

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	15700EZZ01004000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^{注)}

インフルエンザHAワクチン

販売名:「ビケンHA」

貯法: 遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存(【取扱い上の注意】参照)

有効期間: 検定合格日から1年(最終有効年月日は外箱等に表示)

注) 注意 - 医師等の処方せんにより使用すること



【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したHA画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

** 2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

	成分	分量
有効成分 (製造株)	A型株 A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09	各株のHA 含量(相当 値)は、1株 当たり30µg 以上
	A/ビクトリア/361/2011(H3N2)	
	B型株 B/ウイスコンシン/1/2010	
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	3.53mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.54mg
等張化剤	塩化ナトリウム	8.50mg
保存剤	チメロサール	0.008mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH: 6.8 ~ 8.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 1.0 ± 0.3

【効能又は効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法及び用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2~4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1~4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 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
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対

して、アレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「**予防接種実施規則**」その他**予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
- (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。
- (3)本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、**過敏症**（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4)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ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾

免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

* * * 4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児68例を対象とした臨床試験において、皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では34例中10例（29.4%）、3歳以上13歳未満では34例中19例（55.9%）であった。主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で**注射部位紅斑**9例（26.5%）、**注射部位腫脹**6例（17.6%）、**注射部位硬結**4例（11.8%）、3歳以上13歳未満で**注射部位紅斑**12例（35.3%）、**注射部位疼痛**10例（29.4%）、**注射部位腫脹**8例（23.5%）、**注射部位そう痒感**7例（20.6%）、**注射部位熱感**5例（14.7%）、**注射部位硬結**4例（11.8%）であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**（0.1%未満）：**ショック、アナフィラキシー様症状**（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎（ADEM）**（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に**発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等**があらわれる。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。
- 3) **ギラン・バレー症候群**（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、**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。
- 4) **けいれん**（頻度不明）：**けいれん**（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸**（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う**肝機能障害、**

黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 6) **喘息発作**（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
 - 7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少**（頻度不明）：**血小板減少性紫斑病、血小板減少**があらわれることがあるので、**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。
 - 8) **血管炎**（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：**血管炎**（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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。
 - 9) **間質性肺炎**（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、**発熱、咳嗽、呼吸困難等**の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
 - 10) **脳炎・脳症、脊髄炎**（頻度不明）：**脳炎・脳症、脊髄炎**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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
 - 11) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）**（頻度不明）：**皮膚粘膜眼症候群**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。
 - 12) **ネフローゼ症候群**（頻度不明）：**ネフローゼ症候群**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。
- (2) **その他の副反応**
- 1) **過敏症**：接種直後から数日中に、**発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等**があらわれることがある。
 - 2) **全身症状**：**発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等**を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
 - 3) **局所症状**：**発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等**を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
 - 4) **神経系障害**：**顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー**があらわれることがある。
 - 5) **眼障害**：**ぶどう膜炎**があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）

（6ヶ月以上3歳未満）

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	—
呼吸器	—	鼻漏
消化器	—	下痢
皮膚	—	湿疹
その他	—	発熱

〈3歳以上13歳未満〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状 (注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、そう 痒感、熱感、硬結	—
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	—	発熱、倦怠感

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある^{3),4)}。

*7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1)接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ製品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

**【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった〔参考〕他社製剤による成績⁵⁾。

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準:A型インフルエンザウイルス(H1N1)

に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者(対照群)1,044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児68例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

〈6ヶ月以上3歳未満:0.25mL:34例〉

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.9	29.4% (10例)	58.8% (20例)
	2回目接種後	58.8% (20例)	5.4	58.8% (20例)	85.3% (29例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	38.2% (13例)	4.4	38.2% (13例)	44.1% (15例)
	2回目接種後	76.5% (26例)	9.0	76.5% (26例)	73.5% (25例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	26.5% (9例)	2.1	26.5% (9例)	29.4% (10例)
	2回目接種後	44.1% (15例)	3.9	44.1% (15例)	44.1% (15例)

