使用の制限あり

2026年7月改訂（第15版）

日本標準商品分類番号
876313

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）
ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL®Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

剤形	懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1シリンジ（0.5 mL）中に、6型：20 μg、11型：40 μg、16型：40 μg、18型：20 μg（ヒトパピローマウイルスL1たん白質ウイルス様粒子として）を含有
一般名	和名：組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来） 洋名：Recombinant Adsorbed Quadrivalent Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccine (Yeast Origin)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2011年7月1日 薬価基準収載年月日：適用外 販売開始年月日：2011年8月26日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：MSD株式会社
医薬情報担当者の連絡先	TEL.： FAX.：
問い合わせ窓口	MSDカスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961 ＜受付時間＞9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/

本IFは2026年4月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

（2020 年 4 月改訂）

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第 2 小委員会が IF の位置付け、IF 記載様式、IF 記載要領を策定し、その後 1998 年に日病薬学術第 3 小委員会が、2008 年、2013 年に日病薬医薬情報委員会が IF 記載要領の改訂を行ってきた。

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009 年より新医薬品の IF の情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々の IF が添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019 年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF 記載要領 2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目 1

1. 開発の経緯 1
2. 製品の治療学的特性 2
3. 製品の製剤学的特性 3
4. 適正使用に関して周知すべき特性 3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項 3
6. RMP の概要 3

Ⅱ．名称に関する項目 4

1. 販売名 4
2. 一般名 4
3. 構造式又は示性式 4
4. 分子式及び分子量 4
5. 化学名（命名法）又は本質 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 4

Ⅲ．有効成分に関する項目 5

1. 物理化学的性質 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法 5

Ⅳ．製剤に関する項目 6

1. 剤形 6
2. 製剤の組成 6
3. 添付溶解液の組成及び容量 7
4. 力価 7
5. 混入する可能性のある夾雑物 7
6. 製剤の各種条件下における安定性 7
7. 調製法及び溶解後の安定性 7
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） 7
9. 溶出性 7
10. 容器・包装 8
11. 別途提供される資材類 8
12. その他 8

Ⅴ．治療に関する項目 9

1. 効能又は効果 9
2. 効能又は効果に関連する注意 9
3. 用法及び用量 10
4. 用法及び用量に関連する注意 10
5. 臨床成績 11

Ⅵ．薬効薬理に関する項目 44

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 44
2. 薬理作用 44

Ⅶ．薬物動態に関する項目 46

1. 血中濃度の推移 46
2. 薬物速度論的パラメータ 46
3. 母集団（ポピュレーション）解析 46
4. 吸収 47
5. 分布 47
6. 代謝 47
7. 排泄 47
8. トランスポーターに関する情報 48
9. 透析等による除去率 48
10. 特定の背景を有する患者 48
11. その他 48

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 49

1. 警告内容とその理由 49
2. 禁忌内容とその理由 49
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 49
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 49
5. 重要な基本的注意とその理由 50
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 51
7. 相互作用 53
8. 副作用 53
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 57
10. 過量投与 57

11. 適用上の注意 57
12. その他の注意 58
Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 59
1. 薬理試験 59
2. 毒性試験 59
Ⅹ. 管理的事項に関する項目 63
1. 規制区分 63
2. 有効期間 63
3. 包装状態での貯法 63
4. 取扱い上の注意 63
5. 患者向け資材 63
6. 同一成分・同効薬 63
7. 国際誕生年月日 63
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、
薬価基準収載年月日、販売開始年月日 63
9. 効能又は効果追加、用法及び用量
変更追加等の年月日及びその内容 64
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 64
11. 再審査期間 64
12. 投薬期間制限に関する情報 64
13. 各種コード 65
14. 保険給付上の注意 65
Ⅺ. 文献 66
1. 引用文献 66
2. その他の参考文献 66
Ⅻ. 参考資料 67
1. 主な外国での発売状況 67
2. 海外における臨床支援情報 68
ⅩⅢ. 備考 69
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を
行うにあたっての参考情報 69
2. その他の関連資料 69

略語表

略語	定義	
AIN	Anal intraepithelial neoplasia	肛門上皮内腫瘍
AIS	Adenocarcinoma *in situ*	上皮内腺癌
CHMP	Committee of Medical Products for Human Use	ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval	信頼区間
CIN	Cervical intraepithelial neoplasia	子宮頸部上皮内腫瘍
cLIA	Competitive LUMINEX immunoassay	競合的 LUMINEX イムノアッセイ
CVG	Catch-up vaccination group	—
EMEA	European Medicines Evaluation Agency	欧州医薬品審査庁
EVG	Early vaccination group	—
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMT	Geometric mean titer	抗体価の幾何平均
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HM	Heterosexual men	異性愛男性
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
LSIL	Low-grade squamous intraepithelial lesions	軽度扁平上皮内病変
mMU/mL	milli-Merck Units per mL	—
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	—
PPI	Per-Protocol Immunogenicity	—
VaIN	Vaginal intraepithelial neoplasia	腟上皮内腫瘍
VIN	Vulvar intraepithelial neoplasia	外陰上皮内腫瘍
VLP	Virus-like particle	ウイルス様粒子
VWP	Vaccines Working Party	—

Ⅰ. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ヒトパピローマウイルス（HPV）はヒトパピローマウイルス科に属する DNA ウイルスであり、宿主細胞を形質転換する能力を持つ腫瘍ウイルスである。1983 年に zur Hausen らによって子宮頸癌組織に HPV16 型ゲノムが高率に存在することが報告され、原因ウイルスとして急速に注目された。その後、HPV に関して多くの疫学研究や分子レベルの基礎研究が行われ、HPV が子宮頸癌や一部の外陰癌、腟癌、肛門癌、陰茎癌、口腔咽頭癌の原因ウイルスであることが明らかになった[1)]。現在 HPV は 100 種類以上の型が知られており、子宮頸癌等の原因となる HPV 16、18 型等の「高リスク型」と、尖圭コンジローマ等の原因となる HPV 6、11 型等の「低リスク型」に分類されている[2)]。

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、本剤）は、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA が開発・製造した HPV 感染及び HPV 関連疾患の予防を目的とした HPV 6、11、16 及び 18 型の L1 たん白質のウイルス様粒子（virus-like particle：VLP）を含む酵母細胞由来の遺伝子組換え型 4 価ワクチンである。海外における臨床試験成績から、16～26 歳の女性に対する本剤に含まれる HPV 型（6、11、16 及び 18 型）の感染予防及びこれらの型の HPV に関連する疾患予防効果が確認された。さらに、9～15 歳の女性に対する本剤の免疫原性が 16～26 歳の女性の免疫原性と同等以上であることが確認された。また、本剤の安全性を評価した 7 試験の成績から、9～26 歳の女性に対する本剤の忍容性は全般的に良好であることが確認された。これらの試験結果により、本剤は米国食品医薬品局（FDA）により 2006 年 6 月に承認され、2025 年 5 月現在、124 の国又は地域で承認されている。本邦においては、2006 年から万有製薬株式会社（現 MSD 株式会社）によって臨床試験が開始され、18～26 歳の女性を対象とした試験において、HPV 6、11、16 及び 18 型の持続感染並びにこれらの HPV 型に関連する疾患に対する予防効果が確認された。また、9～17 歳の女性を対象とした試験において、本剤の免疫原性が 18～26 歳の女性と同等以上であることが確認された。これらの国内臨床試験結果及び海外臨床試験成績に基づいて、2011 年 7 月に製造販売承認を取得した。また 2020 年 12 月に、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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

＜肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

16～26 歳の非日本人男性を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験（020 試験）及びそのサブスタディにおいて、海外での男性における 4 価 HPV 型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ及び PIN）、持続感染、肛門疾患（肛門癌及び AIN）及び肛門内持続感染に対する予防効果が確認された。また、海外第Ⅲ相試験（020-21 試験及び 018-11 試験）での長期フォローアップの結果から、ワクチン初回接種後約 10 年間、予防効果が持続することが確認された。

また、10～15 歳（016V1 試験）又は 9～15 歳（018 試験）の非日本人男性でのガーダシルの免疫原性を海外第Ⅲ相臨床試験で評価し、9～15 歳の男性における免疫応答は 16～26 歳の男性における免疫応答と非劣性の位置関係であった。

米国では、2006 年 6 月に 9～26 歳の女性に対する適応で承認取得後、2009 年 10 月に 9～26 歳の男性に対して HPV 6 及び 11 型に関連する尖圭コンジローマの予防適応が承認され、2010 年 12 月に 4 価 HPV 型に関連する肛門癌及び肛門上皮内腫瘍（anal intraepithelial neoplasia：AIN）の予防適応が追加された。その際に 4 価 HPV 型に関連する肛門癌及び AIN の予防については女性に対する適応も承認された。

欧州諸国では、2006 年 9 月より 9～15 歳の男女及び 16～26 歳の女性に対する適応が承認された。その後、27～45 歳の女性の臨床試験成績に基づき 2010 年 6 月に性別を問わず本剤の適応症を 9 歳以上に拡大し、2014 年 3 月、臨床試験成績を以て、肛門癌及び AIN の適応を追加した。

本邦では、16～26 歳の日本人男性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験で 4 価 HPV 型に関連した持続感染に対する予防効果を確認した。9～15 歳の日本人男性を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験に

おいて9～15歳の日本人男性での免疫応答は、16～26歳の日本人男性での免疫応答に対し非劣性の位置関係であることが確認されたことから、16～26歳の日本人男性での予防効果を9～15歳の日本人男性での予防効果として利用可能と考えた。
また、肛門疾患の疫学、組織学及び病理学的な発生過程並びに肛門疾患へのHPV感染の関与に関して男女間に大きな差はないことから、女性におけるHPV 6、11、16及び18型に関連した肛門疾患に対する本剤の予防効果は、男性での有効性データを用いて評価できると考えられた。
忍容性についても、女性と同様に男性においても全般的に良好であった。
これらの試験結果に基づき、2020年12月に男性及び女性における「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）」及び男性における「尖圭コンジローマ」の効能又は効果及び用法及び用量の追加の承認を取得した。また2026年3月に、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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。
2023年2月現在、本剤の男性適応において世界120以上の国又は地域で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

＜子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍1、2及び3並びに腟上皮内腫瘍1、2及び3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

（1）子宮頸癌の前駆病変に対する優れた予防効果（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
HPV 16及び18型に起因する高度子宮頸部病変（CIN2/3又はAIS）を96.9%予防した。
HPV 6、11、16及び18型に起因する低度病変を含む子宮頸部病変（CIN1/2/3又はAIS）を100%予防した。

（2）幅広いHPV疾患の予防（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
HPV 6、11、16及び18型に起因するVIN1、VIN2/3、VaIN2/3を100%予防した。
HPV 6、11、16及び18型に起因する尖圭コンジローマを100%予防した。

（3）長期にわたる予防効果の持続（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
フォローアップ試験（3回接種後からの期間 中央値：11.9年、最大値：14年）において、HPV 16及び18型に関連したCIN2/3、AIS又は子宮頸癌の発生はなかった。

（4）副反応（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
国内臨床試験（承認時）：本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な副反応は、疼痛、紅斑、腫脹、そう痒感、出血、不快感であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は、発熱、頭痛であった。臨床検査値異常変動は白血球数増加等であった。

＜肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

（1）有効性（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
16～26歳の非日本人男性を対象とした臨床試験において、4価HPV型に関連した肛門癌及びAINの発生に対する予防効果は77.5%であった。また、4価HPV型に関連した肛門内持続感染に対する予防効果は94.9%であった。
16～26歳の日本人男性を対象とした臨床試験において、4価HPV型に関連した肛門内持続感染に対する予防効果は、中間解析時に100%、治験終了時に100%であった。
16～26歳の非日本人男性を対象に予防効果の長期持続性を評価した臨床試験において、4価HPV型に関連した肛門癌及びAINの発生はなかった（3回接種後からの期間 中央値：9.5年、最大値：11.5年）。

（2）副反応（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）
国内第Ⅲ相試験：本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な副反応は、疼痛、紅斑及び腫脹であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は、発熱であった。

3. 製品の製剤学的特性

本剤はプレフィルドシリンジである。（「Ⅳ．1．剤形」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

該当しない

本剤の製造販売承認取得時、以下の承認条件が付されたが、2026 年（令和 8 年）3 月 11 日付の再審査結果通知に基づき解除となった。

「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」

(2) 流通・使用上の制限事項

初回納入前に本剤の適正使用に関する情報提供を実施した医療機関に対して納入を行う。

6. RMP の概要

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和　　名

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ

(2) 洋　　名

GARDASIL® Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

(3) 名称の由来

扁平上皮内病変（Squamous Intraepithelial Lesion：SIL）から守る（Guard）ことの意から（Guard + SIL）、GARDASIL®と命名された。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

組換え沈降 4 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

(2) 洋名（命名法）

Recombinant Adsorbed Quadrivalent Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccine (Yeast Origin)

(3) ス　テ　ム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式

500～507 個のアミノ酸全配列からなる 6 型、11 型、16 型、18 型各々の L1 たん白質がカプソメア（5 量体）を形成し、このカプソメアが 72 個集合してウイルス様粒子（VLP）を形成している。

4. 分子式及び分子量

分子量：L1 たん白質　～55kDa（6 型、11 型、16 型）、又は～57kDa（18 型）

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験薬名：V501

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

酵素免疫測定法による

定量法

酵素免疫測定法による

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

懸濁性注射剤（プレフィルドシリンジ）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ
性状	振り混ぜるとき、均等に白濁する

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ
pH	5.7～6.7
浸透圧比	約 2（生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

本剤は、0.5 mL 中に下記の成分を含有する。

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	
成分		分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス 6 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 μg
	ヒトパピローマウイルス 11 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	40 μg
	ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	40 μg
	ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 μg
添加剤	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225 μg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56 mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05 mg
	ポリソルベート 80（安定剤）	50 μg
	ホウ砂（緩衝剤）	35 μg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量
該当資料なし

3. 添付溶解液の組成及び容量
該当しない

4. 力価
含量：本剤は 1 シリンジ（0.5 mL）中に、ヒトパピローマウイルス 6 型及び 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子を各 20 μg、ヒトパピローマウイルス 11 型及び 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子を各 40 μg 含む

5. 混入する可能性のある夾雑物
酵母由来たん白質

6. 製剤の各種条件下における安定性
保存容器：シリンジ

試験	保存条件	試験項目	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	性状 pH 試験 吸着の完全性 定量 エンドトキシン試験 無菌試験 注射針通過試験 採取容量試験	36 ヵ月	36 ヵ月まで安定
加速試験	23～27℃	性状 pH 試験 吸着の完全性 定量 エンドトキシン試験 無菌試験	12 ヵ月	12 ヵ月まで安定

