Day 1 through Month 7 for the relevant HPV type(s), and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
‡ The estimated GMT, fold difference, associated confidence intervals, and p-value are based on an ANCOVA model with a response of the natural log of individual titers and fixed effects for comparison group.
The noninferiority criterion for endpoints reported in this table is defined as statistically less than 1.5-fold decrease in Group A compared to Group B. Noninferiority of GMT in Group A relative to Group B is demonstrated if the lower limit of the 95% CI for the fold difference is greater than 0.67.
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis. CI = Confidence interval; GMT = Geometric mean titer; mMU = Milli Merck units; cLIA = Competitive Luminex immunoassay.

9～15歳の非日本人女性における V503及び V501の4価 HPV 型の GMT の比較

009試験では9～15歳の女性を対象として、V503と V501の4価 HPV 型（HPV 6型、11型、16型及び18型）に対する GMT の比較をおこなった。その結果、[表1.8: 12]に示すように4価 HPV 型に対する GMT 比（V503/V501）は、HPV 6型で1.07（95%CI: 0.93, 1.23）、11型で0.93（95%CI: 0.80, 1.08）、HPV 16型で0.97（95%CI: 0.85, 1.11）及び18型で1.08（95%CI: 0.91, 1.29）であり、4価 HPV 型の GMT 比の95%CI の下限値はいずれも非劣性の基準値である0.67より大きかった。したがって、9～15歳女性においても V503接種により誘導される4価 HPV 型の GMT は V501に対して非劣性であることが示された。



C Confidential

表 1.8: 12　　V503 及び V501 の 4 価 HPV 型（HPV 6 型、11 型、16 型及び 18 型）に対する GMT の比較（Month 7）（PPI 解析対象集団†）（009 試験）

| Assay (cLIA) | V503 (N = 300) | | | V501 (N = 300) | | | Estimated GMT ratio (V503/V501) (95% CI) ‡ | P-value for non-inferiority‡ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | Estimated GMT (mMU/mL) | (95% CI) | n | Estimated GMT (mMU/mL) | (95% CI) | | |
| Anti-HPV 6 | 273 | 1679.4 | (1518.9, 1856.9) | 261 | 1565.9 | (1412.2, 1736.3) | 1.07(0.93, 1.23) | - |
| Anti-HPV 11 | 273 | 1315.6 | (1183.8, 1462.0) | 261 | 1417.3 | (1274.2, 1576.5) | 0.93(0.80, 1.08) | - |
| Anti-HPV 16 | 276 | 6739.5 | (6134.5, 7404.1) | 270 | 6887.4 | (6220.8, 7625.5) | 0.97(0.85, 1.11) | <0.001 |
| Anti-HPV 18 | 276 | 1956.6 | (1737.3, 2203.7) | 269 | 1795.6 | (1567.2, 2057.3) | 1.08(0.91, 1.29) | <0.001 |

†The per-protocol immunogenicity population includes all subjects who were not general protocol violators, received all 3 vaccinations within acceptable day ranges, were seronegative at Day 1, and had a Month 7 serum sample collected within an acceptable day range.
‡Non-inferiority is achieved if the lower bound of the 2-sided 95% CI for the GMT ratio is greater than 0.67.
The estimated GMT ratio, associated confidence interval and P-value are based on an ANOVA model including group and age stratum as independent variables
N = Number of subjects randomized to the respective vaccination group who received at least 1 injection.
n = Number of subjects contributing to the analysis.
cLIA = Competitive Luminex Immunoassay; CI = Confidence Interval; GMT = Geometric Mean Titer; mMU = Milli Merck units

また、V503の安全性は、V503の接種により非日本人及び日本人の被験者のほとんど（約90%）に有害事象が認められ、その大部分は注射部位の有害事象であり、有害事象により中止した被験者はほとんど認められなかったことから[2.5.5 項]、[2.7.6.2.1 項]、[2.7.6.2.7 項]、V503の忍容性は良好であると考えた。

以上より、001試験の後期第Ⅱ相パートで選択された中用量の9価 HPV ワクチンの免疫原性は、4価 HPV 型に関しては V501に対して非劣性であり、新しく追加した5価 HPV 型に関しても V503の接種により Month 7時点で高い抗体価を誘導した。結果として9価 HPV 型に関する高い有効性を支持するものであった。一方、中用量の9価 HPV ワクチンの忍容性は全般的に良好であった。したがって、選択された中用量は臨床用量として適切であると考えた。

また、非日本人及び日本人のいずれの女性においても、9～15歳女性の免疫原性は16～26歳女性に対して同程度であった。安全性に関しても非日本人と日本人で同様に、9～26歳女性において良好な忍容性が示された。このことから、非日本人女性と同様の用法・用量を日本人女性に設定することは適切と考えられた。

さらに、V503は、既承認の V501と同じ有効成分である4価 HPV 型を含有していることを踏まえ、V501と同様に対象年齢は9歳以上の女性とした。



C Confidential

### 1.8.4　　接種上の注意（案）及びその設定根拠

接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
（1）明らかな発熱を呈している者
（2）重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
（3）本剤の成分に対して過敏症を呈したことがあることが明らかな者
（4）上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（設定根拠）

（1）～（4）について、国内における既承認の HPV ワクチン（以下、既承認類薬）及びその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

＜効能・効果に関連する接種上の注意＞
（1）HPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
（2）接種時に感染が成立している HPV の排除及び既に生じている HPV 関連の病変の進行予防効果は期待できない。
（3）本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
（4）本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

（設定根拠）

（1） 本剤に含まれない HPV 型による感染及び病変に対する予防効果は確認されていないため、記載した。
（2） 本剤接種時に既に存在している感染及び病変に対しては有効でないため、記載した。
（3） 本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診や HPV への曝露、性感染症に対して注意することが重要なため、記載した。
（4） 本剤の予防効果の持続期間は確定していないため、記載した。

＜用法・用量に関連する接種上の注意＞
1. 接種間隔
1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。


C Confidential

（設定根拠）

1. 後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001試験）の治験実施計画書において、1年以内に3回の接種を終了することを規定していることに基づき記載した。また、接種間隔について、当該統計解析計画書を基に記載した。
2. 予防接種ガイドライン、「定期の予防接種の実施について」（平成17年健発第0127005号）の別添である「定期の予防接種実施要領」（以下、定期の予防接種実施要領）より他ワクチンとの接種間隔について記載した。また、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

接種上の注意

1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

（1）血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
（2）心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
（3）予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
（4）過去に痙攣の既往のある者
（5）過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫の抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
（6）本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
（7）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

（設定根拠）

（1）～（5）、（7）について、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。（6）について、国内におけるその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

2. 重要な基本的注意

（1）本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
（2）被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
（3）被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。



C Confidential

（4）ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
（5）発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。
（6）本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

（設定根拠）
（1）について、本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため記載した。
（2）、（3）について、予防接種ガイドライン、定期の予防接種実施要領に規定されている項目を基に記載した。
（4）、（5）、（6）について、国内における既承認類薬の添付文書を参考に記載した。

3. 相互作用
〔併用注意〕（併用に注意すること）

| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|---|---|
| 免疫抑制剤<br>コルチコステロイド<br>代謝拮抗剤<br>アルキル化剤<br>細胞毒性剤 | 抗体産生反応が低下する可能性がある。 | 本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。 |

（設定根拠）
免疫抑制剤等により、免疫機能が低下する。本剤と全身性免疫抑制剤の併用では十分な免疫応答が得られないおそれがあることから、併用注意として記載した。

4. 副反応
国際共同試験（001試験、16～26歳女性）承認時
本剤接種後5日間に注射部位の副反応は7,071例中6,414例（90.7%）に認められ、主なものは疼痛6,356例（89.9%）、腫脹2,830例（40.0%）、紅斑2,407例（34.0%）、そう痒感388例（5.5%）、内出血137例（1.9%）、腫瘤90例（1.3%）、出血69例（1.0%）であった。また、本剤接種後15日間に全身性の副反応は7,071例中2,090例（29.6%）に認められ、主なものは頭痛1,033例（14.6%）、発熱357例（5.0%）、悪心312例（4.4%）、浮動性めまい211例（3.0%）、疲労166例（2.3%）、下痢87例（1.2%）、口腔咽頭痛73例（1.0%）、筋肉痛69例（1.0%）であった。
日本人においては、本剤接種後5日間に注射部位の副反応は127例中104例（81.9%）に認められ、主なものは疼痛104例（81.9%）、腫脹57例（44.9%）、紅斑51例（40.2%）、そう痒感12例（9.4%）、出血5例（3.9%）、腫瘤4例（3.1%）、熱感2例（1.6%）、知覚消失2例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に全身性の副反応は127例中15例（11.8%）に認められ、主なものは頭痛5例（3.9%）、


C Confidential

発熱4例（3.1%）、悪心3例（2.4%）であった。
国内試験（008試験、9～15歳女性）承認時
本剤接種後5日間に注射部位の副反応は100例中95例（95.0%）に認められ、主なものは疼痛93例（93.0%）、腫脹42例（42.0%）、紅斑33例（33.0%）、そう痒感4例（4.0%）、出血3例（3.0%）、熱感3例（3.0%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は100例中14例（14.0%）に認められ、主なものは発熱3例（3.0%）、頭痛2例（2.0%）、悪心2例（2.0%）、感覚鈍麻2例（2.0%）、腹痛2例（2.0%）であった。

（設定根拠）

国際共同試験（001試験）については、1%以上に認められた副反応を MedDRA ver16.0を用いて記載した。国内試験（008試験）については、2例以上に認められた副反応を MedDRA ver16.0を用いて記載した。

（1）重大な副反応†

1）過敏症反応（アナフィラキシー（頻度不明†）、気管支痙攣（頻度不明†）、蕁麻疹（頻度不明†）等）：接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2）ギラン・バレー症候群（頻度不明†）：四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
3）血小板減少性紫斑病（頻度不明†）：紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
4）急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明†）：接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

†本剤又はガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、ガーダシル）の自発報告で認められた副反応

（2） その他の副反応

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 1%未満 | 頻度不明‡ |
|---|---|---|---|---|
| 全身症状 | | 発熱 | | 無力症、悪寒、疲労、倦怠感 |
| 局所症状（注射部位） | 疼痛、腫脹、紅斑 | そう痒感、出血、熱感、腫瘤、知覚消失 | | 内出血、血腫、硬結 |
| 精神神経系 | | 頭痛、感覚鈍麻 | | 失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい |
| 筋・骨格系 | | | 四肢痛 | 関節痛、筋肉痛 |
| 消化器 | | 悪心 | 腹痛、下痢 | 嘔吐 |
| 血液 | | | | リンパ節症 |
| 感染症 | | | | 蜂巣炎、インフルエンザ |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | | 口腔咽頭痛 |

‡国際共同試験、外国臨床試験、本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

（設定根拠）

重大な副反応の項は、本剤及びガーダシルの自発報告に基づき、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

その他の副反応は、国内における臨床試験成績、海外における臨床試験成績並びに自発報告（本



C Confidential

剤及びガーダシル）に基づき設定した。国内における臨床試験成績に基づく記載については、日本人が参加した2つの臨床試験［001試験（後期第Ⅱ相／第Ⅲ相）、008試験（第Ⅲ相）］において、合計で2例以上の日本人に認められた副反応を MedDRA ver16.0を用いて記載した。[表1.8: 13]に2つの臨床試験の日本人被験者における副反応発現例数と頻度を示す。

表 1.8: 13 日本人被験者における副反応（%）

| 副反応 | 001試験（127例） | 008試験（100例） | 合計（227例） | 頻度 |
|---|---|---|---|---|
| 注射部位疼痛 | 104 | 93 | 197 | 86.8% |
| 注射部位腫脹 | 57 | 42 | 99 | 43.6% |
| 注射部位紅斑 | 51 | 33 | 84 | 37.0% |
| 注射部位そう痒感 | 12 | 4 | 16 | 7.0% |
| 注射部位出血 | 5 | 3 | 8 | 3.5% |
| 注射部位熱感 | 2 | 3 | 5 | 2.2% |
| 注射部位腫瘤 | 4 | 0 | 4 | 1.8% |
| 注射部位知覚消失 | 2 | 1 | 3 | 1.3% |
| 発熱 | 4 | 3 | 7 | 3.1% |
| 頭痛 | 5 | 2 | 7 | 3.1% |
| 悪心 | 3 | 2 | 5 | 2.2% |
| 感覚鈍麻 | 1 | 2 | 3 | 1.3% |
| 腹痛 | 0 | 2 | 2 | 0.9% |
| 下痢 | 1 | 1 | 2 | 0.9% |
| 四肢痛 | 1 | 1 | 2 | 0.9% |

5. 高齢者への接種
　高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

（設定根拠）
　国内外の臨床試験における本剤の接種対象者は9歳～26歳の女性であり、高齢者に関する有効性及び安全性は確立していないことから注意喚起のため記載した。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種
（1）妊娠している婦人には接種を避けることが望ましい。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕
（2）本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

（設定根拠）
　本剤は妊婦、授乳婦へ投与される可能性が高いことから一層の注意喚起が必要と判断し、「ワクチン類等の接種（使用）上の注意記載要領について（平成11年医薬発第21号）」を基に、国内における既承認類薬の添付文書を参考に記載した。


C Confidential

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない（使用経験がない）。

（設定根拠）

国内外の臨床試験における本剤の接種対象者は9歳～26歳の女性であり、9歳未満の小児での使用経験がなく、有効性及び安全性は確立していないことから注意喚起のため記載した。

8. 接種時の注意

（1）接種時：

1）本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

2）冷蔵庫から取り出して室温に戻し、使用前には十分に振り混ぜ均等にし、できるだけ速やかに使用すること。

3）使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

4）注射針は被接種者毎に取り換えること。

5）注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。

6）「シルガード®9水性懸濁筋注シリンジの使用方法」に従い接種準備を行うこと。

（2）接種部位：

1）接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿前外側部とし、臀部には接種しないこと。

2）接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。

3）筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- 針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被験者に対して適切な針長を決定すること。
- 神経走行部位を避けること。
- 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

（設定根拠）

（1）接種時

1）について、国内における既承認類薬の添付文書を参考に記載した。

2）について、冷蔵庫での保管を要する注射剤又は懸濁注射剤の国内の添付文書における標準的な記載であり、本剤も合わせて記載した。また、ガーダシル及び国内におけるその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

3）～6）について、国内におけるその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

（2）接種部位

1）について、001試験の治験実施計画書、ガーダシル及び国内におけるその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。

2）、3）について、国内の注射剤の添付文書における標準的な記載であり、本剤も合わせて



C Confidential

記載した。また、国内における既承認類薬及びその他のワクチンの添付文書を参考に記載した。



Confidential

# CTD 第 1 部

# 1.9　一般的名称に係る文書

MSD 株式会社

## 1.9　一般的名称に係る文書

生物学的製剤基準（案）における「基準名」を「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）」とする。



Confidential

# CTD 第 1 部

# 1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>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）</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>なし</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>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<br>・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））<br>・外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3<br>・尖圭コンジローマ</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>9歳以上の女性に、1回0.5 mL を合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：ヒトパピローマウイルス（6/11/16/18/31/33/45/52/58型）の L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を精製して単価 VLP 精製バルクを製造し、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩のアジュバントに吸着させた各型の単価 VLP 吸着バルク。<br>製剤：シルガード9水性懸濁筋注シリンジ<br>9種類（6/11/16/18/31/33/45/52/58型）の単価 VLP 吸着バルクから製造した無菌の懸濁液であり、単回投与のシリンジに充てんされた 0.5 mL 容量の注射剤。0.5 mL 容量当たり、ヒトパピローマウイルス6/11/16/18/31/33/45/52/58型 L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ30/40/60/40/20/20/20/20/20 μg 含む。</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性
<table>
<tr><th>動物種</th><th>性</th><th>投与経路</th><th>投与量†（mL/body）</th><th>初回投与後の死亡</th><th>ヒトとの体重比‡</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>♂♀</td><td>筋肉内</td><td>0.5</td><td>なし</td><td>約250倍</td></tr>
<tr><td colspan="6">概略の50%致死量は求めていないが、ラットの反復投与毒性試験で用いた最高用量の初回投与後の結果を示した。<br>†: HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型の各 VLP 80/80/160/160/60/60/60/60/60 μg/mL 含有製剤<br>‡: ラットの投与量はヒトの投与量と同じであったことから、体重換算でヒトへの投与量と比較した（ヒトの体重を50 kg と仮定）。</td></tr>
</table>
亜急性
<table>
<tr><th>動物種（性）</th><th>投与期間</th><th>投与経路</th><th>投与量†（mL/body/回）</th><th>無毒性量（mL/body/回）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット（♂♀）</td><td>4回（3週間隔）</td><td>筋肉内</td><td>0.5</td><td>0.5</td><td>白血球数（好中球、好酸球、単球）の増加、アルブミンの低下及びグロブリンの増加（回復性あり）<br>脾重量の増加、腸骨及び鼠径部のリンパ節の過形成、投与部位（大腿四頭筋）の炎症及び筋線維の変性（回復性あり）</td></tr>
<tr><td colspan="6">†: HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58型の各 VLP 80/80/160/160/60/60/60/60/60 μg/mL 含有製剤</td></tr>
</table>
慢性　3回接種のワクチンであるため該当資料なし。</td></tr>
<tr><td>副反応</td><td>＜国際共同試験（001試験、16～26歳女性）（日本参加）＞<br>全集団における副反応発現率<br>・本剤接種後5日間に認められた注射部位の副反応 : 7,071例中6,414例（90.7%）<br>主な副反応：疼痛6,356例（89.9%）、腫脹2,830例（40.0%）、紅斑2,407例（34.0%）、そう痒感388例（5.5%）、内出血137例（1.9%）、腫</td></tr>
</table>



