

2021（令和3）年4月20日

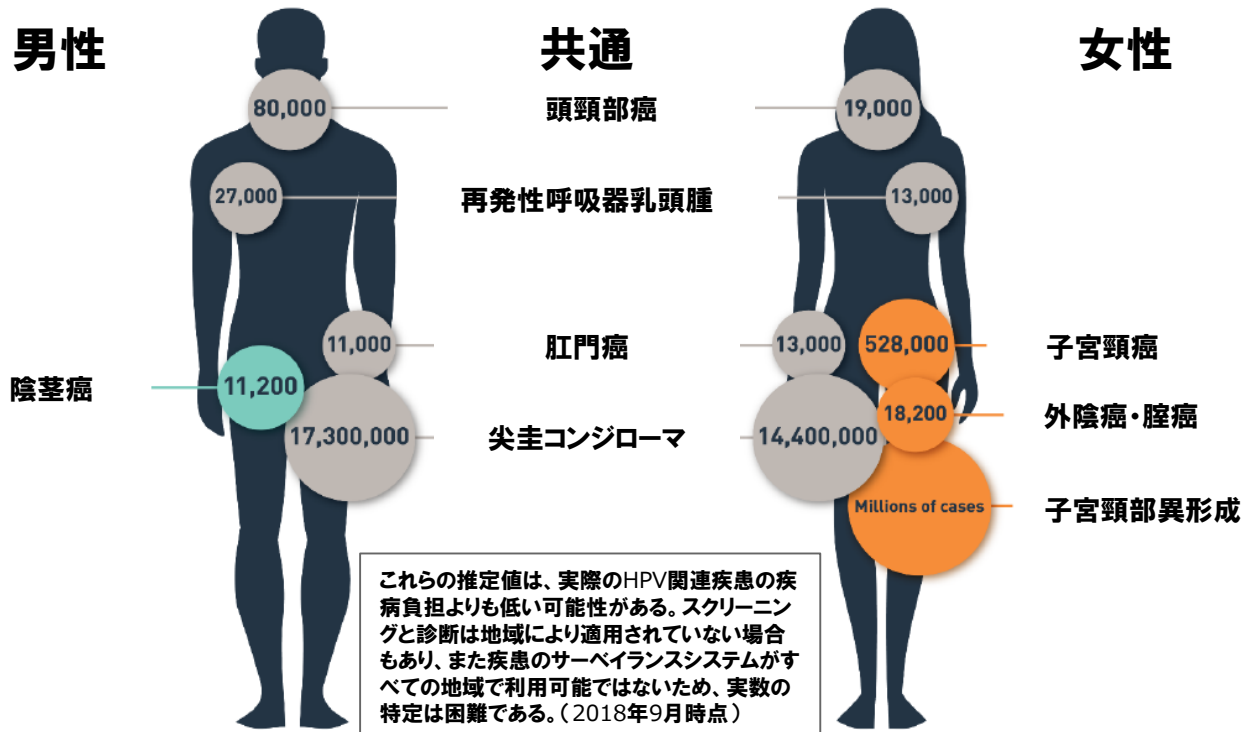
9価HPVワクチンの概要

第17回 ワクチン評価に関する小委員会（2021年4月20日）

MSD株式会社

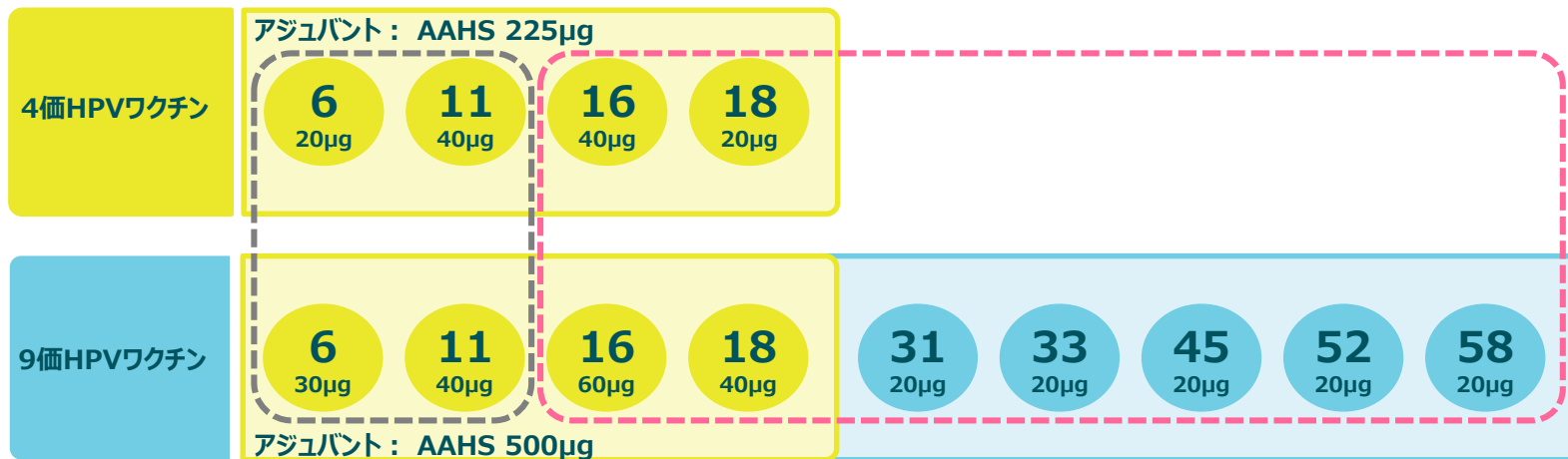
HPV関連疾患の疫学

全世界で男性・女性における癌の約5%にHPVが関連



9価HPVワクチンに含有するVLP型

9価HPVワクチンは、4価HPVワクチンのHPV6/11/16/18型に加え、新たにHPV31/33/45/52/58型のVLPを含有する



低リスク型

尖圭コンジローマなどの
原因となる

高リスク型

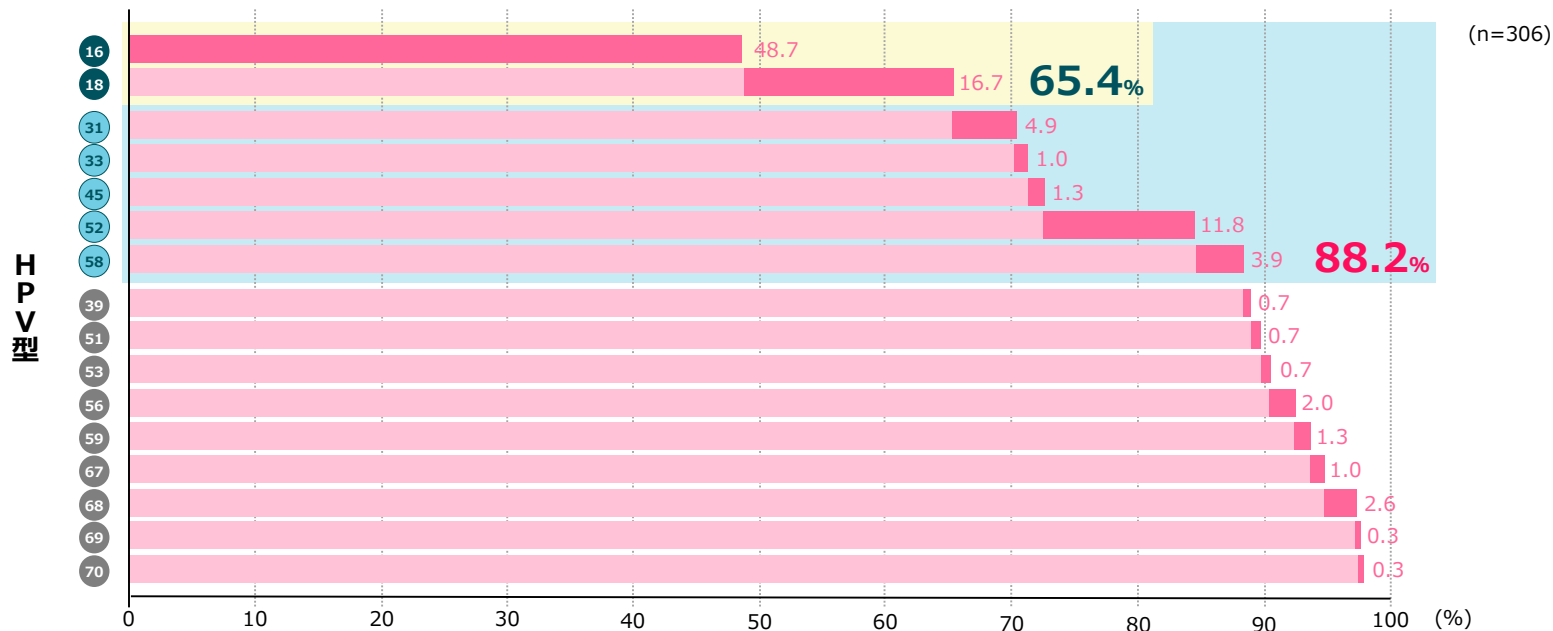
子宮頸がんなどの
原因となる

VLP : ウイルス様粒子

AAHS : アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩

日本における子宮頸がんのHPV型分布

9価HPVワクチンは、アジア人に特に感染が多くみられるHPV52/58型を含むことで、子宮頸がんの原因となるHPV型の88.2%をカバーする



【対象】 日本人女性で組織学的にICC(浸潤性子宮頸がん)と診断された症例のうち単感染として検出された306例

【方法】 多施設より提供された1990～2017年の検体から、PCRでHPV遺伝子の検出および型判定を行った。

Serrano B et al. Infect Agent Cancer 2012 7; 38-50. より作図
