

## 審議結果報告書

令和2年12月9日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ  
[一般名] 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン  
(酵母由来)  
[申請者名] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和2年2月12日

### [審議結果]

令和2年12月4日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は4年とされた。

### [承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告書

令和2年11月18日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ  
[一般名] 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）  
[申請者] MSD株式会社  
[申請年月日] 令和2年2月12日  
[剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型L1たん  
白質ウイルス様粒子をそれぞれ20、40、40及び20 µg/0.5 mL含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（4）新効能医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する「肛門癌（扁平上皮癌）及びその前駆病変（肛門上皮内腫瘍（AIN）1、2及び3）」、並びに男性における「尖圭コンジローマ」の予防に関する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

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

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

（取消線部削除、下線部追加）

[用法及び用量]

9歳以上の女性者に、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。

(取消線部削除、下線部修正)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和2年9月23日

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

## 申請品目

- [販売名] ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
- [一般名] 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
- [申請者] MSD株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月12日
- [剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ20、40、40及び20µg/0.5mL含有する注射剤
- [申請時の効能又は効果] ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防
- ・ 子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2及び3並びに上皮内腺癌(AIS))
  - ・ 外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3
  - ・ 肛門癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(肛門上皮内腫瘍(AIN)1、2及び3)
  - ・ 尖圭コンジローマ

(下線部追加)

[申請時の用法及び用量] 9歳以上の女性者に、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。

(取消線部削除、下線部修正)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	3
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	4
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	4
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	30

[略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

尖圭コンジローマは、肛門性器周辺部に発症する乳頭状、鶏冠状又はカリフラワー状の疣贅である。尖圭コンジローマの主要な原因は HPV による感染であるとされ、低リスク型の HPV 6 及び 11 型が多く検出されている (Clin Infect Dis 2008; 47: 610-5)。本邦における 2018 年の尖圭コンジローマの報告数は、総数 5,609 例、男性 3,584 例、女性 2,025 例であり、罹患年齢のピークは、男性が 25～29 歳、女性が 20～24 歳であった (感染症発生動向調査)。

肛門癌は、10 万人あたり 1 人に発生する稀な癌であり、肛門癌の主要な原因は HPV による感染であるとされている (Crit Rev Oncol Hematol 2019; 135: 115-27)。2012 年には全世界で約 40,000 人が肛門癌に罹患し、そのうち約 35,000 人に HPV の感染が認められたことが報告されている (Int J Cancer 2017; 141: 664-70)。また、メタアナリシスの結果、肛門癌の 84.3%に HPV の DNA が検出され、HPV 16 型が最も多く 73.4%、次いで HPV 18 型が 5.2%であった (Int J Cancer 2009; 124: 1626-36)。なお、肛門癌における HPV DNA の検出率に男女間での有意差は認められず、男女ともに HPV 16 型が最も多く検出されている (Int J Cancer 2015; 136: 98-107)。本邦における肛門癌の粗罹患率は男性 0.9 万人/10 万人年及び女性 0.8 万人/10 万人年と報告されている。また、本邦における肛門癌による死亡者数は、2017 年には男女合わせて 441 人であり、すべての癌種による死亡の 0.1%であった (国立がん研究センターがん情報サービス、「がん登録・統計」)。

本剤は、4 種類の HPV 型 (6、11、16 及び 18 型) の L1 タンパク質 VLP を有効成分とし、アジュバントとして、アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (AAHS) を含んでいる。本邦では、2011 年 7 月に、9 歳以上の女性に対する「HPV 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (子宮頸部上皮内腫瘍 (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、膣上皮内腫瘍 (VaIN) 1、2 及び 3、並びに尖圭コンジローマ」を効能・効果として承認されている。申請者である MSD 株式会社は、2013 年より本邦における肛門癌及び男性に対する尖圭コンジローマの予防を目的とした開発を開始し、今般、国内外の試験成績等を踏まえて、男性及び女性の「肛門癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) 及びその前駆病変 (肛門上皮内腫瘍 (AIN) 1、2 及び 3)」及び男性の「尖圭コンジローマ」の効能・効果の追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。なお、海外において、2020 年 8 月現在、本剤は 131 の国又は地域で承認されており、そのうち男性に対する適応は 102 の国又は地域において承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の男性への適応追加にあたり、毒性試験として、生殖発生毒性試験（受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験が実施された。

### 5.1 生殖発生毒性試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、本剤投与による雄の受胎能に対する影響は認められなかった（表1）。

表1 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/回)	主な所見	無影響量 (mL/回)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	雄ラット (SD)	筋肉内	雄：交配前6週前、3週前、3日前（計3回投与）、又は交配前3日前（単回投与）	0 <sup>a)</sup> 、0.5	親動物一般状態、受胎能、精子数及び精子の運動性等、生殖能に対する影響なし	親動物（一般毒性、受胎能）：0.5	4.2.3.5.1.1

a) リン酸緩衝生理食塩液又はアルミニウムアジュバント（0.45 mg/mL 非晶質アルミニウムヒドロキシリン酸硫酸塩）

### 5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

該当する試験は実施されていない。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表2に示す5つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として2つの臨床試験成績が提出された。

表2 臨床試験の概略

資料区分	実施地域	試験名	相	対象被験者	登録例数	用法及び用量の概略	主な評価項目
評価	海外	020	III	16～26歳男性	本剤群：2,032例 プラセボ群：2,033例	本剤又はプラセボ0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	有効性、免疫原性 安全性
	国内	122	III	16～26歳男性	本剤群：562例 プラセボ群：562例	本剤又はプラセボ0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	有効性、免疫原性 安全性
	国内	200	III	9～15歳男性	本剤群：101例	本剤0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	免疫原性、安全性
	海外	020-21	III	020試験の被験者（年齢範囲16～30歳）	EVG群：936例 CVG群：867例	EVG群：接種なし CVG群：LTFU前に本剤0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	有効性、免疫原性 安全性
	海外	018-11	III	018試験の被験者（年齢範囲9～18歳）	EVG群：821例 CVG群：424例	EVG群：接種なし CVG群：LTFU前に本剤0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	有効性、免疫原性 安全性
参考	海外	016V1	III	10～15歳男性 10～15歳女性 16～23歳女性	本剤群：1,529例	本剤0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	免疫原性 安全性
	海外	018	III	9～15歳男性 9～15歳女性	本剤群：1,184例 プラセボ群：597例	本剤又はプラセボ0.5 mLを0、2、6カ月に筋肉内接種	免疫原性 安全性

a) EVG群は、020試験又は018試験（以下、「ベース試験」）において1回以上本剤を接種した被験者

b) CVG群は、ベース試験の期間中はプラセボが接種され、ベース試験期間終了後に本剤を接種した被験者

## 7.1 第Ⅲ相試験

### 7.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.2：020 試験、実施期間：2004年9月～2009年7月）

16～26歳の健康男性を対象に、AAHSを対照（プラセボ）とし、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、海外71施設で実施された。

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

本試験には、4,065例（本剤群2,032例、プラセボ群2,033例）が組み入れられ、治験期間中に1回以上の治験薬接種を受けた4,055例（本剤群2,025例、プラセボ群2,030例）のうち、追跡不能による83例、同意撤回による53例、転居による14例、非協力等による4例及び誤接種による6例<sup>1</sup>を除いた3,895例（本剤群1,945例、プラセボ群1,950例）が安全性解析対象集団とされた。

有効性の評価では、陰茎／陰茎亀頭、陰嚢及び会陰／肛門周囲の肛門外にあたる部位を「性器周辺部」とし、HPV6、11、16及び18型に関連した性器周辺部の尖圭コンジローマ、陰茎／肛門周囲／会陰部の上皮内腫瘍（PIN）及び陰茎／肛門周囲／会陰部の癌（以下、「性器周辺部病変」）に対する本剤の発症予防効果の検討を行った。また、MSMを対象として、本剤に含まれるHPV6、11、16及び18型に関連したAIN又は肛門癌（以下、「肛門疾患」）に対する発症予防効果の検討（以下、「MSMサブスタディ」）が行われた。本試験に組み入れられた4,065例（HM3,463例、MSM602例）のうち、表3のPPEの定義に基づく2,805例（本剤群1,397例、プラセボ群1,408例）が有効性の主要な解析対象集団とされた。MSM602例（本剤群301例、プラセボ群301例）のうち、表3のPPEの定義に基づく402例（本剤群194例、プラセボ群208例）が、MSMサブスタディの主要な解析対象集団とされた。

また、免疫原性について、表3のPPIの定義に基づく2,202～2,380例（HPV型ごとに例数は異なる）が、免疫原性の主要な解析集団とされた。

表3 解析対象集団の定義の要約

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

a) 競合的LUMINEXイムノアッセイ（cLIA）によるHPV6、11、16及び18型に対する抗HPV cLIA血清抗体価がそれぞれ20、16、20及び24 milli merck units/mL以上の被験者

b) 治験薬3回目接種後14～72日以内に採取されたスワブ検体でPCR検査が実施された

本試験の有効性の主要評価項目は、HPV6、11、16及び18型HPV型に関連した性器周辺部病変の発生率とされ、疾患イベントの発生例数が34例に到達した時点（データカットオフ日：2008年8月29日）において評価が行われた。本剤群及びプラセボ群の疾患イベントの発生例数は、それぞれ3例及び31例、発症予防効果の両側95%CIの下限值は、事前に設定された評価基準（20%）を上回り、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表4）。

<sup>1</sup> 6例において本剤とプラセボの接種が混在したため、安全性解析対象集団から除外された。当該6例のうち4例で非重篤な有害事象が発現したが、すべて軽度及び中等度であり、転帰はいずれも回復であった。



表4 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変の疾患イベントに対する発症予防効果 (PPE)

本剤群			プラセボ群			発症予防効果 (%) <sup>b)</sup> [両側 95%CI]
N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	
1,397	3	0.1	1,408	31	1.1	90.4 [69.2, 98.1]

N: 解析に必要な検査結果が得られた例数、n: 疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベントの発生例数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((本剤群の発生率 (人年)) / (プラセボ群の発生率 (人年)))) × 100

また、MSM サブスタディでは、治験終了時（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）に HPV 6、11、16 及び 18 型 HPV 型に関連した肛門疾患イベントに対する発症予防効果の評価が行われた（表 5）。なお、MSM サブスタディでは、肛門疾患のイベントの発生例数が 17 例以上となった場合に肛門疾患イベントに対する発症予防効果の評価を実施することとしていたが、性器周辺部病変の疾患イベントに関する主要解析のデータカットオフ日（2008 年 8 月 29 日）での肛門疾患イベントの発生例数は 17 例未満であったため、治験実施医療機関及び被験者に対する盲検性を維持した上で、本試験を継続した。本試験終了時には肛門疾患イベントの発生例数が 29 例となり、肛門疾患イベントに対する発症予防効果の評価した。

表5 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門疾患イベントに対する発症予防効果 (PPE)

本剤群			プラセボ群			発症予防効果 (%) <sup>b)</sup> [両側 95.1%CI]
N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	
194	5	1.3	208	24	5.8	77.5 [39.6, 93.3]

N: 解析に必要な検査結果が得られた例数、n: 疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベントの発生例数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((本剤群の発生率 (人年)) / (プラセボ群の発生率 (人年)))) × 100

主要評価項目の解析時にデータを要約したことに伴い、両側 95.1%CI とした (Haybittle-Peto 法)。

安全性の評価では、本剤群及びプラセボ群について、治験薬 1 回目接種日から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）までの期間を観察期間として、有害事象<sup>2)</sup>が収集された。ただし、治験薬 3 回目接種 15 日後から追跡終了時点までの期間は、死亡及び重篤な副反応<sup>3)</sup>について収集された。

治験薬各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象、治験薬各回接種 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象のうち、いずれかの群で 5% 以上に認められた有害事象及びその副反応を表 6 に示す。

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

		本剤群 (N=1,945)				プラセボ群 (N=1,950)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	1,113	57.2	1,113	57.2	991	50.8	991	50.8
	注射部位腫脹	219	11.3	219	11.3	187	9.6	187	9.6
	注射部位紅斑	304	15.6	304	15.6	275	14.1	275	14.1
注射部位以外	頭痛	179	9.2	107	5.5	207	10.6	119	6.1
	発熱 <sup>a)</sup>	120	6.2	93	4.8	125	6.4	98	5.0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 37.8°C以上 (口腔内体温)