〈3歳以上13歳未満:0.5mL:34例〉

	測定時期	HI抗体価※			中和抗体陽転率※※
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	73.5% (25例)	7.7	76.5% (26例)	88.2% (30例)
	2回目接種後	79.4% (27例)	8.0	79.4% (27例)	88.2% (30例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	85.3% (29例)	6.8	97.1% (33例)	82.4% (28例)
	2回目接種後	88.2% (30例)	7.4	97.1% (33例)	88.2% (30例)
B/プリズベン/60/2008株	1回目接種後	44.1% (15例)	3.7	58.8% (20例)	50.0% (17例)
	2回目接種後	55.9% (19例)	4.5	67.6% (23例)	52.9% (18例)

※ HI 抗体価については、EMA のガイダンス (CPMP/BWP/214/96)⁷⁾ を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が 40 以上かつ接種前の抗体価からの 4 倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96) において、有効性 (予防効果) と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回目接種後では 3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。ただし、接種用量 0.25mL のうち、6 ヶ月以上 1 歳未満 (17 例) のサブグループにおいては、B 型株で評価基準を 3 項目とも満たさなかった (抗体陽転率 23.5% (4 例)、GMT 変化率 2.4、抗体保有率 23.5% (4 例))。

【薬効薬理】⁸⁾

インフルエンザ HA ワクチンを 3 週間隔で 2 回接種した場合、接種 1 カ月後に被接種者の 77% が有効予防水準に達する。

接種後 3 カ月で有効予防水準が 78.8% であるが、5 カ月では 50.8% と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において 3 カ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3 カ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が 1 カ月近く短縮される。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (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) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1mL 2本

*【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al.: Antiviral Res., (suppl. 1): 289 (1985)
- 2) (財) 阪大微生物病研究会: 小児を対象とした臨床成績 (社内資料)
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口 晃史 他: 感染症学雑誌, 84 (4): 449 (2010)

- 5) 庵原 俊昭 他: 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書 (社内資料)
- 6) 神谷 齊 他: インフルエンザワクチンの効果に関する研究、厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業)、総合研究報告書 (平成 9~11 年度)
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines: 1-18 (1997) (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路 銘 国昭: インフルエンザワクチン、ワクチンハンドブック、国立予防衛生研究所学友会編: 130 (1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課

〒 565-0871 吹田市山田丘 3 番 1 号

フリーダイヤル 0120-280-980

受付時間 9:00~17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

〒 102-8667 千代田区九段北 1-13-12

フリーダイヤル 0120-024-961

受付時間 9:00~18:00 (土日祝日・当社休日を除く)



** 2012年7月改訂 (第4版)
* 2012年7月改訂 (第3版)

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品*

日本標準商品分類番号
8 7 6 3 1 3

* 承認番号 22400AMX00691
薬価収載 適用外
販売開始 1986年10月

日本薬局方 生物学的製剤基準 インフルエンザHAワクチン

* インフルエンザHAワクチン「北里第一三共」1mL

貯法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）
有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

※注意-医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (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

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔
2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、厚生労働省より指定されたインフルエンザウイルスをそれぞれ個別に発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたしょ糖密度勾配遠心法により精製濃縮後、エーテルを加えてウイルス粒子を分解してHA画分浮遊液を採取する。これをホルマリンにより不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

* 2. 組成

本剤は、1mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分 (製造株)	A型株 A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm09 A/ビクトリア/361/2011 (H3N2)	各株のHA含有量(相当値)は、1株当たり30μg以上
	B型株 B/ウイスコンシン/1/2010	
安定剤	ホルマリン	0.1μL以下
緩衝剤	リン酸水素ナトリウム水和物	2.51mg
	リン酸二水素カリウム	0.408mg
	塩化ナトリウム	8.3mg
分散剤	ポリソルベート80	0.1μL以下
保存剤	チメロサル	0.005mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン (HA) を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0、浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

