

審査報告書

令和5年2月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

- [販売名] シルガード9水性懸濁筋注シリンジ
[一般名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
[申請者] MSD株式会社
[申請年月日] 令和4年8月22日
[剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ30、40、60、40、20、20、20、20及び20µg/0.5mL含有する注射剤
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品
[特記事項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

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

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

[効能又は効果]

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

- 子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）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並びに脛上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

（変更なし）

[用法及び用量]

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。

9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。

(下線部追記)

[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5年1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] シルガード9水性懸濁筋注シリンジ
[一般名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
[申請者] MSD株式会社
[申請年月日] 令和4年8月22日
[剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ30、40、60、40、20、20、20、20及び20µg/0.5mL含有する注射剤

[申請時の効能・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
- 尖圭コンジローマ

[申請時の用法・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。

9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6~12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種でもよい。

(下線部追記)

[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	4
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	4
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	4
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. 臨床の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	24
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	24

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

子宮頸癌は、全世界の女性で4番目に多い癌（Human papillomavirus and related diseases report. Updated on 22 October 2021. (<https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>)（最終確認日：2023年1月13日））であり、本邦においては、年間約1万人の罹患及び約2,900人の死亡が認められている（国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」（厚生労働省人口動態統計）（https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html（最終確認日：2023年1月13日）））。近年、HPVワクチンが導入された諸外国において、16歳以下のHPVワクチンを接種した世代で子宮頸癌の発生が特に大きく減少したことが報告されている（J Natl Cancer Inst 2021; 113: 1329-35、Lancet 2021; 398: 2084-92、N Engl J Med 2020; 383: 1340-8）のに対し、2022年にGLOBOCANでデータが利用可能な44カ国の中で、日本とイタリアの2カ国のみが子宮頸癌の罹患率及び死亡率の両方が上昇している（Gynecol Oncol 2021; 163: 583-92）。本邦では、特に20～30歳代の女性で増加しており、若い女性や子育て世代の女性が妊娠能力や命を失うことは、深刻な問題として捉えられている（日本産科婦人科学会、HPVワクチン（子宮頸がん予防ワクチン）接種勧奨の早期再開を求める声明（平成29年1月13日）（https://www.jsog.or.jp/modules/statement/index.php?content_id=11（最終確認日：2023年1月13日）））。子宮頸癌の主要な原因はHPV感染であるとされており、多くのHPV感染は、性交渉の際に感染者との接触を介して起こる。HPV感染は性的初体験後すぐに起こることが多く、性交渉の開始が早いほどHPVに曝露されるリスクが増えるため、HPV感染リスクは10代後半から20代前半の男性及び女性で最も高く、女性のHPV感染率は、10代では年齢とともに増加し、20代前半がピークとなる（JAMA 2007; 297: 813-9）。また、HPVは、その感染により良性の異型疾患である尖圭コンジローマを引き起こすことが知られている。

HPVワクチンは、性交渉を経験する前に接種することが効果的であるとされており、WHOは、子宮頸癌の予防のため、HPVワクチンの接種対象集団は、性活動開始前の9～14歳女児を第一の推奨集団とし、接種スケジュールは、本剤も含め2回接種の用法を推奨している（Vaccine 2017; 35: 5753-5）。また、2回接種は、費用削減と定期接種における高い接種率を維持するための利点があるとしている。現在、海外の多くの国／地域において、9～14歳（または9～13歳）に対するHPVワクチンの2回接種の用法が3回接種の代替用法として承認されており、国の予防接種プログラムとして導入されている。本邦では、予防接種の関連学会の協議会である予防接種推進専門協議会から、厚生労働大臣等に対して本剤の2回接種の要望が提出されている（予防接種推進専門協議会、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン（子宮頸がんワクチン）の理解促進に向けた重要事項伝達周知のお願い（令和3年12月24日）（http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20211224_Request_dissemination-of-important-information_promote-understanding_of_the-HPV-vaccine.pdf（最終確認日：2023年1月13日）））。

本剤は、子宮頸癌及びHPV関連外陰癌、膣癌及び肛門癌の約90%で検出される7種類のHPV（HPV 16、18、31、33、45、52及び58型）及び尖圭コンジローマの約90%で検出される2種類のHPV（HPV 6及び11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を含むHPVワクチンである。本邦では、2020年7月に、9歳以上の女性に対して、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）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の予防を効能・効果として3回接種の用法で承認されている。申請者であるMSD株式会社は、今般、国内外の試験成績等を踏まえて、9歳以上15歳未満の女性における、初回接種から6～12カ月の間隔を置いた2回接種の用法の追加

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、2023年1月現在、本剤は86の国／地域で承認されており、2回接種の用法は82の国／地域において承認されている。また、本申請については、厚生労働省より機構宛に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和4年11月18日付け薬生薬審発1118第4号「医薬品の審査及び調査の迅速処理について」）が発出されており、迅速な処理が求められている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「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

本申請は新用量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

本申請は新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」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。

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1に示す2つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として1つの臨床試験成績が提出された。

表1 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	海外	010 試験	Ⅲ	9～14 歳男女 16～26 歳女性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 回接種（6 カ月間隔）9～14 歳女性：301 例 ・ 2 回接種（6 カ月間隔）9～14 歳男性：301 例 ・ 2 回接種（12 カ月間隔）9～14 歳男女：301 例（女性：151 例、男性：150 例） ・ 3 回接種 9～14 歳女性：301 例 ・ 3 回接種 16～26 歳女性：314 例 	本剤 0.5 mL を 2 回（6 カ月間隔又は 12 カ月間隔）若しくは 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種 ^{a)}	免疫原性 安全性
	国内	066 試験	Ⅲ	9～14 歳女性 9～15 歳男性	<ul style="list-style-type: none"> ・ 2 回接種 9～14 歳女性：105 例 ・ 2 回接種 9～14 歳男性：約 100 例（計画例数） ・ 3 回接種 9～15 歳男性：約 100 例（計画例数） 	本剤 0.5 mL を 2 回（6 カ月間隔）又は 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種	免疫原性 安全性
参考	国際共同	001 試験	Ⅱ b/ Ⅲ	16～26 歳女性	パート A：1,242 例 <ul style="list-style-type: none"> ・ L 剤^{b)}：315 例 ・ M 剤^{c)}（本剤）：307 例 ・ H 剤^{d)}：310 例 ・ ガーダシル：310 例 パート B：14,215 例 ^{e)} <ul style="list-style-type: none"> ・ M 剤（本剤）：7,106 例 ・ ガーダシル：7,109 例 	L 剤、M 剤（本剤）、H 剤又はガーダシル 0.5 mL を 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種 M 剤（本剤）又はガーダシル 0.5 mL を 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種	パート A： 用量反応性 安全性 パート B： 安全性 免疫原性 有効性

a) 一部の被験者は 36 カ月後に追加接種

b) L 剤：HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 20/40/40/20/20/20/20/20 µg/0.5mL 含む 9 価 HPV ワクチン

c) M 剤：HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 30/40/60/40/20/20/20/20 µg/0.5mL 含む 9 価 HPV ワクチン

d) H 剤：HPV 6/11/16/18/31/33/45/52/58 型 L1 を 30/40/80/55/30/30/30/30 µg/0.5mL 含む 9 価 HPV ワクチン

e) パート A の本剤又はガーダシルへの割付け例数を含む。

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: 010 試験：実施期間：2013 年 12 月～2017 年 7 月）

9～14 歳の健康な男女及び 16～26 歳の健康な女性を対象（目標被験者数：9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）、9～14 歳男性の 2 回接種群（6 カ月間隔）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）、9～14 歳女性の 3 回接種群、16～26 歳女性の 3 回接種群：各 300 例¹⁾）に、本剤を接種した際の免疫原性について、9～14 歳の 2 回接種群の 16～26 歳女性の 3 回接種群に対する非劣性を検証することを目的とした無作為化²⁾ 非盲検比較試験が 53 施設で実施された。また、本申請に係る主要目的³⁾ として、以下の①及び②が設定され、主要評価項目は、本剤の最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT とされた。各 HPV 型に対する血清抗体価について、本剤の初回接種前、12、24 及び 36 カ月後並びに最終接種 1 カ月後（2 回接種群（6 カ月間隔）及び 3 回接種群では、7 カ月後、2 回接種群（12 カ月間隔）では 13 カ月後）に cLIA 法を用いて測定された（9～14 歳の 2 回接種（6 カ月間隔）では 1 及び 6 カ月後も測定された）。

- ① 本剤の最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT について、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）の 16～26 歳女性の 3 回接種群に対する非劣性を検証する（GMT 比に対する非劣性マージンは 0.67）

¹⁾ 過去の HPV ワクチンの臨床試験成績を踏まえ、9～14 歳及び 16～26 歳の PPI 解析対象集団除外症例の割合を約 20%及び 30%、各 HPV 型に対する抗体価の対数変換値の標準偏差を 1.2、各 HPV 型に対する GMT 比を 1.2 と仮定した場合、GMT 比に対する非劣性マージン 0.67 のもと、主要評価項目について 9～14 歳女性の本剤 2 回接種群（6 カ月間隔）の 16～26 歳女性の本剤 3 回接種群に対する非劣性を示すための検出力は、各群 300 例で 99%となると算出された（有意水準片側 2.5%）。

²⁾ 9～14 歳女性の割付けでは、3つの年齢層（9～10 歳、11～12 歳、13～14 歳）に層別し、2 回接種（6 カ月間隔）、2 回接種（12 カ月間隔）、3 回接種に 2：1：2 の比で無作為に割り付けた。9～14 歳男性の割付けでは、3つの年齢層（9～10 歳、11～12 歳、13～14 歳）に層別し、2 回接種（6 カ月間隔）、2 回接種（12 カ月間隔）に 2：1 の比で無作為に割り付けた。

³⁾ 010 試験の主要目的には、①及び②に加え、男性適応に係る主要目的として、本剤の最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT について、9～14 歳男性の 2 回接種群（6 カ月間隔）の 16～26 歳女性の 3 回接種群に対する非劣性（GMT 比に対する非劣性マージンは 0.67）についても同様に検証することが設定されている。3つの主要目的の仮説については、検定の多重性を調整するため、閉手順（①、男性適応に係る主要目的、②の順）が規定されている。

- ② 本剤の最終接種1カ月後の各HPV型に対する血清抗体GMTについて、9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）の16～26歳女性の3回接種群に対する非劣性を検証する（GMT比に対する非劣性マージンは0.67）

用法・用量は、2回接種群は、本剤0.5 mLを0及び6カ月後又は0及び12カ月後の計2回筋肉内接種、3回接種群は、本剤0.5 mLを0、2及び6カ月後に計3回筋肉内接種することとされた。安全性及び免疫原性について、初回接種36カ月後までの情報が収集された。なお、一部の被験者については、本剤の免疫原性の持続性を評価するため、本剤初回接種36カ月後に追加接種（3回目又は4回目）を受け、追加接種1カ月後までの安全性及び免疫原性の情報が収集された。