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

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

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 15 日後までの期間において、死亡例は本剤群及びプラセボ群で認められなかった。重篤な有害事象は、6 例 7 件（本剤群 5 例 6 件、プラセボ群 1 例 1 件）報告され、本剤群の 5 例 6 件（虫垂炎、非心臓性胸痛、蜂巣炎及び過敏症各 1 例、並びに痙攣及び水痘 1 例）及びプラセボ群の 1 例 1 件（挫傷）は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治験中止に至った有害事象は、6 例 16 件（本剤群 2 例 7 件、プラセボ群 4 例 9 件）に認められた。このうち、本剤群の 2 例 7 件（頭痛、倦怠感、筋肉痛、発熱、嘔吐及び悪心 1 例、並びに悪心 1 例）、プラセボ群の 3 例 8 件（浮動性めまい、呼吸困難、頭痛、疼痛、発熱及び蕁麻疹 1 例、ウイルス感染 1 例、並びに全身性そう痒症各 1 例）は、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であった。プラセボ群の 1 例 1 件（発疹）は、治験薬との因果関係が否定された。

治験薬 3 回目接種 15 日後から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）までの期間において、死亡は、本剤群 3 例（頸椎骨折及び交通事故 1 例、銃創及び外傷性頭蓋内出血 1 例、外傷性脳損傷及び心停止 1 例）、プラセボ群 10 例（銃創及び心臓内出血 1 例、銃創及び頭部損傷 1 例、銃創 1 例、自殺既遂 2 例、偶発的過量投与、多剤の過量投与、心筋虚血、交通事故、化学物質中毒各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な副反応は、本剤群及びプラセボ群ともに認められなかった。

#### 7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.4：122 試験、実施期間：2013 年 6 月～2017 年 8 月）

16～26 歳の健康男性を対象（目標被験者数：MSM 及び HM を合わせて 1,100 例、そのうち MSM が約 10%、本剤群・プラセボ群各群 550 例）に、プラセボを対照として、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検並行群間比較試験が、国内 24 施設で実施された。

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

本試験には、1,124 例（本剤群 562 例、プラセボ群 562 例：各群 MSM 60 例及び HM 502 例）が組み入れられ、治験期間中に 1 回以上の治験薬接種を受けた 1,123 例（本剤群 561 例、プラセボ群 562 例）のうち、追跡不能による 10 例を除いた 1,113 例（本剤群 554 例、プラセボ群 559 例）が安全性解析対象集団とされた。また、表 3 の PPE の定義に基づく 988 例（本剤群 494 例、プラセボ群 494 例）又は表 3 の PPI の定義に基づく 930～966 例（HPV 型ごとに例数は異なる）が、有効性の主要な解析対象集団又は免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

本試験の有効性の検討に係る主要評価項目は、治験薬 3 回接種終了後の本剤に含まれる HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門性器部（性器周辺部及び肛門内）の持続感染（6 カ月以上）の発生率とされ、治験終了時（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）までの期間において検討が行われた。また、肛門性器部の持続感染のイベントの発生例数が 11 例以上に到達した時点（データカットオフ日：2016 年 7 月 11 日）において、中間解析が実施された。本剤群及びプラセボ群の疾患イベントの発生例数は、それぞれ 2 例及び 12 例であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 7）。

表7 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門性器部の持続感染（6 カ月以上）の発生率（PPE）（中間解析時）

本剤群			プラセボ群			予防効果 (%) <sup>b)</sup> [両側 95%CI]	p 値 (片側) <sup>c)</sup>
N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)		
494	2	0.3	494	12	1.6	83.3 [24.9, 98.2]	0.007

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベントの発生例数

b) 予防効果 (%) = (1 - ((本剤群の発生率 (人年)) / (プラセボ群の発生率 (人年)))) × 100

c) 二項分布に基づく正確な検定。中間解析時の有意水準は、Hwang, Shin and DeCani の方法により片側 0.0113 とされた。

安全性の評価では、本剤群及びプラセボ群について、治験薬 1 回目接種日から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）までの期間を観察期間として、有害事象が収集された。ただし、治験薬 3 回目接種 15 日後から追跡終了時点までの期間は、死亡、重篤な副反応及び治験の中止に至った有害事象について観察された。

治験薬各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象及び治験薬各回接種後 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象のうち、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及びその副反応を表 8 に示す。

表 8 いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象及び副反応（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=554)				プラセボ群 (N=559)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	304	54.9	303	54.7	271	48.5	271	48.5
	注射部位紅斑	136	24.5	136	24.5	121	21.6	121	21.6
	注射部位腫脹	118	21.3	118	21.3	81	14.5	81	14.5
	注射部位そう痒感	6	1.1	6	1.1	4	0.7	4	0.7
注射部位 以外	発熱 <sup>a)</sup>	19	3.4	8	1.4	22	3.9	9	1.6
	鼻咽頭炎	16	2.9	1	0.2	21	3.8	0	0.0
	頭痛	9	1.6	2	0.4	14	2.5	7	1.3

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 37.5°C以上（口腔内体温）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 15 日後までの期間において、死亡例及び重篤な有害事象は本剤群及びプラセボ群で認められなかった。治験中止に至った有害事象は、プラセボ群 3 例 3 件に認められ（気管支痙攣、気管支炎及び注射部位びらん）、いずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、3 例 3 件の転帰は、いずれも回復であった。

治験薬 3 回目接種 15 日後から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 36 カ月後）までの期間において、死亡は、プラセボ群 1 例（自殺既遂）に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副反応は認められなかった。

### 7.1.3 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.2：200 試験、実施期間：2015 年 11 月～2018 年 8 月）

9～15 歳の健康男性を対象（目標被験者数：100 例）に、本剤の免疫原性及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が国内 4 施設で実施された。

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

組み入れられた 101 例のうち、同意撤回による 1 例を除く 100 例に少なくとも 1 回本剤が接種され、100 例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の来院日が許容範囲外で

あった 1 例及び血清抗体陽性例 0～1 例（HPV 型ごとに除外する例数は異なる）を除いた 98～99 例が PPI とされ、PPI が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

本試験の免疫原性の検討に係る主要評価項目は、治験薬 3 回目接種 1 カ月後の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率（HPV 6、11、16 及び 18 型に対する cLIA 法による血清抗体価が、それぞれのカットオフ値である 20、16、20 及び 24 mMU/mL 以上となった場合を反応陽性とする）とされた。結果を表 9 に示す。

表 9 治験薬 3 回目接種 1 カ月後の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率（PPI）

HPV 型	n/N (%)	[両側 95%CI]
6	93/98 (94.9)	[ 88.5, 98.3]
11	97/98 (99.0)	[ 94.4, 100]
16	98/99 (99.0)	[ 94.5, 100]
18	97/98 (99.0)	[ 94.4, 100]

N：解析に必要な検査結果が得られた例数  
n：血清抗体価が閾値未満から閾値以上となった被験者数

安全性の評価では、治験薬 1 回目接種日から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 30 カ月後）までの期間を観察期間として、有害事象が収集された。ただし、治験薬 3 回目接種 15 日後から追跡終了時点までの期間は、死亡及び重篤な副反応について収集された。

治験薬各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象及び治験薬各回接種後 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象のうち、5%以上に認められた有害事象及びその副反応を表 10 に示す。

表 10 5%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

		本剤群 (N=100)			
		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	57	57.0	57	57.0
	注射部位腫脹	34	34.0	34	34.0
	注射部位紅斑	31	31.0	31	31.0
注射部位 以外	ウイルス性上気道感染	9	9.0	0	0.0
	発熱 <sup>a)</sup>	6	6.0	3	3.0

N：解析対象例数、n：発現例数  
a) 37.5℃以上（口腔内体温）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 3 回目接種 15 日後までの期間において、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

また、治験薬 3 回目接種 15 日後から試験終了時点（治験薬 1 回目接種 30 カ月後）までの期間においても、死亡及び重篤な副反応は認められなかった。

#### 7.1.4 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.3：020-21 試験、実施期間：2010 年 8 月～2017 年 4 月）

本試験は、020 試験（試験期間：治験薬 1 回目接種日から 36 カ月後まで）において本剤又はプラセボを接種した被験者を対象とする長期フォローアップ試験である。020 試験における治験薬 1 回目接種日の 48 カ月後から 120 カ月後までを本試験期間とし、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を、020 試験から継続して検討することを目的とした非盲検試験が、海外 46 施設で実施された。

020 試験において本剤を接種した群を EVG 群、プラセボを接種した群を CVG 群とし、020 試験終了時点から本試験開始までの期間（治験薬 1 回目接種 36 カ月後から 48 カ月後まで）は、すべての被験者が本剤 3 回接種を終えるための追加の接種期間とした。用法・用量は、EVG 群のうち 020 試験で本剤の 3 回接種を完了していない被験者に対して本剤 0.5 mL を 1 回又は 2 回筋肉内接種すること、並びに CVG 群に対して本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月の計 3 回筋肉内接種することとされた。

本剤の有効性及び免疫原性は EVG 群において、安全性は EVG 群及び CVG 群において検討され、EVG 群では、020 試験の本剤 1 回目接種日から本試験終了時点までの約 10 年間に観察期間とし、CVG 群では、本剤 1 回目接種日から本試験終了時点までの約 7 年間に観察期間とした。

本試験に組み入れられた 1,803 例（EVG 群 936 例、CVG 群 867 例）全例に対し、試験開始時点（治験薬 1 回目接種 48 カ月後）までに少なくとも 1 回本剤が接種され、全例が本試験における安全性解析対象集団とされた。本試験開始までの期間（治験薬 1 回目接種 36 カ月後から 48 カ月後）における本剤接種については、日誌を使用した有害事象の収集を行っていないことから、本剤各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象、及び本剤各回接種後 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象は評価していない。また、CVG 群では、本剤 1 回目接種日から本剤 3 回目接種 15 日後までの期間における重篤な有害事象が収集された。

020 試験終了時点から本試験開始までの期間（治験薬 1 回目接種 36 カ月後から 48 カ月後まで）において、死亡例及び重篤な副反応は EVG 群及び CVG 群で認められなかった。また、CVG 群における本剤 1 回目接種日から本剤 3 回目接種 15 日後までの期間における重篤な有害事象は認められなかった。

本試験期間中（治験薬 1 回目接種 48 カ月後から 120 カ月後まで）において、死亡は、EVG 群 5 例（HIV 感染、神経腫及び代謝性アシドーシス 1 例、並びに銃創、くも膜下出血、肺炎、交通事故各 1 例）、CVG 群 2 例（爆風損傷、第 2 度熱傷、脳出血及び頭蓋脳損傷 1 例、並びに心筋梗塞 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な副反応は、EVG 群及び CVG 群ともに認められなかった。なお、本試験期間中は治験薬の投与を行っていないことから、治験薬の中止に至った有害事象に該当する事象は収集されていない。

#### 7.1.5 海外第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.2.4：018-11 試験、実施期間：2007 年 7 月～2015 年 6 月）

本試験は、9～15 歳の健康男性及び健康女性を対象に安全性を検討することを目的とした 018 試験（試験期間：治験薬 1 回目接種日から 30 カ月後まで）において、本剤又はプラセボを接種した被験者を対象とする長期フォローアップ試験である。018 試験における治験薬 1 回目接種日の 37 カ月後から 126 カ月後までを本試験期間とし、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を、018 試験から継続して検討することを目的とした非盲検試験が、海外 34 施設で実施された。

018 試験において本剤を接種した群を EVG 群、プラセボを接種した群を CVG 群とし、018 試験終了時点から本試験開始までの期間（治験薬 1 回目接種 30 カ月後から 37 カ月後まで）は、すべての被験者が本剤 3 回接種を終えるための追加の接種期間とした。用法・用量は、018 試験で本剤の 3 回接種を完了していない被験者に対して本剤 0.5 mL を 1 回又は 2 回筋肉内接種すること、並びに CVG 群に対して本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月の計 3 回（治験薬 1 回目接種 30 日後、32 日後及び 36 日後）筋肉内接種することとされた。

治験期間中に 1 回以上の本剤接種を受けた 1,661 例（EVG 群 1,179 例（女性 614 例、男性 565 例）、CVG 群 482 例（女性 262 例、男性 220 例））のうち、本試験開始時点（治験薬 1 回目接種 37 カ月後）