Sakamoto J et al. Papillomavirus Res. 2018; 6: 46-51. より作図

9価ワクチン（V503）臨床試験一覧

● V503-001：後期第Ⅱ相／第Ⅲ相国際共同試験（日本も参加）

- ▶ 16～26歳女性を対象とした二重盲検比較試験
- ▶ パートA（後期第Ⅱ相）：3用量より用量を選択（N=1,242）
- ▶ パートB（第Ⅲ相）：中用量のV503を用いて有効性、免疫原性及び安全性を4価ワクチンと比較（N=14,215、日本人254例を含む）

● V503-008：第Ⅲ相国内臨床試験

- ▶ 9～15歳の女性（N=100）を対象として免疫原性及び安全性を評価する非盲検試験

● 5つの第Ⅲ相海外臨床試験（安全性及び免疫原性を評価）

- ▶ V503-002：
9～15歳男女（N=2,604）及び16～26歳女性（N=470）を対象とした免疫原性、安全性、ロット間一致性試験
- ▶ V503-005：
11～15歳男女（N=1,241）を対象としたMenactra™及びAdacel™と同時接種時の免疫原性及び安全性試験
- ▶ V503-006：ガーダシル既接種の12～26歳女性（N= 924）を対象としたV503の安全性及び免疫原性試験
- ▶ V503-007：11～15歳男女（N=1,054）を対象としたRepevax™と同時接種時の免疫原性及び安全性試験
- ▶ V503-009：9～15歳女性（N= 600）を対象とした免疫原性及び安全性試験

V503-001試験概要①