Confidential

| | |
|---|---|
| | 瘤90例（1.3%）<br>・本剤接種後15日間に認められた全身性の副反応：7,071例中2,090例（29.6%）<br>主な副反応：頭痛1,033例（14.6%）、発熱357例（5.0%）、悪心312例（4.4%）、浮動性めまい211例（3.0%）、疲労166例（2.3%）、下痢87例（1.2%）<br>日本人部分集団における副反応発現率<br>・本剤接種後5日間に認められた注射部位の副反応：127例中104例（81.9%）<br>主な副反応：疼痛104例（81.9%）、腫脹57例（44.9%）、紅斑51例（40.2%）、そう痒感12例（9.4%）、出血5例（3.9%）、腫瘤4例（3.1%）<br>・本剤接種後15日間に認められた全身性の副反応：127例中15例（11.8%）<br>主な副反応：頭痛5例（3.9%）、発熱4例（3.1%）、悪心3例（2.4%）<br><br>＜国内試験（008試験、9～15歳女性）＞<br>・本剤接種後5日間に認められた注射部位の副反応：100例中95例（95.0%）<br>主な副反応：疼痛93例（93.0%）、腫脹42例（42.0%）、紅斑33例（33.0%）、そう痒感4例（4.0%）、出血3例（3.0%）、熱感3例（3.0%）<br>・本剤接種後15日間に認められた全身性の副反応：100例中14例（14.0%）<br>主な副反応：発熱3例（3.0%）、頭痛2例（2.0%）、悪心2例（2.0%）、感覚鈍麻2例（2.0%）、腹痛2例（2.0%） |
| 会社 | MSD 株式会社　　製剤：輸入 |



C Confidential

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

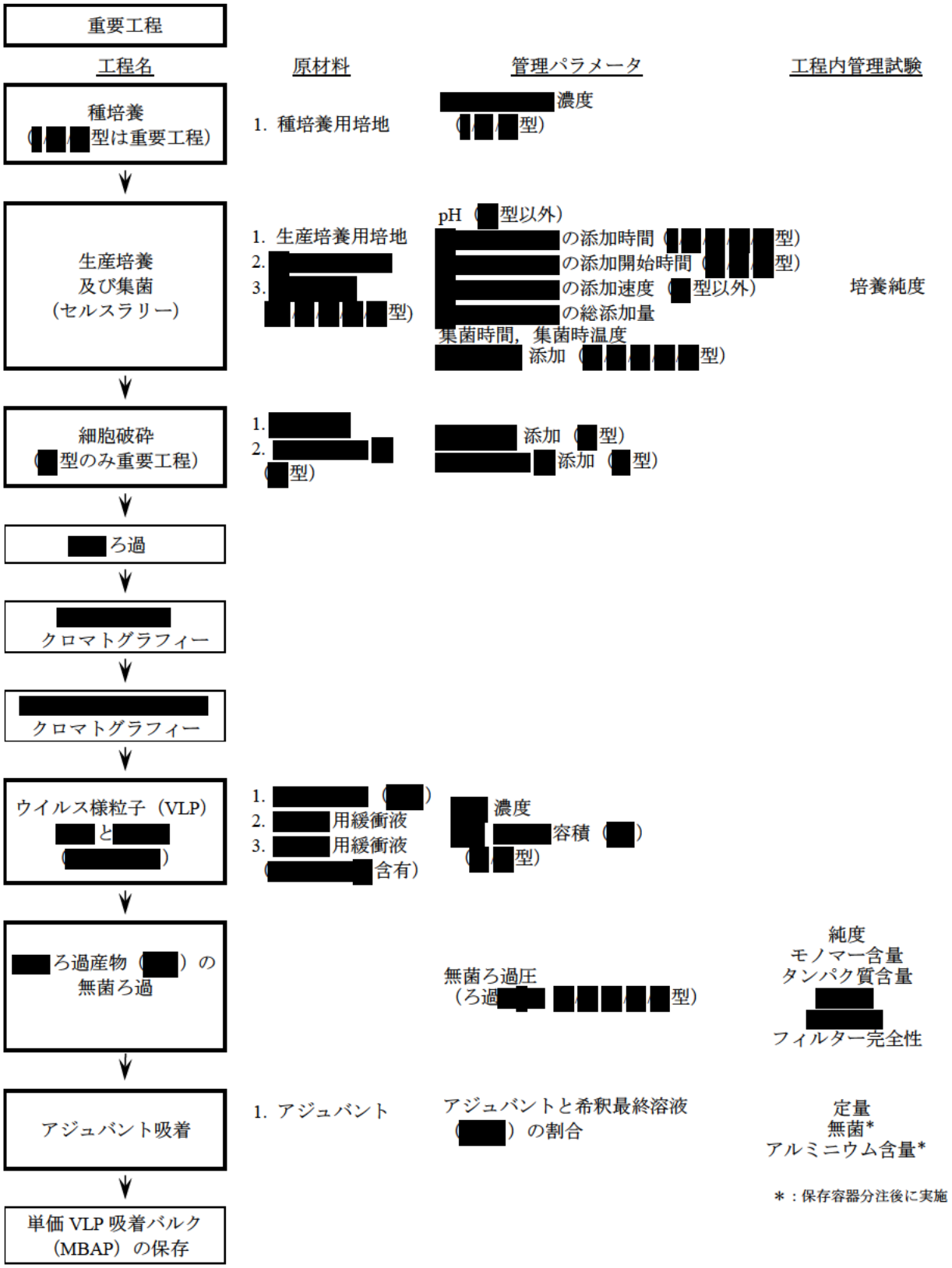
| | |
|---|---|
| 一般名： | ― |
| 販売名： | シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ |
| 申請者： | MSD 株式会社 |
| 効能・効果： | ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防<br>● 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS））<br>● 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3<br>● 尖圭コンジローマ |
| 用法・用量： | 9 歳以上の女性に、1 回 0.5 mL を合計 3 回、筋肉内に注射する。通常、2 回目は初回接種の 2 ヵ月後、3 回目は 6 ヵ月後に同様の用法で接種する。 |
| 生物由来原料等の使用の有無 | ■使用→　使用している場合は以下の欄を記入<br>□不使用 |
| 使用した生物由来原料等 | □ヒト由来細胞・組織、□ヒト由来成分（血液、尿、その他）、□動物由来細胞・組織、■動物由来成分（血液、その他）<br>原材料名：[redacted]、D-ガラクトース（ウシ乳由来） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □宿主細胞、■培地添加物、■その他の製造原材料、<br>□製剤添加物、□その他（　　） |
| 原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容： | 生物由来原料基準 |
| 生物由来原料等に対する不活化処理等の内容： | 別紙様式 2 参照［[redacted]、D-ガラクトース（ウシ乳由来）］ |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要： | ウイルスクリアランス試験は実施していない。 |
| 製造工程の概要（フローチャート）：<br>（不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載） | 本剤は、非感染性のヒトパピローマウイルス（HPV）（6/11/16/18/31/33/45/52/58）型の精製主要カプシド（L1）タンパク質ウイルス様粒子（VLP）から成る 9 価のワクチン（遺伝子組換え）である。遺伝子組換え *Saccharomyces cerevisiae* を別々に培養し L1 タンパク質を得る。L1 タンパク質は自己会合によって VLP を構成する。培養工程はビタミン類、アミノ酸類、無機塩類及び炭水化物を含んだ既知組成培養培地で *S. cerevisiae* の増殖を行う。細胞破砕によって酵母細胞から放出された VLP は、一連の化学的及び物理的手法により精製され、アルミニウムアジュバントである非晶質のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩に吸着される。アルミニウムアジュバントに吸着された各 HPV 型の VLP は、更にアルミニウムアジュバント及び緩衝液と混ぜ合わされ無菌の水溶性懸濁 9 価 HPV ワクチンとなる。<br>詳細に関しては添付のフロー図のとおり。 |

別紙様式２

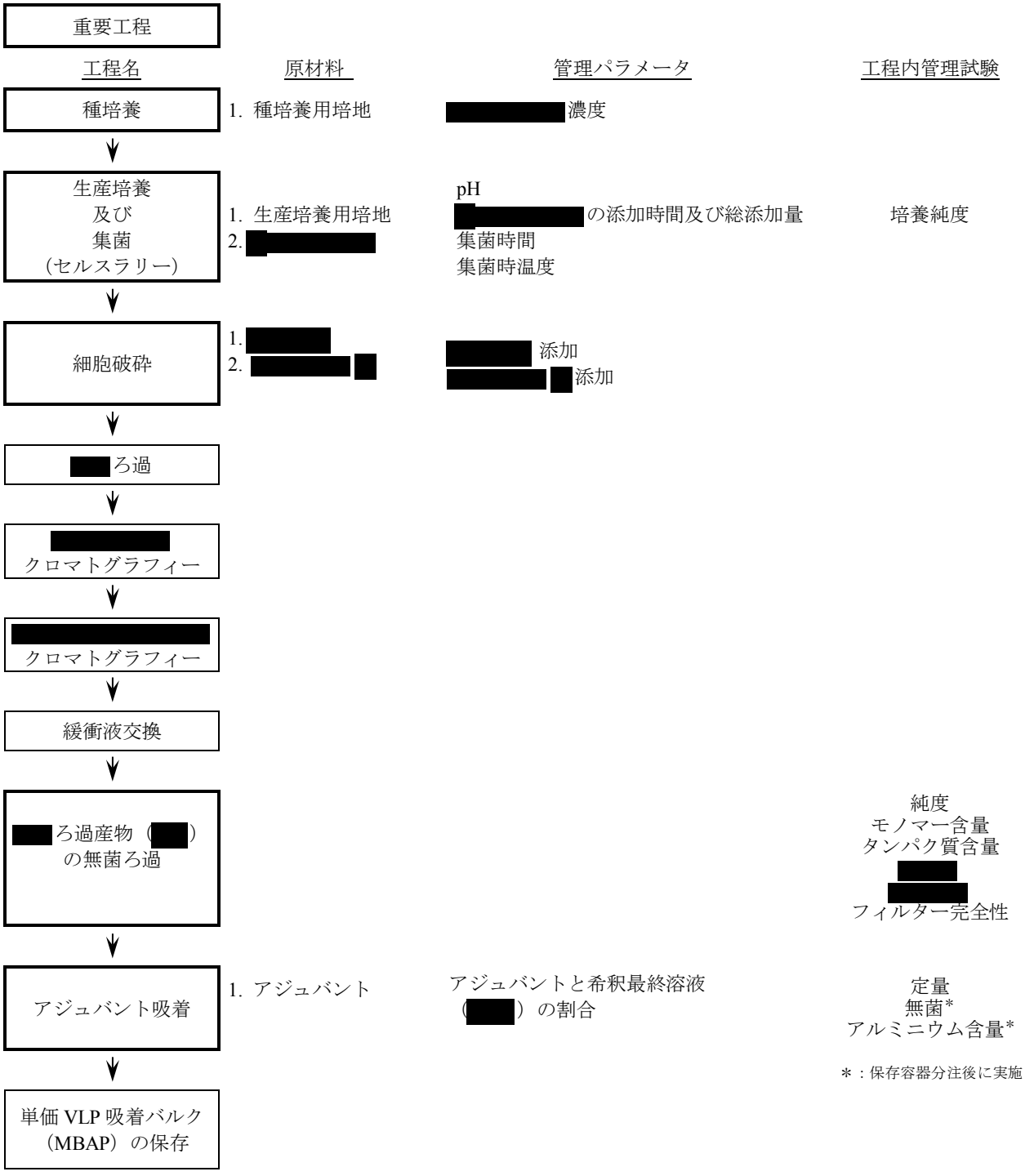
| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料等の名称 | [redacted] |
| 使用した生物由来原料等の分類 | □ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、□動物由来成分、■その他（本原料の製造に使用する培養培地にはウシ乳由来のカザミノ酸を含む。） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、■その他の製造原料等（精製工程）、□製剤添加物、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | 生物由来原料基準 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 精製工程で使用する[redacted]はウシ乳由来原料を含んだ培地で培養された細菌の産出物である。[redacted]由来の[redacted]は、動物由来原料を直接的には含んでいないが、[redacted]製造時の培養培地にはオーストラリア及びニュージーランド産の健康なウシからヒト消費用乳と同様の方法で得られた乳より製造されたカザミノ酸が含まれている。<br>カザミノ酸は、pH 1 以下、121℃で 6 時間以上加水分解処理される。原薬は、精製処理の最後に無菌ろ過される。 |
| 製造工程の概要（フローチャート）<br>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙様式 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別紙様式 1 参照 |

別紙様式２

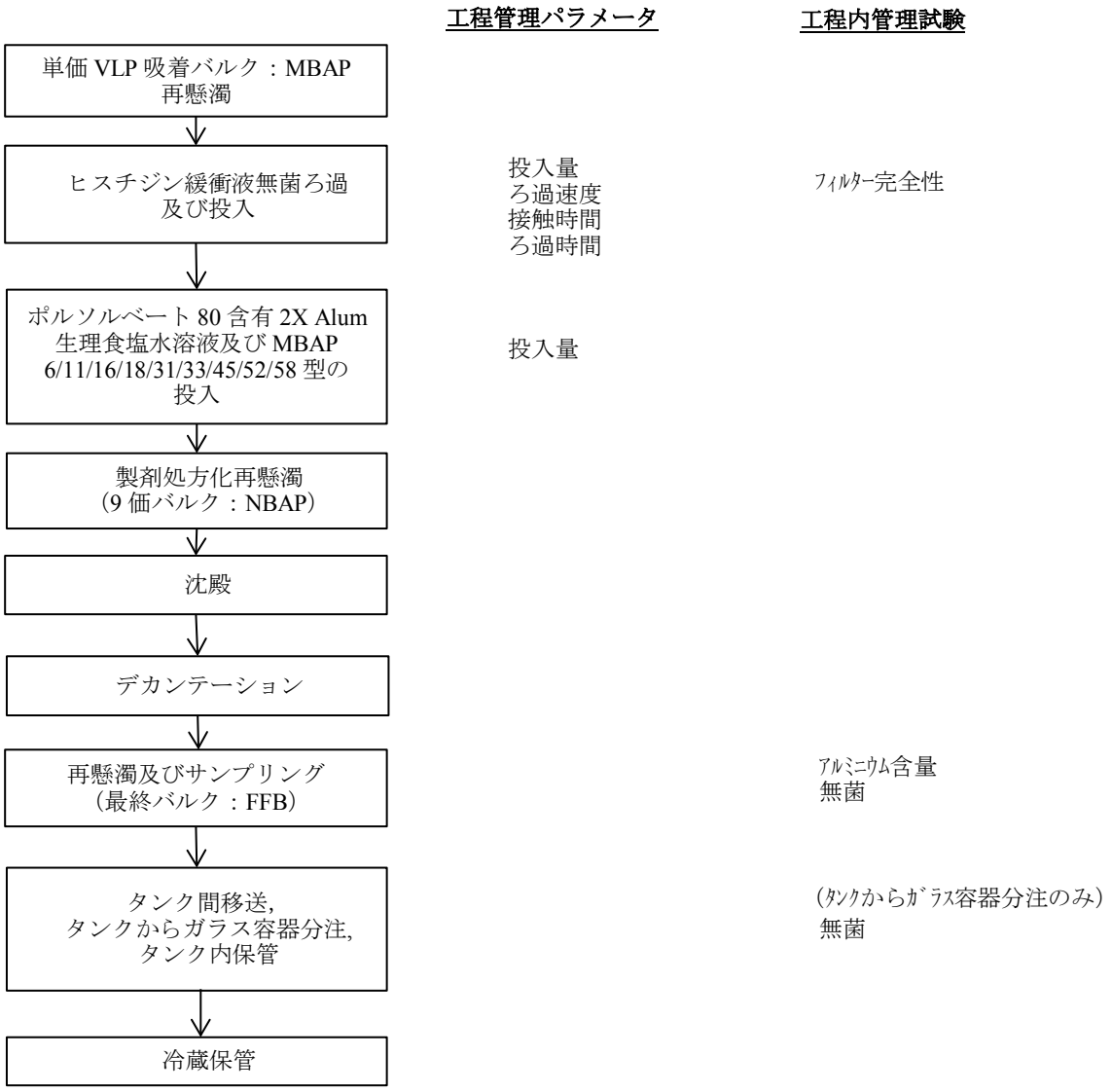
| | |
|---|---|
| 使用した生物由来原料等の名称 | D-ガラクトース（ウシ乳由来） |
| 使用した生物由来原料等の分類 | □ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、■反芻動物由来成分、□動物細胞組織、<br>□動物由来成分、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の使用目的 | □有効成分、□宿主細胞、■培地添加物、<br>□その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　） |
| 生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容 | 生物由来原料基準 |
| 生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 | 原薬製造時の培養培地に使用する D-ガラクトースは米国産の健康なウシからヒトの消費用乳と同様の方法で得られた乳より製造されたものである。D-ガラクトースの製造に際し他の反芻動物由来原料は使用されていない。<br>D-ガラクトース溶液は、123±2℃、32 分間以上滅菌される。原薬は、精製処理の最後に無菌ろ過される。 |
| 製造工程の概要（フローチャート）<br>（不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載） | 別紙様式 1 参照 |
| ウイルスクリアランス試験結果の概要 | 別紙様式 1 参照 |