までの脱落 259 例、及び本試験に継続して参加することの同意が得られなかった 157 例を除く 1,245 例 (EVG 群 821 例、CVG 群 424 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。

EVG 群における安全性の検討では、018 試験における本剤 3 回接種後から本試験終了時点 (治験薬 1 回目接種 126 カ月後) までの約 10 年間に観察期間とし、CVG 群では、本試験開始前からの本剤 3 回接種後から本試験終了時点までの約 7.5 年間に観察期間として、死亡及び重篤な副反応が収集された。本試験開始までの期間 (治験薬 1 回目接種 30 カ月後から 37 カ月後まで) における本剤接種については、日誌を使用した有害事象の収集を行っていないことから、本剤各回接種 5 日後までに発現した注射部位の有害事象、及び本剤各回接種後 15 日後までに発現した注射部位以外の有害事象は評価していない。また、CVG 群では、本剤 1 回目接種日から本剤 3 回目接種 15 日後までの期間における重篤な有害事象が収集された。

018 試験終了時点から本試験開始までの期間 (治験薬 1 回目接種 30 カ月後から 37 カ月後まで) において、死亡例及び重篤な副反応は EVG 群及び CVG 群ともに認められなかった。また、CVG 群において、本剤 1 回目接種日から本剤 3 回目接種 15 日後までの期間における重篤な有害事象は認められなかった。本試験期間中 (治験薬 1 回目接種 37 カ月後から 126 カ月後まで) において、死亡は、EVG 群 1 例 (男性、交通事故) が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な副反応は、EVG 群 1 例 1 件、CVG 群 1 例 1 件に認められた。EVG 群 1 例 1 件 (女性、強直性間代性運動) は、治験薬との因果関係が否定された。CVG 群 1 例 1 件 (男性、第 7 脳神経麻痺) は、本剤 3 回目接種 131 日後 (018 試験終了時点から本試験開始までの期間) に発現し、治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。なお、本試験期間中は治験薬の投与を行っていないことから、治験薬の中止に至った有害事象に該当する事象は収集されていない。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下の旨を説明している。

男性における尖圭コンジローマ及び肛門癌に対する本剤の発症予防効果を検討するため、16~26 歳の男性を対象として、海外 020 試験を実施した。020 試験では、4 種 HPV 型に関連した性器周辺部病変の複合発生率を主要評価項目とした。また、肛門癌について、一般集団での発生率は低いことから、肛門疾患及び HPV 持続感染の発生率が比較的高い集団において、適切な試験期間内に有効性が検討できるよう考慮した。すなわち、肛門疾患の発症予防効果を最も効果的に評価するために、HPV 感染及び肛門癌発症のリスク因子である肛門性交をする MSM (J Infect Dis 2018; 217: 953-63、Clin Infect Dis 2012; 54: 1026-34 等) を対象とした MSM サブスタディで、4 種 HPV 型に関連する尖圭コンジローマを含む AIN 又は肛門癌の発生を評価した。頻度は低いものの、HM においても HPV 感染及び肛門癌が認められていること、並びに MSM での AIN 及び肛門癌の病理的な発生過程が HM と異なることを示すエビデンスは報告されていないことから、MSM サブスタディで得られた有効性成績は、HM と MSM を含むすべての男性集団に適用できると考える。

国内における尖圭コンジローマに対する本剤の開発について、尖圭コンジローマの発症予防効果を検証する試験は、必要な被験者数の観点から実施困難と考えた。

国内における肛門疾患に対する本剤の開発について、HPV 感染から癌発症まで時間を要すること、臨床試験においては癌発生まで放置することはなく肛門癌の発生率自体を評価することは通常できないことから、AIN の発生率を有効性評価項目とすることを検討した。しかしながら、必要な被験者数の確保

が困難であること、国内では high resolution anoscopy が一般臨床で普及していないことから、AIN に対する予防効果を直接検証する試験を実施することは困難と考えた。

海外臨床試験（020 試験）では、本剤に含まれる 4 種 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染、尖圭コンジローマ、及びすべてのグレードの AIN に対する予防効果が確認された。また、4 種 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染及び肛門内持続感染が、それぞれ 4 種 HPV 型に関連した尖圭コンジローマ及び AIN 発症の有用な predictor であることが示された。HPV の持続感染と尖圭コンジローマの関連性を支持する報告が複数なされ（J Infect Dis 2009; 199: 805-14、Eur Urol. 2016; 69: 166-73 等）、WHO の IARC Working Group Report では、HPV 関連疾患に対する予防効果の評価において、一定の条件下で 6 カ月以上の HPV の持続感染は適切な評価項目であると記載されている（IARC Working Report Volume7, 2014）。

以上を踏まえ、国内 122 試験では、4 種 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染に対する予防効果を HM と MSM を含む男性集団で確認した。122 試験と 020 試験（MSM サブスタディを含む）は同様の試験デザイン及び試験対象集団となるよう設定し、肛門性器部の持続感染に対する予防効果が国内外で同程度であることが確認されれば、020 試験（MSM サブスタディを含む）で確認された性器周辺部病変（尖圭コンジローマ）及び肛門疾患（すべてのグレードの AIN）に対する本剤の予防効果を日本人男性に利用可能と考えた。なお、020 試験は HM も組み入れたが、海外では HM の被験者から肛門内の検体を採取することは困難であったため、HM では肛門内持続感染の評価は実施していない。

一方、本剤の主な接種対象と考えられる性行為開始前の若年男性について、一般的に HPV に感染しておらず、臨床試験期間中に疾患イベントが発生する可能性が低いこと、並びに性器周辺部及び肛門部の検体採取が倫理的に困難であることから、疾患イベントの発生例数の検討は行わなかった。9～15 歳の日本人男性を対象とした国内 200 試験において、本剤接種後の免疫原性及び安全性を確認した。

機構は、020 試験と 122 試験の成績から、以下の方針で本剤の有効性を評価することとした。

<男性における尖圭コンジローマに対する有効性の評価について>

- 020 試験において、4 種 HPV 型に関連した性器周辺部病変の複合発生率を主要評価項目としたことについて、各疾患の発症頻度を考慮すると、各疾患に対する本剤の発症予防効果をそれぞれ評価することが困難であることは理解できる。しかしながら、各疾患は部位、発症に至る要因・過程や発症頻度が異なることから、主要評価項目に加えて、主要評価の複合評価項目に含まれる疾患イベントごとの発生例数についても評価する。
- 国内における尖圭コンジローマの発症予防効果を検証する試験は、必要な被験者数の観点から実施困難との申請者の説明は理解できる。尖圭コンジローマは、HPV 感染による性感染症であり、HPV が細胞に感染してから 3 週～8 カ月の潜伏期間を経て、異常な細胞増殖の結果、乳頭状又は鶏冠状の疣贅が発症する疾患である（日本性感染症学会誌 性感染症 診断・治療ガイドライン 2016、J Clin Aesthet Dermatol 2012; 5: 25-36 等）ことを踏まえ、日本人男性における性器周辺部の尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果は、122 試験における主要評価項目（肛門性器部の 4 種 HPV 型の持続感染）に加えて、肛門内を含まない性器周辺部の持続感染についても評価する。また、性器周辺部の尖圭コンジローマの発生例数についても評価する。

＜肛門疾患に対する有効性の評価について＞

- 020 試験において、肛門癌及びその前駆病変の発症予防効果を検討するにあたり、肛門癌及びその前駆病変の発症頻度を考慮すると、肛門性交を行うために肛門癌及びその前駆病変の発症頻度がより高いと考えられる MSM を対象としたことは理解できる。また、MSM 以外の男性においても HPV 感染及び肛門癌が認められていること、MSM と MSM 以外の男性において、肛門管の解剖学的及び組織学的な相違はなく、HPV 感染から肛門癌が発症するまでの病理学的な発生過程が異なるエビデンスはなく、MSM における本剤の肛門疾患に対する有効性成績はすべての男性に適用できるとする申請者の説明も理解できる。したがって、男性における肛門疾患に対する本剤の発症予防効果は、020 試験の MSM サブスタディの結果をもとに評価する。
- 020 試験の MSM サブスタディの評価項目は、4 種 HPV 型に関連した肛門疾患（尖圭コンジローマを含む AIN 又は肛門癌）の発生とされていた。しかしながら、020 試験では、6 カ月間隔での来院が設定されており、肛門内に病変が検出された場合には主治医判断で各地域の治療ガイドラインに従うとされていた。高度 AIN は肛門癌の前駆病変であり、高度 AIN に対する治療により肛門癌の発生を予防できる可能性があると考えられる（NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Anal Carcinoma version 2.2020-May 6, 2020、以下「NCCN Guidelines Anal Carcinoma」）。定期的な検査により癌の前駆病変が検出された場合には、通常、癌の浸潤が起こるまで被験者が放置されることはなく治療介入が行われるため、肛門癌の発生を直接検出することはできない。したがって、020 試験における肛門癌の発症予防効果の評価にあたっては、前駆病変とされる AIN、特に高度の AIN の結果をもとに評価する。
- 申請者の説明のとおり、国内における肛門癌及びその前駆病変の発症頻度を踏まえると、国内で肛門疾患の発症予防効果を検討する試験の実施可能性が低いこと、及び HPV の肛門内持続感染は肛門癌発症と強い関連があるとされている（NCCN Guidelines Anal Carcinoma）ことから、国内 122 試験における主要評価項目を肛門内及び性器周辺部の 4 種 HPV 型の持続感染としたことは理解できる。ただし、日本人男性における肛門疾患の評価にあたっては、発症に至る解剖学及び病理学的機序を踏まえ、性器周辺部を含まない 4 種 HPV 型の肛門内持続感染についても評価する。

本剤の安全性については、日本人を対象に実施された 122 試験及び 200 試験を中心に、評価資料として提出された 3 つの海外臨床試験も含めて評価することとした。

## 7.R.2 有効性について

機構は、7.R.1 の項で述べた方針に基づき、申請者に本剤の有効性を説明するよう求めた。申請者は、以下の旨を説明している。

### (1) 男性における尖圭コンジローマに対する有効性について

海外 020 試験の主要評価項目として検討した 4 種 HPV 型に関連した性器周辺部病変の複合疾患イベント（性器周辺部の尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎／肛門周囲／会陰部の癌）の発生例数は、本剤群 3 例、プラセボ群 31 例であり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された（表 11）。また、疾患イベントの内訳は表 11 に示したとおりである。なお、尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果〔両側 95%CI〕は 89.4% [65.5, 97.9] であった。発症した疾患イベントは、プラセボ群 3 例の PIN を除き、尖圭コンジローマであった。したがって、主要評価項目に設定した複合疾患イベントのうち、本剤の発



症予防効果は尖圭コンジローマのみに対して示されたと考える。なお、4種 HPV 型に関連した性器周辺部の持続感染に対する予防効果 [両側 95%CI] は、85.1% [75.7, 91.3] であった。

表 11 4種 HPV 型に関連した性器周辺部病変に対する発症予防効果 (020 試験、PPE)

	本剤群			プラセボ群			発症予防効果 (%) <sup>b)</sup> [両側 95%CI]
	N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	N	n	発生率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	
全体	1397	3	0.1	1408	31	1.1	90.4 [69.2, 98.1]
尖圭コンジローマ	1397	3	0.1	1408	28	1.0	89.4 [65.5, 97.9]
PIN1/2/3/性器周辺部の癌 <sup>c)</sup>	1397	0	0.0	1408	3	0.1	100 [-141.2, 100]
PIN1	1397	0	0.0	1408	2	0.1	100 [-431.1, 100]
PIN2/3/性器周辺部の癌	1397	0	0.0	1408	1	0.0	100 [-3788.2, 100]
PIN2/3	1397	0	0.0	1408	1	0.0	100 [-3788.2, 100]
性器周辺部の癌	1397	0	0.0	1408	0	0.0	-

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数

a) 観察人年あたりの疾患イベントの発生例数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((本剤群の発生率 (人年)) / (プラセボ群の発生率 (人年)))) × 100

c) 陰茎・肛門周囲・会陰部の癌

国内 122 試験の主要評価項目として検討した性器周辺部及び肛門内の 4 種 HPV 型に関連した持続感染について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された (表 7)。肛門内を含まない性器周辺部の持続感染に対する予防効果 [両側 95%CI] は、85.2% [50.0, 97.2] であった。副次評価項目である 4 種 HPV 型に関連した性器周辺部及び肛門内の持続感染、性器周辺部の尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎／肛門周囲／会陰の癌の複合イベントのうち、発生が認められたのは持続感染のみで、主要解析時点では、病変の発生はなかった。なお、治験終了時点ではプラセボ群に、尖圭コンジローマ 1 例及び PIN1 1 例が認められた。