7. 調製法及び溶解後の安定性
「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照

8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）
該当資料なし

9. 溶出性
該当資料なし

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

シリンジ 0.5 mL：1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ本体：タイプ I ガラス
チップキャップ：合成ゴム
プランジャー栓：合成ゴム

11. 別途提供される資材類

「X．5．患者向け資材」の項参照

12. その他

製法の概要：
本剤は、高度に精製した 4 価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1 たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株 1895）を培養して製造され、自己集合により VLP を構築する。各型の VLP は精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。

Ⅴ. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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

〇子宮頸癌（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））

〇外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3

〇肛門癌（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）

〇尖圭コンジローマ

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

5.1 HPV 6、11、16 及び 18 型以外の HPV 感染に起因する子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）、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。

5.2 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。

5.3 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。

5.4 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。

5.5 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 本剤の有効成分は HPV 6、11、16 及び 18 型の L1 たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）であり、HPV 6、11、16 及び 18 型の感染予防及びこれら HPV 型に関連する子宮頸癌（扁平上皮癌及び腺癌）、肛門癌（扁平上皮癌）及びそれらの前駆病変、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍並びに尖圭コンジローマに対する予防効果が確認されている。一方、HPV 6、11、16 及び 18 型以外の HPV 型による感染、病変及び疾患に対する予防効果は現在のところ不明である。

5.2 扁平上皮癌以外の肛門癌又はその前駆病変に対する本剤の予防効果を直接示したデータはない。

5.3 本剤の効能又は効果は、「HPV 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍、肛門癌（扁平上皮癌）及びその前駆病変並びに尖圭コンジローマに対する予防」である。本剤は予防ワクチンであり、本剤の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。

5.4 本剤は、すべての HPV 感染を予防できるわけではない。本剤では予防できない癌原性 HPV の感染による病変を早期に発見するためには、子宮頸癌検診の受診が効果的である。

また、性感染症に対し注意することにより性感染症の原因となるウイルス感染への注意喚起となる。HPV 感染はウイルス感染に分類されるため、間接的に HPV 感染へのリスクを軽減できると考えられる。

5.5 予防効果の長期持続期間は確立していない。

子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍、腟上皮内腫瘍、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予防効果は、フォローアップ試験で継続して評価されており、3 回接種後から以下の期間まで疾患発生がなかったことが確認されている。

FUTUREⅡ（015）試験のフォローアップ試験（015-21 試験 16~26 歳女性）：
中央値 11.9 年、最大 14 年

FUTUREⅢ（019）試験のフォローアップ試験（019-21 試験 24~45 歳女性）：
中央値 8.7 年、最大 10.1 年

018 試験のフォローアップ試験（018-11 試験 9~15 歳女性及び男性）：
女性 中央値 10 年、最大 10.7 年
男性 中央値 9.9 年、最大 10.6 年

020 試験のフォローアップ試験（020-11 試験 16~26 歳男性）：
中央値 9.5 年、最大 11.5 年

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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

（解説）

「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本臨床試験プログラムの開始時、中心的なワクチン接種レジメンは 3 回接種とし、最初の 2 回を短い間隔で接種し、3 回目はそれから数ヵ月後に接種することによって、長期の免疫学的記憶を得ることを想定した。この想定は、HPV ワクチンと多くの類似点をもつ B 型肝炎ワクチン（両ワクチンともウイルスカプチドたん白質及びアルミニウムを含有し、性行為感染症を標的とする）の先例に基づいていた。

海外第Ⅱ相臨床試験において、本剤の用量漸増及び用量反応試験を 3 用量（HPV 6 型/11 型/16 型/18 型 L1 たん白質＝20/40/40/20 μg、40/40/40/40 μg、80/80/40/80 μg）で実施し、免疫原性における用量間の差は認められなかった。一方、第Ⅲ相臨床試験で用いるのに問題となるような安全性プロファイルは認められなかったが、用量に依存して注射部位及び発熱関連の非重篤な有害事象の発現率が緩やかに増加した。これらの結果より、第Ⅲ相臨床試験で用いる用量として HPV 6 型/11 型/16 型/18 型 L1 たん白質＝20/40/40/20 μg が選択された。

第Ⅲ相臨床試験において、本剤の用法・用量として 1 回 0.5 mL を初回接種、その 2 ヵ月後及び 6 ヵ月後の合計 3 回、筋肉内に注射し、3 回の接種を 1 年以内に終了した被験者において、本剤の有効性、免疫原性及び安全性が確認されている。

「Ⅴ．5．(4)．1)．① 無作為化並行用量反応試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の 2 ヵ月後及び 6 ヵ月後にできない場合、2 回目接種は初回接種から少なくとも 1 ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。［14.1.1 参照］

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

7.1 第Ⅲ相臨床試験において、本剤の用法・用量として 1 回 0.5 mL を 2 ヵ月及び 6 ヵ月時点で合計 3 回、筋肉内に注射し、3 回の接種を 1 年以内に終了した被験者において、本剤の有効性、免疫原性及び安全性が確認されている。

7.2 「定期接種実施要領」第 1 総論 19 他の予防接種との関係「（2）2 種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1 つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。）は、医師が特に必要と認めた場合に行う事ができること。」に準拠し記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

＜子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍 1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍 1、2 及び 3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

◎：評価資料　○：参考資料　―：非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase	対象	有効性	安全性	免疫原性	試験デザインの概要
海外	第Ⅰ相 （001）試験	18～25 歳 女性 140 例	―	○	○	HPV 11 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検用量漸増プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅰ相 （002）試験	18～25 歳 女性 109 例	―	○	○	HPV 16 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検用量漸増プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅰ相 （006）試験	16～23 歳 女性 40 例	―	○	○	HPV 18 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
国内	第Ⅱ相 （027）試験	18～26 歳 女性 1,021 例 （本剤群 509 例、プラセボ群 512 例）	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅱ相 （028）試験	9～17 歳 女性 107 例 （本剤群 82 例、プラセボ群 25 例）	―	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
海外	第Ⅱ相 （005）試験	16～23 歳 女性 2,409 例	◎	◎	◎	HPV 16 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅱ相 （007）試験	16～23 歳 女性 1,106 例	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同用量検索試験
	第Ⅱ相 （004）試験	18～25 歳 女性 480 例	―	○	○	HPV 16 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅱ相 （007）延長試験	16～23 歳 女性 241 例	―	○	○	007 試験における 1 回目の接種後 60 ヵ月目に本剤接種群及びプラセボ群へ本剤を接種。4 回目の本剤接種が 1 回目接種後と異なる HPV 6、11、16 及び 18 型への抗体反応を惹起するかどうかを検討する非盲検の延長試験
	第Ⅲ相 （013[†]/FUTURE Ⅰ）試験[‡]	16～24 歳 女性 5,455 例 （本剤群 2,723 例、プラセボ群 2,732 例）	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同国際共同試験

	Phase	対象	有効性	安全性	免疫原性	試験デザインの概要
海外	第Ⅲ相（011†）試験	16～23 歳 女性 1,877 例	―	◎	◎	本剤と B 型肝炎ワクチンの同時接種時の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅲ相（012†）試験	16～23 歳 女性 3,882 例	―	◎	◎	本剤又は HPV 16 型 L1 VLP ワクチン接種時の無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同比較試験
	第Ⅲ相（015/FUTUREⅡ）試験‡	16～26 歳 女性 12,167 例 （本剤群 6,087 例、プラセボ群 6,080 例）	◎	◎	◎	無作為化、二重盲検プラセボ対照多施設共同国際共同試験
	第Ⅲ相（016 V1, V2）試験	16～23 歳女性及び 10～15 歳男女 V1: 1,529 例 V2: 2,545 例	―	◎	◎	本剤（全量及び部分用量製剤）接種時の無作為化二重盲検（社内盲検）多施設共同試験
	第Ⅲ相（018）試験	9～15 歳 男女 1,781 例	―	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅲ相（019/FUTUREⅢ）試験‡	24～45 歳 女性 3,819 例 （本剤群 1,911 例、プラセボ群 1,908 例）	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験

† 011 試験及び 012 試験は 013 試験の一部として実施した。
‡ FUTURE: Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease

＜肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

◎：評価資料　○：参考資料　―：非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase	対象	有効性	安全性	免疫原性	試験デザインの概要
海外	第Ⅲ相（020）試験	16～26 歳 男性 4,065 例 （本剤群 2,032 例、プラセボ群 2,033 例）	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅲ相（018-11）（LTFU§）試験	女性 876 例 男性 785 例 （018 試験における本剤接種群及び本試験開始前に本剤を接種したプラセボ群）	◎	◎	◎	多施設共同非盲検の延長試験
	第Ⅲ相（020-21）（LTFU§）試験	男性 1,803 例 （020 試験における本剤接種群及び本試験開始前に本剤を接種したプラセボ群）	◎	◎	◎	多施設共同非盲検の延長試験
	第Ⅲ相（016V1‖）試験	16～23 歳女性及び 10～15 歳男女 1,529 例	―	○	○	非無作為化非盲検多施設共同試験
	第Ⅲ相（018‖）試験	9～15 歳 男女 1,781 例	―	○	○	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験

	Phase	対象	有効性	安全性	免疫原性	試験デザインの概要
国内	第Ⅲ相 （122 試験）	16～26 歳 男性 1,124 例 （本剤群 562 例、プラセボ群 562 例）	◎	◎	◎	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同試験
	第Ⅲ相 （200 試験）	9～15 歳 男性 101 例	―	◎	◎	非無作為化多施設共同非盲検試験

§ LTFU：Long-term follow-up
|| 初回承認時申請資料に含めた試験

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

「Ⅴ．(4)．1)．①無作為化並行用量反応試験」の項参照

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①無作為化並行用量反応試験

＜子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍 1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍 1、2 及び 3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

海外第Ⅱ相臨床試験＜007 試験＞[3)]

目的：（1）4 価 HPV（6、11、16 及び 18 型）L1 VLP ワクチンの筋肉内 3 回接種により、十分な HPV 型血清抗体反応を認める用量の製剤を特定する。（2）4 価 HPV（6、11、16 及び 18 型）L1 VLP ワクチンの忍容性が全般的に良好であることを示す。

試験デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同用量反応試験
対象	16～23 歳の健康な女性 1106 例
主な登録基準	・組入れ時に妊娠しておらず、試験の 7 ヵ月時まで有効な避妊法を用いることに同意している ・これまでの性交渉の相手が 4 名以下 ・過去に細胞診で LSIL（軽度扁平上皮内病変）以上の異常所見の既往がない
試験方法	各用量の 4 価 HPV ワクチン又はプラセボ（①～⑤）を 0、2、6 ヵ月時に計 3 回を筋肉内に接種し、抗体反応の持続性について 36 ヵ月まで追跡した。 4 価 HPV ワクチン（HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質　含有量） ①20/40/40/20 μg/0.5 mL　277 例 ②40/40/40/40 μg/0.5 mL　274 例 ③80/80/40/80 μg/0.5 mL　280 例 プラセボ（アルミニウムアジュバント含有量） ④225 μg/0.5 mL　135 例 ⑤450 μg/0.5 mL　140 例
評価項目	本剤の 3 用量の製剤とプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回を筋肉内に接種した場合の安全性及び免疫原性

結果

血清抗体価について、用量間の差は認められなかった。HPV 6、11、16 及び 18 型の GMT は 7 ヵ月時で最も高かった。その後、24 ヵ月時まで GMT は低下し、以降は安定していた。安全性において注射部位の有害事象発現率が①群、②群及び③群においてそれぞれ 86.0%、89.2%、92.1%であった。また発熱の発現頻度が②群と③群の両方でプラセボ群と比較して高かったことから、用量として HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 たん白質 20、40、40 及び 20 μg が選択された。

免疫原性：

20/40/40/20 μg 群及びプラセボ群における
7 ヵ月時の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体価（PPI 解析対象集団*）

測定（cLIA 法）	4 価 HPV（6、11、16 及び 18 型）L1 VLP ワクチン			プラセボ（アルミニウムアジュバント含有）		
	20/40/40/20 μg 群			225 μg/450 μg 群併合		
	（N = 276）			（N = 275）		
	n	GMT（P/mL）	95%CI	n	GMT（mMU/mL）	95%CI
HPV 6 型抗体	208	582	（527, 643）	198	4.6	（4.3, 4.8）
HPV 11 型抗体	208	697	（618, 785）	198	4.1	（4.0, 4.2）
HPV 16 型抗体	194	3892	（3324, 4558）	185	6.5	（6.2, 6.9）
HPV 18 型抗体	219	801	（694, 925）	209	4.6	（4.3, 5.0）

*Per-Protocol Immunogenicity 解析対象集団：規定の日程の範囲内において 3 回すべての接種を受け、当該 HPV 型について、1 日目に HPV 血清抗体反応陰性で、かつ、1 日目から 7 ヵ月時まで PCR 陰性、7 ヵ月時の血清検体が規定の日程の範囲内で採取され、主要な治験実施計画書違反がない被験者
N = 各接種群に無作為に割り付けられ、1 回以上接種を行った被験者数
n = 解析対象被験者数
GMT = 抗体価の幾何平均、mMU = milli Merck units

安全性：

（1）注射部位の有害事象の発現率は、プラセボ群と比較して 4 価 HPV（6、11、16 及び 18 型）L1 VLP ワクチン接種群でわずかに高かった。
（2）1 件以上の注射部位以外の有害事象の発現率は、5 群間で同程度であった。
（3）有害事象により中止した被験者はごく少数であった。試験期間中、6 例に重篤な有害事象が報告されたが、いずれもワクチンとの関連なしと判定された。

ワクチン接種後 1～15 日間に報告された有害事象

	4 価 HPV（6、11、16 及び 18 型）L1 VLP ワクチン						プラセボ（アルミニウムアジュバント含有）			
	20/40/40/20 μg 群（N＝275）		40/40/40/40 μg 群（N＝272）		80/80/40/80 μg 群（N＝280）		225 μg 群（N＝135）		450 μg 群（N＝140）	
	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）	n	（%）
有害事象を 1 つ以上報告した被験者	250	91.9	251	93.3	265	95.7	116	86.6	126	90.0
全身性の有害事象	187	68.8	186	69.1	192	69.3	95	70.9	95	67.9
注射部位の有害事象	234	86.0	240	89.2	255	92.1	100	74.6	112	80.0
重篤な注射部位の有害事象	2	0.7	0	0	2	0.7	0	0	2	1.4

Villa LL, et al. Vaccine. 2006; 24: 5571-83.