■■■■■■■■型原薬製造工程のフロー図




**[redacted]型原薬製造工程のフロー図**




製剤処方化工程のフロー図

# CTD 第 1 部

# 1.12　添付資料一覧

MSD 株式会社

## 1.12　添付資料一覧

### 1.12.1　添付資料一覧表

3　第3部（モジュール3）：品質に関する文書

3.2　データ又は報告書

3.2.S　Drug Substance (9-Valent MBAP)

3.2.S.1　General Information

3.2.S.1.1　Nomenclature

3.2.S.1.2　Structure

3.2.S.1.3　General Properties

3.2.S.2　Manufacture

3.2.S.2.1　Manufacturer

[redacted]

3.2.S.2.2　Description of Manufacturing Process and Process Controls

[redacted]

3.2.S.2.3　Control of Materials

[redacted]

3.2.S.2.4　Controls of Critical Steps and Intermediates

[redacted]



Confidential

[redacted]

3.2.S.2.5　Process Validation and/or Evaluation – Validation Summary

[redacted]



C Confidential

[redacted]

3.2.S.2.6　Manufacturing Process Development

[redacted]

3.2.S.3　Characterization

3.2.S.3.1　Elucidation of Structure and Other Characteristics

[redacted]

3.2.S.3.2　Impurities

[redacted]

3.2.S.4　Control of Drug Substance



Confidential

3.2.S.4.1　Specification

3.2.S.4.2　Analytical Procedures

3.2.S.4.3　Validation of Analytical Procedures

[redacted]

3.2.S.4.4　Batch Analyses

[redacted]

3.2.S.4.5　Justification of Specifications

3.2.S.5　Reference Standards or Materials

[redacted]

3.2.S.6　Container Closure System

3.2.S.7　Stability

3.2.S.7.1　Stability Summary and Conclusions

3.2.S.7.2　Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment

3.2.S.7.3　Stability Data

[redacted]

3.2.S　Drug Substance (4-Valent MBAP)

3.2.S.2　Manufacture

3.2.S.2.3　Control of Materials



C Confidential

3.2.S.2.5　Process Validation and/or Evaluation

[redacted]

3.2.S.2.6　Manufacturing Process Development

3.2.S.3　Characterization

3.2.S.3.1　Characterization – Elucidation of Structure and Other Characteristics

3.2.S.3.2　Impurities

3.2.S.4　Control of Drug Substance

3.2.S.4.5　Justification of Specification

3.2.S.7　Stability

3.2.S.7.3　Stability - Stability Data

3.2.P　Drug Product

3.2.P.1　Description and Composition of the Drug Product

3.2.P.2　Pharmaceutical Development

3.2.P.2.1　Components of the Drug Product

3.2.P.2.2　Drug Product

3.2.P.2.3　Manufacturing Process Development

[redacted]

3.2.P.2.4　Container Closure System

[redacted]

3.2.P.2.5　Microbiological Attributes

3.2.P.2.6　Compatibility

3.2.P.3　Manufacture

3.2.P.3.1　Manufacturer

3.2.P.3.2　Batch Formula

3.2.P.3.3　Description of Manufacturing Process and Process Controls

[redacted]

3.2.P.3.4　Controls of Critical Steps and Intermediates

[redacted]



C Confidential

[redacted]

3.2.P.3.5　Process Validation and/or Evaluation

[redacted]

3.2.P.4　Control of Excipients

3.2.P.4.1　Control of Excipients - Specification

3.2.P.4.2　Control of Excipients - Analytical Procedures

3.2.P.4.3　Control of Excipients - Validation of Analytical Procedures

3.2.P.4.4　Control of Excipients - Justification of Specifications

3.2.P.4.5　Control of Excipients - Excipients of Human or Animal Origin

3.2.P.4.6　Control of Excipients - Novel Excipients

3.2.P.5　Control of Drug Product

3.2.P.5.1　Specifications

3.2.P.5.2　Analytical Procedures

3.2.P.5.3　Validation of Analytical Procedures

[redacted]

3.2.P.5.4　Batch Analysis

3.2.P.5.5　Characterization of Impurities

3.2.P.5.6　Justification of Specifications

3.2.P.6　Reference Standards or Materials

3.2.P.7　Container Closure System

3.2.P.7.2　Container Closure System – Syringes



C Confidential

3.2.P.8　Stability

3.2.P.8.1　Stability Summary and Conclusions – Final Formulated Bulk and Syringe

3.2.P.8.2　Post-Approval Stability Protocol and Stability Commitment - Syringes

3.2.P.8.3　Stability Data

[redacted]

3.2.A　Appendices

3.2.A.1　Facilities and Equipment

3.2.A.2　Adventitious Agents Safety Evaluation

3.2.A.3　Excipients

3.2.R　Regional Information

該当資料無し

3.3　参考文献

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 1] | Structures of bovine and human papillomaviruses: analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. | Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, et al. | Biophys J 1991; 60: 1445-56. |
| [資料3.3: 2] | Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. | Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC. | Mol Cell 2000; 5:557-67. |
| [資料3.3: 3] | Atomic model of the papillomavirus capsid. | Modis Y, Trus BL, Harrison SC. | EMBO J 2002; 21(18):4754-62. |
| [資料3.3: 4] | Monoclonal antibodies to HPV-6 L1 virus-like particles identify conformational and linear neutralizing epitopes on HPV-11 in addition to type-specific epitopes on HPV-6. | Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Hall K, Leiserowitz S. | Virology1996; 224:477-86. |
| [資料3.3: 5] | HPV11 mutant virus-like particles elicit immune responses that neutralize virus and delineate a novel neutralizing domain. | Ludmerer SW, McClements WL, Wang X-M, Ling JC, Jansen KU,Christensen ND. | Virology 2000; 266:237-45. |
| [資料3.3: 6] | Characterization of a major neutralizing epitope on human papillomavirus type 16 L1. | White WI, Wilson SD, Palmer-Hill FJ, Woods RM, Ghim S, HewittLA, et al. | J Virol 1999; 73(6):4882-9. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 7] | Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. | Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'neil BW, Wagner ER, GrindlayGJ, Armstrong A, et al. | Virology1996; 219:37-44. |
| [資料3.3: 8] | Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. | Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trindinh-Desmarquet C, Orth G, et al. | J Virol 1995; 69(6):3959-63. |
| [資料3.3: 9] | Immunization with viruslike particles induces long-term protection of rabbits against challenge with cottontail rabbit papillomavirus. | Christensen ND, Reed CA, Cladel NM, Han R, Kreider JW. | J Virol 1996; 70(2):960-5. |
| [資料3.3: 10] | Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. | Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, BellJA, et al. | Proc Natl Acad Sci U S A 1995; 92:11553-7. |
| [資料3.3: 11] | Neutralization of human papillomavirus (HPV) pseudovirions: a novel and efficient approach to detect and characterize HPV antibodies. | Yeager MD, Aste-Amezaga M, Brown DR, Martin MM, Shah MJ,Cook JC, et al. | Virology 2000; 278:570-7. |
| [資料3.3: 12] | A monoclonal antibody against intact human papillomavirus type 16 capsids blocks the serological reactivity of most human sera. | Wang Z, Christensen N, Schiller JT, Dillner J. | J Gen Virol1997; 78:2209-15. |
| [資料3.3: 13] | Mapping of human serum-reactive epitopes in virus-like particles of human papillomavirus types 16 and 11. | Wang X, Wang Z, Christensen ND, Dillner J. | Virology 2003; 311:213-21. |
| [資料3.3: 14] | Expression of genes in yeast using the *ADCI* promoter. | Ammerer G. | Methods Enzymol 1983; 101:192-201. |
| [資料3.3: 15] | Transformation of yeast by a replicating hybrid plasmid. | Beggs JD. | Nature 1978; 275:104-9. |
| [資料3.3: 16] | Circular DNA plasmids of yeast. | Broach JR, Volkert FC. | In: BroachJR, Pringle JR, Jones EW, eds. The molecular and cellular biologyof the yeast saccharomyces: genome dynamics, protein synthesis,and energetics. Volume 1. Spring Harbor: Cold Spring HarborLaboratory Press, 1991:297-331. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 17] | Human papillomavirus types 6 and 11 DNA sequences in genital and laryngeal papillomas and in some cervical cancers. | Gissmann L, Wolnik L, Ikenberg H, Koldovsky U, Schnurch HG,zur Hausen H. | Proc Natl Acad Sci USA 1983;80:560-3. |
| [資料3.3: 18] | Analysis of human papillomavirus types in exophytic condylomata acuminata by hybrid capture and southern blot techniques. | Brown DR, Bryan JT, Cramer H, Fife KH. | J Clin Microbiol1993; 31(10):2667-73. |
| [資料3.3: 19] | Sequence determination of human papillomavirus type 6a and assembly of virus-like particles in *saccharomyces cerevisiae*. | Hofmann KJ, Cook JC, Joyce JG, Brown DR, Schultz LD, GeorgeHA, et al. | Virology 1995; 209:506-18. |
| [資料3.3: 20] | DNA sequence and genome organization of genital human papillomavirus type 6b. | Schwarz E, Durst M, Demankowski C, Lattermann O, Zech R,Wolfsperger E, et al. | EMBO J 1983; 2(12):2341-8. |
| [資料3.3: 21] | Expression of the major capsid protein of human papillomavirus type 11 in *saccharomyces cerevisiae*. | Neeper MP, Hofmann KJ, Jansen KU. | Gene 1996; 180:1-6. |
| [資料3.3: 22] | Sequence conservation within the major capsid protein of human papillomavirus (HPV) type 18 and formation of HPV-18 virus-like particles in *saccharomyces cerevisiae*. | Hofmann KJ, Neeper MP, Markus HZ, Brown DR, Müller M,Jansen KU. | J Gen Virol1996; 77:465-8. |
| [資料3.3: 23] | Human papillomavirus type 16 DNA sequence. | Seedorf K, Krammer G, Dürst M, Suhai S, Rowekamp WG. | Virology 1985;145:181-5. |
| [資料3.3: 24] | Efficient self-assembly of human papillomavirus type 16 L1 and L1-L2 into virus-like particles. | Kirnbauer R, Taub J, Greenstone H, Roden R, Dürst M, GissmannL, et al. | J Virol 1993; 67(12):6929-36. |
| [資料3.3: 25] | Sequence variation in the capsid protein genes of human papillomavirus type 16. | Pushko P, Sasagawa T, Cuzick J, Crawford L. | J GenVirol 1994;75:911-6. |
| [資料3.3: 26] | Characterization of a cell line (SW756) derived from a human squamous carcinoma of the uterine cervix. | Freedman RS, Bowen JM, Leibovitz A, Pathak S, Siciliano MJ,Gallagher HS, et al. | In Vitro1982; 18(8):719-26. |
| [資料3.3: 27] | Regulated overproduction of the *GAL4* gene product greatly increases expression from galactose-inducible promoters on multi-copy expression vectors in yeast. | Schultz LD, Hofmann KJ, Mylin LM, Montgomery DL, Ellis RW,Hopper; | Gene 1987;61:123-33. |
| [資料3.3: 28] | Inheritance of the 2µm DNA plasmid from saccharomyces. | Livingston DM. | Genetics 1977; 86:73-84. |
| [資料3.3: 29] | Replication and recombination functions associated with the yeast plasmid, 2µ circle. | Broach JR, Hicks JB. | Cell 1980; 21:501-8. |
| [資料3.3: 30] | Methods of regulating protein glycosylation. | — | Zymogenetics: EPO Patent Application No. 88117834.7, Publication No. 0-314-096-B1. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 31] | High-frequency transformation of yeast: autonomous replication of hybrid DNA molecules. | Struhl K, Stinchcomb DT, Scherer S, Davis RW | Proc Natl Acad Sci USA 1979;76(3):1035-9. |
| [資料3.3: 32] | Transformation of intact yeast cells treated with alkali cations. | Ito H, Fukuda Y, Murata K, Kimura A. | J Bacteriol 1983; 153(1):163-8. |
| [資料3.3: 33] | Protease B of *saccharomyces cerevisiae*: isolation and regulation of the *PRB1* structural gene. | Moehle CM, Aynardi MW, Kolodny MR, Park FJ, Jones EW | Genetics 1987; 115:255-63. |
| [資料3.3: 34] | Vectors for high-level, inducible expression of cloned genes in yeast. | Broach JR, Li Y-Y, Chen Wu L-C, Jayharam M. | In:M.Inouye, ed. Experimental Manipulation of Gene Expression. New York, London: Academic Press, 1983:83-117. |
| [資料3.3: 35] | Methods in Yeast Genetics:A Laboratory Course Manual. | Rose MD. In: Winston F, Hieter P, eds. | Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1990:119-21. |
| [資料3.3: 36] | MRL Technical Report: Confirmation of DNA sequences for HPV master seeds and end-of-production cells for quadrivalent HPV vaccine, 20-Aug-2004. | － | － |
| [資料3.3: 37] | *Saccharomyces cerevisiae* mutants that make mannoproteins with a truncated carbohydrate outer chain. | Ballou L, Cohen RE, Ballou CE. | J Biol Chem 1980; 255(12):5986-91. |
| [資料3.3: 38] | Construction of high copy yeast vectors using 2-μm circle sequences. | Broach JR | Methods Enzymol 1983; 101:307-25. |
| [資料3.3: 39] | The presence of a defective *LEU2* gene on 2μ DNA recombinant plasmids of *saccharomyces cerevisiae* is responsible for curing and high copy number. | Erhart E, Hollenberg CP. | J Bacteriol1983; 156(2):625-35. |
| [資料3.3: 40] | MRL Technical Report: Investigation of an incident of atypical proteolytic clipping in HPV VLP vaccine lots, 2005. | － | － |
| [資料3.3: 41] | $N^{\alpha}$-Terminal acetylation of eukaryotic proteins. | Polevoda B, Sherman F. | J Biol Chem 2000; 275(47):36479-82. |
| [資料3.3: 42] | Protein deamidation. | Robinson NE. | Proc Natl Acad Sci USA 2002;99(8):5283-8. |
| [資料3.3: 43] | Low levels of asparagine deamidation can have a dramatic effect on aggregation of amyloidogenic peptides: Implications for the study of amyloid formation. | Nilsson MR, Driscoll M, Raleigh DP. | Protein Sci 2002; 11:342-9. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 44] | Deamidation and isoaspartate formation in proteins: unwanted alterations or surreptitious signals? | Reissner KJ, Aswad DW. | Cell Mol Life Sci 2003; 60:1281-95. |
| [資料3.3: 45] | Deamidations in recombinant human phenylalanine hydroxylase:Identification of labile asparagine residues and functional characterization of ASN→ASP mutant forms. | Carvalho RN, Solstad T, Bjørgo E, Barroso JF, Flatmark T. | J Biol Chem 2003; 278(17):15142-52. |
| [資料3.3: 46] | Analysis of isoaspartate in a recombinant monoclonal antibody and its charge isoforms. | Zhang W, Czupryn MJ. | J Pharm Biomed Anal 2003;30:1479-90. |
| [資料3.3: 47] | Quantitative disassembly and reassembly of human papillomavirus type 11 viruslike particles in vitro. | McCarthy MP, White WI, Palmer-Hill F, Koenig S, Suzich JA. | J Virol 1998; 72(1):32-41. |
| [資料3.3: 48] | Papillomavirus assembly requires trimerization of the major capsid protein by disulfides between two highly conserved cysteines. | Sapp M, Fligge C, Petzak I, Harris JR, Streeck RE. | J Virol 1998;72(7):6186-9 |
| [資料3.3: 49] | Dihydroorotase from *escherichia coli*: sulfhydryl group-metal ion interations. | Washabaugh MW, Collins KD. | J Biol Chem 1986; 261(13):5920-9 |
| [資料3.3: 50] | Rates of thiol-disulfide interchange reactions between mono- and dithiols and ellman's reagent. | Whitesides GM, Lilburn JE, Szajewski RP. | J Org Chem 1977; 42(2):332-8. |
| [資料3.3: 51] | Structure-Reactivity Correlations for the Thiol-Disulfide Interchange Reaction. | Wilson JM, Bayer RJ, Hupe DJ. | J Am Chem Soc 1977; 99(24):7922-6. |
| [資料3.3: 52] | A spectrophotometric method for studying the rates of reaction of disulfides with protein thiol groups applied to bovine serum albumin. | Wilson JM, Wu D, Motiu-DeGrood R, Hupe DJ. | J Am Chem Soc 1980;102(1):359-63 |
| [資料3.3: 53] | Ellman's Reagent: 5,5'-Dithiobis(2-nitrobenzoic acid)-a reexamination. | Riddles PW, Blakeley RL, Zerner B. | Anal Biochem 1979;94:75-81. |
| [資料3.3: 54] | A large scale test of computational protein design: folding and stability of nine completely redesigned globular proteins. | Dantas G, Kuhlman B, Callender D, Wong M, Baker D | J Mol Biol 2003;332:449-60. |
| [資料3.3: 55] | Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. | Aruna B, Ghosh S, Singh AK, Mande SC, Srinivas V, Chauhan R,et al. | Biochemistry 2003; 42:10554-9. |
| [資料3.3: 56] | Dictionary of protein secondary structure: pattern recognition of hydrogen-bonded and geometrical features. | Kabsch W, Sander C. | Biopolymers 1983;22:2577-637 |
| [資料3.3: 57] | Estimation of the number of α-helical and ß-strand segments in proteins using circular dichroism spectroscopy. | Sreerama N, Venyaminov ST,Woody RW. | Protein Sci 1999; 8:370-80. |
| [資料3.3: 58] | Protein secondary structure from fourier transform infrared and/or circular dichroism spectra. | Pribic R, van Stokkum IHM, Chapman D, Haris PI, Bloemendal M. | Anal Biochem 1993; 214:366-78. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 59] | Automatic amide I frequency selection for rapid quantification of protein secondary structure from Fourier transform infrared spectra of proteins. | Hering JA, Innocent PR, Haris PI. | Proteomics 2002; 2:839-49. |
| [資料3.3: 60] | Conformational origin of the aggregation of recombinant human factor VIII. | Grillo AO, Edwards K-LT, Kashi RS, Shipley KM, Hu L, Besman MJ, et al. | Biochemistry 2001;40:586-95. |
| [資料3.3: 61] | Thermal unfolding of ribonuclease A in phosphate at neutral pH: deviations from the two-state model. | Stelea SD, Pancoska P, Benight AS, Keiderling TA. | Protein Sci 2001;10:970-8. |
| [資料3.3: 62] | Human papillomavirus type 11 (HPV-11) neutralizing antibodies in the serum and genital mucosal secretions of African green monkeys immunized with HPV-11 virus-like particles expressed in yeast. | Lowe RS, Brown DR, Bryan JT, Cook JC, George HA, HofmannKJ, et al. | J Infect Dis 1997; 176:1141-5. |
| [資料3.3: 63] | Assembled baculovirus-expressed human papillomavirus type 11 L1 caspid protein virus-like particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and induce high tires of neutralizing antibodies. | Christensen ND, Höpfl R, DiAngelo SL, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA, et al. | J Gen Virol 1994; 75:2271-6. |
| [資料3.3: 64] | Human papillomavirus (HPV) type 11 recombinant virus-like particles induce the formation of neutralizing antibodies and detect HPV-specific antibodies in human sera. | Rose RC, Reichman RC, Bonnez W. | J Gen Virol 1994; 75:2075-9 |
| [資料3.3: 65] | Detection of human serum antibodies that neutralize infectious human papillomavirus type 11 virion. | Christensen ND, Kreider JW, Shah KV, Rando RF. | J Gen Virol 1992; 73:1261-7. |
| [資料3.3: 66] | NHPV16 VLP vaccine induces human antibodies that neutralize divergent variants of HPV16. | Pastrana DV, Vass WC, Lowy DR, Schiller JT. | Virology 2001; 279:361-9. |
| [資料3.3: 67] | Hybrid papillomavirus L1 molecules assemble into virus-like particles that reconstitute conformational epitopes and induce neutralizing antibodies to distinct HPV types. | Christensen ND, Cladel NM, Reed CA, Budgeon LR, Embers ME,Skulsky DM, et al. | Virology 2001; 291:324-34. |
| [資料3.3: 68] | Chimeric papillomavirus-like particles expressing a foreign epitope on capsid surface loops. | Slupetzky K, Shafti-Keramat S, Lenz P, Brandt S, Grassauer A, Sara M, et al. | J Gen Virol 2001;82:2799-804 |
| [資料3.3: 69] | Immunological analyses of human papillomavirus capsids. | Giroglou T, Sapp M, Lane C, Fligge C, Christensen ND, Streeck RE,et al. | Vaccine 2001;19:1783-93 |
| [資料3.3: 70] | Human papillomavirus types 6 and 11 have antigenically distinct strongly immunogenic conformationally dependent neutralizing epitopes. | Christensen ND, Kirnbauer R, Schiller JT, Ghim S-J, Schlegel R, Jenson AB, et al. | Virology 1994;205:329-35. |
| [資料3.3: 71] | Surface conformational and linear epitopes on HPV-16 and HPV-18 L1 virus-like particles as defined by monoclonal antibodies. | Christensen ND, Dillner J, Eklund C, Carter JJ,Wipf GC, Reed CA, et al. | Virology 1996;223:174-84. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 72] | Measurement of the true affinity constant in solution of antigen-antibody complexes by enzyme-linked immunosorbent assay. | Friguet B, Chaffotte AF, Djavadi-Ohaniance L, Goldberg ME. | J Immunol Methods 1985;77:305-19. |
| [資料3.3: 73] | Monoclonal antibody-mediated neutralization of infectious human papillomavirus type 11. | Christensen ND, Kreider JW, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA. | J Virol 1990; 64(11):5678-81. |
| [資料3.3: 74] | Characterization of a human papillomavirus type 16 variant-dependent neutralizing epitope. | Roden RBS, Armstrong A, Haderer P, Christensen ND, Hubbert NL,Lowy DR, et al. | J Virol 1997; 71(8):6247-52. |
| [資料3.3: 75] | The current state of two-dimensional electrophoresis with immobilized pH gradients. | Görg A, Obermaier C, Boguth G, Harder A, Scheibe B, Wildgruber R, et al. | Electrophoresis 2000; 21:1037-53 |
| [資料3.3: 76] | Two-dimensional gel electrophoresis: recent advances in sample preparation, detection and quantitation. | Lilley KS, Razzaq A, Dupree P. | Curr Opin Chem Biol 2001;6:46-50. |
| [資料3.3: 77] | Reactions of cyanate with functional groups of proteins. III. Reactions with amino and carboxyl groups. | Stark GR. | Biochemistry 1965; 4(6):1030-6. |
| [資料3.3: 78] | Reactions of cyanate with functional groups of proteins. IV. Inertness of aliphatic hydroxyl groups. Formation of carbamyl- and acylhydantoins. | Stark GR. | Biochemistry 1965; 4(11):2363-7. |
| [資料3.3: 79] | Carbamylation of proteins in 2-D electrophoresis—myth or reality? | McCarthy J, Hopwood F, Oxley D, Laver M, Castagna A, Righetti PG, et al. | J Proteome Res 2003;2(3):239-42 . |
| [資料3.3: 80] | Papillomavirus capsid protein expression in *escherichia coli*: purification and assembly of HPV11 and HPV16 L1. | Chen XS, Casini G, Harrison SC, Garcea RL. | J Mol Biol 2001; 307:173-82. |
| [資料3.3: 81] | Mutant canine oral papillomavirus L1 capsid proteins which form virus-like particles but lack native conformational epitopes. | Chen Y, Ghim S-J, Jenson AB, Schlegel R. | .J Gen Virol 1998;79:2137-46. |
| [資料3.3: 82] | Human papillomavirus type 11 recombinant L1 capsomeres induce virus-neutralizing antibodies. | Rose RC, White WI, Li M, Suzich JA, Lane C, Garcea RL. | J Virol 1998;72(7):6151-4. |
| [資料3.3: 83] | Oral immunogenicity of human papillomavirus-like particles expressed in potato. | Warzecha H, Mason HS, Lane C, Tryggvesson A, Rybicki E,Williamson A-L, et al. | J Virol 2003;77(16):8702 -11. |
| [資料3.3: 84] | Organization of the major and minor capsid proteins in human papillomavirus type 33 virus-like particles. | Sapp M, Volpers C, Muller M, Streeck R. | J Gen Virol 1995;76(16):2407 -2412 |
| [資料3.3: 85] | Crystal structures of four types of human papillomavirus L1 capsid proteins. | Bishop B, Dasgupta J, Klein M, Garcea R.L, Christensen N.D, Zhao R,Chen X.S. | J Bioi Chern 2007; 282(43):31803-3 1811. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料3.3: 86] | HPV Type 31, 45, 52, 58, and 33 cell banks andproduction cultures: purity and identity of the cell bank and production culuture, and integrity of the expression system during cultivation through end of production. | Feng　S, Duncan　P. | Merck Technical Memo 02-Jan-2008. |
| [資料3.3: 87] | Assembly of the major and the minor capsid protein of human papillomavirus type 33 into virus-like particles and tubular structures in insect cells. | Volpers C, Schirmacher P, Streeck R.E, Sapp M. | J Virol 1994;200, 504-512. |