4 種 HPV 型に関連した性器周辺部の持続感染について、020 試験及び 122 試験ともに同様の有効性が示され、122 試験終了時点の結果も 020 試験の結果に矛盾しないことから、020 試験における尖圭コンジローマの発症予防効果と同様に、日本人男性における尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果は期待できると考える。

なお、020 試験で本剤の接種を受けた被験者における有効性について初回接種後約 10 年間 (治験薬 1 回目接種日～治験薬 1 回目接種 120 カ月後) フォローアップした 020-21 試験で、PPE 解析集団における HPV 6 及び 11 型に関連した尖圭コンジローマの発生率は 4.3/10,000 人年であり、予防効果は初回接種後 10 年間持続した。

## (2) 肛門疾患に対する有効性について

海外 020 試験の MSM サブスタディにおける肛門疾患に対する本剤の発症予防効果 [両側 95.1%CI] は 77.5% [39.6, 93.3] であった。また、疾患イベントの内訳は表 12 に示したとおりである。なお、肛門癌の発生は両群ともに認められず、AIN2 以上に対する予防効果 [両側 95%CI] は 74.9% [8.8, 95.4] であった。AIN2/3 は肛門癌の前駆病変であると考えられることから、AIN2/3 における予防効果の結果は本剤接種後の肛門癌の発症を減らすことにつながると考える。したがって、本剤の 4 種 HPV 型に関連した肛門癌を含む肛門疾患に対する本剤の発症予防効果は期待できると考える。なお、4 種 HPV 型に関連した肛門内の持続感染について、予防効果 [両側 95%CI] は 94.9% [80.4, 99.4] であった。

表 12 4 種 HPV 型に関連した肛門疾患に対する発症予防効果 (020 試験 MSM サブスタディ、PPE)

	本剤群			プラセボ群			発症予防効果 (%) <sup>b)</sup> [両側 95%CI]
	N	n	発症率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	N	n	発症率 <sup>a)</sup> (/100 人年)	
AIN1	194	4	1.0	208	16	3.9	73.0 [16.3, 93.4]
尖圭コンジローマ	194	0	0.0	208	6	1.4	100 [8.2, 100]
尖圭コンジローマ以外	194	4	1.0	208	11	2.6	60.4 [-33.5, 90.8]
AIN2/3	194	3	0.8	208	13	3.1	74.9 [8.8, 95.4]
AIN2	194	2	0.5	208	9	2.2	75.8 [-16.9, 97.5]
AIN3	194	2	0.5	208	6	1.4	63.7 [-103.0, 96.4]
肛門癌	194	0	0.0	208	0	0.0	-

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

a) 観察年あたりの疾患イベントの発生例数

b) 発症予防効果 (%) = (1 - ((本剤群の発症率 (人年)) / (プラセボ群の発症率 (人年)))) × 100

国内 122 試験の主要評価項目として検討した性器周辺部及び肛門内の 4 種 HPV 型に関連した持続感染について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された (表 7)。また、4 種 HPV 型に関連した肛門内の持続感染について、予防効果 [両側 95%CI] は 100% [49.3, 100] であり、MSM 集団における予防効果 [両側 95%CI] は 100% [-105.9, 100]、HM 集団では 100% [13.4, 100] であった。

4 種 HPV 型に関連した肛門内の持続感染について、122 試験は 020 試験と同様に高い有効性が示されたことから、020 試験 MSM サブスタディで得られた 4 種 HPV 型に関連した肛門疾患に対する予防効果と同様、日本人男性においても肛門疾患に対する本剤の予防効果は期待できると考える。

なお、020 試験で本剤の接種を受けた被験者における有効性について初回接種後約 10 年間 (治験薬 1 回目接種日～治験薬 1 回目接種 120 カ月後) フォローアップした 020-21 試験で、MSM 集団の PPE 解析対象集団における 4 種 HPV 型に関連した肛門疾患について、フォローアップ期間 (020 試験終了時点から治験薬 1 回目接種 120 カ月後まで) における新たな発生は AIN1 1 例で、10 年間の発症率は 69.3/10,000 人年 (0.693/100 人年に相当) であり、予防効果は初回接種後 10 年間持続した。

機構は 020 試験及び 122 試験における有効性の結果について、以下のように考える。

- 海外 020 試験の結果、4 種 HPV 型に関連した複合疾患イベント (性器周辺部の尖圭コンジローマ、PIN、陰茎/肛門周囲/会陰部の癌) の発症予防効果について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示された。
- 海外 020 試験の上記複合疾患イベントは、プラセボ群における 3 例の PIN を除き、尖圭コンジローマであったことから、尖圭コンジローマ以外の発症頻度の低い疾患について、疾患ごとに本剤の発症予防効果が評価できる結果は得られていない。一方、男性における尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果は示された。
- 海外 020 試験の MSM サブスタディにおいて、4 種 HPV 型に関連した肛門の複合疾患イベント (AIN1/2/3 及び肛門癌) について、本剤の発症予防効果 [両側 95.1%CI] は 77.5% [39.6, 93.3] であった。
- 肛門の扁平上皮に由来する異形成であり、肛門癌へ移行するとされている AIN2/3 に対する本剤の発症予防効果 [両側 95%CI] は 74.9% [8.8, 95.4] であった。7.R.1 項でも述べたとおり、020 試験では試験結果から肛門癌の発症予防効果を評価することは不可能であるが、肛門癌の前駆病変とされる AIN2/3 に対する予防効果の結果から、4 種 HPV 型に関連した肛門癌に対する本剤の発症予防効果は期待できる。

- 日本人に対する有効性について、国内 122 試験の結果、性器周辺部及び肛門内の 4 種 HPV 型に関連した持続感染に対する予防効果について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が示され、性器周辺部の 4 種 HPV 型に関連した持続感染及び肛門内の 4 種 HPV 型に関連した持続感染について、それぞれ 020 試験と同様の結果であった。したがって、7.R.1 項に記載したとおり、性器周辺部の HPV 持続感染と尖圭コンジローマ、肛門部の HPV 持続感染と肛門疾患の関連性を踏まえると、日本人男性においても、尖圭コンジローマ及び肛門疾患に対する本剤の発症予防効果は期待できる。

以上から、本剤は、男性における 4 種 HPV 型に関連した尖圭コンジローマ、肛門癌及びその前駆病変について、発症予防効果が期待できるものと判断した。

以上の機構の判断については、7.R.5 項における判断と合わせて、専門協議において議論したい。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨を説明している。

#### 7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

##### 7.R.3.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

国内 122 試験の安全性解析対象集団において、本剤群及びプラセボ群で認められた有害事象の発現割合を比較した（表 8）。注射部位の有害事象はプラセボ群と比較して本剤群でやや高かったが、注射部位以外の有害事象は両群で同程度であった。

表 8 に示された有害事象及び副反応について、重度の発現割合を表 13 に示す。本剤群、プラセボ群のいずれにおいても、重度の有害事象及び副反応の発現割合は低かった。これらの重度の有害事象は、いずれも回復した。

表 13 表 8 の有害事象及び副反応の重度<sup>a)</sup>の発現割合  
(122 試験の安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=554)				プラセボ群 (N=559)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	1	0.2	1	0.2	0	0	0	0
	注射部位腫脹	0	0	0	0	0	0	0	0
	注射部位紅斑	1	0.1	0	0	3	0.3	0	0
	注射部位そう痒感	2	0.4	0	0	2	0.4	0	0
注射部位 以外	発熱	1	0.2	0	0	3	0.5	1	0.2
	鼻咽頭炎	0	0	0	0	2	0.4	0	0
	頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 重度の定義は以下のとおり

仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたした事象

注射部位腫脹、注射部位紅斑：長径>2 インチ

発熱：37.8℃以上（口腔内体温）

国内 200 試験の安全性解析対象集団において、表 10 に示された有害事象及び副反応について、重度の発現割合を表 14 に示す。重度の有害事象及び副反応の発現割合は低く、重度の有害事象は、いずれも回復した。

表 14 表 10 の有害事象及び副反応の重度<sup>a)</sup>の発現割合  
(200 試験の安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=100)			
		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	1	1	1	1
	注射部位腫脹	4	4	0	0
	注射部位紅斑	1	1	0	0
注射部位 以外	ウイルス性上気道感染	0	0	0	0
	発熱	0	0	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 重度の定義は以下のとおり

仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたした事象

注射部位腫脹、注射部位紅斑: 長径>2インチ

発熱: 37.8°C以上(口腔内体温)で

海外 020 試験の安全性解析対象集団において、本剤群及びプラセボ群で認められた有害事象の発現割合を比較した(表 6)。注射部位の有害事象はプラセボ群と比較して本剤群でやや高かったが、注射部位以外の有害事象は両群で同程度であった。

表 6 に示された有害事象及び副反応について、重度の発現割合を表 15 に示す。本剤群、プラセボ群のいずれにおいても、重度の有害事象及び副反応の発現割合は低かった。これらの重度の有害事象は、いずれも回復した。

表 15 表 6 の有害事象及び副反応の重度<sup>a)</sup>の発現割合  
(020 試験の安全性解析対象集団)

		本剤群 (N=1,945)				プラセボ群 (N=1,950)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位	注射部位疼痛	11	0.6	11	0.6	12	0.6	12	0.6
	注射部位腫脹	6	0.3	6	0.3	5	0.3	5	0.3
	注射部位紅斑	13	0.7	13	0.7	7	0.4	7	0.4
注射部位 以外	頭痛	12	0.6	5	0.3	7	0.4	4	0.2
	発熱	4	0.2	3	0.2	6	0.3	4	0.2

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 重度の定義は以下のとおり

仕事又は通常の活動が不可能な程度の障害をきたした事象

注射部位腫脹、注射部位紅斑: 長径>2インチ

発熱: 37.8°C以上(口腔内体温)で

### 7.R.3.1.2 重篤な有害事象・副反応

評価資料の国内 122 試験(16~26 歳男性)、国内 200 試験(9~15 歳男性)及び海外 020 試験(16~26 歳男性)において、男性被験者 2,686 例に本剤が接種された。そのうち、死亡は 020 試験で 3 例(頸椎骨折及び交通事故 1 例、銃創及び外傷性頭蓋内出血 1 例、外傷性脳損傷及び心停止 1 例)認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、020 試験で 5 例 6 件(虫垂炎、非心臓性胸痛、蜂巣炎及び過敏症各 1 例、並びに痙攣及び水痘 1 例)認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。本剤各回接種後 15 日後までに発現し治験薬の中止に至った有害事象は、2 例 7 件(頭痛、倦怠感、筋肉痛、発熱、嘔吐及び悪心 1 例、並びに悪心 1 例)であり、本剤との因果関係は否定されなかったが、いずれも重篤な事象はなく、転帰は回復であった。

また、本剤の臨床試験では長期フォローアップ試験(海外 020-21 試験(020 試験組入れ時 16~26 歳の男性)及び海外 018-11 試験(018 試験組み入れ時 9~15 歳の男性及び女性)において、本剤を 1 回以

上接種した 3,048 例が組み入れられた。そのうち、死亡は 020-21 試験で 7 例（EVG 群：銃創、くも膜下出血、肺炎及び交通事故各 1 例並びに HIV 感染、神経腫及び代謝性アシドーシス 1 例、CVG 群：心筋梗塞 1 例並びに爆風損傷、第 2 度熱傷、脳出血及び頭蓋脳損傷 1 例）、018-11 試験で 1 例（EVG 群男性、交通事故）認められたが、いずれも本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、018-11 試験で 1 例（CVG 群男性、第 7 脳神経麻痺）に発現し、本剤との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

### 7.R.3.1.3 注目すべき有害事象・副反応

機構は、本剤の現在の添付文書において注意喚起されている失神、過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等）、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎、欧州で注目すべき事象としてリスク評価が実施された起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群、並びに HPV ワクチン接種後の発生が報告されているいわゆる「多様な症状」の臨床試験における発現状況を説明するよう申請者に求め、申請者は以下の旨の説明をしている。