＜007 試験のフォローアップ試験＞

免疫反応の持続性

HPV 6、11、16 及び 18 型の GMT は 7 ヵ月時で最も高かった。その後、24 ヵ月時まで GMT は低下し、以降は少なくとも 60 ヵ月時までは安定していた[4)]。

②比較試験

＜子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍 1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍 1、2 及び 3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

国内第Ⅱ相臨床試験＜027 試験＞[5), 6)]

目的：本剤の 3 回接種がプラセボと比較して HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患の予防に有効であることを示す。

試験デザイン	無作為化国内多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	18～26 歳の健康な女性　1,021 例（1 回以上接種した人数） （本剤接種群 509 例、プラセボ接種群 512 例）
試験方法	本剤又はプラセボを 1 年以内に 3 回接種し、30 ヵ月後まで追跡した
主要評価項目	有効性： HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、腟又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率 免疫原性： HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率 HPV 抗体価の幾何平均（GMT） 安全性： 有害事象
結果	有効性： 本剤は、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、腟又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマの発生率低下に有効であった（フォローアップ期間の中央値：2.5 年）。

各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果[注 1)]
（国内試験成績、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6（59.2, 97.6）
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2（57.7, 97.5）
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0（-10.4, 100.0）
HPV 16 及び 18 型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5（65.2, 99.9）
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6（65.5, 99.9）
HPV 6 及び 11 型関連							
持続感染又は生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1（-41.1, 97.3）
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9（-74.1, 96.9）

注 1）予防効果 =（1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））× 100（%）

Per-Protocol Efficacy（PPE）解析対象集団：1 年以内に本剤接種を 3 回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から 3 回目接種の 1 ヵ月後（7 ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者

<u>免疫原性</u>：
本剤接種群 488 例、プラセボ接種群 485 例のうち 3 回目接種の 1 ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者における、3 回目接種の 1 ヵ月後までの HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率[注 2)]は、それぞれ 99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。
GMT はそれぞれ 390.8 mMU/mL、579.8 mMU/mL、2396.4 mMU/mL、369.0 mMU/mL であった。

<u>免疫反応の持続性：</u>
GMT は 7 ヵ月時にピークに達し、以後 18 ヵ月時まで減少し、30 ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。
試験終了時において HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽性率[注 3)]は、それぞれ 91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18 型では低下したが、HPV 18 型による感染及び関連疾患に対しても試験終了まで高い予防効果を示した。

	安全性： 本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、480 例中 407 例（84.8%）に認められ、主なものは疼痛 396 例（82.5%）、紅斑 145 例（30.2%）、腫脹 122 例（25.4%）及びそう痒感 24 例（5.0%）であった。また、本剤接種後 15 日間に、全身性の副反応は 480 例中 66 例（13.8%）に認められ、主なものは発熱 28 例（5.8%）及び頭痛 19 例（4.0%）であった。臨床検査値異常変動は、479 例中 4 例（0.8%）に認められ、白血球数増加 478 例中 2 例（0.4%）等であった。

Yoshikawa H, et al. Cancer Sci. 2013; 104: 465-72.
社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験［027 試験］（2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.18）

注 2）抗体陽転率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

注 3）抗体陽性率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が陽性であった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

海外第Ⅲ相臨床試験 ＜013 試験／FUTURE* Ⅰ ＞[7)]

（*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）

目的：（1）本剤の筋肉内 3 回接種がプラセボと比較して、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1/2/3）、上皮内腺癌（AIS）又は子宮頸癌からなる複合評価項目の発生率を低下させることを示す。（2）本剤の筋肉内 3 回接種がプラセボと比較して、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN 1/2/3）、腟上皮内腫瘍（VaIN 1/2/3）、外陰癌又は腟癌からなる複合評価項目の発生率を低下させることを示す。（3）本剤の 3 回接種の忍容性が全般的に良好であることを示す。

試験デザイン	無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	16～24 歳の健康な女性　5,442 例（1 回以上接種した人数）
主な選択基準	・組入れ時に妊娠しておらず、試験の 7 ヵ月時まで効果的な避妊法を用いることに同意している ・これまでの性交渉相手が 4 名以下 ・子宮頸部細胞診で異常所見の既往歴がない、又は生検による子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）がない ・尖圭コンジローマの既往又は治療歴がない
試験方法	本剤又はプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回筋肉内接種し、48 ヵ月まで追跡した。
主要評価項目	<u>有効性：</u> （1）HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 1/2/3）、上皮内腺癌（AIS）又は子宮頸癌 （2）HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、外陰上皮内腫瘍（VIN 1/2/3）、腟上皮内腫瘍（VaIN 1/2/3）、外陰癌又は腟癌 <u>安全性：</u> 有害事象
結果	<u>有効性：</u> PPE 解析対象集団における HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する本剤の予防効果[注 1)] は 100%（95% CI:95.1, 100.0）であった。同様に HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌又は腟癌の複合発生率に対する本剤の予防効果は 100%（95% CI:94.9, 100.0）であった（フォローアップ期間の中央値：3.0 年）。 注 1）予防効果 =（1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））× 100（%）

各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果（PPE 解析対象集団*）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
CIN 1/2/3 又は AIS	2,241	0	6,575.4	2,258	77	6,548.4	100.0（95.1, 100.0）
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ	2,261	0	6,820.4	2,279	74	6,776.5	100.0（94.9, 100.0）
CIN 1	2,241	0	6,575.4	2,258	57	6,553.8	100.0（93.3, 100.0）
CIN 2/3 又は AIS	2,241	0	6,575.4	2,258	39	6,574.6	100.0（90.1, 100.0）
VIN 1	2,261	0	6,820.4	2,279	4	6,862.7	100.0（-52.4, 100.0）
VIN 2/3	2,261	0	6,820.4	2,279	7	6,859.5	100.0（30.2, 100.0）
VaIN 1	2,261	0	6,820.4	2,279	8	6,859.4	100.0（41.1, 100.0）
VaIN 2/3	2,261	0	6,820.4	2,279	6	6,863.8	100.0（14.5, 100.0）
尖圭コンジローマ	2,261	0	6,820.4	2,279	58	6,798.9	100.0（93.5, 100.0）

*Per-Protocol Efficacy 解析対象集団：組み入れ 1 年以内にワクチンの 3 回接種をすべて受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、評価項目に関連する HPV の型に対して初回接種前から 3 回目接種の 1 ヵ月後（7 ヵ月時）まで未感染（HPV DNA PCR 陰性）であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者

○PPE 解析対象集団で子宮頸癌の発生はなかった。

安全性：

有害事象及び注射部位以外の有害事象を報告した被験者の割合は、両群で同程度であった。注射部位の有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ群に比べて本剤接種群の方がやや高かった。死亡、重篤な有害事象又は有害事象により試験を中止した被験者の割合はいずれにおいても低く、両群で同程度であった。

本剤又はプラセボ接種後の有害事象（全試験期間）

	本剤（N = 2,713）	プラセボ（N = 2,724）
	n（%）	n（%）
1 件以上の有害事象の発現	2,497（93.4）	2,405（90.0）
注射部位の有害事象	2,353（88.0）	2,133（79.8）
注射部位以外の有害事象	1,746（65.3）	1,701（63.7）
重篤な有害事象	49（1.8）	45（1.7）
死亡†	2（0.1）	2（0.1）
有害事象による中止	4（0.1）	8（0.3）

†本剤及びプラセボのいずれも因果関係は否定された。

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［013 試験］（2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.16）

海外第Ⅲ相臨床試験 ＜015 試験／FUTURE* Ⅱ＞[8)]

（*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）

目的：（1）本剤の筋肉内 3 回接種が、HPV 16 及び 18 型に関連する CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌からなる複合評価項目の発生率を低下させることを示す。（2）本剤の 3 回接種の忍容性が全般的に良好であることを示す。

試験デザイン	無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	16～26 歳の健康な女性　12,157 例（1 回以上接種した人数）
主な登録基準	・組入れ時に妊娠しておらず、試験の 7 ヵ月時まで効果的な避妊法を用いることに同意している ・これまでの性交渉相手が 4 名以下 ・子宮頸部細胞診で異常所見の既往歴がない、又は生検による子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）がない ・尖圭コンジローマの既往又は治療歴がない
試験方法	本剤又はプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回を筋肉内に接種し 48 ヵ月まで追跡した。
主要評価項目	有効性： HPV 16 及び 18 型に関連した CIN 2/3、AIS 又は子宮頸癌 安全性： 有害事象
結果	有効性： PPE 解析対象集団における、HPV 16 及び 18 型に関連した CIN2/3, AIS 又は子宮頸癌の複合発生率に対する本剤の予防効果[注 1)] は 96.9%（95% CI:88.2, 99.6）であった（フォローアップ期間の中央値：3.0 年）。 注 1）予防効果 = （1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））×100（%）

各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果（PPE 解析対象集団*）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16 及び 18 型関連							
CIN 2/3 又は AIS	5,306	2	15,657.3	5,262	63	15,479.3	96.9 （88.2, 99.6）
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
CIN 1/2/3 又は AIS	5,388	9	15,881.1	5,374	145	15,744.0	93.8 （88.0, 97.2）
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ	5,404	2	16,219.2	5,390	150	16,026.1	98.7 （95.2, 99.8）
CIN 1	5,388	7	15,881.3	5,374	111	15,752.5	93.7 （86.7, 97.5）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
CIN 2/3 又は AIS	5,388	2	15,888.4	5,374	70	15,783.1	97.2（89.4, 99.7）
VIN 1	5,404	0	16,222.5	5,390	12	16,178.4	100.0（64.1, 100.0）
VIN 2/3	5,404	0	16,222.5	5,390	6	16,187.4	100.0（15.3, 100.0）
VaIN 1	5,404	0	16,222.5	5,390	4	16,190.4	100.0（-51.2, 100.0）
VaIN 2/3	5,404	0	16,222.5	5,390	4	16,189.8	100.0（-51.2, 100.0）
尖圭コンジローマ	5,404	2	16,219.2	5,390	132	16,050.5	98.5（94.5, 99.8）

*Per-Protocol Efficacy 解析対象集団：組み入れ 1 年以内にワクチンの 3 回接種をすべて受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、評価項目に関連する HPV の型に対して初回接種前から 3 回目接種の 1 ヵ月後（7 ヵ月時）まで未感染（HPV DNA PCR 陰性）であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者

○PPE 解析対象集団で子宮頸癌の発生はなかった。

安全性：

重篤な有害事象を報告した被験者の割合は本剤接種群で 0.8%（46/6,075 例）、プラセボ群で 0.9%（56/6,076）例であった。そのうち、治験担当医師によりワクチンに関連すると判定されたものは、それぞれ 0.0%（3/6,075 例）、0.0%（2/6,076 例）であり、両群で同程度であった。

本剤又はプラセボ接種後の有害事象（全試験期間）

	本剤（N = 6,075）	プラセボ（N = 6,076）
	n（%）	n（%）
1 件以上の有害事象の発現	704（11.7）	665（11.0）
注射部位の有害事象	532（ 8.8）	457（ 7.6）
注射部位以外の有害事象	448（ 7.4）	453（ 7.5）
重篤な有害事象	46（ 0.8）	56（ 0.9）
死亡†	7（ 0.1）	5（ 0.1）

†本剤及びプラセボのいずれも因果関係は否定された。

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［015 試験］（2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.17）

海外第Ⅲ相臨床試験 ＜015-21 試験／015 試験（FUTURE*Ⅱ）のフォローアップ試験＞
（*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）
16～26 歳の女性を対象とした FUTURE Ⅱ試験（015 試験）のフォローアップ試験（015-21 試験）

有効性：
HPV16 及び 18 型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生はなく、本剤の予防効果は持続することが示された（3 回接種後からの期間　中央値：11.9 年、最大値：14 年、対象被験者数 2,536 例）。

免疫反応の持続性：
最終報告において、初回接種後 14 年時の HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽性率[注 3)] はそれぞれ cLIA 法で 90.6%、91.1%、98.3%及び 52.4%であった。

海外第Ⅲ相臨床試験 ＜019 試験／FUTURE*Ⅲ＞[9), 10)]
（*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）
目的：24～45 歳までの女性を対象として、本剤の安全性、免疫原性及び有効性を評価する。

試験デザイン	無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	24～45 歳の健康な女性　3,817 例（1 回以上接種した人数）
主な登録基準	・組入れ時に妊娠しておらず、試験の 7 ヵ月時まで効果的な避妊法を用いることに同意している ・過去に子宮摘出術を受けていない ・組入れ前 5 年以内に子宮頸部生検を受けていない ・尖圭コンジローマの既往歴がない
試験方法	本剤又はプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回を筋肉内に接種し、48 ヵ月まで追跡した。
主要評価項目	有効性： HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染、CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌、又は VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌及び尖圭コンジローマ 免疫原性 7 ヵ月時の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体価 安全性： 有害事象
結果	有効性： PPE 解析対象集団において、本剤は HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染、CIN1/2/3、AIS、子宮頸癌又は VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマの複合発生率に対する本剤の予防効果[注 1)] は 88.7%（95%CI:78.1, 94.8）であった（フォローアップ期間の中央値：4.0 年）。 注 1）予防効果 =（1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））×100（%）

各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果（PPE 解析対象集団*）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ	1,601	10	5,273.7	1,599	86	5,136.5	88.7（78.1, 94.8）
CIN 1/2/3 又は AIS	1,581	1	5,049.9	1,584	17	5,050.5	94.1（62.5, 99.9）
CIN 2/3 又は AIS	1,581	1	5,049.9	1,584	6	5,056.9	83.3（-37.6, 99.6）
持続感染	1,581	9	5,021.0	1,586	85	4,938.3	89.6（79.3, 95.4）
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌又は尖圭コンジローマ	1,600	0	5,284.0	1,599	7	5,267.3	100.0（30.8, 100.0）
尖圭コンジローマ	1,600	0	5,284.0	1,599	7	5,267.3	100.0（30.8, 100.0）

*Per-Protocol Efficacy 解析対象集団：組み入れ 1 年以内にワクチンの 3 回接種をすべて受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、評価項目に関連する HPV の型に対して初回接種前から 3 回目接種の 1 ヵ月後（7 ヵ月時）まで未感染（HPV DNA PCR 陰性）であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者

