使用の制限あり

2026年7月改訂（第11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

# シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ

SILGARD®9 Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

生物学的製剤基準

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）

| | |
| --- | --- |
| 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（0.5mL）中に、6型：30μg、11型：40μg、16型：60μg、18型：40μg、31型：20μg、33型：20μg、45型：20μg、52型：20μg、58型：20μg（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9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）<br>洋名：Recombinant Adsorbed 9-valent Human Papillomavirus Virus-Like Particle Vaccine（Yeast Origin） |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>販売開始年月日 | 製造販売承認年月日：2020年7月21日<br>薬価基準収載年月日：適　用　外<br>販売開始年月日：2021年2月24日 |
| 製造販売（輸入）・<br>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.：<br>FAX.： |
| 問い合わせ窓口 | MSDカスタマーサポートセンター<br>医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961<br>＜受付時間＞ 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）<br>医療関係者向けホームページ　https://www.msdconnect.jp/ |

本IFは2026年2月改訂の電子添文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 ..... 2
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 ..... 7
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 ..... 13
5. 臨床成績 ..... 14

**Ⅵ．薬効薬理に関する項目 ..... 55**

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 ..... 55
2. 薬理作用 ..... 55

**Ⅶ．薬物動態に関する項目 ..... 56**

1. 血中濃度の推移 ..... 56
2. 薬物速度論的パラメータ ..... 56
3. 母集団（ポピュレーション）解析 ..... 56
4. 吸収 ..... 57
5. 分布 ..... 57
6. 代謝 ..... 57
7. 排泄 ..... 57
8. トランスポーターに関する情報 ..... 57
9. 透析等による除去率 ..... 58
10. 特定の背景を有する患者 ..... 58
11. その他 ..... 58

**Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目 ..... 59**

1. 警告内容とその理由 ..... 59
2. 禁忌内容とその理由 ..... 59
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 ..... 60
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 ..... 60
5. 重要な基本的注意とその理由 ..... 60
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..... 62
7. 相互作用 ..... 63
8. 副作用 ..... 64
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 ..... 73
10. 過量投与 ..... 73

11. 適用上の注意 ..... 73
12. その他の注意 ..... 73
**Ⅸ. 非臨床試験に関する項目 ..... 74**
1. 薬理試験 ..... 74
2. 毒性試験 ..... 74
**Ⅹ. 管理的事項に関する項目 ..... 78**
1. 規制区分 ..... 78
2. 有効期間 ..... 78
3. 包装状態での貯法 ..... 78
4. 取扱い上の注意 ..... 78
5. 患者向け資材 ..... 78
6. 同一成分・同効薬 ..... 78
7. 国際誕生年月日 ..... 78
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 ..... 78
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 ..... 79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日
及びその内容 ..... 79
11. 再審査期間 ..... 80
12. 投薬期間制限に関する情報 ..... 80
13. 各種コード ..... 80
14. 保険給付上の注意 ..... 80
**Ⅺ. 文献 ..... 81**
1. 引用文献 ..... 81
2. その他の参考文献 ..... 81
**Ⅻ. 参考資料 ..... 82**
1. 主な外国での発売状況 ..... 82
2. 海外における臨床支援情報 ..... 83
**ⅩⅢ. 備考 ..... 86**
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 ..... 86
2. その他の関連資料 ..... 86

# 略語表

| 略語 | 定義 | |
|---|---|---|
| AAHS | Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate | アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 |
| ADEM | Acute disseminated encepha lomyelitis | 急性散在性脳脊髄炎 |
| AIN | Anal intraepithelial neoplasia | 肛門上皮内腫瘍 |
| AIS | Adenocarcinoma *in situ* | 子宮頸部上皮内腺癌 |
| APaT | All Participants as Treated | － |
| ASC-US | Atypical squamous cells of undetermined significance | 意義不明異型扁平上皮細胞 |
| 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 |
| ELISA | Enzyme-linked immunosorbent assay | － |
| EMEA | European Medicines Evaluation Agency | 欧州医薬品審査庁 |
| 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/males | 異性愛男性 |
| HPV | Human papillomavirus | ヒトパピローマウイルス |
| LMP | Last menstrual period | 最終月経期 |
| LEEP | Loop electrosurgical excision procedure | ループ電気外科切除法 |
| mMU/mL | milli-Merck Units per mL | － |
| MSM | Men/males who have sex with men/males | 男性と性交渉を行う男性 |
| Pap テスト | Papanicolau test | パパニコローテスト |
| 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 | － |
| SIL | Squamous intraepithelial lesion | 扁平上皮内病変 |
| 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（Human papillomavirus：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、31、33、45、52 及び 58 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 及び 11 型等の「低リスク型」に分類されている[2)]。

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ（以下、本剤）は、Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA（MSD）が開発した 9 価 HPV ワクチンであり、既承認であるガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、ガーダシル®）に含まれる 4 つの HPV 型（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）に加えて、新たに 5 つの HPV 型（HPV 31、33、45、52 及び 58 型）の VLP を有効成分として含有する。

子宮頸癌における HPV 型の検出率は、本邦において HPV 16 及び 18 型が約 65%であり、新たな 5 つの HPV 型が加わることで本剤は約 90%の子宮頸癌を予防することが期待されている。同様に本剤はグレード 1 の子宮頸部上皮内腫瘍（Cervical intraepithelial neoplasia：CIN 1）の約 55%、グレード 2/3 の子宮頸部上皮内腫瘍（CIN 2/3）の約 80%に対して予防効果が期待されている。また、4 価 HPV ワクチンと比べ、本剤を用いることで、肛門癌に対しては 8～12%、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。

**＜9 歳以上の女性における 3 回接種、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／尖圭コンジローマ（女性）の予防＞**

本剤は、後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）をはじめとする複数の臨床試験により、有効性、免疫原性、安全性が確認され、107 の国又は地域で製造販売承認を取得している（2025 年 6 月現在）。本邦では 001 試験への参加に加え、9～15 歳の日本人女性における第Ⅲ相臨床試験（008 試験）が実施され、免疫原性及び安全性が確認された。これらの試験結果を基に本邦での承認申請を行い、2020 年 7 月に製造販売承認を取得した。

**＜9 歳以上 15 歳未満の女性における 2 回接種＞**

本剤の 2 回接種の用法については、海外第Ⅲ相試験（010 試験）において、9～14 歳の男女に本剤を 2 回接種した際の免疫原性が 16～26 歳の女性に 3 回接種した際の免疫原性に対して非劣性であることが示され、82 以上の国又は地域で 9～14 歳に対して本剤の 2 回接種の用法が 3 回接種の代替用法として承認されている（2023 年 1 月現在）。本邦では国内第Ⅲ相試験（066 試験）の 9～14 歳の日本人女性の 2 回接種の結果及び海外第Ⅲ相試験（010 試験）の結果を基に、2 回接種の用法の追加の一変申請を行い、2023 年 3 月に承認を取得した。

**＜9 歳以上の男性における 3 回接種及び 9 歳以上 15 歳未満の男性における 2 回接種、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＞**

海外では、海外第Ⅲ相試験（002 試験）をはじめとする複数の臨床試験により、男性での免疫原性及び安全性、さらに 16～26 歳女性との immunobridging により男性での有効性が確認され、日本を除く 99 の国又は地域で男性に対する適応が承認されている（2025 年 4 月現在）。

本邦では、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）、並びに 9～15 歳（3 回接種）の日本人男性及び 9～14 歳（2 回接種）の日本人男女を対象とした国内第Ⅲ相試験（066 試験）の結果をもとに、9 歳以上の男性及び女性における 9 種 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［肛門上皮内腫瘍（Anal intraepithelial neoplasia：AIN）1、2 及び 3］の予防並びに 9 歳以上の男性における 9 種 HPV 型の感染に起因する尖圭コンジローマの予防の適応の追加、さらに海外第Ⅲ相試験（010 試験）の結果も踏まえて、9 歳以上の男性への 3 回接種に加えて 9～14 歳の男性への代替的接種方法としての 2 回接種の用法の追加のための一変申請を行い、2025 年 8 月に承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的特性

1．ガーダシル®に含まれる HPV 6、11、16 及び 18 型に加え、HPV 31、33、45、52 及び 58 型の VLP を含む。（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

2. アジア人に特に感染が多くみられる HPV 52 及び 58 型の VLP を含み、子宮頸癌の原因となる HPV 型の約 90%をカバーする。

3.ガーダシル®による予防効果に加え、新たに追加された 5 つの HPV 型に関連した CIN 2/3、上皮内腺癌（Adenocarcinoma *in situ*：AIS）、外陰上皮内腫瘍（Vulvar intraepithelial neoplasia：VIN 2/3）及び腟上皮内腫瘍（Vaginal intraepithelial neoplasia：VaIN 2/3）の発生率に対する本剤の予防効果は 96.7%であった。（後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験／検証的）（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

4.HPV 6、11、16 及び 18 型並びに HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した肛門性器部の 6 ヵ月以上の持続感染に対する本剤の予防効果は、それぞれ 89.3%、63.5%であった。（国内第Ⅲ相試験）（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

5. 臨床試験（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）において確認された副反応（発現割合 0.5%以上）は、上咽頭炎、インフルエンザ、頭痛、浮動性めまい、感覚鈍麻、失神（強直間代運動を伴うことがある）、口腔咽頭痛、悪心、下痢、嘔吐、上腹部痛、腹痛、筋肉痛、関節痛、四肢痛、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位紅斑、注射部位そう痒感、発熱、疲労、注射部位内出血、注射部位腫瘤、倦怠感、注射部位出血、注射部位血腫、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位知覚低下、無力症、悪寒、注射部位知覚消失、注射部位結節であった。
重大な副反応及び頻度不明のその他の副反応（本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応）は以下の通りである。
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、免疫性血小板減少症、急性散在性脳脊髄炎（Acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）、蜂巣炎、リンパ節症（「Ⅷ．8．副作用」の項参照）

## 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。

## 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 | 有 | 「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照 |
| 追加のリスク最小化活動として作成されている資材 | 有 | ・医療従事者向け資材：適正接種の手引き<br>・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<br>（「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照） |
| 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

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること（「Ⅰ．6．RMP の概要」の項参照）

### (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

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要（提出年月：令和 8 年 6 月）

| 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）<br>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<br>免疫性血小板減少症（血小板減少性紫斑病）<br>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 | | |
| なし | | |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 医薬品安全性監視計画の概要 |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動 |
| 追加の医薬品安全性監視活動<br>なし |
| 有効性に関する調査・試験の計画の概要 |
| なし |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| リスク最小化計画の概要 |
|---|
| 通常のリスク最小化活動 |
| 追加のリスク最小化活動<br>・医療従事者向け資材（適正接種の手引き）の作成と提供<br>・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 |

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。

# Ⅱ. 名称に関する項目

## 1. 販売名

### (1) 和　　名

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ

### (2) 洋　　名

SILGARD®9 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）ことに加え、本剤は 9 つの HPV 型を含むことから SILGARD®9 と命名された。

## 2. 一般名

### (1) 和名（命名法）

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）

### (2) 洋名（命名法）

Recombinant Adsorbed 9-valent 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

500～510 個のアミノ酸全配列からなる 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 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 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（各 HPV 型の概算）　～57kDa

## 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：V503

# 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

1）各種溶媒に対する溶解性

該当資料なし

2）各種 pH 溶液に対する溶解性

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 | シルガード®9 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

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 2

### (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、0.5mL 中に下記の成分を含有する。

| 成分 | | 分量 |
|---|---|---|
| 有効成分 | ヒトパピローマウイルス 6 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 30μg |
| | ヒトパピローマウイルス 11 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 60μg |
| | ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 40μg |
| | ヒトパピローマウイルス 31 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス 33 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス 45 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス 52 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| | ヒトパピローマウイルス 58 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 | 20μg |
| 添加剤 | 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） | 500μg |
| | 塩化ナトリウム（安定剤） | 9.56mg |
| | L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤） | 1.05mg |
| | ポリソルベート 80（安定剤） | 50μg |
| | ホウ砂（緩衝剤） | 35μg |

### (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（0.5mL）中に、6 型：30μg、11 型：40μg、16 型：60μg、18 型：40μg、31 型：20μg、33 型：20μg、45 型：20μg、52 型：20μg、58 型：20μg（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
保存形態：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、相対力価、吸着の完全性、注射針通過試験、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、エンドトキシン | 36 ヵ月 | 規格内 |
| 加速試験 | 23～27℃ | 性状、pH、相対力価、吸着の完全性、注射針通過試験、無菌 | 12 ヵ月 | 規格内 |
| 苛酷試験 | 35～39℃ | 性状、pH、相対力価、吸着の完全性、注射針通過試験、無菌 | 6 ヵ月 | 規格内 |

## 7. 調製法及び溶解後の安定性
該当しない

## 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
該当しない

## 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　0.5mL：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、「Ⅳ．2．(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項に示す 9 種類のヒトパピローマウイルス（HPV）各型の L1 たん白質ウイルス様粒子（VLP）を含む懸濁液である。各型の VLP は、*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5（菌株 1895）に各 L1 たん白質をコードするプラスミドを導入して確立した酵母株を培養し、発現したたん白質の自己集合により形成される。精製した VLP は、アルミニウム含有のアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、アルミニウムを含有するアジュバント及び緩衝液と混合し、製剤化される。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（カザミノ酸）を用いて製した成分を使用している。

# 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、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

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、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。

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）の番号は電子添文の項番号に対応

5.1 本剤の有効成分は HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の L1 たん白質からなる VLP であり、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の HPV 型による感染、病変及び疾患に対する予防効果が確認されている。一方、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 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。

子宮頸癌と同様に、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型以外の HPV 感染に起因する肛門癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていないため、注意の対象とした。

5.2 肛門癌の適応は、AIN の発生に対する高い予防効果が認められたことにより設定したが、AIN は肛門癌の扁平上皮癌の前駆病変であることから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 本剤の効能又は効果は、「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、肛門癌又はその前駆病変、VIN、VaIN 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、7 つの高リスク HPV 型（HPV 16、18、31、33、45、52 及び 58 型）と 2 つの低リスク HPV 型（HPV6 及び 11 型）の感染、病変及び疾患に対する予防効果が確認されているが、すべての HPV 型の感染、病変及び疾患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。

日本人を含む後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）のフォローアップ試験（021 試験）において、本剤 3 回接種後 7.6 年（中央値 4.4 年）にわたり、HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に関連した CIN 2/3 の発生は認められなかった。

また、海外第Ⅲ相試験（002 試験）のフォローアップ試験（002-20 試験）において、本剤 3 回接種後 11.0 年（中央値 10.0 年）まで女性ではワクチンに含まれる HPV 型に関連する子宮頸癌、CIN 2/3、AIS、VIN 2/3、VaIN 2/3 及び尖圭コンジローマの発生は認められず、男性ではワクチンに含まれる HPV 型に関連する陰茎／肛門周囲／会陰上皮内腫瘍（Penile/perianal/perineal intraepithelial neoplasia：PIN）、陰茎／会陰／肛門周囲癌及び尖圭コンジローマの発生は認められなかった。

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

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

### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

**＜9 歳以上の女性における 3 回接種、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／尖圭コンジローマ（女性）の予防＞**

**1）用法の設定根拠**

本剤を、初回接種、2 ヵ月後、6 ヵ月後の計 3 回、筋肉内に注射する接種スケジュールは、海外及び日本で承認済の 4 価 HPV ワクチンであるガーダシルの用法に基づいて設定した。この用法にてガーダシルを対照とした後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001 試験）を実施し、16～26 歳の女性を対象としてガーダシルと比較した本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価した。

同様に、第Ⅲ相試験である 009 試験では 9～15 歳の女性を対象としてガーダシルと比較した本剤の免疫原性及び安全性を評価した。他の 5 つの第Ⅲ相試験（002 試験、005 試験、006 試験、007 試験、及び 008 試験）でもこの用法にて本剤の免疫原性及び安全性を評価した。

接種スケジュールに関して、2 回目接種は初回接種の 2 ヵ月後、3 回目接種は 6 ヵ月後と規定されているものの、免疫原性は、2 回目接種が初回接種の 2 ヵ月後±1 ヵ月の範囲、及び 3 回目接種が初回接種の 6 ヵ月後±1 ヵ月の範囲まで許容可能であった。また、2 回目接種から 3 回目接種までの期間に関して、2 回目接種から 3 回目接種までの期間が長くなるにつれて、初回接種 7 ヵ月後の HPV 抗体価は概して増加したものの、本剤の各 HPV 型に対する抗体反応はこれら範囲内の接種スケジュールを用いた場合、本質的な影響を受けなかった。さらに、001 試験では接種間隔を問わず、1 年以内に 3 回の接種を完了した被験者を含めて本剤の有効性を評価した。

いずれの試験においても良好な成績が得られたことから、本剤の用法は適切であると考えた。

**2）用量の設定根拠**

多価ワクチンは、一般に多価抗原の免疫学的な相互作用（抗原の競合、エピトープ特異的な抑制など）により各抗原の免疫原性が干渉され得ることから、9 価 HPV ワクチン（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型）の開発にあたっては、4 価 HPV 型の免疫原性に関してガーダシルに対し非劣性を示すことを一つの基準として、ガーダシル（HPV 6、11、16 及び 18 型）の有効性データを用いて 9 価 HPV ワクチンの 4 価 HPV 型関連の有効性を説明するため、9 価 HPV ワクチンの 4 価 HPV 型の免疫原性がガーダシルと同程度となるように用量を設定した。

001 試験の後期第Ⅱ相パートで選択された中用量の 9 価 HPV ワクチン（本剤）の免疫原性は、4 価 HPV 型に関してはガーダシルに対して非劣性であり、新しく追加した 5 価 HPV 型に関しても本剤の接種により初回接種 7 ヵ月後時点で高い抗体価を誘導した。結果として 9 価 HPV 型に関する高い有効性を支持するものであった。一方、中用量の 9 価 HPV ワクチン（本剤）の忍容性は全般的に良好であった。
したがって、選択された中用量は臨床用量として適切であると考えた。
また、非日本人及び日本人のいずれの女性においても、9～15 歳女性の免疫原性は 16～26 歳女性に対して同程度であった。安全性に関しても非日本人と日本人で同様に、9～26 歳女性において良好な忍容性が示された。このことから、非日本人女性と同様の用法及び用量を日本人女性に設定することは適切と考えられた。
さらに、本剤は、ガーダシルと同じ有効成分である 4 価 HPV 型を含有していることを踏まえ、ガーダシルと同様に対象年齢は 9 歳以上の女性とした。

**＜9 歳以上 15 歳未満の女性における 2 回接種＞**

本剤の 2 回接種については、不活化ワクチンで 2 回としている初回免疫の接種を 1 回に減らし、追加免疫の接種との合計 2 回とすることを検討した。2 回目の接種時期については、尖圭コンジローマを評価項目とした 4 価又は 2 価の HPV ワクチン接種の有効性を評価した試験の結果から 2 回接種の間隔が 4 ヵ月以下の場合に 3 回接種に比較して有効性が低かったと報告があること [3)]、本剤の 3 回接種の場合、2 回目と 3 回目の接種間隔が長いほど抗体反応が高くなることが示されていることを考慮して検討を行った。
2 回接種の有効性の評価にあたっては、9～14 歳の 2 回接種の免疫原性を評価して本剤の有効性が確立している 16～26 歳女性の 3 回接種の免疫原性と比較し、非劣性の位置関係又は非劣性が確認された場合に、16～26 歳女性で確認された有効性成績を 9～14 歳女性の 2 回接種の有効性として外挿することとした。
国内第Ⅲ相試験の 066 試験では、9～14 歳の日本人女性を対象に初回及び 6 ヵ月後の計 2 回接種（0, 6）における免疫原性及び安全性を評価し、免疫原性については、16～26 歳の日本人女性の 3 回接種（001 試験）と非劣性の位置関係にあるかを検討した。
海外第Ⅲ相試験（010 試験）では、9～14 歳の非日本人での初回、6 ヵ月後又は 12 ヵ月後の計 2 回接種（0，6 又は 12）と 16～26 歳の非日本人女性の 3 回接種の免疫原性を比較した。
日本人女性と非日本人女性のいずれの集団においても、9～14 歳女性の 2 回接種（0，6 又は 12）の GMT は、16～26 歳女性の 3 回接種の GMT より高く、非劣性の位置関係又は非劣性であることが確認された。また、抗体陽転率もいずれの集団も同程度であった。これらの結果から、001 試験の 16～26 歳女性で認められた有効性成績を 9～14 歳女性の 2 回接種の有効性として外挿することは可能であると考えた。また、9～14 歳の日本人女性では 2 回接種（0，12）の検討は行われていないものの、010 試験の結果から 2 回接種（0，12）は、2 回接種（0，6）に比較して GMT が高い傾向にあることから、非日本人と同様に日本人においても 2 回接種（0, 12）は 16～26 歳女性の 3 回接種の GMT より高く、抗体陽転率も同様となると考えられ、2 回目の接種が初回接種後 6～12 ヵ月の期間内であれば、同程度以上の免疫原性の結果が得られると期待できることから、2 回目の接種時期は初回接種後 6～12 ヵ月の間と設定した。
安全性に関しては、001 試験などで確認されている本剤の 3 回接種の安全性プロファイルと同様、066 試験及び 010 試験において 9～14 歳の女性に対する本剤の 2 回接種（0，6）及び 2 回接種（0, 12）の安全性プロファイルは良好で、新たな安全性上のシグナルや懸念は認められなかった。
これらの結果から、9～14 歳女性への代替的な用法及び用量として初回接種から 6～12 ヵ月の間隔を置いた 2 回接種を設定することは適切であると考えた。