国際共同後期第Ⅱ/Ⅲ相試験

目的	9価HPVワクチン群の免疫原性※1および有効性※2、安全性を4価HPVワクチン群と比較して検討する
対象	16～26歳の女性14,215例(日本人女性254例を含む)
試験デザイン	無作為化、国際共同、二重盲検、4価HPVワクチン対照、用量反応、安全性/忍容性、免疫原性、有効性評価試験
方法	9価HPVワクチンまたは4価HPVワクチンを0、2、6ヵ月の3回接種し、最長54ヵ月まで観察した
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ●免疫原性：3回目接種後4週時のHPV6 /11/16/18型(4つの共通HPV型)に対する抗体価の幾何平均(GMT) ●有効性：HPV31/33/45/52/58型(5つの追加HPV型)に関連したCIN2/3、AIS、浸潤性子宮頸がん、VIN2/3、VaIN2/3、外陰がんまたは腔がんの複合発生率 ●安全性：有害事象

※1：4共通HPV型に関する非劣性の検証。

※2：5追加HPV型に関する有効性の検証。主要解析は、主要評価項目であるイベントが30例以上に到達した時点で実施された

CIN：cervical intraepithelial neoplasia(子宮頸部上皮内腫瘍) AIS：adenocarcinoma in situ(上皮内腺がん)

VIN：vulvar intraepithelial neoplasia(外陰上皮内腫瘍)

VaIN：vaginal intraepithelial neoplasia(腔上皮内腫瘍)

