

審査報告書

令和7年7月8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6年11月15日
[剤形・含量] 1シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型L1たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ30、40、60、40、20、20、20、20及び20 µg/0.5 mL含有する注射剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（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、18、31、33、45、52及び58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、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並びに陰茎上皮内腫瘍（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）

[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。

9 歳以上 15 歳未満の女性者は、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。

(取消線部削除、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。

審査報告 (1)

令和 7 年 6 月 10 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 6 年 11 月 15 日
[剤形・含量] 1 シリンジ中に有効成分としてヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型 L1 たん白質ウイルス様粒子をそれぞれ 30、40、60、40、20、20、20、20 及び 20 µg/0.5 mL 含有する注射剤

[申請時の効能・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
○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)

[申請時の用法・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。

9 歳以上 15 歳未満の女性者は、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。

(取消線部削除、下線部追加)

[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	29
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	29

[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

肛門癌は、10 万人あたり 2.0 人に発生するまれな種類の癌であるが、近年、発生率及び死亡率が上昇している¹⁾。本邦における 2021 年の肛門癌の新規罹患数は、男女合わせて 1,219 人であり、全ての癌種による罹患数の 0.1%であった（「令和 2 年 全国がん登録 罹患数・率 報告」厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課）。尖圭コンジローマは、男女共に肛門性器周辺部に発症する疣贅であり、本邦では、近年男性における罹患数が増加しており、2023 年の本邦における尖圭コンジローマの報告数は、総数 6,621 例、男性 4,348 例、女性 2,273 例であった（「尖圭コンジローマの発生動向 2021 年」国立感染症研究所 実地疫学研究センター及び感染症疫学センター（掲載日 2023 年 6 月 19 日）、「性感染症報告数（2004～2023 年）」）。肛門癌及び尖圭コンジローマは、共に主要な原因は HPV 感染とされている（Int J Cancer 2011; 129, 433-9、Hum Vaccin Immunother 2023; 19: 2170662）。

本剤は、申請者である MSD 株式会社が 2011 年 7 月に医薬品製造販売承認を取得した 4 価 HPV ワクチンであるガーダシル水性懸濁筋注シリンジに含まれる 4 種類の HPV 型（6、11、16、18 型）及び 5 種類の新たな HPV 型（31、33、45、52、58 型）の L1 タンパク質 VLP を有効成分とし、アジュバントとしてアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩を含む 9 価 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、腭上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3、並びに尖圭コンジローマの予防を効能又は効果として承認されている。ガーダシルは、本邦において 2020 年 12 月に、肛門癌の予防の効能追加とともに男性に対する適応が取得されたが、本剤については本邦において男性に対する適応はない。なお、2025 年 4 月時点において、承認されている 100 の国又は地域のうち、日本を除く 99 の国又は地域で男性に対する適応が取得されている。米国、カナダ、オーストラリア等を含む 76 の国又は地域では、女性に加えて男性に対しても HPV ワクチンが定期接種プログラムに導入又は接種が推奨されている。特に先進国では、より広く HPV 型をカバーする 9 価 HPV ワクチンである本剤が男性を含めた定期接種プログラムに導入されており、本邦においても本剤を用いた男女区別のない定期接種の実施が予防接種推進専門協議会から要望されている²⁾。

今般、申請者は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」の予防について、効能又は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。

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

本申請において、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は提出されていない。

¹⁾ NIH、Cancer Stat Facts: Anal Cancer (<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html>（最終確認日：2025 年 6 月 10 日））

²⁾ https://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/20240308_Request_to_make_HPV-vaccine_a_routine-vaccination_for_men.pdf（最終確認 2025 年 6 月 10 日）

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請において、「毒性試験に関する資料」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

本申請において、「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」は提出されていない。

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 3 つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として 7 つの臨床試験成績が提出された。

表 1 臨床試験の概略

資料区分 評価	実施地域	試験名	相	対象被験者	組入れ又は無作為化された被験者数	用法及び用量の概略	主な評価項目
	国内	064	III	16～26 歳男性	本剤群：529 例 プラセボ群：530 例	本剤又はプラセボ 0.5 mL を 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種	有効性、免疫原性 安全性
	国内	066	III	9～14 歳女性 9～15 歳男性	2 回接種 9～14 歳女性群：105 例 2 回接種 9～14 歳男性群：104 例 3 回接種 9～15 歳男性群：105 例	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
	海外	010	III	9～14 歳女性 9～14 歳男性 16～26 歳女性	2 回接種（6 カ月間隔）9～14 歳女性群：301 例 2 回接種（6 カ月間隔）9～14 歳男性群：301 例 2 回接種（12 カ月間隔）9～14 歳男女群：301 例（女性：151 例、男性：150 例） 3 回接種 9～14 歳女性群：301 例 3 回接種 16～26 歳女性群：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
参考	海外	003	III	16～26 歳男性 16～26 歳女性	HM 群：1,106 例 MSM 群：313 例 女性群：1,101 例	本剤 0.5 mL を 3 回（0、2、6 カ月）筋肉内接種	免疫原性 安全性
	海外	020	III	16～26 歳男性	本剤群：249 例 ガーダシル群：251 例	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	免疫原性 安全性
	海外	002	III	9～15 歳女性 9～15 歳男性 16～26 歳女性	9～15 歳の女性群 ロット 1：648 例 ロット 2：643 例 ロット 3：644 例 9～15 歳男性群：669 例 16～26 歳女性群：470 例	本剤 0.5 mL を 0、2、6 カ月に筋肉内接種	ロット一貫性（免疫原性）、安全性
	海外	002-20	III	9～15 歳女性 9～15 歳男性	女性群：971 例 男性群：301 例	002 試験で本剤を 3 回筋肉内接種後、約 10 年間追跡（本試験では治験薬接種なし）	長期有効性、免疫原性、安全性
	国際共同	001	II b/ III	16～26 歳女性	パート A：1,242 例 ・L 剤 ^{b)} 群：315 例 ・M 剤 ^{c)} （本剤）群：307 例 ・H 剤 ^{d)} 群：310 例 ・ガーダシル群：310 例 パート B：14,215 例 ^{e)} ・M 剤（本剤）群：7,106 例 ・ガーダシル群：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： 有効性、免疫原性 安全性
	国内	V501-122	III	16～26 歳男性	ガーダシル群：562 例 プラセボ群：562 例	ガーダシル又はプラセボ 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
	海外	V501-020	III	16～26 歳男性	ガーダシル群：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

a) 一部の被験者は最終接種後 36 カ月目に追加接種

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 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.1: 064 試験：実施期間：2020 年 11 月～継続中（データカットオフ日：2023 年 12 月 29 日（有効性）、2023 年 12 月 31 日（安全性）））

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 1,050 例、そのうち MSM が約 10%、本剤群及びプラセボ群各群 525 例）に、プラセボ（生理食塩液）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 22 施設で実施された。

用法及び用量は、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。

無作為化³⁾された 1,059 例（本剤群 529 例、プラセボ群 530 例）全例が治験期間中に 1 回以上の治験薬を接種し、安全性解析対象集団とされた。また、表 2 の PPE の定義に基づく 979 例（4 共通 HPV 型：本剤群 496 例、プラセボ群 483 例）並びに 998 例（5 追加 HPV 型：本剤群 505 例、プラセボ群 493 例）及び PPI の定義に基づく 766～914 例（HPV 型ごとに例数は異なる）が、それぞれ有効性の主要な解析対象集団及び免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

表 2 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、以下の基準を全て満たした被験者。 ・適切な治験薬を 1 年以内に 3 回接種した。 ・治験薬 3 回接種後 14 日～72 日以内に 7 カ月目のスワブ検体を採取し、PCR の結果の欠測がない。 ・ベースライン時に該当する HPV 型に対する血清抗体（cLIA）が陰性 ^{a)} 、かつベースラインから 7 カ月目までの全てのスワブ及び生検検体（採取した場合）の該当する HPV 型の PCR の結果が陰性である。
PPI	PPE 集団の基準を満たし、適切な治験薬の 3 回接種を、接種各回で規定された日数の許容範囲内で完了し、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許容範囲内に得られた被験者。

a) 競合的 LUMINEX イムノアッセイ（cLIA）による抗体陽性の閾値は、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL とされた。

主要評価項目は、治験薬 3 回接種終了後の既承認のガーダシルに含まれる 4 共通 HPV 型である HPV 6、11、16 及び 18 型の性器周辺部及び肛門内（以下、「肛門性器部」）の持続感染⁴⁾とされた。副次評価項目は、5 追加 HPV 型である HPV 31、33、45、52 及び 58 型の肛門性器部の持続感染⁴⁾とされた。有効性の主要解析は、PPE 集団で有効性の主要評価項目のイベント数が少なくとも 17 件、かつ副次評価項目のイベント数が少なくとも 17 件集積した後で実施されることとされた⁵⁾。主要評価項目及び副次評価項目は、階層的に評価され⁶⁾、統計学的な成功基準は予防効果の両側 95%CI の下限が 0%を上回ることとされた。有効性の主要解析は、主要評価項目及び副次評価項目のイベント数がいずれも 17 件以上認められた時点（有効性のデータカットオフ日：2023 年 12 月 29 日）で実施された。主要評価項目とされた 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染、及び副次評価項目とされた 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に関する結果は表 3 に示したとおりであり、各項目について統計学的な成功基準を満たした。

³⁾ HM 及び MSM を層別因子とした層別割付が実施された。

⁴⁾ 肛門性器部の持続感染は、以下の①又は②とされた。

① 6 カ月以上離れて採取された連続する 2 回以上の来院（各来院の許容範囲はそれぞれ±1 カ月以内）の肛門性器部のスワブ又は生検検体において、PCR 検査の結果がいずれか同じ HPV 型の 1 つ以上の共通遺伝子に対し陽性

② 病理審査委員会の合意により尖圭コンジローマ、PIN、陰茎、肛門又は会陰の癌と診断され、かつ、同じ生検組織片の隣接切片の Thinsection PCR で対象とされた HPV が検出され、更に、その HPV 関連疾患を示した生検の直前又は直後の来院時（来院間隔によらず）に採取された検体において、生検と同じ HPV 型の 1 つ以上の共通遺伝子に対し PCR 陽性

⁵⁾ 真の予防効果を 85%と仮定すると、第一種の過誤確率 0.025 以下（片側）のもとでは、必要イベント数を計 17 件とした場合、予防効果が 0%を超えるという有効性の仮説を検証するための検出力は 94%となる。組入れ期間を 14 カ月、PPE 除外割合を 15%、脱落率を 5%/年、主要評価項目の発現率を 1.9%/年と想定し、試験開始後 56 カ月以内に 17 件の主要評価項目のイベントを集積するためには約 1050 例を組み入れる必要があるとされた。なお、副次評価項目についても主要評価項目と同様の見積りがなされた。

⁶⁾ 試験全体の第一種の過誤確率を 0.025（片側）以下に制御するために、固定順序法（有効性の主要評価項目で統計学的な成功基準を満たした場合のみ、副次評価項目の統計学的な評価を実施する）による評価を実施することとされた。

表 3 肛門性器部の持続感染の発生率 (PPE) (主要解析)

本剤群			プラセボ群			予防効果 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)
4 共通 HPV 型 (HPV 6、11、16 及び 18 型) に関連した肛門性器部の持続感染						
N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	89.3 [55.4, 98.2]
496	2	0.2	483	18	2.2	
5 追加 HPV 型 (HPV 31、33、45、52 及び 58 型) に関連した肛門性器部の持続感染						
N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	63.5 [2.7, 86.0]
505	6	0.7	493	16	1.9	

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) Chan and Bohidar による二項分布に基づく正確法に基づき算出

安全性について、各治験薬接種後 1 日目から 5 日目までの注射部位の有害事象及び体温上昇、各治験薬接種後 1 日目から 15 日目までの注射部位以外の有害事象、各治験薬接種後 1 日目から安全性のデータカットオフ日 (2023 年 12 月 31 日) までの死亡及び重篤な副反応、各治験薬接種後 1 日目から最終接種後 6 カ月目までの重篤な有害事象が収集された。

治験薬各回接種後 5 日目までに発現した事前に規定した注射部位有害事象 (発赤/紅斑、腫脹、及び圧痛/疼痛)、その他の注射部位有害事象、治験薬各回接種後 15 日目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 4 に示す。