**＜9 歳以上の男性における 3 回接種及び 9 歳以上 15 歳未満の男性における 2 回接種、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＞**

日本（女性のみ）を含むすべての国及び地域で承認されている 9 歳以上への本剤の用法・用量は、初回接種、2 ヵ月後及び 6 ヵ月後に各 0.5 mL を計 3 回筋肉内注射により接種するスケジュール、及び 9～14 歳では代替的な接種方法として初回接種及び 6～12 ヵ月後の計 2 回接種するスケジュールであった。海外では、性別によらず同じ用法・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・用量で有効性と安全性が確認されていることから、日本の本剤の男性適応拡大にあたっても女性と同じ用法・用量とした。

上記の 3 回接種する用法・用量を用いて 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）を実施した結果、AIN 及び肛門癌並びに尖圭コンジローマに対する本剤の予防効果を有すると考えられた。

9～15 歳の日本人男性（066 試験）の免疫原性が 16～26 歳の日本人男性（064 試験）の免疫原性に対して非劣性の位置関係にあることが示されれば、16～26 歳の日本人男性を対象とした有効性データを 9～15 歳の日本人男性に利用可能と考えた。その結果、9～15 歳の日本人男性での免疫原性は、16～26 歳の日本人男性に比べて高いことが示され、9～15 歳の日本人男性においても本剤は予防効果を有すると考えられた。

安全性の観点からも、9～26 歳の男性における本剤の忍容性は全般的に良好であり、安全性プロファイルは国内外で同様であった。16～26 歳の日本人男性を対象とした 064 試験において、初回データカットオフまでに副反応による接種中止例及び重篤な副反応は本剤群とプラセボ群のいずれの接種群でも認められなかった。9～15 歳の日本人男性を対象とした 066 試験においても、副反応による接種中止例は 9～15 歳の 3 回接種（0, 2, 6）及び 9～14 歳の 2 回接種（0, 6）のいずれの接種群でも認められず、安全性上の懸念は認められなかった。また、002-20 試験の結果、9～15 歳男性への本剤の接種は、3 回接種後約 10 年まで安全性に大きな懸念はなかった。

9～14 歳の日本人男性（066 試験）及び 16～26 歳の日本人男性における試験（064 試験）の結果から、9～14 歳の 2 回接種（0, 6）は 16～26 歳の 3 回接種（0, 2, 6）より GMT が高く、非劣性の位置関係にあった。また、海外第Ⅲ相試験（010 試験）において本剤の 9～14 歳の非日本人男性における 2 回接種（0, 12）は、9～14 歳の非日本人男性の 2 回接種（0, 6）及び 16～26 歳の女性の 3 回接種（0, 2, 6）より抗体価が数値的に高い傾向が示された。これらの結果から、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 ヵ月の期間内であれば十分な免疫原性が得られると考えられ、9～14 歳女性の 2 回接種と同様に、2 回目の接種時期を初回接種後 6～12 ヵ月の間と設定した。

安全性の観点では、2 回接種の忍容性は全般的に良好であり、9～14 歳の日本人男性への 2 回接種（0, 6）及び 9～14 歳の非日本人男性への 2 回接種［（0, 6）及び（0, 12）］における本剤の安全性プロファイルはこれまでに確認されている本剤の女性に対す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、本剤の男性に対する用法及び用量は、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 ヵ月後、3 回目は 6 ヵ月後に同様の用法で接種することが適切であると考えた。また、代替的な接種方法として 9～14 歳では 6～12 ヵ月の間隔で計 2 回の接種とすることも適切であると考えた。

## 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

7.1.1 9歳以上の者に合計3回の接種をする場合、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。

7.1.2 9歳以上15歳未満の者に合計2回の接種をする場合、13ヵ月後までに接種することが望ましい。なお、本剤の2回目の接種を初回接種から6ヵ月以上間隔を置いて実施できない場合、2回目の接種は初回接種から少なくとも5ヵ月以上間隔を置いて実施すること。

2回目の接種が初回接種から5ヵ月後未満であった場合、3回目の接種を実施すること。この場合、3回目の接種は2回目の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）の番号は電子添文の項番号に対応

7.1 接種間隔

7.1.1 9歳以上の女性における3回接種

本剤1回0.5mLを、初回接種、2ヵ月後、6ヵ月後の計3回、筋肉内に注射する接種スケジュールにて実施された、後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（001試験）をはじめとする複数の臨床試験において、本剤の有効性、免疫原性及び安全性が確認された。接種スケジュールに関して、2回目接種は初回接種の2ヵ月後、3回目接種は6ヵ月後と規定されているものの、臨床試験では免疫原性は、2回目接種が初回接種の2ヵ月後±1ヵ月の範囲（初回接種の1ヵ月後から3ヵ月後まで）、及び3回目接種が初回接種の6ヵ月後±1ヵ月の範囲（初回接種の5ヵ月後から7ヵ月後まで）まで許容可能であった。また、2回目接種から3回目接種までの期間に関して、2回目接種から3回目接種までの期間が長くなるにつれて、Month 7のHPV抗体価は概して増加したものの、本剤の各HPV型に対する抗体反応はこれら範囲内の接種スケジュールを用いた場合、本質的な影響を受けなかった。また、001試験では接種間隔を問わず、1年以内に3回の接種を完了した被験者において、本剤の有効性が確認された。

9歳以上の男性における3回接種

064試験において、有効性解析の主要な解析対象集団（PPE集団）に含まれる基準として、1年以内に3回の接種を終了することを規定していることに基づき、女性と同様に男性も1年以内に3回の接種を終了することと設定した。また、接種間隔についても、解析計画に基づき設定した。

7.1.2 9歳以上15歳未満の女性における2回接種

066試験では、9～14歳女性における2回目の接種は初回接種の6ヵ月後と規定されていたが、6ヵ月後±4週の範囲まで許容可能であった。010試験でも同様に、2回目接種は初回接種の6ヵ月後又は12ヵ月後±4週の範囲まで許容可能であった。これらの試験での設定に基づき2回目の接種期間を5ヵ月以上13ヵ月後までと設定した。

尖圭コンジローマを評価項目としたHPVワクチン接種の有効性を評価した結果、2回接種の間隔が4ヵ月以下の場合に3回接種に比較して有効性が低かったとの報告がされており[3)]、海外の添付文書及び世界保健機関（WHO）と同様に、2回接種の間隔が5ヵ月未満の場合は、2回接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて3回目の接種が必要であるとした。

9 歳以上 15 歳未満の男性における 2 回接種
066 試験では、9～14 歳男性における 2 回目の接種は初回接種の 6 ヵ月後と規定されていたが、6 ヵ月後±4 週の範囲まで許容可能であった。010 試験でも同様に、2 回目接種は初回接種の 6 ヵ月後又は 12 ヵ月後±4 週の範囲まで許容可能であった。これらの試験での設定に基づき、女性と同様に男性においても 2 回目の接種期間を 5 ヵ月以上 13 ヵ月後までと設定した。

### 7.2 同時接種

「定期接種実施要領」第 1 総論 18 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ことができること。」に準拠し記載した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

**＜9 歳以上の女性における 3 回接種、子宮頸癌及びその前駆病変／外陰上皮内腫瘍／膣上皮内腫瘍／尖圭コンジローマ（女性）の予防＞**

◎：評価資料　―：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 |
|---|---|---|---|---|---|
| 後期第Ⅱ相（001）試験（海外） | 16～26 歳女性<br>1,242 例<br>9 価 HPV ワクチン<br>・低用量：315 例<br>・中用量（本剤）：307 例<br>・高用量：310 例<br>ガーダシル：310 例 | ― | ◎ | ◎ | 若年女性（16～26 歳）を対象に 9 価 HPV ワクチンを接種した際の用量反応、忍容性、免疫原性及び有効性を検討する無作為化、二重盲検、ガーダシル対照、国際共同試験 |
| 第Ⅲ相（001）試験（海外／国内） | 16～26 歳女性<br>14,204 例（後期第Ⅱ相試験で本剤又はガーダシルに割り付けた被験者を含む）<br>本剤：7,099 例<br>ガーダシル：7,105 例<br>（うち日本人：254 例<br>本剤：127 例<br>ガーダシル：127 例） | ◎ | ◎ | ◎ | 後期第Ⅱ相＜用量反応サブスタディ＞：若年女性（16～26 歳）における用量反応性及び忍容性試験<br>第Ⅲ相＜有効性・免疫原性サブスタディ＞：若年女性（16～26 歳）における忍容性、免疫原性及び有効性試験 |
| 第Ⅲ相（008）試験（国内） | 9～15 歳女性<br>100 例 | ― | ◎ | ◎ | 9～15 歳の日本人女性を対象に本剤を接種した際の安全性、忍容性及び免疫原性を検討する非盲検試験 |

| Phase | 対象 | 有効性 | 安全性 | 免疫原性 | 試験デザインの概要 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相<br>（002）<br>試験<br>（海外） | 9～15 歳男女<br>16～26 歳女性<br><br>3,074 例<br>9～15 歳女性<br>・ロット 1：648 例<br>・ロット 2：643 例<br>・ロット 3：644 例<br>9～15 歳男性：669 例<br>16～26 歳女性：470 例 | — | ◎ | ◎ | 思春期前及び思春期の男女（9～15 歳）、並びに若年女性（16～26 歳）を対象に本剤を接種した際の免疫原性、忍容性及び製造ロット間の一致性を検討する多施設、国際共同試験 |
| 第Ⅲ相<br>（005）<br>試験<br>（海外） | 11～15 歳男女<br><br>1,241 例<br>同時接種群<br>・女性：311 例・男性：310 例<br>非同時接種群<br>・女性：310 例・男性：310 例 | — | ◎ | ◎ | 思春期前及び思春期の男女（11～15 歳）を対象に本剤を 4 価髄膜炎菌ワクチン及び破傷風・ジフテリア・百日せきに対する三種混合ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び忍容性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検、比較試験 |
| 第Ⅲ相<br>（006）<br>試験<br>（海外） | 12～26 歳女性<br><br>924 例<br>本剤<br>・12～15 歳：122 例<br>・16～26 歳：496 例<br>プラセボ<br>・12～15 歳：60 例<br>・16～26 歳：246 例 | — | ◎ | ◎ | 過去にガーダシルの接種を受けた 12～26 歳の女性を対象に本剤を接種した際の安全性／忍容性及び免疫原性を検討する無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同試験 |
| 第Ⅲ相<br>（007）<br>試験<br>（海外） | 11～15 歳男女<br><br>1,054 例<br>同時接種群<br>・女性：264 例・男性：262 例<br>非同時接種群<br>・女性：264 例・男性：264 例 | — | ◎ | ◎ | 思春期前及び思春期の男女（11～15 歳）を対象に本剤を破傷風・ジフテリア・百日せき・ポリオに対する四種混合ワクチンと同時接種した際の免疫原性及び忍容性を検討する多施設共同、無作為化、非盲検比較試験 |
| 第Ⅲ相<br>（009）<br>試験<br>（海外） | 9～15 歳女性<br><br>600 例<br>本剤：300 例<br>ガーダシル：300 例 | — | ◎ | ◎ | 思春期前及び思春期（9～15 歳）の女性を対象に本剤を接種した際の免疫原性及び忍容性を検討する無作為化、二重盲検、ガーダシル対照、国際共同試験 |

＜9 歳以上 15 歳未満の女性における 2 回接種＞

◎：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 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相（066†）試験（国内） | 9～14 歳女性［2 回接種（0，6）］：105 例 | ― | ◎ | ◎ | 9～14 歳男女における本剤 2 回接種及び 9～15 歳男性における本剤 3 回接種の免疫原性及び安全性評価、非盲検、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（010）試験（海外） | 9～14 歳女性［2 回接種（0，6）］：301 例<br>9～14 歳男性［2 回接種（0，6）］：301 例<br>9～14 歳男女［2 回接種（0，12）］：301 例<br>9～14 歳女性［3 回接種（0，2，6）］：301 例<br>16～26 歳女性［3 回接種（0，2，6）］：314 例 | ― | ◎ | ◎ | 16～26 歳女性と比較した 9～14 歳男女における本剤 2 回接種の免疫原性及び安全性評価、非盲検、多施設共同試験 |
| 後期第Ⅱ／Ⅲ相（001）試験（海外／国内） | パート B（含：パート A の本剤又はガーダシルへの割付け例）<br>16～26 歳女性・本剤群：7,106 例<br>（内、日本人症例数：127 例）<br>16～26 歳女性・ガーダシル群：7,109 例<br>（内、日本人症例数：127 例） | ○ | ○ | ○ | 16～26 歳女性における 9 価 HPV ワクチン 3 回接種の免疫原性、有効性及び忍容性評価、無作為化、二重盲検、ガーダシル対照国際共同試験<br>パート A：16～26 歳女性における用量反応性及び忍容性試験<br>パート B：16～26 歳女性における忍容性、免疫原性及び有効性試験 |

† 本一変申請に用いたデータカットオフ日（2022 年 1 月 14 日）までのデータ

**＜9 歳以上の男性における 3 回接種及び 9 歳以上 15 歳未満の男性における 2 回接種、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 |
|---|---|---|---|---|---|
| 第Ⅲ相（064）試験（国内） | 16～26 歳男性：1,059 例<br>本剤：529 例<br>プラセボ：530 例 | ◎ | ◎ | ◎ | 16～26 歳男性における本剤 3 回接種の有効性、免疫原性及び安全性評価、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（066†）試験（国内） | 9～15 歳男性［3 回接種（0，2，6）］：105 例<br>9～14 歳男性［2 回接種（0，6）］：104 例<br>9～14 歳女性［2 回接種（0，6）］：105 例 | ― | ◎ | ◎ | 9～15 歳男性における本剤 3 回接種並びに 9～14 歳男女における本剤 2 回接種の免疫原性及び安全性評価、非盲検、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（010†）試験（海外） | 9～14 歳女性［2 回接種（0，6）］：301 例<br>9～14 歳男性［2 回接種（0，6）］：301 例<br>9～14 歳男女［2 回接種（0，12）］：301 例<br>9～14 歳女性［3 回接種（0，2，6）］：301 例<br>16～26 歳女性［3 回接種（0，2，6）］：314 例 | ― | ◎ | ◎ | 16～26 歳女性と比較した 9～14 歳男女における本剤 2 回接種の免疫原性及び安全性評価、非盲検、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（003）試験（海外） | 16～26 歳男女：2,520 例<br>異性愛男性（Heterosexual men/males：HM）：1,106 例<br>男性と性交渉を行う男性（Men/males who have sex with men/males：MSM）：313 例<br>女性：1,101 例 | ― | ○ | ○ | 16～26 歳男性（HM 及び MSM）並びに 16～26 歳女性における本剤 3 回接種の免疫原性及び安全性評価、非盲検、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（020）試験（海外） | 16～26 歳男性：500 例<br>本剤：249 例<br>ガーダシル：251 例 | ― | ○ | ○ | 16～26 歳男性における本剤 3 回接種の免疫原性及び安全性評価、無作為化、二重盲検、ガーダシル対照、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（002†）試験（海外） | 9～15 歳女性：1,935 例<br>9～15 歳男性：669 例<br>16～26 歳女性：470 例 | ― | ○ | ○ | 9～15 歳男女及び 16～26 歳女性における本剤 3 回接種の免疫原性、忍容性及び製造ロット間の一貫性の検討、無作為化、二重盲検、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相（002-20）試験（海外） | 9～15 歳女性：971 例<br>9～15 歳男性：301 例 | ○ | ○ | ○ | 9～15 歳男女における本剤 3 回接種後の長期の有効性、免疫原性及び安全性評価試験 |

| Phase | 対象 | 有効性 | 安全性 | 免疫原性 | 試験デザインの概要 |
|---|---|---|---|---|---|
| 後期第Ⅱ／Ⅲ相（001†）試験<br>パートA（海外）<br>パートB（海外／国内） | パートA<br>16～26歳女性1,242例<br>9価HPVワクチン<br>・低用量：315例<br>・中用量（本剤）：307例<br>・高用量：310例<br>ガーダシル：310例<br>パートB<br>16～26歳女性<br>14,215例（含：パートAの本剤又はガーダシルへの割付け例）<br>本剤：7,106例（うち日本人：127例）<br>ガーダシル：7,109例（うち日本人：127例） | ○ | ○ | ○ | 16～26歳女性における9価HPVワクチン3回接種の免疫原性、有効性及び忍容性評価、無作為化、二重盲検、ガーダシル対照、国際共同試験<br>パートA：<br>16～26歳女性における用量反応性及び忍容性試験<br>パートB：<br>16～26歳女性における忍容性、免疫原性及び有効性試験 |
| 第Ⅲ相<br>V501-122‡<br>（国内） | 16～26歳男性1,124例<br>ガーダシル：562例<br>プラセボ：562例 | ○ | ○ | ○ | 16～26歳男性におけるガーダシル3回接種の有効性、免疫原性及び安全性評価、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験 |
| 第Ⅲ相<br>V501-020‡<br>（海外） | 16～26歳男性4,065例<br>ガーダシル：2,032例<br>プラセボ：2,033例 | ○ | ○ | ○ | 16～26歳男性におけるガーダシル3回接種の有効性、免疫原性及び安全性評価、無作為化、二重盲検、プラセボ対照、多施設共同試験 |

† 001試験及び002試験の結果は初回承認申請資料に、001試験、010試験及び066試験［データカットオフ日（2022年1月14日）まで］の結果は一変承認申請資料（9歳以上15歳未満の女性における2回接種）に含まれている。

‡ V501-122試験及びV501-020試験の結果はガーダシルの一変承認申請資料に含まれている。

### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (3) 用量反応探索試験

該当資料なし

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

**①国際共同試験＜001 試験　用量反応サブスタディ＞[4)]**

目的：（1）16～26 歳の女性に 9 価 HPV ワクチンを接種したときの忍容性を評価する。
（2）有効性の評価に用いる 9 価 HPV ワクチンの用量を評価する。

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>後期第Ⅱ相無作為化二重盲検ガーダシル対照用量反応試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>16～26 歳の健康な女性 1,242 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td>・組入れ登録時点で 16～26 歳の健康な女性<br>・パパニコローテスト（Papanicolau test：Pap テスト）を一度も受けたことがない、又は Pap テストの結果が正常のみであること<br>・組入れ登録時点までの性交渉相手（男性又は女性）が 1～4 名であること。またこれまでの性交渉相手（男性又は女性）が 0 名の場合、18 歳以上であり、試験開始 3～6 ヵ月以内に性活動を行う予定であること</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>各用量の 9 価 HPV ワクチン製剤又はガーダシル（対照）を 0、2、6 ヵ月時に計 3 回筋肉内に接種し、7 ヵ月まで追跡した。<br><br>各ワクチン製剤の組成<br><table><tr><td rowspan="2"></td><td colspan="9">0.5 mL 中の各 HPV L1 VLP 含量（μg）</td><td rowspan="2">AAHS（μg）†</td></tr><tr><td>6 型</td><td>11 型</td><td>16 型</td><td>18 型</td><td>31 型</td><td>33 型</td><td>45 型</td><td>52 型</td><td>58 型</td></tr><tr><td>低用量</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>500</td></tr><tr><td>中用量（本剤）</td><td>30</td><td>40</td><td>60</td><td>40</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>20</td><td>500</td></tr><tr><td>高用量</td><td>30</td><td>40</td><td>80</td><td>55</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td><td>30</td><td>500</td></tr><tr><td>ガーダシル（対照）</td><td>20</td><td>40</td><td>40</td><td>20</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>0</td><td>225</td></tr></table>† アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（Amorphous aluminium hydroxyphosphate sulfate）（アルミニウムとして）<br><br>低用量群：315 例<br>中用量群（本剤）：307 例<br>高用量群：310 例<br>ガーダシル群：310 例</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>・3 回目接種後 4 週時の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する GMT<br>・16～26 歳の女性に各用量の製剤を接種した時の有害事象</td></tr>
</table>

結果

免疫原性：

HPV 6、11、16 及び 18 型の免疫原性に関して、中用量 9 価 HPV ワクチン（本剤）のガーダシルに対する GMT 比（95%CI）は HPV6 型で 1.24（1.03, 1.50）、11 型で 0.83（0.71, 0.98）、16 型で 1.25（1.02, 1.53）及び 18 型で 1.24（1.02, 1.50）といずれも 95% CI の下限値が事前に定義した非劣性の基準である 0.5 より大きかったことから、中用量の 9 価 HPV ワクチン（本剤）の 4 価 HPV 型の免疫原性はガーダシルに対して非劣性であることが検証され、中用量の 9 価 HPV ワクチン製剤（本剤）の主要仮説が達成された。

**本剤群及びガーダシル群における**
**7 ヵ月時の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する血清抗体価***

| 測定法（cLIA 法） | 9 価 HPV ワクチン | | | | | | ガーダシル（N = 310） | | 中用量 9 価 HPV ワクチン（本剤）のガーダシルに対する GMT 比 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 低用量（N = 312） | | **中用量（本剤）（N = 307）** | | 高用量（N = 310） | | | | | |
| | n | GMT（mMU/mL） | **n** | **GMT（mMU/mL）** | n | GMT（mMU/mL） | n | GMT（mMU/mL） | **GMT 比（95.06% CI）** | **非劣性‡に対する p 値** |
| HPV 6 型抗体 | 200 | 598.3 | **186** | **673.1** | 207 | 689.0 | 196 | 542.1 | **1.24 (1.03, 1.50)** | **<0.001** |
| HPV 11 型抗体 | 200 | 571.3 | **186** | **549.6** | 207 | 564.7 | 196 | 660.6 | **0.83 (0.71, 0.98)** | **<0.001** |
| HPV 16 型抗体 | 198 | 1,874.6 | **205** | **2,310.9** | 194 | 2,422.4 | 201 | 1,847.9 | **1.25 (1.02, 1.53)** | **<0.001** |
| HPV 18 型抗体 | 218 | 603.8 | **229** | **785.2** | 233 | 788.8 | 223 | 635.5 | **1.24 (1.02, 1.50)** | **<0.001** |

