

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）
の「臨床成績」の改訂について

一般名 販売名	一般名	販売名（承認取得者）
	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン（酵母由来）	ガーダシル水性懸濁筋注シリンジ（MSD株式会社）
効能・効果	ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防 ・ 子宮頸癌（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS）） ・ 外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに膺上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3 ・ 尖圭コンジローマ	
改訂の概要	「臨床成績」の項の「予防効果の持続性（外国試験成績）」及び「免疫反応の持続性（外国試験成績）」に記載されているFUTURE II試験のフォローアップ試験（015-21試験）、FUTURE III試験のフォローアップ試験（019-21試験）及び018試験のフォローアップ試験（018-11試験）の成績を更新する。	
改訂の理由及び調査の結果	現在の添付文書（2019年5月改訂版）の「臨床成績」の項の「予防効果の持続性（外国試験成績）」及び「免疫反応の持続性（外国試験成績）」には、015-21試験、019-21試験及び018-11試験の中間試験成績が記載されている。当該3試験の最終試験成績が得られたことから、最終試験成績を「臨床成績」の項に反映するため、改訂することは適切と判断した。	

別添

【新旧対照表】

下線は変更箇所

改訂前	改訂後																																																		
<p>予防効果の持続性（外国試験成績） 16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験のフォローアップ試験の中間報告（初回接種後からの期間 中央値：6.7年、最大値：8.4年）において、<u>主要評価項目である HPV16 及び 18 型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生はなかった。</u>本報告において、本剤の予防効果は、<u>初回接種後少なくとも 6 年間持続することが示された。</u>（表 5）</p> <p>表5 HPV16及び18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生率（FUTURE II 試験のフォローアップ試験（中間報告））</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>評価項目</th> <th>被験者数</th> <th>発症例数</th> <th>観察年</th> <th>100人年あたりの発生率 (95%CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HPV16及び18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌</td> <td>1724</td> <td>0</td> <td>5144.1</td> <td>0.0 (0.0, 0.1)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">初回接種後からの期間^{注5)}</td> </tr> <tr> <td>4年以下</td> <td>1587</td> <td>0</td> <td>644.0</td> <td>0.0 (0.0, 0.6)</td> </tr> <tr> <td>4年超6年以下</td> <td>1715</td> <td>0</td> <td>3077.2</td> <td>0.0 (0.0, 0.1)</td> </tr> <tr> <td>6年超8年以下</td> <td>1229</td> <td>0</td> <td>1404.2</td> <td>0.0 (0.0, 0.3)</td> </tr> <tr> <td>8年超10年以下</td> <td>129</td> <td>0</td> <td>18.7</td> <td>0.0 (0.0, 19.8)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">HPV 型別</td> </tr> <tr> <td>HPV16型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌</td> <td>1479</td> <td>0</td> <td>4398.5</td> <td>0.0 (0.0, 0.1)</td> </tr> <tr> <td>HPV18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌</td> <td>1643</td> <td>0</td> <td>4902.0</td> <td>0.0 (0.0, 0.1)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 5) 同一被験者が 1 つ以上の期間に含まれる。</p> <p>24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験のフォローアップ試験の中間報告において、<u>主要評価項目である HPV6、11、16 及び 18 型に関連した CIN1/2/3、AIS 又は尖圭コンジローマの発生はなかった</u>（初回接種後6年時、対象被験者数<u>684</u>例）。</p> <p>9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験の中間報告において、</p>	評価項目	被験者数	発症例数	観察年	100人年あたりの発生率 (95%CI)	HPV16及び18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1724	0	5144.1	0.0 (0.0, 0.1)	初回接種後からの期間 ^{注5)}					4年以下	1587	0	644.0	0.0 (0.0, 0.6)	4年超6年以下	1715	0	3077.2	0.0 (0.0, 0.1)	6年超8年以下	1229	0	1404.2	0.0 (0.0, 0.3)	8年超10年以下	129	0	18.7	0.0 (0.0, 19.8)	HPV 型別					HPV16型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1479	0	4398.5	0.0 (0.0, 0.1)	HPV18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1643	0	4902.0	0.0 (0.0, 0.1)	<p>予防効果の持続性（外国試験成績） 16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験（015 試験）のフォローアップ試験（015-21 試験）において、<u>HPV16 及び 18 型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌の発生はなく、本剤の予防効果は持続することが確認された</u>（3 回接種後からの期間 中央値：11.9年、最大値：14年、対象被験者数<u>2,536</u>例）。</p> <p>（表 5 及び注 5）は削除）</p> <p>24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験（019 試験）のフォローアップ試験（019-21 試験）において、<u>HPV6、11、16 及び 18 型に関連した CIN、AIS 又は尖圭コンジローマの発生はなかった</u>（3 回接種後からの期間 中央値：8.7年、最大値：10.1年、対象被験者数<u>685</u>例）。</p> <p>9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験（018-11 試験）において、</p>
評価項目	被験者数	発症例数	観察年	100人年あたりの発生率 (95%CI)																																															
HPV16及び18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1724	0	5144.1	0.0 (0.0, 0.1)																																															
初回接種後からの期間 ^{注5)}																																																			
4年以下	1587	0	644.0	0.0 (0.0, 0.6)																																															
4年超6年以下	1715	0	3077.2	0.0 (0.0, 0.1)																																															
6年超8年以下	1229	0	1404.2	0.0 (0.0, 0.3)																																															
8年超10年以下	129	0	18.7	0.0 (0.0, 19.8)																																															
HPV 型別																																																			
HPV16型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1479	0	4398.5	0.0 (0.0, 0.1)																																															
HPV18型に関連した CIN2/3、AIS 又は子宮頸癌	1643	0	4902.0	0.0 (0.0, 0.1)																																															