表 4 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=529)				プラセボ群 (N=530)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	N	%	n	%
注射部位 ^{a)} (事前規定)	注射部位疼痛	—	—	357	67.5	—	—	122	23.0
	注射部位腫脹	—	—	117	22.1	—	—	40	7.5
	注射部位紅斑	—	—	103	19.5	—	—	70	13.2
注射部位 ^{a)} (事前規定以外)	注射部位そう痒感	—	—	7	1.3	—	—	7	1.3
	注射部位出血	—	—	7	1.3	—	—	3	0.6
注射部位 以外	発熱 ^{b)}	29	5.5	22	4.2	33	6.2	23	4.3
	頭痛	23	4.3	16	3.0	23	4.3	15	2.8
	倦怠感	9	1.7	9	1.7	10	1.9	10	1.9
	上咽頭炎	7	1.3	0	0	6	1.1	0	0
	COVID-19	3	0.6	0	0	7	1.3	0	0

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 注射部位反応の有害事象は、いずれも副反応として収集された。

b) 37.5°C以上 (口腔内体温)

重度の注射部位有害事象は、本剤群で 1.1% (6/529 例、7 件: 注射部位腫脹 6 件、注射部位紅斑 1 件)、プラセボ群で 0.2% (1/530 例、1 件: 注射部位腫脹 1 件) に認められた。転帰は回復であった。

重度の注射部位以外の有害事象は、本剤群で 0.4% (2/529 例)、プラセボ群で 0.2% (1/530 例) に認められた。本剤群では、悪寒、虫垂炎が各 1 例、プラセボ群では蕁麻疹が 1 例認められ、本剤群の悪寒 1 例、プラセボ群の蕁麻疹 1 例は、治験薬との因果関係ありとされた。転帰は回復であった。

重篤な有害事象は、本剤群で 1.3% (7/529 例)、プラセボ群で 0.9% (5/530 例) に認められた。本剤群では、虫垂炎、COVID-19、脳挫傷、慢性扁桃炎、気胸、潰瘍性大腸炎及びカンピロバクター胃腸炎が各 1 例、プラセボ群では、腱断裂/処置後感染、虫垂炎/腹膜炎、COVID-19、橈骨骨折及び肛門性器疣贅が各 1 例認められ、いずれも転帰は回復で、治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

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～2024 年 6 月）

9～15 歳の健康男性及び 9～14 歳の健康女性を対象（目標被験者数：9～15 歳男性 3 回接種群、9～14 歳男性 2 回接種群、9～14 歳女性 2 回接種群：各約 100 例⁷⁾）に、本剤の最終接種後 1 カ月目（第Ⅰ期）及び 24 カ月目（第Ⅱ期）までの免疫原性及び安全性を評価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、6 カ月に計 2 回、3 回接種群（男性）は本剤を 0、2、6 カ月に計 3 回筋肉内接種することとされた。9～14 歳女性 2 回接種群の第Ⅰ期の解析結果については、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（シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和 5 年 2 月 16 日付け）参照）において提出されているため、本申請では、男性 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期の解析結果が提出された。

9～15 歳男性 3 回接種群に組み入れられた 105 例のうち、1 回目接種前及び 2 回目接種後に同意撤回した各 1 例を除く 103 例に本剤が 3 回接種され、9～14 歳男性 2 回接種群に組み入れられた 104 例全ての被験者に本剤が 2 回接種された。本剤を 1 回以上接種され、試験中の安全性データが得られた 9～15 歳男性 3 回接種群 104 例、9～14 歳男性 2 回接種群 104 例が安全性解析対象集団とされた。予定された本剤接種を受け、最終接種後 21～49 日目に評価可能な血清抗体価の結果があり、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⁸⁾の集団が PPI 解析対象集団とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、初回接種前、2 回目及び 3 回目接種後 1 カ月目に cLIA 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、本剤最終接種後 1 カ月目⁹⁾（いずれの群も本剤初回接種後 7 カ月目）の抗体陽転率¹⁰⁾とされ、各 HPV 型に対する抗体陽転率は、表 5 に示すようにいずれも 100% であった。また、本剤最終接種後 1 カ月目の各 HPV 型に対する血清抗体価を表 6 に示した。

表 5 本剤最終接種（2 回目又は 3 回目）後 1 カ月目の各 HPV 型に対する抗体陽転率（PPI 解析対象集団）

HPV 型	9～15 歳男性 3 回接種群（104 例 ^{a)} ）		9～14 歳男性 2 回接種群（104 例 ^{a)} ）	
	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{b)} (%)	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{b)} (%)
6	90/90	100 [96.0, 100.0]	91/91	100 [96.0, 100.0]
11	90/90	100 [96.0, 100.0]	91/91	100 [96.0, 100.0]
16	98/98	100 [96.3, 100.0]	98/98	100 [96.3, 100.0]
18	94/94	100 [96.2, 100.0]	92/92	100 [96.1, 100.0]
31	90/90	100 [96.0, 100.0]	93/93	100 [96.1, 100.0]
33	85/85	100 [95.8, 100.0]	90/90	100 [96.0, 100.0]
45	94/94	100 [96.2, 100.0]	95/95	100 [96.2, 100.0]
52	97/97	100 [96.3, 100.0]	96/96	100 [96.2, 100.0]
58	101/101	100 [96.4, 100.0]	100/100	100 [96.4, 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（抗体陽性）となった被験者数。なお、抗体陽性の閾値は HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL となっている。

a) 少なくとも 1 回被験薬を接種した被験者数

b) 両側 95%CI は Clopper and Pearson による二項分布に基づく正確法に基づき算出

⁷⁾ 各群 100 例の組入れ、PPI 解析対象集団除外症例の割合を最大 5%とすると、各群の PPI 解析対象は 95 例以上となる。真の抗体陽転率を 99%と仮定すると、当該規模では 95%CI の半幅が約 3%で抗体陽転率を推定可能となる。

⁸⁾ HPV 6 又は 11 型の解析対象集団は、初回接種前に HPV 6 及び 11 型に対する血清抗体がいずれも陰性の集団とされた。

⁹⁾ 2 回接種群は 2 回目接種後 1 カ月目、3 回接種群は 3 回目接種後 1 カ月目とされた。

¹⁰⁾ 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た。抗体陽性の閾値は、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL となっている。

表 6 本剤最終接種（2 回目又は 3 回目）後 1 カ月目の各 HPV 型に対する血清抗体価（GMT）（PPI 解析対象集団）

HPV 型	9～15 歳男性 3 回接種群（104 例 ^{a)} ）		N	9～14 歳男性 2 回接種群（104 例 ^{a)} ）	
	N	GMT [両側 95% CI] ^{b)}		N	GMT [両側 95% CI] ^{b)}
6	90	1759.8 [1481.2, 2090.8]	91	2417.0 [2057.3, 2839.6]	
11	90	1341.8 [1136.1, 1584.9]	91	1510.1 [1310.3, 1740.4]	
16	98	7020.8 [5955.3, 8277.1]	98	9808.5 [8437.7, 11402.0]	
18	94	2629.6 [2154.7, 3209.1]	92	2464.6 [2095.6, 2898.5]	
31	90	2095.0 [1717.2, 2555.9]	93	1908.5 [1619.3, 2249.4]	
33	85	894.9 [753.1, 1063.4]	90	1272.1 [1085.2, 1491.2]	
45	94	848.9 [701.1, 1027.8]	95	508.4 [431.7, 598.8]	
52	97	925.3 [774.9, 1105.0]	96	587.4 [503.3, 685.5]	
58	101	1401.7 [1177.4, 1668.8]	100	1350.6 [1155.1, 1579.1]	

N：解析対象例数

a) 少なくとも 1 回接種薬を接種した被験者数

b) 各 HPV 型の血清抗体価を自然対数変換した上で、平均値及び t 分布に基づく 95%CI を算出し、逆変換した

安全性について、各治験薬接種後 1 日目から 5 日目までの注射部位の有害事象及び体温上昇、各治験薬接種後 1 日目から 15 日目までの注射部位以外の有害事象、各治験薬接種後 1 日目から試験終了（データ収集最終日：2024 年 6 月 11 日）までの死亡及び重篤な副反応、各治験薬接種後 1 日目から最終接種後 6 カ月目までの重篤な有害事象が収集された。

治験薬各回接種後 5 日目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 日目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 7 に示す。

表 7 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）

		9～15 歳男性 3 回接種群（N=103 ^{a)} ）				9～14 歳男性 2 回接種群（N=104）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位 ^{b)}	注射部位疼痛	—	—	82	79.6	—	—	78	75.0
	注射部位腫脹	—	—	36	35.0	—	—	29	27.9
	注射部位紅斑	—	—	28	27.2	—	—	20	19.2
	注射部位そう痒感	—	—	8	7.8	—	—	7	6.7
注射部位以外	発熱 ^{c)}	18	17.5	13	12.6	12	11.5	12	11.5
	頭痛	10	9.7	8	7.8	9	8.7	5	4.8
	上咽頭炎	6	5.8	0	0	3	2.9	0	0

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 9～15 歳男性 3 回接種群の 1 例は、2 回目接種後に同意撤回し規定された接種回数に該当しなかったため、接種群別の安全性解析には含めなかった。

b) 注射部位反応の有害事象は、いずれも副反応として収集された。

c) 37.5℃以上（口腔内体温）

重度の注射部位の有害事象は、9～15 歳男性 3 回接種群で 2.9%（3/103 例 3 件：注射部位腫脹 2 件、注射部位紅斑 1 件）、9～14 歳男性 2 回接種群で 3.8%（4/104 例 4 件：注射部位腫脹 3 件、注射部位疼痛 1 件）に認められた。転帰はいずれも回復であった。

重度の注射部位以外の有害事象は、9～15 歳男性 3 回接種群で 1.9%（2/103 例）に認められ、9～14 歳男性 2 回接種群では認められなかった。9～15 歳男性 3 回接種群で認められた重度の注射部位以外の有害事象は、倦怠感、手骨折が各 1 例であり、倦怠感 1 例は治験薬との因果関係ありとされた。転帰はいずれも回復であった。

重篤な有害事象は、9～15 歳男性 3 回接種群では認められなかったが、9～14 歳男性 2 回接種群で 1.9%（2/104 例）に認められた。9～14 歳男性 2 回接種群で認められた重篤な有害事象は、鼓膜穿孔、アナフ

イラキシー反応（食物依存性運動誘発アナフィラキシー）が各 1 例であった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び治験中止に至った有害事象は、いずれの群でも認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 5 追加 HPV 型に起因する疾患を予防する臨床的意義について

本剤は、男性及び女性における 4 共通 HPV 型の感染に起因する肛門癌及びその前駆病変（以下、「肛門疾患」）並びに男性における尖圭コンジローマの予防の適応を既に取得しているガーダシルに、5 追加 HPV 型の抗原を加えたワクチンである。4 共通 HPV 型に加えて、5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門疾患の予防を追加することの臨床的意義について、申請者は以下のように説明している。

肛門癌は、子宮頸癌と同様に HPV 感染が契機となり、持続感染、AIN の状態を経て発症する。ガーダシルの海外第Ⅲ相試験（V501-020 試験）において、AIN と肛門内の持続感染の関連性を検討した結果、4 共通 HPV 型の肛門内の持続感染は、全てのグレードの AIN の予測因子（predictor）となり得ることが示唆された。本剤は、肛門癌の約 81%～93%から検出される HPV 型に対応していると報告されている（BMC Public Health 2015;15:453）。システマティックレビューによる報告では、肛門癌検体からの HPV 検出率は、男性で 76.7%、女性で 86.5%であり、表 8 に示すように男女共に HPV16 型が最も多く認められ、9 種 HPV 型の各感染率について男女間で大きな違いはない（Int J Cancer 2009; 124, 2375–83）。大規模なレトロスペクティブ国際共同試験における報告では、肛門癌の 88.3%（男性：84.7%、女性：90.0%）で HPV の DNA が検出されており、本剤が対象とする 9 種 HPV 型はそれぞれ単独で検出されている（Int J Cancer 2015; 136: 98–107）。本邦における大腸癌研究会の報告では、2 施設において 1991 年から 2020 年の肛門癌（扁平上皮癌）の HPV 感染及び遺伝子型を解析したところ、それぞれの施設で 40 例中 34 例（85.0%）、47 例中 40 例（85.1%）が HPV 陽性で、そのうち本剤に含まれる 9 種 HPV 型は、それぞれの施設で 32 例（94.1%）（4 共通 HPV 型：28 例（82.4%）、5 追加 HPV 型：4 例（11.8%））、39 例（97.5%）（4 共通 HPV 型：34 例（85.0%）、5 追加 HPV 型：5 例（12.5%））から検出された（Int J Clin Oncol 2023; 28: 990–8）（表 8：1 施設の結果の抜粋）。フランスの研究では、肛門癌の 96.7%（男性：95.6%、女性：97.3%）から HPV が検出され、9 種 HPV 型がそれぞれ検出されている（Int J Cancer 2011; 129: 433–9）。