* 本解析は PPI 集団で行われた。
‡ 非劣性の基準は、GMT 比の CI の下限値が 0.5 を下回らないことと定義した。
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

結果

安全性：

各治験薬接種後 1～15 日目に認められた有害事象の発現率は、本剤の低用量群で 92.6%（287/310 例）、中用量（本剤）群で 92.4%（280/303 例）、高用量群で 92.8%（283/305 例）及びガーダシル群で 90.3%（278/308 例）であり、接種群間の有害事象発現率はおおむね同様であった。また、有害事象により中止した被験者は、低用量群で 2 例及び中用量（本剤）群で 1 例認められたが、副反応により中止した被験者は、低用量群の 1 例のみであった。重篤な有害事象は、低用量群で 2 例、中用量（本剤）群で 2 例、及びガーダシル群で 1 例認められたが、治験担当医師により本剤との因果関係が否定された。また、死亡例も認められなかった。

**ワクチン接種後 1～15 日間に報告された有害事象**

| | 9 価 HPV ワクチン | | | | | | ガーダシル | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 低用量 | | 中用量（本剤） | | 高用量 | | | |
| | n | (%) | n | (%) | n | (%) | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 310 | | 303 | | 305 | | 308 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 287 | (92.6) | 280 | (92.4) | 283 | (92.8) | 278 | (90.3) |
| 注射部位の有害事象 | 273 | (88.1) | 270 | (89.1) | 279 | (91.5) | 258 | (83.8) |
| 注射部位以外の有害事象 | 166 | (53.5) | 171 | (56.4) | 156 | (51.1) | 163 | (52.9) |
| 副反応†の発現 | 279 | (90.0) | 275 | (90.8) | 283 | (92.8) | 268 | (87.0) |
| 注射部位の副反応 | 273 | (88.1) | 270 | (89.1) | 279 | (91.5) | 258 | (83.8) |
| 注射部位以外の副反応 | 104 | (33.5) | 93 | (30.7) | 91 | (29.8) | 90 | (29.2) |
| 重篤な有害事象の発現 | 2 | (0.6) | 2 | (0.7) | 0 | (0.0) | 1 | (0.3) |
| 重篤な副反応の発現 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‡ | 2 | (0.6) | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
‡ 治験薬接種の中止

4) 社内資料：国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験［001 試験］（2020 年 7 月 21 日承認、CTD2.7.6.2）

**②国際共同試験＜001 試験　有効性・免疫原性サブスタディ＞[4)]**

目的：（1）本剤の忍容性の評価

（2）本剤がガーダシルと比較して HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した CIN 2/3、AIS、浸潤性子宮頸癌、VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腟癌の複合発生率を低下させることの検証

（3）本剤により誘導される HPV 6、11、16 及び 18 型に対する GMT についてガーダシルとの比較で非劣性を検証

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | 第Ⅲ相無作為化二重盲検ガーダシル対照国際共同試験 |
| 対象 | 16～26 歳の健康な女性　14,215 例<br>＜被験者の内訳＞<br>本剤群：7,106 例、ガーダシル群：7,109 例<br>日本人女性 254 例（本剤群：127 例、ガーダシル群：127 例）を含む |
| 主な登録基準 | 用量反応サブスタディと同様 |
| 試験方法 | 本剤又はガーダシルを 0、2、6 ヵ月時に計 3 回筋肉内接種し、少なくとも 42 ヵ月まで追跡した。 |
| 評価項目 | <u>有効性：</u><br>＜主要評価項目＞<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した CIN 2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腟癌の複合発生率<br><br>解析計画：有効性の主要仮説に関する統計的な成功の基準は、ワクチン予防効果の CI の下限が 25%を超えることである。有意水準は片側 2.5%とする。ワクチン予防効果の定義は以下である。<br>予防効果 = （1-（本剤群のイベント発生例数／本剤群の観察人年）／（ガーダシル群のイベント発生例数／ガーダシル群の観察人年））×100（%）<br><br>＜主な副次評価項目＞<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した少なくとも 6 ヵ月（各来院の許容範囲はそれぞれ±1 ヵ月以内）以上離れて採取された連続する 2 つ以上の検体における持続感染の複合発生率<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した子宮頸部、外陰及び腟の疾患の複合発生率<br><br>＜主な探索的評価項目＞<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した少なくとも 12 ヵ月（各来院の許容範囲はそれぞれ±1 ヵ月以内）以上離れて採取された連続する 2 つ以上の検体における持続感染の発生率<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した子宮頸部生検及び子宮頸部根治治療の発生率<br>• HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した Pap テスト異常の発生率［ASC-US（高リスク型 HPV に対して陽性）以上］ |

| | |
|---|---|
| 評価項目 | 免疫原性：<br>＜主要評価項目＞<br>3 回目接種後 4 週時の HPV 6、11、16 及び 18 型に対する GMT<br><br>解析計画：HPV 6、11、16 及び 18 型の GMT における非劣性の基準は GMT 比（本剤／ガーダシル）95%CI の下限値が>0.67 であると定義された。<br><br>＜主な副次評価項目＞<br>• HPV 6、11、16 及び 18 型それぞれの 3 回目接種後 4 週時の抗体陽転率<br>• HPV 31、33、45、52 及び 58 型それぞれの 3 回目接種後 4 週時の抗体陽転率<br>• 3 回目接種後 4 週時の HPV 31、33、45、52 及び 58 型の血清 GMT<br><br>抗体陽転とは、ワクチン 3 回目接種後 4 週時までに血清抗体価が陰性から陽性に変化することと定義する。cLIA 血清抗体価が型ごとの抗体価のカットオフ値以上であることを陽性と定義する。<br><br>安全性：<br>• 体温上昇、注射部位の有害事象、注射部位以外の有害事象（ワクチン日誌による調査）<br>• 重篤な有害事象<br>• 妊娠関連事象及び授乳関連事象　等 |
| 解析対象 | 有効性：<br>有効性の主解析は、PPE 集団で行った。有効性の評価は 7 ヵ月時の来院の後から実施された。本試験のフォローアップ期間の中央値は 3 回接種後 43 ヵ月、最大値は 3 回接種後 67 ヵ月であった。<br><br>PPE 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要な逸脱がなく、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<br><br>免疫原性：<br>免疫原性の主解析は、PPI 集団で行った。<br><br>PPI 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要な逸脱がなく、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<br><br>安全性：<br>安全性の要約には、治験ワクチンを 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：<br>＜主要・副次・探索的評価項目＞（PPE 解析）<br>• 主要評価項目である全集団における HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した CIN 2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は膣癌の複合発生率に対する本剤の予防効果は 96.7%（95% CI: 80.9, 99.8）であった。<br>• 副次評価項目である HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した 6 ヵ月以上にわたる持続感染に対する予防効果は 96.0%（95%CI: 94.4, 97.2）、グレード 1 以上の子宮頸部、外陰及び膣の病変に対する予防効果は 97.1%（95%CI: 91.8, 99.2）であった。 |

結果

- HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した主な評価項目は、以下の通りであった。

**HPV 31、33、45、52 及び 58 型に対する予防効果[注 1)]**
**（001 試験：全集団、PPE 解析）**

| 評価項目 | 本剤 | | | ガーダシル | | | 予防効果（%）（95%CI） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | |
| HPV 31、33、45、52 及び 58 型関連 | | | | | | | |
| CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、又は尖圭コンジローマ | 6,016 | 3 | 19,002.1 | 6,017 | 103 | 18,886.8 | 97.1 (91.8, 99.2) |
| CIN 2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腟癌 | 6,016 | 1 | 19,005.1 | 6,017 | 30 | 18,976.6 | 96.7 (80.9, 99.8) |
| CIN 2/3 又は AIS | 5,948 | 1 | 17,407.0 | 5,943 | 27 | 17,427.2 | 96.3 (79.5, 99.8) |
| CIN2 | 5,948 | 1 | 17,407.0 | 5,943 | 23 | 17,430.9 | 95.6 (76.3, 99.8) |
| CIN3 | 5,948 | 0 | 17,407.0 | 5,943 | 5 | 17,438.1 | 100.0 (-0.2, 100.0) |
| CIN 1 | 5,948 | 1 | 17,407.0 | 5,943 | 69 | 17,390.6 | 98.6 (92.4, 99.9) |
| VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3 又は尖圭コンジローマ | 6,009 | 1 | 18,975.6 | 6,012 | 16 | 18,972.6 | 93.8 (61.5, 99.7) |
| VIN 2/3‡又は VaIN 2/3 | 6,009 | 0 | 18,976.0 | 6,012 | 3 | 18,988.0 | 100.0 (-71.5,100.0) |
| 持続感染（6 ヵ月以上） | 5,939 | 35 | 16,561.4 | 5,953 | 810 | 15,451.6 | 96.0 (94.4, 97.2) |
| 持続感染（12 ヵ月以上） | 5,939 | 21 | 16,580.5 | 5,953 | 544 | 15,761.9 | 96.3 (94.4, 97.7) |
| Pap テスト異常［ASC-US（高リスク型 HPV に対して陽性）以上］ | 5,881 | 35 | 16,423.2 | 5,882 | 462 | 15,999.7 | 92.6 (89.7, 94.8) |
| 子宮頸部生検実施 | 6,012 | 6 | 17,983.9 | 6,014 | 208 | 17,766.2 | 97.2 (93.9, 98.8) |
| 子宮頸部根治治療実施§ | 6,012 | 4 | 17,977.8 | 6,014 | 32 | 17,979.2 | 87.5 (65.7, 96.0) |

注 1）予防効果＝（1-（本剤群のイベント発生例数／本剤群の観察人年）／（ガーダシル群のイベント発生例数／ガーダシル群の観察人年））×100（%）
‡ VIN2/3 の発生はなかった。
§ LEEP 又は円錐切除

- 日本人集団における HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した CIN2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 2/3、VaIN 2/3、外陰癌又は腟癌の複合発生例数は、本剤群：0/115 例、ガーダシル群：0/117 例であった。
- 日本人集団における HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した 6 ヵ月以上の持続感染の発生例数は、本剤群：2/112 例、ガーダシル群：18/117 例［予防効果 89.2%（95%CI: 55.2, 98.2）］、12 ヵ月以上の持続感染の発生例数は、本剤群：2/112 例、ガーダシル群：14/117 例［予防効果 85.9%（95%CI: 45.7, 97.7）］であった。

結果

- 日本人集団における HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連したグレード 1 以上の子宮頸部、外陰及び腟の病変の発生例数は、本剤群 : 0/115 例（観察人年 : 376.6）、ガーダシル群 : 2/117 例（観察人年 : 384.6）（いずれも低グレード§）であった。
  § CIN 1、尖圭コンジローマ、VIN 1、VaIN 1

注：本剤の効能又は効果は下記の通りである。
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

＜その他の評価項目 : 4 価 HPV 型（HPV 6、11、16 及び 18 型）に関連した有効性＞（PPE 解析）

- 全集団における HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 1/2/3 及び VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌、尖圭コンジローマ又は持続感染の発生率は本剤群及びガーダシル群共に低かった。

**HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した生殖器疾患又は持続感染の発生率[注 2)]**
**（全集団成績）**

| 評価項目 | 本剤 | | | | ガーダシル | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率 | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率 |
| 001 試験：全集団 | | | | | | | | |
| CIN 1/2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌、又は尖圭コンジローマ | 5,883 | 6 | 18,582.5 | 0.0 | 5,898 | 7 | 18,631.7 | 0.0 |
| 持続感染（6 ヵ月以上） | 5,812 | 59 | 16,187.1 | 0.4 | 5,830 | 80 | 16,151.4 | 0.5 |

注 2）100 人年あたりの発生率を示す。

- 日本人集団における HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、子宮頸癌、VIN 1/2/3 及び VaIN 1/2/3、外陰癌、腟癌、尖圭コンジローマの発生例数は本剤群 : 0/114 例、ガーダシル群 : 0/116 例、持続感染の発生例数（6 ヵ月以上）は、本剤群 : 2/111 例、ガーダシル群 : 0/116 例であった。

注：本剤の効能又は効果は下記の通りである。
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

結果

免疫原性：

＜主要評価項目＞（PPI 解析）

- 本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の HPV 6、11、16 及び 18 型の各 GMT はガーダシルに対して非劣性であった。
- 日本人集団においても同様の結果であった。
- HPV6、11、16 及び 18 型の GMT は本剤とガーダシルで少なくとも 42 ヵ月、同程度であった。

**各 HPV 型（HPV 6、11、16 及び 18 型）の GMT の比較（Month 7）**
**本剤群とガーダシル群の比較（全集団及び日本人集団成績）***

| 測定法（cLIA） | 本剤 | | ガーダシル | | GMT 比（95% CI）† |
|---|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（mMU/mL） | n | GMT（mMU/mL） | |
| 001 試験：全集団 | | | | | |
| | N = 6,792 | | N = 6,795 | | |
| HPV 6 型抗体 | 3,993 | 893.1 | 3,975 | 875.2 | 1.02（0.99, 1.06） |
| HPV 11 型抗体 | 3,995 | 666.3 | 3,982 | 830.0 | 0.80（0.77, 0.83） |
| HPV 16 型抗体 | 4,032 | 3,131.1 | 4,062 | 3,156.6 | 0.99（0.96, 1.03） |
| HPV 18 型抗体 | 4,539 | 804.6 | 4,541 | 678.7 | 1.19（1.14, 1.23） |
| 001 試験：日本人集団 | | | | | |
| | N = 127 | | N = 127 | | |
| HPV 6 型抗体 | 93 | 839.7 | 100 | 621.2 | 1.35（1.04, 1.75） |
| HPV 11 型抗体 | 93 | 611.1 | 100 | 607.3 | 1.01（0.80, 1.27） |
| HPV 16 型抗体 | 96 | 2,672.7 | 103 | 2,223.4 | 1.20（0.96, 1.51） |
| HPV 18 型抗体 | 99 | 688.7 | 109 | 471.9 | 1.46（1.11, 1.93） |

* 本解析は PPI 集団で行われた。

† 全集団では非劣性の基準は GMT 比の 95%CI の下限値が>0.67 であると定義し、4 価すべてに対して非劣性が示された。日本人集団に対する統計的検定は定義されていなかった。

N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数

n：当該解析に寄与した被験者数

＜副次評価項目＞（PPI 解析）

- 本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の各 HPV 型の GMT は全集団と日本人集団で同程度であった。また、本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の各 HPV 型の抗体陽転率[注 3)]は全集団において 99.6%～100%の範囲であり、日本人集団ではすべての HPV 型について 100%であった。

注 3）抗体陽転率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

結果

各 HPV 型の GMT（001 試験）*

| | 全集団（N = 6,792） | | 日本人集団（N = 127） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（95%CI）<br>mMU/mL | n | GMT（95%CI）<br>mMU/mL |
| HPV 6 型抗体 | 3,993 | 893.1<br>（871.7, 915.1） | 93 | 839.7<br>（696.3, 1,012.7） |
| HPV 11 型抗体 | 3,995 | 666.3<br>（649.6, 683.4） | 93 | 611.1<br>（516.4, 723.3） |
| HPV 16 型抗体 | 4,032 | 3,131.1<br>（3,057.1, 3,206.9） | 96 | 2,672.7<br>（2,269.6, 3,147.3） |
| HPV 18 型抗体 | 4,539 | 804.6<br>（782.7, 827.1） | 99 | 688.7<br>（563.3, 842.0） |
| HPV 31 型抗体 | 4,466 | 658.4<br>（636.7, 680.9） | 104 | 672.3<br>（552.4, 818.2） |
| HPV 33 型抗体 | 4,702 | 415.9<br>（405.6, 426.4） | 109 | 398.3<br>（344.8, 460.2） |
| HPV 45 型抗体 | 4,792 | 252.8<br>（246.2, 259.6） | 111 | 258.5<br>（224.8, 297.3） |
| HPV 52 型抗体 | 4,455 | 379.7<br>（371.6, 388.0） | 98 | 306.3<br>（267.5, 350.7） |
| HPV 58 型抗体 | 4,486 | 482.5<br>（469.9, 495.3） | 95 | 459.6<br>（399.9, 528.3） |

* 本解析は PPI 集団で行われた。
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に使用した被験者数
HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の血清抗体価のカットオフ値はそれぞれ、30、16、20、24、10、8、8、8 及び 8mMU/mL とした。

安全性：

注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 7,071 例中 6,414 例（90.7%）に認められ、主なものは疼痛 6,356 例（89.9%）、腫脹 2,830 例（40.0%）、紅斑 2,407 例（34.0%）、そう痒感 388 例（5.5%）、内出血 137 例（1.9%）、腫瘤 90 例（1.3%）、出血 69 例（1.0%）であった。また、ガーダシル接種後 5 日間に 7,078 例中 6,012 例（84.9%）に認められ、主なものは疼痛 5,910 例（83.5%）、腫脹 2,035 例（28.8%）、紅斑 1,810 例（25.6%）、そう痒感 282 例（4.0%）、内出血 134 例（1.9%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 7,071 例中 2,090 例（29.6%）に認められ、主なものは頭痛 1,033 例（14.6%）、発熱 357 例（5.0%）、悪心 312 例（4.4%）、浮動性めまい 211 例（3.0%）、疲労 166 例（2.3%）、下痢 87 例（1.2%）、口腔咽頭痛 73 例（1.0%）、筋肉痛 69 例（1.0%）であった。
日本人においては、注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 127 例中 104 例（81.9%）に認められ、主なものは疼痛 104 例（81.9%）、腫脹 57 例（44.9%）、紅斑 51 例（40.2%）、そう痒感 12 例（9.4%）、出血 5 例（3.9%）、腫瘤 4 例（3.1%）、熱感 2 例（1.6%）、知覚消失 2 例（1.6%）であった。また、ガーダシル接種後 5 日間に 127 例中 101 例（79.5%）に認められ、主なものは疼痛 100 例（78.7%）、腫脹 53 例（41.7%）、紅斑 48 例（37.8%）、そう痒感 14 例（11.0%）、熱感 4 例（3.1%）、不快感 3 例（2.4%）、内出血 2 例（1.6%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 127 例中 15 例（11.8%）に認められ、主なものは頭痛 5 例（3.9%）、発熱 4 例（3.1%）、悪心 3 例（2.4%）であった。

結果

**全集団及び日本人集団における有害事象の要約**
**（各治験薬接種後 1～15 日目）**
**（001 試験：有効性サブスタディ）**

| | 全集団 | | | | 日本人集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 | | ガーダシル | | 本剤 | | ガーダシル | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 追跡を行った被験者数 | 7,071 | | 7,078 | | 127 | | 127 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 6,641 | (93.9) | 6,420 | (90.7) | 108 | (85.0) | 103 | (81.1) |
| 注射部位の有害事象 | 6,427 | (90.9) | 6,024 | (85.1) | 104 | (81.9) | 101 | (79.5) |
| 注射部位以外の有害事象 | 3,953 | (55.9) | 3,886 | (54.9) | 41 | (32.3) | 38 | (29.9) |
| 副反応*の発現 | 6,521 | (92.2) | 6,201 | (87.6) | 106 | (83.5) | 102 | (80.3) |
| 注射部位の副反応 | 6,426 | (90.9) | 6,024 | (85.1) | 104 | (81.9) | 101 | (79.5) |
| 注射部位以外の副反応 | 2,090 | (29.6) | 1,928 | (27.3) | 15 | (11.8) | 8 | (6.3) |
| 重篤な有害事象の発現 | 25 | (0.4) | 18 | (0.2) | 1 | (0.8) | 2 | (1.6) |
| 重篤な副反応の発現 | 2 | (0.0) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡† | 1 | (0.0) | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‡ | 7 | (0.1) | 3 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 5 | (0.1) | 3 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

* Determined by the investigator to be related to the vaccine.
† 本剤群（自殺既遂）及びガーダシル群（偶発的死亡）のいずれにおいても因果関係は否定された。
‡ Study medication withdrawn.

**全集団及び日本人集団における有害事象の要約**
**（各治験薬接種後 1 日目～試験終了まで†）**
**（001 試験：有効性サブスタディ）**

| | 全集団 | | | | 日本人集団 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 本剤 | | ガーダシル | | 本剤 | | ガーダシル | |
| | n | % | n | % | n | % | n | % |
| 追跡を行った被験者数 | 7,071 | | 7,078 | | 127 | | 127 | |
| 重篤な有害事象の発現 | 233 | (3.3) | 184 | (2.6) | 10 | (7.9) | 11 | (8.7) |
| 重篤な副反応*の発現 | 4 | (0.1) | 3 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡§ | 6 | (0.1) | 5 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‖ | 8 | (0.1) | 5 | (0.1) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 5 | (0.1) | 3 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 3 | (0.0) | 2 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な副反応による中止 | 1 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† 試験終了（カットオフ日）：2014 年 3 月 10 日
* Determined by the investigator to be related to the vaccine.
§ 全集団の死亡は本剤群で 6 例（自殺既遂、交通事故、血液量減少性ショック・敗血症性ショック、突然死、急性リンパ球性白血病・白血病脳浸潤、急性前骨髄球性白血病各 1 例）、ガーダシル群では 5 例（脊髄損傷、偶発的死亡、頸椎部脊髄損傷、脳出血、胃腺癌各 1 例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
|| Study medication withdrawn.