200 試験、122 試験、020 試験、016V1 試験及び 018 試験の男性被験者 6,434 例（本剤群 3,656 例、プラセボ群 2,778 例）における各事象に関連する MedDRA PT（表 16 及び表 17）に該当する重篤な有害事象（治験薬 3 回目接種 15 日後から追跡終了時点までは、死亡及び重篤な副反応を収集）及び投与中止に至った有害事象の臨床試験実施期間中の発現状況は以下のとおりであった。なお、「多様な症状」の定義付けにあたっては、厚生労働科学研究費補助金による全国疫学調査（厚生労働行政推進調査事業費補助金 新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業 子宮頸がんワクチンの有効性と安全性の評価に関する疫学研究 平成 28 年度 総括・分担研究報告書）（以下、「祖父江班研究」）及び名古屋市が行った調査（Papillomavirus Res. 2018; 5: 96-103）に記載された症状名に完全一致となる PT を選択し、完全一致する PT が存在しない場合には、下層語（Lowest Level Terms LLT）の情報を参照し、最も適した医学用語を選択した。

表 16 添付文書で注意喚起されている事象名の MedDRA PT 定義

事象名	PT (MedDRA/J 23.01)
失神	失神、転倒
過敏症反応（アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等）	1 型過敏症、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、アナフィラキシー様反応、アナフィラキシー様ショック、血管浮腫、気管支痙攣、蕁麻疹
ギラン・バレー症候群	ギラン・バレー症候群、ミラー・フィッシャー症候群
血小板減少性紫斑病	血小板減少性紫斑病
急性散在性脳脊髄炎	急性散在性脳脊髄炎
起立性頻脈症候群	起立性頻脈症候群
複合性局所疼痛症候群	複合性局所疼痛症候群

表 17 「多様な症状」に関連する事象名の MedDRA PT 定義

症状名 <sup>1)</sup>	PT (MedDRA/J 23.01)
疼痛及び感覚（光・音・におい）の障害 関節痛及び他の部位の疼痛 <sup>2)</sup>	腹痛、下腹部痛、上腹部痛、投与部位関節痛、投与部位疼痛、増幅筋骨格痛症候群、適用部位関節痛、適用部位疼痛、腋窩痛、背部痛、骨痛、突出痛、乳房痛、中枢痛症候群、胸痛、慢性特発性疼痛症候群、複合性局所疼痛症候群、眼痛、顔面痛、側腹部痛、消化器痛、鼠径部痛、成長痛、炎症性疼痛、注射部位関節痛、注射部位疼痛、虚血性四肢痛、喉頭痛、靭帯痛、リンパ節痛、咬筋

頭痛	痛、粘膜疼痛、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋膜疼痛症候群、頸部痛、神経筋痛、非心臓性胸痛、食道痛、口腔内痛、口腔咽頭痛、疼痛、四肢痛、顎痛、皮膚疼痛、痛覚閾値低下、呼吸時疼痛、逆説疼痛、発作性激痛症、膝蓋大腿関節痛症候群、骨盤帯痛、骨盤痛、眼窩周囲痛、胸膜痛、肺痛、穿刺部位疼痛、神経根痛、脊椎痛、腱痛、ワクチン接種部位関節痛、ワクチン接種部位疼痛、内臓痛、頭痛、関節痛、尾骨痛、片頭痛、筋肉痛、神経痛、異痛症、夜間痛、軟骨痛、肋間筋肉痛、緊張性頭痛、三叉神経痛、血管性頭痛、線維筋痛
しびれ感	腹性片頭痛、肋間神経痛、頸動脈圧痛、発作後頭痛、群発頭痛、頸原性頭痛、後頭神経痛、労作性頭痛、雷鳴頭痛、慢性発作性片側頭痛、好酸球増加・筋痛症候群、片麻痺性片頭痛、前兆を伴う片頭痛、副鼻腔炎に伴う頭痛、眼筋麻痺性片頭痛、脳底動脈型片頭痛、網膜性片頭痛、前兆を伴わない片頭痛、片頭痛発作重積、前庭性片頭痛、新規発症持続性連日性頭痛
感覚鈍麻	頭痛
光に対する過敏	感覚鈍麻
音に対する過敏	羞明
においに対する過敏	聴覚過敏
自律神経症状等	嗅覚錯誤
倦怠感	倦怠感
疲労感	疲労
すぐ疲れる	運動耐性低下
失神	失神
視野の異常	視力障害
視力が急に低下した	一過性失明
めまい・立ちくらみ	浮動性めまい、体位性めまい
四肢の冷感	末梢冷感
冷汗	冷汗
手汗	多汗症
耳鳴り	耳鳴
嘔気／嘔吐	悪心、嘔吐
下痢	下痢
便秘	便秘
体温の異常（平熱より高い／平熱より低い）	体温異常、体温上昇、体温低下、発熱
睡眠障害（昼夜逆転を含む）	睡眠障害
異常に長く寝てしまう	身体疾患による睡眠障害・過眠症型、身体疾患による睡眠障害・不眠症型、身体疾患による睡眠障害・混合型
食欲低下、過食	食欲減退、過食
食欲の増減に見合わない体重の増減	体重異常、体重減少、体重増加、体重変動
皮膚が荒れてきた（湿疹、イボなど）	皮膚乾燥、湿疹、皮膚乳頭腫
過呼吸	過換気
月経異常	月経異常
認知機能障害	
記銘力の低下	記憶障害
集中力の低下	注意力障害
簡単な計算ができなくなった	知的能力障害
簡単な漢字が思い出せなくなった	知的能力障害
学習能力の低下	学習障害
運動障害	
身体が自分の意思に反して動く／振戦	ジスキネジア、振戦
けいれん	痙攣発作
歩行障害	歩行障害
杖や車いすが必要になった	歩行補助用具使用者、車椅子使用者
起立障害	起立障害
突然力が抜ける	無力症
手や足に力が入らない	筋力低下
握力の低下	握力低下
麻痺	麻痺
脱力発作	カタプレキシー

\*1：祖父江班研究では、これらの症状が3カ月以上持続し、就学・就労に影響がある症例が調査対象とされた

\*2：祖父江班研究では、腰痛／背部痛、腹痛、全身の痛み、その他の部位の痛みが対象とされた

過敏症反応について、重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象はプラセボ群で2例（気管支痙攣（軽度）1例及び蕁麻疹（中等度）1例）報告され、治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

失神、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎、起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群について、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

「多様な症状」について、表17に示したMedDRA PT定義に該当する事象のうち、1カ月以上持続するものを「多様な症状」に関連する事象と扱った。「多様な症状」に関連する重篤な有害事象はなかった。投与中止に至った有害事象は本剤群で1例（悪心（中等度））報告され、本剤との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

また、本剤の初回申請で用いた臨床試験（007試験、013試験、015試験、016試験、018試験、027試験及び028試験）の女性被験者20,947例の本剤群11,145例で認められた各事象に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、過敏反応に関連する気管支痙攣1例（重度）及び「多様な症状」に関連する注射部位疼痛1例（中等度）で、いずれも本剤との因果関係ありと判断された。投与中止に至った有害事象は、過敏反応に関連する蕁麻疹1例（重度）並びに「多様な症状」に関連する下痢、嘔吐及び悪心1例（同一症例で3件、いずれも中等度）で、過敏反応に関連する蕁麻疹は本剤との因果関係ありと判断され、「多様な症状」に関連する下痢、嘔吐及び悪心は本剤との因果関係なしと判断された。失神、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎、起立性頻脈症候群及び複合性局所疼痛症候群に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

なお、日本人男性及び日本人女性を対象とした臨床試験では、いずれも本剤群で各事象に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現はなかった。

以上より、本剤投与に関連した各事象に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象の発現例数は男女ともに少なく、発現状況が男女間で大きく異なる事象はないことから、今回新たに接種対象に加わる男性において、特段の安全性上の懸念はないと考える。

### 7.R.3.2 製造販売後の安全性情報について

最新のPSUR（調査単位期間：2019年6月1日～2020年5月31日）において、本剤の販売開始日である2006年6月1日から2020年5月31日までの期間に約 [REDACTED] ドーズの本剤が供給され、自発報告として、重篤な副反応65,889件、非重篤な副反応151,769件、重篤な非介入製造販売後臨床試験及び他の非自発的な報告として396件が報告された。重篤な副反応のうち、20件以上報告された事象は、貧血、免疫性血小板減少症、内出血発生の増加傾向、白血球減少症、リンパ節痛、リンパ節炎、リンパ節症、血小板減少症、狭心症、不整脈、徐脈、心障害、チアノーゼ、動悸、起立性頻脈症候群、洞性頻脈、頻脈、血管奇形、難聴、耳不快感、耳痛、聴覚過敏、聴力低下、耳鳴、回転性めまい、自己免疫性甲状腺炎、甲状腺機能低下症、失明、一過性失明、片側失明、複視、ドライアイ、眼の障害、眼運動障害、眼痛、眼部腫脹、眼瞼浮腫、注視麻痺、散瞳、眼充血、羞明、霧視、視力低下、視力障害、腹部不快感、腹部膨満、腹痛、下腹部痛、上腹部痛、セリアック病、潰瘍性大腸炎、便秘、クローン病、下痢、口内乾燥、消化不良、嚥下障害、胃炎、胃腸障害、胃食道逆流性疾患、血便排泄、胃排出不全、過敏性腸症候群、口唇腫脹、口腔内潰瘍形成、悪心、腭炎、口の錯感覚、舌腫脹、歯痛、嘔吐、有害事象、副作用、無力症、胸部不快感、胸痛、悪寒、慢性疲労症候群、状態悪化、泣き、死亡、活動性低下、不快感、運動耐性低下、顔面浮腫、疲労、異常感、冷感、熱感、体温変動感、歩行障害、歩行不能、全身健康状態悪化、異常高熱、炎症、インフルエンザ様疾患、注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位反応、