○PPE 解析対象集団で子宮頸癌の発生はなかった。

免疫原性：

PPI 解析対象集団において、HPV 6、11、16 及び 18 型の各抗体価の幾何平均（GMT）は、いずれの HPV 型において 7 ヵ月時に 357～2,226 mMU/mL と高値を示した。その後、減少し 24～48 ヵ月の間では安定していた（PPI 解析対象集団*）。

*Per-Protocol Immunogenicity 解析対象集団：治験実施計画書からの逸脱がなく、定められた期間内に 3 回の接種をすべて受けた被験者で、1 日目の血清抗体反応陰性及び 1 日目から 7 ヵ月時に当該 HPV 型に対して PCR 陰性の被験者

安全性：

本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、1,889 例中 1,443 例（76.4%）に認められ、主なものは疼痛 1,423 例（75.3%）、腫脹 353 例（18.7%）及び紅斑 273 例（14.5%）であった。また、本剤接種後 15 日間に、全身性の副反応は 1,889 例中 745 例（39.4%）に認められ、主なものは頭痛 401 例（21.2%）及び発熱 178 例（9.4%）であった。

Castellsagué X, et al. Br J Cancer. 2011; 105: 28-37.
社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［019 試験］（2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.21）

海外第Ⅲ相臨床試験 ＜019-21 試験／019 試験（FUTURE*Ⅲ）のフォローアップ試験＞
（*Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease）
24～45 歳の女性を対象とした FUTURE Ⅲ試験（019 試験）のフォローアップ試験（019-21 試験）

有効性：
HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN、AIS 又は尖圭コンジローマの発生はなかった（3 回接種後からの期間　中央値：8.7 年、最大値：10.1 年、対象被験者数 685 例）。

免疫反応の持続性：
最終報告において、初回接種後 10 年時の HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽性率[注 3)] はそれぞれ cLIA 法で 78.7%、85.0%、93.9%及び 35.9%であった。

国内第Ⅱ相臨床試験＜028 試験＞[11)]

目的：9～17 歳の女性を対象として、本剤の免疫原性及び安全性を評価する。

試験デザイン	無作為化国内多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	9～17 歳の女性　107 例（本剤接種群 82 例、プラセボ接種群 25 例）
評価項目	免疫原性： 本剤接種群 82 例、プラセボ接種群 25 例のうち接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者の HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率 HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体価の幾何平均値（GMT） 安全性： 有害事象
結果	免疫原性： 3 回目接種の 1 ヵ月後までの HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率[注 2)] は、それぞれ 97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。 GMT はそれぞれ 674.5 mMU/mL 、 944.5 mMU/mL 、 4275.4 mMU/mL 、 829.2 mMU/mL で、027 試験における 18～26 歳の女性の GMT と少なくとも同程度であった。 免疫反応の持続性： 本剤は 7 ヵ月時に HPV 6、11、16 及び 18 型に対する GMT がピークに達し、以後 18 ヵ月時まで減少し、30 ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。 安全性： 本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の有害事象は、82 例中 72 例（87.8%）に認められ、主なものは疼痛 69 例（84.1%）、腫脹 38 例（46.3%）、紅斑 35 例（42.7%）及びそう痒感 12 例（14.6%）であった。また、本剤接種後 15 日間に、全身性の副反応は 82 例中 9 例（11.0%）に認められ、主なものは発熱 4 例（4.9%）及び頭痛 2 例（2.4%）であった。

社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験［028 試験］（2011 年 7 月 1 日承認、CTD2.7.6.19）

＜肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

国内第Ⅲ相臨床試験 ＜122 試験＞[12)]

目的：16～26 歳までの日本人男性を対象として、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価する。

試験デザイン	無作為化国内多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	16～26 歳の健康な日本人男性　1,123 例（1 回以上接種した人数）
主な登録基準	・性感染症が示唆される明らかな性器周辺部病変及び尖圭コンジローマがみられない ・治験薬接種前 24 時間以内に発熱していない ・治験検体の採取を含む定期来院の来院前 2 日間にわたり、性活動を控えることに同意している ・被験者の約 10%は MSM（Men who have sex with men）を組み入れる HM（Heterosexual men）：女性とのみ性交渉を行う異性愛の男性で、組入れ時の過去の性交渉相手の女性の通算が 1～5 人 MSM：男性と肛門へ挿入した又は挿入された性交渉を行ったことがある、若しくは過去 1 年以内に男性とオーラルセックスを行ったことがあり、組入れ時の過去の性交渉相手の男性及び／又は女性の通算が 0～5 人
試験方法	本剤又はプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回筋肉内に接種し、36 ヵ月まで追跡した。
評価項目	<u>有効性</u>： ＜主要評価項目＞ HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した 6 ヵ月以上の持続感染†の発生率 持続感染は以下のいずれか 1 つの事象が発生した場合と定義する。 1) 少なくとも 4 ヵ月以上離れて実施した HPV 6、11、16 及び 18 型の PCR 検査結果が、いずれか同じ HPV 型の 1 つ以上の共通遺伝子に対し陽性となった場合 2) 尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎、肛門周囲若しくは会陰の癌と診断され、さらにその HPV 関連疾患を示した生検の直前又は直後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 陽性となった場合 †規定した来院間隔は 6 ヵ月であるが、各来院の許容範囲を±1 ヵ月設けた。そのため検体採取の間隔は少なくとも 4 ヵ月以上となるが、6 ヵ月以上の持続感染として取り扱った。 ＜副次評価項目＞ HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した 6 ヵ月以上の持続感染、尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎、肛門周囲若しくは会陰の癌の複合発生率 ＜その他の評価項目＞ HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門内持続感染 <u>免疫原性</u>： ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率 ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する cLIA による抗体価の幾何平均（GMT） <u>安全性</u>： 注射部位（接種後 1～5 日目）又は注射部位以外（接種後 1～15 日目）の有害事象及び副反応、体温上昇（接種後 1～5 日目）、重篤な有害事象（接種後 1～15 日目）、並びに全治験期間中の死亡、重篤な副反応及び新たな医学的事象（各治験薬接種後 1～15 日目以外に発現し、死亡又は重篤な副反応と判定されなかった事象）

解析対象

有効性：
有効性の主解析は、PPE 解析対象集団*で行った。
*PPE 解析対象集団：有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、3 回のワクチン接種を 1 年以内にすべて受け、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性を示した被験者

免疫原性：
免疫原性の主解析は、PPI 解析対象集団*で行った。
*PPI 解析対象集団：免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性であり、3 回のワクチン接種を適切な時点に受け、3 回接種後の血清検体が適切な時点に得られた被験者

安全性：
安全性の要約には、本剤を 1 回以上接種し、かつ追跡調査データを有する全被験者を組み入れた。

結果

有効性：
本試験のフォローアップ期間の中央値は 2.9 年であった。

＜主要評価項目＞
HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染に対する本剤の予防効果[注 1)] は治験終了時で 85.9%（95%CI:52.7, 97.3、P < 0.001）であり、有意な予防効果が確認された。

注 1）予防効果 = （1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間）） × 100（%）

各 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染に対する予防効果
（治験終了時、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
HPV 6、11、16 及び 18 型関連	497	3	1,136.8	498	21	1,123.2	85.9（52.7, 97.3）
HPV 型別							
HPV 6 型関連	479	1	1,099.9	469	7	1,074.0	86.1（-8.6, 99.7）
HPV 11 型関連	479	0	1,101.9	469	3	1,078.8	100（-136.9, 100）
HPV 16 型関連	472	2	1,080.8	472	7	1,080.4	71.4（-50.0, 97.1）
HPV 18 型関連	494	0	1,136.9	485	5	1,110.0	100（-6.5, 100）

＜副次評価項目＞

各 HPV 型に関連した持続感染、尖圭コンジローマ、陰茎、肛門周囲又は会陰の上皮内腫瘍／癌の予防効果（治験終了時、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連持続感染又は病変							
HPV 6、11、16 及び 18 型関連	498	3	1,147.5	498	22	1,132.0	86.5 (55.2, 97.4)
HPV 6 型関連	480	1	1,110.6	469	7	1,082.9	86.1 (-8.4, 99.7)
HPV 11 型関連	480	0	1,112.6	469	4	1,088.1	100 (-48.2, 100)
HPV 16 型関連	473	2	1,091.0	472	7	1,089.7	71.5 (-49.9, 97.1)
HPV 18 型関連	495	0	1,147.1	485	5	1,119.3	100 (-6.5, 100)
HPV 6、11、16 及び 18 型関連持続感染							
持続感染	497	3	1,136.8	498	21	1,123.2	85.9 (52.7, 97.3)
HPV 6、11、16 及び 18 型関連病変							
病変	498	0	1,152.4	498	2	1,157.5	100 (-434.8, 100)
尖圭コンジローマ	498	0	1,152.4	498	1	1,157.9	100 (-3,818.7, 100)
PIN 1/2/3	498	0	1,152.4	498	1	1,157.5	100 (-3,817.2, 100)

＜その他の評価項目＞

各 HPV 型に関連した肛門内の持続感染に対する予防効果（治験終了時、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型関連							
持続感染	494	0	1,116.6	498	9	1,116.6	100 (49.3, 100)
HPV 型別							
HPV 6 型関連	476	0	1,077.9	469	2	1,058.3	100 (-422.8, 100)
HPV 11 型関連	476	0	1,077.9	469	3	1,058.4	100 (-137.6, 100)
HPV 16 型関連	469	0	1,059.6	472	2	1,063.1	100 (-434.3, 100)
HPV 18 型関連	491	0	1,111.7	485	3	1,091.1	100 (-137.5, 100)

免疫原性：（PPI 解析対象集団）

・本剤接種群の血清抗体陽転率[注 2)]は HPV 6、11、16 及び 18 型に対してそれぞれ本剤 3 回接種後 1 ヵ月時点において 99.3%、99.8%、100%及び 97.1%、治験終了時（36 ヵ月時点）において血清抗体陽性率[注 3)]は 86.9%、78.0%、92.3%及び 60.7%であった。

・本剤 3 回目接種後 1 ヵ月時点の本剤接種群の GMT はそれぞれ 384.1 mMU/mL、458.3 mMU/mL、2,264.4 mMU/mL 及び 365.2 mMU/mL であった。

安全性：

接種後 1～15 日目に認められた有害事象は以下の表の通りであった。
うち本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、554 例中 328 例（59.2%）に認められ、主なものは疼痛 303 例（54.7%）、紅斑 136 例（24.5%）及び腫脹 118 例（21.3%）であった。また、本剤接種後 15 日間に、全身性の副反応は 554 例中 19 例（3.4%）に認められ、主なものは発熱 8 例（1.4%）であった。

本剤又はプラセボ接種後の有害事象（接種後 1～15 日目）

	本剤（N = 554）	プラセボ（N = 559）
	n（%）	n（%）
1 件以上の有害事象の発現	354（63.9）	335（59.9）
注射部位の有害事象	331（59.7）	309（55.3）
注射部位以外の有害事象	80（14.4）	86（15.4）
有害事象による中止例	0（0.0）	3（0.5）
死亡†	0（0.0）	0（0.0）

†因果関係は否定された。

社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験［122 試験］（CTD2.7.6.2）

海外第Ⅲ相臨床試験＜020 試験＞[13)]

目的：16～26 歳までの男性を対象として、本剤の有効性、安全性を評価する。

試験デザイン	無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	16～26 歳の健康な男性　4,055 例（1 回以上接種した人数）
主な登録基準	・性感染症が示唆される明らかな性器周辺部病変及び尖圭コンジローマがみられない ・治験薬接種前 24 時間以内に発熱していない ・治験検体の採取を含む定期来院の来院前 2 日間にわたり、性活動を控えることに同意している ・HM：性交経験があり、過去の性交渉相手が 5 人以下。16 歳 0 日から 23 歳 364 日まで。 ・MSM：過去の性交渉相手が 5 人以下で、0 人の場合は過去 1 年以内に男性とオーラルセックスを行ったことがある。16 歳 0 日から 26 歳 364 日まで。
試験方法	本剤又はプラセボを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回を筋肉内に接種し、36 ヵ月まで追跡した。
評価項目	有効性： ＜主要評価項目＞ ・HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変（尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎、肛門周囲若しくは会陰の癌）の発生率 （MSM サブスタディ） HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門疾患（AIN 及び肛門癌）の発生率 ＜副次評価項目＞ ・HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染の発生率　等 免疫原性： ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率 ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する cLIA による GMT 安全性： ・注射部位（接種後 1～5 日目）又は注射部位以外（接種後 1～15 日目）の有害事象及び副反応、体温上昇（接種後 1～5 日目）、重篤な有害事象（接種後 1～15 日目）、並びに全治験期間中の死亡、重篤な副反応及び新たな医学的事象（各治験薬接種後 1～15 日目以外に発現し、死亡又は重篤な副反応と判定されなかった事象）
解析対象	有効性： 有効性の主解析は、PPE 解析対象集団で行った。 *PPE 解析対象集団：有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、3 回のワクチン接種を 1 年以内にすべて受け、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性を示した被験者 免疫原性： 免疫原性の主解析は、PPI 解析対象集団で行った。 *PPI 解析対象集団：免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性であり、3 回のワクチン接種を適切な時点に受け、3 回接種後の血清検体が適切な時点に得られた被験者

<table>
<tr><td></td><td><u>安全性</u>：
本剤を 1 回以上接種し、かつ追跡調査データを有する被験者を組み入れた。</td></tr>
<tr><td>結果</td><td><u>有効性：</u>
本試験のフォローアップ期間の中央値は 2.9 年であった。

＜主要評価項目＞
PPE 解析対象集団において、本剤の HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果[注 1)] は 90.6%（95%CI: 70.1, 98.2）であった。
MSM サブスタディ（対象：MSM 集団 598 例）において、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門疾患［肛門上皮内腫瘍（AIN）及び肛門癌］に対する本剤の予防効果は 77.5%（95.1%CI: 39.6, 93.3）であった。また、MSM 集団に対する有効性解析をサポートするために実施した HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門内の持続感染に対する予防効果は 94.9%（95%CI: 80.4, 99.4）であった。フォローアップ期間の中央値は 2.7 年であった。

注 1）予防効果 = （1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の追跡期間）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の追跡期間））×100（%）