表 8 肛門癌組織から検出される本剤に含まれる各 HPV 型の割合

HPV 型		全世界 (%) ^{a)}		本邦 (%) ^{b)}
		男性	女性	全体
4 共通 HPV 型	6 型	0	3.4	0
	11 型	8.3	3.4	0
	16 型	60.0	73.7	82.5
	18 型	7.8	7.6	2.5
5 追加 HPV 型	31 型	1.4	1.6	2.5
	33 型	5.2	2.1	5.0
	45 型	0	0.8	0
	52 型	0	0	0
	58 型	0	0	5.0

a) Int J Cancer 2009; 124, 2375–83 より抜粋

b) Int J Clin Oncol 2023; 28: 990–8 より抜粋

尖圭コンジローマは、女性だけでなく男性にも発症する疾患である。男女共に主に HPV 6 又は 11 型の感染が発症に関与しており、その寄与率は約 75～90%であると報告されている（J Infect Dis 2009; 199:

805-14、J Clin Virol 2009; 44: 111-14 等)。5 追加 HPV 型について、中国山東省における 2019 年から 2021 年の 1185 例（男性 870 例、女性 315 例）の尖圭コンジローマ症例を対象とした調査では、HPV 52 型が 8.8%、58 型が 6.8%、33 型が 4.1%、31 型が 2.6%、45 型が 1.5%検出されている（Hum Vaccin Immunother 2023; 19: 2170662）。また、中国からの別の報告では、尖圭コンジローマ症例における 9 種 HPV 型の検出率は表 9 のとおりであった。本邦でも、男性の尖圭コンジローマで本剤に含まれる 5 追加 HPV 型の感染が認められ、その検出率は、HPV 58、52、45、31、33 型の順に多かったことが報告されている（AIDS Res Hum Retroviruses 2018; 34: 375-81）。

表 9 尖圭コンジローマ症例における本剤に含まれる各 HPV 型の検出率

HPV 型		中国、仏山 ^{a)}		中国、西安 ^{b)}	
		男性 n=781 (%)	女性 n=844 (%)	男性 n=512 (%)	女性 n=367 (%)
4 共通 HPV 型	6 型	334 (42.8)	238 (28.2)	150 (29.3)	69 (18.8)
	11 型	211 (27.0)	155 (18.4)	110 (21.5)	47 (12.8)
	16 型	39 (5.0)	53 (6.3)	33 (6.4)	31 (8.4)
	18 型	20 (2.6)	19 (2.3)	22 (4.3)	13 (3.5)
5 追加 HPV 型	31 型	7 (0.9)	17 (2.0)	8 (1.6)	6 (1.6)
	33 型	9 (1.2)	22 (2.6)	5 (1.0)	11 (3.0)
	45 型	4 (0.5)	10 (1.2)	5 (1.0)	1 (0.3)
	52 型	36 (4.6)	112 (13.3)	54 (10.5)	33 (9.0)
	58 型	22 (2.8)	71 (8.4)	24 (4.7)	22 (6.0)

a) Front Microbiol 2024; 15: 1376141 より抜粋

b) BMJ Open 2019; 14; 9: e023897 より抜粋

5 追加 HPV 型の抗原の疾患予防への寄与について、フランスからの報告では、ガーダシルと比べ、本剤を用いることで肛門癌に対しては 8.5%～10.4%、尖圭コンジローマに対しては 2.1%～5.4%の症例を追加で予防できると推定されている（BMC Public Health 2015; 15: 453）。また、50 カ国の標本を調査した大規模な多施設共同後ろ向き研究において、ガーダシルと比べ、本剤を用いることで肛門癌に対して 8.0%の症例を追加で予防できることが示唆されている（JNCI Cancer Spectr 2019; 2: pky045）。したがって、本剤は、ガーダシルよりも広範に肛門癌及び尖圭コンジローマの予防に寄与できると考える。

機構は、本申請で新たに予防対象となる肛門疾患並びに男性の尖圭コンジローマについて、当該疾患に関連する主な HPV 型は、既承認のガーダシルに含まれる 4 共通 HPV 型ではあるものの、5 追加 HPV 型も肛門癌及び尖圭コンジローマの発症への関連が認められており、本剤は、ガーダシルに対してより広範な HPV 型の感染に起因する肛門癌及び尖圭コンジローマの予防に寄与することが期待され、臨床的意義があると考ええる。

7.R.2 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

4 共通 HPV 型の抗原を含むガーダシルは、本申請で追加予定の肛門疾患の予防及び男性における尖圭コンジローマの予防の適応について、本邦では 2020 年 12 月に承認されている。本剤の開発は、ガーダシルで実施された臨床試験の結果も利用して本剤の有効性を説明する方針とした。本邦では、16～26 歳男性を対象に肛門性器部の持続感染の予防効果を評価した 064 試験、9～15 歳男性及び 9～14 歳男女を対象に免疫原性を評価した 066 試験の 2 試験を実施した。

4 共通 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する有効性は、16～26 歳の男性を対象とした 064 試験とガーダシルの国内第Ⅲ相試験（V501-122 試験）での肛門性器部の持続感染の結果を外部比較して評価した。両試験における本剤とガーダシルの持続感染の予防効果が同程度であった

ことから、16～26歳の男性を対象としたガーダシルの海外第Ⅲ相試験（V501-020試験）で示された4共通HPV型の感染に起因するMSM集団に対して示されたAINに対する発症予防効果及び全体集団に対して示された尖圭コンジローマに対する発症予防効果の成績（ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和2年11月18日付け）参照）を外挿して、本剤の16～26歳の日本人男性における有効性を説明することとした。また、HPV感染から肛門癌発症までの自然経過には性差がないと考えられることから、男性を対象とした臨床試験から日本人女性における肛門疾患に対する有効性を説明することとした。

5追加HPV型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマは、4共通HPV型と同様に持続感染から一定の頻度でAIN及び尖圭コンジローマに進行すると考えられる。064試験では、5追加HPV型の感染に起因する肛門性器部の持続感染に対する予防効果を副次評価項目に設定して有効性を評価した。また、探索的に9種HPV型の感染に起因する尖圭コンジローマに対する発症予防効果を検討することとした。

HPVは、上皮指向性であり、肛門や子宮頸部を含む全ての部位の上皮に感染し、主に感染する細胞は扁平上皮細胞である（Mutat Res Rev Mutat Res 2017; 772: 51-66）。肛門管と子宮頸管は、発生学的起源、解剖学的構造が類似しており、いずれも扁平上皮と円柱上皮が接する移行帯を有している。移行帯の上皮は、いずれもHPV感染及び腫瘍性変化に対して感受性が高い未熟な化生性扁平上皮を特徴とし、肛門癌及び子宮頸癌の好発部位である（Heliyon 2024 22; 10: e34999）。肛門癌と子宮頸癌は、いずれもHPV感染から悪性度の高い上皮内腫瘍（前駆病変）へと進行し、それに続く癌発症の自然史を有するものと考えられており（Curr Opin Oncol 2009;21: 433-8）、肛門扁平上皮癌及び子宮頸癌のほぼ100%がHPV感染に起因すると報告されている（Lancet Glob Health 2020; 8: e180-90）。

以上を踏まえ、5追加HPV型の感染に起因する肛門疾患に対する本剤の予防効果は、子宮頸癌及びその前駆病変（以下、「子宮頸部疾患」）と肛門疾患の自然史、病態生理疫学の類似性、子宮頸管と肛門管でHPVワクチン接種によって誘発される防御機構の類似性にに基づき、001試験の16～26歳女性（日本人を含む）の子宮頸部疾患に対する有効性成績を用いて説明できると考える。米国では、5追加HPV型の感染に起因する肛門疾患に対する本剤の予防効果について、子宮頸部疾患と肛門疾患の類似性を踏まえ、001試験の16～26歳女性（日本人を含む）における5追加HPV型の感染に起因する子宮頸部疾患に対する発症予防効果の成績を用いて説明し、承認されている。

9～15歳の男性における予防効果は、066試験の9～15歳日本人男性と064試験の16～26歳日本人男性との免疫原性の比較に基づき、16～26歳の男性における持続感染の予防効果の成績を利用して説明することとした。

2回接種の有効性については、066試験の9～14歳日本人男性における2回接種の免疫原性が064試験の16～26歳の日本人男性における3回接種の免疫原性に対して非劣性であることを示し、064試験の16～26歳の男性における本剤の3回接種の有効性の成績を外挿して、9～14歳の日本人男性における2回接種の有効性を説明することとした。

本剤の男性に対する安全性については、主に16～26歳の日本人男性を対象に本剤を3回接種した第Ⅲ相試験（064試験）の結果、9～15歳の日本人男女を対象に本剤を2回又は3回接種した第Ⅲ相試験（066試験）の男性の結果、並びに9～14歳の外国人男女及び16～26歳の外国人女性を対象に本剤を2回又は3回接種した第Ⅲ相試験（010試験）の男性の結果に基づき評価した。

機構は、以下のように考える。

海外では、本剤の男女における肛門疾患（肛門癌及びその前駆病変）に対する予防並びに男性における尖圭コンジローマの予防の効能追加にあたって、ガーダシルとの免疫原性の比較により有効性を評価しており、海外試験を含めて、肛門疾患及び男性における尖圭コンジローマの発症予防を検証した本剤の臨床試験は実施されていない。肛門疾患の発症頻度は低く、国内で肛門疾患に対する発症予防効果を検討する試験の実施可能性は低いこと、HPV の肛門性器部の持続感染は肛門癌発症と強い関連があるとされていること（NCCN Guidelines ver.3 2025、Anal Carcinoma）を踏まえると、日本人を対象とした 064 試験における主要評価項目を HPV の肛門性器部の持続感染としたことは理解可能である。ガーダシルの肛門疾患に対する発症予防効果を外挿することを踏まえ、主要評価項目は 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染とされていたが、ガーダシルより広範に疾患の予防が可能かを評価する上で、5 追加 HPV 型に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果についての検討も重要であると考えられる。5 追加 HPV 型について、各 HPV 型別の発症例数が限られており、型ごとの発症予防効果を評価することに限界があることから、064 試験において副次評価項目として設定されていた 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染を評価し、各 HPV 型については免疫原性を評価することとした。免疫原性について、各 HPV 型の感染防御に必要な血清抗体価の閾値は不明であり、HPV に対する感染防御能と血清抗体価の関係は明確になっていない。しかしながら、マウスでは、血清抗体価の検出限界値の 100 分の 1 の血清を投与することにより、HPV の感染を防御することが示唆される報告があることを踏まえると（J Virol 2011; 85: 13253-9）、血清抗体価が検出可能な場合には、HPV に対する一定の感染防御能が期待できると考える。肛門疾患及び尖圭コンジローマは、発生部位、発症に至る要因や過程、発症頻度が異なることから、HPV の肛門性器部の持続感染に加えて、それぞれの疾患の発症例数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 064 試験及び 066 試験の成績を中心に、海外臨床試験、製造販売後の安全性情報も含めて評価することとした。

7.R.3 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.3.1 有効性の主要評価項目について

日本人男性における本剤の 9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマについて、ガーダシルの国内臨床試験及び本剤の海外臨床試験における肛門疾患及び尖圭コンジローマの発生頻度は極めて限定的であったことから、9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマの発症を評価項目として検証試験を実施することは困難と考えた。

肛門癌は、子宮頸癌と同様に HPV 感染が契機となり、持続感染、AIN の状態を経て発症することが報告されている（Crit Rev Oncol Hematol.2019;135:115-27）。16～26 歳の男性を対象としたガーダシルの海外第Ⅲ相試験（V501-020 試験）において、4 共通 HPV 型未感染の MSM 集団では、肛門内の 4 共通 HPV 型の 6 カ月以上の持続感染が同 HPV 型の感染に起因する肛門病変発生の予測因子（predictor）であることが示唆された。また、尖圭コンジローマについても V501-020 試験において、肛門性器部の HPV 6 及び 11 型の 6 カ月以上の持続感染は、同 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマの予測因子（predictor）となり得ることが示されている。V501-020 試験では、4 共通 HPV 型の感染に起因する AIN 及び尖圭コンジローマに対するガーダシルの予防効果が検証されており、また、4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果はいずれのガーダシルの試験でも一貫していたことから、同 HPV 型の感染に起因する AIN 及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果は、肛門性器部の持続感染に対する有効性を評価することで説明可能と考える。したがって、本剤の有効性の評価については、V501-020 試験の試験成