注射部位腫脹、倦怠感、浮腫、末梢性浮腫、疼痛、末梢腫脹、発熱、腫脹、顔面腫脹、温度変化不耐症、体温調節障害、圧痛、口渇、ワクチン接種部位疼痛、ワクチン接種部位腫脹、アナフィラキシー反応、アナフィラキシーショック、自己免疫障害、免疫応答低下、食物アレルギー、過敏症、免疫系障害、免疫不全症、虫垂炎、蜂巣炎、膀胱炎、脳炎、胃腸炎、带状疱疹、感染、易感染性亢進、伝染性単核症、インフルエンザ、ライム病、髄膜炎、脊髄炎、上咽頭炎、乳頭腫ウイルス感染、咽頭炎、肺炎、ウイルス感染後疲労症候群、腎盂腎炎、副鼻腔炎、扁桃炎、上気道感染、尿路感染、ウイルス感染、脳振盪、挫傷、転倒、頭部損傷、損傷、金属中毒、ワクチン接種合併症、予防接種の効果不良、血圧低下、体温変動、体温上昇、C-反応性蛋白増加、心拍数減少、心拍数増加、心拍数不整、ヒト乳頭腫ウイルス検査陽性、QOL 低下、体重減少、体重増加、異常体重減少、食欲減退、脱水、食物不耐性、グルテン過敏症、1 型糖尿病、ビタミン D 欠乏、関節痛、関節炎、関節障害、背部痛、骨痛、線維筋痛、単径部痛、関節硬直、関節腫脹、若年性特発性関節炎、四肢不快感、運動性低下、筋肉疲労、筋固縮、筋痙縮、筋緊張、筋攣縮、筋力低下、筋骨格系胸痛、筋骨格痛、筋骨格硬直、筋肉痛、筋炎、頸部痛、四肢痛、顎痛、多発性関節炎、関節リウマチ、脊椎痛、全身性エリテマトーデス、肛門性器疣贅、上皮内癌、子宮頸部癌、子宮頸部癌第 0 期、ホジキン病、悪性新生物、急性散在性脳脊髄炎、意識変容状態、健忘、失語症、反射消失、運動失調、自律神経失調、平衡障害、灼熱感、カタプレキシー、脳血管発作、間代、認知障害、昏睡、複合性局所疼痛症候群、協調運動異常、脱髄、意識レベルの低下、両麻痺、注意力障害、浮動性めまい、体位性めまい、異常感覚、構語障害、ジスキネジア、起立障害、脳症、てんかん、顔面麻痺、顔面不全麻痺、全身性強直性間代性発作、ギラン・バレー症候群、頭部不快感、頭痛、不全片麻痺、片麻痺、知覚過敏、過眠症、感覚鈍麻、運動低下、反射減弱、筋緊張低下、嗜眠、意識消失、記憶障害、精神的機能障害、片頭痛、前兆を伴う片頭痛、不全単麻痺、単麻痺、運動機能障害、運動障害、多発性硬化症、不随意性筋収縮、横断性脊髄炎、ミオクローヌス、ナルコレプシー、神経系障害、神経痛、神経学的症状、末梢性ニューロパチー、眼振、視神経炎、起立不耐性、錯感覚、麻痺、不全対麻痺、対麻痺、不全麻痺、嗅覚錯誤、部分発作、小発作てんかん、多発ニューロパチー、睡眠の質低下、失神寸前の状態、心因性発作、精神運動亢進、下肢静止不能症候群、痙攣発作、感覚障害、感覚消失、傾眠、会話障害、失神、緊張性頭痛、強直性間代性運動、強直性痙攣、振戦、刺激無反応、視野欠損、自然流産、骨盤位、胎児死亡、分娩過程合併症、早産児、異常行動、激越、不安、錯乱状態、転換性障害、抑うつ気分、うつ病、失見当識、摂食障害、情動障害、感情的苦悩、幻覚、幻聴、不眠症、故意の自傷行為、易刺激性、気力低下、精神障害、精神状態変化、気分動揺、悪夢、パニック発作、人格変化、精神病性障害、落ち着きのなさ、睡眠障害、社会逃避行動、身体症状症、凝視、ストレス、自殺念慮、自殺企図、チック、排尿困難、頻尿、尿失禁、尿閉、無月経、子宮頸部上皮異形成、月経困難症、月経過多、月経障害、不規則月経、卵巣嚢胞、骨盤痛、無呼吸、喘息、気管支痙攣、咳嗽、発声障害、呼吸困難、労作性呼吸困難、鼻出血、過換気、鼻閉、口腔咽頭痛、咽頭腫脹、肺塞栓症、呼吸停止、呼吸窮迫、呼吸不全、鼻漏、咽喉絞扼感、喘鳴、ざ瘡、脱毛症、血管浮腫、水疱、冷汗、アレルギー性皮膚炎、皮膚乾燥、湿疹、紅斑、ヘノッホ・シェーライン紫斑病、多汗症、寝汗、点状出血、光線過敏性反応、そう痒症、紫斑、発疹、紅斑性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、丘疹性皮疹、そう痒性皮疹、皮膚灼熱感、皮膚変色、皮膚障害、皮膚線条、蕁麻疹、寝たきり、障害者、就労能力障害者、日常活動における個人の自立の喪失、車椅子使用者、人工流産、帝王切開、子宮頸部円錐切除、集中治療、血管障害、循環虚脱、深部静脈血栓症、潮紅、血腫、出血、ほてり、高血圧、低血圧、起立性低血圧、蒼白、末梢冷感、末梢血管障害、レイノー現象、ショック、血栓症及び血管炎であった。



最新の PSUR の調査単位期間中に得られた情報を検討した結果、新たな臨床的に重要な情報は特定されていない。

国内の製造販売後の情報について、2012 年 5 月から実施した女性を対象とした使用成績調査は、2019 年 6 月 30 日時点で、累計 1,342 例の登録があり、1,295 例の調査票を収集した。安全性解析対象症例 1,273 例 (3,228 回接種) 中、有害事象は 293 例 (23%) に 537 件、副反応は 276 例 (22%) に 498 件認められた。20 件以上認められた副反応は、注射部位疼痛 231 件、注射部位腫脹 59 件、注射部位紅斑及び倦怠感各 32 件、注射部位そう痒感 31 件、注射部位不快感 25 件、並びに頭痛 20 件であった。承認時までに国内臨床試験で認められなかった副反応 (2 件以上) として、筋肉痛 5 件、疼痛 4 件、注射による四肢の運動低下 3 件及び不快感 2 件が収集された。これらはすべて非重篤であり、転帰は、疼痛 1 件が軽快、他はすべて回復であった。本調査の結果から、安全性及び有効性に関する新たな問題点は認められなかった。また、16~26 歳の日本人女性約 1,000 例を対象として、本剤初回接種後 4 年間における安全性及び本剤に含まれる HPV 型に関連した CIN2 以上の子宮頸部病変発生率を評価することを目的とした製造販売後臨床試験において、試験を開始した 2011 年 10 月から 2016 年 12 月の完了までに、特に問題となる事象は認められなかった。

以上、製造販売後に得られたデータを検討した結果、本剤のベネフィット・リスクバランスは引き続き良好であると考え、今後も本剤の安全性プロファイルのモニタリングを継続する。

機構は本剤の安全性について、以下のように考える。

122 試験、200 試験及び 020 試験の安全性解析対象集団において、本剤接種後に認められた重度の有害事象はいずれも回復が確認されており、重篤な副反応についても回復が確認されていること、また、注目すべき有害事象について、今回新たに接種対象に加わる男性において、既承認の接種対象である女性と比較して新たな懸念は認められていないことから、本剤は忍容可能であると判断した。なお、本剤の現在の添付文書において注意喚起されている失神、過敏症反応 (アナフィラキシー反応、アナフィラキシー様反応、気管支痙攣、蕁麻疹等)、ギラン・バレー症候群、血小板減少性紫斑病及び急性散在性脳脊髄炎については引き続き注意喚起を行う必要がある。

#### 7.R.4 効能又は効果及び臨床的位置付けについて

本剤の申請時の効能又は効果は以下のとおりであった。(下線部、今回追加)

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

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

申請者は、本剤の効能又は効果及び臨床的位置付けについて、以下の旨を説明している。

#### <男性の尖圭コンジローマについて>

尖圭コンジローマについて、020 試験の結果、4 種 HPV 型に関連した性器周辺部の発症に対する本剤の予防効果が認められたが、病変は、PIN 又は陰茎／肛門周囲／会陰部の癌は本剤群では発症がなく、プラセボ群 3 例で PIN が認められた以外は尖圭コンジローマであったことから、性器周辺部病変のうち尖圭コンジローマのみを適応症とすることが適切と考えた。また、122 試験の結果、4 種 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染に対する予防効果は 020 試験と同様であったことから、日本人男性においても本剤の尖圭コンジローマに対する予防効果は期待できると考えた。なお、尖圭コンジローマは女性において初回申請時に承認されているため、効能・効果における変更はない。

尖圭コンジローマは、主に HPV 6 又は 11 型に起因するウイルス性感染症であり、男性では陰茎の亀頭、冠状溝、包皮内外板、陰囊、肛門周囲、肛門内や尿道に発症する。国内の尖圭コンジローマの報告数は、感染症法に基づく感染症発生動向調査の定点報告によると、2018 年（平成 30 年度）は総数 5,609 例（男性 3,584 例、女性 2,025 例）であった。尖圭コンジローマの治療は、外科的治療と外用薬（イミキモド）が用いられるが、再発の頻度が高く、治療を繰り返すことによる精神的及び身体的負担は大きい（性感染症 診断・治療 ガイドライン 2016 日本性感染症学会誌 第 27 巻 第 1 号 Supplement）。また、広範囲に HPV 感染がある場合はコンドームを使用しても、HPV 感染を完全に予防することはできない。したがって、HPV ワクチンによって男女共に尖圭コンジローマの発症を未然に防ぐことは臨床的に意義があると考えられる。

#### <肛門疾患について>

肛門癌の開発においては、肛門癌の発症頻度の低さを考慮し、肛門の HPV 感染及び肛門疾患のリスクが著しく増加する MSM 集団を 020 試験のサブスタディとして組み入れ、肛門内の HPV 持続感染及び肛門疾患を有効性の評価項目とした。肛門癌及びその前駆病変（AIN）について、020 試験の MSM サブスタディにおいて、4 種 HPV 型に関連した AIN に対する本剤の予防効果が示唆された。肛門癌の発症は、原理上、臨床試験において確認することはできないが、AIN は肛門癌の扁平上皮癌の前駆病変であり、AIN の発生を抑えることで肛門癌の扁平上皮癌の発生を予防できると考えることから、効能・効果に AIN に加え、肛門癌の扁平上皮癌を設定することは適切と考える。MSM では肛門の HPV 感染リスクが高いものの、HM においても肛門の HPV 感染及び肛門癌が認められていること、並びに AIN 及び肛門癌に至るまでの病理学的な発生過程は MSM と HM で異なることを示すエビデンスはないことから、MSM 集団で検証された有効性は男性全般へ適用可能であると考えられる。また、122 試験の結果、日本人男性（MSM 及び HM）における 4 種 HPV 型に関連した肛門内の持続感染に対する予防効果は 020 試験と同様であったこと、肛門内の持続感染は、AIN 発生の predictor であることから、日本人男性においても本剤は肛門内の持続感染を予防することで、AIN さらに肛門癌の扁平上皮癌に対する予防効果は期待できると考える。

肛門癌の開発においては、女性を対象とした臨床試験は実施していない。しかしながら、以下の理由から、男性における有効性は女性にも適用可能であり、女性においても本剤の AIN 及び肛門癌に対する有効性は期待できると考える。

- ・ 肛門癌の罹患率や死亡率は男女で大きく変わらず、発症時期は男女とも 40 歳以上と同様であること

- ・ 肛門癌の発生には子宮頸癌と同様に HPV が関与しており、その他の肛門癌のリスク因子は主に行動に関連するものであり、性特異的なものではないこと
- ・ 肛門癌及び AIN2/3 における HPV の検出率に男女で有意な差は認められず、男女共に HPV 16 型が最も多いこと (Int J Cancer 2015; 136: 98-107、Int J Cancer 2009; 124: 2375-83 等)
- ・ HPV 感染から前駆病変を経て肛門癌に至る病理学的な発生過程や肛門疾患の病態は男女に相違は認められないと考えること
- ・ 海外で実施された本剤の製造販売後の思春期女性を対象とした臨床研究において、本剤未接種女性と比べて、本剤接種女性では、4 種 HPV 型の肛門内感染の頻度が有意に低いことが報告されていること (J Infect Dis 2016; 214: 1952-60)

また、肛門癌の組織型について、020 試験では、肛門癌の扁平上皮癌の前駆病変とされる AIN に対する本剤の予防効果が認められたことから、AIN を予防することで扁平上皮癌の予防が期待できると考えた。しかしながら、肛門癌には複数の組織型がある。米国では、肛門癌の約 80% が扁平上皮癌、約 10% が腺癌と報告されている (American Cancer Society 2004; 101: 270-80、Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 24: 1548-56 等)。一方、日本では主に腺癌と扁平上皮癌が報告されており、2005 年の報告では、直腸型腺癌の発生頻度が最も多く、続いて肛門腺癌及び扁平上皮癌が同じ頻度で報告されていた (日本大腸肛門病会誌 2005; 58: 415-21)。欧米と日本で組織型の割合が異なる理由は、2013 年の大腸癌取扱い規約の第 8 改訂まで、肛門癌は大腸癌に含まれると定義されており (大腸癌研究会 大腸癌取扱い規約第 8 版 改訂のポイント)、歯状線のさらに上部で発生する腺癌を、欧米では肛門癌ではなく直腸癌の下方進展として直腸癌に含めているのに対し、日本では直腸癌ではなく肛門癌の直腸型腺癌として肛門癌に分類されていた (臨床消化器内科 2013; 28: 1475-80) ことが考えられる。