各 HPV 型に関連した性器周辺部病変に対する予防効果
（治験終了時、PPE 解析対象集団）
<table>
<tr><th rowspan="2">評価項目</th><th colspan="3">本剤</th><th colspan="3">プラセボ</th><th rowspan="2">予防効果
(%)
(95%CI)</th></tr>
<tr><th>被験者数</th><th>発生例数</th><th>観察人年</th><th>被験者数</th><th>発生例数</th><th>観察人年</th></tr>
<tr><td colspan="8">HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変</td></tr>
<tr><td>性器周辺部病変</td><td>1,394</td><td>3</td><td>3,109.2</td><td>1,404</td><td>32</td><td>3,106.0</td><td>90.6
(70.1, 98.2)</td></tr>
<tr><td>尖圭コンジローマ</td><td>1,394</td><td>3</td><td>3,109.2</td><td>1,404</td><td>28</td><td>3,108.0</td><td>89.3
(65.3, 97.9)</td></tr>
<tr><td>PIN 1/2/3</td><td>1,394</td><td>0</td><td>3,112.2</td><td>1,404</td><td>4</td><td>3,124.9</td><td>100
(-52.1, 100)</td></tr>
<tr><td colspan="8">HPV 型別</td></tr>
<tr><td>HPV 6 型関連</td><td>1,242</td><td>3</td><td>2,779.8</td><td>1,243</td><td>19</td><td>2,790.3</td><td>84.2
(46.2, 97.0)</td></tr>
<tr><td>HPV 11 型関連</td><td>1,242</td><td>1</td><td>2,781.2</td><td>1,243</td><td>11</td><td>2,790.7</td><td>90.9
(37.2, 99.8)</td></tr>
<tr><td>HPV 16 型関連</td><td>1,292</td><td>0</td><td>2,883.5</td><td>1,270</td><td>3</td><td>2,841.1</td><td>100
(-138.4, 100)</td></tr>
<tr><td>HPV 18 型関連</td><td>1,331</td><td>0</td><td>2,978.0</td><td>1,352</td><td>1</td><td>3,013.4</td><td>100
(-3846.4, 100)</td></tr>
</table></td></tr>
</table>

MSM 集団における各 HPV 型に関連した肛門疾患に対する予防効果
（治験終了時、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門疾患							
AIN 及び肛門癌	194	5	381.1	208	24	411.6	77.5（39.6, 93.3）†
AIN 2/3 肛門癌	194	3	383.9	208	13	417.2	74.9（8.8, 95.4）
AIN1	194	4	383.1	208	16	413.8	73.0（16.3, 93.4）
肛門癌	194	0	386.8	208	0	421.1	NA NA
HPV 型別							
HPV 6 型関連	141	3	275.2	144	10	298.5	67.5（-26.4, 94.2）
HPV 11 型関連	141	0	279.2	144	6	298.2	100（9.3, 100）
HPV 16 型関連	167	2	330.6	170	6	341.9	65.5（-92.8, 96.6）
HPV 18 型関連	173	0	345.3	193	4	387.4	100（-70.0, 100）
HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門内の持続感染							
持続感染	193	2	385.6	208	39	381.2	94.9（80.4, 99.4）
HPV 型別							
HPV 6 型関連	140	1	277.9	144	13	286.8	92.1（47.2, 99.8）
HPV 11 型関連	140	0	279.4	144	5	295.6	100（-15.5, 100）
HPV 16 型関連	166	1	331.5	170	16	329.9	93.8（60.0, 99.9）
HPV 18 型関連	172	0	346.3	193	10	376.2	100（51.5, 100）

†95.1%CI

＜副次評価項目＞
副次評価項目である HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染に対する予防効果は 85.5%（95%CI: 77.0, 91.3）であった。

各 HPV 型に関連した持続感染に対する予防効果
（治験終了時、PPE 解析対象集団）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果（%）（95%CI）
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染							
持続感染	1,390	21	3,046.8	1,402	140	2,936.8	85.5（77.0, 91.3）
HPV 型別							
HPV 6 型関連	1,238	5	2,737.4	1,242	50	2,715.9	90.1（75.3, 96.9）
HPV 11 型関連	1,238	1	2,743.7	1,242	18	2,750.9	94.4（64.7, 99.9）
HPV 16 型関連	1,288	13	2,827.5	1,268	61	2,744.9	79.3（61.9, 89.6）
HPV 18 型関連	1,327	2	2,935.3	1,350	33	2,936.0	93.9（76.3, 99.3）

免疫原性：
PPI 解析集団において 7 ヵ月時点の本剤接種群の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率[注 2)]は、それぞれ 98.9%、99.2%、98.8%及び 97.4%であり、プラセボ群の 1.6～2.1%と比較して高かった。GMT[†]はそれぞれ 447.0 mMU/mL、624.2 mMU/mL、2,402.5 mMU/mL、402.2 mMU/mL であった。また、36 ヵ月時点の本剤接種群の血清抗体陽性率[注 3)]は、それぞれ 88.9%、94.0%、97.9%、57.0%であった。

[†]GMT：抗体価の幾何平均値

安全性：
本剤又はプラセボ接種後 1～15 日に有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ群［63.8%（1244/2029 例）］に比べて本剤接種群［69.2%（1345/2020 例）］でやや高かった。接種後 1～5 日目に注射部位の有害事象を報告した被験者の割合は、プラセボ群［53.6%（1046/2029 例）］に比べて本剤接種群［59.9%（1166/2020 例）］でやや高く、主なものは疼痛［57.2%（1113/2020 例）］、紅斑［15.6%（304/2020 例）］、腫脹［11.3%（219/2020 例）］で、疼痛の発現率は本剤接種群がプラセボ群と比べて有意に高かった（$P < 0.001$）。注射部位以外の有害事象を報告した被験者の割合［プラセボ群 31.4%（613/2029 例）vs 本剤接種群 31.6%（615/2020 例）］、発熱の発現率［プラセボ群 6.4%（125/2029 例）vs 本剤接種群 6.1%（118/2020 例）］ともおおむね同程度であった。治験終了日までに有害事象により試験を中止した被験者はわずかであった［プラセボ群 0.7%（14/2029 例）vs 本剤接種群 0.3%（5/2020 例）］。また、治験期間中に本剤又はプラセボと関連のある死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。
本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、1,945 例中 1,166 例（59.9%）に認められ、主なものは疼痛 1,113 例（57.2%）、紅斑 304 例（15.6%）及び腫脹 219 例（11.3%）であった。また、本剤接種後 15 日間に、全身性の副反応は 1,945 例中 274 例（14.1%）に認められ、主なものは発熱 93 例（4.8%）及び頭痛 107 例（5.5%）であった。

本剤又はプラセボ接種後の有害事象（全試験期間）

	本剤（N = 2020）	プラセボ（N = 2029）
	n（%）	n（%）
1 件以上の有害事象の発現	1346（69.2）	1252（64.2）
注射部位の有害事象	1169（60.1）	1047（53.7）
注射部位以外の有害事象	617（31.7）	622（31.9）
有害事象による中止例	5（0.3）	14（0.7）
死亡†	3（0.2）	10（0.5）

†本剤及びプラセボのいずれも因果関係は否定された。

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［020 試験］（CTD2.7.6.2 及び 2.7.4.2）

海外第Ⅲ相臨床試験＜020-21 試験＞[14)]

目的：020 試験における本剤の初回接種後 120 ヵ月までの男性の長期の免疫原性、安全性、有効性を評価する。

試験デザイン	020 試験における本剤接種群及び本試験開始前に本剤を接種した 020 試験におけるプラセボ群を対象とした多施設共同非盲検の長期フォローアップ試験 020 試験： 無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検群間比較試験
対象	020 試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上接種した男性 1,803 例 ・020 試験における本剤接種群（EVG 群）：936 例 ・020 試験におけるプラセボ群（CVG 群）：867 例 020 試験： 16～26 歳の健康な男性
試験方法	本試験前に、020 試験（ベース試験）で本剤を接種した被験者のうち本剤の 3 回接種を完了しなかった被験者に本剤を追加で 1 回又は 2 回接種し（EVG 群）、020 試験でプラセボを接種した被験者に本剤を 3 回接種し（CVG 群）、以下の通り追跡調査した。 EVG 群：本剤の初回接種後約 10 年追跡調査 CVG 群（本試験開始前に本剤を接種）：本剤の初回接種後約 7 年追跡調査
評価項目	<u>有効性：</u> ＜主要評価項目＞ ・HPV 6、11 型に関連した尖圭コンジローマの発生率 ・HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎、肛門周囲若しくは会陰の癌（性器周辺部病変）の発生率 ・MSM 集団での HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した AIN 及び肛門癌（肛門疾患）の発生率 <u>免疫原性：</u> ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する抗体価の幾何平均（GMT） ・HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽性率

	安全性： 本試験期間中（Month 48～Month 120）の死亡、治験薬又は治験実施手順と関連する重篤な有害事象、新たな医学的事象（各治験薬接種後 1～15 日目以外に発現し、死亡又は重篤な副反応と判定されなかった事象）及び自己免疫疾患の可能性がある新たな医学的事象
解析対象	有効性： 有効性の主解析は、PPE 解析対象集団で行った。 *PPE 解析対象集団：有効性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、3 回のワクチン接種を 1 年以内にすべて受け、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性を示した被験者 免疫原性： 免疫原性の主解析は、PPI 解析対象集団で行った。 *PPI 解析対象集団：免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、該当する HPV 型に対して Day 1 で血清抗体反応陰性かつ Day 1 から Month 7 まで PCR 陰性であり、3 回のワクチン接種を適切な時点に受け、3 回接種後の血清検体が適切な時点に得られた被験者 安全性： 本剤を 1 回以上接種した被験者を組み入れた。 ※有効性の主要解析及び免疫原性解析は EVG 群において実施し、安全性解析は EVG 群及び CVG 群において実施した。
結果	有効性： EVG 群の PPE 解析対象集団において、HPV 6 及び 11 型に関連した尖圭コンジローマ、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変の発生は、なかった。また、MSM サブスタディの PPE 解析集団における HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した AIN 2/3 の発生はなかった（3 回接種後からの期間：中央値：9.5 年、最大値：11.5 年）。 ※3 回接種後からの期間　中央値：9.5 年、最大値：11.5 年において、HPV 6 及び 11 型に関連した尖圭コンジローマ、並びに HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺病変の発生はなかった（対象被験者数 917 例）。また、MSM サブスタディにおいて、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した AIN2/3 の発生はなかった。 免疫原性： EVG 群の PPI 解析対象集団において、020 試験開始から 120 ヵ月時点の本剤接種群の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽性率[注 3)] は、cLIA 法でそれぞれ 79.1%、79.9%、94.9%及び 40.2%であった。GMT はそれぞれ 49.4 mMU/mL、38.7 mMU/mL、182.9 mMU/mL 及び 17.6 mMU/mL であった。 安全性： 本試験期間中（020 試験開始時から 48～120 ヵ月）の新たな医学的事象の発現割合は、EVG 群及び CVG 群の併合集団において 44.1%（795/1,803 例）であり、2%以上に認められた事象はインフルエンザ、咽頭炎、ウイルス性上気道感染及び背部痛であった。EVG 群及び CVG 群の併合集団で自己免疫疾患の可能性がある新たな医学的事象は 1.4%（25/1,803 例）に認められ、関節痛、尋常性白斑（各 0.4%）及び乾癬（0.2%）の割合が高かった。また、試験期間中に本剤と関連のある死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［020-21 試験］（CTD2.7.6.2）

国内第Ⅲ相臨床試験＜200 試験＞[15)]
目的：9～15 歳までの日本人男性を対象として、本剤の免疫原性及び安全性を評価する。

試験デザイン	非無作為化国内多施設共同非盲検単群試験
対象	9～15 歳の健康な日本人男性　100 例（1 回以上接種した人数）
主な登録基準	・代諾者が本治験の主旨を理解、同意しており、ワクチン日誌への記入が行える ・治験薬接種前 24 時間以内に発熱していない ・性交渉の経験がなく、治験開始 7 ヵ月後までの間に性交渉を行う予定がない
試験方法	本剤を 1 日目、2 ヵ月目及び 6 ヵ月目に筋肉内に接種し、30 ヵ月まで追跡した。
評価項目	免疫原性： ＜主要評価項目＞ 本剤 3 回接種後 1 ヵ月時点の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率 ＜副次評価項目＞ ・本剤 3 回接種後 1 ヵ月時点の HPV 6、11、16 及び 18 型の cLIA による抗体価の幾何平均（GMT） ・本剤 3 回接種後 12、24 ヵ月（18、30 ヵ月時点）の HPV 6、11、16 及び 18 型の GMT 及び血清抗体陽転率 安全性： 注射部位（接種後 1～5 日目）又は注射部位以外（接種後 1～15 日目）の有害事象及び副反応、体温上昇（接種後 1～5 日目）、重篤な有害事象（接種後 1～15 日目）、並びに全治験期間中の死亡、重篤な副反応及び新たな医学的事象（各治験薬接種後 1～15 日目以外に発現し、死亡又は重篤な副反応と判定されなかった事象）
主な結果	免疫原性： PPI 解析対象集団において、HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽転率[注 2)]は本剤 3 回接種後 1 ヵ月時点でそれぞれ 94.9%、99.0%、99.0%及び 99.0%、GMT はそれぞれ 482.9 mMU/mL、1,052.8 mMU/mL、3,878.3 mMU/mL 及び 1,114.5 mMU/mL であった。本剤 3 回接種後 1 ヵ月時点で、9~15 歳の男性における GMT（200 試験）は、16～26 歳の男性における GMT（122 試験）と同程度であった。30 ヵ月時点の血清抗体陽性率[注 3)]はそれぞれ 98.0%、98.0%、99.0%及び 93.9%であった。 *PPI 解析対象集団：治験実施計画書から重大な逸脱がなく、初回接種前に評価項目に関連する HPV 型に対する血清抗体反応が陰性で、3 回の治験薬接種を適切な日数の範囲内に受け、3 回目接種後の適切な日数の範囲内に血清を採取した被験者

安全性：
接種後 1～15 日目に認められた有害事象は以下の表の通りであった。うち本剤接種後 5 日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、100 例中 64 例（64.0%）に認められた。また、本剤接種後 15 日間に認められた全身性の副反応は、3 例（3.0%）であった。

本剤又はプラセボ接種後の有害事象（接種後 1～15 日目）

	本剤（N = 100）
	n（%）
1 件以上の有害事象の発現	70（70.0）
注射部位の有害事象	64（64.0）
注射部位以外の有害事象	21（21.0）
有害事象による中止例	0（0.0）
死亡†	0（0.0）

社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験［200 試験］（CTD2.7.6.2）

海外第Ⅲ相臨床試験（018-11 試験）[16)]