4) 社内資料：国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験［001 試験］（2020 年 7 月 21 日承認、CTD2.7.6.2）

＜免疫反応の持続性＞

16～26 歳の女性では、少なくとも 5 年の抗体反応の持続性が示された[5)]。3 回接種後 5 年の HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗体陽性率[注)]は 78～100%の範囲であった。試験終了まで各 HPV 型に対する抗体反応に関係なくすべての被接種者において有効性は持続した（最大 3 回接種後 67 ヵ月まで、中央値 43 ヵ月）。

注）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。

5) Guevara A, et al. Vaccine. 2017; 35 (37): 5050-5057.

**③海外第Ⅲ相試験（021 試験）**

**予防効果の持続性**

16～26 歳の女性（1,782 例）を対象とした 001 試験のフォローアップ試験では、PPE 集団において、3 回接種後 7.6 年（中央値 4.4 年）までワクチンに含まれる HPV 型に関連する CIN2/3 の発生は認められなかった。

**④海外第Ⅲ相試験（002 試験）[6)]**

9～26 歳の女性 2,405 例（9～15 歳の女性：1,935 例、16～26 歳の女性：470 例）及び 9～15 歳の男性 669 例を対象とした試験を行った。

**免疫原性**

事前に規定した期間内に本剤接種を 3 回とも受け、6 ヵ月時と 7 ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であり、さらに 16～26 歳の女性については初回接種前から 3 回目接種の 1 ヵ月後（7 ヵ月時）にわたり PCR 陰性の状態を維持した被験者（PPI）集団を対象として、免疫原性を評価した。

9～15 歳の女性（648 例）、9～15 歳の男性（669 例）及び 16～26 歳の女性（470 例）を対象として本剤の HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗体反応を評価した。本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の各 HPV 型の抗体陽転率[注)]は 9～15 歳の女性及び男性では 99.8～100%の範囲で 16～26 歳では 99.5～100%の範囲であり、すべての型で、9～15 歳の女性又は男性の GMT が 16～26 歳の女性の GMT を上回った。

注）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。

6) Van Damme P, et al. Pediatrics. 2015; 136(1): e28-39.

**⑤国内第Ⅲ相試験（008 試験）[7)]**

9～15 歳の日本人女性 100 例を対象とした非無作為化、非盲検単群試験を行った。

**(1) 免疫原性**

事前に規定した期間内に本剤接種を 3 回とも受け、6 ヵ月時と 7 ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であった被験者（PPI）集団を対象として、免疫原性を評価した。

9～15 歳の日本人女性 100 例を対象として本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗体反応を評価し、001 試験の日本人集団における本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の抗体反応と比較した。9～15 歳の日本人女性の GMT は、すべての型で 16～26 歳の日本人女

性（001 試験）の GMT を上回った。また、本剤 3 回目接種 1 ヵ月後の抗体陽転率[注)] はすべての型で 100%であった。

注）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。

**(2) 免疫反応の持続性**

9～15 歳の日本人女性における免疫反応は本剤初回接種後 30 ヵ月まで認められている。

**(3) 安全性**

注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 100 例中 95 例（95.0%）に認められ、主なものは疼痛 93 例（93.0%）、腫脹 42 例（42.0%）、紅斑 33 例（33.0%）、そう痒感 4 例（4.0%）、出血 3 例（3.0%）、熱感 3 例（3.0%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 100 例中 14 例（14.0%）に認められ、主なものは発熱 3 例（3.0%）、頭痛 2 例（2.0%）、悪心 2 例（2.0%）、感覚鈍麻 2 例（2.0%）、腹痛 2 例（2.0%）であった。

7) Iwata S, et al. Jpn J Infect Dis. 2017; 70(4): 368-373.

**⑥海外第Ⅲ相試験（002-20 試験）**

**(1) 予防効果の持続性** [8)]

9～15 歳の女性（872 例）及び 9～15 歳の男性（261 例）を対象とした 002 試験のフォローアップ試験では、PPE 集団において、3 回接種後 11.0 年（中央値 10.0 年）まで女性ではワクチンに含まれる HPV 型に関連する子宮頸癌、CIN2/3、AIS、VIN2/3、VaIN2/3 及び尖圭コンジローマの発生は認められず、男性ではワクチンに含まれる HPV 型に関連する PIN、陰茎／会陰／肛門周囲癌及び尖圭コンジローマの発生は認められなかった。

8) Restrepo J, et al. Pediatrics.2023; 152(4): e2022060993.

**(2) 免疫反応の持続性**

9～15 歳の女性及び 9～15 歳の男性では、10 年の抗体反応の持続性が示された。3 回接種後 10 年の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗体陽性率[注)] は 81～98%の範囲であった。

注）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。

**⑦海外第Ⅲ相試験（006 試験）** [9)]

過去にガーダシルを接種した 12～26 歳の女性 924 例（本剤群：618 例、ガーダシル群：306 例）を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験を行った。ガーダシルの最終接種から本剤の初回接種までの間隔は約 12～36 ヵ月であった。

**免疫原性**

事前に規定した期間内に本剤接種を 3 回とも受け、6 ヵ月時と 7 ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者（Modified PPI）集団を対象として、免疫原性を評価した。本剤を接種された解析対象集団の 3 回目接種 1 ヵ月後の HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対する抗体陽性率[注)] は 98.3～100%の範囲であった。

注）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。

9) Garland SM, et al. Vaccine. 2015; 33(48): 6855-6864.

**⑧国内第Ⅲ相試験＜064 試験＞[10)]**

目的：（1）HPV 6、11、16 又は 18 型に関連した肛門性器部の持続感染、並びに HPV 31、33、45、52、又は 58 型に関連した肛門性器部の持続感染の複合発生率をそれぞれ低下させることの検証
（2）本剤により誘導される抗体反応の評価
（3）本剤の安全性及び忍容性の評価

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | 第Ⅲ相無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間試験 |
| 対象 | 16～26 歳の日本人男性　1,059 例<br>＜被験者の内訳＞<br>本剤群：529 例、プラセボ群：530 例 |
| 主な登録基準 | ・同意取得時の年齢が、16 歳以上 26 歳以下の日本人男性<br>・感染によるものではなく、性交渉時の男性生殖器に付着したウイルス DNA が検出されることを防ぐために、治験検体の採取を含む規定来院の来院前 48 時間は、性活動（膣又は肛門への陰茎挿入及び性器と性器の接触などを含む）を控えることに同意した者<br>a）HM 被験者：女性とのみ性交渉を行う異性愛の男性で、組入れ時点で過去の性交渉の女性パートナーが通算 1～5 人である者<br>b）MSM 被験者：被験者自身が男性と性交渉を行う男性であることを認め、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、組入れ時点で過去の性交渉の男性及び女性パートナーの総数が 0～5 人である者　等 |
| 試験方法 | 本剤又はプラセボ（生理食塩液）を 0、2、6 ヵ月時に計 3 回接種<br>064 試験はベース試験及び延長試験からなり、今回の承認事項一部変更承認申請時点では進行中である。ベース試験はイベント数により終了を決定する試験であり、有効性の主要評価項目及び副次評価項目のイベント数がそれぞれ 17 件以上認められた時点で有効性の主要解析を行った。 |
| 評価項目 | <u>(1) 有効性</u>：<br>＜主要評価項目＞<br>・2 回以上の連続した来院の検体における HPV 6、11、16 又は 18 型に関連する 6 ヵ月以上の肛門性器部の持続感染<br><br>＜副次評価項目＞<br>・2 回以上の連続した来院の検体における HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連する 6 ヵ月以上の肛門性器部の持続感染<br><br>有効性の主要及び副次評価項目に関し、HPV 6、11、16 又は 18 型並びに HPV 31、33、45、52 又は 58 型に関連した肛門性器部の持続感染は、以下のいずれかが発現した場合と定義した。<br>・6 ヵ月以上離れて（持続感染としてカウントする被験者の検体採取の最短間隔は 4 ヵ月とする）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 ヵ月以内）の肛門性器部のスワブ若しくは生検検体において、該当する各 HPV 型の 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となった |

| | |
|---|---|
| 評価項目 | 又は<br>・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 で該当する各 HPV 型が検出され、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 陽性となった<br><br>解析計画：ワクチン有効率（VE）が 0%を超えるという仮説について、Chan and Bohidar（1998）による二項分布に基づく正確法を用いて VE の 95%信頼区間及び仮説検定の p 値を計算した。有効性の主要及び副次仮説の検定に対する全体の有意水準が片側 0.025 を超えないよう固定順序法を用いて第一種の過誤の確率を制御した（主要仮説及び副次仮説：有意水準 α = 0.025）。有効性の主要仮説が検証された場合のみ、有効性の副次仮説を検定することとした。有効性の主要及び副次仮説に関する統計学的な成功基準は、両側 95% CI の下限が 0%を上回ることとした。<br><br>＜主な探索的評価項目＞<br>・HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 又は 58 型に関連する肛門性器部の持続感染<br>・HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 又は 58 型に関連する尖圭コンジローマ、グレード 1 以上の PIN（PIN1/2/3）又は陰茎、肛門周囲、会陰の癌<br><br>**(2) 免疫原性**<br>＜副次評価項目＞<br>・最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の cLIA に基づく各血清抗体価<br>・最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の cLIA に基づく各抗体陽転反応<br><br>解析計画：<br>GMT の推定：抗 HPV 抗体価を自然対数変換し、平均値及び 95%CI を t 分布を用いて計算し、逆変換して GMT 及び 95%CI を接種群ごとに算出した。<br>抗体陽転率の推定：最終接種 1 ヵ月後（Month 7）に評価可能な血清抗体価の結果が閾値以上となった被験者の割合を計算し、抗体陽転率の点推定値及び 95%CI を接種群ごとに算出した。<br><br>**(3) 安全性**<br>・各接種 1 日目から 5 日目までの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）、体温の上昇<br>・各接種 1 日目から 15 日目までの注射部位以外の有害事象<br>・3 回目接種後 6 ヵ月目までの重篤な有害事象<br>・治験期間中の死亡及び重篤な副作用 |

| | |
|---|---|
| 解析対象 | **(1) 有効性**<br>有効性の主解析は、PPE 集団で行った。有効性の評価は Month 7 の来院の後から実施された。<br><br>PPE 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、PCR 結果の欠測がなく、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 陰性を示した被験者<br><br>**(2) 免疫原性**<br>免疫原性の主解析は、PPI 集団で行った。<br><br>PPI 集団 : 事前に規定した期間内に本剤接種を 3 回とも受け、Month 6 と Month 7 の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であり、初回接種前から Month 7 にわたり PCR 陰性の状態を維持した被験者<br><br>**(3) 安全性**<br>All Participants as Treated（APaT）集団を対象とした。<br><br>APaT 集団 : 治験薬接種を 1 回以上受け、治験中の安全性データが得られたすべての被験者 |
| 結果 | **(1) 有効性（PPE 解析）**<br>＜主要・副次・探索的評価項目＞<br>・主要評価項目である HPV 6、11、16 及び 18 型に関連した肛門性器部の持続感染（6 ヵ月以上）に対する本剤の予防効果は 89.3%（95% CI: 55.4, 98.2、p<0.001）であった。<br>・副次評価項目である HPV 31、33、45、52 及び 58 型に関連した肛門性器部の持続感染（6 ヵ月以上）に対する本剤の予防効果は 63.5%（95% CI: 2.7, 86.0、p = 0.023）であった。<br>・探索的評価項目である HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に関連した肛門性器部の持続感染（6 ヵ月以上）に対する本剤の予防効果は 74.3%（95% CI: 44.5, 89.3）であった。また、尖圭コンジローマ、PIN1/2/3 又は陰茎、肛門周囲、会陰の癌に対する本剤の予防効果は 83.6%（95% CI:-22.2, 99.3）で、発生例数は尖圭コンジローマが本剤群で 1 例、プラセボ群で 6 例、PIN1/2/3 がプラセボ群で 1 例であった。<br>・各 HPV 型に関連した主な評価項目は、以下の通りであった。 |

結果

**各 HPV 型に関連した肛門性器部の持続感染及び性器周辺部病変に対する予防効果[注1)]（064 試験、PPE 解析）**

| 評価項目 | 本剤（N = 529） | | | | プラセボ（N = 530） | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率[注2)] | 被験者数 | 発生例数 | 観察人年 | 発生率[注2)] | 予防効果（%）（95% CI） |
| HPV 6、11、16及び18型に関連した6ヵ月の持続感染 | 496 | 2 | 840.1 | 0.2 | 483 | 18 | 811.2 | 2.2 | 89.3（55.4, 98.2） |
| HPV 31、33、45、52及び58型に関連した6ヵ月の持続感染 | 505 | 6 | 848.3 | 0.7 | 493 | 16 | 825.4 | 1.9 | 63.5（2.7, 86.0） |
| HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に関連した6ヵ月の持続感染 | 505 | 8 | 846.3 | 0.9 | 494 | 30 | 815.9 | 3.7 | 74.3（44.5, 89.3） |
| HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に関連した12ヵ月の持続感染 | 505 | 3 | 852.4 | 0.4 | 494 | 20 | 822.5 | 2.4 | 85.5（54.6, 96.3） |
| HPV 6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に関連した尖圭コンジローマ、PIN1/2/3又は陰茎、肛門周囲、会陰の癌 | 505 | 1 | 856.0 | 0.1 | 494 | 6 | 841.1 | 0.7 | 83.6（-22.2, 99.3） |

注 1）予防効果=（1-（本剤群のイベント発生数／本剤群の観察人年）／（プラセボ群のイベント発生数／プラセボ群の観察人年））×100（%）
注 2）100 人年あたりの発生率を示す。
N：各接種群に無作為に割り付けられ、少なくとも 1 回治験薬の接種を受けた被験者数

注：本剤の効能又は効果は下記の通りである。
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

結果

**(2) 免疫原性**

＜副次評価項目＞

最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の各 HPV 型（6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型）の GMT は、本剤群では 326.6～3491.6 mMU/mL であり、各 HPV 型に対する高い免疫応答が誘導された。プラセボ群では、各 HPV 型の GMT は定量下限と同程度又は定量下限未満であった。

**Month 7 における各 HPV 型に対する抗体反応（cLIA による GMT）**
**16～26 歳男性（064 試験）**

| 測定法（cLIA） | 本剤（N = 529） | | プラセボ（N = 530） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） |
| HPV 6 型抗体 | 399 | 927.3（850.2, 1,011.3） | 367 | 21.1（<20, 22.5） |
| HPV 11 型抗体 | 399 | 716.5（654.4, 784.5） | 367 | <16（<16, <16） |
| HPV 16 型抗体 | 449 | 3,491.6（3,196.5, 3,814.0） | 446 | <20（<20, <20） |
| HPV 18 型抗体 | 417 | 998.0（904.3, 1,101.4） | 411 | 45.5（43.4, 47.7） |
| HPV 31 型抗体 | 435 | 832.1（753.3, 919.2） | 429 | 15.4（14.3, 16.5） |
| HPV 33 型抗体 | 451 | 489.8（448.6, 534.7） | 442 | 12.7（11.9, 13.4） |
| HPV 45 型抗体 | 439 | 326.6（293.7, 363.2） | 434 | 8.5（<8, 9.0） |
| HPV 52 型抗体 | 437 | 390.5（356.3, 428.0） | 433 | 10.1（9.5, 10.8） |
| HPV 58 型抗体 | 456 | 588.3（537.7, 643.6） | 458 | <8（<8, <8） |

本解析は PPI 集団で行われた。
N：少なくとも 1 回治験薬の接種を受けた被験者数
n：当解析に寄与した被験者数

結果

最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の各 HPV 型（6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型）に対する血清抗体陽転率注) は、本剤群では 98.9%～99.8%、プラセボ群では 1.5%～11.1%であった。

注）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。

**Month 7 における各 HPV 型に対する抗体陽転率**
**16～26 歳男性（064 試験）**

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

本解析は PPI 集団で行われた。
cLIA による抗体価のカットオフ値（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 31mMU/mL）以上の抗体価が得られた被験者の割合を示す。
N：少なくとも 1 回治験薬の接種を受けた被験者数
n：当該解析に寄与した被験者数
m：抗体陽転を示した被験者数

結果

(3) 安全性

注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 529 例中 370 例（69.9%）に認められ、主なものは疼痛 357 例（67.5%）、腫脹 117 例（22.1%）、紅斑 103 例（19.5%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 529 例中 58 例（11.0%）に認められ、主なものは発熱 22 例（4.2%）、頭痛 16 例（3.0%）であった。

有害事象の要約（Day 1 からデータカットオフ日）
16～26 歳男性（064 試験）

| | n | (%) |
|---|---|---|
| 追跡を行った被験者数 | 529 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 389 | (73.5) |
| 注射部位の有害事象 | 373 | (70.5) |
| 注射部位以外の有害事象 | 111 | (21.0) |
| 有害事象の発現なし | 140 | (26.5) |
| 副反応†の発現 | 382 | (72.2) |
| 注射部位の副反応 | 373 | (70.5) |
| 注射部位以外の副反応 | 58 | (11.0) |
| 重篤な有害事象の発現 | 7 | (1.3) |
| 重篤な副反応の発現 | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止 | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) |
| 重篤な副反応による中止 | 0 | (0.0) |

本解析は APaT 集団で行われた。
† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
中止：治験薬接種の中止

10) 社内資料：国内第Ⅲ相試験［064 試験］

**⑨国内第Ⅲ相試験＜066 試験＞**[11)]

目的：9～15 歳の日本人男女を対象として、本剤の免疫原性及び安全性を評価

| | |
|---|---|
| 試験デザイン | 第Ⅲ相多施設共同並行群間非盲検試験 |
| 対象 | 9～15 歳の日本人男女<br>＜被験者の内訳＞<br>9～15 歳男性（3 回接種）：105 例、9～14 歳女性（2 回接種）：105 例、9～14 歳男性（2 回接種）：104 例 |
| 主な登録基準 | ・文書同意取得時点の年齢が以下に該当する、健康な日本人の男性又は女性<br>・3 回接種男性：9 歳以上 15 歳以下<br>・2 回接種女性及び 2 回接種男性：9 歳以上 14 歳以下<br>・ワクチン日誌の内容について読解能力と記入能力を有する親／法定代理人（代諾者）がいること<br>・性交渉の経験がなく、試験期間中（Day 1～Month 7）に性交渉を行う予定でないこと　等 |
| 試験方法 | 接種期（第Ⅰ期）に本剤を筋肉内に 2 回接種（0, 6 ヵ月）又は 3 回接種（0, 2, 6 ヵ月）し、延長期（第Ⅱ期）の最終接種 24 ヵ月後（Month 30）まで追跡する。 |
| 評価項目 | **(1) 免疫原性**<br>＜主要評価項目＞<br>・本剤を 3 回接種及び 2 回接種した後、最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の HPV 型（6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型）に対する抗体陽転反応<br>抗体陽転反応は、Day 1 の血清抗体が陰性で、最終接種 1 ヵ月後（Month 7）に血清抗体が陽性になった場合とした。<br>解析計画：抗体陽転率の推定では、最終接種 1 ヵ月後に抗体陽転した被験者の割合を計算し、抗体陽転率の点推定値を接種群ごとに計算した。対応する 95%CI の計算には、Clopper and Pearson（1934）による二項分布に基づく正確法を用いた。<br>＜副次評価項目＞<br>・本剤を 3 回接種及び 2 回接種した後、最終接種 1 ヵ月後（Month 7）の抗 HPV（6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型）抗体の cLIA に基づく GMT<br>解析計画：GMT の推定は、抗 HPV 抗体価を自然対数変換し、平均及び t 分布に基づく 95%CI を計算し、逆変換して GMT 及び 95%CI を接種群ごとに算出した。<br>＜探索的評価項目＞<br>・免疫反応の持続性を評価するための最終接種 12 ヵ月後（Month 18）及び最終接種 24 ヵ月後（Month 30）の cLIA に基づく各 HPV 型に対する GMT 及び血清抗体陽性率<br>cLIA による抗体価のカットオフ値（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型に対して、それぞれ 50、29、41、59、29、22、15、20 及び 15 mMU/mL）以上の抗体価が得られた場合を抗体陽性と定義し、各 HPV 型の抗体価が陽性の被験者の割合を抗体陽性率とした。<br>**(2) 安全性**<br>・各接種 1 日目から 5 日目までの事前に規定した注射部位の有害事象、体温の上昇<br>・各接種 1 日目から 15 日目までの注射部位以外の有害事象、重篤な有害事象及び重篤な副作用<br>・治験期間中の重篤な有害事象及び重篤な副作用 |

**解析対象**

**(1) 免疫原性**

免疫原性の主解析は、PPI 集団で行った。

PPI 集団：事前に規定した期間内に本剤接種を 3 回又は 2 回とも受け、6 ヵ月時と 7 ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であった被験者

**(2) 安全性**

APaT 集団を対象とした。

APaT 集団：治験薬接種を 1 回以上受け、治験中の安全性データが得られたすべての被験者

**結果**

**(1) 免疫原性**

＜主要評価項目＞

9～15 歳男性の 3 回接種、9～14 歳女性の 2 回接種及び 9～14 歳男性の 2 回接種のいずれにおいても、本剤最終接種 1 ヵ月後の抗体陽転率注) はすべての型で 100%であった。