C Confidential

4　第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.2　試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1　効力を裏付ける試験

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料4.2.1.1: PD001] | Nine-valent human papillomavirus [types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58] recombinant vaccine (V503): immunogenicity in rhesus macaques | Merck Research Laboratories | 評価資料 |

4.2.1.2　副次的薬理試験

該当資料無し

4.2.1.3　安全性薬理試験

該当資料無し

4.2.1.4　薬力学的薬物相互作用試験

該当資料無し

4.2.2 薬物動態試験

該当資料無し

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1　単回投与毒性試験

該当資料無し

4.2.3.2　反復投与毒性試験

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料4.2.3.2: TT[redacted]1006] | Three-Month Intramuscular Toxicity Study in Rats Dosed Once Every 21 Days With a 21-Day Recovery Period | Merck Research Laboratories | 評価資料 |

4.2.3.3　遺伝毒性試験

該当資料無し

4.2.3.4　がん原性試験

該当資料無し

4.2.3.5　生殖発生毒性試験

4.2.3.5.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験



C Confidential

該当資料無し

4.2.3.5.2　　胚・胎児発生に関する試験

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料4.2.3.5.2: TT[redacted]7400] | Intramuscular Developmental Toxicity and Immunogenicity Study in Rats With Prenatal Evaluation | Merck Research Laboratories | 評価資料 |

4.2.3.5.3　　出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料4.2.3.5.3: TT[redacted]7230] | Intramuscular Developmental Toxicity and Immunogenicity Study in Rats with Postnatal Evaluation | Merck Research Laboratories | 評価資料 |

4.2.3.5.4　　新生児を用いた試験

該当資料無し

4.2.3.6　　局所刺激性試験

該当資料無し

4.2.3.7　　その他の毒性試験

該当資料無し

4.3　参考文献

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料4.3: 245] | Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. | Jansen KU, Rosolowsky M, Schultz LD, Markus HZ, Cook JC, Donnelly JJ, et al. | Vaccine. 1995;13:1509-14. |
| [資料4.3: 326] | Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. | Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. | Proc Natl Acad Sci USA. 1995;92:11553-7. |
| [資料4.3: 1006] | Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. | Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-Dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. | J Virol. 1995;69:3959-63. |
| [資料4.3: 1242] | Kinetics and isotype profile of antibody responses in rhesus macaques induced following vaccination with HPV 6, 11, 16 and 18 L1-virus-like particles formulated with or without Merck aluminum adjuvant. | Ruiz W, McClements WL, Jansen KU, Esser MT. | J Immune Based Ther Vaccines. 2005;3:2. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料4.3: 1725] | Lack of effects on fertility and developmental toxicity of a quadrivalent HPV vaccine in Sprague-Dawley rats. | Wise LD, Wolf JJ, Kaplanski CV, Pauley CJ, Ledwith BJ. | Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008;83(6):561-72. |
| [資料4.3: 1918] | Induction of mucosal immune responses in the human genital tract. | Mestecky J, Russell MW. | FEMS Immunol Med Microbiol. 2000; 27:351-5. |
| [資料4.3: 2811] | Lack of effects on male fertility from a quadrivalent HPV vaccine in sprague-dawley rats. | Wise LD, Pauley CJ, Michael B, Wolf JJ. | Birth Defects Res. B 2010;89:376-81. |
| [資料4.3: 2812] | Symp IIc the nonclinical safety assessment of Gardasil®: a human papillomavirus vaccine. | Wolf JJ. | Int J Toxicol. 2011;30(1):116. |
| [資料4.3: 2813] | Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. | Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. | Pediatr Infect Dis J. 2010;29(2):95-101. |
| [資料4.3: 1] | Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. | Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, et al. | Hum Vaccin Immunother. 2015;11:1313-22. |
| [資料4.3: 2] | Human papillomavirus vaccines-immune responses. | Stanley M, Pinto LA, Trimble C. | Vaccine. 2012; 30 (Suppl 5): F83–7. |
| [資料4.3: 3] | A murine genital-challenge model is a sensitive measure of protective antibodies against human papillomavirus infection. | Longet S, Schiller JT, Bobst M, et al. | J Virol. 2011; 85: 13253-9. |
| [資料4.3: 4] | Concordance assessment between a multiplexed competitive Luminex immunoassay, a multiplexed IgG Luminex immunoassay, and a pseudovirion-based neutralization assay for detection of human papillomavirus types 16 and 18. | Brown D, Müller M, Sehr P, et al. | Vaccine. 2014; 32: 5880-7. |



C Confidential

5　第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.2　全臨床試験一覧表

5.3　臨床試験報告書

5.3.1　生物薬剤学試験報告書

該当資料無し

5.3.2　ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書

該当資料無し

5.3.3　臨床薬物動態（PK）試験報告書

該当資料無し

5.3.4　臨床薬力学（PD）試験報告書

該当資料無し

5.3.5　有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1　申請する適応症に関する比較対照試験報告書

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.5.1: P001] | Clinical Study Report: V503: A randomized, international, double-blinded (with in-house blinding), controlled with GARDASIL™, dose-ranging, tolerability, immunogenicity, and efficacy study of a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine administered to 16- to 26-year-old women | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.1: P002] | Clinical Study Report: V503: A phase III clinical trial to study the immunogenicity, tolerability, and manufacturing consistency of V503 (a multivalent human papillomavirus [HPV] L1 virus-like particle [VLP] vaccine) in preadolescents and adolescents (9 to 15 year olds) with a comparison to young women (16 to 26 year olds) | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.1: P005] | Clinical Study Report: V503: A phase III open-label clinical trial to study the immunogenicity and tolerability of V503 (a multivalent human papillomavirus [HPV] L1 virus-like particle [VLP] vaccine) given concomitantly with Menactra™ and Adacel™ in preadolescents and adolescents (11 to 15 year olds) | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.5.1: P006] | Clinical Study Report: V503: A phase III randomized, international, placebo-controlled, double-blind clinical trial to study the tolerability and immunogenicity of V503, a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine, given to females 12-26 years of age who have previously received GARDASIL™ | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.1: P007] | Clinical Study Report: V503: A phase III open-label clinical trial to study the immunogenicity and tolerability of V503, a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine, given concomitantly with Repevax™ in preadolescents and adolescents (11 to 15 year olds) | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.1: P009] | Clinical Study Report: V503: A randomized, double-blinded, controlled with GARDASIL® (human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed)), phase III clinical trial to study the immunogenicity and tolerability of V503 (9-valent human papillomavirus [HPV] L1 virus-like particle [VLP] vaccine) in preadolescent and adolescent girls (9- to 15-year-olds) | Sanofi Pasteur MSD S.N.C. | 評価資料 |
| [資料 5.3.5.1:P001_SAP] | Statistical Analysis Plan : A randomized, international, double-blinded (with in-house blinding), controlled with GARDASIL™, dose-ranging, tolerability, immunogenicity, and efficacy study of a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 Virus-like particle (VLP) vaccine administered to 16- to 26-year-old women (Study 001) | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料 5.3.5.1:P009_SAP] | Statistical Analysis Plan : A randomized, double-blinded, controlled with GARDASIL® (Human Papillomavirus Vaccine [Types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed)), Phase III clinical trial to study the immunogenicity and tolerability of V503 (9-Valent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-like particle [VLP] vaccine) in preadolescent and adolescent Girls (9- to 15- year-olds) | Sanofi Pasteur MSD S.N.C. | 評価資料 |

5.3.5.2 非対照試験報告書

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.5.2: P008] | 治験総括報告書: V503: 9～15歳の日本人女性を対象とした9価ヒトパピローマウイルス（HPV）L1ウイルス様粒子（VLP）ワクチンである V503の安全性、忍容性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相非盲検試験 | MSD 株式会社 | 評価資料 |

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.5.3: 03RTZJ] | Statistical analysis plan, V503 integrated summary of immunogenicity and safety (studies 001, 002, 005, 006 and 007), 2011. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.3: 03RTZK] | Statistical analysis plan, V503 integrated summary of immunogenicity and safety (studies 001, 002, 005, 006, 007, and 009), 2012. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |



C Confidential

5.3.5.4 その他の試験報告書

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.5.4: P001J] | V503 Protocol 001 Japanese subgroup analysis data list 27-April-2015. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.4: P001EOS] | Clinical Report: A randomized, international, double-blinded (with in-house blinding), controlled with GARDASIL™, dose-ranging, tolerability, immunogenicity, and efficacy study of a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine administered to 16- to 26-year-old women End of study report P001. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.4: P002-010] | Statistical Report: Study of the immunogenicity, tolerability, and manufacturing consistency of V503 (a multivalent human papillomavirus [HPV] L1 virus-like particle [VLP] vaccine) in preadolescents and adolescents (9 to 15 year olds) with a comparison to young women (16 to 26 year olds) - the V503-002-010-extension. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 評価資料 |
| [資料5.3.5.4:P021] | Statistical report: A Registry-Based Extension of Protocol V503-001 in Countries with Centralized Cervical Cancer Screening Infrastructures to Evaluate the Long-Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Multivalent Human Papillomavirus (HPV) L1 Virus- Like Particle (VLP) Vaccine as Administered to 16- to 26-Year-Old Women. -First Interim Analysis. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 参考資料 |
| [資料 5.3.5.4:P001-04] | Clinical report: A Randomized, International, Double-Blinded (With In-House Blinding), Controlled With GARDASIL™, Dose-Ranging, Tolerability, Immunogenicity, and Efficacy Study of a Multivalent Human Papillomavirus (HPV) L1 Virus-Like Particle (VLP) Vaccine Administered to 16- to 26-Year-Old Women. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 参考資料 |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料 5.3.5.4:P002-20_1st] | Statistical report: A Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity, Tolerability, and Manufacturing Consistency of V503 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Preadolescents and Adolescents (9 to 15 year olds) with a Comparison to Young Women (16 to 26 year olds) - Long Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety Study in Subjects Vaccinated Between 9 to 15 Years of Age - First Interim Analysis. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 参考資料 |
| [資料 5.3.5.4:P002-20_2nd] | Statistical report: A Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity, Tolerability, and Manufacturing Consistency of V503 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Preadolescents and Adolescents (9 to 15 year olds) with a Comparison to Young Women (16 to 26 year olds) - Long Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety Study in Subjects Vaccinated Between 9 to 15 Years of Age - Second Interim Analysis. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 参考資料 |

