

添付文書改訂のお知らせ

2020年10月

ウイルスワクチン類

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

ガーダシル[®] 水性懸濁筋注シリンジ

(生物学的製剤基準 組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (酵母由来))

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

このたび、標記製品の添付文書の臨床成績項を以下のとおり改訂しましたのでお知らせいたします。

今後のご使用に際しましては新しい添付文書をご参照くださいますようお願い申し上げます。

弊社製品のご使用にあたって、副反応等臨床上好ましくない事象をご経験の際には、弊社MRまでご連絡くださいますようお願い申し上げます。

MSD株式会社

《改訂概要》

改訂項目	改訂内容
【臨床成績】	「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)」のフォローアップ試験について、最終試験成績に更新しました。

なお、本改訂と同時に、薬生安発0228第5号(令和2年2月28日)に基づき、異なるワクチンの接種間隔について「接種上の注意」の改訂を行いました。「接種上の注意」の改訂に関しては9月4日からワクチン共通でご案内しています。背景及び改訂内容等については弊社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) をご参照ください。

- 改訂後の添付文書全文は、医薬品医療機器総合機構の情報提供ホームページ (<https://www.pmda.go.jp/>) ならびに弊社ホームページ (<https://www.msconnect.jp/>) に掲載しております。
- 流通在庫の関係から、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日数を要しますので、今後のご使用に際しましては、本改訂内容をご参照くださいますようお願い申し上げます。

《改訂内容》

改訂後	改訂前																																																		
<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、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（3回接種後からの期間 中央値：11.9年、最大値：14年、対象被験者数2,536例）。</p> <p>（表5及び注5）は削除）</p>	<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、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。本報告において、本剤の予防効果は、初回接種後少なくとも6年間持続することが示された。（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>観察人年</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>	評価項目	被験者数	発症例数	観察人年	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)
評価項目	被験者数	発症例数	観察人年	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>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、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（3回接種後からの期間 中央値：8.7年、最大値：10.1年、対象被験者数685例）。</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、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>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、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（初回接種後6年時、対象被験者数684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、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>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>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>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>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>																																																		

（_____部：自主改訂、~~~~部：削除）

改訂後	改訂前
<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>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>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） (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)}はいずれにおいても99.1～100%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） (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） (略) 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。 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91.0%、90.1%、97.7%及び61.4%であった。 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90.6%、91.1%、98.3%及び52.4%であった。 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78.7%、85.0%、93.9%及び35.9%であった。</p>	<p>免疫反応の持続性（外国試験成績） (略) 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。 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。 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91.3%、90.9%、97.9%及び66.8%であった。 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94.4%、95.5%、99.1%及び60.0%であった。 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89.1%、92.1%、97.3%及び45.3%であった。</p>

()部：自主改訂、~~~~部：削除

《改訂理由》

《臨床成績》

「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、FUTURE III試験及び018試験のそれぞれのフォローアップ試験について、中間試験成績を記載していましたが、最終試験成績が得られたことから、その結果を添付文書に反映しました。

製品情報お問い合わせ先

MSD 株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12
 ホームページ <http://www.msd.co.jp/>

MSD カスタマーサポートセンター
 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961
 <受付時間>9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く）

2020年10月