V503-001試験概要②

国際共同後期第Ⅱ/Ⅲ相試験

解析計画

- HPV6/11/16/18型については、9価HPVワクチンの接種を受けた被験者における抗体価の幾何平均(GMT)が4価HPVワクチンに対して非劣性であることを示すことにより、4価HPVワクチンの有効性データを9価HPVワクチンに外挿した。
[非劣性の定義] 各HPV型におけるGMTの群間比の95%信頼区間の下限が0.67より大きい(1.5倍以上減少しない)
- 免疫原性の主たる解析はPer-Protocol Immunogenicity(PPI)解析対象集団で実施した。PPI解析対象集団は、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1日目に血清抗体反応陰性かつ1日目から7ヵ月目までPCR陰性であり、3回のワクチン接種を適切な時点で受け、3回接種後の血清検体が適切な時点で得られた被験者で構成された。
- HPV31/33/45/52/58型については、9価HPVワクチンの有効性を確認するために、4価HPVワクチンの臨床開発プログラムと同様の疾患、持続感染、細胞診断に関する項目を使用した。
- 有効性の主たる解析はPer-Protocol Efficacy(PPE)解析対象集団で実施した。PPE解析対象集団は、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1日目に血清抗体反応陰性かつ1日目から7ヵ月目までPCR陰性を示した被験者で構成された。
- 予防効果 = $[1 - (9\text{価HPVワクチン群のイベント発生数} / 9\text{価HPVワクチン群の観察人年}) / (4\text{価HPVワクチン群のイベント発生数} / 4\text{価HPVワクチン群の観察人年})] \times 100(\%)$ とした。