無作為化された1,518例のうち、本剤の初回接種前に同意を撤回した2例を除く1,516例（9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）301例、9～14歳男性の2回接種群（6カ月間隔）301例、9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）300例、9～14歳女性の3回接種群300例、16～26歳女性の3回接種群314例）に本剤が少なくとも1回接種され、そのうち追跡調査データが得られた全例が安全性の解析対象集団とされた。予定された回数の本剤接種を受け、最終接種後21～49日以内に評価可能な血液検体の検査結果があり、免疫反応の評価に影響する試験実施計画書からの逸脱がなかった集団のうち、本剤初回接種前に解析対象のHPV型に対する抗体陰性の集団がPPI解析対象集団とされ、PPI解析対象集団が免疫原性の解析対象集団とされた。ただし、HPV6及び11型それぞれに対するPPI解析対象集団は、本剤初回接種前にHPV6及び11型に対して血清抗体がいずれも陰性の集団とされた。

主要評価項目である最終接種1カ月後の各HPV型に対する血清抗体GMTの結果及びGMT比の結果を表2に示す。9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）と16～26歳女性の3回接種群の比較においては、全てのHPV型（6、11、16、18、31、33、45、52及び58型）について、GMT比（9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）/16～26歳女性の3回接種群）の両側95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン0.67を上回っており（表2）、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）の16～26歳女性の3回接種群に対する非劣性が検証された。また、9～14歳男女の2回接種群（12カ月後間隔）と16～26歳女性の3回接種群の比較においても、全てのHPV型について、GMT比（9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）/16～26歳女性の3回接種群）の両側95%CIの下限が事前に規定した非劣性マージン0.67を上回っており（表2）、9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）の16～26歳女性の3回接種群に対する非劣性が検証された。

各HPV型に対する抗体陽転率について、各HPV型に対する血清抗体価が閾値⁴⁾以上得られた場合を血清抗体が陽性と定義され、初回接種前の各HPV型に対する血清抗体が陰性で、最終接種1カ月後までに血清抗体が陽性に転換した場合を抗体陽転と定義され、各HPV型に対する血清抗体価が抗体陽転した被接種者の割合を抗体陽転率と定義された。

9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）及び9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）の抗体陽転率は、全てのHPV型について、16～26歳女性の3回接種群の抗体陽転率と同等以上であった（表3）。

⁴⁾ HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、閾値はそれぞれ 30、16、20、24、10、8、8、8 及び 8 mMU/mL。なお、24 カ月以降の閾値はそれぞれ 41、24、34、39、24、18、12、16 及び 12 mMU/mL

表2 最終接種1カ月後における各HPV型に対する血清抗体GMT (PPI解析対象集団)

各群の血清抗体 GMT								
HPV 型	9~14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9~14 歳男女 2 回接種群 (12 カ月間隔)		9~14 歳女性 3 回接種群		16~26 歳女性 3 回接種群	
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]
6	258	1,657.9 [1,483.2, 1,853.1]	257	2,678.8 [2,367.2, 3,031.3]	254	1,496.1 [1,337.3, 1,673.7]	238	770.9 [686.6, 865.7]
11	258	1,388.9 [1,238.7, 1,557.4]	257	2,941.8 [2,640.6, 3,277.4]	254	1,306.3 [1,163.9, 1,466.1]	238	580.5 [515.2, 654.0]
16	272	8,004.9 [7,164.2, 8,944.2]	264	14,329.3 [12,757.7, 16,094.6]	269	6,996.0 [6,257.4, 7,821.7]	249	3,154.0 [2,808.7, 3,541.8]
18	272	1,872.8 [1,652.4, 2,122.5]	266	2,810.4 [2,468.9, 3,199.1]	270	2,049.3 [1,807.3, 2,323.6]	267	761.5 [671.1, 864.1]
31	272	1,436.3 [1,272.5, 1,621.2]	268	2,117.5 [1,870.3, 2,397.4]	271	1,748.3 [1,548.6, 1,973.9]	264	572.1 [506.0, 647.0]
33	273	1,030.0 [920.2, 1,153.0]	269	2,197.5 [1,963.2, 2,459.7]	275	796.4 [711.8, 891.2]	279	348.1 [311.4, 389.2]
45	274	357.6 [313.4, 408.0]	268	417.7 [367.4, 475.0]	275	661.7 [580.0, 754.9]	280	213.6 [187.5, 243.4]
52	272	581.1 [520.9, 648.2]	268	1,123.4 [1,015.3, 1,243.0]	275	909.9 [816.1, 1,014.4]	271	364.2 [326.4, 406.4]
58	270	1,251.2 [1,117.7, 1,400.8]	265	2,444.6 [2,200.0, 2,716.4]	273	1,229.3 [1,098.8, 1,375.4]	261	491.1 [437.8, 550.8]
GMT 比 [両側 95%CI] ^{a)}								
HPV 型	9~14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔) /16~26 歳女性 3 回接種群				9~14 歳男女 2 回接種群 (12 カ月間隔) /16~26 歳女性 3 回接種群			
6	2.15 [1.83, 2.53]				3.47 [2.93, 4.11]			
11	2.39 [2.03, 2.82]				5.07 [4.32, 5.94]			
16	2.54 [2.14, 3.00]				4.54 [3.84, 5.37]			
18	2.46 [2.05, 2.96]				3.69 [3.06, 4.45]			
31	2.51 [2.10, 3.00]				3.70 [3.08, 4.45]			
33	2.96 [2.50, 3.50]				6.31 [5.36, 7.43]			
45	1.67 [1.38, 2.03]				1.96 [1.61, 2.37]			
52	1.60 [1.36, 1.87]				3.08 [2.64, 3.61]			
58	2.55 [2.15, 3.01]				4.98 [4.23, 5.86]			

N : 解析対象例数

a) 分散分析モデル (各被験者の抗体価を対数変換し、投与群を要因とした)

表3 最終接種1カ月後における各HPV型に対する抗体陽転率 (PPI解析対象集団)

HPV 型	9~14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9~14 歳男女 2 回接種群 (12 カ月間隔)		9~14 歳女性 3 回接種群		16~26 歳女性 3 回接種群	
	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]
6	257/258	99.6 [97.9, 100]	257/257	100.0 [98.6, 100]	252/254	99.2 [97.2, 99.9]	237/238	99.6 [97.7, 100]
11	258/258	100.0 [98.6, 100]	257/257	100.0 [98.6, 100]	253/254	99.6 [97.8, 100]	237/238	99.6 [97.7, 100]
16	272/272	100.0 [98.7, 100]	264/264	100.0 [98.6, 100]	269/269	100.0 [98.6, 100]	248/249	99.6 [97.8, 100]
18	272/272	100.0 [98.7, 100]	266/266	100.0 [98.6, 100]	269/270	99.6 [98.0, 100]	263/267	98.5 [96.2, 99.9]
31	271/272	99.6 [98.0, 100]	268/268	100.0 [98.6, 100]	271/271	100.0 [98.6, 100]	263/264	99.6 [97.9, 100]
33	272/273	99.6 [98.0, 100]	269/269	100.0 [98.6, 100]	275/275	100.0 [98.7, 100]	278/279	99.6 [98.0, 100]
45	272/274	99.3 [97.4, 99.9]	268/268	100.0 [98.6, 100]	273/275	100.0 [97.4, 99.9]	274/280	97.9 [95.4, 99.2]
52	271/272	99.6 [98.0, 100]	268/268	100.0 [98.6, 100]	274/275	99.6 [98.0, 100]	270/271	99.6 [98.0, 100]
58	270/270	100.0 [98.6, 100]	265/265	100.0 [98.6, 100]	272/273	99.6 [98.0, 100]	260/261	99.6 [97.9, 100]

N : 解析対象例数、n : 血清抗体価が閾値未満から閾値以上となった被験者数

安全性について、本剤接種 14 日後までの注射部位及び非注射部位の有害事象、並びに試験終了時点までの死亡、重篤な有害事象及び妊娠の転帰について情報収集⁵⁾された。本剤接種 14 日後までに⁶⁾認められた有害事象及び試験終了時点までに認められた重篤な有害事象の概要を表 4 に示す。本剤接種 14 日後までに⁶⁾、有害事象は 9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 72 例（24.5%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 59 例（20.1%）（内、女性 39 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 83 例（27.7%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 119 例（38.0%）に認められた。そのうち注射部位有害事象は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 48 例（16.3%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 36 例（12.3%）（内、女性 29 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 62 例（20.7%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 86 例（27.5%）に認められ、非注射部位有害事象は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 36 例（12.2%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 27 例（9.2%）（内、女性 12 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 38 例（12.7%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 59 例（18.8%）に認められた。副反応は 9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 58 例（19.7%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 47 例（16.0%）（内、女性 36 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 74 例（24.7%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 101 例（32.3%）に認められた。そのうち注射部位副反応は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 48 例（16.3%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 36 例（12.3%）（内、女性 29 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 62 例（20.7%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 86 例（27.5%）に認められ、非注射部位副反応は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 16 例（5.4%）、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 12 例（4.1%）（内、女性 8 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 19 例（6.3%）、16～26 歳女性の 3 回接種群で 32 例（10.2%）に認められた。

表 4 本剤接種 14 日後までに⁶⁾認められた有害事象及び試験終了時点までに認められた重篤な有害事象の概要（安全性解析対象集団）

	9～14 歳女性 2 回接種群（6 カ月間 隔）（N=294）		9～14 歳男女 2 回接種群（12 カ月間 隔）（N=293）		9～14 歳女性 3 回接種群 （N=300）		16～26 歳女性 3 回接種群 （N=313）	
	n	%	n	%	n	%	n	%
有害事象	72	24.5	59	20.1	83	27.7	119	38.0
注射部位有害事象	48	16.3	36	12.3	62	20.7	86	27.5
非注射部位有害事象	36	12.2	27	9.2	38	12.7	59	18.8
副反応	58	19.7	47	16.0	74	24.7	101	32.3
注射部位副反応	48	16.3	36	12.3	62	20.7	86	27.5
非注射部位副反応	16	5.4	12	4.1	19	6.3	32	10.2
重篤な有害事象	6	2.0	6	2.0	6	2.0	11	3.5
重篤な副反応	1	0.3	0	0.0	0	0	0	0.0
死亡	0	0.0	0	0.0	1	0.3	0	0.0

N：解析対象例数

n：発現例数

初回接種後から試験終了時点までに発現した重篤な有害事象は、死亡に至った有害事象を含め、29 例⁷⁾（9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 6 例、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 6 例（内、女性 2 例）、9～14 歳女性の 3 回接種群で 6 例、16～26 歳の女性 3 回接種群で 11 例）に認められた。そのうち因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）の腹痛 1 例で、36 カ月後に 3 回目の追加接種を受けた 15 日後に認められた。死亡に至った有害事象は、9