注）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。

**Month 7 における各 HPV 型に対する抗体陽転率**
**9～15 歳男性の 3 回接種（066 試験）**

| 測定法（cLIA） | 評価時点 | 9～15 歳男性の 3 回接種（N = 104） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | m | 抗体陽転率 | (95% CI) |
| HPV 6 型抗体 | Day 1 | 90 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 90 | 90 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 11 型抗体 | Day 1 | 90 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 90 | 90 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 16 型抗体 | Day 1 | 98 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 98 | 98 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 18 型抗体 | Day 1 | 94 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.8) |
| | Month 7 | 94 | 94 | 100.0 | (96.2, 100.0) |
| HPV 31 型抗体 | Day 1 | 90 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 90 | 90 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 33 型抗体 | Day 1 | 85 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.2) |
| | Month 7 | 85 | 85 | 100.0 | (95.8, 100.0) |
| HPV 45 型抗体 | Day 1 | 94 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.8) |
| | Month 7 | 94 | 94 | 100.0 | (96.2, 100.0) |
| HPV 52 型抗体 | Day 1 | 97 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 97 | 97 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 58 型抗体 | Day 1 | 101 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.6) |
| | Month 7 | 101 | 101 | 100.0 | (96.4, 100.0) |

本解析は PPI 集団で行われた。
HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の血清抗体価のカットオフ値はそれぞれ、65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL とした。
抗体陽転率=100×（m/n）
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当解析に寄与した被験者数
m：抗体陽転を示した被験者数

結果

Month 7 における各 HPV 型に対する抗体陽転率
9～14 歳女性の 2 回接種（066 試験）

| 測定法（cLIA） | 評価時点 | 9～14 歳女性の 2 回接種（N = 104） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | m | 抗体陽転率 | (95% CI) |
| HPV 6 型抗体 | Day 1 | 93 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.9) |
| | Month 7 | 93 | 93 | 100.0 | (96.1, 100.0) |
| HPV 11 型抗体 | Day 1 | 93 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.9) |
| | Month 7 | 93 | 93 | 100.0 | (96.1, 100.0) |
| HPV 16 型抗体 | Day 1 | 97 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 97 | 97 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 18 型抗体 | Day 1 | 83 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.3) |
| | Month 7 | 83 | 83 | 100.0 | (95.7, 100.0) |
| HPV 31 型抗体 | Day 1 | 90 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 90 | 90 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 33 型抗体 | Day 1 | 96 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.8) |
| | Month 7 | 96 | 96 | 100.0 | (96.2, 100.0) |
| HPV 45 型抗体 | Day 1 | 99 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 99 | 99 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 52 型抗体 | Day 1 | 97 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 97 | 97 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 58 型抗体 | Day 1 | 99 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 99 | 99 | 100.0 | (96.3, 100.0) |

本解析は PPI 集団で行われた。
HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の血清抗体価のカットオフ値はそれぞれ、50、29、41、59、29、22、15、20 及び 15 mMU/mL とした。
抗体陽転率=100×（m/n）
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当解析に寄与した被験者数
m：抗体陽転を示した被験者数

Month 7 における各 HPV 型に対する抗体陽転率
9～14 歳男性の 2 回接種（066 試験）

| 測定法（cLIA） | 評価時点 | 9～14 歳男性の 2 回接種（N = 104） | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | n | m | 抗体陽転率 | (95% CI) |
| HPV 6 型抗体 | Day 1 | 91 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 91 | 91 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 11 型抗体 | Day 1 | 91 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 91 | 91 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 16 型抗体 | Day 1 | 98 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.7) |
| | Month 7 | 98 | 98 | 100.0 | (96.3, 100.0) |
| HPV 18 型抗体 | Day 1 | 92 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.9) |
| | Month 7 | 92 | 92 | 100.0 | (96.1, 100.0) |
| HPV 31 型抗体 | Day 1 | 93 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.9) |
| | Month 7 | 93 | 93 | 100.0 | (96.1, 100.0) |
| HPV 33 型抗体 | Day 1 | 90 | 0 | 0.0 | (0.0, 4.0) |
| | Month 7 | 90 | 90 | 100.0 | (96.0, 100.0) |
| HPV 45 型抗体 | Day 1 | 95 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.8) |
| | Month 7 | 95 | 95 | 100.0 | (96.2, 100.0) |
| HPV 52 型抗体 | Day 1 | 96 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.8) |
| | Month 7 | 96 | 96 | 100.0 | (96.2, 100.0) |
| HPV 58 型抗体 | Day 1 | 100 | 0 | 0.0 | (0.0, 3.6) |
| | Month 7 | 100 | 100 | 100.0 | (96.4, 100.0) |

本解析は PPI 集団で行われた。
HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の血清抗体価のカットオフ値はそれぞれ、65、37、79、85、46、26、21、30 及び 31 mMU/mL とした。
抗体陽転率=100×（m/n）
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当解析に寄与した被験者数
m：抗体陽転を示した被験者数

結果

＜試験間の結果の比較と解析＞

（男性3回接種）9～15歳の日本人男性において本剤3回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し、064試験の本剤群における3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～15歳の日本人男性のGMTは、すべての型で16～26歳の日本人男性（064試験）のGMTを上回った。

**各HPV型に対する抗体反応（cLIAによるGMT）の比較（最終接種1ヵ月後）（066試験及び064試験日本人集団）**

| 測定法（cLIA） | 9～15歳男性の3回接種（N = 104） | | 16～26歳男性の3回接種（N = 529） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | GMT比（97.5% CI）† | p値† |
| HPV 6型抗体 | 90 | 1,759.8（1,469.4, 2,107.6） | 399 | 927.3（851.1, 1,010.2） | 1.90（1.51, 2.38） | <0.001 |
| HPV 11型抗体 | 90 | 1341.8（1,113.7, 1,616.7） | 399 | 716.5（655.8, 782.8） | 1.87（1.48, 2.37） | <0.001 |
| HPV 16型抗体 | 98 | 7,020.8（5,837.6, 8,443.9） | 449 | 3491.6（3,203.2, 3,806.1） | 2.01（1.59, 2.54） | <0.001 |
| HPV 18型抗体 | 94 | 2,629.6（2,140.7, 3,230.1） | 417 | 998.0（905.1, 1,100.4） | 2.63（2.03, 3.42） | <0.001 |
| HPV 31型抗体 | 90 | 2,095.0（1,689.5, 2,597.8） | 435 | 832.1（754.6, 917.7） | 2.52（1.92, 3.30） | <0.001 |
| HPV 33型抗体 | 85 | 894.9（734.6, 1,090.3） | 451 | 489.8（449.5, 533.6） | 1.83（1.43, 2.34） | <0.001 |
| HPV 45型抗体 | 94 | 848.9（679.3, 1,060.8） | 439 | 326.6（294.6, 362.0） | 2.60（1.96, 3.44） | <0.001 |
| HPV 52型抗体 | 97 | 925.3（764.3, 1,120.3） | 437 | 390.5（356.9, 427.3） | 2.37（1.86, 3.02） | <0.001 |
| HPV 58型抗体 | 101 | 1,401.7（1,161.8, 1,691.2） | 456 | 588.3（538.5, 642.6） | 2.38（1.88, 3.02） | <0.001 |

本解析はPPI集団で行われた。

† 年齢層を含む分散分析モデルを使用した対数変換されたデータに基づく分析。非劣性の基準はGMT比97.5%CIの下限を>0.5とした。

N：少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n：当解析に寄与した被験者数

結果

（女性2回接種）9～14歳の日本人女性において本剤2回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し、001試験の日本人集団における本剤3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～14歳の日本人女性のGMTは、すべての型で16～26歳の日本人女性（001試験）のGMTを上回った。

**各HPV型に対する抗体反応（cLIAによるGMT）の比較（最終接種1ヵ月後）（066試験及び001試験日本人集団）**

| 測定法（cLIA） | 9～14歳女性の2回接種（N = 104） | | 16～26歳女性の3回接種（N = 127） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | GMT比（95% CI）† | p値† |
| HPV 6型抗体 | 93 | 2,343.2（2,027.6, 2,707.8） | 93 | 839.7（726.6, 970.4） | 2.79（2.27, 3.42） | <0.001 |
| HPV 11型抗体 | 93 | 1,508.5（1,316.1, 1,729.0） | 93 | 611.1（533.2, 700.5） | 2.47（2.04, 2.99） | <0.001 |
| HPV 16型抗体 | 97 | 9,800.0（8,475.5, 11,331.5） | 96 | 2,672.7（2,309.7, 3,092.7） | 3.67（2.98, 4.51） | <0.001 |
| HPV 18型抗体 | 83 | 2,999.8（2,483.5, 3,623.5） | 99 | 688.7（579.3, 818.8） | 4.36（3.37, 5.63） | <0.001 |
| HPV 31型抗体 | 90 | 1,838.7（1,563.0, 2,163.0） | 104 | 672.3（578.0, 782.0） | 2.73（2.19, 3.41） | <0.001 |
| HPV 33型抗体 | 96 | 1,283.1（1,119.8, 1,470.2） | 109 | 398.3（350.6, 452.6） | 3.22（2.67, 3.88） | <0.001 |
| HPV 45型抗体 | 99 | 599.6（509.3, 705.8） | 111 | 258.5（221.6, 301.6） | 2.32（1.85, 2.90） | <0.001 |
| HPV 52型抗体 | 97 | 582.7（506.4, 670.5） | 98 | 306.3（266.4, 352.2） | 1.90（1.56, 2.32） | <0.001 |
| HPV 58型抗体 | 99 | 1,379.8（1,211.5, 1,571.4） | 95 | 459.6（402.5, 524.9） | 3.00（2.49, 3.62） | <0.001 |

本解析はPPI集団で行われた。

† 年齢層を含む分散分析モデルを使用した対数変換されたデータに基づく分析。非劣性の基準はGMT比95%CIの下限を>0.5とした。

N：少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n：当解析に寄与した被験者数

結果

（男性2回接種）9～14歳の日本人男性において本剤2回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し、064試験の本剤群における3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～14歳の日本人男性のGMTは、すべての型で16～26歳の日本人男性（064試験）のGMTを上回った。

**各HPV型に対する抗体反応（cLIAによるGMT）の比較（最終接種1ヵ月後）（066試験及び064試験日本人集団）**

| 測定法（cLIA） | 9～14歳男性の2回接種（N = 104） | | 16～26歳男性の3回接種（N = 529） | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | n | GMT（mMU/mL）（95% CI） | GMT比（97.5% CI）† | p値† |
| HPV 6型抗体 | 91 | 2,417.0（2,023.7, 2,886.9） | 399 | 927.3（851.9, 1,009.4） | 2.61（2.08, 3.27） | <0.001 |
| HPV 11型抗体 | 91 | 1,510.1（1,259.2, 1,811.0） | 399 | 716.5（657.0, 781.5） | 2.11（1.67, 2.65） | <0.001 |
| HPV 16型抗体 | 98 | 9,808.5（8,172.6, 11,771.8） | 449 | 3,491.6（3,206.3, 3,802.3） | 2.81（2.23, 3.54） | <0.001 |
| HPV 18型抗体 | 92 | 2,464.6（2,014.1, 3,015.8） | 417 | 998.0（907.7, 1,097.2） | 2.47（1.91, 3.19） | <0.001 |
| HPV 31型抗体 | 93 | 1,908.5（1,551.8, 2,347.3） | 435 | 832.1（756.2, 915.7） | 2.29（1.77, 2.98） | <0.001 |
| HPV 33型抗体 | 90 | 1,272.1（1,051.4, 1,539.0） | 451 | 489.8（449.8, 533.3） | 2.60（2.05, 3.30） | <0.001 |
| HPV 45型抗体 | 95 | 508.4（408.8, 632.2） | 439 | 326.6（295.1, 361.4） | 1.56（1.18, 2.05） | <0.001 |
| HPV 52型抗体 | 96 | 587.4（486.4, 709.2） | 437 | 390.5（357.5, 426.6） | 1.50（1.19, 1.91） | <0.001 |
| HPV 58型抗体 | 100 | 1,350.6（1,121.6, 1,626.3） | 456 | 588.3（539.3, 641.7） | 2.30（1.82, 2.90） | <0.001 |

本解析はPPI集団で行われた。

† 年齢層を含む分散分析モデルを使用した対数変換されたデータに基づく分析。非劣性の基準はGMT比97.5%CIの下限を>0.5とした。

N：少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n：当解析に寄与した被験者数

結果

(2) 安全性

（女性）

9～14 歳女性の 2 回接種において、注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 104 例中 92 例（88.5%）に認められ、主なものは疼痛 91 例（87.5%）、腫脹 29 例（27.9%）、紅斑 20 例（19.2%）、そう痒感 18 例（17.3%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 104 例中 16 例（15.4%）に認められ、主なものは発熱 7 例（6.7%）、頭痛 3 例（2.9%）であった。

**有害事象の要約（Day 1 から試験終了）**
**9～14 歳女性の 2 回接種（066 試験）**

| | 9～14 歳女性の 2 回接種 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 104 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 94 | (90.4) |
| 注射部位の有害事象 | 92 | (88.5) |
| 注射部位以外の有害事象 | 34 | (32.7) |
| 有害事象の発現なし | 10 | (9.6) |
| 副反応†の発現 | 92 | (88.5) |
| 注射部位の副反応 | 92 | (88.5) |
| 注射部位以外の副反応 | 16 | (15.4) |
| 重篤な有害事象の発現 | 3 | (2.9) |
| 重篤な副反応の発現 | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止 | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) |
| 重篤な副反応による中止 | 0 | (0.0) |

本解析は APaT 集団で行われた。
† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
中止：治験薬接種の中止

（男性）

9～15 歳男性の 3 回接種において、注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 103 例中 87 例（84.5%）に認められ、主なものは疼痛 82 例（79.6%）、腫脹 36 例（35.0%）、紅斑 28 例（27.2%）、そう痒感 8 例（7.8%）、熱感 4 例（3.9%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 103 例中 30 例（29.1%）に認められ、主なものは発熱 13 例（12.6%）、頭痛 8 例（7.8%）、倦怠感 5 例（4.9%）、失神寸前の状態 3 例（2.9%）であった。

9～14 歳男性の 2 回接種において、注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 104 例中 85 例（81.7%）に認められ、主なものは疼痛 78 例（75.0%）、腫脹 29 例（27.9%）、紅斑 20 例（19.2%）、そう痒感 7 例（6.7%）であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 104 例中 21 例（20.2%）に認められ、主なものは発熱 12 例（11.5%）、頭痛 5 例（4.8%）、下痢 3 例（2.9%）であった。

結果

**有害事象の要約（Day 1 から試験終了）**
**9～15 歳男性の 3 回接種及び 9～14 歳男性の 2 回接種（066 試験）**

| | 9～15 歳男性の 3 回接種 | | 9～14 歳男性の 2 回接種 | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 103 | | 104 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 92 | (89.3) | 90 | (86.5) |
| 注射部位の有害事象 | 87 | (84.5) | 85 | (81.7) |
| 注射部位以外の有害事象 | 55 | (53.4) | 43 | (41.3) |
| 有害事象の発現なし | 11 | (10.7) | 14 | (13.5) |
| 副反応†の発現 | 91 | (88.3) | 86 | (82.7) |
| 注射部位の副反応 | 87 | (84.5) | 85 | (81.7) |
| 注射部位以外の副反応 | 30 | (29.1) | 21 | (20.2) |
| 重篤な有害事象の発現 | 0 | (0.0) | 2 | (1.9) |
| 重篤な副反応の発現 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な副反応による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

本解析は APaT 集団で行われた。
† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
中止：治験薬接種の中止

11) 社内資料：国内第Ⅲ相試験［066 試験］

＜免疫反応の持続性＞[11)]

9～15 歳の日本人男性の本剤 3 回接種及び 9～14 歳の日本人男女の本剤 2 回接種における免疫反応は、本剤初回接種後 30 ヵ月まで認められている。

11) 社内資料：国内第Ⅲ相試験［066 試験］

**⑩海外第Ⅲ相試験＜010 試験＞**[12),13)]

目的：若年女性（16～26 歳）と比較した思春期前及び思春期（9～14 歳）の男女における本剤 2 回接種の忍容性及び免疫原性を評価

<table>
<tr><td>試験デザイン</td><td>第Ⅲ相非盲検多施設共同試験</td></tr>
<tr><td>対象</td><td>非日本人の 9～14 歳の男女及び 16～26 歳の女性　1518 例<br>＜被験者の内訳＞<br>9～14 歳女性［2 回接種（0, 6）］：301 例<br>9～14 歳男性［2 回接種（0, 6）］：301 例<br>9～14 歳男女［2 回接種（0, 12）］：301 例（女性：151 例, 男性：150 例）<br>9～14 歳女性［3 回接種（0, 2, 6）］：301 例<br>16～26 歳女性［3 回接種（0, 2, 6）］：314 例</td></tr>
<tr><td>主な登録基準</td><td><u>9～14 歳の男女：</u><br>・組入れ時点で 9 歳以上 15 歳未満の健康な男女<br>・組入れ時点までに性交渉経験がなく、試験期間中（Day 1～Month 7 又は Day 1～Month 13）に性活動を行う予定でないこと　等<br><u>16～26 歳の女性：</u><br>・組入れ時点で 16 歳以上 27 歳未満の健康な女性<br>・パパニコロー（Pap）テストを一度も受けたことがない又は Pap テストの結果が正常のみであること<br>・組入れ時点までの性交渉相手（男性又は女性）が 0～4 名であること<br>・最後の月経期の初日から Day 1 まで男性と性交渉を行っていない又は男性と性交渉を行っていた場合は有効な避妊法を実施していること。また、被験者は、Day 1～Month 7 までの期間は有効な避妊法なしに男性と性交渉を行ってはならないことに同意していること　等</td></tr>
<tr><td>試験方法</td><td>
<table>
<tr><th>接種群</th><th>接種頻度</th><th>接種レジメン</th></tr>
<tr><td>9～14 歳女性 2 回接種</td><td rowspan="3">2 回†</td><td rowspan="2">初回及び 6 ヵ月後</td></tr>
<tr><td>9～14 歳男性 2 回接種</td></tr>
<tr><td>9～14 歳男女 2 回接種</td><td>初回及び 12 ヵ月後</td></tr>
<tr><td>9～14 歳女性 3 回接種</td><td rowspan="2">3 回†</td><td rowspan="2">初回、2 ヵ月後及び 6 ヵ月後</td></tr>
<tr><td>16～26 歳女性 3 回接種</td></tr>
</table>
† 2 回接種［（0, 6）又は（0, 12）］の被験者及び 3 回接種（0, 2, 6）の一部の被験者は、免疫記憶を評価するため、36 ヵ月後に追加（3 回目又は 4 回目）の接種を受けることとした。</td></tr>
<tr><td>評価項目</td><td>(1) 免疫原性<br>＜主要評価項目＞<br>・各 HPV 型に対する血清抗体価の幾何平均（GMT）の非劣性の検証<br><br>解析計画：HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型それぞれの抗体価の GMT の非劣性に関する主要仮説について、有意水準片側 2.5%で、非劣性の片側検定を 9 通り（各 HPV 型で 1 通り）実施して検証した。非劣性の統計的な基準は、各 HPV 型の GMT 比（評価する 2 回接種／16～26 歳女性の 3 回接種）の両側 95%CI の下限が 0.67 を上回ることとした。</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| 評価項目 | ＜副次評価項目＞<br>・各 HPV 型に対する抗体陽転率の非劣性の検証<br><br>解析計画：非劣性の統計的な基準は、各 HPV 型の抗体陽性になった被験者の割合の差［（評価する 2 回接種）-（16～26 歳女性の 3 回接種）］の両側 95%CI の下限が-5%を上回ることとした。<br><br>cLIA による抗体価のカットオフ値（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）以上の抗体価が得られた場合を抗体陽性と定義し、各 HPV 型の抗体価が陽性の被接種者の割合を抗体陽性率とした。また、Day 1 の血清抗体が陰性で、最終接種 1 ヵ月後までに抗体価が陽性に転換した場合を抗体陽転と定義した。<br><br>**(2) 安全性**<br>・試験期間中に生じた死亡<br>・重篤な副作用<br>・妊娠又は授乳期中に観察された重篤な有害事象並びに妊娠中に治験薬に曝露した可能性のある乳幼児における重篤な有害事象<br>・試験期間中の妊娠転帰<br>・Day 1～最終接種後 180 日目に発現した重篤な有害事象 |
| 解析対象 | **(1) 免疫原性**<br>免疫原性の主解析は、PPI 集団で行った。<br><br>PPI 集団：事前に規定した期間内に予定された本剤接種をすべて受け、最終接種と血清学的検査のための来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前に未感染（血清反応陰性）であった被験者<br><br>**(2) 安全性**<br>治験薬接種を 1 回以上受け、追跡調査データが得られたすべての被験者 |
| 結果 | **(1) 免疫原性**<br>本剤を 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）した 9～14 歳の女性及び 9～14 歳の男性、並びに本剤を 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後）した 9～14 歳の男女における最終接種 1 ヵ月後の HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の GMT は、いずれも本剤を 3 回接種した 16～26 歳の女性の GMT に対してすべての HPV 型で非劣性であった。本剤を 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後又は 12 ヵ月後）した 9～14 歳の男女における GMT は下表のとおりであった。 |