5つの追加HPV型の有効性の検証に係る主要評価

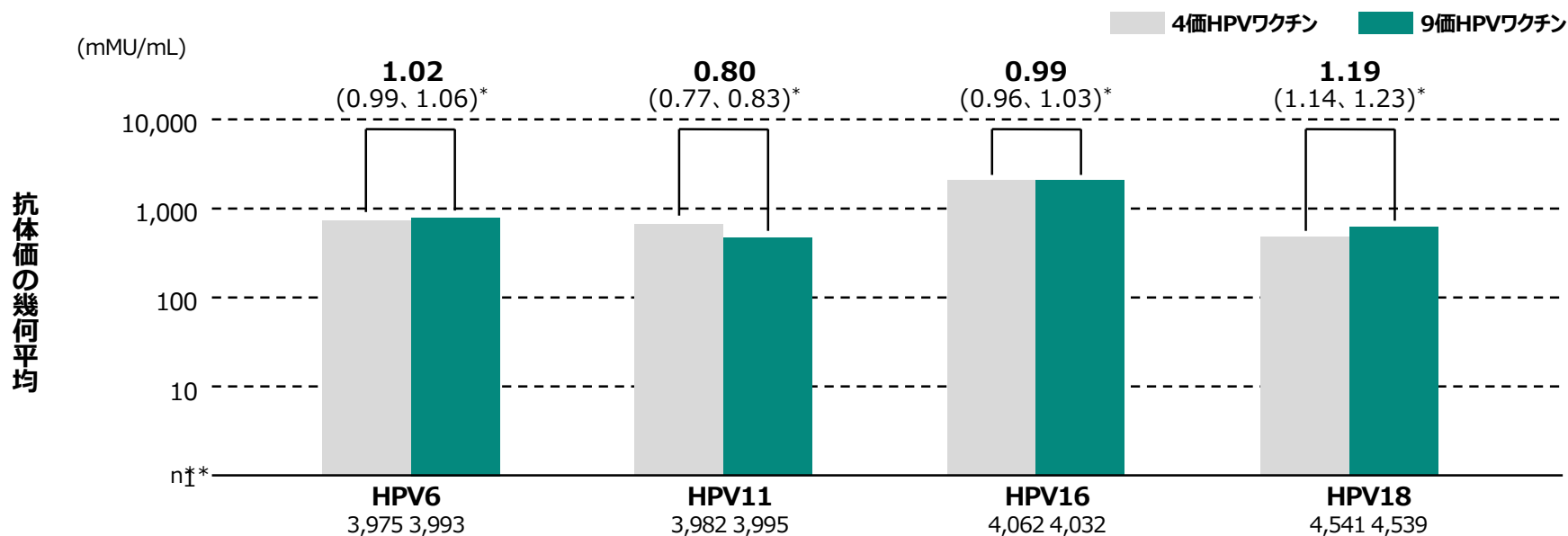
HPV31/33/45/52/58型に関連した子宮頸部疾患に対する予防効果

評価項目	9価HPVワクチン群			4価HPVワクチン群			予防効果(%) (95%CI)
	N	発生例数	観察人年	N	発生例数	観察人年	
HPV31/33/45/52/58型関連							
CIN2/3、AIS、VIN2/3、 またはVaIN2/3	6,016	1	19,005.1	6,017	30	18,976.6	96.7 (80.9、99.8)
CIN2/3または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)
CIN1	5,948	1	17,407.0	5,943	69	17,390.6	98.6 (92.4、99.9)

CIN : cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍) AIS : adenocarcinoma in situ (上皮内腺がん)
 VIN : vulvar intraepithelial neoplasia (外陰上皮内腫瘍) VaIN : vaginal intraepithelial neoplasia (膣上皮内腫瘍)

4つの共通HPV型の有効性の検証に係る主要評価

治験薬3回接種後1ヵ月時点での抗体価の幾何平均



* : ()内の数値は 95%信頼区間を表す ** : 解析対象被験者数

非劣性の定義 : 各HPV型におけるGMTの群間比の95%信頼区間の下限が0.67より大きい(1.5倍以上減少しない)

有害事象および副反応*

発現頻度(注射部位：接種後1～5日目、注射部位以外：接種後1～15日目) (いずれかの接種群で発現率5%以上)

事象名	全集団				日本人部分集団											
	9価HPVワクチン(N=7,071)		4価HPVワクチン(N=7,078)		9価HPVワクチン(N=127)		4価HPVワクチン(N=127)									
	有害事象		副反応		有害事象		副反応									
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)								
注射部位																
疼痛	6,356	(89.9)	6,356	(89.9)	5,910	(83.5)	5,910	(83.5)	104	(81.9)	104	(81.9)	100	(78.7)	100	(78.7)
腫脹	2,830	(40.0)	2,830	(40.0)	2,035	(28.8)	2,035	(28.8)	57	(44.9)	57	(44.9)	53	(41.7)	53	(41.7)
紅斑	2,407	(34.0)	2,407	(34.0)	1,810	(25.6)	1,810	(25.6)	51	(40.2)	51	(40.2)	48	(37.8)	48	(37.8)
そう痒感	388	(5.5)	388	(5.5)	282	(4.0)	282	(4.0)	12	(9.4)	12	(9.4)	14	(11.0)	14	(11.0)
注射部位以外																
頭痛	1,879	(26.6)	1,033	(14.6)	1,757	(24.8)	969	(13.7)	12	(9.4)	5	(3.9)	9	(7.1)	4	(3.1)
悪心	513	(7.3)	312	(4.4)	459	(6.5)	261	(3.7)	5	(3.9)	3	(2.4)	1	(0.8)	0	(0.0)
発熱	470	(6.6)	357	(5.0)	463	(6.5)	301	(4.3)	6	(4.7)	4	(3.1)	3	(2.4)	0	(0.0)
鼻咽頭炎	376	(5.3)	62	(0.9)	389	(5.5)	62	(0.9)	9	(7.1)	0	(0)	4	(3.1)	0	(0)

* 有害事象：因果関係の有無を問わず、ワクチン接種後に発生した全ての好ましくない事象のこと。
副反応：ワクチン接種に伴う免疫の付与以外の好ましくない反応のこと。因果関係が不明確であり否定できないものも含まれる。

有害事象および副反応*

[治験薬1回目接種日から治験薬3回目接種180日後までの期間]

- 死亡は、9価HPVワクチン群1例（自殺既遂）、4価HPVワクチン群2例（脊髄損傷、偶発的死亡各1例）が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 重篤な有害事象は、363例394件（9価HPVワクチン群197例218件、ガーダシル群166例176件）報告されたが、9価HPVワクチン群の2例2件（ワクチンアレルギー、発熱）、ガーダシル群の2例2件（感覚鈍麻、頭痛）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった4例4件の転帰はすべて回復であった。
- 治験中止に至った有害事象は13例21件（9価HPVワクチン群8例16件、ガーダシル群5例5件）に認められた。9価HPVワクチン群の5例12件（注射部位疼痛2件、無力症、浮動性めまい、疲労、多汗症、悪心、疼痛、発熱、頭痛、注射部位腫脹、ワクチンアレルギー各1件）、ガーダシル群3例3件（丘疹性皮疹、舌腫脹、蕁麻疹各1件）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった9例16件の転帰は、いずれも回復であった。