5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 評価／参考の別 |
|---|---|---|---|
| [資料5.3.6.1: PSUR] | PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT (PSUR) for Human Papillomavirus 9-Valent Vaccine, Recombinant [Reporting Interval: 10-Dec-2018 to 9-Jun-2019] | Merck Sharp & Dohme Corp., A Subsidiary of Merck & Co., Inc. | 参考資料 |

5.3.7　患者データ一覧表及び症例記録

5.4　参考文献

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QLTT] | Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. | Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de SanjoséS, et al. | N Engl J Med. 2002;346:1105-12. |
| [資料5.4: 03QLTZ] | Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? the international perspective. | Muñoz N, Bosch FX, CastellsaguéX, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. | Int J Cancer. 2004;111:278-85. |
| [資料5.4: 03QLV2] | Human papillomavirus and cervical cancer. | Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. | Lancet. 2007;370:890-907. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QLVB] | Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction. | Pagliusi SR, Aguado MT. | Vaccine. 2004;23:569-78. |
| [資料5.4: 03QLVD] | Classification of papillomaviruses. | De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. | Virology. 2004;324:17-27. |
| [資料5.4: 03QNSD] | Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. | Nobbenhuis MAE, Walboomers JMM, Helmerhorst TJM, Rozendaal L, Remmink AJ, Risse EKJ, et al. | Lancet. 1999;354:20-5. |
| [資料5.4: 03QNSS] | The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. | Moscicki A-B, Shiboski S, Broering J, Powell K, Clayton L, Jay N, et al. | J Pediatr. 1998;132:277-84. |
| [資料5.4: 03QNT4] | Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. | Ostör AG. | Int J Gynecol Pathol. 1993;12:186-92. |
| [資料5.4: 03QNVM] | The role of human papillomaviruses in anogenital cancers. | Melbye M, Frisch M. | Semin Cancer Biol. 1998;8:307-13. |
| [資料5.4: 03QNWF] | Human papillomavirus infection and genital warts: update on epidemiology and treatment. | Stone KM. | Clin Infec Dis. 1995;20 Suppl 1:S91-7. |
| [資料5.4: 03QNWJ] | Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. | Ho GYF, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. | N Engl J Med. 1998;338:423-8. |
| [資料5.4: 03QNXR] | Condyloma acuminatum in Rochester, Minn, 1950-1978:II anaplasias and unfavorable outcomes. | Chuang T-Y, Perry HO, Kurland LT, Ilstrup DM. | Arch Dermatol. 1984;120:476-83. |
| [資料5.4: 03QNYC] | Prevalence of penile human papillomavirus DNA in husbands of women with and without cervical neoplasia: a study in Spain and Colombia. | Castellsagué X, Ghaffari A, Daniel RW, Bosch FX, Muñoz N, Shah KV. | J Infect Dis. 1997;176:353-61. |
| [資料5.4: 03QNYH] | Epidemiology of genital human papillomavirus infections. | Xi LF, Koutsky LA. | Bull Inst Pasteur. 1997;95:161-78. |
| [資料5.4: 03QNYQ] | Epidemiology of genital human papillomavirus infection. | Koutsky L. | Am J Med. 1997;102:3-8. |
| [資料5.4: 03QP0C] | Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. | Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. | J Pathol. 1999;189:12-9. |
| [資料5.4: 03QP3P] | Neutralization of human papillomavirus (HPV) pseudovirions: a novel and efficient approach to detect and characterize HPV antibodies. | Yeager MD, Aste-Amezaga M, Brown DR, Martin MM, Shah MJ, Cook JC, et al. | Virology. 2000;278:570-7. |
| [資料5.4: 03QP40] | Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. | Wallin K-L, Wiklund F, Ångström T, Bergman F, Stendahl U, Wadell G, et al. | N Engl J Med. 1999;341:1633-8. |
| [資料5.4: 03QP4J] | The role of human papillomavirus in cervical adenocarcinoma carcinogenesis. | Anderson S, Rylander E, Larsson B, Strand A, Silfversvärd C, Wilander E. | Eur J Cancer. 2001;37:246-50. |



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QP4R] | A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. | Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, Stevens CE, Paavonen J, Beckmann AM, et al. | N Engl J Med. 1992;327:1272-8. |
| [資料5.4: 03QP4W] | Assembled baculovirus-expressed human papillomavirus type 11 L1 caspid protein virus-like particles are recognized by neutralizing monoclonal antibodies and induce high titres of neutralizing antibodies. | Christensen ND, Höpfl R, DiAngelo SL, Cladel NM, Patrick SD, Welsh PA, et al. | J Gen Virol. 1994;75:2271-6. |
| [資料5.4: 03QPMK] | The epidemiology of human papillomavirus infections. | Baseman JG, Koutsky LA. | J Clin Virol. 2005;32S:S16-24. |
| [資料5.4: 03QPML] | Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. | Olsson S-E, Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. | Vaccine. 2007;25:4931-9. |
| [資料5.4: 03QPMN] | Immunobiology of HPV and HPV vaccines. | Stanley M. | Gynecol Oncol. 2008;109 Suppl 2:S15-21. |
| [資料5.4: 03QPMP] | Human papillomavirus infection and the development of cervical cancer and related genital neoplasias. | Paavonen J. | Int J Infect Dis. 2007;11Suppl 2:S3-9. |
| [資料5.4: 03QPMQ] | Factors influencing cancer screening practices of underserved women. | Ackerson K, Gretebeck K. | J Am Acad Nurse Pract. 2007;19:591-601. |
| [資料5.4: 03QPMR] | Consensus statement: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Cervical Cancer April 1-3, 1996. | National Institutes of Health. | Gynecol Oncol. 1997;66:351-61. |
| [資料5.4: 03QPMS] | Acquired immune response to oncogenic human papillomavirus associated with prophylactic cervical cancer vaccines. | Einstein MH. | Cancer Immunol Immunother. 2008;57:443-51. |
| [資料5.4: 03QPMT] | The economic burden of noncervical human papillomavirus disease in the United States. | Hu D, Goldie S. | Am J Obstet Gynecol. 2008;198:500.e1-7. |
| [資料5.4: 03QPMW] | Pathogenesis of human papillomaviruses in differentiating epithelia. | Longworth MS, Laimins LA. | Microbiol Mol Biol Rev. 2004;68:362-72. |
| [資料5.4: 03QPMX] | The oncogenic potential of human papillomaviruses: a review on the role of host genetics and environmental cofactors. | Madkan VK, Cook-Norris RH, Steadman MC, Arora A, Mendoza N, Tyring SK. | Br J Dermatol. 2007;157:228-41. |
| [資料5.4: 03QPMY] | Anal cancer: an overview. | Uronis HE, Bendell JC. | Oncologist. 2007;12:524-34. |
| [資料5.4: 03QPMZ] | Human papillomavirus infections in primary care. | Ogunmodede F, Yale SH, Krawisz B, Tyler GC, Evans AC. | Clin Med Res. 2007;5:210-7. |
| [資料5.4: 03QPN0] | Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. | Ragin CCR, Taioli E. | Int J Cancer. 2007;121:1813-20. |



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QPN2] | American Cancer Society guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. | Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG, et al. | CA Cancer J Clin. 2007;57:7-28. |
| [資料5.4: 03QPPG] | The papillomavirus life cycle. | Doorbar J. | J Clin Virol. 2005;32S:S7-15. |
| [資料5.4: 03QPPH] | Mechanisms of human papillomavirus-induced oncogenesis. | Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. | J Virol. 2004;78:11451-60. |
| [資料5.4: 03QPPJ] | Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. | Roberts JN, Buck CB, Thompson CD, Kines R, Bernardo M, Choyke PL, et al. | Nat Med. 2007;13:857-61. |
| [資料5.4: 03QQLL] | Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. | Bleeker MCG, Hogewoning CJA, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EKJ, et al. | J Am Acad Dermatol. 2002;47:351-7. |
| [資料5.4: 03QQLN] | Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. | Kjaer SK, van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME, Thomsen BL, et al. | BMJ. 2002;325:1-7. |
| [資料5.4: 03QQMD] | Natural history of genital warts. | Oriel JD. | Brit J Vener Dis. 1971;47:1-13. |
| [資料5.4: 03QQMW] | Priming of human papillomavirus type 11-specific humoral and cellular immune responses in college-aged women with a virus-like particle vaccine. | Emeny RT, Wheeler CM, Jansen KU, Hunt WC, Fu T-M, Smith JF, et al. | J Virol. 2002;76:7832-42. |
| [資料5.4: 03QR4S] | The viral etiology of cervical cancer. | Bosch FX, Muñoz N. | Virus Research. 2002;89:183-90. |
| [資料5.4: 03QR4T] | The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. | Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. | J Clin Pathol. 2002;55:244-65. |
| [資料5.4: 03QR4W] | Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. | Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. | JAMA. 2001;286:3106-14. |
| [資料5.4: 03QRGS] | A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. | Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, Shera KA, Carter JJ, McKnight B, et al. | Gynecol Oncol. 2002;84:263-70. |
| [資料5.4: 03QRH5] | Sexual behaviour in Britain: early heterosexual experience. | Wellings K, Nanchahal K, Macdowall W, McManus S, Erens B, Mercer CH, et al. | Lancet. 2001;358:1843-50. |
| [資料5.4: 03QRZ8] | Human Papillomavirus (HPV) vaccines: Limited cross-protection against additional HPV types. | Herrero R. | J Infect Dis. 2009;199:919-22. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QRZ9] | The impact of quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. | Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. | J Infect Dis. 2009;199:926-35. |
| [資料5.4: 03QRZB] | The impact of quadrivalent Human Papillomavirus (HPV; Types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. | Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. | J Infect Dis. 2009;199:936-44. |
| [資料5.4: 03QTLQ] | Canadian youth, sexual health and HIV/AIDS study. | Boyce W, Doherty M, Fortin C, MacKinnon D. | Council of ministers of education, Canada. |
| [資料5.4: 03QTR8] | Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. | Franceschi S, Castellsagué X, Dal Maso L, Smith JS, Plummer M, Ngelangel C, et al. | Br J Cancer. 2002;86:705-11. |
| [資料5.4: 03QTST] | The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. | Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;12:485-90. |
| [資料5.4: 03QTT6] | The health care costs of cervical human papillomavirus-related disease. | Insinga RP, Glass AG, Rush BB. | Am J Obstet Gynecol. 2004;191:114-20. |
| [資料5.4: 03QTWN] | Surveillance Summaries: Youth Risk Behavior Surveillance--United States, 2003. | Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. | MMWR Surveil Summ. 2004;53:1-96. |
| [資料5.4: 03QVT5] | Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. | Stamataki S, Nikolopoulos TP, Korres S, Felekis D, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. | Head Neck. 2007;29:155-62. |
| [資料5.4: 03QW2D] | Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. | Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. | Vaccine. 2008;26 Suppl 10:K1-16. |
| [資料5.4: 03QW2G] | Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. | De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S. | Int J Cancer. 2009;124:1626-36. |
| [資料5.4: 03QW4Q] | Laryngeal papillomas: the epidemiology in a Danish subpopulation 1965-1984. | Lindeberg H, Elbrønd O. | Clin Otolaryngol. 1990;15:125-31. |
| [資料5.4: 03QWH5] | Antibodies from women immunized with Gardasil® cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. | Smith JF, Brownlow M, Brown M, Kowalski R, Esser MT, Ruiz W, et al. | Hum Vaccin. 2007;3:109-15. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QWNY] | Detection of human papillomavirus DNA in cytologically normal women and subsequent cervical squamous intraepithelial lesions. | Liaw K-L, Glass AG, Manos MM, Greer CE, Scott DR, Sherman M, et al. | J Nat Cancer Inst. 1999;91:954-60. |
| [資料5.4: 03QWNZ] | Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. | Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. | Cancer. 2004;101:270-80. |
| [資料5.4: 03QWP4] | Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. | Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM, Rousseau M-C, Désy M, et al. | J Infect Dis. 1999;180:1415-23. |
| [資料5.4: 03QWSK] | Concordance of specific human papillomavirus types in sex partners is more prevalent than would be expected by chance and is associated with increased viral loads. | Bleeker MCG, Hogewoning CJA, Berkhof J, Voorhorst FJ, Hesselink AT, van Diemen PM, et al. | Clin Infect Dis. 2005;41:612-20. |
| [資料5.4: 03QWSL] | Specific antibody levels at the cervix during the menstrual cycle of women vaccinated with human papillomavirus 16 virus-like particles. | Nardelli-Haefliger D, Wirthner D, Schiller JT, Lowy DR, Hildesheim A, Ponci F, et al. | J Natl Cancer Inst. 2003;95:1128-37. |
| [資料5.4: 03QWX3] | Treatment for cervical intraepithelial neoplasia and risk of preterm delivery. | Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. | JAMA. 2004;291:2100-6. |
| [資料5.4: 03QWX4] | Usefulness of human papillomavirus testing in the follow-up of patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia after conization. | Chao A, Lin C-T, Hsueh S, Chou H-H, Chang T-C, Chen M- Y, et al. | Am J Obstet Gynecol. 2004;190:1046-51. |
| [資料5.4: 03QWX7] | No cry at birth: global estimates of intrapartum stillbirths and intrapartum-related neonatal deaths. | Lawn J, Shibuya K, Stein C. | Bull World Health Organ. 2005;83:409-17. |
| [資料5.4: 03QWYK] | Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: A systematic review. | Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:467-75. |
| [資料5.4: 03QWZD] | Reactivity of human sera in a sensitive, high-throughput pseudovirus-based papillomavirus neutralization assay for HPV16 and HPV18. | Pastrana DV, Buck CB, Pang Y-YS, Thompson CD, Castle PE, FitzGerald PC, et al. | Virology. 2004;321:205-16. |
| [資料5.4: 03QWZM] | Recurrent respiratory papillomatosis. | Derkay CS, Darrow DH. | Ann Otol Rhinol Laryngol. 2006;115:1-11. |
| [資料5.4: 03QX22] | Human papillomavirus vaccines and prevention of cervical cancer. | Jansen KU, Shaw AR. | Annu Rev Med. 2004;55:319-31. |
| [資料5.4: 03QX24] | Emerging human papillomavirus vaccines. | Christensen ND. | Expert Opin Emerg Drugs. 2005;10:5-19. |
| [資料5.4: 03QX25] | Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. | Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki A-B, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. | Lancet. 2006;367:1247-55. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03QX26] | Effect of organised screening on cervical cancer incidence and mortality in Finland, 1963-1995: recent increase in cervical cancer incidence. | Anttila A, Pukkala E, Söderman B, Kallio M, Nieminen P, Hakama M. | Int J Cancer. 1999;83:59-65. |
| [資料5.4: 03QX27] | Immune control of human papillomavirus (HPV) associated anogenital disease and potential for vaccination. | Stern PL. | J Clin Virol. 2005;Suppl 32:S72-81. |
| [資料5.4: 03QX28] | Recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. | Glikman D, Baroody FM. | N Engl J Med. 2005;352:e22. |
| [資料5.4: 03QX2C] | Human papillomavirus, viral load and proliferation rate in recurrent respiratory papillomatosis in response to alpha interferon treatment. | Szeps M, Dahlgren L, Aaltonen L-M, Ohd J, Kanter-Lewenshon L, Dahlstrand H, et al. | J Gen Virol 2005;86:1695-702. |
| [資料5.4: 03QX2D] | Papillomavirinae: The viruses and their replication. | Howley PM. | In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, et al., eds.Virology.3rd ed. 1996:2045-76. |
| [資料5.4: 03QX2F] | Human papillomavirus type 16 E5 protein (review). | Auvinen E, Crusius K, Steuer B, Alonso A. | Int J Oncol. 1997;11:1297-304. |
| [資料5.4: 03QXQ8] | Interaction of human papillomaviruses with the host immune system: A well evolved relationship. | Frazer IH. | Virology. 2009;384:410-4. |
| [資料5.4: 03QXQB] | Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns. | Einstein MH, Schiller JT, Viscidi RP, Strickler HD, Coursaget P, Tan T, et al. | Lancet Infect Dis. 2009;9:347-56. |
| [資料5.4: 03QXZ6] | Burden of potentially human papillomavirus-associated cancers of the oropharynx and oral cavity in the US, 1998-2003. | Ryerson AB, Peters ES, Coughlin SS, Chen VW, Gillison ML, Reichman ME, et al. | Cancer. 2008;113 Suppl 10:2901-9. |
| [資料5.4: 03QZMD] | Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. | Muñoz N, Manalastas R, Jr., Pitisuttithum P, Tresukosol D, Monsonego J, Ault K, et al. | Lancet. 2009;373:1949-57. |
| [資料5.4: 03QZVP] | Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. | Markowitz LE, Sternberg M, Dunne EF, McQuillan G, Unger ER. | J Infect Dis. 2009;200:1059-67. |
| [資料5.4: 03QZVV] | Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. | Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, Castellsagué X, Bosch FX, de Sanjosé S. | J Clin Pathol. 2009;62:870-8. |
| [資料5.4: 03QZYY] | Clinical study report (synopsis) : an open-label, randomized, multicenter study of the safety, tolerability, and immunogenicity of GARDASIL™ given concomitantly with REPEVAX™ in healthy adolescents 11-17 years of age (V501 P024), 2008. | — | 社内資料 |
| [資料5.4: 03R337] | The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. | Palefsky JM, Rubin M. | Obstet Gynecol Clin North Am. 2009;36:187-200. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RBQZ] | Quadrivalent human papillomavirus vaccination and trends in genital warts in Australia: analysis of national sentinel surveillance data. | Donovan B, Franklin N, Guy R, Grulich AE, Regan DG, Ali H, et al. | Lancet Infect Dis. 2011;11:39-44. |
| [資料5.4: 03RGC9] | Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. | Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Penny ME, Aranda C, et al. | N Engl J Med. 2011;364:401-11. |
| [資料5.4: 03RGPT] | Incidence and prevalence of recurrent respiratory papillomatosis among children in Atlanta and Seattle . | Armstrong LR, Preston EJD, Reichert M, Phillips DL, Nisenbaum R, Todd NW, et al. | Clin Infect Dis. 2000;31:107-9. |
| [資料5.4: 03RGPV] | Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. | Zheng Z-M, Baker CC. | Front Biosci. 2006;11:2286-302. |
| [資料5.4: 03RGPW] | In vitro experimental systems for HPV: epithelial raft cultures for investigations of viral reproduction and pathogenesis and for genetic analyses of viral proteins and regulatory sequences. | Chow LT, Broker TR. | Clin Dermatol. 1997;15:217-27. |
| [資料5.4: 03RJMP] | Safety, tolerability, and immunogenicity of Gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. | Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, Marchant C, Catlett M, Radley D, et al. | Pediatrics. 2010;125:1142-51. |
| [資料5.4: 03RJMQ] | Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. | De Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. | Lancet Oncol. 2010;11:1048-56. |
| [資料5.4: 03RK64] | HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. | Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S, Moreira ED Jr, Aranda C, Jessen H, et al. | N Engl J Med. 2011;365:1576-85. |
| [資料5.4: 03RK93] | GLOBOCAN 2008: Cancer Fact Sheet: Cervical cancer incidence and mortality worldwide in 2008. | International Agency for Research on Cancer. | Available from: http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp |
| [資料5.4: 03RK94] | GLOBOCAN 2008: Fast Stats: European Union (EU-27) | International Agency for Research on Cancer. | Available from: http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=990 |
| [資料5.4: 03RL2R] | Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine. | Block SL, Brown DR, Chatterjee A, Gold MA, Sings HL, Meibohm A, et al. | Pediatr Infect Dis J. 2010;29:95-101. |
| [資料5.4: 03RLRN] | Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. | Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. | Obstet Gynecol. 2009;113:917-24. |
| [資料5.4: 03RLSD] | Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. | Massad LS. | J Lower Genital Tract Dis. 2008;12:16-9. |
| [資料5.4: 03RLSG] | Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. | Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. | J Natl Cancer Inst. 2010;102:325-39. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RLSM] | The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). | Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. | Am J Surg Pathol. 2006;30:1513-8. |
| [資料5.4: 03RLSP] | Review of squamous prmalignant vulvar lesions. | Van de Nieuwenhof HP, van der Avoort IAM, de Hullu JA. | Crit Rev Oncol Hematol. 2008;68:131-56. |
| [資料5.4: 03RMDD] | Adolescent and young adult HPV vaccination in Australia: achievements and challenges. | Garland SM, Skinner SR, Brotherton JML. | Prev Med. 2011;53:S29-35. |
| [資料5.4: 03RMDG] | Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. | Baldwin SB, Wallace DR, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. | Sex Trans Dis. 2004;31:601-7. |
| [資料5.4: 03RMDH] | Condom use and the risk of genital human papillomavirus infection in young women. | Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. | N Engl J Med. 2006;354:2645-54. |
| [資料5.4: 03RMDJ] | Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia: an ecological study. | Brotherton JML, Fridman M, May CL, Chappell G, Saville AM, Gertig DM. | Lancet. 2011;377:2085-92. |
| [資料5.4: 03RMDK] | Factors associated with acquisition and clearance of human papillomavirus infection in a cohort of US men: a prospective study. | Lu B, Wu Y, Nielson CM, Flores R, Abrahamsen M, Papenfuss M, et al. | J Infect Dis. 2009;199:362-71. |
| [資料5.4: 03RMDL] | Human papillomavirus-related disease in men: not just a women's issue. | Palefsky JM. | J Adolesc Health. 2010;46 Suppl 4:S12-9. |
| [資料5.4: 03RMDM] | Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. | Giuliano AR, Lee J-H, Fulp W, Villa LL, Lazcano E, Papenfuss MR, et al. | Lancet. 2011;377:932-40. |
| [資料5.4: 03RMDN] | Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. | Bosch FX, Castellsagué X, Muñoz N, de Sanjosé S, Ghaffari AM, González LC, et al. | J Natl Cancer Inst. 1996;88:1060-7. |
| [資料5.4: 03RMDP] | Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. | Watson AJM, Smith BB, Whitehead MR, Sykes PH, Frizelle FA. | ANZ J Surg. 2006;76:715-7. |
| [資料5.4: 03RMDQ] | Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. | Scholefield JH, Castle MT, Watson NFS. | Br J Surg. 2005;92:1133-6. |
| [資料5.4: 03RMDS] | The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. | Read TRH, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. | Sex Transm Infect. 2011;87:544-7. |
| [資料5.4: 03RMDV] | Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. | Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. | Emerg Infect Dis. 2008;14:888-94. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RMP9] | Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. | Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. | BMJ. 2009;339:b2569. |
| [資料5.4: 03RMPB] | Incident cervical HPV infections in young women: transition probabilities for CIN and infection clearance. | Insinga RP, Perez G, Wheeler CM, Koutsky LA, Garland SM, Leodolter S, et al. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20:287-96. |
| [資料5.4: 03RMPC] | The absolute risk of cervical abnormalities in high-risk human papillomavirus -positive, cytologically normal women over a 10-year period. | Kjaer S, Høgdall E, Frederiksen K, Munk C, van den Brule A, Svare E, et al. | Cancer Research. 2006;66:10630-6. |
| [資料5.4: 03RMPD] | Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. | Kjaer SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. | J Natl Cancer Inst. 2010;102:1478-88. |
| [資料5.4: 03RMPF] | Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia: a systematic review and meta-analysis. | Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, Poole C, Jenkins D, Smith JS. | Am J Epidemiol. 2008;168:123-37. |
| [資料5.4: 03RMPG] | Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. | Molano M, van den Brule A, Plummer M, Weiderpass E, Posso H, Arslan A, et al. | Am J Epidemiol. 2003;158:486-94. |
| [資料5.4: 03RMPH] | Prospective study of human papillomavirus (HPV) types, HPV persistence, and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. | Sundström K, Eloranta S, Sparén P, Arnheim Dahlström L, Gunnell A, Lindgren A, et al. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010;19:2469-78. |
| [資料5.4: 03RMPJ] | Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. | Trottier H, Mahmud SM, Lindsay L, Jenkins D, Quint W, Wieting SL, et al. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2009;18:854-62. |
| [資料5.4: 03RN36] | Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. | Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Vardas E, et al. | Clin Vaccine Immunol. 2012;19:261-7. |
| [資料5.4: 03RQFD] | Comprehensive analysis of human papillomavirus and Chlamydia trachomatis in in-situ and invasive cervical adenocarcinoma. | Quint KD, de Koning MNC, Garaets DT, Quint WGV, Pirog EC. | Gynecol Oncol. 2009;114:390-4. |
| [資料5.4: 03RR5S] | Genital HPV infection and related lesions in men. | Anic GA, Giuliano AR. | Prev Med. 2011;53 Suppl 1:S36-41. |
| [資料5.4: 03RR5V] | Evidence of human papillomavirus vaccine-effectiveness in reducing genital warts: an analysis of California public family planning administrative claims data, 2007-2010. | Bauer HM, Wright G, Chow J. | Am J Public Health. 2012;e1-3. |
| [資料5.4: 03RR5W] | Sexual activity-related outcomes after human papillomavirus vaccination of 11- to 12-year-olds. | Bednarczyk RA, Davis R, Ault K, Orenstein W, Omer SB. | Pediatrics. 2012;130:798-805. |
| [資料5.4: 03RR5X] | Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. | Blomberg M, Friis S, munk C, Bautz A, Kjaer SK. | J Infect Dis. 2012;205:1544-53. |