⁵⁾ 被験者及び治験担当医師の自発報告、来院時の情報収集による。

⁶⁾ 初回接種 36 カ月後に一部の被験者で実施された追加接種（3 回目又は 4 回目）14 日後までの注射部位及び非注射部位の有害事象は集計には含まれない。

⁷⁾ 9～14 歳男性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で発現した有害事象を除く。

～14歳女性の3回接種群の1例で認められた心停止（3回目接種の466日後）で、当該事象は本剤との因果関係は否定された。なお、16～26歳の女性3回接種群で胎児喪失（人工流産4例）が報告されたが、いずれも因果関係が否定された。接種中止に至った有害事象は、9～14歳男女の2回接種群（12カ月間隔）で2例（内、女性1例）に認められ、蕁麻疹（因果関係あり：女性）及び神経根障害（因果関係なし：男性）が各1例報告された。試験終了時点までに認められた重篤な副反応及び中止に至った副反応は、いずれの事象も転帰は回復であった。

7.1.2 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2.1: 066 試験：実施期間：2021年5月～継続中：データカットオフ日：2022年1月14日）

9～14歳の健康な女性及び9～15歳の健康な男性を対象（目標被験者数：9～15歳男性の3回接種群、9～14歳男性の2回接種群（6カ月間隔）、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）：各約100例⁸⁾）に、本剤を接種した際の、最終接種1カ月後までの免疫原性及び安全性／忍容性を評価（第Ⅰ期）し、最終接種24カ月後までの長期の免疫原性及び安全性を評価（第Ⅱ期）することを目的とした非盲検試験が国内12施設で実施された。2回接種群（女性及び男性）は、本剤を0及び6カ月後に計2回筋肉内接種、3回接種群（男性）は0、2及び6カ月後に計3回筋肉内接種することとされた。本申請においては、9～14歳女性の2回接種群の第Ⅰ期の解析結果が提出された。なお、男性の2回接種群及び3回接種群の第Ⅰ期、並びに全ての接種群の第Ⅱ期の解析は、治験終了時に実施する予定とされている。

9～14歳女性の2回接種群に組み入れられた105例のうち、初回接種前に同意撤回した1例を除き、全ての被験者に本剤が2回接種された。安全性解析対象集団は、本剤を1回以上接種された全ての被験者集団（104例）とされた。予定された本剤接種を受け、最終接種後21～49日以内に評価可能な血液検体の結果があり、重大な実施計画書からの逸脱がなかった集団のうち、初回接種前に解析対象のHPV型に対して抗体陰性⁹⁾の集団がPPI解析対象集団とされ、PPI解析対象集団が免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性について、初回接種前、2回目接種1カ月後に、cLIA法による各HPV型に対する血清抗体価が測定された。主要評価項目は本剤2回目接種1カ月後の抗体陽転率¹⁰⁾とされ、各HPV型に対する抗体陽転率はいずれも100.0%であった（表5）。また、本剤2回目接種1カ月後の各HPV型に対する血清抗体GMTを表6に示した。

⁸⁾ 各群100例組入れ、PPI解析対象集団除外症例の割合を最大5%とすると、各群95例以上で免疫原性について評価可能となる。真の抗体陽転率を99%と仮定すると、当該規模では95%信頼区間の半幅が約3%で抗体陽転率を推定可能となる。

⁹⁾ HPV6又は11型の解析対象集団は、初回接種前にHPV6及び11型に対して血清抗体がいずれも陰性の集団とされた。

¹⁰⁾ 抗体陽転率の定義は010試験と同様であるが、抗体陽性の閾値は、cLIA法の改変により010試験及び001試験から変更されており、HPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対して、それぞれ50、29、41、59、29、22、15、20及び15mMU/mLとなっている。

表5 本剤2回目接種1カ月後の各HPV型に対する抗体陽転率 (PPI解析対象集団)

HPV型	9~14歳日本人女性 2回接種群 (6カ月間隔)	
	n/N	抗体陽転率 (%) [両側95% CI]
6	93/93	100 [96.1, 100.0]
11	93/93	100 [96.1, 100.0]
16	97/97	100 [96.3, 100.0]
18	83/83	100 [95.7, 100.0]
31	90/90	100 [96.0, 100.0]
33	96/96	100 [96.2, 100.0]
45	99/99	100 [96.3, 100.0]
52	97/97	100 [96.3, 100.0]
58	99/99	100 [96.3, 100.0]

N: 解析対象例数

n: 血清抗体価が閾値未満から閾値以上となった被験者数

表6 本剤2回目接種1カ月後の各HPV型に対する血清抗体 GMT (PPI解析対象集団)

HPV型	9~14歳日本人女性 2回接種群 (6カ月間隔)	
	N	GMT [両側95% CI]
6	93	2343.2 [2036.1, 2696.5]
11	93	1508.5 [1340.8, 1697.0]
16	97	9800.0 [8440.1, 11379.1]
18	83	2999.8 [2509.3, 3586.3]
31	90	1838.7 [1571.8, 2151.0]
33	96	1283.1 [1132.4, 1453.8]
45	99	599.6 [520.6, 690.4]
52	97	582.7 [517.3, 656.4]
58	99	1379.8 [1216.4, 1,565.1]

N: 解析対象例数

安全性について、本剤接種4日後までの注射部位及び14日後までの非注射部位の有害事象¹¹⁾、並びにデータカットオフ日(2022年1月14日)までの死亡、重篤な有害事象及び妊娠の転帰について情報収集¹²⁾された。

本剤接種14日後までに発現した有害事象は94例(90.4%)に認められ、そのうち本剤接種4日後までに認められた注射部位有害事象は92例(88.5%)、本剤接種14日後までに認められた非注射部有害事象は33例(31.7%)であった。副反応は、92例(88.5%)に認められ、そのうち注射部位副反応は92例(88.5%)、非注射部副反応は16例(15.4%)に認められた。本剤接種4日後までに発現した注射部位有害事象及び本剤接種14日後までに発現した非注射部位有害事象のうち、5%以上に認められた有害事象及びその副反応を表7に示す。

データカットオフ日(2022年1月14日)までに、重篤な有害事象は2例(急性腎盂腎炎及びアナフィラキシー反応の各1例、いずれの事象も回復)に認められたが、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。死亡や治験中止に至った有害事象は認められなかった。

¹¹⁾ 被験者にワクチン日誌が配布され情報収集が行われた。

¹²⁾ 被験者及び治験担当医師の自発報告、来院時の情報収集による。

表 7 5%以上認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

		9～14 歳日本人女性 2 回接種群 (6 カ月間隔) (N=104)			
		有害事象		副反応	
		n	%	n	%
注射部位 ^{a)}	注射部位疼痛	91	87.5	91	87.5
	注射部位腫脹	29	27.9	29	27.9
	注射部位紅斑	20	19.2	20	19.2
	注射部位そう痒感	18	17.3	18	17.3
非注射部位 ^{b)}	発熱	8	7.7	7	6.7
	頭痛	6	5.8	3	2.9

N：解析対象例数

n：発現例数

a) 本剤接種 4 日後までに収集されたもの

b) 本剤接種 14 日後までに収集されたもの

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、以下のように説明している。

本剤 2 回接種の対象となる 9～14 歳女性は、性交渉開始前の年齢であることから HPV の感染リスクが低く、臨床試験期間中に疾患イベントが発生する可能性が低いこと及び子宮頸部等の検体採取が倫理的に困難であることから、疾患イベントの発生率を指標として 9～14 歳女性における本剤の有効性を評価することは困難である。一方、HPV ワクチンを接種されたヒトにおいて、血液中の HPV 型特異的な中和抗体が子宮頸部粘膜中に滲出していたことが報告されていること (Vaccine 2008; 26: 3608-16, Hum Vaccin Immunother 2013; 9: 314-21) から、HPV 関連疾患の発症予防と血中中和抗体には一定の関連性が期待できると考えられる。本剤の初回製造販売承認申請時は、9～15 歳女性における本剤の有効性について、有効性が確認された 16～26 歳女性に対して免疫原性が非劣性であることに基づき説明した。なお、欧州、米国では、各 HPV 型に対する免疫原性について、010 試験において 9～14 歳女性の 2 回接種群が 16～26 歳女性の 3 回接種群に対して非劣性であったことを根拠として、2 回接種の用法の追加が承認されている。

以上を踏まえ、日本での本剤 2 回接種の開発においても、本剤の有効性が確認されている 16～26 歳女性における 3 回接種の免疫原性と 9～14 歳における 2 回接種の免疫原性を比較することとした。010 試験で、免疫原性について 9～14 歳非日本人女性の 2 回接種群の 16～26 歳非日本人女性の 3 回接種群に対する非劣性が示されることに加えて、066 試験の 9～14 歳の日本人女性における 2 回接種の免疫原性と 001 試験の 16～26 歳の日本人女性における 3 回接種の免疫原性を比較して大きく下回らないことが確認されれば、001 試験で確認された有効性の結果を 9～14 歳日本人女性における本剤 2 回接種の有効性を説明する際に利用可能と考えた。そのため、010 試験及び 066 試験の結果を評価資料とし、001 試験を参考資料とした。

安全性については、本申請で評価資料として提出する 066 試験及び 010 試験の 9～14 歳女性への本剤 2 回接種の安全性に注目し評価した。066 試験では、2 回接種 1 カ月後までに収集された事前に規定した有害事象も含めた安全性情報について評価を行い、010 試験では、初回接種 36 カ月後 (初回接種 36 カ月に追加接種した被験者は初回接種 37 カ月後) までに収集された死亡、重篤な有害事象及び接種中止に至った有害事象に注目して評価を行った。

機構は、以下のように考える。

HPV 関連疾患に対する発症予防効果を検証する試験を 9～14 歳において実施する場合、HPV 関連疾患の発症まで 15～26 歳女性で有効性を確認するよりも長期間観察が必要となること、及び検体を採取することが倫理的に困難であることを考慮すると、3 回接種における有効性が確認されている本剤の用法・用量の変更に伴う有効性を評価するにあたって、免疫原性を指標とすることは合理的であると考え。また、本剤の初回製造販売申請時の審査において、本剤の安全性及び有効性において懸念される民族的要因の差が認められていないことを踏まえ、9～14 歳女性における 2 回接種の免疫原性については、010 試験での 9～14 歳非日本人女性の 2 回接種群の 16～26 歳非日本人女性の 3 回接種群に対する非劣性の検証結果に加えて、066 試験での 9～14 歳日本人女性における 2 回接種の免疫原性の検討結果を評価することとした。また、2 回接種（12 カ月間隔）の免疫原性については、日本人女性を対象とした評価が行われていないことから、010 試験の結果を参考に、日本人女性における免疫原性を考察することとした。安全性については、国内で実施された 066 試験の安全性情報に加えて、海外で実施された 010 試験の 2 回接種の安全性情報及び海外製造販売後の安全性情報を基に評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下の旨を説明している。