績を外挿することとし、064 試験の主要評価項目を V501-020 試験及び国内第Ⅲ相試験 (V501-122 試験) と同様に、4 共通 HPV 型の肛門性器部の 6 カ月以上の持続感染と設定した。5 追加 HPV 型の感染に起因する AIN 及び尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果を評価した臨床試験は実施していないが、4 共通 HPV 型と同様に、5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する有効性が 064 試験で示されることで、5 追加 HPV 型の感染に起因する AIN 及び尖圭コンジローマに対する本剤の有効性が説明できると考えた。

以上より、4 共通 HPV 型及び 5 追加 HPV 型の肛門性器部の 6 カ月以上の持続感染は、尖圭コンジローマ及び AIN の発生を予測しうる指標であると考えており、当該指標について本剤群でプラセボ群と比較して有意な予防効果を示すことは、本剤の 9 種 HPV 型に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する本剤の有効性を説明するもので、本剤の臨床的意義を示す評価項目であるとする。

7.R.3.2 臨床試験における持続感染に対する予防効果の結果について

064 試験の主要評価項目である 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する本剤の予防効果 [両側 95%CI] は 89.3 [55.4, 98.2] %、副次評価項目である 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する本剤の予防効果 [両側 95%CI] は 63.5 [2.7, 86.0] %であり、いずれについても予防効果の両側 95%CI の下限が 0%を上回り、事前に規定した統計学的な成功基準を満たした (表 3)。9 種 HPV 型の肛門性器部の持続感染の予防効果 [両側 95%CI] は 74.3 [44.5, 89.3] %であった。なお、4 共通 HPV 型の肛門内の持続感染の予防効果 [両側 95%CI] は 100 [-239.4, 100] %、5 追加 HPV 型の肛門内の持続感染の予防効果 [両側 95%CI] は 51.1 [-162.7, 93.4] %であった。

年齢及び性嗜好別の 4 共通 HPV 型及び 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する本剤の予防効果は表 10 のとおりであった。部分集団別における本剤の予防効果は一貫しており、4 共通 HPV 型及び 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する本剤の有効性が示された。

表 10 部分集団における肛門性器部の持続感染の発生率 (064 試験、PPE)

	本剤群			プラセボ群			発症予防効果 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染 (064 試験、PPE)							
全体	496	2	0.2	483	18	2.2	89.3 [55.4, 98.2]
年齢							
16～20 歳	78	0	0.0	79	5	3.8	100 [2.1, 100]
21～26 歳	418	2	0.3	404	13	1.9	85.2 [37.4, 97.6]
性嗜好							
HM	445	2	0.3	432	14	1.9	86.1 [43.5, 97.7]
MSM	51	0	0.0	51	4	4.9	100 [-3.5, 100]
5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染 (064 試験、PPE)							
全体	505	6	0.7	493	16	1.9	63.5 [2.7, 86.0]
年齢							
16～20 歳	81	0	0.0	79	1	0.7	100 [-1747.6, 100]
21～26 歳	424	6	0.8	414	15	2.2	61.1 [0.3, 85.1]
性嗜好							
HM	453	4	0.5	440	12	1.6	67.5 [2.6, 90.3]
MSM	52	2	2.3	53	4	4.9	52.0 [-158.0, 93.6]

N：解析に必要な検査結果が得られた例数、n：疾患イベントが発生した例数

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) Chan and Bohidar による二項分布に基づく正確法に基づき算出

尖圭コンジローマについて、064 試験における HPV 型に起因する性器周辺部病変に関する全体及び疾患別の発症予防効果は表 11 のとおりであり、当該結果から尖圭コンジローマに対する発症予防効果は示唆されていると考える。

表 11 HPV 型に起因する性器周辺部病変に対する発症予防効果 (064 試験、PPE)

	本剤群 (529 例)			プラセボ群 (530 例)			発症予防効果 ^{b)} [両側 95%CI] ^{c)} (%)
	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	N	n	発生率 ^{a)} (/100 人年)	
9 種 HPV 型に起因する性器周辺部病変に対する発症予防効果 (064 試験、PPE)							
全体	505	1	0.1	494	6	0.7	83.6 [-22.2, 99.3]
疾患別							
尖圭コンジローマ	505	1	0.1	494	6	0.7	83.6 [-22.2, 99.3]
PIN1/2/3/性器周辺部の癌 ^{d)}	505	0	0.0	494	1	0.1	100 [-1773.6, 100]
PIN1	505	0	0.0	494	1	0.1	100 [-1773.6, 100]
PIN2/3	505	0	0.0	494	0	0.0	NA
性器周辺部の癌	505	0	0.0	494	0	0.0	NA
4 共通 HPV 型に起因する性器周辺部病変に対する発症予防効果 (064 試験、PPE)							
全体	496	1	0.1	483	6	0.7	83.7 [-21.5, 99.3]
疾患別							
尖圭コンジローマ	496	1	0.1	483	6	0.7	83.7 [-21.5, 99.3]
PIN1/2/3/性器周辺部の癌 ^{d)}	496	0	0.0	483	1	0.1	100 [-1763.9, 100]
PIN1	496	0	0.0	483	1	0.1	100 [-1763.9, 100]
PIN2/3	496	0	0.0	483	0	0.0	NA
性器周辺部の癌	496	0	0.0	483	0	0.0	NA
5 追加 HPV 型に起因する性器周辺部病変に対する発症予防効果 (064 試験、PPE)							
全体	505	0	0.0	493	1	0.1	100 [-1767.0, 100]
疾患別							
尖圭コンジローマ	505	0	0.0	493	1	0.1	100 [-1767.0, 100]
PIN1/2/3/性器周辺部の癌 ^{d)}	505	0	0.0	493	0	0.0	NA
PIN1	505	0	0.0	493	0	0.0	NA
PIN2/3	505	0	0.0	493	0	0.0	NA
性器周辺部の癌	505	0	0.0	493	0	0.0	NA

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、NA : not applicable

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) Chan and Bohidar による二項分布に基づく正確法に基づき算出

d) 陰茎・肛門周囲・会陰部の癌

7.R.3.3 臨床試験における免疫原性の結果について

① 064 試験における免疫原性の結果について

064 試験の PPI 集団における本剤最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価及び抗体陽転率は、それぞれ表 12 及び表 13 のとおりであり、いずれの HPV 型に対しても免疫応答を誘導した。

表 12 本剤最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価 (GMT) (064 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	本剤群 (529 例)		プラセボ群 (530 例)	
	N	GMT [両側 95% CI] ^{a)}	N	GMT [両側 95% CI] ^{a)}
6	399	927.3 [850.2, 1011.3]	367	21.1 [< 20, 22.5]
11	399	716.5 [654.4, 784.5]	367	< 16 [< 16, < 16]
16	449	3491.6 [3196.5, 3814.0]	446	< 20 [< 20, < 20]
18	417	998.0 [904.3, 1101.4]	411	45.5 [43.4, 47.7]
31	435	832.1 [753.3, 919.2]	429	15.4 [14.3, 16.5]
33	451	489.8 [448.6, 534.7]	442	12.7 [11.9, 13.4]
45	439	326.6 [293.7, 363.2]	434	8.5 [< 8, 9.0]
52	437	390.5 [356.3, 428.0]	433	10.1 [9.5, 10.8]
58	456	588.3 [537.7, 643.6]	458	< 8 [< 8, < 8]

N : 解析対象例数

a) 各 HPV 型の血清抗体価を自然対数変換した上で、平均値及び t 分布に基づく 95%CI を算出し、逆変換した

表 13 本剤最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する抗体陽転率 (064 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	本剤群 (529 例)		プラセボ群 (530 例)	
	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{a)} (%)	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{a)} (%)
6	398/399	99.7 [98.6, 100.0]	13/367	3.5 [1.9, 6.0]
11	398/399	99.7 [98.6, 100.0]	15/367	4.1 [2.3, 6.7]
16	447/449	99.6 [98.4, 99.9]	19/446	4.3 [2.6, 6.6]
18	414/417	99.3 [97.9, 99.9]	34/411	8.3 [5.8, 11.4]
31	430/435	98.9 [97.3, 99.6]	24/429	5.6 [3.6, 8.2]
33	450/451	99.8 [98.8, 100.0]	49/442	11.1 [8.3, 14.4]
45	434/439	98.9 [97.4, 99.6]	39/434	9.0 [6.5, 12.1]
52	432/437	98.9 [97.4, 99.6]	18/433	4.2 [2.5, 6.5]
58	453/456	99.3 [98.1, 99.9]	7/458	1.5 [0.6, 3.1]

N : 解析対象例数

n : 血清抗体価が閾値未満から閾値以上 (抗体陽性) となった被験者数。なお、抗体陽性の閾値は HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL となっている。

a) 両側 95%CI は Clopper and Pearson による二項分布に基づく正確法に基づき算出

② 日本人男性の年齢別の免疫原性について

9～15 歳男性の 3 回接種 (066 試験) と 16～26 歳男性の 3 回接種 (064 試験) における本剤の免疫原性を比較した (表 14)。9～15 歳男性の 3 回接種 1 カ月後の血清抗体価は、16～26 歳男性の 3 回接種 1 カ月後の血清抗体価に比べて高い傾向が認められ、全ての HPV 型 (6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型) について事前に規定した非劣性の基準 (GMT 比 (9～15 歳男性の 3 回接種/16～26 歳男性の 3 回接種) の両側 97.5%CI の下限が 0.5 を上回る) を満たし、9～15 歳男性の 3 回接種における本剤の免疫原性は、16～26 歳男性の 3 回接種における免疫原性に対して非劣性であることが示された。

表 14 日本人男性の本剤最終接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価 (GMT) の年齢別比較 (066 試験及び 064 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	N	066 試験 9～15 歳男性 3 回接種群 (104 例)	N	064 試験 16～26 歳男性 3 回接種群 (529 例)	066 試験/064 試験 推定比 [両側 97.5% CI] ^{a)}
		推定 GMT [両側 95% CI] ^{a)}		推定 GMT [両側 95% CI] ^{a)}	
6	90	1759.8 [1469.4, 2107.6]	399	927.3 [851.1, 1010.2]	1.90 [1.51, 2.38]
11	90	1341.8 [1113.7, 1616.7]	399	716.5 [655.8, 782.8]	1.87 [1.48, 2.37]
16	98	7020.8 [5837.6, 8443.9]	449	3491.6 [3203.2, 3806.1]	2.01 [1.59, 2.54]
18	94	2629.6 [2140.7, 3230.1]	417	998.0 [905.1, 1100.4]	2.63 [2.03, 3.42]
31	90	2095.0 [1689.5, 2597.8]	435	832.1 [754.6, 917.7]	2.52 [1.92, 3.30]
33	85	894.9 [734.6, 1090.3]	451	489.8 [449.5, 533.6]	1.83 [1.43, 2.34]
45	94	848.9 [679.3, 1060.8]	439	326.6 [294.6, 362.0]	2.60 [1.96, 3.44]
52	97	925.3 [764.3, 1120.3]	437	390.5 [356.9, 427.3]	2.37 [1.86, 3.02]
58	101	1401.7 [1161.8, 1691.2]	456	588.3 [538.5, 642.6]	2.38 [1.88, 3.02]

N : 解析対象例数

a) 各 HPV 型の血清抗体価を自然対数変換した上で、平均値及び t 分布に基づく CI を算出し、逆変換した

7.R.3.4 長期有効性について

066 試験において検討された免疫原性の持続性について、初回接種 30 カ月後の PPI 集団における 9～15 歳男性の 3 回接種、9～14 歳男性の 2 回接種及び 9～14 歳女性の 2 回接種の各 HPV 型に対する血清抗体価及び抗体陽性率は、それぞれ表 15 及び表 16 のとおりであった。初回接種 30 カ月後の各 HPV 型の抗体陽性率は、9～15 歳男性 3 回接種群及び 9～14 歳男性 2 回接種群のいずれも 80%以上に維持されており、9～14 歳女性 2 回接種群も同様であった。

表 15 初回接種 30 カ月後における各 HPV 型に対する血清抗体価 (GMT) (066 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	N	9～15 歳男性 3 回接種群 (104 例)	N	9～14 歳男性 2 回接種群 (104 例)	N	9～14 歳女性 2 回接種群 (104 例)
		GMT [両側 95% CI] ^{a)}		GMT [両側 95% CI] ^{a)}		GMT [両側 95% CI] ^{a)}
6	88	235.1 [199.0, 277.7]	91	265.5 [220.3, 319.9]	98	323.2 [276.9, 377.4]
11	88	173.5 [146.3, 205.6]	91	177.5 [151.6, 208.0]	98	214.4 [187.2, 245.4]
16	96	832.4 [689.4, 1005.0]	98	1036.1 [856.0, 1253.9]	100	1236.5 [1048.4, 1458.4]
18	92	261.0 [214.3, 317.8]	92	227.5 [188.6, 274.3]	97	297.1 [252.8, 349.1]
31	89	276.8 [223.6, 342.6]	93	217.5 [180.3, 262.3]	98	261.9 [223.6, 306.8]
33	83	112.7 [92.9, 136.8]	90	145.2 [121.9, 173.1]	98	195.0 [169.5, 224.3]
45	92	92.9 [74.9, 115.2]	95	51.3 [42.2, 62.4]	100	67.5 [58.4, 78.0]
52	95	121.5 [101.1, 145.9]	96	80.2 [67.9, 94.8]	102	103.3 [91.3, 116.9]
58	99	201.2 [171.8, 235.7]	100	189.8 [161.6, 222.9]	103	209.1 [181.0, 241.6]