[治験薬3回目接種181日後から追跡終了時点までの期間]

- 死亡は、9価HPVワクチン群5例（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3例（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。
- 妊娠期間中SAEは、47例48件（9価HPVワクチン群30例31件、ガーダシル群17例17件）報告されたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。
- 治験薬接種に関連した重篤な有害事象（重篤な副反応）は、9価HPVワクチン群の2例2件（過眠症、起立性頻脈症候群）及びガーダシル群の1例1件（起立不耐性）が認められ、当該3例3件の転帰は未回復であった。当該3例3件について、治験担当医師による追跡終了後の情報は得られていない。なお、当該期間においては、治験中止に至った有害事象はない。

* 有害事象：因果関係の有無を問わず、ワクチン接種後に発生した全ての好ましくない事象のこと。
副反応：ワクチン接種に伴う免疫の付与以外の好ましくない反応のこと。因果関係が不明確であり否定できないものも含まれる。

V503-008試験概要

国内第Ⅲ相臨床試験	
目的	9価HPVワクチンの安全性、忍容性および免疫原性を評価する
対象	9～15歳の日本人女性100例
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検、安全性/忍容性、免疫原性評価試験
方法	9価HPVワクチンを0、2、6カ月の3回、筋肉内接種し、最長30ヵ月まで観察した
主要評価項目	3回接種後1ヵ月時点(7ヵ月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体陽転率
解析計画	<p>9価HPVワクチンを3回接種後1ヵ月の時点(7ヵ月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体陽転率を推定した。成功基準は、9価すべてのHPV型に対する抗体陽転率の点推定値が90%を超えることとした。</p> <p>有効性の主たる解析はPer-Protocol Immunogenicity(PPI)集団とした。PPI解析対象集団は、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逸脱がなく、該当するHPV型に対して1日目に血清抗体反応陰性であり、3回の接種を適切な時点範囲内で受け、3回接種後に適切な血清検体が適切な時点範囲内に得られた被験者から構成された。</p>

免疫原性の主要評価

治験薬3回接種後1ヵ月時点の各HPV型の抗体陽転率*

HPV型	9価HPVワクチン(N=100)		
	血清反応陽性例数/解析対象例数	(%)	95%信頼区間
6型	97/97	(100)	(96.3、100)
11型	97/97	(100)	(96.3、100)
16型	99/99	(100)	(96.3、100)
18型	98/98	(100)	(96.3、100)
31型	97/97	(100)	(96.3、100)
33型	98/98	(100)	(96.3、100)
45型	99/99	(100)	(96.3、100)
52型	99/99	(100)	(96.3、100)
58型	95/95	(100)	(96.2、100)

* : 抗体陽転率は、各HPV型のVLP(ウイルス様粒子)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。

安全性：有害事象および副反応*

発現頻度（いずれかの接種群で発現率5%以上）
 （注射部位：接種後1～5日目、注射部位以外：接種後1～15日目）

事象名	9価HPVワクチン(N=100)			
	有害事象		副反応	
	n	(%)	n	(%)
注射部位	95	(95.0)	95	(95.0)
疼痛	93	(93.0)	93	(93.0)
腫脹	42	(42.0)	42	(42.0)
紅斑	33	(33.0)	33	(33.0)
注射部位以外	35	(35.0)	14	(14.0)
鼻咽頭炎	9	(9.0)	0	(0)
頭痛	8	(8.0)	2	(2.0)
発熱	6	(6.0)	3	(3.0)

本試験において、死亡、重篤な有害事象、及び有害事象による中止は認められなかった。

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

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

9価HPVワクチンの概要

有効成分	ヒトパピローマウイルス(HPV) 6、11、16、18、31、33、45、52、58型 ウイルス様粒子
抗原発現系	酵母
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
投与方法	筋肉内注射(0、2、6ヵ月目)
接種対象者	9歳以上の女性
効能・効果	HPV 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並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3 ・ 尖圭コンジローマ