7.R.2.1 主要評価項目について

010 試験は、非日本人の 9～14 歳男女及び 16～26 歳女性を対象に初回接種 36 カ月後（又は 37 カ月後）までの免疫原性及び安全性を評価することを目的として実施し、主要評価項目は、最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT、副次評価項目は最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率と設定した。010 試験において、9～14 歳女性の 2 回接種 1 カ月後の免疫原性が、16～26 歳女性の 3 回接種 1 カ月後の免疫原性に対して非劣性であることを示すことにより、001 試験の 16～26 歳の女性における 3 回接種時の有効性の成績を、2 回接種した 9～14 歳女性に外挿可能と考えた。

また、066 試験は、9～14 歳日本人女性及び 9～15 歳日本人男性を対象に 2 回又は 3 回接種 1 カ月後までの免疫原性及び安全性／忍容性、並びに最終接種 24 カ月後までの長期免疫原性及び安全性を評価することを目的として実施し、主要評価項目は、2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率、副次評価項目は 2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT と設定した。また、066 試験の 9～14 歳の日本人女性における 2 回接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率及び血清抗体 GMT について、001 試験の 16～26 歳の日本人女性における 3 回接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率及び血清抗体 GMT と比較考察することとした。

7.R.2.2 臨床試験における免疫原性の結果について

010 試験において、PPI 解析対象集団の最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT は、16～26 歳女性の 3 回接種群と比較して、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 1.6 倍以上、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）で 1.9 倍以上であった（表 2）。9～14 歳のいずれの 2 回接種群においても 16～26 歳女性の 3 回接種群に対する非劣性が検証された。9～14 歳男女の 2 回接種（12 カ月間隔）の女性の部分集団における最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT についても、全ての HPV 型で 16～26 歳女性の 3 回接種群と比較して高かった（表 2 の 16～26 歳 3 回接種群及び表 8 の 9～14 歳女性 2 回接種群（12 カ月間隔）を参照）。更に 9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）と比較し

でも高いことから（表 8）、9～14 歳女性における 2 回接種（12 カ月間隔）は、2 回接種（6 カ月間隔）と同様に、16～26 歳女性の 3 回接種と同等以上の免疫原性が期待できると考えられた。

表 8 9～14 歳女性の最終接種 1 カ月後における各 HPV 型に対する血清抗体 GMT 及び GMT 比（010 試験、PPI 解析対象集団）

HPV 型	9～14 歳女性 2 回接種群（6 カ月間隔）		9～14 歳女性（部分集団） 2 回接種群（12 カ月間隔）		9～14 歳女性 3 回接種群		2 回接種（6 カ月間 隔）／3 回接種	2 回接種（12 カ月 間隔）／3 回接種
	N	GMT 〔両側 95%CI〕	N	GMT 〔両側 95%CI〕	N	GMT 〔両側 95%CI〕	GMT 比 〔両側 95%CI〕	GMT 比 〔両側 95%CI〕
6	258	1,657.9 〔1,483.2, 1,853.1〕	123	2,685.7 〔2,274.6, 3,171.2〕	254	1,496.1 〔1,337.3, 1,673.7〕	1.11 〔0.94, 1.30〕	1.80 〔1.44, 2.23〕
11	258	1,388.9 〔1,238.7, 1,557.4〕	123	2,915.9 〔2,475.1, 3,435.1〕	254	1,306.3 〔1,163.9, 1,466.1〕	1.06 〔0.90, 1.25〕	2.23 〔1.82, 2.74〕
16	272	8,004.9 〔7,164.2, 8,944.2〕	129	13,828.1 〔11,780.6, 16,231.5〕	269	6,996.0 〔6,257.4, 7,821.7〕	1.14 〔0.98, 1.34〕	1.98 〔1.62, 2.41〕
18	272	1,872.8 〔1,652.4, 2,122.5〕	129	2,696.0 〔2,252.4, 3,227.0〕	270	2,049.3 〔1,807.3, 2,323.6〕	0.91 〔0.77, 1.09〕	1.32 〔1.05, 1.65〕
31	272	1,436.3 〔1,272.5, 1,621.2〕	132	2,086.4 〔1,761.7, 2,471.1〕	271	1,748.3 〔1,548.6, 1,973.9〕	0.82 〔0.69, 0.97〕	1.19 〔0.96, 1.48〕
33	273	1,030.0 〔920.2, 1,153.0〕	132	2,037.4 〔1,737.6, 2,389.0〕	275	796.4 〔711.8, 891.2〕	1.29 〔1.10, 1.52〕	2.56 〔2.10, 3.11〕
45	274	357.6 〔313.4, 408.0〕	132	439.6 〔366.0, 528.0〕	275	661.7 〔580.0, 754.9〕	0.54 〔0.45, 0.65〕	0.66 〔0.53, 0.84〕
52	272	581.1 〔520.9, 648.2〕	131	1,028.2 〔885.0, 1,194.7〕	275	909.9 〔816.1, 1,014.4〕	0.64 〔0.55, 0.75〕	1.13 〔0.93, 1.37〕
58	270	1,251.2 〔1,117.7, 1,400.8〕	129	2,244.7 〔1,919.2, 2,625.3〕	273	1,229.3 〔1,098.8, 1,375.4〕	1.02 〔0.87, 1.20〕	1.83 〔1.49, 2.23〕

N：解析対象例数

副次評価項目である各 HPV 型に対する抗体陽転率は、9～14 歳女性の 2 回接種群（6 カ月間隔）で 99.3～100%、9～14 歳男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）でいずれも 100%、16～26 歳女性の 3 回接種群で 97.9～99.6%であり（表 9）、いずれの 2 回接種群も 16～26 歳女性の 3 回接種群に対して、事前に規定した非劣性基準¹³⁾を満たした。また、各 HPV 型について、9～14 歳女性における 3 回接種 1 カ月後の血清抗体 GMT に対する 2 回接種 1 カ月後の GMT 比を探索的に検討したところ、HPV 31、45 及び 52 型に対する血清抗体 GMT については、2 回接種群（6 カ月間隔）で低い傾向が示唆されたものの（表 8）、抗体陽転率については 2 回接種群（6 カ月間隔）で 99.3%以上であり（表 9）、3 回接種群と差を認めなかった。

¹³⁾ 9～14 歳女性及び男性の 2 回接種群（6 カ月間隔）並びに男女の 2 回接種群（12 カ月間隔）の最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率が 16～26 歳女性の 3 回接種後の抗体陽転率に対して非劣性であることを評価した。非劣性基準は、各 HPV 型の抗体陽性になった被験者の割合の差〔（評価する 2 回接種）－（16～26 歳女性の 3 回接種）〕の両側 95%CI の下限が－5%を上回ることとされた。なお、本副次評価項目の評価では検定の多重性は調整されていない。

表9 最終接種1カ月後における各 HPV 型の抗体陽転率 (010 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	9~14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9~14 歳女性 (部分集団) 2 回接種群 (12 カ月間隔)		16~26 歳女性 3 回接種群	
	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]	n/N	抗体陽転率 (%) [両側 95% CI]
6	257/258	99.6 [97.9, 100]	123/123	100.0 [97.0, 100]	237/238	99.6 [97.7, 100]
11	258/258	100.0 [98.6, 100]	123/123	100.0 [97.0, 100]	237/238	99.6 [97.7, 100]
16	272/272	100.0 [98.7, 100]	129/129	100.0 [97.2, 100]	248/249	99.6 [97.8, 100]
18	272/272	100.0 [98.7, 100]	129/129	100.0 [97.2, 100]	263/267	98.5 [96.2, 99.6]
31	271/272	99.6 [98.0, 100]	132/132	100.0 [97.2, 100]	263/264	99.6 [97.9, 100]
33	272/273	99.6 [98.0, 100]	132/132	100.0 [97.2, 100]	278/279	99.6 [98.0, 100]
45	272/274	99.3 [97.4, 99.9]	132/132	100.0 [97.2, 100]	274/280	97.9 [95.4, 99.2]
52	271/272	99.6 [98.0, 100]	131/131	100.0 [97.2, 100]	270/271	99.6 [98.0, 100]
58	270/270	100.0 [98.6, 100]	129/129	100.0 [97.2, 100]	260/261	99.6 [97.9, 100]

N : 解析対象例数

n : 血清抗体価が閾値未満から閾値以上となった被験者数

9~14 歳の日本人女性における 2 回接種の有効性については、066 試験における 9~14 歳日本人女性の 2 回接種 (6 カ月間隔) 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT と、001 試験における 16~26 歳の日本人女性の 3 回接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT を比較することとした。066 試験の 9~14 歳日本人女性の 2 回接種群 (6 カ月間隔) の GMT は、001 試験の 16~26 歳日本人女性の 3 回接種群の血清抗体 GMT と比較して全ての HPV 型で高く、各 HPV 型の GMT 比の両側 95%CI の下限は 1.90 から 4.36 であり (表 10)、9~14 歳日本人女性の 2 回接種群の有効性は、16~26 歳日本人女性の 3 回接種群と比較して大きく下回るものではないと考える。

表 10 最終接種 1 カ月後における各 HPV 型の血清抗体 GMT の試験間比較 (001 試験及び 066 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	9~14 歳日本人女性 2 回接種 (6 カ月間隔) (066 試験)		16~26 歳日本人女性 (部分集団) 3 回接種 (001 試験)		2 回接種 (066 試験) / 3 回接種 (001 試験)
	N	GMT [両側 95% CI]	N	GMT [両側 95% CI]	GMT 比 [両側 95% CI]
6	93	2343.2 [2027.6, 2707.8]	93	839.7 [726.6, 970.4]	2.79 [2.27, 3.42]
11	93	1508.5 [1316.1, 1729.0]	93	611.1 [533.2, 700.5]	2.47 [2.04, 2.99]
16	97	9800.0 [8475.5, 11331.5]	96	2672.7 [2309.7, 3092.7]	3.67 [2.98, 4.51]
18	83	2999.8 [2483.5, 3623.5]	99	688.7 [579.3, 818.8]	4.36 [3.37, 5.63]
31	90	1838.7 [1563.0, 2163.0]	104	672.3 [578.0, 782.0]	2.73 [2.19, 3.41]
33	96	1283.1 [1119.8, 1470.2]	109	398.3 [350.6, 452.6]	3.22 [2.67, 3.88]
45	99	599.6 [509.3, 705.8]	111	258.5 [221.6, 301.6]	2.32 [1.85, 2.90]
52	97	582.7 [506.4, 670.5]	98	306.3 [266.4, 352.2]	1.90 [1.56, 2.32]
58	99	1379.8 [1211.5, 1571.4]	95	459.6 [402.5, 524.9]	3.00 [2.49, 3.62]

N : 解析対象例数

7.R.2.3 免疫原性の測定方法について

臨床試験 (066 試験、010 試験及び 001 試験) では、cLIA 法を用いて各 HPV 型に対する血清抗体価を測定し、各 HPV 型に対する血清抗体 GMT 及び抗体陽転率を評価した。066 試験では、010 試験及び 001 試験から改変された cLIA 法を使用しているため、010 試験及び 001 試験と抗体陽性の閾値が異なっている (表 11)。066 試験の抗体陽性の閾値は、001 試験の血清検体を用いて実施したブリッジング試験の結果等を踏まえて、cLIA 法の試験方法の違いによる影響が最小限となるように設定した。