結果

各 HPV 型の GMT（最終接種 1 ヵ月後）（010 試験）[注 1)]
2 回接種[注 2)] 及び 3 回接種[注 2)] の比較

| | N | n | GMT（95% CI）<br>mMU/mL<br>［測定法（cLIA）］ |
|---|---|---|---|
| HPV 6 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 258 | 1657.9（1479.6, 1857.6） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 263 | 1557.4（1391.5, 1743.1） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 257 | 2678.8（2390.2, 3002.1） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 238 | 770.9（684.8, 867.9） |
| HPV 11 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 258 | 1388.9（1240.4, 1555.3） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 264 | 1423.9（1273.2, 1592.3） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 257 | 2941.8（2626.6, 3294.9） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 238 | 580.5（516.0, 653.0） |
| HPV 16 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 272 | 8004.9（7160.5, 8948.8） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 273 | 8474.8（7582.4, 9472.3） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 264 | 14329.3（12796.4, 16045.9） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 249 | 3154.0（2807.1, 3543.7） |
| HPV 18 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 272 | 1872.8（1651.6, 2123.6） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 272 | 1860.9（1641.1, 2110.2） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 266 | 2810.4（2474.9, 3191.3） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 267 | 761.5（670.8, 864.5） |
| HPV 31 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 272 | 1436.3（1272.1, 1621.8） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 271 | 1498.2（1326.5, 1692.0） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 268 | 2117.5（1873.7, 2393.1） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 264 | 572.1（505.8, 647.2） |
| HPV 33 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 273 | 1030.0（920.4, 1152.7） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 271 | 1040.0（928.9, 1164.3） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 269 | 2197.5（1961.9, 2461.3） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 279 | 348.1（311.5, 389.1） |
| HPV 45 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 274 | 357.6（313.7, 407.6） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 273 | 352.3（309.0, 401.7） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 268 | 417.7（365.9, 476.9） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 280 | 213.6（187.7, 243.2） |
| HPV 52 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 272 | 581.1（521.9, 647.1） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 273 | 640.4（575.2, 713.0） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 268 | 1123.4（1008.1, 1251.9） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 271 | 364.2（327.0, 405.6） |
| HPV 58 型抗体 | | | |
| 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 270 | 1251.2（1119.6, 1398.4） |
| 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | 301 | 270 | 1325.7（1186.2, 1481.6） |
| 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | 300 | 265 | 2444.6（2185.2, 2734.9） |
| 16～26 歳の女性 3 回接種 | 314 | 261 | 491.1（438.6, 549.8） |

結果

注 1）本解析は PPI 集団で行われた。
注 2）2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）：本剤を初回及び 6 ヵ月後に 2 回接種。2 回接種（初回及び 12 ヵ月後）：本剤を初回及び 12 ヵ月後に 2 回接種。3 回接種：本剤を初回、2 ヵ月後及び 6 ヵ月後に 3 回接種。
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に寄与した被験者数

また、9～14 歳の男女において本剤 2 回目（6 ヵ月後又は 12 ヵ月後）接種 1 ヵ月後の抗体陽転率[注 3)]は 99.3～100%であった。

注 3）抗体陽転率は、各 HPV 型の VLP 特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV 感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各 HPV 型の VLP 特異的抗体は cLIA 法で測定した。

**各 HPV 型に対する抗体陽転率の要約（最終接種 1 ヵ月後）（010 試験）**

| 測定法（cLIA） | 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）（N = 301） | | | 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）（N = 301） | | | 9～14 歳の男女 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後）（N = 300） | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | n | m | 抗体陽転率 (95%CI) | n | m | 抗体陽転率 (95%CI) | n | m | 抗体陽転率 (95%CI) |
| HPV 6 型抗体 | 258 | 257 | 99.6 (97.9, 100) | 264 | 264 | 100 (98.6, 100) | 257 | 257 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 11 型抗体 | 258 | 258 | 100 (98.6, 100) | 265 | 265 | 100 (98.6, 100) | 257 | 257 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 16 型抗体 | 272 | 272 | 100 (98.7, 100) | 274 | 274 | 100 (98.7, 100) | 264 | 264 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 18 型抗体 | 272 | 272 | 100 (98.7, 100) | 273 | 273 | 100 (98.7, 100) | 266 | 266 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 31 型抗体 | 272 | 271 | 99.6 (98.0, 100) | 272 | 272 | 100 (98.7, 100) | 268 | 268 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 33 型抗体 | 273 | 272 | 99.6 (98.0, 100) | 272 | 272 | 100 (98.7, 100) | 269 | 269 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 45 型抗体 | 274 | 272 | 99.3 (97.4, 99.9) | 274 | 272 | 99.3 (97.4, 99.9) | 268 | 268 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 52 型抗体 | 272 | 271 | 99.6 (98.0, 100) | 274 | 274 | 100 (98.7, 100) | 268 | 268 | 100 (98.6, 100) |
| HPV 58 型抗体 | 270 | 270 | 100 (98.6, 100) | 271 | 271 | 100 (98.6, 100) | 265 | 265 | 100 (98.6, 100) |

本解析は PPI 集団で行われた。
cLIA による抗体価のカットオフ値（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 8mMU/mL）以上の抗体価が得られた被験者の割合を示す。
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に寄与した被験者数
m：抗体陽転を示した被験者数

**(2) 免疫反応の持続性**

本剤を 2 回接種（初回及び 6 ヵ月又は 12 ヵ月後）した 9～14 歳の男女において 3 年の抗体反応の持続性が示された。本剤初回接種後 36 ヵ月においても、本剤を 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）した 9～14 歳女性及び 9～14 歳男性における GMT は、いずれも本剤を 3 回接種した 16～26 歳女性の GMT に対して最終接種 1 ヵ月後の時点で非劣性検証に用いた基準を満たした。

結果

各 HPV 型の cLIA による GMT の比較（初回接種後 36 ヵ月時点）（010 試験）
9～14 歳の女性 2 回接種と 16～26 歳の女性 3 回接種との比較

| 測定法（cLIA） | GMT（n） | | GMT 比（95% CI） |
|---|---|---|---|
| | Group A 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）（N = 301） | Group D 16～26 歳の女性 3 回接種（初回、2 ヵ月後及び 6 ヵ月後）（N = 314） | Group A/Group D |
| HPV 6 型抗体 | 209.6（236） | 133.8（214） | 1.57（1.31, 1.88） |
| HPV 11 型抗体 | 133.7（236） | 82.9（214） | 1.61（1.34, 1.95） |
| HPV 16 型抗体 | 673.8（248） | 368.9（222） | 1.83（1.48, 2.26） |
| HPV 18 型抗体 | 158.9（248） | 104.1（239） | 1.53（1.29, 1.80） |
| HPV 31 型抗体 | 127.8（248） | 74.6（235） | 1.71（1.41, 2.08） |
| HPV 33 型抗体 | 106.0（249） | 52.2（246） | 2.03（1.72, 2.40） |
| HPV 45 型抗体 | 30.6（250） | 27.3（248） | 1.12（0.93, 1.35） |
| HPV 52 型抗体 | 66.2（248） | 61.5（239） | 1.08（0.92, 1.27） |
| HPV 58 型抗体 | 125.8（246） | 64.7（231） | 1.94（1.62, 2.33） |

本解析は PPI 集団で行われた。
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に寄与した被験者数

各 HPV 型の cLIA による GMT の比較（初回接種後 36 ヵ月時点）（010 試験）
9～14 歳の男性 2 回接種と 16～26 歳の女性 3 回接種との比較

| 測定法（cLIA） | GMT（n） | | GMT 比（95% CI） |
|---|---|---|---|
| | Group B 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後）（N = 301） | Group D 16～26 歳の女性 3 回接種（初回、2 ヵ月後及び 6 ヵ月後）（N = 314） | Group B/Group D |
| HPV 6 型抗体 | 160.1（254） | 133.8（214） | 1.20（1.00, 1.43） |
| HPV 11 型抗体 | 115.2（255） | 82.9（214） | 1.39（1.16, 1.67） |
| HPV 16 型抗体 | 592.6（263） | 368.9（222） | 1.61（1.30, 1.98） |
| HPV 18 型抗体 | 141.7（262） | 104.1（239） | 1.36（1.16, 1.60） |
| HPV 31 型抗体 | 106.9（261） | 74.6（235） | 1.43（1.18, 1.74） |
| HPV 33 型抗体 | 95.7（261） | 52.2（246） | 1.83（1.56, 2.16） |
| HPV 45 型抗体 | 26.8（263） | 27.3（248） | 0.98（0.82, 1.18） |
| HPV 52 型抗体 | 63.4（263） | 61.5（239） | 1.03（0.88, 1.21） |
| HPV 58 型抗体 | 119.2（261） | 64.7（231） | 1.84（1.54, 2.21） |

本解析は PPI 集団で行われた。
N：少なくとも 1 回本剤の接種を受けた被験者数
n：当該解析に寄与した被験者数

| | |
|---|---|
| 結果 | (3) 安全性<br>本試験では、本項における本剤の他の臨床試験と異なり、ワクチン日誌を用いた安全性の評価はしておらず安全性の収集方法が異なることから、重篤ではない副反応の頻度は他の臨床試験と比較できない。<br>（9～14 歳女性の 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後））<br>注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 294 例中 48 例（16.3%）に認められ、主なものは疼痛 41 例（13.9%）、硬結 5 例（1.7%）、腫脹 3 例（1.0%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 294 例中 16 例（5.4%）に認められ、主なものは浮動性めまい 3 例（1.0%）であった。<br>（9～14 歳男性の 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後））<br>注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 296 例中 24 例（8.1%）に認められ、主なものは疼痛 20 例（6.8%）、腫瘤 4 例（1.4%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 296 例中 12 例（4.1%）に認められ、主なものは頭痛 6 例（2.0%）、四肢痛 3 例（1.0%）であった。<br>（9～14 歳男女の 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後））<br>注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 293 例中 35 例（11.9%）に認められ、主なものは疼痛 30 例（10.2%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 293 例中 12 例（4.1%）に認められ、主なものは頭痛 3 例（1.0%）、浮動性めまい 3 例（1.0%）であった。<br>（16～26 歳女性の 3 回接種）<br>注射部位の副反応は、本剤接種後 5 日間に 313 例中 85 例（27.2%）に認められ、主なものは疼痛 75 例（24.0%）、腫瘤 9 例（2.9%）、腫脹 9 例（2.9%）、浮腫 5 例（1.6%）、内出血 3 例（1.0%）であった。全身性の副反応は、本剤接種後 15 日間に 313 例中 32 例（10.2%）に認められ、主なものは頭痛 10 例（3.2%）、発熱 4 例（1.3%）であった。<br><br>安全性及び忍容性に関して注目すべき最も重要な変数は、重篤な副作用及び中止に至った副作用の発現割合とした。<br>（女性）<br>初回接種日から試験終了時点までに接種中止に至った有害事象は、9～14 歳女性の 2 回接種（0, 12）の蕁麻疹（因果関係あり）が 1 例で、発現の 5 日後に回復した。<br>（男性）<br>治験薬と因果関係のある重篤な有害事象及び接種中止に至った有害事象は認められなかった。 |

結果

**有害事象の要約（Day 1 から試験終了）**
**9～14 歳の女性 2 回接種（010 試験）**

| | 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | | 9～14 歳の女性 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 294 | | 146 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 89 | (30.3) | 45 | (30.8) |
| 注射部位の有害事象 | 57 | (19.4) | 33 | (22.6) |
| 注射部位以外の有害事象 | 50 | (17.0) | 20 | (13.7) |
| 有害事象の発現なし | 205 | (69.7) | 101 | (69.2) |
| 副反応†の発現 | 69 | (23.5) | 37 | (25.3) |
| 注射部位の副反応 | 57 | (19.4) | 32 | (21.9) |
| 注射部位以外の副反応 | 23 | (7.8) | 10 | (6.8) |
| 重篤な有害事象の発現なし | 84 | (28.6) | 45 | (30.8) |
| 重篤な有害事象の発現 | 6 | (2.0) | 2 | (1.4) |
| 重篤な副反応の発現 | 1 | (0.3) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‡ | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) |
| 副反応による中止 | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な副反応による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
‡ 治験薬接種の中止

**有害事象の要約（Day 1 から試験終了）**
**9～14 歳の男性 2 回接種（010 試験）**

| | 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 6 ヵ月後） | | 9～14 歳の男性 2 回接種（初回及び 12 ヵ月後） | |
|---|---|---|---|---|
| | n | (%) | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 296 | | 147 | |
| 1 件以上の有害事象の発現 | 64 | (21.6) | 29 | (19.7) |
| 注射部位の有害事象 | 31 | (10.5) | 13 | (8.8) |
| 注射部位以外の有害事象 | 45 | (15.2) | 18 | (12.2) |
| 有害事象の発現なし | 232 | (78.4) | 118 | (80.3) |
| 副反応†の発現 | 41 | (13.9) | 18 | (12.2) |
| 注射部位の副反応 | 31 | (10.5) | 13 | (8.8) |
| 注射部位以外の副反応 | 19 | (6.4) | 5 | (3.4) |
| 重篤な有害事象の発現なし | 58 | (19.6) | 27 | (18.4) |
| 重篤な有害事象の発現 | 9 | (3.0) | 4 | (2.7) |
| 重篤な副反応の発現 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 副反応による死亡 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 有害事象による中止‡ | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) |
| 副反応による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |
| 重篤な有害事象による中止 | 0 | (0.0) | 1 | (0.7) |
| 重篤な副反応による中止 | 0 | (0.0) | 0 | (0.0) |

† 治験担当医師により治験薬との因果関係があると判定された事象
‡ 治験薬接種の中止

12) 社内資料：海外第Ⅲ相試験［010 試験］
13) Iversen OE, et al. JAMA. 2016; 316(22): 2411-2421.（PMID：27893068）

**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**

一般使用成績調査（女性）（終了）

| | |
|---|---|
| 目的 | 製造販売後の使用実態下において、詳細な有害事象情報を収集するとともにその発現割合を算出し、本剤接種と有害事象（特に、「多様な症状」に着目する）発現との時間的関連性及びそれらに影響を与え得る被接種者の背景情報について評価する。 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象者 | 全例 |
| 登録期間 | 2021 年 2 月 24 日～2023 年 3 月 31 日 |
| 目標例数 | 5,000 例 |
| 観察期間 | 1 回目の本剤接種日（1 日目）から最終接種日の 2 ヵ月後まで |
| 登録例数 | 47,971 例（登録接種回数：119,761 回） |
| 主な調査結果 | 2023 年 6 月 9 日までに収集した情報に基づき、「多様な症状」の定義に該当した副反応は 59 例 78 件であった。定義した「多様な症状」の発現割合は 123.0 例/10 万例であった。重篤な副反応はワクチン接種部位疼痛及び倦怠感各 1 件で、76 件は非重篤だった。「多様な症状」を発現した 59 例 78 件に関し検討した結果、新たな安全性の懸念は認められなかった。<br>2023 年 6 月 9 日までに収集した情報に基づき、注射部位に関連した副反応の累計は 738 例 1188 件であった。このうち重篤な副反応は 1 例 1 件でワクチン接種部位疼痛であった。最多の注射部位反応に関する副反応はワクチン接種部位疼痛（672 件）で既知の副反応であった。<br>本邦での製造販売後における集積状況は、海外で確立された安全性プロファイルと一致していた。 |

**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。

**妊娠に対する影響**

妊娠中の女性を対象として対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、国際共同試験及び海外の臨床試験において、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、本剤群では 12.9%（174/1,353 件）、ガーダシル群では 14.4%（187/1,303 件）であった。これらの割合は一般に認められる割合と同程度であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はガーダシル接種の 30 日以内と 30 日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後 30 日以内の妊娠では、本剤及びガーダシル群において先天異常は認められなかった。一方、推定受胎日が接種より 30 日を超えた妊娠では、本剤群において 30 例、ガーダシル群で 24 例の先天異常が認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的関係にかかわらず、一般に認められるものと一致した。
以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼすと考える根拠はない。

# 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HPVのL1たん白質からなる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[14)]

#### 1）9価HPVワクチンに含まれる9種類のHPV型に対する免疫原性（アカゲザル）

6～8歳のアカゲザル6匹にAAHSを含有する9価HPVワクチンを筋肉内投与した。各動物に3回の投与を行い（0、8及び24週）、7ヵ月の試験期間を通して血清を採取した。動物の一般状態を毎日観察したところ、ワクチン投与に関連した変化はみられなかった。またすべての動物で9種のHPV型すべてに対して血清陽転*し、追加投与による抗体反応のブーストが認められた。
以上、アカゲザルに9価HPVワクチンを筋肉内投与したところ良好な忍容性を示し、9種のHPV型すべてで免疫原性が認められた。

*: HPV 33型以外の8種のHPV型に対する抗体価はcLIAで測定し、HPV 33型の抗体価は、Enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）による限界希釈法で測定した（HPV 33型については、cLIAに必要なL1 VLP特異的かつ立体構造依存的な中和モノクローナル抗体は開発途中であった）。免疫原性試験での血清陽転は、cLIA（HPV 33型についてはELISA）による測定で抗体価が初回投与前より上昇した場合と定義した。

9価HPVワクチンの免疫原性試験

| 動物種／系統／一群の動物数 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量 | 所見 |
|---|---|---|---|---|
| 非ヒト霊長類／アカゲザル／6匹 | 筋肉内 | 試験期間<br>28週中に3回投与（0、8及び24週） | 0.5mL／回。<br>4価HPVワクチンに含まれる6、11、16及び18型、それぞれ2、4、4及び2μg／回。<br>新規：HPV 31、33、45、52及び58型、いずれも2μg／回。<br>AAHS 309.5μg／回。 | HPV型9種（6、11、16、18、31、33、45、52及び58型）すべての免疫原性が認められた。 |

### (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

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

# 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ことが明らかな者
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）の番号は電子添文の項番号に対応

予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に規定された、ワクチン類共通の注意事項である。

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。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。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が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。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もある。
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。なお、本剤には、ガーダシルと同じ添加剤が使用されている。

| | |
|---|---|
| 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<br>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<br>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<br>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<br>ヒトパピローマウイルス 31 型 L1 たん白質ウイルス様粒子<br>ヒトパピローマウイルス 33 型 L1 たん白質ウイルス様粒子<br>ヒトパピローマウイルス 45 型 L1 たん白質ウイルス様粒子<br>ヒトパピローマウイルス 52 型 L1 たん白質ウイルス様粒子<br>ヒトパピローマウイルス 58 型 L1 たん白質ウイルス様粒子 |
| 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、上記の 2.1～2.3 に掲げる者以外で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。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）の番号は電子添文の項番号に対応

8.1 本剤は「予防接種法」の下で定期接種として行われるワクチンではないが、その接種については「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 予防接種法第 7 条及び予防接種法実施規則第 4 条、並びに「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」において規定された、ワクチン類共通の注意事項である。

8.3 「定期接種実施要領」第 1 総論「12 接種時の注意」に準じて設定した。

8.4 本剤と同一の有効成分を含むガーダシルの電子添文「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行っているため、本剤においても同様に設定した。国内外で実施した 3 回接種又は 2 回接種の臨床試験（001、002、005、006、007、008、064、066 及び 009/GDS01C 試験の安全性検討対象 14,249 例）において失神（14 例）及び失神寸前の状態（11 例）が報告されている。国内外で実施した臨床試験において転倒を伴う失神の報告は認められていないが、本剤の製造販売後において報告がある。

本剤の「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、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。

予防接種後の失神について、一般的に以下のようなことが知られている。

・機序：痛み、恐怖、興奮などに引き続く血管迷走神経反射といわれている[参考文献 1)]

・好発年齢：10 歳代での発現が過半数を占める[参考文献 2)]

・注意すべき対象：注射への恐怖心が強い人、起立性調節障害（体位性頻脈症候群も含む）を有する人があげられる[参考文献 1)]

・処置：下肢を軽く挙上し安静臥床させ、必要に応じて輸液や酸素投与を行う[参考文献 1)]

＜医療機関へのお願い＞

ガーダシル接種後の失神により転倒し外傷を負った事例では、立っていたり、移動のため立ち上がったり、あるいは背もたれや肘掛け等がない待合室の長椅子や診察室の丸椅子等で待機させた場合に起こっています。また、背もたれがあっても前方に倒れこむ形で転倒し、外傷を負った症例も報告されています。本剤においても同様のリスクがあるため、失神による転倒を回避する対策を実施していただくようお願いします。

○参考文献

1) 予防接種後の失神に対する注意点について 日本小児科学会予防接種感染対策委員会声明

2) CDC. Syncope after vaccination -United States, January 2005-July 2007. *MMWR Morb Mortal Rep*. 2008;57:457-460.