N : 解析対象例数

a) 各 HPV 型の血清抗体価を自然対数変換した上で、平均値及び t 分布に基づく 95%CI を算出し、逆変換した

表 16 初回接種 30 カ月後における各 HPV 型に対する抗体陽性率 (066 試験、PPI 解析対象集団)

	9～15 歳男性 3 回接種群 (104 例)			9～14 歳男性 2 回接種群 (104 例)			9～14 歳女性 2 回接種群 (104 例)	
HPV 型	n/N	抗体陽性率 (%) 〔両側 95% CI〕 ^{a)}	n/N	抗体陽性率 (%) 〔両側 95% CI〕 ^{a)}	n/N	抗体陽性率 (%) 〔両側 95% CI〕 ^{a)}		
6	83/88	94.3 [87.2, 98.1]	88/91	96.7 [90.7, 99.3]	96/98	98.0 [92.8, 99.8]		
11	87/88	98.9 [93.8, 100.0]	87/91	95.6 [89.1, 98.8]	98/98	100.0 [96.3, 100.0]		
16	95/96	99.0 [94.3, 100.0]	97/98	99.0 [94.4, 100.0]	100/100	100.0 [96.4, 100.0]		
18	82/92	89.1 [80.9, 94.7]	83/92	90.2 [82.2, 95.4]	93/97	95.9 [89.8, 98.9]		
31	83/89	93.3 [85.9, 97.5]	90/93	96.8 [90.9, 99.3]	97/98	99.0 [94.4, 100.0]		
33	82/83	98.8 [93.5, 100.0]	88/90	97.8 [92.2, 99.7]	98/98	100.0 [96.3, 100.0]		
45	86/92	93.5 [86.3, 97.6]	78/95	82.1 [72.9, 89.2]	93/100	93.0 [86.1, 97.1]		
52	86/95	90.5 [82.8, 95.6]	90/96	93.8 [86.9, 97.7]	98/102	96.1 [90.3, 98.9]		
58	97/99	98.0 [92.9, 99.8]	98/100	98.0 [93.0, 99.8]	102/103	99.0 [94.7, 100.0]		

N : 解析対象例数

n : 血清抗体価が閾値以上 (抗体陽性) の被験者数。なお、抗体陽性の閾値は HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL となっている。

a) 両側 95%CI は Clopper and Pearson による二項分布に基づく正確法に基づき算出

本剤の長期有効性を評価することを目的として、長期のフォローアップ試験 (002-20 試験) の 9～15 歳外国人男性の PPE 集団を対象に、3 回接種 11.0 年 (中央値 10.0 年) 後までの有効性を評価した結果、9 種 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマ、PIN、並びに陰茎、会陰及び肛門周囲癌の発症は認められなかった。また、9 種 HPV 型の持続感染の発生率は、10,000 人年あたり 54.6 であった。9～15 歳男性における 3 回接種 10 年後の各 HPV 型に対する血清抗体価は、49.8～414.3 であり、3 回接種 1 カ月後から 3 回接種 6 カ月後までは顕著な減少が認められたが、その後は緩やかに減少し、3 回接種 10 年後における各 HPV 型に対する血清抗体価の陽性率は 83.7%～98.3%であった。

本剤の 3 回接種の有効性について、申請者は、評価資料である 064 試験及び 066 試験の結果に加えて、長期フォローアップ試験である 002-20 試験、ガーダシルの国内第Ⅲ相試験 (V501-122 試験) 及びガーダシルの海外第Ⅲ相試験 (V501-020 試験) の結果から以下のように説明している。

- 16～26 歳日本人男性における 4 共通 HPV 型の感染に起因する肛門疾患 (肛門癌及び前駆病変) 並びに尖圭コンジローマに対する本剤の予防効果は、以下に示す点から、ガーダシルと同様に期待できる。
 - ✓ 064 試験において、本剤の 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果が示されていること。
 - ✓ 064 試験における本剤の 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果は、V501-122 試験におけるガーダシルの 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果と一貫し

ていること。

- ✓ V501-020 試験において、ガーダシルの 4 共通 HPV 型の感染に起因する AIN 及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果が示されていること。
- 16～26 歳日本人男性における 5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマについて、本剤の発症予防効果を直接評価した試験はないものの、以下に示す点から、本剤の有効性が十分に期待できる。
 - ✓ 064 試験において、本剤の 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果が示されていること。
 - ✓ 子宮頸部疾患（子宮頸癌及びその前駆病変）に対する発症予防効果を検証した 001 試験において、子宮頸部における 5 追加 HPV 型の持続感染が高度子宮頸部病変の予測因子（predictor）であることが示唆されたこと。肛門疾患の自然史、病態生理疫学は子宮頸癌と類似しており、001 試験における子宮頸部疾患に対する発症予防効果を肛門疾患に対する発症予防効果として外挿して、有効性を説明できると考えること。
 - ✓ 尖圭コンジローマについて、064 試験で本剤の 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果が示されていること。
- 066 試験における日本人男性 9～15 歳の本剤 3 回接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価は、064 試験における日本人男性 16～26 歳の本剤 3 回接種 1 カ月後の各 HPV 型に対する血清抗体価に対して非劣性であることが示され、同程度以上の免疫応答が誘導されていたことから、9 歳以上の日本人男性で本剤の有効性が期待できる。
- 002-20 試験の結果から、9～15 歳の外国人男性への本剤の 3 回接種による 9 種 HPV 型の持続感染、当該 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマ及び PIN、並びに陰茎、会陰及び肛門周囲の癌に対する予防効果は、本剤 3 回接種 10 年後まで持続しており、長期有効性が期待できる。

機構は、男性における肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する本剤の 3 回接種の有効性について、以下のように考える。

- 064 試験において、主要評価項目とされた 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染について、本剤群ではプラセボ群と比較して有意な予防効果が示されている。064 試験における 4 共通 HPV 型の持続感染に対する予防効果は、日本人を対象としたガーダシルの V501-122 試験の試験結果と一貫しており、外国人を対象としたガーダシルの V501-020 試験において、4 共通 HPV 型の感染に起因する性器周辺部病変についてガーダシル群ではプラセボ群と比較して有意な発症予防効果が示されていることを踏まえると、4 共通 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する本剤の発症予防効果は、ガーダシルと同様に期待できる。
- 5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する発症予防効果について、064 試験及び 066 試験における発症例数が少ないため、当該試験成績から評価することは困難であるものの、発生的及び組織学的類似性も含めて発症機序が類似している子宮頸癌に対する本剤の発症予防効果が臨床試験で示されていること（シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和 2 年 4 月 10 日付け）参照）、及び 064 試験における 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染の予防効果が示されていることを踏まえると、5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び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。

- 064 試験の部分集団別の検討において、いずれの部分集団においても肛門性器部の持続感染の予防効果が示されており（表 10）、年齢層別（9～15 歳、16～26 歳）の検討については、064 試験と 066 試験との免疫原性の比較において、9～15 歳男性（066 試験）における免疫原性は、有効性が確認されている 16～26 歳男性（064 試験）における免疫原性よりも高い傾向が認められていることから（表 14）、9 歳以上の男性において本剤の有効性が期待できる。

以上より、本剤は、9 歳以上の男性における 9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患及び尖圭コンジローマに対して有効性が期待できるものと判断した。なお、女性における 9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患に対する有効性及び男性の 2 回接種の有効性については、それぞれ 7.R.5 及び 7.R.6 で議論する。

7.R.4 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨を説明している。

7.R.4.1 臨床試験における安全性成績について

7.R.4.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

064 試験及び 066 試験の安全性の概要は、表 17 のとおりであった。

表 17 安全性の概要（安全性解析対象集団、064 試験及び 066 試験）

	064 試験 ^{a)}		066 試験	
	本剤群 (529 例)	プラセボ群 (530 例)	9～15 歳男性 3 回接種群 (103 例 ^{b)})	9～14 歳男性 2 回接種群 (104 例)
	% (n)	% (n)	% (n)	% (n)
全有害事象	73.5 (389)	44.3 (235)	89.3 (92)	86.5 (90)
注射部位	70.5 (373)	30.6 (162)	84.5 (87)	81.7 (85)
注射部位以外	21.0 (111)	20.8 (110)	53.4 (55)	41.3 (43)
副反応	72.2 (382)	37.0 (196)	88.3 (91)	82.7 (86)
注射部位	70.5 (373)	30.6 (162)	84.5 (87)	81.7 (85)
注射部位以外	11.0 (58)	9.8 (52)	29.1 (30)	20.2 (21)
重度の有害事象	—	—	—	—
注射部位	1.1 (6)	0.2 (1)	2.9 (3)	3.8 (4)
注射部位以外	0.4 (2)	0.2 (1)	1.9 (2)	0.0 (0)
重度の副反応	—	—	—	—
注射部位	1.1 (6)	0.2 (1)	2.9 (3)	3.8 (4)
注射部位以外	0.2 (1)	0.2 (1)	1.0 (1)	0.0 (0)
死亡	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
死亡に至った副反応	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
重篤な有害事象	1.3 (7)	0.9 (5)	0.0 (0)	1.9 (2)
重篤な副反応	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
中止に至った有害事象	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)
中止に至った副反応	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)	0.0 (0)

n=発現例数

※ 治験薬接種からデータカットオフ日までに認められた全ての有害事象が集計された。ただし、重度の有害事象及び重度の副反応の注射部位と注射部位以外の収集期間は、それぞれ各治験薬接種後 1 日目から 5 日目まで及び各治験薬接種後 1 日目から 15 日目までとされた。

a) 064 試験の本剤群及びプラセボ群はいずれも 3 回接種

b) 066 試験の 9～15 歳男性 3 回接種群の 1 例は、2 回目接種後に同意撤回し規定された接種回数に該当しなかったため、接種群別の安全性解析には含めなかった。

064 試験では、16～26 歳男性 3 回接種群において、各治験薬接種後 1～5 日目に認められた事前に規定した注射部位の有害事象（発赤／紅斑、腫脹、及び圧痛／疼痛）の発現割合は、本剤群で 69.8% (369/529 例)、プラセボ群で 29.6% (157/530 例) であり、主な事象は、注射部位疼痛であった（表 4）。事前に規定した注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群では 1 回目、2 回目及び 3 回目の各回接種後で同程度であったが、プラセボ群では 1 回目接種後と比較して 2 回目及び 3 回目接種後で低かった（1 回目接種後（本剤群：50.3%、プラセボ群：23.4%）（以下、同順）、2 回目接種後（49.9%、11.6%）、3 回目接

種後（42.2%、8.5%））。各治験薬接種後 1～5 日目に認められた、その他の注射部位の有害事象の発現割合は、本剤群で 3.8%（20/529 例）、プラセボ群で 3.0%（16/530 例）であり、事象の種類及び発現割合は接種群間で同様であった（表 4）。

066 試験では、9～15 歳男性 3 回接種群において、各治験薬接種後 1～5 日目に認められた注射部位の有害事象の発現割合は 84.5%（87/103 例）であり、主な事象は、注射部位疼痛、注射部位腫脹であった（表 7）。注射部位の腫脹及び紅斑の発現割合は、接種回数の増加に伴って高くなったものの（注射部位腫脹：1 回目接種後 4.9%、2 回目接種後 17.5%、3 回目接種後 27.2%（以下、同順）、注射部位紅斑：4.9%、5.8%、20.4%）、その他の事象の発現割合は、接種回数にかかわらず同程度であった（注射部位反応全体：55.3%、68.9%、63.1%）。9～14 歳男性 2 回接種群において、各治験薬接種後 1～5 日目に認められた注射部位の有害事象の発現割合は 81.7%（85/104 例）であり、主な事象は、注射部位疼痛、注射部位腫脹及び注射部位紅斑であった（表 7）。注射部位の疼痛、紅斑及び腫脹の発現割合は、1 回目接種後より 2 回目接種後で高かったものの（注射部位疼痛：1 回目接種後 50.0%、2 回目接種後 63.5%（以下、同順）、注射部位腫脹：10.6%、22.1%、注射部位紅斑：5.8%、16.3%）、その他の注射部位の有害事象の発現割合は、接種回数にかかわらず同程度であった（注射部位反応全体：53.8%、73.1%）。