以下の理由から、本剤は肛門癌の直腸型腺癌を除く腺癌に対しても有効性が期待できると考える。

- ・ 組織型別の HPV 感染率について、肛門癌の腺癌のデータは限られているものの、腺癌においても HPV 感染が報告され、扁平上皮癌と同様に肛門腺癌でも HPV 16 及び 18 型が検出されていること (Mod Pathol 1991; 4: 58-61、Br J Cancer 2018; 118: 1302-12 等)
- ・ 欧米で実施された試験において、結腸直腸型腺癌と肛門腺／移行帯型腺癌を区別した解析の結果、肛門腺／移行帯型腺癌では、HPV DNA 検出及び高リスク HPV 検出の代用マーカーである p16<sup>ink4</sup> 免疫反応性が 40% 以上に認められ、E2 及び E6 遺伝子の発現状況により転写活性 HPV 感染が認められた (Br J Cancer 2018; 118: 1302-12) ことから、肛門腺／移行帯に由来する肛門腺癌の約半数は HPV 感染に起因することが示唆されていること。なお、結腸直腸型腺癌では HPV DNA は認められなかった。
- ・ 腺癌の前駆病変は、肛門癌のスクリーニング方法が子宮頸癌のように確立していないこと及び一般に腺癌の発生率が低いこと等の理由により、現時点では十分に解明されておらず、腺癌の前駆病変を用いて予防効果を評価することは困難であること
- ・ 肛門と子宮頸部は、発生学的及び解剖学的に類似していること
- ・ 本剤は子宮頸部に発症する扁平上皮癌の前駆病変である子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) 2/3 に加え、腺癌の前駆病変である上皮内腺癌 (AIS) に対しても予防効果を示し、子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌) に対する効能を取得していること

なお、肛門癌の腺癌のうち、日本で高い罹患率を有する直腸型腺癌では HPV 感染がほとんど認められていないことから、本剤の適応症に直腸型腺癌を含めることは適切ではないと考える。

本剤の位置付けについて、肛門癌は世界的にみて 10 万人あたり 1 人に発生する稀な癌であるが、男女共に発生しており、その発生割合は年々上昇している (Human Papillomavirus and Related Diseases Report World 2019 ICO/IARC HPV Information Centre、Human Papillomavirus and Related Diseases Report Japan 2019 ICO/IARC HPV Information Centre 等)。国内では、国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」の地域がん登録全国合計によるがん罹患データ (2015 年) に基づくと、952 人 (男性 464 人、女性 488 人) が新たに肛門癌に罹患し、年齢調整した罹患率は男女とも 0.3 人/10 万人である。肛門癌の治療は、局所切除及び放射線・化学療法が標準的な治療として考えられている。外科的治療において肛門機能を温存できない場合は人工肛門造設の可能性があり、放射線・化学療法においても血液、胃腸及び皮膚関連の毒性や疼痛を伴うことから (Int J Radiation Oncol Biol Phys 2018; 101: 1202-11)、患者の負担は大きい。肛門癌は早期発見により高い治療効果が期待できるものの、国内外の肛門癌のスクリーニング方法は、子宮頸癌のように確立されていない。また、肛門癌は、症状が痔と類似していることや患者の羞恥心のために医療機関への受診が遅れること、医療機関を受診しても痔核と誤診されたまま経過することも多い。肛門癌のリスク因子は男女ともに HPV の関与が知られており、肛門癌の約 90% は子宮頸癌と同様に HPV 感染が契機となり、持続感染、前駆病変の状態を経て発症する (Critical Reviews in Oncology/Hematology 2019; 135:115-27、Obstet Gynecol Clin N Am 2009; 36: 187-200 等)。したがって、肛門癌のスクリーニング方法が確立していない現状では、HPV ワクチンを接種することで HPV 感染を予防することが肛門癌及びその前駆病変の予防に向けた現実的で有用な方法であると考えられる。また、海外では、肛門癌の約 8~9 割で HPV が検出され (Int J Cancer 2015; 136: 98-107、Int J Cancer 2009; 124: 1626-36 等)、型別では本剤に含まれる 16 型 (73.4%) が最も多く、次いで 18 型 (5.2%) と報告されており (Int J Cancer 2009; 124: 1626-36)、本邦でも検討例数は限られているものの、肛門管扁平上皮癌の 9 割以上において HPV 16 型が陽性であったと報告されている (通信医学 2004; 56: 273-5、Surg Today 2006; 36: 885-91)。肛門癌から最も検出される HPV 16 型及び次いで多く検出される 18 型を含む本剤を接種し、本剤に含まれる HPV 型の感染を防ぐことで、これらに起因する肛門癌及びその前駆病変を予防できるものと考えられる。

本剤は、4 種 HPV 型に起因する感染及び疾患を予防するワクチンであり、HPV 感染後の疾患発症を予防するものではないため、HPV に感染する前、つまり HPV 感染リスクが増大する前の思春期前から青年期の男女に接種する必要がある。HPV ワクチンの予防接種プログラムの主な対象年齢は国又は地域によって異なるが、一般に 9~14 歳の範囲とされている。HPV ワクチン接種の目的は男女問わず同様に、本剤接種の目的は、本剤に含まれる 4 種 HPV 型に起因する感染及び疾患から個人を守ることであり、したがって、女性と同様の年齢集団を男性でも接種対象とすることで、HPV 関連疾患から男性を直接予防することが期待される。また、男性を接種対象とすることで、これまで女性のみを対象とした予防接種戦略と比較し、HPV ワクチン予防接種による集団免疫効果を最大限にすることができる。さらに、オーストラリア、カナダ及び米国等においては、性別を問わない HPV ワクチン予防接種が国の予防接種プログラムに含まれているように、性別を問わない HPV ワクチン予防接種は、有効な予防接種戦略として認識されている。その結果、海外では 4 種 HPV 型に関連する疾患発症の減少が認められ (Lancet 2019; 394:

497-509) 広く公衆衛生に寄与している。現在、本邦における女性を対象とした HPV ワクチン接種率が 1%未満と低いことから、集団免疫を獲得する上で男性に対する本剤の接種は重要であると考えられる。

機構は、以下のように考える。

- 7.R.2 項の検討から、本剤は、男性における 4 種 HPV 型に関連した尖圭コンジローマ及び男性の肛門疾患 (AIN 及び肛門癌) に対する発症予防効果が期待できる。
- HPV 感染から AIN 発症を経て肛門癌発症に至る自然経過は、MSM と HM、男性と女性で差がないことから、本剤の 4 種 HPV 型に関連した肛門癌及び AIN に対する有効性は性的嗜好、性差に関係なく期待できる。したがって、本剤の肛門疾患の効能・効果を男性に限定する必要はない。
- 肛門癌の組織型について、臨床試験においては、肛門癌の発生はなく、扁平上皮癌の前駆病変とされる AIN の発生のみが確認された。扁平上皮癌では約 8~9 割で HPV が検出され、中でも HPV 16 型が最も多い (Cancer Epidemiol 2013; 37: 807-12、Int J Cancer 2015; 136: 98-107 等) 一方、腺癌に関する報告では HPV 感染は多くても約半数に止まっている (Mod Pathol 1991; 4: 58-61、Br J Cancer 2018; 118: 1302-12 等)。また、肛門の扁平上皮癌は、HPV 感染から持続感染、前駆病変を経て癌に至る病理学的過程が解明されてきている (Lancet Oncol 2012; 13: 487-500、NEJM 1997; 337: 1350-8 等)。一方、腺癌では未だ明らかになっていない。加えて、本剤の子宮頸部の腺癌に対する有効性から、肛門癌の腺癌における有効性を説明することには限界がある。したがって、本剤は前駆病変が AIN とされる肛門癌の扁平上皮癌に対する有効性は期待できるが、本剤の肛門癌の腺癌に対する有効性は不明であり、効能・効果に腺癌を含めることは適切ではない。なお、大腸癌取扱い規約第 9 版 (金原出版 2018 年 大腸癌研究会編) では、肛門管の癌のうち、扁平上皮癌にのみ HPV の関与が高頻度にみられ、肛門扁平上皮癌の発生に関わる HPV は主に HPV 16 型、HPV 18 型等の高リスク HPV 型のもので、子宮頸癌と同様である旨が記載されている。
- 直腸型腺癌について、申請者の説明のとおり、効能・効果に含めることは適切ではない。また、国内では、現在、肛門管の癌は大腸癌とは独立して取り扱われ、それに基づいて組織型が分類されているが (大腸癌取扱い規約第 9 版)、欧米とは異なり 2013 年の大腸癌取扱い規約の第 8 改訂まで、肛門は大腸に含まれると定義されていた。直腸型腺癌等の扁平上皮癌以外の組織型にも本剤の有効性が期待できるという誤解を招かないために、効能・効果に扁平上皮癌を明記することに加え、効能・効果に関連する注意において、扁平上皮癌以外の肛門癌には予防効果は確認されていない旨の注意喚起を行う必要がある。
- 子宮頸癌における注意喚起と同様に、本剤に含まれる 4 種 HPV 型以外の HPV 型による肛門癌 (扁平上皮癌) 及びその前駆病変に対する有効性は不明であることについて、効能・効果に関連する注意に記載する必要がある。
- 本剤の臨床的位置付けについて、現在、女性における尖圭コンジローマの予防には、本剤を含む HPV ワクチンが承認されているが、男性における適応はない。前述のとおり、尖圭コンジローマは男女ともに発症する疾患であり、性行為によって感染するため、女性のみへの予防では不十分であり、尖圭コンジローマの予防のためには、男性、特に HPV に感染する前の男性においても接種することが重要である。したがって、男性の尖圭コンジローマに対する発症予防効果が示された本剤を接種し、男女ともに尖圭コンジローマの発症を予防することは意義がある。また、肛門癌について、高リスク HPV 型である HPV 16 及び 18 型の持続感染との関連は特に強く、報告により数値は多少異なるが、肛門癌の 8~9 割が HPV 感染と関連があるとされ (NCCN Guidelines ver2. 2020 Anal

Carcinoma)、系統的レビューの結果、肛門癌患者における HPV 16 又は 18 型の感染率は 72%との報告 (Int J Cancer 2009; 124: 2375-83) もある。肛門癌の 50%は診断時に局所に限局しており、それらの患者では 5 年生存率は 80%と比較的高いが、診断時に所属リンパ節転移を認めた患者は全体の約 29%で 5 年生存率は 60%、診断時に遠隔転移を認めた患者は 12%で 5 年生存率は 30.5% (SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. 2010) と、診断時に進行した肛門癌では予後不良であり、外科的治療、放射線治療、化学療法等の治療にあたっては身体的、精神的負担が大きい。加えて、患者の QOL が大きく低下する人工肛門造設を余儀なくされる可能性もある。したがって、16 及び 18 型を含む 4 種 HPV 型に関する肛門内の HPV 持続感染及び AIN2/3 に対する予防効果が期待できる本剤を接種し、肛門内の 4 種 HPV 型の持続感染及び 4 種 HPV 型に関する AIN2/3 を予防することで、4 種 HPV 型に関する肛門癌の予防を行うことは臨床的に意義がある。接種が推奨される年齢については、申請者の説明のとおり、既承認効能・効果と同様に、HPV に感染する前に接種することが推奨される。

以上の検討に加え、肛門癌の squamous cell carcinoma は扁平上皮細胞癌ではなく、扁平上皮癌と表記される (大腸癌取り扱い規約第 9 版) ことから、「扁平上皮細胞癌」を「扁平上皮癌」とする記載整備を行った上で、本剤の効能又は効果、並びに効能又は効果に関連する注意は、以下のように設定することが適切と判断した。(下線部、今回追加)

#### 【効能又は効果】

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

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

#### 【効能又は効果に関連する注意】

- ・ HPV 6、11、16 及び 18 型以外の HPV 感染に起因する 子宮頸癌 (扁平上皮細胞癌及び腺癌)、肛門癌 (扁平上皮癌) 又はそれらの前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- ・ 扁平上皮癌以外の肛門癌に対する予防効果は確認されていない。
- ・ 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。
- ・ 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。
- ・ 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

以上の効能・効果及び効能・効果に関連する注意に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

### 7.R.5 用法及び用量について

申請者は、用法及び用量について、以下の旨を説明している。

日本を含むすべての国及び地域で本剤の用法・用量は0、2、6カ月に各0.5mLを計3回筋肉内注射により接種するスケジュールで承認されている。当該用法・用量により020試験及び122試験を実施した結果、本剤の尖圭コンジローマ並びにAIN及び肛門癌に対する有効性が確認され、安全性は忍容可能であった。なお、020-21試験及び018-11試験の結果、男性への本剤接種後10年にわたり安全性に大きな懸念はなかった。また、本剤のベネフィットを最大化するには、倫理的に検体採取が難しく有効性を直接評価できない性的初体験前のより年少の男性に接種することが重要であることから、9～15歳の日本人男性を対象に200試験を実施した。その結果、9～15歳の日本人男性での免疫原性は、122試験の16～26歳の日本人男性での免疫原性に比べて高いことが確認され、安全性は忍容可能であった。さらに、27～45歳の外国人男性を対象とした臨床試験（Vaccine 2015; 33: 5640-6）における免疫原性も020試験における16～26歳の男性と同様であったことから、27～45歳の男性に対する有効性も示唆された。46歳以上では臨床試験を実施していないが、16～45歳を対象とした複数の臨床試験において、本剤のHPV持続感染及びHPV関連疾患に対する予防効果に年齢の違いによる大きな差は認められないと考えることから、46歳以上に対して一律に本剤接種を推奨することは適切ではないが、46歳以上でHPVワクチンを必要とする人が利用できるようにすることは重要である。また、27～45歳の安全性について、9～45歳を対象とした臨床試験結果及び製造販売後の情報から年齢にかかわらず忍容性は良好であり、46歳以上でも同様の安全性プロファイルが期待される。