目的：018 試験における本剤の初回接種後 126 ヵ月までの長期の有効性、免疫原性及び安全性を評価する。

試験デザイン	018 試験における本剤接種群及び本試験開始前に本剤を接種した 018 試験のプラセボ群を対象とした多施設共同非盲検の長期フォローアップ試験 018 試験： 無作為化国際多施設共同プラセボ対照二重盲検試験 ※018 試験の主要目的は、9～15 歳の女性及び男性を対象に、本剤 3 回接種の忍容性を検討することであった。副次目的として本剤 3 回目接種 4 週後の HPV 6、11、16 及び 18 型血清抗体反応は、思春期前及び思春期の女性被験者における血清抗体反応と比べ非劣性であることを示し、また 3 回接種における免疫応答の持続性を検討した。
対象	018 試験に組み入れられ、本剤を 1 回以上接種した男女 1,661 例 男性： ・020 試験における本剤接種群（EVG 群）：565 例 ・020 試験におけるプラセボ群（CVG 群）：220 例 女性： ・020 試験における本剤接種群（EVG 群）：614 例 ・020 試験におけるプラセボ群（CVG 群）：262 例
試験方法	本試験前に、018 試験（ベース試験）で本剤を接種した被験者のうち 3 回接種を完了しなかった被験者に本剤を追加接種し、ベース試験でプラセボを接種した被験者に本剤を 3 回接種し、以下のとおり追跡調査した。 EVG 群：本剤の 3 回接種後約 10 年追跡調査 CVG 群（本試験開始前に本剤を接種）：本剤の 3 回接種後約 7.5 年追跡調査
評価項目	<u>免疫原性：</u> HPV 6、11、16 及び 18 型に対する抗体価の幾何平均（GMT） HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体陽性率 <u>有効性：</u> (男性) HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染の発生率 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、PIN 又は陰茎、肛門周囲若しくは会陰の癌（性器周辺部病変）の発生率 （女性） HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した持続感染の発生率 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した尖圭コンジローマ、VIN、VaIN、外陰癌又は腟癌の発生率 HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN、AIS 又は子宮頸癌（子宮頸部病変）の発生率 <u>安全性：</u> 死亡又は重篤な有害事象

結果	免疫原性： （男性）初回接種後 10.5 年時の HPV 6、11、16 及び 18 型の血清抗体陽性率[注 3)]は HPV 6、11、16、18 型でそれぞれ 86.6%、87.2%、94.1%及び 59.6%であった。GMT はそれぞれ 82.8 mMU/mL 、 69.8 mMU/mL 、 293.3 mMU/mL 及び 39.5 mMU/mL であった。 （女性）初回接種後 10.5 年時の cLIA による EVG 群の血清抗体陽性率[注 3)]は HPV 6、11、16 及び 18 型でそれぞれ 91.0%、90.1%、97.7%及び 61.4%であった。 有効性： （男性）PPE 解析対象集団において、HPV 6 及び 16 型に関連した持続感染が 5 例にみられ、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した性器周辺部病変の発生はなかった（3 回接種後からの期間 中央値：9.9 年、最大値：10.6 年、対象男性被験者数 326 例）。 （女性）PPE 解析対象集団において、HPV 16 型に関連した持続感染が 3 例にみられた。また、HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した子宮頸癌、CIN、AIS、VIN、VaIN 又は尖圭コンジローマの発生はなかった（3 回接種後からの期間中央値：10.0 年、最大値：10.7 年、女性被験者数 369 例）。 *Per-Protocol Efficacy 解析対象集団：3 回の本剤の接種を 1 年以内に完了し、初回接種前に評価項目に関連する各 HPV 型に対し血清抗体反応陰性で、3 回目接種まで性交渉の経験がない被験者 安全性： 試験期間中に本剤と関連のある死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［018-11 試験］（CTD2.7.6.2）

2) 安全性試験
該当資料なし

(5) 患者・病態別試験
該当資料なし

(6) 治療的使用
1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

使用成績調査（終了）

目的	日常診療下において本剤の安全性に関する情報の検出又は確認を行う
調査方法	中央登録方式
対象者	本剤の効能・効果を目的として、用法・用量に従って本剤の接種を新規に開始する症例、かつ3回目の接種後の有害事象の確認が可能であると期待される症例
実施期間	平成24年5月から平成31年3月
目標例数	1,000例（3,000回接種）
観察期間	1回目、2回目及び3回目の本剤接種日（1日目）より15日目まで
実施施設数	377施設
収集例数	1,295例
安全性解析対象例数	1,273例
主な試験結果	安全性解析対象症例（1,273 例）における副反応の発現割合は 21.68%（276/1,273 例）であり、承認時までの国内臨床試験における発現割合87.37%（491/562例）と比較して高くなる傾向はなかった。 重篤な副反応は認められなかった。 以上より、使用成績調査の結果から、新たに注意喚起を要する事項はないと考える。

製造販売後臨床試験（終了）[17)]

16～26歳の日本人女性を対象とした本剤の安全性及びワクチン接種後のHPV 6、11、16及び18型に関連した子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）2/3、子宮頸部上皮内腺癌（AIS）、子宮頸癌の発生率を評価する非盲検、記述的、第Ⅳ相試験	
目的	本剤を接種した日本人健康女性における HPV 6、11、16 又は 18 型に関連した CIN 2/3、AIS 及び子宮頸癌の発生率を検討する
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象者	16～26 歳の日本人健康女性
実施期間	平成 23 年 10 月から平成 28 年 11 月
用法・用量	本剤 0.5 mL を 1 日目、2 ヵ月及び 6 ヵ月目に筋肉内接種
観察期間	本剤初回接種後 4 年間
予定例数	1,000 例
評価項目	有効性： HPV 6、11、16 又は 18 型に関連する CIN 2/3、AIS 及び子宮頸癌の発生率 安全性： 全試験期間中に発現した試験薬に関連した重篤な有害事象（重篤な副反応）、死亡、新たな医学的事象、及び各試験薬接種の 1 日目から 15 日目までに発現した有害事象、重篤な有害事象
登録例数	1,030 例
安全性解析対象例数	1,029 例
有効性解析対象例数	967 例

主な試験結果	有効性： HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN 2/3、AIS 及び子宮頸癌のイベントは認められず、発生率（/100 人年）は 0.0（95%信頼区間：0.0、0.1）であった。 安全性： 重篤な有害事象は 8 例 8 件（人工流産 4 例、自然流産 1 例、扁桃周囲炎 1 例、くも膜下出血 1 例、胎位異常 1 例）報告されたが、治験責任医師等によりすべて本剤接種との因果関係は否定されている。本試験では、くも膜下出血による死亡が 1 例認められた。本被験者は、本剤 3 回目接種 128 日目にくも膜下出血を発現し、発現 15 日目に死亡したが、治験責任医師等により本剤接種との因果関係は否定されている。 承認時までの国内臨床試験より発現率が高かった事象について、非重篤の事象で未回復の症例はなかった。 妊娠は、156 例 180 件報告された。全妊娠件数 180 件のうち転帰が確認された 168 件中 140 件が出産、28 件が流産又は死産であった。出産 140 件のうち、134 件の新生児は正常、6 件の新生児に異常が認められた。流産及び新生児に認められた異常について、治験責任医師等によりすべて本剤接種との因果関係は否定されている。 以上より、製造販売後臨床試験の結果から、本剤承認時の安全性プロファイルに影響を及ぼす新たな事項は認められなかった。

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

9～45 歳の女性における免疫原性（海外第Ⅲ相試験：007、011、012、015、016、018、019 試験）

9～45 歳の女性 23,951 例（本剤接種群 12,634 例、プラセボ接種群 11,317 例）のうち 3 回目接種の 1 ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15 歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。

9～45 歳の女性における 3 回目接種の 1 ヵ月後までの HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率[注 2)]は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（海外第Ⅲ相試験）

10～15 歳及び 16～23 歳の女性における HPV 6、11、16 及び 18 型の免疫原性を比較する試験を実施した。3 回目接種の 1 ヵ月後までの HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽転率[注 2)]はいずれにおいても 99.1～100%であった。10～15 歳の女性の GMT は 16～23 歳の女性の GMT を明らかに上回った[18)]。統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた[19)]。

以上より、9～15 歳の女性における本剤の有効性は、16～26 歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

Block SL, et al. Pediatrics. 2006; 118: 2135-45.
Giuliano AR, et al. J Infect Dis. 2007; 196: 1153-62.

免疫反応の持続性（海外第Ⅲ相試験：007、011、012、015、016、018、019 試験）

9～45 歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16 及び 18 型の抗体陽性率[注 3)]は 7 ヵ月時で最も高く、その後減少した。48 ヵ月時において、抗体陽性率[注 3)]は 9～15 歳の女性で最も高く、35～45 歳の女性で最も低かった。

妊娠に対する影響

外国の臨床試験において、3 回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法及び用量に準拠しない）投与でも、3 回投与後の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する免疫応答は、通常の 0、2 及び 6 ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。

妊娠中の女性を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも 1 回の妊娠を報告した女性は 3,819 人（本剤接種群 1,894 人、プラセボ接種群 1,925 人）であった。妊娠の転帰が判明している女性（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では 22.6%（446/1,973 件）、プラセボ接種群では 23.1%（460/1,994 件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の 30 日以内と 30 日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後 30 日以内の妊娠では、本剤接種群において 5 例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では 1 例であった。

一方、推定受胎日が接種より 30 日を超えた妊娠では、本剤接種群において 40 例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では 33 例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的関係にかかわらず、16～45 歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当物質なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤はヒトパピローマウイルスの L1 たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

(2) 薬効を裏付ける試験成績 [20)]

1) 免疫応答におけるアジュバントの必要性（アカゲザル、チンパンジー）

アカゲザルの 2 群に HPV 16 型 1 価 L1 VLP ワクチンを 3 回接種（0、2、6 ヵ月）した。1 群（3 頭）にはアルミニウムアジュバントを含まない製剤を接種し、他の 1 群（3 頭）にはアルミニウムアジュバントを含む製剤を接種した。6 頭全例でワクチンに対する免疫原性が確認され、それは典型的なプライム・ブースト反応であった。アルミニウムアジュバント添加 HPV 16 型製剤を接種した群では、HPV 16 型 L1 VLP 特異的な中和抗体産生反応がアルミニウムアジュバント非添加製剤群と比較して有意に高かった（3 回目投与後 2 週間で 16 倍の差）。

チンパンジーの 2 群に HPV 16 型 1 価 L1 VLP ワクチンを 3 回接種（0、2、6 ヵ月）した。1 群（2 頭）にはアルミニウムアジュバントを含まない製剤を接種し、他の 1 群（4 頭）にはアルミニウムアジュバントを含む製剤を接種した。アルミニウムアジュバント非添加製剤群の 1 頭において、検出可能な血清免疫応答が認められなかった。その他の 5 頭全例ではワクチンに対する免疫原性が確認され、それは典型的なプライム・ブースト反応であった。さらに、アルミニウムアジュバント添加 HPV 16 型製剤を接種した群では、HPV 16 型 L1 VLP 特異的な中和抗体産生反応が、アジュバント非添加製剤群と比較して高かった（3 回目接種後 4 週間で 3.5 倍）。この抗体価の差は 6 ヵ月間持続した（アルミニウムアジュバント添加 HPV 16 型接種群の抗体価は、アルミニウムアジュバント非添加製剤群の 2.9 倍）。

2) HPV18 型 L1 VLP 製剤の免疫原性（アフリカミドリザル）

アフリカミドリザルの 4 頭にアルミニウムアジュバント添加 HPV 18 型 1 価 L1 VLP 製剤を 3 回接種（0、2、6 ヵ月）した。初回接種後、各個体で測定可能な免疫応答が認められ、2 回目及び 3 回目接種後には典型的な二次免疫応答が認められた。

3) 4 価 VLP 製剤の各 VLP に対する免疫応答と 1 価 VLP 製剤の免疫応答の類似性（アフリカミドリザル）

6～8 頭のアフリカミドリザルからなる 5 群に 1 価の HPV 6、11、16 又は 18 型アルミニウムアジュバント添加 L1 VLP 製剤、あるいは 4 価の HPV 6、11、16 及び 18 型アルミニウムアジュバント添加 L1 VLP 製剤をそれぞれ 3 回接種（0、2、6 ヵ月）した。すべての個体（34 頭）で 4 種類すべての HPV VLP について、特異的抗体産生反応がみられた。この用法・用量により、典型的なプライム・ブースト反応が生じた。初回又は 2 回目接種後の抗体価減少に比べ、3 回目接種後の抗体価は長期にわたり緩やかに低下した。各群 5 頭の個体から血清を採取し、HPV 6、11、16 又は 18 型の各 VLP の細胞侵入に対する 4 種類の疑似中和能試験に供したところ、いずれの血清も各 VLP 特異的に細胞侵入を阻害し、効果的な感染中和能を確認した。

4) 4 価 VLP 製剤接種後に産生される抗体のクラス及びサブクラスの解析（アカゲザル）[21)]

アルミニウムアジュバント添加又は非添加の 4 価 HPV L1 VLP ワクチン製剤（HPV 6、11、16 及び 18 型）をそれぞれ 5 頭のアカゲザルに 3 回接種（0、2、6 ヵ月）した。10 頭全例でワクチンの免疫原性が確認され、それは典型的なプライム・ブースト反応であった。HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP に対する総 IgG 産生反応は、いずれの型についても類似し、アルミニウムアジュバント添加の 4 価製剤群ではアルミニウムアジュバント非添加製剤群と比較して、全体的に約 100 倍高い値であった。IgG の全般的アイソタイププロファイルは、アジュバントの添加・非添加に関わらず同様の結果であった。また、接種後 2 型ヘルパーT 細胞（TH2）反応が有意に誘導され、高レベルの IgG1 及び IgG4 と低レベルの IgG2 が検出された。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

本剤の臨床薬理試験は、本製造販売承認申請のためには実施していない。ヒト用医薬品委員会（Committee of Medical Products for Human Use：CHMP）の「Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines」（EMEA/CHMP/VWP/164653/2005）に述べられている通り、ワクチンの評価の一環として臨床薬理試験が実施されることは他のワクチンと同様に一般的ではない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

＜参考＞「Ⅸ．2．毒性試験」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

＜参考＞「Ⅸ．2．毒性試験」の項参照

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度
該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報
該当資料なし