064 試験では、16～26 歳男性 3 回接種群において、各治験薬接種後 1～15 日目に認められた注射部位以外の有害事象の発現割合は、本剤群で 20.2%（107/529 例）、プラセボ群で 19.8%（105/530 例）であり、発現割合は接種群間で同程度であった。主な事象は発熱及び頭痛であり、いずれの接種群でも接種回数にかかわらず同程度であった。発現した事象の種類及び発現割合は、接種群間で違いは認められなかった（表 4）。注射部位以外の有害事象の多くは、いずれの接種群でも軽度又は中等度であった。重度の注射部位以外の有害事象の発現割合は、本剤群で 0.4%（2/529 例）、プラセボ群で 0.2%（1/530 例）であり、接種群間で同程度であった。

066 試験では、9～15 歳男性 3 回接種群において、各治験薬接種後 1～15 日目に認められた注射部位以外の有害事象の発現割合は 53.4%（55/103 例）であり、主な事象は発熱、頭痛及び上咽頭炎であった（表 7）。上咽頭炎の発現割合は、1 回目接種後と比較して 2 回目接種後及び 3 回目接種後で高かった（1 回目接種後 0.0%、2 回目接種後 4.9%、3 回目接種後 2.9%（以下、同順））が、発熱及び頭痛の発現割合は、接種回数の増加に伴って低くなる傾向が認められた（発熱：9.7%、5.8%、3.9%、頭痛：6.8%、1.0%、2.9%）。その他の注射部位以外の有害事象の発現割合は、接種回数にかかわらず同程度であった。9～14 歳男性 2 回接種群において、各治験薬接種後 1～15 日目に認められた注射部位以外の有害事象の発現割合は 39.4%（41/104 例）であり、主な事象は発熱及び頭痛であった（表 7）。発熱の発現割合は、1 回目接種後より 2 回目接種後で低かった（1 回目接種後 9.6%、2 回目接種後 1.9%）。その他の注射部位以外の有害事象の発現割合は、接種回数にかかわらず同程度であった。

7.R.4.1.2 重篤な有害事象・副反応

国内臨床試験（064 試験、066 試験）において、死亡は認められなかった。

064 試験において、重篤な有害事象の発現割合は本剤群で 1.3%（7/529 例）、プラセボ群で 0.9%（5/530 例）であり、接種群間で同程度であった。本剤群で認められた重篤な有害事象は、虫垂炎、COVID-19、脳挫傷、慢性扁桃炎、気胸、潰瘍性大腸炎及びカンピロバクター胃腸炎が各 1 例であった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係は否定された。

066 試験において、重篤な有害事象は 9～15 歳男性 3 回接種群では認められなかったが、9～14 歳男性 2 回接種群で 1.9%（2/104 例）に発現が認められた。9～14 歳男性 2 回接種群で認められた重篤な有

害事象は、鼓膜穿孔及びアナフィラキシー反応（食物依存性運動誘発アナフィラキシー）が各 1 例であった。いずれの事象も回復し、治験薬との因果関係は否定された。

7.R.4.2 注目すべき有害事象・副反応について

本剤の現行の添付文書において、失神、過敏症反応（アナフィラキシー、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注意喚起されており、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」は、本剤の重要な不足情報とされている。

本剤の臨床試験では、064 試験において、失神に該当する有害事象として、本剤群で失神寸前の状態 1 例、過敏症反応に該当する有害事象としてプラセボ群で蕁麻疹 2 例が認められたが、いずれも非重篤であった。

066 試験（男性集団）において、失神に該当する有害事象として、9～15 歳男性 3 回接種群で失神寸前の状態 5 例、9～14 歳男性 2 回接種群で失神寸前の状態 2 例が認められたが、いずれも非重篤であった。過敏症反応に該当する有害事象として、9～14 歳男性 2 回接種群で蕁麻疹 1 例、アナフィラキシー反応 1 例が認められ、アナフィラキシー反応は重篤とされたが、治験薬との因果関係は否定された。

「多様な症状」に関連する事象¹¹⁾について、064 試験では本剤群 69.6% (368/529 例)、プラセボ群 32.6% (173/530 例) に認められ、そのうち本剤群 69.2% (366/529 例)、プラセボ群 29.1% (154/530 例) が因果関係ありとされた。066 試験では、9～15 歳男性 3 回接種群 84.6% (88/104 例)、9～14 歳男性 2 回接種群 77.9% (81/104 例) に認められ、そのうち 9～15 歳男性 3 回接種群 82.7% (86/104 例)、9～14 歳男性 2 回接種群 76.9% (80/104 例) が因果関係ありとされた。両試験共に重篤な有害事象はなかった。そのうち、本剤の男性接種群において 30 日以上持続した有害事象は、066 試験の 9～14 歳男性 2 回接種群の注射部位疼痛 1 例のみであった（2 回目接種後 3 日目に発現、非重篤、軽度、持続期間：1.05 カ月、治験薬に対する処置：非該当、転帰：回復）。

本剤の製造販売後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該当する有害事象の集積状況（2014 年 12 月 10 日に米国で承認されてから 2025 年 1 月 31 日まで）について、外国人男性における主な重篤な有害事象は失神、意識消失であり、主な非重篤な有害事象は蕁麻疹、失神寸前の状態であり、女性（国内及び海外）において認められている有害事象と同様であった。全体、国内及び海外、並びに男性及び女性でいずれも一貫していた。

7.R.4.3 製造販売後の安全性情報について

本剤の販売開始日から最新の PSUR（調査単位期間：2023 年 6 月 10 日～2024 年 6 月 9 日）で報告されている期間までの国内外の累積の安全性情報について、本剤の販売開始日である 2014 年 12 月 10 日から 2024 年 6 月 9 日までの期間に約 2 億 6200 万ドーズの本剤が供給され、重篤な副反応 15,524 件、非重篤な副反応 78,354 件が報告された。25 件以上認められた重篤な副反応は、失神 1,872 件、意識消失 786 件、痙攣発作 500 件、頭痛 327 件、浮動性めまい 221 件、発熱 211 件、疲労 200 件、悪心 157 件、無力症 133 件、嘔吐 131 件、刺激無反応 120 件、倦怠感 115 件、疼痛 111 件、四肢痛 110 件、関節痛 105 件、錯感覚 101 件、自己免疫障害 96 件、ギラン・バレー症候群 96 件、起立性頻脈症候群 89 件、感覚鈍麻 88

¹¹⁾ 「多様な症状」に関する全国疫学調査¹²⁾等を参考に、疼痛及び感覚（光・音・におい）の障害、自律神経症状等、認知機能障害、運動障害のいずれかの事象が持続期間にかかわらず集計された。集計された具体的な事象については、シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和 5 年 2 月 16 日付け）の別添を参照。

件、呼吸困難 86 件、アナフィラキシー反応 85 件、腹痛 84 件、蜂巣炎 84 件、死亡 79 件、発疹 78 件、全身性強直性間代性発作 76 件、筋力低下 75 件、筋肉痛 72 件、蒼白 70 件、蕁麻疹 64 件、振戦 63 件、ワクチン接種部位疼痛 61 件、血管性浮腫 59 件、てんかん 58 件、発作様現象 57 件、麻痺 55 件、有害事象 52 件、失神寸前の状態 52 件、強直性間代性運動 52 件、多発性硬化症 50 件、免疫性血小板減少症 49 件、胸痛 49 件、歩行障害 49 件、そう痒症 47 件、背部痛 45 件、不安 45 件、多汗症 45 件、日常活動における個人の自立の喪失 45 件、上腹部痛 43 件、アナフィラキシーショック 43 件、自律神経失調 43 件、顔面麻痺 43 件、徐脈 42 件、紅斑 42 件、悪寒 41 件、転倒 41 件、リンパ節症 40 件、回転性めまい 39 件、筋痙縮 39 件、下痢 37 件、異常高熱 37 件、慢性疲労症候群 36 件、ワクチン接種部位腫脹 36 件、片頭痛 36 件、低血圧 36 件、肥満細胞活性化症候群 34 件、霧視 34 件、不明確な障害 34 件、食欲減退 34 件、末梢性ニューロパチー 33 件、循環虚脱 33 件、歩行不能 32 件、末梢腫脹 32 件、脳炎 32 件、意識変容状態 32 件、意識レベルの低下 32 件、注射部位疼痛 31 件、肺炎 31 件、全身性エリテマトーデス 31 件、過敏症 30 件、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 30 件、不整脈 28 件、動悸 28 件、免疫反応 28 件、体重減少 28 件、傾眠 28 件、大うつ病 28 件、頻脈 27 件、自己免疫性甲状腺炎 27 件、失明 27 件、視力障害 27 件、異常感 27 件、子宮頸部癌 27 件、自然流産 27 件、うつ病 27 件、幻覚 27 件、脱毛症 27 件、神経系障害 26 件、錯乱状態 26 件、頸部痛 25 件であった。

本邦で実施している女性を対象とした一般使用成績調査（2021 年 2 月 24 日（販売開始日）～2024 年 6 月 9 日データカットオフ）における登録症例 6,052 例について、安全性解析対象症例 5,994 例中、有害事象の発現症例数は 1,240 例（発現割合：20.69%）、副反応の発現症例数は 1,124 例（18.75%）であった。主な副反応（発現割合 1%以上）はワクチン接種部位疼痛 893 例（14.90%）、ワクチン接種部位腫脹 298 例（4.97%）、頭痛 112 例（1.87%）、ワクチン接種部位そう痒感 108 例（1.80%）、ワクチン接種部位紅斑 101 例（1.69%）、発熱 73 例（1.22%）及びワクチン接種部位熱感 61 例（1.02%）であり、いずれも本邦の添付文書で注意喚起された既知の副反応であり、国際共同治験を含む国内で実施した臨床試験における女性の接種群（合算データ）と比較して発現割合は低い結果だった。

最新の PSUR より国内外の累積の安全性情報を検討した結果、性別や接種回数にかかわらず、本邦での初回承認時から本剤の安全性プロファイルに違いは認められなかった。また、本邦における本剤の一般使用成績調査（女性）において、2024 年 6 月 9 日までに調査票を回収・固定した症例情報から得られた安全性プロファイルは、性別や接種回数にかかわらず、国内外でこれまでに得られている安全性プロファイルと違いは認められなかった。

以上より、国内外の製造販売後の安全性情報の集積状況を踏まえ、現時点で本剤の新たな安全性上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。

064 試験及び 066 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事象は多くが軽症から中等症であり、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。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、製造販売後の安全性情報も含めて新たな懸念は認められていない。本剤の重要な不足情報である「多様な症状」については、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て実施された全例登録による強化安全監視活動の報告（登録期間 2021 年 2 月 24 日～2023 年 3 月 31 日）及び最新の PSUR において、新たに注意喚起が必要とされた事象はなく、現時点で懸念される報告は認められておらず、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、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.5 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。

【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 並びに陰茎上皮内腫瘍（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

（本申請で下線部追加）

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。

<肛門疾患（肛門癌及びその前駆病変について）>

肛門癌について、16～26 歳の外国人男性を対象とした V501-020 試験の MSM サブスタディで、4 共通 HPV 型の感染に起因する AIN に対してガーダシルの高い予防効果が認められており、当該臨床試験の結果から MSM だけではなく、HM 男性及び女性に対して承認を取得している（ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和 2 年 11 月 18 日付け）参照）。16～26 歳日本人男性を対象とした 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果について、本剤（064 試験）とガーダシル（V501-122 試験）の予防効果が同程度であることが確認されたことから、日本人男性における 4 共通 HPV 型の感染に起因する肛門疾患に対する本剤の予防効果は、V501-020 試験の MSM サブスタディで確認された 4 共通 HPV 型の感染に起因する AIN に対するガーダシルの予防効果を外挿して説明することができると考える。AIN では、4 共通 HPV 型の持続感染が AIN の予測因子（predictor）であり、子宮頸部では、9 種 HPV 型の持続感染が高度子宮病変の予測因子（predictor）であることが示唆されている（シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書（令和 2 年 4 月 10 日付け）参照）。9 種 HPV 型の型に関わらず、HPV の持続感染は、肛門内と子宮頸部の高度病変、さらに HPV 関連がん発症の初期段階であると考えられ、5 追加 HPV 型においても、4 共通 HPV 型と同様に、持続感染からの AIN、さらに肛門癌へと進行することが示唆される。日本人男性を対象とした 064 試験において、本剤の 5 追加 HPV 型の持続感染に対する予防効果が示されたことから、5 追加 HPV 型についても肛門疾患に対する予防効果が期待できる。AIN は肛門癌（扁平上皮癌）の前駆病変であり、AIN の発生を抑えることで HPV 感染に起因する肛門癌の発症を予防できると考えられることから、効能又は効果に AIN に加え、肛門癌の扁平上皮癌を設定することとした。また、女性において、本剤及びガーダシルについて肛門疾患に関する発症予防効果を評価した試験はないが、ガーダシルの肛門疾患の適応追加に係る承認申請では、HPV 感染から肛門癌に至る自然史、並びに HPV 感染及び HPV 感染に起因する疾患に対する予防機序に性差がないことから、4 共通 HPV 型について男性の発症予防効果の成績を用いて女性での肛門疾患に対する有効性が評価さ