表 11 各臨床試験で定義された抗体陽性の閾値

	各 HPV 型の抗体陽性の閾値 (mMU/mL)								
	6	11	16	18	31	33	45	52	58
066 試験 a)	50	29	41	59	29	22	15	20	15
010 試験及び 001 試験 b)	30	16	20	24	10	8	8	8	8

a) 測定施設：██████████
 b) 測定施設：PPD Vaccines and Biologics Lab

010 試験から変更した抗体陽性の閾値及び改変した cLIA 法を用いて 066 試験を実施したところ、低濃度域の検体測定で期待されていた値よりも各 HPV 型に対する血清抗体価が高くなり、想定よりも多くの検体で初回接種前の血清抗体が陽性となり、過去の 9～14 歳における本剤の臨床試験と比較しても抗体陽性率が高い結果となった。原因を調査した結果、066 試験では、010 試験及び 001 試験とは異なる検出用抗体ロットを用いたことが主な原因と考えられた。066 試験で用いた改変した cLIA 法で、原因と考えられた検出用抗体を用いて低濃度域の検体測定を行うと、血清抗体価が高くなる傾向が認められるものの、低濃度域以外ではロットの違いによる測定結果への影響は認められておらず、試験方法及び検出用抗体ロットの違いによる 2 回接種 1 カ月後の測定結果への影響は最小限であると考えことから、066 試験結果の解釈は適切と考える。

7.R.2.4 免疫原性の持続について

010 試験において、初回接種 36 カ月後までの各 HPV 型に対する血清抗体価の持続性を評価した。初回接種 36 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価について、9～14 歳女性の 2 回接種群 (6 カ月間隔) では、16～26 歳女性の 3 回接種群に対する GMT 比が 1.0 以上であった (表 12)。9～14 歳男女の 2 回接種群 (12 カ月間隔) の血清抗体 GMT は、最終接種からの期間が 3 回接種群及び 2 回接種群 (6 カ月間隔) と異なるため厳密な比較は困難であるものの、初回接種 36 カ月後まで、全ての HPV 型で 9～14 歳女性の 2 回接種群 (6 カ月間隔) 及び 16～26 歳女性の 3 回接種群より高かった。

表 12 初回接種 36 カ月後における各 HPV 型に対する血清抗体 GMT 及び GMT 比 (010 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	9～14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9～14 歳男女 2 回接種群 (12 カ月間隔)		9～14 歳女性 3 回接種群		16～26 歳女性 3 回接種群		9～14 歳女性 2 回接種 (6 カ月間隔) / 16～ 26 歳女性 3 回接種
	N	GMT [両側 95% CI]	N	GMT [両側 95% CI]	N	GMT [両側 95% CI]	N	GMT [両側 95% CI]	GMT 比 [両側 95% CI]
6	236	209.6 [184.9, 237.6]	246	401.2 [354.8, 453.7]	240	232.2 [205.1, 263.0]	214	133.8 [117.3, 152.7]	1.57 [1.31, 1.88]
11	236	133.7 [117.6, 152.1]	246	308.2 [271.8, 349.6]	240	159.1 [140.0, 180.7]	214	82.9 [72.4, 94.9]	1.61 [1.34, 1.95]
16	248	673.8 [582.8, 779.1]	253	1,543.3 [1,328.8, 1,771.5]	255	792.4 [686.7, 914.4]	222	368.9 [316.4, 430.0]	1.83 [1.48, 2.26]
18	248	158.9 [140.8, 179.4]	255	276.4 [245.3, 311.6]	256	206.5 [183.3, 232.7]	239	104.1 [92.0, 117.8]	1.53 [1.29, 1.80]
31	248	127.8 [111.4, 146.5]	257	218.0 [190.6, 249.4]	258	205.9 [180.0, 235.5]	235	74.6 [64.8, 85.9]	1.71 [1.41, 2.08]
33	249	106.0 [94.1, 119.5]	258	240.4 [213.8, 270.3]	261	95.5 [85.0, 107.3]	246	52.2 [46.3, 58.9]	2.03 [1.72, 2.40]
45	250	30.6 [26.9, 35.0]	257	43.6 [38.3, 49.7]	261	66.1 [58.1, 75.2]	248	27.3 [23.9, 31.1]	1.12 [0.93, 1.35]
52	248	66.2 [59.1, 74.0]	257	143.2 [128.3, 159.9]	261	115.9 [103.9, 129.3]	239	61.5 [54.8, 68.9]	1.08 [0.92, 1.27]
58	246	125.8 [111.1, 142.5]	255	265.3 [234.8, 299.8]	259	143.0 [126.7, 161.5]	231	64.7 [56.9, 73.6]	1.94 [1.62, 2.33]

N : 解析対象例数

また、9～14歳女性の2回接種群（6又は12カ月間隔）の各HPV型に対する初回接種36カ月後の抗体陽性率は、HPV45型を除き、93%以上であった（表13）。HPV45型については、他のHPV型と比較して抗体陽性率が低いものの、初回接種36カ月後の抗体陽性率は、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）で83.6%、9～14歳女性の2回接種群（12カ月間隔）で91.4%であり、16～26歳女性の3回接種群（77.8%）と大きく異ならなかった（表13）。これらの結果から、9～14歳女性の2回接種（6又は12カ月間隔）は、初回接種36カ月まで、16～26歳女性の3回接種群と同程度以上の各HPV型に対する血清抗体価が持続することが示唆された。

表13 初回接種36カ月後における各HPV型に対する抗体陽性率（010試験、PPI解析対象集団）

HPV型	9～14歳女性 2回接種群（6カ月間隔）		9～14歳女性（部分集団） 2回接種群（12カ月間隔）		9～14歳男女 2回接種群（12カ月間隔）		9～14歳女性 3回接種群		16～26歳女性 3回接種群	
	n /N	抗体陽性率（%） [両側95%CI]	n /N	抗体陽性率（%） [両側95%CI]	n /N	抗体陽性率（%） [両側95%CI]	n /N	抗体陽性率（%） [両側95%CI]	n /N	抗体陽性率（%） [両側95%CI]
6	225 /236	95.3 [91.8, 97.7]	118 /119	99.2 [95.4, 100]	244 /246	99.2 [97.1, 99.9]	235 /240	97.9 [95.2, 99.3]	197 /214	92.1 [87.6, 95.3]
11	222 /236	94.1 [90.2, 96.7]	118 /119	99.2 [95.4, 100]	244 /246	99.2 [97.1, 99.9]	237 /240	98.8 [96.4, 99.7]	197 /214	92.1 [87.6, 95.3]
16	241 /248	97.2 [94.3, 98.9]	125 /125	100.0 [97.1, 100]	253 /253	100.0 [98.6, 100]	253 /255	99.2 [97.2, 99.9]	218 /222	98.2 [95.5, 99.5]
18	237 /248	95.6 [92.2, 97.8]	123 /125	98.4 [94.3, 99.8]	249 /255	97.6 [94.9, 99.1]	249 /256	97.3 [94.4, 98.9]	217 /239	90.8 [86.4, 94.1]
31	233 /248	94.0 [90.2, 96.6]	124 /128	96.9 [92.2, 99.1]	248 /257	96.5 [93.5, 98.4]	252 /258	97.7 [95.0, 99.1]	202 /235	86.0 [80.8, 90.1]
33	234 /249	94.0 [90.3, 96.6]	127 /128	99.2 [95.7, 100]	256 /258	99.2 [97.2, 99.9]	256 /261	98.1 [95.6, 99.4]	226 /246	91.9 [87.7, 95.0]
45	209 /250	83.6 [78.4, 88.0]	117 /128	91.4 [85.1, 95.6]	226 /257	87.9 [83.3, 91.7]	238 /261	91.2 [87.1, 94.3]	193 /248	77.8 [72.1, 82.8]
52	232 /248	93.5 [89.7, 96.3]	125 /127	98.4 [94.4, 99.8]	254 /257	98.8 [96.6, 99.8]	255 /261	97.7 [95.1, 99.2]	227 /239	95.0 [91.4, 97.4]
58	241 /246	98.0 [95.3, 99.3]	126 /126	100.0 [97.1, 100]	255 /255	100.0 [98.6, 100]	256 /259	98.8 [96.7, 98.8]	219 /231	94.8 [91.1, 97.3]

N：解析対象例数

n：抗体陽性の被験者数

本剤の免疫原性の持続性については、9～15歳女性の3回接種10年後までの有効性及び免疫反応の持続性を検討した長期のフォローアップ試験（002-20試験）を実施しており、3回接種10年後の各HPV型に対する抗体陽性率は80～97%の範囲であり、予防効果が10年間持続することが示唆されている。また、本剤と共通する4価部分を含むガーダシルの免疫原性の持続性を評価した試験では、最終接種114カ月後までの9～13歳女性の2回接種群（6カ月間隔）の各HPV型に対する血清抗体GMTは、16～26歳女性の3回接種群に対して非劣性であることが示されており、さらに、ガーダシルの3回接種14年後までの有効性及び免疫原性の持続性が示されている。これらの結果並びに010試験における初回接種36カ月後の本剤の16～26歳女性の3回接種群の免疫原性及び9～14歳の2回接種群の免疫原性の比較結果より、9～14歳女性における本剤の2回接種についても、3回接種と同程度の有効性が持続することが期待される。

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

<2回接種について>

本剤の3回接種の有効性は、16～26歳女性を対象とした001試験で示されている。9～14歳女性における2回接種（6カ月間隔）の有効性については、010試験において、9～14歳非日本人女性2回接種群（6カ月間隔）の16～26歳非日本人女性3回接種群の免疫原性に対する非劣性が示されており（表2）、

最終接種1カ月後の抗体陽転率についても両群に差は認められなかった（表9）。以上より、9～14歳非日本人女性における2回接種（6カ月間隔）の有効性は期待できると考える。

<日本人女性における有効性について>

9～14歳日本人女性については、臨床的有効性が検証された001試験における16～26歳女性3回接種群の日本人部分集団の免疫原性と比較して、066試験における9～14歳日本人女性2回接種群（6カ月間隔）の免疫原性は大きく下回らなかった（表10）。なお、066試験における各HPV型に対する血清抗体価については、測定に使用する検出用抗体ロットの違い等による影響により、これまでに実施された臨床試験における9～14歳女性と比較して初回接種前の抗体陽性率が高い傾向が認められるものの、主要評価項目である抗体陽転率は、最終接種1カ月後において全てのHPV型において100%であった。測定方法の違いによる血清抗体価への影響は、低濃度域に限定されていることを考慮すると、001試験における16～26歳女性の3回接種群の免疫原性との比較評価への影響は限定的と判断した。以上より、9～14歳日本人女性の2回接種（6カ月間隔）の有効性は期待できると判断した。