C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RR5Y] | Immunization with virus like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. | Breitburd F, Kirnbauer R, Hubbert NL, Nonnenmacher B, Trin-dinh-Desmarquet C, Orth G, et al. | J Virol. 1995;69:3959-63. |
| [資料5.4: 03RR5Z] | The humoral response to Gardasil over four years as defined by total IgG and competitive luminex immunoassay. | Brown DR, Garland S, Ferris DG, Joura E, Steben M, James M, et al. | Hum Vaccin. 2011;7:230-8. |
| [資料5.4: 03RR60] | Human Papillomavirus-Associated Cancers - United States, 2004-2008. | Wu X, Registry LT, Watson M, Wilson R, Saraiya M. | MMWR. 2012;61:258-61. |
| [資料5.4: 03RR62] | High prevalence of HPV in non-cervical sites of women with abnormal cervical cytology. | Crawford R, Grignon A-L, Kitson S, Winder DM, Ball SLR, Vaughn K, et al. | BMC Cancer. 2011;11:473. Available from: http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/473 |
| [資料5.4: 03RR63] | The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. | D'Souza GDA. | Prev Med. 2011;53 Suppl 1:S5-11. |
| [資料5.4: 03RR64] | Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years. | Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Edwards RP, Zepp F, et al. | Hum Vaccin. 2009;5:705-19. |
| [資料5.4: 03RR65] | Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine. | Einstein MH, Baron M, Levin MJ, Chatterjee A, Fox B, Scholar S, et al. | Hum Vaccin. 2011;7:1343-58. |
| [資料5.4: 03RR68] | Evidence for a causal between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. | Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, et al. | J Natl Cancer Inst. 2000;92:709-20. |
| [資料5.4: 03RR69] | Acquisition of anal human papillomavirus (HPV) infection in women: the Hawaii HPV Cohort Study. | Goodman MT, Shvetsov YB, McDuffie K, Wilkens LR, Zhu X, Ning L, et al. | J Infect Dis. 2008;197:957-66. |
| [資料5.4: 03RR6B] | Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. | Hernandez BY, McDuffie K, Zhu X, Wilkens LR, Killeen J, Kessel B, et al. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14:2550-6. |
| [資料5.4: 03RR6C] | Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. | Judson PL, Habermann EB, Baxter NN, Durham SB, Virnig BA. | Obstet Gynecol. 2006;107:1018-22. |
| [資料5.4: 03RR6D] | Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. | Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, Shew ML, Glynn S, et al. | Pediatrics. 2012;130:e249-56. |
| [資料5.4: 03RR6F] | Time to clearance of human papillomavirus infection by type and human immunodeficiency virus serostatus. | Koshiol JE, Schroeder JC, Jamieson DJ, Marshall S.W., Duerr A, Heilig CM, et al. | Int J Cancer. 2006;119:1623-9. |
| [資料5.4: 03RR6G] | A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. | Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. | N Engl J Med. 2002;347:1645-51. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RR6H] | Human papillomavirus 16 (HPV16) and HPV 18 antibody responses measured by pseudovirus neutralization and competitive Luminex assays in a two-versus three-dose HPV vaccine trial. | Krajden M, Cook D, Yu A, Chow R, Mei W, McNeil S, et al. | Clin Vaccine Immunol. 2011;18:418-23. |
| [資料5.4: 03RR6J] | Prevention of cancer by prophylactic human papillomavirus vaccines. | Kwak K, Yemelyanova A, Roden RBS. | Curr Opin Immunol. 2011;23:244-51. |
| [資料5.4: 03RR6K] | Incidence of genital warts in Sweden before and after quadrivalent human papillomavirus vaccine availability. | Leval A, Herweijer E, Arnheim-Dahlström L, Walum H, Frans E, Sparén P, et al. | J Infect Dis. 2012;206:860-6. |
| [資料5.4: 03RR6L] | Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-Population-based case-control study in Denmark. | Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJC, Wohlfahrt J, Frisch M. | Int J Cancer. 2008;122:2827-34. |
| [資料5.4: 03RR6M] | Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. | Malagón T, Drolet M, Boily M-C, Franco EL, Jit M, Brisson J, et al. | Lancet Infect Dis. 2012;12:781-9. |
| [資料5.4: 03RR6N] | HPV- associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. | Marur S, D'Souza G, Westra WH, Forastiere AA. | Lancet Oncol. 2010;11:781-9. |
| [資料5.4: 03RR6P] | Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. | McCredie MRE, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. | Lancet Oncol. 2008;9:425-34. |
| [資料5.4: 03RR6Q] | Induction of mucosal immune responses in the human genital tract. | Mestecky J, Russell MW. | FEMS Immunol Med Microbiol. 2000;27:351-5. |
| [資料5.4: 03RR6R] | Virology and molecular pathogenesis of HPV (human papillomavirus)-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. | Miller DL, Puricell MD, Stack MS. | Biochem J. 2012;443:339-53. |
| [資料5.4: 03RR6T] | Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with woman and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. | Nyitray AG, Carvalho da Silva RJ, Baggio ML, Lu B, Smith D, Abrahamsen M, et al. | J Infect Dis. 2011;203:49-57. |
| [資料5.4: 03RR6V] | Efficacy of human papillomavirus (HPV)- 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. | Paavonen J, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, Chow S-N, Apter D, et al. | Lancet. 2009;374:301-14. |
| [資料5.4: 03RR6W] | Natural seroconversion to high-risk human papillomaviruses (hrHPVs) is not protective against related HPV genotypes . | Palmroth J, Namujju P, Simen-Kapeu A, Kataja V, Surcel H-M, Tuppurainen M, et al. | Scand J Infect Dis. 2010;42:379-84. |
| [資料5.4: 03RR6X] | Chapter 2: The burden of HPV-related cancers. | Parkin DM, Bray F. | Vaccine. 2006;24 Suppl 3:S3/11-25. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RR6Y] | Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer: an association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of waldeyer's tonsillar ring. | Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. | Cancer. 1997;79:595-604. |
| [資料5.4: 03RR6Z] | Cellular immune responses to human papillomavirus (HPV)-16 L1 in healthy volunteers immunized with recombinant HPV-16 L1 virus-like particles. | Pinto LA, Edwards J, Castle PE, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al. | J Infect Dis. 2003;188:327-38. |
| [資料5.4: 03RR70] | HPV-16 L1 VLP vaccine elicits a broad-spectrum of cytokine responses in whole blood. | Pinto LA, Castle PE, Roden RB, Harro CD, Lowy DR, Schiller JT, et al. | Vaccine. 2005;23:3555-64. |
| [資料5.4: 03RR72] | Evaluation of the HPV 18 antibody response in Gardasil® vaccinees after 48 months using a pseudovirion neutralization assay. | Roberts CC, Swoyer R, Bryan JT. | Hum Vaccin Immunother. 2012;8:431-4. |
| [資料5.4: 03RR74] | Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. | Suzich JA, Ghim SJ, Palmer-Hill FJ, White WI, Tamura JK, Bell JA, et al. | Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:11553-7. |
| [資料5.4: 03RR75] | Fall in human papillomavirus prevalence following a national vaccination program. | Tabrizi SN, Brotherton JML, Kaldor JM, Skinner SR, Cummins E, Liu B, et al. | J Infect Dis. 2012;206:1645-51. |
| [資料5.4: 03RR76] | Regional distribution and incidence of human papillomavirus infections among heterosexual men and women with multiple sexual partners: a prospective study. | Van Doornum GJJ, Prins M, Juffermans LHJ, Hooykaas C, van den Hoek JAR, Coutinho RA. | Genitourin Med. 1994;70:240-6. |
| [資料5.4: 03RR77] | High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/ 18 L1 virus- like particle vaccine through 5 years of follow-up. | Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen O-E, et al. | Br J Cancer. 2006;95:1459-66. |
| [資料5.4: 03RR78] | Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. | Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, et al. | Vaccine. 2006;24:5571-83. |
| [資料5.4: 03RR79] | In vitro infection and type-restricted antibody-mediated neutralization of authentic human papillomavirus type 16. | White WI, Wilson SD, Bonnez W, Rose RC, Koenig S,　Suzich JA. | J Virol. 1998;72:959-64. |
| [資料5.4: 03RR7B] | B lymphocyte activation by human papillomavirus-like particles directly induces Ig class switch recombination via TLR4-MYD88. | Yang R, Murillo FM, Delannoy MJ, Blosser RL, Yutzy WH IV, Uematsu S, et al. | J Immunol. 2005;174:7912-9. |
| [資料5.4: 03RRYG] | Genital transmission of human papillomavirus in recently formed heterosexual couples. | Burchell AN, Coutlée F, Tellier P-P, Hanley J, Franco EL. | J Infect Dis. 2011;204:1723-9. |
| [資料5.4: 03RRYH] | Effect of alternative aluminum adjuvants on the absorption and immunogenicity of HPV16 L1 VLPs in mice. | Caufield MJ, Shi L, Wang S, Wang B, Tobery TW, Mach H, et al. | Hum Vaccin. 2007;3:139-46. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RRYJ] | Global burden of human papillomavirus and related diseases. | Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet- Tieulent J, Bruni L, et al. | Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F12-23. |
| [資料5.4: 03RRYK] | Human papillomavirus and diseases of the upper airway: Head and neck cancer and respiratory papillomatosis. | Gillison ML, Alemany L, Snijders PJF, Chaturvedi A, Steinberg BM, Schwartz S, et al. | Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F34-54. |
| [資料5.4: 03RRYL] | The initial steps leading to papillomavirus infection occur on the basement membrane prior to cell surface binding. | Kines RC, Thompson CD, Lowy DR, Schiller JT, Day PM. | Proc Natl Acad Sci U S A. 2009;106:20458-63. |
| [資料5.4: 03RRYM] | A murine genital-challenge model is a sensitive measure of protective antibodies against human papillomavirus infection. | Longet S, Schiller JT, Bobst M, Jichlinski P, Nardelli-Haefliger D. | J Virol. 2011;85:13253-9. |
| [資料5.4: 03RRYN] | Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. | Moscicki A-B, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. | Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F24-33. |
| [資料5.4: 03RRYP] | Effect of pap smear collection and carrageenan on cervicovaginal human papillomavirus-16 infection in a rhesus macaque model. | Roberts JN, Kines RC, Katki HA, Lowy DR, Schiller JT. | J Natl Cancer Inst. 2011;103:737-43. |
| [資料5.4: 03RRYQ] | Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96. | Tookey PA, Peckham CS. | BMJ. 1999;318:769-70. |
| [資料5.4: 03RRYR] | Concordance and transmission of human papillomavirus within heterosexual couples observed over short intervals. | Widdice L, Ma Y, Jonte J, Farhat S, Breland D, Shiboski S, et al. | J Infect Dis. 2013;207:1286-94. |
| [資料5.4: 03RS3V] | Interim Report 2: A registry-based study of protocol V501-015 subjects, and recipients of GARDASIL™ (Human Papillomavirusk [Types 6,11,16,18] recombinant vaccine) in countries with centralized cervical cancer screening infrastructures to evaluate the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of GARDASIL™015-21. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RS3W] | Statistical Report: A long-term effectiveness, immunogenicity, and safety study of GARDASIL™ (Human papillomavirus [types 6,11,16,18] recombinant vaccine) in young men 020-21, 2013. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RS3X] | Classification of papillomaviruses | De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard H-U, zur Hausen H. | Virology. 2004;324:17-27. |
| [資料5.4: 03RS3Y] | Effect of priming with carrier on response to conjugate vaccine. | Di John D, Torres JR, Murillo J, Herrington DA, Levine MM, Wasserman SS, et al. | Lancet. 1989;2:1415-8. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RS3Z] | Influenza vaccine immunology. | Dormitzer PR, Galli G, Castellino F, Golding H, Khurana S, Del Giudice G, et al. | Immunol Rev. 2011;239:167-77. |
| [資料5.4: 03RS40] | Original antigenic sin in dengue. | Halstead SB, Rojanasuphot S, Sangkawibha N. | Am J Trop Med Hyg. 1983;32:154-6. |
| [資料5.4: 03RS42] | Original antigenic sin responses to influenza viruses. | Hyang Kim J, Skountzou I, Compans R, Jacob J. | J Immunol. 2009;183:3294-301. |
| [資料5.4: 03RS43] | Strategies to alleviate original antigenic sin responses to influenza viruses. | Kim JH, Davis WG, Sambhara S, Jacob J. | Proc Natl Acad Sci U S A. 2012;109:13751-6. |
| [資料5.4: 03RS44] | IL-10 mediates suppression of the CD8 T cell IFN-γ response to a novel viral epitope in a primed host. | Song Liu X, Xu Y, Hardy L, Khammanivong V, Zhao W, Fernando GJP, et al. | J Immunol. 2003;171:4765-72. |
| [資料5.4: 03RS45] | Clinical Report: A long term immunogenicity, safety, and effectiveness study of GARDASIL (human papillomavirus [types 6,11,16,18] recombinant vaccine) among adolescents who received GARDASIL at 9-18 years of age protocol 018-11 month 96 report, 2013. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RS46] | Lack of original antigenic sin in recall CD8+ T cell responses. | Zehn D, Turner MJ, Lefrançois L, Bevan MJ. | J Immunol. 2010;184:6320-6. |
| [資料5.4: 03RS47] | The biology and life-cycle of human papillomaviruses. | Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. | Vaccine. 2012;30 Suppl 5:F55-70. |
| [資料5.4: 03RSDP] | Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. | World Health Organization. | － |
| [資料5.4: 03RSDQ] | Policy: A review of human carcinogens-Part B: biological agents. | Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. | Lancet Oncol. 2009;10:321-2. |
| [資料5.4: 03RSDR] | Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. | Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. | Infect Agent Caner. 2012;7:38. Available from: http://www.infectagentscancer.com/content/7/1/38 |
| [資料5.4: 03RSGP] | Clinical study report (synopsis) : a randomized, international, double-blinded (with in-house blinding), controlled with GARDASIL™, dose-ranging study of octavalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18, 31, 45, 52, and 58) L1 virus-like particle (VLP) vaccine administered to 16-23-year-old women (V502 P001), 2009. | － | 社内資料 |