れた。同様に、本剤においても、9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患について、男性における有効性及び男女間における疾患の発生機序の類似性に基づき説明することは可能であり、日本人男性に対して期待される有効性は、日本人女性においても同様に期待できると考える。

<男性の尖圭コンジローマについて>

ガーダシルの海外臨床試験 V501-020 試験において、4 共通 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマに対して発症予防効果が認められており、本剤の国内試験 064 試験及びガーダシルの V501-122 試験における 4 共通 HPV 型の持続感染の予防効果は同程度であったことから、ガーダシルの V501-020 試験で得られた 4 共通 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマに対する発症予防効果を、日本人男性における本剤の有効性評価に外挿することは可能であると考え。また、064 試験において、副次評価項目とされた 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する本剤の予防効果が示されたことから、5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門疾患に対する有効性が期待できると考える。また、5 追加 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマに対する本剤の予防効果について、臨床試験でのイベント数が少なく、当該予防効果を正確に見積もることはできないものの、064 試験の PPE 集団における 9 種 HPV 型、4 共通 HPV 型及び 5 追加 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマに対する予防効果 [両側 95%CI] は、それぞれ 83.6 [-22.2, 99.3] %、83.7 [-21.5, 99.3] %及び 100 [-1767.0, 100] %であり、いずれも同程度の予防効果が示されていることから、日本人男性でも期待できると考える。

<臨床的位置付けについて>

肛門癌は、世界的にみて 10 万人あたり 2.0 人に発生するまれな種類の癌であるが¹⁾、発生率及び死亡率は国内外共に年々上昇している (Human Papillomavirus and Related Diseases Report 2023 ICO/IARC HPV Information Centre、Eur J Cancer Prev 2024, 33:77-86 等)。本邦では、2021 年に 1,219 人 (男性 : 571 人、女性 : 648 人) が新たに罹患し、年齢調整した罹患率は、男性でやや高く、死亡数は 2022 年に 513 人 (男性 : 253 人、女性 : 260 人) であった (全国がん登録 罹患数・率報告 (2021 年、厚生労働省健康・生活衛生局がん・疾病対策課)、がんの統計 (2024 年、公益財団法人がん研究振興財団))。肛門癌は、外科的治療により肛門機能を温存できない場合は、人工肛門の造設の可能性がある、放射線・化学療法においては、血液、胃腸及び皮膚関連の毒性や疼痛を伴う。また、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、拡大肛門鏡の利用が広まっていない、肛門癌検査について国の指針が出ていないなど、現状として、肛門癌のスクリーニング方法は子宮頸癌のように確立していない。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 ワクチン接種が肛門癌の予防に向けた現実的かつ唯一の有用なアプローチとなっている。

尖圭コンジローマは、大きさや部位などにより、そう痒感、熱感、出血、過敏及び痛みの症状が現れ、複数の治療法を繰り返さなければならないことがあり、外科的療法による精神的及び身体的負担が大きい。尖圭コンジローマの治療には、外用による薬物療法と凍結療法、レーザー蒸散などによる外科的療法がある。尖圭コンジローマの治療を効能又は効果とした国内での薬物療法 (イミキモド) の治癒率は、単独で 60%~90%、再発率が 20%~30%であるために、複数の治療法を繰り返さなければならないことがあり、再発を繰り返す例も多い。広範囲に感染がある場合は、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、尖圭コンジローマの治療に伴う精神的及び身体的負担、並びに効果的な代替予防法が存在しない状況であることを踏まえると、本剤の接種により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意義があると考え。

海外では、ガーダシル及び本剤は男女とも接種対象者として承認を取得しており、男女を問わず思春期から中年期の幅広い年齢層への接種が行われている。2025 年 4 月時点において、本剤が承認されている 100 の国又は地域のうち、日本を除く 99 の国又は地域で男女共に適応を取得しており、さらに米国、カナダ、オーストラリアなどを含む 76 の国又は地域では、女性に加えて男性に対しても HPV ワクチンが定期接種プログラムに導入又は接種が推奨されており、海外では HPV 関連疾患の顕著な減少が男女共に認められている (Lancet 2019; 394: 497–509)。ワクチン接種率と予防効果の関連をみると、HPV ワクチンの接種率が男性及び女性で 60%の場合でも、女性のみで 80%の場合と同程度の HPV 関連疾患に対する予防効果が見込まれることが報告されており (Lancet Public Health 2016; 1: e8–17)、集団免疫効果が認められている。したがって、女性で高い接種率をめざすとともに、性別に関係なく HPV ワクチンの接種が広く行われることで、HPV 関連疾患のより早期かつ確実な減少、そして撲滅に繋がることが期待される。本剤は、ガーダシルよりも広範な HPV 型に対応しているため、先進国では男性を含めた定期接種プログラムに本剤が導入されており、本邦においても男女区別のない HPV ワクチンの定期接種の実施が予防接種推進専門協議会から要望されている²⁾。本剤は、2 回接種スケジュールによる予防接種可能な HPV ワクチンであり、9～14 歳における 2 回接種は、WHO や ASCO から推奨されている接種スケジュールである (Vaccine 2017; 35: 5753-5、J Glob Oncol 2017; 17; 3: 611-63)。本剤の 2 回接種スケジュールは、9～14 歳の男性に対しても女性と同様に、接種回数の減少により利便性の向上及び接種費用の削減が期待され、HPV ワクチンの接種完了率を高めることに寄与すると考える。

以上より、本剤の適応に男性における HPV 関連疾患に対する予防を追加すること、加えて、9～14 歳の男性において 3 回接種の代替用法として 2 回接種を追加すること (7.R.6 参照) は、性別を問わず HPV ワクチンの接種が進み、本邦の公衆衛生に広く寄与するものと考ええる。

機構は、本剤の効能又は効果及び臨床的位置付けについて、以下のように考える。

- 7.R.3 項の検討から、本剤は、日本人における 9 種 HPV 型の感染に起因する肛門疾患（肛門癌及びその前駆病変）並びに尖圭コンジローマに対する発症予防効果が期待できる。
- 本剤の臨床的位置付けについて、現在、尖圭コンジローマの予防として、女性ではガーダシル及び本剤が承認されているが、男性における適応はガーダシルのみである。尖圭コンジローマは男女共に発症する疾患であり、性行為によって感染するため、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接種することが重要である。肛門癌は、その 8～9 割が 9 種 HPV 型の感染と関連があると報告されている (BMC Public Health 2015; 15: 453)。肛門癌患者において検出される HPV 型は、HPV16 又は 18 型が 72%と報告されており (Int J Cancer 2009; 124: 2375-83)、これらの型の感染に起因する肛門癌の予防は既にガーダシルで適応がある。しかしながら、1993 年から 2005 年にがんと診断された患者の CDC における組織検体の調査で、5 追加 HPV 型の感染に起因する肛門癌は 8.9%と報告されており (J Natl Cancer Inst 2015; 107: djv086)、5 追加 HPV 型を含む本剤の肛門癌に対する適応が追加されることで、当該疾患への予防効果が期待でき、臨床的意義はありと考える。

また、効能又は効果に関連する注意については、以下のように考える。

- 子宮頸癌における注意喚起と同様に、本剤に含まれる 9 種 HPV 型以外の HPV 型の感染に起因する肛門癌（扁平上皮癌）及びその前駆病変に対する有効性は不明であることは、効能又は効果に関連する注意に記載する必要がある。

- ・ 肛門癌の組織型について、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一方で（Lancet Oncol 2012; 13: 487-500、NEJM 1997; 337: 1350-8 等）、腺癌は未だ病理学的過程が明らかになっていない。したがって、ガーダシルの肛門疾患の適応追加に係る一部変更承認申請の審査では、ガーダシルの子宮頸部の腺癌に対する有効性から、肛門の腺癌に対する有効性は評価することはできないと判断された。本剤についても同様に、肛門の腺癌に対する有効性は評価することはできないと考えることから、効能又は効果には、肛門癌の適応は扁平上皮癌であることを明記することに加え、効能又は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対する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。

以上の検討を踏まえ、機構は、効能又は効果及び効能又は効果に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

【効能又は効果】

- ヒトパピローマウイルス 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の感染に起因する以下の疾患の予防
- 子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）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

【効能又は効果に関連する注意】

- HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）、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。

(本申請で下線部追加)

以上の効能又は効果及び効能又は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.6 用法及び用量について

申請者は、用法及び用量の適切性について、以下のように説明している。

日本(女性のみ)を含む全ての国及び地域で承認されている 9 歳以上に対する本剤の用法及び用量は、1 回 0.5 mL を 0、2、6 カ月の計 3 回筋肉内接種であり、9～14 歳に対しては 3 回接種の代替的な接種方法として、1 回 0.5 mL を初回接種から 6～12 カ月の間隔で計 2 回筋肉内接種するスケジュールが設定されている。海外では、性別によらず同じ用法及び用量で承認されていること、また、ガーダシルでも性

別によらず同じ用法及び用量で有効性と安全性が確認されていることから、本邦における本剤の男性への適応拡大にあたっては、承認されている用法及び用量で臨床試験を実施した。

16～26 歳の日本人男性を対象とした国内第Ⅲ相試験（064 試験）において、主要評価項目である 4 共通 HPV 型の肛門性器部の持続感染の予防効果は 89.3%であったこと、副次評価項目である 5 追加 HPV 型の肛門性器部の持続感染に対する予防効果は 63.5%であったこと及び 7.R.3 での検討から、16～26 歳日本人男性における肛門疾患及び尖圭コンジローマに対する本剤の有効性は期待できると考える。一方、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交経験前の 9～15 歳の男性に本剤を接種することが重要である。9～15 歳日本人男性 3 回接種群（066 試験）の血清抗体価は、16～26 歳日本人男性 3 回接種群（064 試験）に比べて高い傾向が認められたことから、9～15 歳の日本人男性においても本剤の 3 回接種の有効性は期待できると考える。

3 回接種の代替法である 2 回接種について、6 カ月間隔で接種を行った 9～14 歳日本人男性 2 回接種群（066 試験）の血清抗体価は、16～26 歳日本人男性 3 回接種群（064 試験）に比べて高い傾向が認められた。また、2 回接種の接種間隔について、海外第Ⅲ相試験（010 試験）において、9～14 歳の外国人男性の 2 回接種（6 カ月間隔）、9～14 歳の外国人男性における 2 回接種（12 カ月間隔）及び子宮頸癌に対する予防効果が検証されている 16～26 歳の女性の 3 回接種における免疫原性の結果は表 18 及び表 19 のとおりであり、9～14 歳の男性においても 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あると考えられた。安全性について、9～14 歳の日本人男性への 2 回接種（6 カ月間隔）及び 9～14 歳の外国人男性への 2 回接種（6 カ月間隔及び 12 カ月間隔）における本剤の安全性プロファイルは、3 回接種における安全性プロファイルと同様であり、新たな安全性上のシグナルや懸念は認められなかった。以上より、9～14 歳女性と同様に、男性において、6～12 カ月間隔による本剤の 2 回接種の有効性及び安全性は期待できると考える。

以上より、本剤の男性に対する用法及び用量は、既承認の女性の用法及び用量と同じく、9 歳以上に 1 回 0.5 mL 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こと、また、代替的な接種方法として 9～14 歳では 6～12 カ月の間隔で計 2 回の接種と設定した。