<接種間隔（12カ月間隔）について>

010試験において、9～14歳非日本人男女の2回接種群（12カ月間隔）の免疫原性について、有効性が検証されている16～26歳非日本人女性の3回接種群に対する非劣性が示されている（表2）。9～14歳非日本人男女の2回接種群（12カ月間隔）には男性と女性が1:1の比で含まれていたが、各HPV型について、非日本人女性の2回接種群（6カ月間隔）の最終接種1カ月後の血清抗体GMTと比較して、9～14歳非日本人男女の2回接種群（12カ月間隔）の最終接種1カ月後の血清抗体GMTは同等以上であり、9～14歳非日本人男女の2回接種群（12カ月間隔）の、男女それぞれの部分集団における最終接種1カ月後の血清抗体GMTは同程度であった（表14）。

表14 9～14歳非日本人の2回接種1カ月後における各HPV型に対する血清抗体GMT（010試験、PPI解析対象集団）

HPV型	9～14歳女性 2回接種群（6カ月間隔）		9～14歳女性（部分集団） 2回接種群（12カ月間隔）		9～14歳男性（部分集団） 2回接種群（12カ月間隔）		16～26歳女性 3回接種群	
	N	GMT [両側95%CI]	N	GMT [両側95%CI]	N	GMT [両側95%CI]	N	GMT [両側95%CI]
6	258	1,657.9 [1,483.2, 1,853.1]	123	2,685.7 [2,274.6, 3,171.2]	134	2,672.4 [2,279.1, 3,133.5]	238	770.9 [686.6, 865.7]
11	258	1,388.9 [1,238.7, 1,557.4]	123	2,915.9 [2,475.1, 3,435.1]	134	2,965.9 [2,534.9, 3,470.1]	238	580.5 [515.2, 654.0]
16	272	8,004.9 [7,164.2, 8,944.2]	129	13,828.1 [11,780.6, 16,231.5]	135	14,825.2 [12,675.7, 17,339.3]	249	3,154.0 [2,808.7, 3,541.8]
18	272	1,872.8 [1,652.4, 2,122.5]	129	2,696.0 [2,252.4, 3,227.0]	137	2,922.5 [2,454.7, 3,479.5]	267	761.5 [671.1, 864.1]
31	272	1,436.3 [1,272.5, 1,621.2]	132	2,086.4 [1,761.7, 2,471.1]	136	2,148.1 [1,818.3, 2,537.7]	264	572.1 [506.0, 647.0]
33	273	1,030.0 [920.2, 1,153.0]	132	2,037.4 [1,737.6, 2,389.0]	137	2,363.6 [2,021.6, 2,763.3]	279	348.1 [311.4, 389.2]
45	274	357.6 [313.4, 408.0]	132	439.6 [366.0, 528.0]	136	397.6 [331.9, 476.2]	280	213.6 [187.5, 243.4]
52	272	581.1 [520.9, 648.2]	131	1,028.2 [885.0, 1,194.7]	137	1,222.7 [1,055.9, 1,415.9]	271	364.2 [326.4, 406.4]
58	270	1,251.2 [1,117.7, 1,400.8]	129	2,244.7 [1,919.2, 2,625.3]	136	2,650.7 [2,275.6, 3,087.6]	261	491.1 [437.8, 550.8]

N：解析対象例数

日本人女性における2回接種（12カ月間隔）の免疫原性については、臨床試験で評価されていないことから、066試験の9～14歳日本人女性における2回接種（6カ月間隔）1カ月後の各HPV型に対する

血清抗体 GMT と 010 試験の 9～14 歳非日本人女性における 2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体 GMT を比較し、9～14 歳日本人女性及び非日本人女性における本剤の免疫原性の差異を検討した。9～14 歳日本人女性における 2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後の血清抗体 GMT は、全ての HPV 型について、9～14 歳非日本人女性における 2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後の血清抗体 GMT より高い傾向であった（表 15）。以上より、9～14 歳日本人女性についても、2 回接種（12 カ月間隔）の免疫原性は期待できると判断した。

表 15 9～14 歳の 2 回接種（6 カ月間隔）1 カ月後における各 HPV 型に対する血清抗体 GMT の試験間比較
(010 試験及び 066 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	9～14 歳日本人女性 2 回接種群（6 カ月間隔） (066 試験)		9～14 歳非日本人女性 2 回接種群（6 カ月間隔） (010 試験)	
	N	GMT [両側 95%CI]	N	GMT [両側 95%CI]
6	93	2,343.2 [2036.1, 2696.5]	258	1,657.9 [1,483.2, 1,853.1]
11	93	1,508.5 [1340.8, 1,697.0]	258	1,388.9 [1,238.7, 1,557.4]
16	97	9,800.0 [8,440.1, 11,379.1]	272	8,004.9 [7,164.2, 8,944.2]
18	83	2,999.8 [2,509.3, 3,586.3]	272	1,872.8 [1,652.4, 2,122.5]
31	90	1,838.7 [1571.8, 2,151.0]	272	1,436.3 [1,272.5, 1,621.2]
33	96	1,283.1 [1132.4, 1453.8]	273	1,030.0 [920.2, 1,153.0]
45	99	599.6 [520.6, 690.4]	274	357.6 [313.4, 408.0]
52	97	582.7 [517.3, 656.4]	272	581.1 [520.9, 648.2]
58	99	1,379.8 [1,216.4, 1,565.1]	270	1,251.2 [1,117.7, 1,400.8]

N：解析対象例数

<免疫原性の持続性について>

010 試験の 9～14 歳女性 2 回接種群（6 カ月間隔）及び 9～14 歳女性 2 回接種群（12 カ月間隔）において、初回接種 36 カ月まで 16～26 歳女性 3 回接種群と同程度以上の各 HPV 型に対する血清抗体価が持続することが示唆されていること（表 12 及び 13）、本剤と共通する 4 価部分を含有するガーダシルの 2 回接種（6 カ月間隔）においても血清抗体価が持続することが示されていることを踏まえると、2 回接種（6 及び 12 カ月間隔）の免疫原性は、3 回接種と同等の持続性が期待できると判断した。

以上より、日本人女性における 2 回接種（12 カ月間隔）の免疫原性は、臨床試験において評価されていないものの、010 試験では 2 回接種群（6 カ月間隔）及び 2 回接種群（12 カ月間隔）いずれについても持続的な免疫原性が確認されていること、010 試験と 066 試験の結果からは本剤の免疫原性について国内外で大きな差異は認められなかったことから、9～14 歳日本人女性において、2 回接種（6 及び 12 カ月間隔）の有効性は期待できると判断した。

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

本剤の安全性について、評価資料の臨床試験（066 試験及び 010 試験）における有害事象と、16～26 歳女性における本剤 3 回接種の有効性を検証した 001 試験における有害事象を比較した。本剤接種 4 日後までの注射部位の有害事象を表 16 に示す。001 試験及び 066 試験では、ワクチン日誌を用いて安全性

情報が収集された。001 試験における全集団と日本人部分集団の注射部位の有害事象の発現は同程度であり、066 試験においても 001 試験と注射部位の有害事象が同様の発現頻度で認められた。066 試験ではそう痒感が 001 試験より多く認められたが、中等度の事象が 2 例報告された以外はいずれも軽度であった。ワクチン日誌を用いなかった 010 試験では、主な注射部位の有害事象は疼痛であった。9～14 歳の 2 回接種において、接種間隔の違いによる発現頻度に大きな違いはなかった。

表 16 本剤接種 4 日後までの注射部位の有害事象* (001 試験、010 試験及び 066 試験、安全性解析対象集団)

	ワクチン日誌使用あり						ワクチン日誌使用なし							
	001 試験		066 試験		010 試験									
	16-26 歳女性 3 回接種群		9-14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9-14 歳女性 2 回接種群 (6 カ月間隔)		9-14 歳女性 (部分集団) 2 回接種群 (12 カ月間隔)		9-14 歳女性 3 回接種群		16-26 歳女性 3 回接種群			
全集団		日本人 (部分集団)		日本人		非日本人		非日本人		非日本人		非日本人		
被験者数	7,071		127		104		294		146		300		313	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位有害事象	6,414	90.7	104	81.9	92	88.5	48	16.3	28	19.2	62	20.7	85	27.2
疼痛	6,356	89.9	104	81.9	91	87.5	41	13.9	23	15.8	53	17.7	75	24.0
腫脹	2,830	40.0	57	44.9	29	27.9	3	1.0	1	0.7	5	1.7	9	2.9
紅斑	2,407	34.0	51	40.2	20	19.2	1	0.3	0	0.0	0	0.0	2	0.6
そう痒感	388	5.5	12	9.4	18	17.3	0	0.0	1	0.7	0	0.0	2	0.6
腫瘍	90	1.3	4	3.1	1	1.0	0	0.0	1	0.7	2	0.7	9	2.9

n : 発現例数

※001 試験、066 試験又は 010 試験のいずれかの接種群で発現割合が 2.0%以上

また、本剤接種 14 日後までの非注射部位副反応を表 17 に示す。001 試験における全集団と日本人部分集団の非注射部位副反応の発現頻度は同程度であった。066 試験においても非注射部位副反応が 001 試験と同様に認められた。

表 17 本剤接種 14 日後までの非注射部位副反応* (001 試験、010 試験及び 066 試験、安全性解析対象集団)

	ワクチン日誌使用あり						ワクチン日誌使用なし							
	001 試験		066 試験		010 試験									
	16-26 歳女性 3 回接種		9-14 歳女性 2 回接種 (6 カ月間隔)		9-14 歳女性 2 回接種 (6 カ月間隔)		9-14 歳女性 (部分集団) 2 回接種 (12 カ月間隔)		9-14 歳女性 3 回接種		16-26 歳女性 3 回接種			
全集団		日本人 (部分集団)		日本人		非日本人		非日本人		非日本人		非日本人		
被験者数	7,071		127		104		294		146		300		313	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
非注射部位副反応	2,090	29.6	15	11.8	16	15.4	16	5.4	8	5.5	19	6.3	32	10.2
頭痛	1,033	14.6	5	3.9	3	2.9	2	0.7	2	1.4	5	1.7	10	3.2
発熱	357	5.0	4	3.1	7	6.7	2	0.7	2	1.4	7	2.3	4	1.3
悪心	312	4.4	3	2.4	2	1.9	0	0.0	0	0.0	3	1.0	2	0.6
浮動性めまい	211	3.0	0	0.0	0	0.0	3	1.0	1	0.7	2	0.7	2	0.6
疲労	166	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

n : 発現例数

※001 試験、066 試験又は 010 試験のいずれかの接種群で発現割合が 2.0%以上

7.R.3.1.2 重篤な有害事象・副反応

本剤の評価資料の臨床試験 (066 試験及び 010 試験) において、010 試験で死亡が 1 例 (心停止) 認められたが、本剤との因果関係は否定されている。001 試験の全体集団において、最も多かった重篤な有害事象は人工流産 (73 例)、次いで自然流産 (36 例) であり、日本人集団においては、人工流産 (5 例)