以上より、男性の尖圭コンジローマの予防並びに肛門癌及びその前駆病変の予防における用法・用量は、既承認の用法・用量と同様に、9歳以上の者に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射し、通常、2回目は初回接種の2カ月後、3回目は6カ月後に同様の用法で接種すると設定することが適切であると考えられる。なお、用法・用量に関連する注意において、既承認からの変更はない。

機構は、以下のように考える。

- 既承認の用法・用量と同じ用法・用量の設定で実施された海外020試験及び国内122試験において、7.R.2項のとおり有効性が確認され、7.R.3項のとおり安全性が確認されたことから、男性の尖圭コンジローマの予防並びに肛門癌及びその前駆病変の予防における用法・用量を既承認の用法・用量と同様に設定することは可能と考える。
- 接種対象年齢について、既承認の用法・用量は9歳以上の女性である。疾患に対する発症予防との関係が十分に確立されていない免疫原性の結果から020試験及び122試験の対象となっていない年齢層に対する有効性について議論することには限界はあるものの、7.R.4での検討のとおり既承認効能・効果と同様、HPVに感染前に接種することが推奨されること、7.R.3での検討のとおり、既承認の用法・用量と同じ用法・用量の設定で実施された国内200試験、海外018試験及びその延長試験である018-11試験並びに海外010-V1試験の結果、9～15歳の男性において、020試験及び122試験の対象である16～26歳と比較して安全性に特段の懸念はないことから、9歳以上と設定することは可能である。27歳以上について、年齢が高まるにつれHPV既感染者の増加が予想され、本剤の有効性がより低年齢の集団とは異なる可能性があることに留意する必要があるが、年齢に限らず被接種者の基礎疾患又は性的嗜好等の接種が推奨される背景も考慮する必要があることから、一律に一定の年齢までと年齢制限を設けることは適切ではないと考える。したがって、既承認効能・効果の

審査時の判断と同様に（ガードシル審査報告書）、本剤の対象年齢として26歳以下に限定する必要はなく、9歳以上とすることで差し支えないと考える。

- 女性については、7.R.4 で検討したとおり、肛門癌の効能・効果を男性に限定する必要がないと判断したこと、及び既承認の用法・用量については9歳以上の女性において使用経験が蓄積され、安全性プロファイルも明らかにされてきたことから、男性において肛門癌の予防に係る有効性が確認された用法・用量を女性の肛門癌の予防においても設定することは可能と考える。

以上の用法・用量に関する機構の判断については、専門協議において議論したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように説明している。

本剤を含む HPV ワクチンの接種後にいわゆる「多様な症状」を発現した症例が日本人女性において報告されていることから、日本人男性においても本剤接種と時間的に関連した「多様な症状」が報告される可能性があると考えられる。したがって、「多様な症状」を本剤の重要な不足情報として設定し、男性被接種者での製造販売後における「多様な症状」を含む有害事象の発現状況を把握することを目的として、本剤が接種された男性を対象とした使用成績調査（登録期間：2.5年、観察期間：1回目の本剤接種日から最終接種日の2カ月後まで）を実施する計画である。また、調査予定例数については、接種率の推定は困難であるものの、本剤の接種率に大きな影響を与えられ、HPV ワクチンの認知度に関する国内調査の結果、男性での認知度は女性の半分程度であったこと等を考慮すると、接種例数は極めて限られることから、登録期間に本剤の接種が確認できた可能な限りすべての男性を登録する計画であり、2.5年間で300例の登録を見込んでいる。

機構は、本剤と「多様な症状」の因果関係は不明であるものの、本邦における HPV ワクチン導入後の経過を踏まえると、本剤の製造販売後において「多様な症状」の情報を慎重に収集することに意義はあると考える。また、本申請において男性が新たな接種対象となることから、本剤を女性に接種することで得られた安全性プロファイルを男性において確認することについても意義はあると考える。製造販売後調査等の詳細については検討中であり、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断する。

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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4 : P122、CTD 5.3.5.2.2 : P200）に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1.4 : P122、CTD 5.3.5.2.2 : P200）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。



## 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果を以下のよ  
うに整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

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

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

（下線部追加）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## 審査報告 (2)

令和2年11月17日

### 申請品目

[販売名]	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ
[一般名]	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
[申請者]	MSD株式会社
[申請年月日]	令和2年2月12日

[略語等一覧]  
別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

#### 1.1 有効性及び効能又は効果について

審査報告(1)に示した、本剤は、男性における4種HPV型に関連した尖圭コンジローマ、並びに男性及び女性における4種HPV型に関連した肛門癌(扁平上皮癌)及びその前駆病変(肛門上皮内腫瘍(AIN)1、2及び3)に対する発症予防効果が期待できるとの機構の判断は、専門委員から支持された。専門委員から出された意見は、以下のとおりである。

- 直腸肛門部の腺癌とHPV感染との関連については、コンセンサスが得られていないことから、本剤の肛門癌に係る効能・効果に、腺癌の予防を含めることは適切ではない。したがって、予防効果が期待される肛門癌の組織型として「扁平上皮癌」を明記することは重要と考える。
- 組織型について、臨床現場では、現在「扁平上皮癌」という用語が一般的に使用されるため、肛門癌の組織型を申請時の「扁平上皮細胞癌」から「扁平上皮癌」に記載整備するのであれば、既承認の効能・効果である子宮頸癌の「扁平上皮細胞癌」についても同様に記載整備を行うのがよいと考える。
- MSM 集団には HIV 陽性者が多く、HIV 陽性者の肛門癌及びその前駆病変では、本剤に含まれない31、33、45、52、58型等の高リスクHPV型の検出率が高いことから、本剤に含まれる4種HPV型以外のHPV感染に起因する病変等の予防効果は確認されていない旨を、効能・効果に関連する注意において明記することは重要である。

機構は、肛門癌及び子宮頸癌に記載されている「扁平上皮細胞癌」の記載を、「扁平上皮癌」と記載整備するよう申請者に指示し、申請者は適切に対応した。

## 1.2 安全性について

審査報告(1)に示した、本剤は、既承認の9歳以上の女性と同様に男性に対しても忍容可能との機構の判断は、専門委員から支持された。

## 1.3 用法及び用量について

審査報告(1)に示した、本剤の用法及び用量についての機構の判断は、以下の専門委員からの意見により支持された。

- 男性の尖圭コンジローマの予防並びに肛門癌及びその前駆病変の予防における用法・用量を、既承認の用法・用量と同様に設定することに異論はない。
- 国内外で実施された臨床試験の成績から、本剤の用法・用量を9歳以上とすることに異論はない。なお、臨床現場では、20代から50代の性的嗜好に起因する尖圭コンジローマの男性患者を診療することが多い。年齢に限らず被接種者の基礎疾患又は性的嗜好等、接種が推奨される背景も考慮する必要がある。
- 肛門癌及びその前駆病変について、発症年齢、罹患率及び死亡率に大きな男女差はないこと、発症には男女ともHPVが関与し、HPV検出率には男女差なく、HPV16型が最も多いこと、その他のリスク因子は男女とも行動に関連すること、肛門癌に至る病理学的な発生過程や病態に大きな男女差は認められないことから、予防効果について、男性で有効であれば女性でも期待でき、肛門癌の予防に係る用法・用量を、男性に限定する必要はないと考える。

## 1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は、専門委員から支持された。専門委員から出された意見は、以下のとおりである。

- 使用成績調査について、「多様な症状」<sup>4</sup>に関する情報収集は重要と考える。また、予定例数(300例)は、社会情勢・接種状況等の変化を踏まえて柔軟に変更可能な設定とし、登録期間内(2.5年)は300例に達した場合にも登録を継続し、情報収集をすべきと考える。
- 使用成績調査においては、本申請の承認後に本剤が接種された男性を可能な限りすべて把握できるよう、方策を検討すべきと考える。
- 使用成績調査の結果について、可能な限り女性を対象とした使用成績調査の結果と比較することが望ましい。
- 追加のリスク最小化活動としての被接種者向け資材について、本剤接種により発症予防が期待される疾患は男女に関係なく複数あること、疾患や安全性に関する情報は性別に関係なく知っておくべき情報であり、性別を分けて情報提供する意義は乏しいことから、性別や疾患で分けない資材を用いて情報提供すべきと考える。

機構は、上記の議論を踏まえ、適切に対応するように申請者に求め、申請者は了解した。追加のリスク最小化活動としての被接種者向け資材については、性別や疾患で分けて作成及び提供する旨が回答された。

---

<sup>4</sup> 平成26年度第7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において議論されたHPVワクチン接種後に来した広範な疼痛又は運動障害

また、機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 19 及び 20 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 18 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）</li> <li>転倒を伴う血管迷走神経反射による失神</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群</li> <li>血小板減少性紫斑病</li> <li>急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>「多様な症状」</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 19 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査（男性）</li> <li>一般使用成績調査（男性）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供（男性）</li> <li>医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供</li> <li>被接種者向け資材の作成と提供</li> </ul>

表 20 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	男性被接種者に対する製造販売後の使用実態下において、詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、本剤接種と有害事象（特に、持続期間を問わない「多様な症状」に含まれる症状）との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価する。
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の効能・効果に従って本剤が接種された男性
観察期間	1 回目の本剤接種日（1 日目）から最終接種日の 2 カ月後まで
予定例数	本剤が接種された可能な限りすべての男性
主な調査項目	症例背景（既往歴・合併症（「多様な症状」に該当する症状の有無を含む）、本剤の接種状況、本剤以外のワクチン接種歴、併用薬、有害事象

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

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

頁	行	訂正前	訂正後
8	表 5	脚注 b) 主要評価項目の解析時にデータを要約したことに伴い、両側 95.1%CI とした。	脚注 b) 主要評価項目の解析時にデータを要約したことに伴い、両側 95.1%CI とした（ <u>Haybittle-Peto 法</u> ）。
22	11	また、本剤の初回申請で用いた臨床試験（007 試験、013 試験、015 試験、016 試験、018 試験、027 試験及び 028 試験）の女性被験者 22,519 例の本剤群 12,340 例で認められた各事象に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、	また、本剤の初回申請で用いた臨床試験（007 試験、013 試験、015 試験、016 試験、018 試験、027 試験及び 028 試験）の女性被験者 20,947 例の本剤群 11,145 例で認められた各事象に関連する重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は 4 年と設定する。

[効能又は効果]

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

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

（取消線部削除、下線部追加）

[用法及び用量]

9 歳以上の女性者に、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 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。

（取消線部削除、下線部修正）

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AAHS	Amorphous aluminum hydroxyphosphate sulfate	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
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	競合的 LUMINEX イムノアッセイ
CVG	Catch-up vaccination group	—
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EVG	Early vaccination group	—
GCP	Good Clinical Practice	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」(平成9年3月27日厚生省令第28号)
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HM	Heterosexual men	異性愛男性
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HPV ワクチン	—	ヒトパピローマウイルスワクチン
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際癌研究機関
L1 タンパク質	L1 protein	主要カプシドタンパク質
MedDRA	Medical dictionary for regulatory activities	ICH 国際医薬用語集
PT	Preferred Terms	基本語
MSM	Men who have sex with men	男性と性交渉を行う男性
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PIN	Penile/perianal/perineal intraepithelial neoplasia	陰茎/肛門周囲/会陰部の上皮内腫瘍
PPE	Per-Protocol Efficacy	—
PPI	Per-Protocol Immunogenicity	—
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia	膣上皮内腫瘍
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia	外陰上皮内腫瘍
WHO	World Health Organization	世界保健機構
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