8.5 本剤と同一の有効成分を含むガーダシルの電子添文「重要な基本的注意」の項に記載し注意喚起を行っているため、本剤においても同様に設定した。

HPV ワクチン接種後に、発生機序は不明だが、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などの対応を行う必要があるため、設定した。

＜医療機関へのお願い＞

HPV ワクチンの接種を受けた方及びその保護者の方に対しては、ワクチン接種後にこれらの異常があらわれた場合は、直ちに診察を受けるよう事前にお伝えください。

万一、このような症状の訴えがあった場合には、厚生労働省令の定める予防接種後副反応報告を行うとともに、神経学的・免疫学的な鑑別診断を行うことができる医療機関を受診させるなどの対応をお願いします。また、副反応報告につきましては、最終的な転帰もご報告いただくようご協力をお願いします。

○参考資料

HPV ワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き 公益社団法人 日本医師会／日本医学会　平成 27 年 8 月

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、設定した。

## 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、能動免疫の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） *（解説）の番号は電子添文の項番号に対応

9.1.1 他の HPV ワクチンと同様に、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、接種を避ける（妊娠の終了まで接種を延期する）ことが望ましいと考えられる。

### (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］

### (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］

### (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）
妊娠中の接種に関する安全性は確立していないため、設定した。
妊娠中の女性には接種を避けることが望ましいと考えられる。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。

### (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）
授乳中の接種に関する安全性は確立していないため、設定した。
授乳中の女性には接種を避けることが望ましいと考えられる。予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

### (7) 小児等

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）
臨床試験は 9 歳以上を対象としており、9 歳未満の小児等の安全性及び有効性に関するデータはないことから設定した。

### (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）
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及び有効性に関するデータはないことから設定した。

## 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<br>コルチコステロイド<br>代謝拮抗剤<br>アルキル化剤<br>細胞毒性剤<br>［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ため、設定した。

## 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（頻度不明†）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。

† 本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

（解説）

本剤と同一の有効成分を含むガーダシルの電子添文「重大な副反応」の項に記載し注意喚起を行っているため、本剤においても同様に設定した。過敏症反応（アナフィラキシー、気管支痙攣、蕁麻疹等）は、国内外で実施した 3 回接種又は 2 回接種の臨床試験（001、002、005、006、007、008、064、066 及び 009/GDS01C 試験の安全性検討対象 14,249 例）において、過敏症（3 例）及び蕁麻疹（21 例）が報告されている。ギラン・バレー症候群、免疫性血小板減少症及び ADEM は国内外で実施した 3 回接種又は 2 回接種の臨床試験（001、002、005、006、007、008、064、066 及び 009/GDS01C 試験の安全性検討対象 14,249 例）において認められていない。

### (2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

| | 10%以上 | 1～10%未満 | 0.5～1%未満 | 頻度不明† |
|---|---|---|---|---|
| 感染症及び寄生虫症 | | | 上咽頭炎、インフルエンザ | 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、失神（強直間代運動を伴うことがある） |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔障害 | | | 口腔咽頭痛 | |
| 胃腸障害 | | 悪心、下痢 | 嘔吐、上腹部痛、腹痛 | |
| 筋骨格系及び結合組織障害 | | | 筋肉痛、関節痛 | 四肢痛 |
| 一般・全身障害及び投与部位の状態 | 注射部位疼痛（88.1%）、注射部位腫脹（38.2%）、注射部位紅斑（32.5%） | 注射部位そう痒感、発熱、疲労、注射部位内出血、注射部位腫瘤 | 倦怠感、注射部位出血、注射部位血腫、注射部位熱感、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位知覚低下 | 無力症、悪寒、注射部位知覚消失、注射部位結節 |

† 本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

注）発現頻度は臨床試験（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）に基づき算出した。

（解説）

国際共同試験（3 回接種）［001 試験（後期第Ⅱ相／第Ⅲ相）］、国内臨床試験（3 回接種）［008 試験（第Ⅲ相）］、国内臨床試験（3 回接種）［064 試験（第Ⅲ相）］及び国内臨床試験（3 回及び 2 回接種）［066 試験（第Ⅲ相）］の結果を合算し、発現割合を計算した。注射部位の事象は接種後 1～5 日目、注射部位以外の事象は接種後 1～15 日目を集計対象とし、発現割合 0.5%以上の事象を MedDRA/J（ICH 国際医薬用語集日本語版）ver 27.0 の PT（基本語）を用いて記載した。なお、報告された注射部位の有害事象は、すべて治験薬との因果関係ありの事象（副反応）として扱った。

「その他の副作用」に記載した注射部位の副反応

（接種後 1～5 日目）（発現割合 0.5%以上の事象）（001 試験＋008 試験＋064 試験＋066 試験）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 8,627 | |
| 1 件以上の注射部位の副反応 | 7,695 | (89.2) |
| 注射部位疼痛 | 7,602 | (88.1) |
| 注射部位腫脹 | 3,292 | (38.2) |
| 注射部位紅斑 | 2,807 | (32.5) |
| 注射部位そう痒感 | 458 | (5.3) |
| 注射部位内出血 | 149 | (1.7) |
| 注射部位腫瘤 | 94 | (1.1) |
| 注射部位出血 | 75 | (0.9) |
| 注射部位血腫 | 68 | (0.8) |
| 注射部位熱感 | 67 | (0.8) |
| 注射部位硬結 | 55 | (0.6) |
| 注射部位反応 | 49 | (0.6) |
| 注射部位知覚低下 | 42 | (0.5) |

MedDRA 27.0

「その他の副作用」に記載した注射部位以外の副反応

（接種後 1～15 日目）（発現割合 0.5%以上の事象）（001 試験＋008 試験＋064 試験＋066 試験）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 8,627 | |
| 1 件以上の注射部位以外の副反応 | 2,423 | (28.1) |
| 頭痛 | 1,155 | (13.4) |
| 発熱 | 448 | (5.2) |
| 悪心 | 352 | (4.1) |
| 浮動性めまい | 234 | (2.7) |
| 疲労 | 177 | (2.1) |
| 下痢 | 112 | (1.3) |
| 口腔咽頭痛 | 77 | (0.9) |
| 倦怠感 | 75 | (0.9) |
| 筋肉痛 | 73 | (0.8) |
| 上咽頭炎 | 67 | (0.8) |
| インフルエンザ | 64 | (0.7) |
| 嘔吐 | 61 | (0.7) |
| 上腹部痛 | 59 | (0.7) |
| 腹痛 | 50 | (0.6) |
| 関節痛 | 43 | (0.5) |

MedDRA 27.0

### ◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験における副反応の発現状況を以下に示す。

注射部位の副反応（接種後 1～5 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 8,627 | |
| 1 件以上の注射部位の副反応 | 7,695 | (89.2) |
| **一般・全身障害及び投与部位の状態** | **7,695** | **(89.2)** |
| 注射部位知覚消失 | 1 | (0.0) |
| 注射部位内出血 | 149 | (1.7) |
| 注射部位冷感 | 2 | (0.0) |
| 注射部位嚢胞 | 1 | (0.0) |
| 注射部位分泌 | 1 | (0.0) |
| 注射部位変色 | 3 | (0.0) |
| 注射部位不快感 | 14 | (0.2) |
| 注射部位乾燥 | 1 | (0.0) |
| 注射部位知覚不全 | 1 | (0.0) |
| 注射部位湿疹 | 1 | (0.0) |
| 注射部位紅斑 | 2,807 | (32.5) |
| 注射部位血腫 | 68 | (0.8) |
| 注射部位出血 | 75 | (0.9) |
| 注射部位過敏反応 | 13 | (0.2) |
| 注射部位知覚低下 | 42 | (0.5) |
| 注射部位硬結 | 55 | (0.6) |
| 注射部位炎症 | 2 | (0.0) |
| 注射部位損傷 | 1 | (0.0) |
| 注射部位刺激感 | 2 | (0.0) |
| 注射部位関節痛 | 13 | (0.2) |
| 注射部位リンパ節腫脹 | 1 | (0.0) |
| 注射部位斑 | 2 | (0.0) |
| 注射部位腫瘤 | 94 | (1.1) |
| 注射部位運動障害 | 20 | (0.2) |
| 注射部位結節 | 16 | (0.2) |
| 注射部位浮腫 | 6 | (0.1) |
| 注射部位疼痛 | 7,602 | (88.1) |
| 注射部位蒼白 | 2 | (0.0) |
| 注射部位丘疹 | 12 | (0.1) |
| 注射部位知覚異常 | 21 | (0.2) |
| 注射部位そう痒感 | 458 | (5.3) |
| 注射部位発疹 | 18 | (0.2) |
| 注射部位反応 | 49 | (0.6) |
| 注射部位瘢痕 | 2 | (0.0) |
| 注射部位腫脹 | 3,292 | (38.2) |
| 注射部位蕁麻疹 | 6 | (0.1) |
| 注射部位小水疱 | 1 | (0.0) |
| 注射部位熱感 | 67 | (0.8) |
| **感染症および寄生虫症** | **2** | **(0.0)** |
| 注射部位感染 | 1 | (0.0) |
| 注射部位膿疱 | 1 | (0.0) |

MedDRA 27.0

注射部位以外の副反応（接種後 1～15 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| 追跡を行った被験者数 | 8,627 | |
| 1 件以上の注射部位以外の副反応 | 2,423 | (28.1) |
| **血液およびリンパ系障害** | **25** | **(0.3)** |
| リンパ節痛 | 2 | (0.0) |
| リンパ節炎 | 1 | (0.0) |
| リンパ節症 | 23 | (0.3) |
| **心臓障害** | **4** | **(0.0)** |
| 動悸 | 2 | (0.0) |
| 頻脈 | 2 | (0.0) |
| **耳および迷路障害** | **20** | **(0.2)** |
| 耳不快感 | 1 | (0.0) |
| 耳痛 | 6 | (0.1) |
| 中耳の炎症 | 1 | (0.0) |
| 乗物酔い | 1 | (0.0) |
| 耳鳴 | 2 | (0.0) |
| 回転性めまい | 9 | (0.1) |
| **眼障害** | **10** | **(0.1)** |
| 眼瞼痙攣 | 1 | (0.0) |
| 眼瞼外反 | 1 | (0.0) |
| 眼の炎症 | 1 | (0.0) |
| 眼刺激 | 1 | (0.0) |
| 眼痛 | 2 | (0.0) |
| 流涙増加 | 1 | (0.0) |
| 眼窩周囲浮腫 | 1 | (0.0) |
| 眼瞼腫脹 | 2 | (0.0) |
| 霧視 | 1 | (0.0) |
| **胃腸障害** | **564** | **(6.5)** |
| 腹部不快感 | 4 | (0.0) |
| 腹部膨満 | 3 | (0.0) |
| 腹痛 | 50 | (0.6) |
| 下腹部痛 | 3 | (0.0) |
| 上腹部痛 | 59 | (0.7) |
| 便秘 | 2 | (0.0) |
| 下痢 | 112 | (1.3) |
| 口内乾燥 | 3 | (0.0) |
| 消化不良 | 11 | (0.1) |
| 軟便 | 1 | (0.0) |
| 鼓腸 | 2 | (0.0) |
| 食中毒 | 1 | (0.0) |
| 胃炎 | 3 | (0.0) |
| 歯肉出血 | 1 | (0.0) |
| 舌痛 | 1 | (0.0) |
| 過敏性腸症候群 | 1 | (0.0) |
| 口唇腫脹 | 1 | (0.0) |
| 口腔内潰瘍形成 | 1 | (0.0) |
| 悪心 | 352 | (4.1) |
| 嚥下痛 | 3 | (0.0) |
| 口腔粘膜疹 | 1 | (0.0) |
| 口腔そう痒症 | 1 | (0.0) |
| 口内炎 | 1 | (0.0) |
| 舌障害 | 1 | (0.0) |
| 舌発疹 | 1 | (0.0) |
| 歯痛 | 6 | (0.1) |

MedDRA 27.0

注射部位以外の副反応（接種後 1～15 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）（続き）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **胃腸障害** | **564** | **(6.5)** |
| 嘔吐 | 61 | (0.7) |
| **一般・全身障害および投与部位の状態** | **780** | **(9.0)** |
| 無力症 | 37 | (0.4) |
| 腋窩痛 | 15 | (0.2) |
| 胸部不快感 | 3 | (0.0) |
| 胸痛 | 3 | (0.0) |
| 悪寒 | 31 | (0.4) |
| 不快感 | 14 | (0.2) |
| 疲労 | 177 | (2.1) |
| 冷感 | 4 | (0.0) |
| 熱感 | 8 | (0.1) |
| 体温変動感 | 3 | (0.0) |
| 疾患 | 7 | (0.1) |
| インフルエンザ様疾患 | 13 | (0.2) |
| 倦怠感 | 75 | (0.9) |
| 非心臓性胸痛 | 3 | (0.0) |
| 末梢性浮腫 | 1 | (0.0) |
| 疼痛 | 25 | (0.3) |
| 末梢腫脹 | 7 | (0.1) |
| 発熱 | 448 | (5.2) |
| 顔面腫脹 | 1 | (0.0) |
| 温度変化不耐症 | 2 | (0.0) |
| 口渇 | 1 | (0.0) |
| **免疫系障害** | **6** | **(0.1)** |
| アレルギー性浮腫 | 1 | (0.0) |
| ワクチンアレルギー | 1 | (0.0) |
| 過敏症 | 3 | (0.0) |
| 季節性アレルギー | 1 | (0.0) |
| **感染症および寄生虫症** | **189** | **(2.2)** |
| 急性副鼻腔炎 | 1 | (0.0) |
| 子宮頚管炎 | 1 | (0.0) |
| 膀胱炎 | 1 | (0.0) |
| 真菌性足感染 | 1 | (0.0) |
| 胃腸炎 | 3 | (0.0) |
| ウイルス性胃腸炎 | 1 | (0.0) |
| 陰部ヘルペス | 1 | (0.0) |
| ヘルペスウイルス感染 | 1 | (0.0) |
| 帯状疱疹 | 2 | (0.0) |
| 膿痂疹 | 1 | (0.0) |
| インフルエンザ | 64 | (0.7) |
| 喉頭炎 | 1 | (0.0) |
| 乳腺炎 | 1 | (0.0) |
| 上咽頭炎 | 67 | (0.8) |
| 口腔ヘルペス | 6 | (0.1) |
| 骨盤内炎症性疾患 | 1 | (0.0) |
| 百日咳 | 1 | (0.0) |
| 咽頭炎 | 7 | (0.1) |
| 咽頭扁桃炎 | 1 | (0.0) |
| 肺炎 | 2 | (0.0) |
| ウイルス性肺炎 | 1 | (0.0) |
| ウイルス性気道感染 | 1 | (0.0) |
| 鼻炎 | 7 | (0.1) |

MedDRA 27.0

注射部位以外の副反応（接種後 1～15 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）（続き）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **感染症および寄生虫症** | **189** | **(2.2)** |
| 副鼻腔炎 | 2 | (0.0) |
| 扁桃炎 | 6 | (0.1) |
| 上気道感染 | 11 | (0.1) |
| 尿路感染 | 2 | (0.0) |
| 腟感染 | 2 | (0.0) |
| ウイルス性上気道感染 | 1 | (0.0) |
| 外陰部腟カンジダ症 | 2 | (0.0) |
| **傷害、中毒および処置合併症** | **2** | **(0.0)** |
| 免疫反応 | **1** | **(0.0)** |
| 肉離れ | 1 | (0.0) |
| **臨床検査** | **3** | **(0.0)** |
| 体温低下 | 1 | (0.0) |
| 体温上昇 | 1 | (0.0) |
| リンパ節触知 | 1 | (0.0) |
| **代謝および栄養障害** | **6** | **(0.1)** |
| 食欲減退 | 5 | (0.1) |
| 多飲症 | 1 | (0.0) |
| **筋骨格系および結合組織障害** | **223** | **(2.6)** |
| 関節痛 | 43 | (0.5) |
| 背部痛 | 26 | (0.3) |
| 肋軟骨炎 | 1 | (0.0) |
| 線維筋痛 | 2 | (0.0) |
| 関節硬直 | 1 | (0.0) |
| 四肢不快感 | 4 | (0.0) |
| 筋肉疲労 | 3 | (0.0) |
| 筋痙縮 | 6 | (0.1) |
| 筋緊張 | 2 | (0.0) |
| 筋力低下 | 6 | (0.1) |
| 筋骨格系胸痛 | 1 | (0.0) |
| 筋骨格不快感 | 1 | (0.0) |
| 筋骨格痛 | 2 | (0.0) |
| 筋骨格硬直 | 11 | (0.1) |
| 筋肉痛 | 73 | (0.8) |
| 頚部痛 | 23 | (0.3) |
| 項部硬直 | 1 | (0.0) |
| 四肢痛 | 37 | (0.4) |
| 顎痛 | 3 | (0.0) |
| 滑液嚢腫 | 1 | (0.0) |
| 腱炎 | 1 | (0.0) |
| **神経系障害** | **1,342** | **(15.6)** |
| 浮動性めまい | 234 | (2.7) |
| 味覚不全 | 2 | (0.0) |
| 顔面麻痺 | 1 | (0.0) |
| 頭痛 | 1,155 | (13.4) |
| 過眠症 | 2 | (0.0) |
| 感覚鈍麻 | 10 | (0.1) |
| 嗜眠 | 10 | (0.1) |
| 意識消失 | 1 | (0.0) |
| 片頭痛 | 29 | (0.3) |
| 神経痛 | 1 | (0.0) |
| 錯感覚 | 2 | (0.0) |
| 失神寸前の状態 | 9 | (0.1) |

MedDRA 27.0

注射部位以外の副反応（接種後 1～15 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）（続き）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **神経系障害** | **1,342** | **(15.6)** |
| 精神運動亢進 | 1 | (0.0) |
| 下肢静止不能症候群 | 1 | (0.0) |
| 痙攣発作 | 1 | (0.0) |
| 感覚障害 | 1 | (0.0) |
| 副鼻腔炎に伴う頭痛 | 2 | (0.0) |
| 傾眠 | 22 | (0.3) |
| 失神 | 5 | (0.1) |
| 味覚障害 | 1 | (0.0) |
| 緊張性頭痛 | 1 | (0.0) |
| 振戦 | 1 | (0.0) |
| 迷走神経障害 | 1 | (0.0) |
| **精神障害** | **23** | **(0.3)** |
| 不安 | 5 | (0.1) |
| 絶望感 | 1 | (0.0) |
| 性器骨盤痛・挿入障害 | 1 | (0.0) |
| 不眠症 | 7 | (0.1) |
| 易刺激性 | 5 | (0.1) |
| 気力低下 | 1 | (0.0) |
| 中期不眠症 | 1 | (0.0) |
| 気分動揺 | 1 | (0.0) |
| 睡眠の質低下 | 1 | (0.0) |
| 睡眠障害 | 1 | (0.0) |
| **腎および尿路障害** | **1** | **(0.0)** |
| 尿意切迫 | 1 | (0.0) |
| 頻尿 | 1 | (0.0) |
| **生殖系および乳房障害** | **54** | **(0.6)** |
| 異常子宮出血 | 1 | (0.0) |
| 乳房痛 | 4 | (0.0) |
| 乳房圧痛 | 1 | (0.0) |
| 月経困難症 | 18 | (0.2) |
| 生殖器痛 | 1 | (0.0) |
| 重度月経出血 | 2 | (0.0) |
| 過少月経 | 1 | (0.0) |
| 月経中間期出血 | 11 | (0.1) |
| 乳頭痛 | 2 | (0.0) |
| 骨盤痛 | 6 | (0.1) |
| 腟分泌物 | 3 | (0.0) |
| 外陰浮腫 | 1 | (0.0) |
| 外陰腟そう痒症 | 3 | (0.0) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **130** | **(1.5)** |
| 喘息 | 1 | (0.0) |
| 気管支壁肥厚 | 1 | (0.0) |
| 咳嗽 | 19 | (0.2) |
| 呼吸困難 | 5 | (0.1) |
| 鼻出血 | 4 | (0.0) |
| 鼻閉 | 15 | (0.2) |
| 鼻粘膜障害 | 1 | (0.0) |
| 鼻閉塞 | 1 | (0.0) |
| 口腔咽頭痛 | 77 | (0.9) |
| 副鼻腔分泌過多 | 1 | (0.0) |
| 咽頭の炎症 | 2 | (0.0) |
| 胸膜痛 | 1 | (0.0) |

MedDRA 27.0

注射部位以外の副反応（接種後 1～15 日目）（001 試験、008 試験、064 試験及び 066 試験）（続き）

| | 本剤 | |
|---|---|---|
| | n | (%) |
| **呼吸器、胸郭および縦隔障害** | **130** | **(1.5)** |
| アレルギー性鼻炎 | 1 | (0.0) |
| 鼻漏 | 7 | (0.1) |
| 副鼻腔うっ血 | 3 | (0.0) |
| くしゃみ | 2 | (0.0) |
| 咽喉刺激感 | 1 | (0.0) |
| 咽喉絞扼感 | 1 | (0.0) |
| 上気道の炎症 | 1 | (0.0) |
| 喘鳴 | 1 | (0.0) |
| **皮膚および皮下組織障害** | **100** | **(1.2)** |
| ざ瘡 | 2 | (0.0) |
| 冷汗 | 2 | (0.0) |
| アレルギー性皮膚炎 | 5 | (0.1) |
| 皮膚乾燥 | 1 | (0.0) |
| 湿疹 | 5 | (0.1) |
| 紅斑 | 3 | (0.0) |
| 多汗症 | 15 | (0.2) |
| 寝汗 | 2 | (0.0) |
| 光線過敏性反応 | 1 | (0.0) |
| ばら色粃糠疹 | 1 | (0.0) |
| そう痒症 | 20 | (0.2) |
| 発疹 | 27 | (0.3) |
| 紅斑性皮疹 | 1 | (0.0) |
| 斑状皮疹 | 2 | (0.0) |
| 丘疹性皮疹 | 2 | (0.0) |
| そう痒性皮疹 | 1 | (0.0) |
| 皮膚変色 | 1 | (0.0) |
| 皮膚腫瘤 | 2 | (0.0) |
| 皮膚腫脹 | 1 | (0.0) |
| 皮膚のつっぱり感 | 1 | (0.0) |
| 蕁麻疹 | 12 | (0.1) |
| **血管障害** | **15** | **(0.2)** |
| 潮紅 | 1 | (0.0) |
| 血腫 | 1 | (0.0) |
| ほてり | 11 | (0.1) |
| 低血圧 | 2 | (0.0) |