及び子宮頸部上皮異形成（5例）であった。066試験では、重篤な有害事象として急性腎盂炎（1例）及びアナフィラキシー反応（1例）が認められたが、2例ともに転帰は回復であり、本剤との因果関係は否定されている。010試験では、2例以上に認められた重篤な有害事象は、人工流産4例（いずれも16～26歳女性3回接種群）、腹痛3例（9～14歳女性2回接種群（6カ月間隔）2例及び16～26歳女性3回接種群1例）、虫垂炎2例（9～14歳女性2回接種群（6カ月間隔）1例及び9～14歳女性3回接種群1例）及び卵巣嚢胞2例（9～14歳女性2回接種群（6カ月間隔）1例及び9～14歳女性3回接種群1例）であり、本剤と因果関係ありとされたのは9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）の1例で36カ月目の追加接種（3回目）の15日後に認められた腹痛のみであり、いずれも転帰は回復であった。また、066試験及び010試験の重篤な有害事象と副反応について、001試験の3回接種群と比較したとき、重篤な有害事象の発現頻度に差は認められなかった。

7.R.3.2 日本人における2回接種（12カ月）の安全性について

9～14歳日本人女性の2回接種群（6カ月間隔）において、HPV6、16、18、31、33及び45型に対する血清抗体 GMT は非日本人女性に比べて1.2～1.7倍であり、HPV11、52及び58型では概して同程度であった（表15）。非日本人女性における2回接種群（6カ月間隔）と2回接種群（12カ月間隔）の2回接種1カ月後の各HPV型に対する血清抗体 GMT の比較結果を考慮すると、日本人の2回接種時（12カ月間隔）の各HPV型に対する血清抗体価は、非日本人の2回接種群（12カ月間隔）と比較して同程度以上であることが想定される。HPVワクチンの血清抗体価は、接種回数の増加に伴い、血清抗体価が上昇することが知られている。血清抗体価と有害事象の発現割合について、010試験における1回目接種後と2回目接種後の有害事象の発現割合を比較すると、注射部位の有害事象の発現は、1回目接種後（本剤接種4日後まで）では、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）及び2回接種群（12カ月間隔）でそれぞれ7.5%（22/294例）及び7.5%（11/146例）であり、2回目接種後（本剤接種4日後まで）では、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）で12.0%（35/291例）及び2回接種群（12カ月間隔）で15.2%（22/145例）といずれも同程度であった。また、非注射部位有害事象の発現割合についても、1回目接種後（本剤接種14日後まで）では、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）及び2回接種群（12カ月間隔）でそれぞれ7.1%（21/294例）及び3.4%（5/146例）であり、2回目接種後（本剤接種14日後まで）では、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）及び2回接種群（12カ月間隔）でそれぞれ7.2%（21/291例）及び4.8%（7/145例）といずれも同程度であった。2回目接種後の個々の有害事象の発現割合も、2回接種群（6カ月間隔）及び2回接種群（12カ月間隔）で類似しており、接種間隔の違いによる有害事象の発現頻度への影響は認められなかった。

7.R.3.3 製造販売後の安全性情報について

本剤が3回接種の用法で2014年12月に米国で初めて承認された以降、3回接種及び2回接種の用法に関わらず、本剤の製造販売後（推定総接種数：約1億4,800万回接種、データロック：2022年6月9日）において、RMPにおける重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関する報告として、過敏症反応（1型過敏症（2例）、アナフィラキシー反応（52例）、アナフィラキシーショック（25例）、アナフィラキシー様反応（1例）、血管浮腫（38例）、気管支痙攣（8例）、蕁麻疹（686例）等）、転倒を伴う失神（128例）、転倒を伴う失神寸前の状態（13例）、転倒を伴う意識消失（109例）、転倒を伴う意識レベルの低下（1例）、転倒を伴う意識変容状態（2例）、ギラン・バレー症候群（61例）、ミ

ラー・フィッシャー症候群（1例）、血小板減少性紫斑病（2例）及び急性散在性脳脊髄炎（17例）が認められている。

また、本邦においては、3回接種の用法で使用した場合の情報として、一般使用成績調査開始から収集された安全性解析対象は1132例であった。重要な特定されたリスクとされた、過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）に該当する副反応は蕁麻疹9例、転倒を伴う血管迷走神経反射による失神に該当する副反応は23例（失神寸前の状態17例、失神4例、意識消失3例、意識レベルの低下2例（重複症例あり））認められ、転倒を伴う血管迷走神経反射による失神のうち、失神4例、意識消失3例、意識レベルの低下2例は重篤であったが、いずれも回復が確認された。転倒により二次被害に至った症例はなく（第4回安全性定期報告書（調査単位期間：2021年12月10日～2022年6月9日））、その他はいずれも非重篤であり、更なる安全対策を要する問題は認められなかった。なお、重要な潜在的リスクとされた症状は報告¹⁴⁾されていない。本剤の重要な不足情報である「多様な症状」については、追加の医薬品安全性監視活動として、本邦において全例登録による強化安全監視活動を実施中である。2022年9月30日までに41,566例の被接種者が登録され、「多様な症状」の定義に該当する副反応として30例報告された。そのうち23例の転帰は回復又は軽快であり、7例（ワクチン接種部位疼痛（3例）、感覚鈍麻（2例）、四肢痛（1例）、倦怠感（2例）、関節痛（1例）、浮動性めまい（1例）、注射部位疼痛（1例）（重複症例あり））については、転帰は未回復又は不明であった。重篤な副反応は、ワクチン接種部位疼痛が2例報告されたが、その後のフォローアップの結果、転帰は1例が軽快、1例が回復であった。15歳未満については、1,915例の被接種者が登録されているが、「多様な症状」の定義に該当する有害事象の発現は報告されていない。

国内外で実施した2回接種の臨床試験成績より、9～14歳女性に対する本剤の2回接種（6カ月間隔）及び（12カ月間隔）において、新たな安全性上の懸念は認められず、安全性プロファイルは良好であると考えられる。また、国内外の自発報告等を含め、国内外の最新の安全性情報に基づいて有効性及び安全性の情報を確認し、これらの報告時点において、本剤のベネフィット・リスクバランスに変更はなく、9～14歳女性に対する2回接種の用法も含めた本剤の接種において、新たな安全性の懸念はないと考える。

機構は、本剤の安全性について、以下のように考える。

9～14歳女性における2回接種（6カ月間隔）の安全性について、国内第Ⅲ相試験（066試験）において安全性上の懸念は認められず、海外第Ⅲ相試験（010試験）においても安全性上の懸念は認められなかった。また、日本人女性を含む国際共同試験（001試験）との比較から、2回接種（6カ月間隔）及び3回接種の安全性プロファイルに違いは認められず、新たな安全性上の懸念は認められなかったことから、9～14歳の日本人女性2回接種（6カ月間隔）について安全性は忍容可能であり、国内外の安全性にも違いが見られないことから、3回接種と比較して新たな安全性上の懸念はないと判断した。日本人女性の2回接種（12カ月間隔）の安全性については、010試験において、非日本人女性における2回接種群（6カ月間隔）及び2回接種群（12カ月間隔）の安全性プロファイルに違いは認められず、日本人女性及び非日本人女性の2回接種（6カ月間隔）の安全性が類似していること等を踏まえると、接種間隔の違いは安全性に大きな影響を及ぼさないと考えた。なお、HPVワクチン特有の有害事象として報告されている「多様な症状」についても、医薬品リスク管理計画に基づき、追加の医薬品安全性監視活動とし

¹⁴⁾ ギラン・バレー症候群が1例報告されたが、「手足のしびれ」及び「四肢全体のしびれ」の副反応に変更され、非重篤とされたが、転帰は未回復であった。

て実施している全例登録による強化安全監視活動（3 回接種）より、現時点で懸念される報告は認められていないと考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、3 回接種の用法による有効性及び安全性の結果に基づき国内承認されている。海外では、多くの国／地域において9～14 歳に対する2 回接種の用法についても、その免疫原性及び安全性のデータに基づき承認され、国の予防接種プログラムとして導入されている。本邦においては、本剤の初回製造販売承認申請時に、2 回接種の開発が専門協議にて要望され、予防接種推進専門協議会から厚生労働大臣等に対して2 回接種の要望が提出されている（予防接種推進専門協議会、ヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチン（子宮頸がんワクチン）の理解促進に向けた重要事項伝達周知のお願い（令和3 年12 月24 日）（http://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20211224_Request_dissemination-of-important-information_promote-understanding_of_the-HPV-vaccine.pdf（最終確認日：2023 年1 月13 日））。WHO は、ポジションペーパー（Vaccine 2017; 35: 5753-5）において、HPV ワクチンの接種対象として性活動開始前の9～14 歳女児を、接種スケジュールは、9～14 歳では2 回接種の用法を推奨している。本剤の2 回接種の用法は、3 回接種と同等の有効性を維持しながらも、接種回数の減少により利便性が向上することで接種完了率の増加、また、ワクチン接種に係る費用削減等の利点が期待できる。

機構は、以下のように考える。

申請された2 回接種の用法・用量は、既承認の3 回接種と同様の有効性が期待でき、安全性についても忍容可能であることから（7.R.2 及び7.R.3 参照）、9～14 歳の女性における HPV 関連疾患の発症予防における接種方法の選択肢の一つとして臨床的意義はあると考える。また、接種回数を減らすことで、ワクチン接種に係る負担が軽減され、本邦における9～14 歳女性における HPV ワクチンの接種完了率の向上に寄与する可能性も期待できる。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

本剤の3 回接種の臨床試験において、ワクチンの有効性を確認した16～26 歳女性に比べて9～14 歳で各 HPV 型に対する高い血清抗体価が認められたことから、9～14 歳女性においては、接種回数を減らしても十分な抗体価が得られると考え、不活化ワクチンで2 回としている初回免疫の接種を1 回に減らし、追加免疫の接種との合計2 回の用法として検討した。B 型肝炎ワクチン及びダニ媒介脳炎ウイルスワクチンなどの3 回接種を用法とする他のワクチンの臨床試験結果から、2 回目と3 回目の接種間隔が長いほど抗体価が高くなることが示されており（J Infect Dis 1989; 160: 766-9, Vaccine 2012; 30: 499-502）、本剤と共通する4 価部分を含有するガーダシルにおいても、臨床試験成績より、2 回目のワクチン接種から3 回目のワクチン接種までの期間が長くなるにつれて各 HPV 型に対する血清抗体価が概して増加することが確認されている。以上より、本剤の2 回目の接種までの間隔を延長した場合でも、6 カ月間隔の場合と少なくとも同程度の抗体価が得られることが推測されたことから、海外第Ⅲ相試験（010 試験）において、2 回目の接種時期として初回接種から6 カ月後に加え、初回接種から12 カ月後についても検討する計画とし、既承認の3 回接種と2 種類の接種間隔の2 回接種の免疫原性について比較検討することとした。その結果、010 試験において、9～14 歳女性の2 回接種群（6 カ月間隔）の16～26 歳女