表 18 最終接種 1 カ月後における各 HPV 型に対する血清抗体価（GMT）（010 試験、PPI 解析対象集団）

HPV 型	9～14 歳男性 2 回接種（6 カ月間隔） （301 例）		9～14 歳男性 2 回接種（12 カ月間隔） （150 例）		16～26 歳女性 3 回接種 （314 例）	
	N	推定 GMT 〔両側 95% CI〕 ^{a)}	N	推定 GMT 〔両側 95% CI〕 ^{a)}	N	推定 GMT 〔両側 95% CI〕 ^{a)}
6	263	1557.4 [1391.5, 1743.1]	134	2672.4 [2279.1, 3133.5]	238	770.9 [684.8, 867.9]
11	264	1423.9 [1273.2, 1592.3]	134	2965.9 [2534.9, 3470.1]	238	580.5 [516.0, 653.0]
16	273	8474.8 [7582.4, 9472.3]	135	14825.2 [12675.7, 17339.3]	249	3154.0 [2807.1, 3543.7]
18	272	1860.9 [1641.1, 2110.2]	137	2922.5 [2454.7, 3479.5]	267	761.5 [670.8, 864.5]
31	271	1498.2 [1326.5, 1692.0]	136	2148.1 [1818.3, 2537.7]	264	572.1 [505.8, 647.2]
33	271	1040.0 [928.9, 1164.3]	137	2363.6 [2021.6, 2763.3]	279	348.1 [311.5, 389.1]
45	273	352.3 [309.0, 401.7]	136	397.6 [331.9, 476.2]	280	213.6 [187.7, 243.2]
52	273	640.4 [575.2, 713.0]	137	1222.7 [1055.9, 1415.9]	271	364.2 [327.0, 405.6]
58	270	1325.7 [1186.2, 1481.6]	136	2650.7 [2275.6, 3087.6]	261	491.1 [438.6, 549.8]

N：解析対象例数

a) 各 HPV 型の血清抗体価を自然対数変換した上で、平均値及び t 分布に基づく 95%CI を算出し、逆変換した

表 19 最終接種 1 カ月後における各 HPV 型に対する抗体陽転率 (010 試験、PPI 解析対象集団)

HPV 型	9～14 歳男性 2 回接種 (6 カ月間隔) (301 例)		9～14 歳男性 2 回接種 (12 カ月間隔) (150 例)		16～26 歳女性 3 回接種 (314 例)	
	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{a)} (%)	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{a)} (%)	n/N	抗体陽転率 [両側 95% CI] ^{a)} (%)
6	263/263	100 [98.6, 100]	134/134	100 [97.3, 100]	237/238	99.6 [97.7, 100]
11	264/264	100 [98.6, 100]	134/134	100 [97.3, 100]	237/238	99.6 [97.7, 100]
16	273/273	100 [98.7, 100]	135/135	100 [97.3, 100]	248/249	99.6 [97.8, 100]
18	272/272	100 [98.7, 100]	137/137	100 [97.3, 100]	263/267	98.5 [96.2, 99.6]
31	271/271	100 [98.6, 100]	136/136	100 [97.3, 100]	263/264	99.6 [97.9, 100]
33	271/271	100 [98.6, 100]	137/137	100 [97.3, 100]	278/279	99.6 [98.0, 100]
45	271/273	99.3 [97.4, 99.9]	136/136	100 [97.3, 100]	274/280	97.9 [95.4, 99.2]
52	273/273	100 [98.7, 100]	137/137	100 [97.3, 100]	270/271	99.6 [98.0, 100]
58	270/270	100 [98.6, 100]	136/136	100 [97.3, 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 (抗体陽性) となった被験者数。なお、抗体陽性の閾値は HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 30、16、20、24、10、8、8、8 及び 8 mMU/mL となっている。

a) 両側 95%CI は Clopper and Pearson による二項分布に基づく正確法に基づき算出

機構は、以下を踏まえ、肛門疾患並びに尖圭コンジローマの予防として、男性に既承認の用法及び用量を設定すること、並びに、肛門疾患の予防として、女性に既承認の用法及び用量を設定することは、受入れ可能と考える。

- 日本人男性における 3 回接種について、既承認の用法及び用量と同じ用法及び用量の設定で実施された 064 試験において、7.R.3 項及び 7.R.4 項で検討したとおり、有効性及び安全性が確認されたことから、男性の肛門疾患及び尖圭コンジローマの予防における用法及び用量を既承認の用法及び用量と同様に設定することは可能と考える。
- 日本人男性における 2 回接種について、9～14 歳男性の 2 回接種 (6 カ月間隔) の免疫原性は、9～15 歳男性の 3 回接種及び 9～14 歳女性の 2 回接種 (6 カ月間隔) と同様であり、16～26 歳男性の 3 回接種に対して高い傾向があることが示されている。また、海外 010 試験において、表 18 及び表 19 のとおり、海外 16～26 歳女性の 3 回接種と海外 9～14 歳男性の 2 回接種 (6 カ月間隔及び 12 カ月間隔) の免疫原性も同様の傾向であった。安全性について、9～14 歳男性の 2 回接種 (6 カ月間隔) は、9～14 歳女性の 2 回接種と同様に忍容可能であった。9～14 歳の女性において、本剤の製造販売後に国内外で臨床的に問題となる安全性の懸念が報告されていないことを踏まえると、既承認の日本人女性と同様に 2 回接種 (6～12 カ月間隔) の有効性及び安全性が期待できる。
- 日本人女性について、既承認の用法及び用量において 9 歳以上の女性での使用経験が蓄積され、新たな安全性の懸念は認められていない。HPV 感染から肛門癌に至る自然史、並びに HPV 感染及び HPV 感染に起因する疾患に対する予防機序に性差がないことを踏まえると、肛門癌に対する有効性が女性においても期待でき、女性の肛門癌の予防についても、男性と同じ用法及び用量を設定することは可能と考える。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法及び用量として、以下の申請時の用法及び用量を設定することは適切と判断した。

【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。

9 歳以上 15 歳未満の女性者は、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。

(本申請で取消線部削除、下線部追加)

7.R.7 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から、本剤の 9 歳以上の日本人男性における安全性は許容可能であり、既承認の接種対象である女性における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.4 参照）。また、海外における本剤の男性に対する使用実績、日本人女性を対象に実施した製造販売後調査等の結果から、本剤について現時点で新たな安全性上の懸念事項は認められていない。

ガーダシルを含む 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た状況を踏まえ、「多様な症状」に関する全国疫学調査¹²⁾等が実施されている。本剤においても、ガーダシルと同様に「多様な症状」を重要な不足情報として設定し、本剤接種と時間的に関連した「多様な症状」の日本人女性における発現状況を把握するため、全例登録による強化安全監視活動や製造販売後調査が実施された。また、ガーダシルでは、日本人男性における「多様な症状」の発現状況を把握するための製造販売後調査が実施されている。いずれの調査結果においても、「多様な症状」に関する新たな安全性上の懸念事項は認められていない。本剤の安全性等に関する検討が行われた上で、2023 年 4 月から本剤が定期接種の対象とされたことを踏まえると、本申請に際し、新たに日本人男性を対象として「多様な症状」を安全性検討事項とした製造販売後調査を実施することは不要と考える。

以上より、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の計画は不要と考えるが、今後、市販後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集及び評価を踏まえ、新たな安全性検討事項の検討が必要となった場合には、製造販売後調査等の実施の可否を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験成績から、9 歳以上の日本人男性における本剤の安全性プロファイルは、既承認の女性における安全性プロファイルと同様と考えられる（7.R.4 参照）。また、本剤の海外製造販売後の安全性情報及びガーダシルの国内外の製造販売後の安全性情報等から、男性に特有の安全性の懸念は認められていない。加えて、これまでに実施された「多様な症状」に関する調査の結果から、本剤と「多様な症状」の因果関係は示されておらず、「多様な症状」について新たな安全性の懸念は認められていないこと、第 49 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会（令和 4 年 10 月 4 日実施）における本剤の定期接種化に係る議論の中で、本剤の安全性は一定程度明らかになっているとされたこと等、これまでに蓄積されている本剤の安全性情報を踏まえると、新たに日本人男性を対象として「多様な症状」を安全性検討事項とした本剤の製造販売後調査を実施することは不要との申請者の考えは理解可能である。また、本剤の安全性検討事項として設定した事象は、いずれの事象も発現頻度が低

¹²⁾「青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査」（厚生労働科学研究費補助金（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」班）

いと考えられることを踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、得られた情報に基づき安全対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を適切に行うことは可能と考える。

以上の製造販売後の対応については、専門協議を踏まえた上で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 5.3.5.1.1）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、本品目の肛門疾患並びに男性における尖圭コンジローマに対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目に肛門癌の予防の適応及び男性適応が追加されることは、既承認の HPV ワクチンと比較し、より広範な HPV 型に起因する肛門癌及び男性の尖圭コンジローマを予防する選択肢を提供するものであり、臨床的意義はあると考える。

以上

審査報告 (2)

令和 7 年 7 月 8 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 6 年 11 月 15 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) に記載した本剤の有効性、安全性、臨床的位置付け、効能又は効果、並びに用法及び用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 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) に記載した本剤の製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から支持された。機構は、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 20 に示す安全性検討事項を引き続き設定すること、並びに表 21 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 20 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

本申請において変更なし

表 21 医薬品リスク管理計画 (案) における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
- 市販直後調査 (男性) - 一般使用成績調査 (女性)	- 市販直後調査による情報提供 (男性) - 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

下線部：本申請に伴う変更

2. 審査報告 (1) の修正事項

審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
8	表 7 (脚注)	a) 注射部位反応の有害事象は、いずれも副反応として収集された。 b) 37.5℃以上 (口腔内体温)	a) 9～15 歳男性 3 回接種群の 1 例は、2 回目接種後に同意撤回し規定された接種回数に該当しなかったため、接種群別の安全性解析には含めなかった。 b) 注射部位反応の有害事象は、いずれも副反応として収集された。 c) 37.5℃以上 (口腔内体温)
18	表 17 (脚注)	※ 有害事象の収集期間は治験薬接種からデータカットオフ日までとされた。	※ 治験薬接種からデータカットオフ日まで認められた全ての有害事象が集計された。
20	20～23	両試験共に重篤な有害事象はなかった。本剤の男性接種群において 30 日以上持続した有害事象は、066 試験の 9～14 歳男性 2 回接種群の注射部位疼痛 1 例のみであった (2 回目接種後 3 日目に発現、非重篤、軽度、持続期間：1.05 カ月、治験薬に対する処置：非該当、転帰：回復)。	両試験共に重篤な有害事象はなかった。そのうち、本剤の男性接種群において 30 日以上持続した有害事象は、066 試験の 9～14 歳男性 2 回接種群の注射部位疼痛 1 例のみであった (2 回目接種後 3 日目に発現、非重篤、軽度、持続期間：1.05 カ月、治験薬に対する処置：非該当、転帰：回復)。
20	脚注 11)	多様な症状に関連する事象として、疼痛及び感覚 (光・音・におい) の障害、自立神経症状等、認知機能障害、運動障害が収集された。収集された具体的な事象については、シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書 (令和 5 年 2 月 16 日付け) の別添を参照。	「多様な症状」に関する全国疫学調査 ¹²⁾ 等を参考に、疼痛及び感覚 (光・音・におい) の障害、自律神経症状等、認知機能障害、運動障害のいずれかの事象が持続期間にかかわらず集計された。集計された具体的な事象については、シルガード 9 水性懸濁筋注シリンジ 審査報告書 (令和 5 年 2 月 16 日付け) の別添を参照。

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、本申請は新効能医薬品としての申請であることから、本申請に係る効能・効果 (及びその用法・用量) の再審査期間は 4 年間と設定することが適切と判断する。

[効能又は効果]

ヒトパピローマウイルス 6、11、16、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

○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)

[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 カ月後、3 回目は 6 カ月後に同様の用法で接種する。

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

(取消線部削除、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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIN	Anal intraepithelial neoplasia	肛門上皮内腫瘍
AIS	Adenocarcinoma in situ	子宮頸部上皮内腺癌
ASCO	American Society of Clinical Oncology	米国臨床腫瘍学会
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	子宮頸部上皮内腫瘍
cLIA	Competitive Luminex immunoassay	競合的 LUMINEX イムノアッセイ
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HM	Heterosexual men/males	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
mMU/mL	milli-Merck units per milliliter	—
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／会陰上皮内腫瘍
PPE	Per-Protocol Efficacy/Effectiveness	—
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
VLP	Virus-like particle	ウイルス様粒子
WHO	World Health Organization	世界保健機構
4 価 HPV ワクチン	—	HPV 6、11、16 及び 18 型の L1 タンパク質を抗原とするワクチン
9 価 HPV ワクチン	—	HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の L1 タンパク質を抗原とするワクチン
4 共通 HPV 型	—	本剤及びガーダシルに共通して含有される HPV 6、11、16 及び 18 型
5 追加 HPV 型	—	ガーダシルには含有されず本剤に含有される HPV 31、33、45、52 及び 58 型
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