MedDRA 27.0

## 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て室温に戻し、使用前には十分に振り混ぜ均等にし、できるだけ速やかに使用すること。
(3) 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
(4) 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］
(5) 注射針は被接種者毎に取り換えること。
(6) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
(7) 「シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ使用方法」に従い接種準備を行うこと。
14.1.2 接種部位
(1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
(2) 接種部位は、通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮すること。臀部には接種しないこと。
(3) 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
(4) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
・針長は筋肉内接種に足る長さで、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「6 接種液」及び「12 接種時の注意」、並びに注射剤の一般的な注意事項に準じて設定した。
接種にあたっては「適正接種の手引き」を参照すること。

## 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 [15)]

### (1) 単回投与毒性試験

単回投与毒性については、反復投与毒性試験内で評価した。

### (2) 反復投与毒性試験

ラット（Sprague-Dawley）を用いて 9 価 HPV ワクチンの反復筋肉内投与毒性試験を実施した。本試験では、低用量、中用量又は高用量の 9 価 HPV ワクチンを 4 回（3 週毎に試験 1、22、43 及び 64 日に投与）反復投与したときの毒性を評価した。また、最終投与後に 21 日間の休薬期間を設定した。投与用量は 1 匹あたり 0.5mL／回とし、各 0.25 mL を左右の大腿四頭筋に投与した。本試験では、最終投与の 3 日後及び 21 日後に剖検を実施した。

| 試験動物 | | 試験群 | 投与回数<br>（投与経路） | 試験期間<br>（剖検） | 無毒性量 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>（Sprague-Dawley） | 雄<br>（n=20）<br>雌<br>（n=20） | **リン酸緩衝生理食塩水対照群**<br>**アジュバント群**<br>（溶媒＋AAHS 1097μg/mL）<br>**低用量群**：<br>低用量の 9 価 HPV ワクチン群<br>（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP 40、80、80、40、40、40、40、40 及び 40μg/mL、AAHS 788μg/mL 含有製剤）<br>**中用量群**：<br>中用量の 9 価 HPV ワクチン群<br>（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP 60、80、160、80、40、40、40、40 及び 40μg/mL、AAHS 1000μg/mL 含有製剤）<br>**高用量群**：<br>高用量の 9 価 HPV ワクチン群<br>（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP 80、80、160、160、60、60、60、60 及び 60μg/mL、AAHS 1097μg/mL 含有製剤） | 4 回<br>[試験 1、22、43 及び 64 日]<br>（筋肉内） | 85 日間<br>（最終投与から 3 日後、及び最終投与から 3 週間の観察期間終了した 21 日後） | 高用量 |

単回又は反復投与による忍容性は良好で、死亡、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、尿検査に、投与に関連した変化はみられなかった。

血液学的検査において、すべてのワクチン群で試験 67 日（最終投与の 3 日後）に投与に関連した白血球数のごく軽度増加、並びに好中球、好酸球及び単球数の中等度の増加がみられた。これらの変化は本ワクチンに関連する免疫応答の結果と考えられ、試験 81 日（最終投与の 17 日後）の血液学的検査では完全に回復したことから、一過性の変化であった。また、血清生化学的検査において、すべてのワクチン群で試験 67 日に投与に関連したアルブミンのごく軽度から中等度の低下及びグロブリンの増加、その結果としての A/G 比の低下がみられた。これらの変化は、ワクチンにより誘導が予想された免疫応答と一致したものであった。試験 81 日にはアルブミンが完全に回復し、グロブリン及び A/G 比についても部分的な回復がみられた。

最終投与の 3 日後の剖検においてのみ、中及び高用量群の雌ラットで肉眼及び病理組織学的所見を伴わない脾重量の増加がみられたが、この重量増加はワクチンの免疫系への刺激に対する二次的な反応と考えられた。アジュバント及び高用量群では、最終投与の 3 日後及び 21 日後の剖検において、投与部位や流入領域リンパ節に投与に関連した剖検及び病理組織学的変化がみられた。最終投与の 3 日後の剖検では投与部位に赤色から黄褐色の病変がみられ、これは大腿四頭筋の炎症及び筋線維の変性と関連したが、最終投与の 21 日後の剖検では大腿四頭筋に筋線維の変性はみられず、残存する炎症の重症度は軽減し、最終投与の 3 日後の剖検時と比較して慢性化していたことは、この筋肉病変が漸進的に回復している、あるいは回復が進行していることを示していた。
アジュバント及び高用量群では、最終投与の 3 日後並びに 21 日後の剖検において、投与部位や流入領域リンパ節でみられた剖検及び病理組織学的変化は、その特徴や重症度がアジュバント群と高用量群で類似していたことから、これらの変化は主な原因が AAHS であると考えられ、毒性学的に意義が低く、ラットにおいて AAHS 含有ワクチン製剤として筋肉内投与するために許容されうる忍容性の範囲内であった。
4 回投与後の免疫応答は、単回投与後と比較して全用量群におけるほとんどの HPV 型で概ね 2～6 倍高かった。

これらの結果に基づき、期待される免疫応答と AAHS による病理組織学的変化を除いた時の無毒性量は、最高投与量（HPV 6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP 80、80、160、160、60、60、60、60 及び 60μg/mL 含有製剤 0.5mL、ヒト体重を 50kg としたときの体重換算ではヒト投与量の約 250 倍量）であった。

### (3) 遺伝毒性試験

9 価 HPV ワクチンの *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性及び変異原性は評価しなかった。
欧州医薬品庁の「Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines」、世界保健機関の「Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines」、及び厚生労働省の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」によると、ワクチンの遺伝毒性試験は通常必要とされていない。

### (4) がん原性試験

9 価 HPV ワクチンのがん原性は評価しなかった。
欧州医薬品庁の「Note for Guidance on Preclinical Pharmacological and Toxicological Testing of Vaccines」、世界保健機関の「Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines」、及び厚生労働省の「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」によると、ワクチンのがん原性試験は通常必要とされていない。

### (5) 生殖発生毒性試験

雌ラット（Sprague-Dawley）を用いた 2 試験において、9 価 HPV ワクチンを筋肉内投与し生殖発生毒性を評価した。

#### 1）受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（ラット）

9 価 HPV ワクチンの受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は、胚・胎児発生に関する試験において評価した。

#### 2）胚・胎児発生に関する試験（ラット）

F0 雌ラットに 9 価 HPV ワクチンを筋肉内投与し、F0 世代の受胎能及び F1 世代の胚・胎児発生に及ぼす影響を評価した。試験期間中、死亡はなく、一般状態、交配前及び妊娠後の平均体重増加量、妊娠 6～21 日までの平均体重増加量並びに平均摂餌量に、投与に関連した変化はみられなかった。交配能、受胎能及び胚／胎児生存に、投与に関連した変化はみられなかった。F0 雌ラットの剖検時の肉眼観察では投与に関連した変化はみられなかった。胚／胎児生存率、胎児重量、性比、並びに外形、内臓、頭部及び骨格に、アジュバント及びワクチン群のいずれにおいても投与に関連した変化はみられなかった。

| 試験動物 | | 試験群 | 投与回数<br>投与間隔 | 投与用量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット（Sprague-Dawley）<br>雌 | n=25 | **リン酸緩衝生理食塩水対照群** | 3 回<br><br>無処置の雄ラットと同居する<br>5 週間及び 2 週間前、妊娠 6 日 | 0.5mL ／ 回（0.25mL を左右の大腿四頭筋に投与） | F0 母動物及び F1 動物（胚・胎児）のいずれにおいても投与に関連した変化なし<br><br>無毒性量：<br>投与用量（体重換算ではヒト投与量の約 240 倍量） |
| | n=25 | **アジュバント群**：<br>（AAHS 1000μg/mL、0.5mL） | | | |
| | n=40 | **9 価 HPV ワクチン群**：<br>（HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP：60、80、160、110、60、60、60、60 及び 60μg/mL、AAHS 1000μg/mL 含有製剤 0.5 mL） | | | |

なお、ワクチン群では、同居 1 日及び妊娠 21 日に採取した血清中に 9 価 HPV 全型に対する抗体が検出され、さらに、ワクチン群の妊娠 21 日の胎児血清からも 9 価 HPV 全型に対する抗体が検出された。

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（ラット）

F0 雌ラットに 9 価 HPV ワクチンを筋肉内投与し、F1 世代の発生、成長、行動、生殖能、及び受胎能を評価した。試験期間中、F0 雌に死亡はなく、一般状態、肉眼所見、平均母動物体重増加量又は平均摂餌量に、被験物質投与に関連した変化はみられなかった。死亡率、一般状態及び体重の結果から、ワクチン群の離乳前の F1 動物に毒性はみられなかった。同様に、上記パラメータ並びに発達指標、眼科学的検査、行動検査及び生殖能の結果から、ワクチン群の離乳後の F1 動物にも毒性はみられなかった。

| 試験動物 | | 試験群 | 投与回数<br>投与間隔 | 投与用量 | 結果 |
|---|---|---|---|---|---|
| ラット<br>(Sprague-Dawley)<br>雌 | n=25 | **アジュバント群**：<br>（AAHS 1000μg/mL、0.5mL） | 4 回<br><br>無処置の雄ラットと同居する<br><br>5 週間及び 2 週間前、妊娠 6 日*、授乳 7 日*<br><br>*各群 20 匹のみ | 0.5mL ／ 回（0.25mL を左右の大腿四頭筋に投与） | F0 母動物及び F1 動物（離乳前・離乳後）のいずれにおいても投与に関連した変化又は毒性なし<br><br>無毒性量：<br>投与用量（体重換算ではヒト投与量の約 160 倍量） |
| | n=25 | **9 価 HPV ワクチン群**：<br>（HPV6、11、16、18、31、33、45、52 及び 58 型の各 VLP：60、80、160、110、60、60、60、60 及び 60 μg/mL、AAHS 1000μg/mL 含有製剤 0.5 mL） | | | |

なお、出生後 21 日に F1 動物から採取した血清中に 9 価 HPV 全型に対する抗体が検出され、出生後 70 日では、より低い程度で検出された。F1 動物で検出された抗体は、F0 雌から妊娠期間中に胎児へ、あるいは授乳期間中に出生児へ移行したと考えられた。

## (6) 局所刺激性試験

9 価 HPV ワクチンの局所刺激性は、ラットの反復投与毒性試験において評価し、投与部位の変化は毒性学的意義が低く、ラットにおいて AAHS 含有製剤として筋肉内投与するために許容される忍容性の範囲内であった。

## (7) その他の特殊毒性

### 1) 幼若動物を用いた試験

毒性試験において発達臓器に関わる標的臓器毒性又は全身性毒性がみられなかったため、幼若動物における試験は実施していない。

# Ⅹ. 管理的事項に関する項目

## 1. 規制区分

製剤：シルガード®9 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
ヒトパピローマウイルス 31 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来
ヒトパピローマウイルス 33 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来
ヒトパピローマウイルス 45 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来
ヒトパピローマウイルス 52 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来
ヒトパピローマウイルス 58 型 L1 たん白質ウイルス様粒子　劇薬　酵母由来

## 2. 有効期間

充てん日から 3 年

## 3. 包装状態での貯法

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：シルガード®9 を接種された方（保護者の方）へ
「Ⅰ．4. 適正使用に関して周知すべき特性」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 4 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

2014 年 12 月 10 日（米国）

## 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 |
|---|---|---|---|---|
| シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ | 2020 年 7 月 21 日 | 30200AMX00746000 | 適用外 | 2021 年 2 月 24 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

変更年月日：2025 年 8 月 25 日

＜効能又は効果の変更＞

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

＜用法及び用量の変更＞

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

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

（取消線部を削除、下線部を追加）

変更年月日：2023 年 3 月 8 日

＜用法及び用量の変更＞

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

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

（下線部を追加）

変更年月日：2021 年 11 月

＜効能又は効果の変更＞

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

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

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

○尖圭コンジローマ

（取消線部を削除）

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

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、18、31、33、45、52 及び 58 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 年間：2020 年 7 月 21 日～2028 年 7 月 20 日

＜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 年間：2025 年 8 月 25 日～2029 年 8 月 24 日

## 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 |
|---|---|---|---|---|
| シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ | ― | ― | 182109301 | ― |

## 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 Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2007;90:1-636.（PMID：18354839）
2） Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(15): 118-131.（PMID：19360985）
3） Blomberg M, et al. Clin Infect Dis. 2015; 61(5): 676-682.（PMID：25944340）
4） 社内資料：国際共同後期第Ⅱ相／第Ⅲ相試験［001試験］（2020年7月21日承認、CTD2.7.6.2）
5） Guevara A, et al. Vaccine. 2017; 35(37): 5050-5057.（PMID：28789851）
6） Van Damme P, et al. Pediatrics. 2015; 136(1): e28-39.（PMID：26101366）
7） Iwata S, et al. Jpn J Infect Dis. 2017; 70(4): 368-373.（PMID：28003597）
8） Restrepo J, et al. Pediatrics. 2023; 152(4): e2022060993.（PMID：37667847）
9） Garland SM, et al. Vaccine. 2015; 33(48): 6855-6864.（PMID：26411885）
10） 社内資料：国内第Ⅲ相試験［064試験］
11） 社内資料：国内第Ⅲ相試験［066試験］
12） 社内資料：海外第Ⅲ相試験［010試験］
13） Iversen OE, et al. JAMA. 2016; 316(22): 2411-2421.（PMID：27893068）
14） 薬理試験（2020年7月21日承認、CTD2.6.2.2）
15） 毒性試験（2020年7月21日承認、CTD2.6.6）


## 2. その他の参考文献

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とおりであり、外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

4. 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**

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

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

**米国での承認状況（2026 年 6 月時点）**

| 国名 | 販売名 | 承認<br>年月日 | 剤形／含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国 | GARDASIL®9 | 2014 年<br>12 月 10 日 | 0.5-mL suspension for injection as a single-dose vial and prefilled syringe.<br><br>Each 0.5-mL dose contains approximately 30mcg of HPV Type 6 L1 protein, 40mcg of HPV Type 11 L1 protein, 60mcg of HPV Type 16 L1 protein, 40mcg of HPV Type 18 L1 protein, 20mcg of HPV Type 31 L1 protein, 20mcg of HPV Type 33 L1 protein, 20mcg of HPV Type 45 L1 protein, 20mcg of HPV Type 52 L1 protein, and 20mcg of HPV Type 58 L1 protein. | GARDASIL® 9 is a vaccine indicated in girls and women 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:<br>・Cervical, vulvar, vaginal, anal, oropharyngeal and other head and neck cancers caused by Human Papillomavirus (HPV) types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.<br>・Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11.<br>And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:<br>・Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 2/3 and cervical adenocarcinoma *in situ* (AIS).<br>・Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) grade 1.<br>・Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) grade 2 and grade 3.<br>・Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) grade 2 and grade 3.<br>・Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3. | Each dose of GARDASIL 9 is 0.5-mL.<br><br>Administer GARDASIL 9 as follows.<br><br>9 through 14 years<br>2-dose regimen<br>0, 6 to 12 months*<br>3-dose regimen<br>0, 2, 6 months<br><br>15 through 45 years<br>3-dose regimen<br>0, 2, 6 months<br><br>For intramuscular use only.<br><br>*If the second dose is administered earlier than 5 months after the first dose, administer a third dose at least 4 months after the second dose. |

| 国名 | 販売名 | 承認<br>年月日 | 剤形／含量 | 効能・効果 | 用法・用量 |
|---|---|---|---|---|---|
| 米国<br>（続き） | | | | GARDASIL 9 is indicated in boys and men 9 through 45 years of age for the prevention of the following diseases:<br>・Anal, oropharyngeal and other head and neck cancers caused by HPV types 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58.<br>・Genital warts (condyloma acuminata) caused by HPV types 6 and 11.<br>And the following precancerous or dysplastic lesions caused by HPV types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, and 58:<br>・Anal intraepithelial neoplasia (AIN) grades 1, 2, and 3.<br>The oropharyngeal and head and neck cancer indication is approved under accelerated approval based on effectiveness in preventing HPV-related anogenital disease. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in a confirmatory trial. | |

## 2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（米国の添付文書、オーストラリア分類）

本邦の電子添文の「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、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。

| | |
|---|---|
| 米国の添付文書<br>（2025 年 3 月） | **8.1 Pregnancy**<br>*Risk Summary*<br>All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of GARDASIL 9 in pregnant women. Data from GARDASIL are relevant to GARDASIL 9 because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions. Data were evaluated from pre-licensure studies in which 55 and 62 pregnancies with known outcomes were associated with women inadvertently exposed to GARDASIL and GARDASIL 9, respectively. Pregnancy Exposure Registry data are available from 1640 and 69 prospectively enrolled women with known pregnancy outcomes who were vaccinated with GARDASIL and GARDASIL |

9, respectively. Available data do not suggest an increased risk of major birth defects and miscarriage in women who received GARDASIL or GARDASIL 9.

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

*Data*

Human Data

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

A six-year pregnancy registry for GARDASIL 9 enrolled 185 women who were exposed to GARDASIL 9 within one month prior to the last menstrual period (LMP) or at any time during pregnancy, 180 of whom were prospectively followed. After excluding elective terminations (n=1), ectopic pregnancies (n=0) and those lost to follow-up (n=110), there were 69 pregnancies (including one twin pregnancy) with known outcomes. Of the 69 pregnancies, 5 were in women exposed twice during pregnancy. Therefore, there were 74 exposures to GARDASIL 9 during pregnancy: 3 occurred during the 30 days prior to LMP, 34 during the first trimester, 13 during the second trimester, 19 during the third trimester, and 5 in an unknown trimester. Adverse pregnancy outcomes included 3 miscarriages (all in pregnancy exposures during the first trimester) and 3 major birth defects (one each for pregnancy exposure during the 30 days prior to LMP, first trimester, and second trimester). Women who were exposed twice during pregnancy had 0 miscarriages and 0 major birth defects. These data do not suggest an increased risk of major birth defects and miscarriage in women who received GARDASIL 9.

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

In two postmarketing studies of GARDASIL (one conducted in the U.S., and the other in Nordic countries), pregnancy outcomes among subjects who received GARDASIL during pregnancy were evaluated retrospectively. Among the 1,740 pregnancies included in the U.S. study database, outcomes were available to assess the rates of major birth defects and miscarriage. Among the 499 pregnancies included in the Nordic study database, outcomes were available to assess the rates of major birth defects. In both studies, rates of assessed outcomes did not suggest an increased risk with the administration of GARDASIL during pregnancy.

Animal Data

Developmental toxicity studies were conducted in female rats. In one study, animals were administered 0.5 mL of a vaccine formulation containing between 1 and 1.5 – fold of each of the 9 HPV antigen types 5 and 2 weeks prior to mating, and on gestation day 6. In a second study, animals were administered a single human dose

| | |
|---|---|
| | (0.5 mL) of GARDASIL 9, 5 and 2 weeks prior to mating, on gestation day 6, and on lactation day 7. No adverse effects on pre- and post-weaning development were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations, or effects on female fertility.<br><br>**8.2 Lactation**<br>*Risk Summary*<br>Available data are not sufficient to assess the effects of GARDASIL 9 on the breastfed infant or on milk production/excretion. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for GARDASIL 9 and any potential adverse effects on the breastfed child from GARDASIL 9 or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine. |

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

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.

・FDA 分類：該当なし

FDA は 2015 年 6 月 30 日をもって、これまで使用してきた FDA 胎児危険度分類（A/B/C/D/X の表記：旧カテゴリー）を記述型の記載に変更したため。

# 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) RMP のリスク最小化活動のために作成された資材

医療従事者向け資材：適正接種の手引き

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

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

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

### (2) 市販直後調査

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ市販直後調査の結果報告

https://www.msdconnect.jp/wp-content/uploads/sites/5/2022/03/eppv_silgard9_injnsr_202110.pdf

シルガード®9 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/wp-content/uploads/sites/5/2026/04/eppv_silgard9_injnsr_202604.pdf

### (3) 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/products/gardasil-silgard9/download/

＜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/

### (4) 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/

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジの使用方法

https://www.msdconnect.jp/pi_silgard9_injnsr/

# シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ 使用方法

**本剤は筋注用です**

**シルガード®9** 水性懸濁筋注シリンジ
組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様
粒子ワクチン（酵母由来）

## 1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

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

## 2 予防接種（筋注用）の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- シルガード®9の接種は、23～25Gの注射針が推奨されます。これより細い針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 針長は筋肉内接種に足る長さで、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。

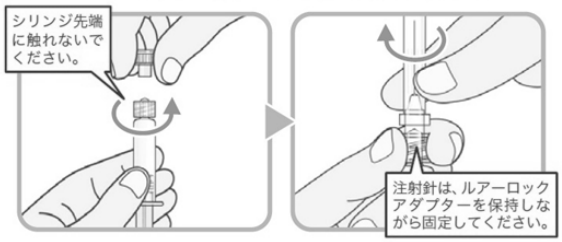
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

## 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。

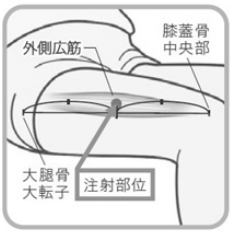
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

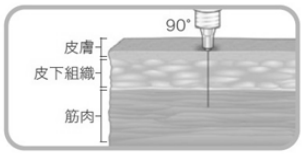
※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。




## 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、上腕の三角筋部に筋肉内注射してください。当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮してください。
- 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