性の3回接種群に対する非劣性が示され、9～14歳女性の2回接種群（12カ月間隔）の血清抗体価は、9種のいずれのHPV型についても、9～14歳女性の2回接種群（6カ月間隔）より高い結果となった（7.R.2.2参照）。また、国内第Ⅲ相試験（066試験）において、9～14歳の日本人女性における本剤2回接種（6カ月間隔）1カ月後の血清抗体GMTについて、9種のいずれのHPV型についても、001試験で得られた16～26歳の日本人女性への3回接種後の血清抗体GMTに対して大きく下回らないことが示された（7.R.2.2参照）。

これらの免疫原性の結果から、2回目の接種が初回接種後6～12カ月の期間内であれば、十分な免疫原性が認められるものと考え、9～14歳の日本人女性における接種方法として、初回接種から6～12カ月の間隔を置いた合計2回の接種の用法は適切であると考えた。なお、4価又は2価のHPVワクチン接種の有効性を評価した試験の結果、2回接種の間隔が4カ月以下の場合に3回接種に比較して有効性が低かったとの報告があるため（Clin Infect Dis 2015; 61: 676-82）、初回接種と2回目接種との間隔が5カ月未満となった場合は、2回目接種から少なくとも4カ月以上間隔をおいて3回目の接種をする必要があると考え、用法・用量に関連する注意として規定する必要がある。

機構は、以下のように考える。

066試験の結果より、2回接種（6カ月間隔）について、9～14歳の日本人女性における免疫原性は、3回接種と同様に期待でき、安全性について忍容可能であることが示されている。また、066試験と010試験の比較検討において、国内外で臨床的に問題となる差異が認められていないこと（7.R.2及び7.R.3参照）を踏まえると、海外第Ⅲ相試験（010試験）の結果から、6カ月の接種間隔による2回接種に加え、12カ月の接種間隔でも同様の免疫原性及び安全性／忍容性が期待できると考える。以上より、本邦において、9～14歳を対象とした用法・用量として2回接種を追加すること及びその接種間隔を6～12カ月とすることは、受入れ可能と考える。なお、用法・用量の記載は以下のとおり記載整備することが適切と考える。

[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。

9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。（下線部は申請時からの変更を示す）

用法・用量及び用法・用量に関連する注意の具体的な記載内容については、専門協議での議論も踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験成績及び製造販売後の安全性情報から、本剤の9～14歳における2回接種における安全性は許容可能であり、既承認の3回接種の安全性プロファイルと同様であることが確認されている（7.R.3参照）。また、本邦においては、9～14歳の女性に対する接種も含めて現在実施中の製造販売後調査等により安全性情報が収集され、現時点で新たな対応を要する安全性上の懸念事項は認められていない。したがって、本剤の9～14歳に対する2回接種の用法について、本剤の安全性検討事項として、

本申請において新たに追加する検討事項はなく、新たな製造販売後調査等の実施は必要ないとする。本剤接種に関する適正使用、副反応症例の把握、副反応が発現した場合の追跡の徹底等の安全性監視等の活動については、今後も継続的に実施する予定である。また、本剤の重要な不足情報である「多様な症状」については、発現が認められた場合の症例報告の依頼、当該事象に係る調査票を用いた情報収集及びフォローアップを通常の安全性監視活動の中でも実施する。

本剤の用法・用量の追加にあたっては、本申請により追加される2回接種の用法・用量の対象年齢は9～14歳に限定されること、3回目接種の用法・用量とは異なる間隔で2回目の接種が行われること等について医療現場に適切に情報提供することが重要と考える。さらに、価数の異なるHPVワクチンであるガーダシルでは、9～14歳の女性における2回接種の用法は承認されていないことから、本剤とガーダシルの用法・用量の相違点について明確化し、適正使用に係る医療現場の理解を促すことが必要である。したがって、本剤の9～14歳の女性への2回接種の用法・用量の追加にあたっては、本剤が納入される医療機関のみならず、ガーダシルの接種を行う医療機関に対しても広く情報提供及び注意喚起を行う。

機構は、以下のように考える。

提示された臨床試験成績及び海外の製造販売後の安全性情報からは、本申請で追加予定の用法・用量において、既承認の3回接種と異なる安全性プロファイルは認められない。また、9～14歳女性の安全性プロファイルについても、全年齢層の安全性プロファイルと大きく異なることから、本申請に際して新たな製造販売後調査等を計画しないことについては受入れ可能と考える。

なお、適応年齢や性別により、接種回数及び接種間隔が異なることから、HPVワクチンの接種を行う臨床現場に対して適切に情報提供及び注意喚起を行い、適正使用の促進、安全性監視を行うとの申請者の方針は適切であり、必要な対応と考える。

以上の機構の判断については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2.1）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

提出された資料から、本品目の承認されている効能・効果に対する2回接種の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。2回接種の用法・用量の追加は、9～14歳の女性における接種の負担が軽減された新たな接種スケジュールを提供することが可能となり、臨床的意義があるとする。

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

以上

審査報告 (2)

令和5年2月16日

申請品目

[販売名] シルガード9 水性懸濁筋注シリンジ
[一般名] 組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来)
[申請者] MSD 株式会社
[申請年月日] 令和4年8月22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。

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 安全性について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、現行の3回接種に関するこれまでの安全性監視において、「多様な症状」も含めて現時点で懸念される報告は認められていないことから、2回接種においても同様の状況は推測できるとの意見が出された。

また、令和5年1月20日に開催された厚生労働省の審議会¹⁵⁾において、本剤の副反応疑い報告状況と共に、本剤接種後の「多様な症状」の発現リスクに関する追加の医薬品安全性監視活動である「全例登録による強化安全監視活動」の中間報告書(データカットオフ日:令和4年9月30日)について報告され、本剤の安全性について、重大な懸念は認められないと判断された。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は支持された。専門協議における専門委員からの以下の意見を申請者へ伝達し、申請者は、今後も適切な情報収集及び情報提供に努め、得られた知見を踏まえて適切に対応する旨回答した。

- ・ 本剤の2回接種の用法は、適応対象の年齢や性別が限定的であり、現在使用されているHPVワクチンの用法と異なる。医療現場等に対して本剤の用法・用量を適切に情報提供及び注意喚起を行い、適正使用の促進及び安全性監視を継続して行うことは必要である。

¹⁵⁾ 第90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、令和4年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会(合同開催)

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 18 及び表 19 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"> ・ 過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等） ・ 転倒を伴う血管迷走神経反射による失神 	<ul style="list-style-type: none"> ・ ギラン・バレー症候群 ・ 血小板減少性紫斑病 ・ 急性散在性脳脊髄炎（ADEM） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 「多様な症状」
有効性に関する検討事項		
該当なし		

本申請において変更なし

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"> ・ 全例登録による強化安全監視活動 ・ 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供 ・ 被接種者向け資材（シルガード9を接種された方（保護者の方）へ）の作成と提供

本申請において変更なし

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
21	3	3回接種の用法で使用した場合の情報として、 <u>一般使用成績調査開始から収集された安全性解析対象症例は 1132 例であった。</u>	3回接種の用法で使用した場合の情報として、承認から 2022 年 6 月 9 日（第 4 回安全性定期報告書データロック）までに 394 例の副反応を収集した。 <u>このうち、</u>
21	8	転倒により二次被害に至った症例はなく、 <u>（第 4 回安全性定期報告書（調査単位期間：2021 年 12 月 10 日～2022 年 6 月 9 日））、</u> その他はいずれも非重篤であり、更なる安全対策を要する問題は認められなかった。	転倒により二次被害に至った症例はなく、その他はいずれも非重篤であり、更なる安全対策を要する問題は認められなかった。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 10 年 7 月 20 日まで）と設定する。

[効能・効果]

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

○子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）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 並びに腔上皮内腫瘍（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 ヶ月後、3 回目は 6 ヶ月後に同様の用法で接種する。

9 歳以上 15 歳未満の女性は、初回接種から 6～12 ヶ月の間隔を置いた合計 2 回の接種とすることができる。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

「多様な症状」に関連する事象名の MedDRA PT 定義

症状名 ^{a)}	PT (MedDRA/J 25.0)
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 ^{b)} 頭痛 しびれ感 感覚鈍麻 光に対する過敏 音に対する過敏 においに対する過敏	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、単径部痛、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、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 頭痛 感覚鈍麻 感覚鈍麻 羞明 聴覚過敏 嗅覚錯誤
自律神経症状等	
倦怠感 疲労感 すぐ疲れる 失神 視野の異常 視力が急に低下した めまい・立ちくらみ 四肢の冷感 冷汗 手汗 耳鳴り 嘔気／嘔吐 下痢 便秘 体温の異常 (平熱より高い／平熱より低い) 睡眠障害 (昼夜逆転を含む) 異常に長く寝てしまう 食欲低下、過食 食欲の増減に見合わない体重の増減 皮膚が荒れてきた (湿疹、イボなど) 過呼吸 月経異常	倦怠感 疲労 運動耐性低下 失神 視力障害 一過性失明 浮動性めまい、体位性めまい 末梢冷感 冷汗 多汗症 耳鳴 悪心、嘔吐 下痢 便秘 体温異常、体温上昇、体温低下、発熱 睡眠障害 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 食欲減退、過食 体重異常、体重減少、体重増加、体重変動 皮膚乾燥、湿疹、皮膚乳頭腫 過換気 月経障害
認知機能障害	
記憶力の低下 集中力の低下 簡単な計算ができなくなった 簡単な漢字が思い出せなくなった 学習能力の低下	記憶障害 注意力障害 知的能力障害 知的能力障害 学習障害者
運動障害	
身体が自分の意思に反して動く／振戦 けいれん 歩行障害 杖や車いすが必要になった 起立障害 突然力が抜ける 手や足に力が入らない 握力の低下 麻痺 脱力発作	ジスキネジア、振戦 痙攣発作 歩行障害 歩行補助用具使用者、車椅子使用者 起立障害 無力症 筋力低下 握力低下 麻痺 カタプレキシー

a) 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。

b) 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。

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIS	Adenocarcinoma in situ	子宮頸部上皮内腺癌
CI	Confidential 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
CTD	Common technical document	コモンテクニカルドキュメント
GCP	Good Clinical Practice	「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（平成9年3月27日厚生省令第28号）
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
HPV ワクチン	—	ヒトパピローマウイルスワクチン
LLT	Lowest Level Terms	下層語
PPI	Per Protocol Immunogenicity	—
PT	Preferred Terms	基本語
RMP	Risk Management Plan	医薬品リスク管理計画
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia	膣上皮内腫瘍
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia	外陰上皮内腫瘍
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
ガーダシル	—	ガーダシル®水性懸濁筋注及び同シリンジ
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