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RSGQ] | Clinical study report (synopsis) : a randomized, double-blinded, tolerability and immunogenicity study of a multivalent human papillomavirus (HPV) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (V504) administered concomitantly with GARDASIL™ to 16- to 26-year-old women (V504 P001), 2010. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RSY2] | HPV antibody levels and clinical efficacy following administration of a prophylactic quadrivalent HPV vaccine. | Joura EA, Kjaer SK, Wheller CM, Sigurdsson K, Iverson O-E, Hernandez-Avila M, et al. | Vaccine. 2008;26:6844-51. |
| [資料5.4: 03RSY3] | Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses? | Lambert PH, Liu M, Siegrist CA. | Nat Med. 2005;11 Suppl 4:S54-62. |
| [資料5.4: 03RT80] | Congenital anomalies. | World Health Organization. | － |
| [資料5.4: 03RT82] | Risk factors in miscarriage: a review. | García-Enguídanos A, Calle ME, Valero J, Luna S, Domínguez-Rojas V. | Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2002;102:111-9. |
| [資料5.4: 03RT8G] | Memo to Study File from Chen J, Moeller E, Luxembourg A: V503-001 adaptive design: selection of V503 formulation based on interim analysis of part A immunogenicity & safety data does not negatively affect the primary efficacy analysis which includes both part A & B subjects, 2013. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RT8H] | Memo to Study File from Chen J, Luxembourg A: Further justification of non-inferiority margins in V503-001, which are pre-specified for the assessment of V503 compared GARDASIL™ in the original HPV types. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RTL4] | The challenge of fetal mortality. | MacDorman MF, Kirmeyer S. | NCHS Data Brief 2009;16:1-8. |
| [資料5.4: 03RTL5] | Long-term trends in fetal mortality: implications for developing countries - Bulletin of the World Health Organization | Woods R. | － |
| [資料5.4: 03RTM0] | Disquistions on original antigenic sin. I. Evidence in man. | Fazekas de St Groth, Webster RG. | J Exp Med. 1966;124:331-45. |
| [資料5.4: 03RTM2] | Disquistions on orignal antigenic sin. II. Proof in lower creatures. | Fazekas de St Groth, Webster RG. | J Exp Med. 1966;124:347-61. |
| [資料5.4: 03RTM3] | A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (Types 6/11/16/18) vaccine against high-grade cervical and external genital lesions. | Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, et al. | Cancer Prev Res. 2009;2:868-78. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RTM4] | Impact of human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine on all HPV-associated genital diseases in young women. | Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen O-E, Hernandez- Avila M, Wheeler CM, et al. | J Natl Cancer Inst. 2010;102:325-39. |
| [資料5.4: 03RTM5] | Carrier-induced, hapten-specific suppression: a problem of antigen presentation? | Renjifo X, Wolf S, Pastoret P-P, Bazin H, Urbain J, Leo O, et al. | J Immunol. 1998;161:702-6. |
| [資料5.4: 03RTM6] | Prophlactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. | Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et.al. | Lancet Oncol. 2005;6:271-8. |
| [資料5.4: 03RTM7] | Antibody responses to antigenic determinants of influenza virus hemagglutinin. | Virelizier J-L, Postlethwaite R, Schild GC, Allison AC. | J Exp Med. 1974;140:1559-70. |
| [資料5.4: 03RTM8] | Antibody responses to antigenic determinants of influenza virus hemagglutinin. | Virelizier J-L, Allison AC, Schild GC. | J Exp Med. 1974;140:1571-8. |
| [資料5.4: 03RTPK] | Prevalence of human papillomavirus DNA in different histological subtypes of cervical adenocarcinoma | Pirog EC, Kleter B, Olgac S, Bobkiewicz P, Lindeman J, Quint WGV, et al. | Am J Pathol. 2000;157:1055-62. |
| [資料5.4: 03RTPL] | Human papillomavirus type-distribution in vulvar and vaginal cancers and their associated precursors. | Smith JS, Backes DM, Hoots BE, Kurman RJ, Pimenta JM. | Obstetrics & Gynecology. 2009;113:917-24. |
| [資料5.4: 03RTPP] | The presence of high-risk HPV combined with specific p53 and $p16^{INK4a}$ expression patterns points to high-risk HPV as the main causative agent for adenocarcinoma in situ and adenocarcinoma of the cervix. | Zielinski GD, Snijders PJF, Rozendaal L, Daalmeijer NF, Risse EKJ, Voorhorst FJ, et al. | J Pathol. 2003;201:535-43. |
| [資料5.4: 03RTQV] | Low-grade vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: correlation of histologic features with human papillomavirus DNA detection and MIB-1 immunostaining. | Logani S, Lu D, Quint WGV, Ellenson LH, Pirog EC. | Mod Pathol. 2003;16:735-41. |
| [資料5.4: 03RTQW] | Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. | Hoots BE, Palefsky JM, Pimenta, Smith JS. | Int J Cancer. 2009;124:2375-83. |
| [資料5.4: 03RTSD] | Trends in head and neck cancer incidence in Denmark, 1978-2007: focus on human papillomavirus associated sites. | Blomberg M, Nielson A, Munk C, Kjaer SK. | Int J Cancer. 2011:733-41. |
| [資料5.4: 03RTSH] | Human papillomavirus in vaginal intraepithelial neoplasia. | Chao A, Chen T-C, Hsueh C, Huang C-C, Yang J-E, Hsueh S, et al. | Int J Cancer. 2011;000:1-10. |
| [資料5.4: 03RTSJ] | Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. | Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, Hernandez BY, Xiao W, Kim E, et al. | J Clin Oncol. 2011;29:4294-301. |
| [資料5.4: 03RTSL] | Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. | de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, et al. | Lancet Oncol. 2012;13:607-15. |



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RTSM] | Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. | De Sanjose S, Quint WGV, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. | Lancet Oncol. 2010;11:1048-56. |
| [資料5.4: 03RTSQ] | Epidemiology and pathology of HPV disease in males. | Giulano AR, Anic G, Nitiray AG. | Gynecol Oncol. 2010;117:S15-19. |
| [資料5.4: 03RTSR] | Human papillomavirus types in 115,789 hpv- positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. | Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjose S, Franceschi S, et al. | Int J Cancer. 2012;000:1-11. |
| [資料5.4: 03RTST] | Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially hpv-associated oropharyngeal cancers. | Hocking JS, Stein A, Conway EL, Regan D, Grulich A, Brotherton JML. | Br J Cancer. 2011;104:886-91. |
| [資料5.4: 03RTSW] | Human papillomavirus and related cancer: summary report update. | World Health Organization /ico hpv information center: | － |
| [資料5.4: 03RTSX] | A systematic review of the prevalence and attribution of human papillomavirus types among cervical, vaginal and vulvar precancers and cancers in the United States. | Insigna RP, Liaw K-L, Johnson LG, Madeleine MM. | Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008;17:1611-22. |
| [資料5.4: 03RTT9] | Summary report of the HPV VVAP study update December 2011. | Cancer Epidemiology Research Program, Unit of Infections and Cancer, Catalan Institute of Oncology. | － |
| [資料5.4: 03RTTB] | Assessing the burden of hpv-associated cancers in the United States: using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus-associated cancers in the United States: Overview of methods. | Watson M, Saraiya M, Ahmed F, Cardinez CJ, Reichman ME, Weir HK, et al. | Cancer. 2008;113(10 Suppl):2841-54. |
| [資料5.4: 03RTVX] | Memo to Study File from Oliver M. Bautista:V503-Protocol 001: incidence of efficacy endpoints across subgroups defined from the distribution of anti-HPV cLIA titers at 4 weeks post dose 3. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RTVY] | Memo to Study File from Oliver M. Bautista:V503-Protocol 001: predictive value of persistent infection. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RTW5] | Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. | de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM, et al. | Eur J Cancer. 2013:1-12. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033 |
| [資料5.4: 03RTWB] | HPV prevalence and genotype distribution in anal carcinoma worldwide. | Laia A, Maëlle S, Beatriz Q, Isabel A, Hai-Rim S, Edyta P, et al. | HPV annual cancer_version2. |
| [資料5.4: 03RTYW] | A review of clinical trials of human papillomavirus prophylactic vaccines. | Schiller JT, Castellsague X, Garland SM. | Vaccine. 2012;305:F123-F138. |


C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RTZD] | Monitoring the safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine: findings from the vaccine safety datalink. | Gee J, Naleway A, Shui I, Baggs J, Yin R, Li R, et al. | Vaccine. 2011:8279-84. |
| [資料5.4: 03RTZF] | Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. | Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. | J Intern Med. 2012;271:193-203. |
| [資料5.4: 03RTZG] | Safety of quadrivalent human papillomavirus vaccine administered routinely to females. | Klein NP, Hansen J, Chao C, Velicer C, Emery M, Slezak J, et al. | Arch Pediatr Adolesc Med. 2012:E1-9. |
| [資料5.4: 03RTZL] | Carrier-priming leads to hapten-specific suppression. | Herzenburg LA, Tokuhisa T, Herzenberg LA. | Nature. 1980;285:664-7. |
| [資料5.4: 03RTZM] | Prophylactic human papillomavirus vaccines. | Lowy DR, Schiller JT. | J Clin Invest. 2006;116:1167-73. |
| [資料5.4: 03RVF4] | Adenocarcinoma in situ and associated human papillomavirus type distribution observed in two clinical trials of a quadrivalent human papillomavirus vaccine. | Ault KA, Joura EA, Kjaer SK, Iversen O-E, Wheeler CM, Perez G, et al. | Int J Cancer. 2011;128:1344-53. |
| [資料5.4: 03RVF5] | Results of cytology and highrisk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma in situ. | Andersson S, Mints M, Wilander E. | Oncol Lett. 2013;6:215-9. |
| [資料5.4: 03RVF8] | Can we improve the detection of glandular cervical lesions: the role and limitations of the Pap smear diagnosis atypical glandular cells. | Duska LR. | Gynecol Oncol. 2009;114:381-2. |
| [資料5.4: 03RVFB] | Reducing the burden of glandular carcinomas of the uterine cervix. | Herzog TJ, Monk BJ. | Am J Obstet Gynecol. 2007;197:566-71. |
| [資料5.4: 03RVFD] | SEER facts and figures 2013: estimated new cancer cases and deaths for 2013: all races, by sex. | National Cancer Institute. | － |
| [資料5.4: 03RVFF] | Persistence of HPV infection and risk of high- grade cervical intraepithelial neoplasia in a cohort of Colombian women. | Muñoz N, Hernandez-Suarez G, Méndez F, Molano M, Posso H, Moréno V, et al. | Br J Cancer. 2009;100:1184-90. |
| [資料5.4: 03RVFL] | EMEA - Scientific Advice - HPV (V503) Procedure No.: EMEA/H/SA/1086/1/2008/II | － | EMEA/CHMP/SAWP/312007/2008. |
| [資料5.4: 03RVH8] | Reduction in human papillomavirus (HPV) prevalence among youngwomen following HPV vaccine introduction in the United States, national health and nutrition examination surveys, 2003-2010. | Markowitz LE, Hariri S, Lin C, Dunne EF, Steinau M, McQuillan G, et al. | J Infect Dis. 2013:1-9. |
| [資料5.4: 03RVHS] | Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. | Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. | Vaccine. 2009;27:5612-9. |
| [資料5.4: 03RVHT] | Evidence of immune memory 8.5 years following administration of a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. | Rowhant-Rahbar A, Alvarez FB, Bryan JT, Hughes JP, Hawes SE, Weiss NS, et al. | J Clin Virol. 2012;53:239-43. |



Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RVHV] | Current understanding of the mechanism of HPV infection. | Schiller JT, Day PM, Kines RC. | Gynecol Oncol. 2010;118:S12-17. |
| [資料5.4: 03RVHW] | Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. | Shah CA, Goff BA, Lowe K, Peters III, WA, Li CI. | Obstet Gynecol. 2009;113:1038-45. |
| [資料5.4: 03RVHX] | Mortality of wives of men dying with cancer of the penis. | Smith PG, Kinlen LJ, White GC, Adelstein AM, Fox AJ. | Br J Cancer. 1980;41:422-8. |
| [資料5.4: 03RVHY] | Evolution of type-specific immunoassays to evaluate the functional immune response to Gardasil®. | Smith JF, Kowalski R, Esser MT, Brown MJ, Bryan JT. | Hum Vaccin. 2008;4:134-42. |
| [資料5.4: 03RVJJ] | Final analysis: international epidemiologic study of worldwide distribution of type-specific human papillomavirus (HPV) DNA in cancers of the oral cavity, pharynx and larynx. | Cancer Epidemiology Research, Program, Unit of Infections & Cancer, Catalan Institute of Oncology. | － |
| [資料5.4: 03RVL9] | Cervical cancer screening in Canada monitoring program performance. | Canadian Partnership Against Cancer. | － |
| [資料5.4: 03RVNL] | Merck Research Laboratories Department of Epidemiology: Summary of methods and data used to estimate attribution of V503 HPV types to HPV-related lesions, 14-Oct-2013. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RVP3] | Memo to siDMC from Hartzel J: Interim analysis memo: HPV V503 protocol 001 Part A immunogenicity, 2008 May 28. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RVP4] | CBER - Phase II meeting minutes for EOP II face to face meeting - IND 13447, 2008 Oct 21. | Miller DL. | － |
| [資料5.4: 03RVP5] | CBER - Type C meeting minutes for male licensure strategy - IND 13447, 2011 Jul 28. | Miller DL. | － |
| [資料5.4: 03RVQ4] | Significant decrease in the incidence of genital warts in young Danish women after implementation of a national human papillomavirus vaccination program. | Baandrup L, Blomberg M, Dehlendorff C, Sand C, Andersen KK, Kjaer SK. | Sex Transm Dis. 2013;40:130-5. |
| [資料5.4: 03RVQ5] | Incidence of genital warts among U.S.service members before and after the introduction of the quadrivalent human papillomavirus vaccine. | Nsouli-Maktabi H, Ludwig SL, Yerubandi UD, Gaydos JC. | MSMR. 2013;20:17-20. |
| [資料5.4: 03RVQ6] | Impact of human papillomavirus (HPV) vaccination on HPV 16/18-related prevalence in precancerous cervical lesions. | Powell SE, Hariri S, Steinau M, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, et al. | Vaccine. 2012;31:109-13. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03RVRV] | Supplement to interim report 2:　a registry-based study of protocol V501-015 subjects, and recipients of GARDASIL™ (human papillomavirus [types 6, 11, 16, 18] recombinant vaccine) in countries with centralized cervical cancer screening infrastructures to evaluate the long-term effectiveness, immunogenicity, and safety of GARDASIL™ 015-21, 19-Apr-2013. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 03RVVT] | Age of sexual debut among US adolescents. | Cavazos-Rehg PA, Krauss MJ, Spitznagel EL, Schootman M, Bucholz KK. Peipert JF, et al. | Contraception. 2009;80:158-62. |
| [資料5.4: 03RVVV] | Self- reported sexual debut and behavior in young adults aged 18-24 years in seven European countries: implications for HPV vaccination programs. | Crochard A, Luyts D, di Nicola S, Goncalves MAG. | Gynecol Oncol. 2009;115:S7-14. |
| [資料5.4: 03RVVW] | STI management and control in Latin America: where do we stand and where do we go from here? | Garcia PJ, Benzaken AS, Galban E, the ALAC-ITS members. | Sex Transm Infect. 2011;87 Suppl 2:ii7-9. |
| [資料5.4: 03RVVX] | Sexual and reproductive health 2: sexual behaviour in context: a global perspective. | Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E, Singh S, Hodges Z, Patel D, et al. | Lancet. 2006;368:1706-28. |
| [資料5.4: 03RVVY] | A multi-center survey of age of sexual debut and sexual behavior in Chinese women: suggestions for optimal age of human papillomavirus vaccination in China. | Zhao F-H, Tiggelaar SM, Hu S-Y, Xu L-N, Hong Y, Niyazi M, et al. | Cancer Epidemiol. 2012;36:384-90. |
| [資料5.4: 03RW2M] | SEER stat fact sheets: cervix uteri cancer | National Cancer Insititute, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. | Available from: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html |
| [資料5.4: 03RW2R] | Human papillomavirus genotypes in high- grade cervical lesions in the United States. | Hariri S, Unger ER, Powell SE, Bauer HM, Bennett NM, Bloch KC, et al. | J Infect Dis. 2012;206:1878-86. |
| [資料5.4: 03RW2T] | Cervical screening in Australia 2010-2011. | Australian government; Australian institute of health and welfare. | Australian institute of health and welfare, Cancer series number 76 |
| [資料5.4: 03RW2V] | United States of America; population by five-year age group and sex (thousands): medium variant. | Population Division of the Department of Economic and Social Affairs of the United Nations Secretariat. | Available from: http://esa.un.org/unpd/wpp/index.htm |
| [資料5.4: 03SXWJ] | Immunogenicity testing in human papillomavirus virus-like-particle vaccine trials. | Schiller JT, Lowy DR. | J Infect Dis. 2009;200:166-71. |
| [資料5.4: 03SXWK] | HPV-immune response to infection and vaccination. | Stanley M. | Infect Agent Caner. 2010;5(19):1-6. |
| [資料5.4: 03SXWL] | Evidence for a causal association for HPV in head and neck cancers. | Sudhoff HH, Schwarze HP, Winder D, Steinstraesser L, Görner M, Stanley M, et al. | Eur Arch Otorhinolaryngol 2011;268:1541-7. |


C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 03SXWW] | Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. | World Health Organization: Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 23 to 27 October 2006. | － |
| [資料5.4: 03SYQC] | In vitro generation and type-specific neutralization of a human papillomavirus type 16 virion pseudotype. | Roden RB, Greenstone HL, Kirnbauer R, Booy FP, Jessie J, Lowy DR, et al. | J Virol. 1996;70:5875-83. |
| [資料5.4: 03TCJN] | Autoimmune disorders and quadrivalent human papillomavirus vaccination of young female subjects. | Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Benichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. | J Intern Med. 2014; 275: 398-408 |
| [資料5.4: 03TCKG] | Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papillomavirus vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. | Arnheim-Dahlstrom L, Pasternak B, Svanstrom H, Sparen P, Hviid A. | BMJ. 2013; 347: f5906 doi: 10.1136/bmj f5906 (Published 9 October 2013) |
| [資料5.4: 03TTCX] | Methodology used to evaluate the number of new CIN2/3 cases occurring each year in the EMA territory (EU-27). January 2014. | Dominia-Felden G. | － |
| [資料5.4: 03TVTQ] | Vaccine impact in population (VIP) study for GARDISIL in four nordic countries; sixth annual report; study number V501-033-00. 13-Dec-2013. | Merck Epidemiology Department. | 社内資料 |
| [資料5.4: 03VQL2] | Comité consultatif mondial de laSécurité vaccinale, 11-12 décembre 2013 (Global Advisory Committee on vaccine safety, 11‑12 December 2013). | World Health Organization. | Wkly Epidemiol Rec 2014;89(7):53-60. |
| [資料5.4: 1] | Human papillomavirus and related diseases report, JAPAN. | ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre) 2014 | [Internet] Available from: http://www hpvcentre net. |
| [資料5.4: 2] | ICD-10 三桁分類別がん死亡（2012年）. | 厚生労働省大臣官房統計情報部「人口動態統計」. | 国立がんセンターがん対策情報センター、がん情報サービス [Internet] Available from: http://ganjoho.jp/data/professional/statistics/backnumber/2013/data01.pdf. |
| [資料5.4: 3] | HPV とその疾患. | 川名敬. | モダンメデイア、性感染症アップデート、2012; 58: 365-71. |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 4] | 子宮頸がん予防ワクチンに関するQ & A. | 厚生労働省健康局結核感染症課（平成25年4月）. | [Internet] Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansensho u28/qa_shikyukeigan_vaccine.html. |
| [資料5.4: 5] | A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. | Asato T, Maehama T, Nagai Y, Kanazawa K, Uezato H, Kariya K | J Infect Dis. 2004; 189: 1829-32. |
| [資料5.4: 6] | Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? | Miura S, Matsumoto K, Oki A, Satoh T, Tsunoda H, Yasugi T, et al. | Int J Cancer. 2006; 119: 2713-5. |
| [資料5.4: 7] | Human papillomavirus infections among Japanese women: age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. | Onuki M, Matsumoto K, Satoh T, Oki A, Okada S, Minaguchi T, et al. | Cancer Sci. 2009; 100: 1312-6. |
| [資料5.4: 8] | Human papillomavirus infection and the risk of cervical cancer in Japan. | Matsumoto K, Yoshikawa H. | J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39: 7-17. |
| [資料5.4: 9] | Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies. | Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. | E Infect Dis. 2007; 13:28-41. |
| [資料5.4: 10] | Mathematical models for predicting the epidemiologic and economic impact of vaccination against human papillomavirus infection and disease. | Dasbach EJ, Elbasha EH, Insinga RP. | Epidermiol Rev. 2006; 28: 88-100. |
| [資料5.4: 11] | The cost-effectiveness analysis of a quadrivalent human papillomavirus vaccine (6/11/16/18) for females in Japan. | Yamabe K, Singhal PK, Abe M, Dasbach EJ, Elbasha EH. | Value in health regional issues. 2013; 2: 92-7. |
| [資料5.4: 12] | Projecting the potential public health impact of a 9-valent HPV vaccine in Japan. | Weiss T, Pillsbury M, Abe M, Sato M, Yamabe K. | ISPOR 19th Annual International Meeting. 2014. |
| [資料5.4: 13] | Guideline on clinical evaluation of new vaccines. | － | EMEA/CHMP/VWP/164653/2005. |
| [資料5.4: 14] | V503治験進捗状況（被験者登録の再開）のお知らせ、2009年5月19日. | 萬有製薬株式会社、 臨床医薬研究所. | 社内資料 |
| [資料5.4: 15] | Quadrivalent human papillomavirus vaccine recombinant; Periodic safety update report (PSUR) | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4: 16] | A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. | Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. | N Engl J Med. 2015; 372:711-23 |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 17] | Package Insert - GARDASIL 9. | － | [Internet]. Available from: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm426445.htm |
| [資料5.4: 18] | Summary Basis for Regulatory Action - GARDASIL 9, December 9, 2014. | U.S.Food and Drug Administration. | [Internet]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM428239.pdf |
| [資料5.4: 19] | Clinical Review - GARDASIL 9. | U.S.Food and Drug Administration. | [Internet]. Available from: http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM429166.pdf |
| [資料5.4: 20] | Email Communication, November 5, 2014 - GARDASIL 9. | U.S.Food and Drug Administration. | [Internet]. Available from: http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm428659.htm |
| [資料5.4: 21] | US Prescribing Information (USPI) and supporting documents for Tables 3 and 9. | － | 社内資料 |
| [資料5.4: 22] | Summary of opinion (initial authorisation), Gardasil 9 human papillomavirus 9-valent vaccine (recombinant, adsorbed), 26 March 2015. | EUROPEAN MEDICINES AGENCY. | － |
| [資料5.4: 23] | 2013年6月14日　第2回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議事録. | 厚生労働省　健康局結核感染症課. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/stf/shingi/0000035703.html |
| [資料5.4: 24] | 「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）」（平成25年6月14日　健発0614第1号）　. | 厚生労働省健康局長. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/kankoku_h25_6_01.pdf |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4: 25] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状に係る追跡調査の実施について（協力依頼）」（平成26年10月31日　健感発1031第3号　薬食安発1031号第8号）. | 厚生労働省健康局結核感染症課長　厚生労働省医薬食品局安全対策課長. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansensho u28/dl/yobou141031-1.pdf |
| [資料5.4: 26] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る研修の実施について」（平成26年9月29日　健感発 0929第4号）. | 厚生労働省健康局結核感染症課長. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansensho u20/dl/yobou140929-2.pdf |
| [資料5.4: 27] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状の診療に係る協力医療機関の選定について」（平成26年9月29日　健感発0929第2号）. | 厚生労働省健康局結核感染症課長. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansensho u20/dl/yobou140929-1.pdf |
| [資料5.4: 28] | 「定期の予防接種等による副反応の報告等の取扱いについて」の一部改正について（平成26年9月26日　健発0926第1号　薬食発0926第7号）. | 厚生労働省健康局長　厚生労働省医薬食品局長. | [Internet]. Available from: http://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansensho u20/dl/yobou140926-6.pdf |
| [資料5.4: 29] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に生じた症状に係る追跡調査の実施について（協力依頼）」（平成26年10月31日　健感発1031第4号　薬食安発1031第9号）. | 厚生労働省健康局結核感染症課長　厚生労働省医薬食品局安全対策課長. | － |
| [資料5.4:1801] | WHO guidelines for treatment of cervical intraepithelial neolpasia 2-3 and adenocarcinoma in situ. | World Health Organization. | － |
| [資料5.4:1802] | Carcinoma of the cervix uteri. | Benedet JL, Odicino F, Maisonneuve P, et al. | Int J Gynaecol Obstet. 2003;83 Suppl 1:41-78. |
| [資料5.4:1803] | Guidelines to assure the quality, safety and efficacy of recombinant human papillomavirus virus-like particle vaccines. | World Health Organization. | － |
| [資料5.4:2501] | がんの統計　'18. | 公益財団法人 がん研究振興財団. | 国立がん研究センター、がん情報サービス [Internet] Available from: https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2018/cancer_statistics_2018_date_J.pdf |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| [資料5.4:2502] | Clinical study report: A Registry-based Study of Protocol V501-015 Subjects, and Recipients of GARDASIL™ (HPV Types 6, 11, 16, 18 Recombinant Vaccine) in Countries With Centralized Cervical Cancer Screening Infrastructures to Evaluate the Long-Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of GARDASIL™. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4:2503] | Clinical study report: A Long Term Immunogenicity, Safety, and Effectiveness Study of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6,11,16,18] Recombinant Vaccine) Among Adolescents Who Received GARDASIL™ at 9-18 Years of Age. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4:2504] | Clinical study report: Long Term Follow-up Study of Safety, Immunogenicity, and Effectiveness of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, 18] Recombinant Vaccine) in Mid-Adult Women−The FUTURE III (Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto Cervical Cancer) Study. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4:2508] | Clinical study report: An Open-Label Phase III Clinical Trial to Study the Immunogenicity and Tolerability of GARDASIL®9 (A Multivalent Human Papillomavirus [HPV] L1 Virus-Like Particle [VLP] Vaccine) in Adult Women (27 to 45 Year-Olds) compared to Young Adult Women (16 to 26 Year-Olds). | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4: 2509] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の予防接種後に症状が生じた方に対する相談・支援体制の充実について」（平成27年9月30日　健発 0930第7号　27文科ス第419号）. | 厚生労働省健康局長　文部科学省スポーツ・青少年局長. | [Internet]. Available from: https://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou150930-1.pdf |
| [資料5.4: 2510] | 「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業による健康被害の救済について（依頼）」（平成27年12月1日事務連絡）. | 厚生労働省健康局健康課. | [Internet]. Available from: https://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/dl/yobou151201-1.pdf |
| [資料5.4: 2511] | 「ヒトパピローマウイルス感染症の定期接種に関するリーフレットについて」（平成30年1月18日　事務連絡）. | 厚生労働省健康局健康課. | [Internet]. Available from: https://www mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansens |



C Confidential

| 添付資料番号 | 文書タイトル | 著者 | 掲載誌 |
|---|---|---|---|
| | | | hou28/dl/yobou180118-leaflet.pdf |
| [資料5.4: 2731] | Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. | de Martel C, Plummer M, Vignat J, et al. | Int J Cancer. 2017; 141: 664-70. |
| [資料5.4: 2732] | 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」（全国がん登録） 全国がん罹患データ（2016年）. | 厚生労働省大臣官房統計情報部編. | 国立がん研究センター、がん情報サービス [Internet] Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index html |
| [資料5.4: 2733] | Clinical Study Report :A Long-Term Effectiveness, Immunogenicity, and Safety Study of GARDASIL™ (Human Papillomavirus [Types 6, 11, 16, and 18] Recombinant Vaccine) in Young Men. | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 社内資料 |
| [資料5.4: 2734] | Phase II studies to select the formulation of a multivalent HPV L1 virus-like particle (VLP) vaccine. | Luxembourg A, Brown D, Bouchard C, et al. | Hum Vaccin Immunother. 2015;11:1313-22. |
| [資料5.4: 2735] | A seamless Phase IIB/III adaptive outcome trial: design rationale and implementation challenges. | Chen YH, Gesser R, Luxembourg A. | Clin Trials. 2015;12:84-90. |
| [資料5.4: 2741] | Orthostatic intolerance and postural tachycardia syndrome as suspected adverse effects of vaccination against human papillomavirus. | Brinth LS, Pors K, Theibel AC, et al. | Vaccine. 2015; 33:2602-5. |
| [資料5.4: 2742] | Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. | Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, et al. | Vaccine. 2013; 31: 4961-7 |
| [資料5.4: 2743] | HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS – Reports after HPV vaccination consistent with what would be expected in this age group. | European Medicines Agency. | [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/hpv-vaccines-article-20-procedure-ema-confirms-evidence-does-not-support-they-cause-crps-pots_en.pdf |



C Confidential