9. 透析等による除去率
該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者
該当資料なし

11. その他
該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に、明らかな発熱を呈している場合は、予期しない疾患の前駆症状である場合も考えられるため、原則予防接種を中止することとしている。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。明らかな発熱を呈している者へ本剤を接種しないこと。

2.2 一般に、発熱を呈している場合（前述）や急性疾患にかかっている場合は、回復するまで接種を延期することとなっている。これはもとの疾患がどう進展するかを観察する必要があること、さらに、もとの疾患の病状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者へ本剤を接種しないこと。

2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある者では、本剤の接種によりさらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の接種に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を接種しないこと。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加剤として次の成分が含まれている。

有効成分	ヒトパピローマウイルス 6 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 ヒトパピローマウイルス 11 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子
添加剤	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩、塩化ナトリウム（安定剤）、L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）、ポリソルベート 80（安定剤）、ホウ砂（緩衝剤）

2.4 予診の結果、接種が不適当と考えられるときは医師の判断で、接種しない場合がありうることを想定している。本内容は予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定されており、ワクチン類共通の記述である。予防接種を行うことが不適当な状態にある者へ本剤を接種しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ．2．効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．4．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。

8.4 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後 30 分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

8.5 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。

8.6 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

（解説）　　*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため、記載した。

8.2 予診については、「定期接種実施要領」第 1 総論「10 予診並びに予防接種不適当者及び予防接種要注意者」に準じて記載した。

8.3 「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」に準じて記載した。

8.4 副反応の項に「失神（強直間代運動を伴うことがある）」を記載しているが、一般的に（特に思春期及び若年の女性では）ワクチン接種後に血管迷走神経反応として失神を起こすことが知られている。本剤を接種後に失神があらわれ、失神により転倒し負傷する可能性があることから「重要な基本的注意」に接種後の観察について記載した。

8.5 ワクチン接種後に、発生機序は不明であるが、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれる症例が報告されている。この中には、長期間にわたり症状が持続する症例も含まれている。ワクチン接種後に注射部位に限局しない激しい疼痛、しびれ、脱力等の異常があらわれた場合は、直ちにかかりつけ医やワクチン接種医の診察を受けるよう、被接種者又はその保護者に伝える必要がある。また、このような症例が発生した場合には、疼痛、しびれ、脱力を起こす神経学的疾患や免疫学的疾患を含めた鑑別診断が可能な医療機関を受診させる等の対応を行う必要があるため、「重要な基本的注意」の項に注意を記載した。

8.6 本剤と他の HPV ワクチンとの互換性を評価したデータはないため、記載した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 血小板減少症や凝固障害を有する者
本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。

9.1.2 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者［9.2、9.3 参照］

9.1.3 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

9.1.5 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。［10.2 参照］

9.1.6 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.1.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5 参照］

（解説）

9.1.1 本剤接種後に出血があらわれるおそれがあるため、設定した。

9.1.2～9.1.6 の接種要注意者は、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

9.1.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する安全性は確立していないため、原則として接種しないこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

（解説）

接種要注意者は、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

（解説）

接種要注意者は、「定期接種実施要領」第 1 総論「7 予防接種の実施計画」に準じて設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。［9.1.7 参照］

（解説）
「医療用薬品の添付文書等記載要領に関する質疑応答集（Q&A）について」（平成 31 年 1 月 17 日付け事務連絡）に基づき、臨床試験成績等から妊娠、胎児又は出生児への影響が懸念されるが、「投与しないこと」及び「投与しないことが望ましい」のいずれにも当てはまらないため、「予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること」と設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

（解説）
本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行性及びヒトで哺乳中の児における影響は不明であるが、「授乳を避けさせること」及び「授乳を避けることが望ましい」のいずれにも当てはまらないため、「予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること」と設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等
9 歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
9 歳未満の小児の接種経験がなく安全性が確立していないため、記載した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者
45 歳を超える成人を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）
国内臨床試験は 26 歳まで、海外臨床試験は 45 歳までを対象としており、45 歳を超える成人の安全性、有効性に関するデータはないことから記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤 ［9.1.5 参照］	抗体産生反応が低下する可能性がある。	本剤は、被接種者に抗原を接種し、抗体を産生させることを目的としている。免疫抑制剤等により、免疫機能が低下することから、これらの薬剤との併用では、十分な免疫応答が得られないおそれがある。

（解説）

本剤は、生体内に抗原を接種し、免疫反応を誘導することを目的としている。免疫機能を低下させる免疫抑制剤を併用すると、十分な免疫応答が得られないおそれがある。免疫抑制剤等で治療中の者又は接種後間もなくそのような治療を受ける者は、本剤の効果が十分に得られないおそれがあるため記載した。

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（0.4%）等）

11.1.2 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.3 免疫性血小板減少症（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等の異常が認められた場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI 等で診断し、適切な処置を行うこと。

（解説）

国内の臨床成績及び外国での製造販売後の使用経験に基づき、本剤で認められた副反応の中で特に注意喚起の必要な副反応について記載した。本剤の接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症				蜂巣炎
血液及びリンパ系障害				リンパ節症
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠	失神（強直間代運動を伴うことがある）
耳及び迷路障害			回転性めまい	
胃腸障害			下痢、腹痛、悪心	嘔吐
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋骨格硬直、四肢不快感	関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛（67.8%）、注射部位紅斑、注射部位腫脹	注射部位そう痒感、発熱	注射部位硬結、注射部位出血、注射部位不快感、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位知覚低下、注射部位熱感、倦怠感	注射部位血腫、無力症、悪寒、疲労、注射部位結節
臨床検査			白血球数増加	

注）発現頻度は国内臨床試験（027 試験、028 試験、122 試験及び 200 試験）に基づき算出した。

（解説）

国内臨床試験、外国での臨床試験及び市販後自発報告に基づいて記載した。外国での臨床試験及び市販後自発報告に基づく副反応は、頻度不明欄に記載した。また、国内及び海外において『注射部位結節』の副作用報告が集積されたことに伴い、頻度不明欄に追記を行った。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副反応の項目別発現頻度は、表 1～表 2 の通り。

各副反応名は PT（基本語）で示した。

表 1　副反応（各治験薬接種後 6 日目以降の注射部位の副反応を除く）の発現割合（発現割合 0%超）
（治験薬の接種を少なくとも 1 回以上受け、接種後の安全性データがある被験者）

	本剤	
症例数	1,216	
1 件以上の有害事象を発現した症例数（%）	889（73.1）	
有害事象を発現しなかった症例数（%）	327（26.9）	
副反応の種類	発症例数	%
耳および迷路障害	2	0.2
回転性めまい	2	0.2
胃腸障害	12	1.0
腹痛	2	0.2
下腹部痛	1	0.1
上腹部痛	1	0.1
下痢	4	0.3
過敏性腸症候群	1	0.1
悪心	3	0.2
口内炎	1	0.1
一般・全身障害および投与部位の状態	881	72.5
注射部位内出血	2	0.2
注射部位変色	2	0.2
注射部位不快感	9	0.7
注射部位紅斑	347	28.5
注射部位出血	10	0.8
注射部位知覚過敏	1	0.1
注射部位知覚低下	3	0.2
注射部位硬結	4	0.3
注射部位腫瘤	1	0.1
注射部位運動障害	1	0.1
注射部位疼痛	825	67.8
注射部位知覚異常	1	0.1
注射部位そう痒感	47	3.9
注射部位反応	1	0.1
注射部位腫脹	311	25.6
注射部位熱感	6	0.5
倦怠感	8	0.7
発熱	43	3.5
腫脹	1	0.1
感染症および寄生虫症	2	0.2
上咽頭炎	1	0.1
咽頭炎	1	0.1
代謝および栄養障害	1	0.1
食欲減退	1	0.1

表１　副反応（各治験薬接種後 6 日目以降の注射部位の副反応を除く）の発現割合（発現割合 0%超）
（治験薬の接種を少なくとも 1 回以上受け、接種後の安全性データがある被験者）（続き）

	本剤	
副反応の種類	発症例数	%
筋骨格系および結合組織障害	10	0.8
背部痛	1	0.1
四肢不快感	2	0.2
筋骨格不快感	1	0.1
筋骨格硬直	2	0.2
頚部痛	1	0.1
四肢痛	3	0.2
顎痛	1	0.1
神経系障害	30	2.5
浮動性めまい	2	0.2
体位性めまい	1	0.1
頭痛	23	1.9
感覚鈍麻	3	0.2
傾眠	2	0.2
振戦	1	0.1
生殖系および乳房障害	1	0.1
月経困難症	1	0.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.2
鼻閉	1	0.1
口腔咽頭痛	1	0.1
鼻漏	1	0.1
くしゃみ	1	0.1
皮膚および皮下組織障害	8	0.7
ざ瘡	1	0.1
湿疹	1	0.1
そう痒症	1	0.1
全身性そう痒症	1	0.1
蕁麻疹	5	0.4

各症例は 1 回しかカウントされていない。
四捨五入した後、報告書の発現割合の閾値にあった場合のみ、器官別大分類及び有害事象を表示した。
MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.22.0 で作成。

表 2　臨床検査値異常変動一覧（検査項目別）

	本剤		プラセボ	
症例数	561		492	
臨床検査値異常変動発現例数（%）	4	0.7	3	0.6
項目	n/m	%	n/m	%
血液一般検査				
白血球数増加	2/560	0.4	0/492	0.0
血小板数減少	0/557	0.0	1/490	0.2
血小板数増加	0/557	0.0	1/490	0.2
血液生化学検査				
血中ビリルビン増加	1/561	0.2	0/492	0.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1/561	0.2	0/492	0.0
C-反応性蛋白増加	1/1	100.0	0/0	-
尿検査				
尿中蛋白陽性	0/561	0.0	1/492	0.2

n/m：副反応を発現した症例数／本剤接種前後の値を有する症例数

MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）Ver.12.1 で作成。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

(2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。

(3) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25 度以下）、72 時間以上放置してはならない。

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

(5) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

(6) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.2 参照］

(7) 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5 mL を投与すること。

(8) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

(1) 通常、上腕の三角筋部又は大腿前外側部とし、アルコールで消毒した後、接種する。

(2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けること。

・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

（解説）

「定期接種実施要領」第1総論「12 接種時の注意」に準じて設定した。

また、本剤は水性懸濁筋注用のプレフィルドシリンジであるので、接種時の取扱い注意事項について設定した。「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験 [22)]

(1) 単回投与毒性試験

CD-1 マウス及び Sprague Dawley ラットを用いて、HPV ワクチンの単回投与毒性を検討した。さらに、BALB/c マウスを用いた HPV ワクチンの単回投与毒性を、反復投与毒性試験の中で詳細な剖検を含め評価を行った（「Ⅸ. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照）。

CD-1 マウス及び Sprague Dawley ラットに、HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP を各 160、160、80 及び 160 μg/mL 含有する HPV ワクチンをそれぞれ 0.1 mL 及び 0.2 mL 単回筋肉内投与し、その後 14 日間観察した。これはヒト体重（75 kg）換算でヒトへの投与量と比較した場合、約 1200 倍（マウス）及び約 300 倍（ラット）に相当した。投与による死亡、一般状態及び体重に対する影響は認められなかった。

動物種		投与経路	投与量	ヒトへの投与量との比較（体重換算）	結果	LD_{50}（μL/body）
マウス /CD-1（n＝10）	♂（n=5）	筋肉内	HPV ワクチン 0.1 mL（1 mL あたりの HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP 濃度：160、160、80 及び 160 μg）	約 1200 倍	毒性の所見は観察されなかった	♂：＞100、♀：＞100
	♀（n=5）					
ラット /Sprague-Dawley（n＝10）	♂（n=5）	筋肉内	HPV ワクチン 0.2 mL（1 mL あたりの HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP 濃度：160、160、80 及び 160 μg）	約 300 倍	毒性の所見は観察されなかった	♂：＞200、♀：＞200
	♀（n=5）					

(2) 反復投与毒性試験

HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP を各 160、160、80 及び 160 μg/mL 含有する HPV ワクチンを、BALB/c マウスに、0.1 mL ずつ単回又は 3 回筋肉内投与した。プラセボ対照群の BALB/c マウス（雄雌各 30 匹）には、アルミニウムアジュバントを単回又は 3 回筋肉内投与した。ヒト体重（75 kg）換算で、マウスへのワクチン投与量はヒトへの投与量の約 1450 倍に相当した。8 日間（単回投与）又は 64 日間（3 回投与）の試験期間中、投与による死亡例は認められず、また一般状態、体重増加量、摂餌量、血液学的検査又は血清生化学検査についても変化は認められなかった。臓器重量にも投与に関連する変化は認められなかったが、HPV ワクチン投与群で腸骨リンパ節の腫大並びに腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成が認められた。また、投与部位筋肉で炎症が認められたが、対照群と同程度であった。

動物種		投与回数	試験期間	1 回投与量	ヒトへの投与量との比較（体重換算）	主な所見	無毒性量
マウス/BALB/c（n＝60）	♂（n=15），♀（n=15）	1 回（1 日目）	8 日間	HPV ワクチン 0.1 mL（1 mL あたりの HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP 濃度：160、160、80 及び 160 μg）	約 1,450 倍	投与部位筋肉の炎症、腸骨リンパ節の腫大、腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成	≧0.1 mL
	♂（n=15），♀（n=15）	3 回（1, 29, 57 日目）	64 日間	HPV ワクチン 0.1 mL（1 mL あたりの HPV 6、11、16 及び 18 型 L1 VLP 濃度：160、160、80 及び 160 μg）	約 1,450 倍	投与部位筋肉の炎症、腸骨リンパ節の腫大、腸骨リンパ節及び鼠径部リンパ節の過形成	≧0.1 mL

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

①次項に示す雌ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験において、雌ラットの受胎能及び初期胚発生に対する HPV ワクチンの影響を評価した。

②雄の Sprague Dawley ラットを用いて、雄ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に対する HPV ワクチンの影響を評価した。雄ラットを 4 群に無作為に割り付け、30 匹／群を割り付けた 2 群にはそれぞれ HPV ワクチンを単回又は 3 回筋肉内投与した（交配の 3 日前に単回投与、又は交配 6 週間前、3 週間前及び 3 日前の計 3 回投与）。20 匹／群を割り付けた 2 群には、交配 6 週間前、3 週間前及び 3 日前の計 3 回、リン酸緩衝生理食塩液又はアルミニウムアジュバントをそれぞれ筋肉内投与した。1 回の投与容量は個体当たり 0.5 mL（0.25 mL を左右の大腿四頭筋に投与）とした。HPV ワクチンを投与した 2 群の雄各 10 匹（30 匹中 10 匹）では、初回投与前及び単回又は 3 回の各投与の約 2 週間後に採血を実施した。