<p>HPV16型に関連した持続感染が2例にみられた。HPV6、11、16及び18型に関連した疾患の発生はなかった（初回接種後8年時、対象被験者数246例、観察人年645.3）。</p>	<p>HPV16型に関連した持続感染が3例にみられた。また、HPV6、11、16及び18型に関連した子宮頸癌、CIN、AIS、VIN、VaIN又は尖圭コンジローマの発生はなかった（3回接種後からの期間 中央値：10.0年、最大値：10.7年、対象被験者数369例）。</p>
<p>免疫応答 18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）¹⁾ （略） 3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。 （略） 注6) 抗体陽転率は、各HPV型のVLP特異的抗体が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。</p>	<p>免疫応答 18～26歳の女性における免疫原性（国内試験成績）¹⁾ （略） 3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注5)}は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。 （略） 注5) 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。</p>
<p>9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）⁵⁾ （略） 3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。</p>	<p>9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）⁵⁾ （略） 3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注5)}は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。</p>
<p>免疫反応の持続性（国内試験成績）^{1)、5)} （略） 027試験終了時においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%とHPV18型では低下したが、HPV18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。</p>	<p>免疫反応の持続性（国内試験成績）^{1)、5)} （略） 027試験終了時においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽性率^{注6)}は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%とHPV18型では低下したが、HPV18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。 注6) 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。</p>
<p>免疫応答 9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績） （略） 9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、96.4～99.9%であった。</p>	<p>免疫応答 9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績） （略） 9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注5)}は、96.4～99.9%であった。</p>
<p>成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）</p>	<p>成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング（外国試験成績）</p>

<p>(略)</p> <p>3回目接種の1ヵ月後までの HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)} はいずれにおいても99.1～100%であった。</p>	<p>(略)</p> <p>3回目接種の1ヵ月後までの HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注5)} はいずれにおいても99.1～100%であった。</p>
<p>免疫反応の持続性 (外国試験成績)</p> <p>(略)</p> <p>9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、抗体陽転率^{注6)}は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。</p> <p>また、HPV18型の抗体陽転率^{注6)}の減少はHPV6、11及び16型の抗体陽転率^{注6)}の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。</p> <p>9～15歳を対象とした臨床試験 (018試験) に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後8年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}はそれぞれ<u>91.3%</u>、<u>90.9%</u>、<u>97.9%</u>及び<u>66.8%</u>であった。</p> <p>16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験のフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後9年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}はそれぞれ<u>94.4%</u>、<u>95.5%</u>、<u>99.1%</u>及び<u>60.0%</u>であった。</p> <p>24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験のフォローアップ試験の中間報告において、初回接種後6年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}はそれぞれ<u>89.1%</u>、<u>92.1%</u>、<u>97.3%</u>及び<u>45.3%</u>であった。</p>	<p>免疫反応の持続性 (外国試験成績)</p> <p>(略)</p> <p>9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV6、11、16及び18型の抗体陽性率^{注6)}は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、抗体陽性率^{注6)}は9～15歳の女性で最も高く、35～45歳の女性で最も低かった。</p> <p>9～15歳を対象とした臨床試験 (018試験) に組み入れられた女性を対象としたフォローアップ試験 (018-11試験) の最終報告において、初回接種後10.5年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽性率^{注6)}はそれぞれ<u>91.0%</u>、<u>90.1%</u>、<u>97.7%</u>及び<u>61.4%</u>であった。</p> <p>16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験 (015試験) のフォローアップ試験 (015-21試験) の最終報告において、初回接種後14年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽性率^{注6)}はそれぞれ<u>90.6%</u>、<u>91.1%</u>、<u>98.3%</u>及び<u>52.4%</u>であった。</p> <p>24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験 (019試験) のフォローアップ試験 (019-21試験) の最終報告において、初回接種後10年時の HPV6、11、16及び18型の抗体陽性率^{注6)}はそれぞれ<u>78.7%</u>、<u>85.0%</u>、<u>93.9%</u>及び<u>35.9%</u>であった。</p>

以上