雄ラットの毒性評価は、死亡、一般状態、体重、摂餌量、精子数及び精子の運動性の評価、並びに精巣及び精巣上体の剖検及び病理組織学的評価に基づいて実施した。交配及び生殖能を評価するため、単回又は3回投与後の雄ラットを無処置雌ラットと1：1の割合で同居させた。雌ラットについては死亡を毎日観察し、一般状態及び体重を記録した。妊娠15～16日にすべての雌ラットを安楽殺し、子宮内容物を検査して胚／胎児の生存性及び黄体数を評価した。
試験期間を通して計画外の死亡はなく、投与に関連した一般状態、平均体重増加量又は摂餌量の変化もみられなかった。投与に関連した受胎能、精子数及び精子の運動性など生殖能に対する影響も認められなかった。また、投与に関連した剖検及び病理組織学的所見並びに精巣重量の変化も認められなかった。

動物種			投与量	投与回数 投与間隔	ヒトへの投与量との比較 (体重換算)†	結果
雄ラット/Sprague-Dawley	n = 30	n = 10 (免疫原性の評価のみ)	HPV ワクチン 0.5 mL (HPV 6、11、16及び18型の各 VLP：40、80、80及び40 μg/mL)	1回 (交配の3日前)	約200倍	計画外の死亡なし。 一般状態、平均体重増加量又は摂餌量の変化なし。 受胎能、精子数及び精子の運動性など生殖能に対する影響なし。 剖検及び病理組織学的所見並びに精巣重量の変化なし。
		n = 20				
	n = 30	n = 10 (免疫原性の評価のみ)		3回 (交配6週間前、3週間前、3日前)	約200倍	
		n = 20				

†ラットの体重を約0.3 kg、青年期の男性の体重を約60 kgと仮定

2) 胚・胎児発生に関する試験 [23)]

雌のSprague Dawleyラットを用いた試験において、HPVワクチンの胚・胎児発生に対する影響を試験した。交配前抗原刺激ありのF_0雌ラットには、交配の5週間前及び2週間前並びに妊娠6日及び授乳7日にワクチンを投与し、交配前抗原刺激なしのF_0雌ラットには、妊娠6日及び授乳7日にワクチンを投与して、そのF_1世代の発生、成長、行動、生殖能及び受胎能に対する影響を評価し、またF_0雌及びF_1世代における抗HPV抗体を測定することを目的とした。
F_0雌ラット（母動物）において、試験期間中（交配前、妊娠及び授乳期間中）に、死亡、一般状態、平均体重増加量及び摂餌量への影響は認められず、また、剖検時に投与に関連する肉眼的変化も認められなかった。胚・胎児の生存率（着床前死亡率、着床後死亡率、各妊娠母体の平均着床数及び生存胎児数）、平均胎児体重並びに胎児の外表、内臓、頭部及び骨格に、投与に関する影響は認められなかった。さらに、F_1動物の発育、行動、生殖能及び受胎能にも影響は認められなかった。

動物種		投与回数	投与量	ヒトへの投与量との比較（体重換算）†	結果
ラット/Sprague Dawley（n = 130）	交配前抗原刺激あり♀（n = 65）	4回（交配の5週間前、2週間前、妊娠6日、授乳7日）	HPVワクチン0.5 mL（1 mLあたりのHPV 6、11、16及び18型L1 VLP濃度：40、80、80及び40 μg）	約300倍	F_0雌：ワクチン投与に関連する影響なし 胚・胎児、F_1動物：ワクチン投与に関する影響なし
	交配前抗原刺激なし♀（n = 65）	2回（妊娠6日、授乳7日）	HPVワクチン0.5 mL（1 mLあたりのHPV 6、11、16及び18型L1 VLP濃度：40、80、80及び40 μg）	約300倍	

†ヒト体重（75 kg）換算

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

前項の雌ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、出生前後の発達に対するHPVワクチンの影響を評価した。

(6) 局所刺激性試験

ニュージーランド白ウサギの仙棘筋に、以下の製剤を各0.5 mLずつ5ヵ所、単回筋肉内投与し、HPVワクチンの局所刺激性を評価した。

1）アルミニウムアジュバント
2）4価HPV 6、11、16及び18型ワクチン（40、80、80及び40 μg/mL）
3）4価HPV 6、11、16及び18型ワクチン（80、80、80及び80 μg/mL）
4）4価HPV 6、11、16及び18型ワクチン（160、80、160及び80 μg/mL）
5）4価HPV 6、11、16及び18型ワクチン（160、160、80及び160 μg/mL）

ウサギへのワクチン投与量は、ヒトへの予定投与量の40倍に相当した（体重換算で比較）。

試験4日及び14日に、投与部位について肉眼的及び病理組織学的検査を行った結果、軽微な刺激性変化が生じ、アルミニウムアジュバント投与による変化と同程度であった。HPVワクチンに対する良好な忍容性が認められ、14日間の観察期間中、ワクチン製剤による死亡、一般状態所見及び体重への影響は認められなかった。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ　劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

有効成分：　ヒトパピローマウイルス 6 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来

ヒトパピローマウイルス 11 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来

ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来

ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来

2. 有効期間

有効期間：充てん日から 3 年

3. 包装状態での貯法

貯法：2～8℃、凍結を避けること

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：

ガーダシル®を接種された方（保護者の方）へ

「ⅩⅢ．2．その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：組換え沈降 2 価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（イラクサギンウワバ細胞由来）

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）

7. 国際誕生年月日

2006 年 6 月 1 日（メキシコ）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	2011 年 7 月 1 日	22300AMX00601000	適用外	2011 年 8 月 26 日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日：2020 年 12 月 25 日

＜追加＞

効能又は効果：

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

・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）

用法及び用量：

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

＜変更＞

効能又は効果：

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

○子宮頸癌（扁平上皮~~細胞~~癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2 及び 3 並びに上皮内腺癌（AIS））

○外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍（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

用法及び用量：

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

（取消線部を削除、下線部を変更）

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

＜ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍 1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍 1、2 及び 3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

再審査結果通知年月日　令和 2 年 12 月 9 日

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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

＜ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

再審査結果通知年月日　令和 8 年 3 月 11 日

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第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

＜ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍 1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍 1、2 及び 3、尖圭コンジローマ（女性）の予防＞

8 年：2011 年 7 月 1 日～2019 年 6 月 30 日（終了）

＜ヒトパピローマウイルス 6、11、16 及び 18 型の感染に起因する肛門癌及びその前駆病変（男性及び女性）／尖圭コンジローマ（男性）の予防＞

4 年：2020 年 12 月 25 日～2024 年 12 月 24 日（終了）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJ コード）	HOT（9 桁）番号	レセプト電算処理システム用コード
ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	―	―	182083601	―

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI．文献

1. 引用文献

1）IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 90 Lyon, France: IARC, 2007.
2）Wkly Epidemiol Rec. 2017; 92: 241-68.(PMID：28530369)
3）Villa LL, et al. Vaccine. 2006; 24: 5571-83.(PMID：16753240)
4）Olsson SE, et al. Vaccine. 2007; 25: 4931-9.(PMID：17499406)
5）Yoshikawa H, et al. Cancer Sci. 2013; 104: 465-72.(PMID：23331518)
6）社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験［027試験］（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.18）
7）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［013試験］（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.16）
8）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［015試験］（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.17）
9）Castellsagué X, et al. Br J Cancer. 2011; 105: 28-37.(PMID：21629249)
10）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［019試験］（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.21）
11）社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験［028試験］（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.19）
12）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験［122試験］（CTD2.7.6.2）
13）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［020試験］（CTD2.7.6.2及び2.7.4.2）
14）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［020-21試験］（CTD2.7.6.2）
15）社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験［200試験］（CTD2.7.6.2）
16）社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験［018-11試験］（CTD2.7.6.2）
17）Sakamoto M, et al. J Infect Chemother. 2019; 25: 520-5.(PMID：30879979)
18）Block SL, et al. Pediatrics. 2006; 118: 2135-45.(PMID：17079588)
19）Giuliano AR, et al. J Infect Dis. 2007; 196: 1153-62.(PMID：17955433)
20）社内資料：薬理試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.2.2）
21）Ruiz W, et al. J Immune Based Ther Vaccines. 2005; 3: 2.(PMID：15842730)
22）社内資料：毒性試験（2011年7月1日承認、CTD2.6.6）
23）Wise LD, et al. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2008; 83: 561-72.(PMID：19025783)

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における承認された効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

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

〇子宮頸癌（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））

〇外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2 及び 3 並びに腟上皮内腫瘍（VaIN）1、2 及び 3

〇肛門癌（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）

〇尖圭コンジローマ

6. 用法及び用量

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

EU での承認状況（2026 年 7 月時点）

国名	EU
販売名	GARDASIL®
承認年月日	2006 年 9 月 20 日
剤型／含量	1 回用バイアル及びプレフィルドシリンジ 0.5 mL 中の含有量 6 型：20 μg‡ 11 型：40 μg‡ 16 型：40 μg‡ 18 型：20 μg‡ ‡：組換え HPV L1 たん白質（酵母由来）として
効能又は効果	・特定の HPV 型に起因した生殖器癌の前駆病変（子宮頸部、外陰部及び腟）、肛門癌の前駆病変、子宮頸癌及び肛門癌 ・特定の HPV 型に起因した尖圭コンジローマ
用法及び用量	9～13 歳 ・本剤 1 回 0.5 mL を 0 及び 6 ヵ月の合計 2 回筋肉内に注射する。 2 回目のワクチン接種が 1 回目から 6 ヵ月未満の場合、3 回目の接種を実施する。 もしくは ・本剤 1 回 0.5 mL を 0、2 及び 6 ヵ月の合計 3 回筋肉内に注射する。 2 回目の接種は初回接種から少なくとも 1 ヵ月以上、3 回目接種は 2 回目接種から少なくとも 3 ヵ月以上間隔を置いて実施すること。1 年以内に 3 回の接種を終了することが望ましい。 14 歳以上 本剤 1 回 0.5 mL を 0、2、6 ヵ月の合計 3 回筋肉内に注射する。 2 回目の接種は初回接種から少なくとも 1 ヵ月以上、3 回目接種は 2 回目接種から少なくとも 3 ヵ月以上間隔を置いて実施すること。1 年以内に 3 回の接種を終了することが望ましい。 <u>接種方法</u> 筋肉内注射のみ。 上腕の三角筋部又は大腿前外側部が望ましい。血管内注射は避けること。

上記を含み、2025 年 5 月現在、124 の国又は地域で承認されている。

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、オーストラリア分類とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。［9.1.7 参照］

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤及び本剤に対する抗体がヒト乳汁中へ移行するかは不明である。

	分類
オーストラリアの分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2（2025 年 10 月）*

*注：human papillomavirus vaccine の分類を記載した。現在、オーストラリアで 4vHPV; Gardasil® は発売されていない。

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

B2：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

(1) 市販直後調査

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ市販直後調査（男性）の結果報告

https://www.msdconnect.jp/eppv_gardasil_injnsr_202108/

(2) その他の患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド

https://www.msdconnect.jp/ppi_gardasil_injnsr/

＜患者さん説明用資料　情報サイト＞

https://www.msdconnect.jp/products/gardasil-silgard9/download/

＜お役立ち資材・ツール＞

https://www.msdconnect.jp/products/gardasil-silgard9/materials/

被接種者向け資材：ガーダシル®を接種された方（保護者の方）へ

https://www.msdconnect.jp/products/gardasil-silgard9/materials/productassistance/

(3) その他の適正使用情報

適正使用のお願い

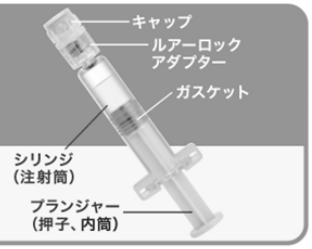
https://www.msdconnect.jp/properuse_gardasil_silgard9_injnsr/

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジの使用方法

https://www.msdconnect.jp/pi_gardasil_injnsr/

医療従事者向け資材：適正接種の手引き

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジの使用方法



本剤は筋注用です

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

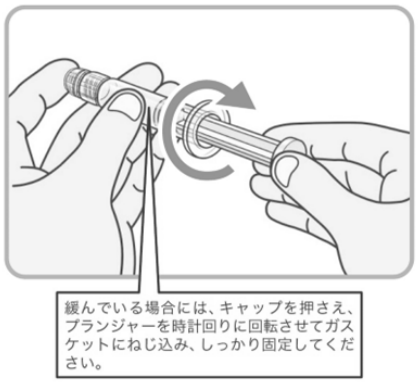
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

2 予防接種（筋注用）の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- ガーダシル®の接種は、23～25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。

3 包装箱からシリンジを取り出し、プランジャー（押子、内筒）が緩んでいないか確認します。

- プランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。



4 異常がないかを確認してから、振り混ぜて均一にします。

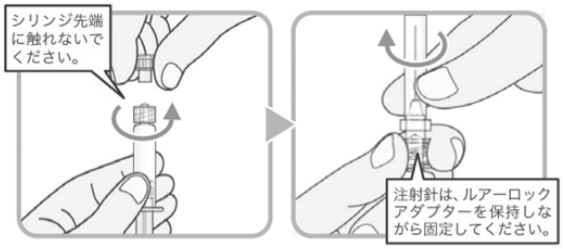
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

5 シリンジのキャップを外し、用意した注射針を時計回りにねじ込み、しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかり保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

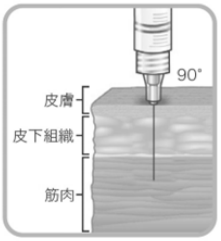
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

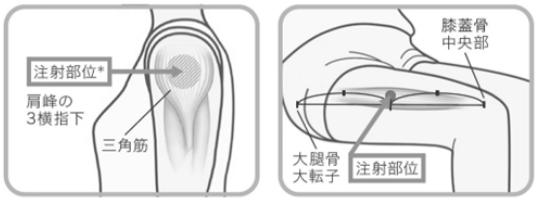
※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。



6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕の三角筋部又は大腿前外側部に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は外側広筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内又は皮下には接種しないでください。





＊：接種部位としては、前後の腋窩ひだの上縁を結ぶ線（上腕と体幹が分かれる高さ）と肩峰中央からの垂線の交点も推奨されています。

7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

製造販売元
MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

2026年7月改訂