【用法・用量】

1歳以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

【接種上の注意】

1. 接種要注者（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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。
- (1) 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
 - (2) 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
 - (3) 過去にけいれんの既往のある者
 - (4) 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
 - (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」その他**予防接種実施要領**に準拠して使用すること。
- (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。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、**過敏症**（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、痒痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分にを行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 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ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には、速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾
免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

** 4. 副反応

1歳以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、1歳以上3歳未満では24例中12例(50.0%)、3歳以上13歳未満では36例中22例(61.1%)であった。主な副反応は、1歳以上3歳未満で注射部位紅斑5例(20.8%)、注射部位腫脹3例(12.5%)、注射部位硬結2例(8.3%)、注射部位疼痛2例(8.3%)、注射部位熱感2例(8.3%)、発熱3例(12.5%)、3歳以上13歳未満で注射部位疼痛16例(44.4%)、注射部位腫脹13例(36.1%)、注射部位紅斑10例(27.8%)、注射部位熱感7例(19.4%)、注射部位硬結7例(19.4%)、注射部位癢痒感5例(13.9%)、発熱5例(13.9%)、倦怠感3例(8.3%)、頭痛3例(8.3%)、鼻漏3例(8.3%)であった。²⁾

(1) 重大な副反応

- 1) **ショック、アナフィラキシー様症状**(0.1%未満):**ショック、アナフィラキシー様症状(蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫)**があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**(0.1%未満):**急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に**発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害**等があらわれる。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。
- 3) **ギラン・バレー症候群**(頻度不明):**ギラン・バレー症候群**があらわれることがあるので、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。
- 4) **けいれん**(頻度不明):**けいれん**(熱性けいれんを含む)があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) **肝機能障害、黄疸**(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、 γ -GTP、ALPの上昇等を伴う**肝機能障害、黄疸**があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 6) **喘息発作**(頻度不明):**喘息発作**を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) **血小板減少性紫斑病、血小板減少**(頻度不明):**血小板減少性紫斑病、血小板減少**があらわれることがあるので、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。
- 8) **血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)**(頻度不明):**血管炎(アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等)**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。
- 9) **間質性肺炎**(頻度不明):**間質性肺炎**があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) **脳炎・脳症、脊髄炎**(頻度不明):**脳炎・脳症、脊髄炎**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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) **皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)**(頻度不明):**皮膚粘膜眼症候群**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。
- 12) **ネフローゼ症候群**(頻度不明):**ネフローゼ症候群**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。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症:接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、痒痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状:発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 3) 局所症状:発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2~3日中に消失する。
- 4) 神経系障害:顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害:ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率(皮下2回接種)

(1歳以上3歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、硬結、疼痛、熱感	痒痒感
消化器	-	下痢
呼吸器	-	鼻漏
皮膚	-	湿疹
その他	発熱	顔面浮腫

(3歳以上13歳未満)

	5%以上	0.1~5%未満
局所症状(注射部位)	疼痛、腫脹、紅斑、熱感、硬結、痒痒感	-
消化器	-	嘔吐
精神神経系	頭痛	-
呼吸器	鼻漏	-
皮膚	-	痒痒症、皮膚腫脹
その他	発熱、倦怠感	食欲減退

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある。³⁾⁴⁾

7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は乳児に対する安全性は確立していない(使用経験が少ない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザ

HAワクチン（A／カリフォルニア／7／2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった。⁵⁾

中和法およびHI法による抗体陽転率※

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1)に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇
1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった。⁶⁾

2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）²⁾

日本人健康小児に対する臨床試験において、本剤を1歳以上3歳未満（24例）には0.25mL/回、3歳以上13歳未満（36例）には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。

免疫原性結果

< 1歳以上3歳未満：0.25mL：24例 >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	25.0% (6例)	2.38	25.0% (6例)	41.7% (10例)
	2回目接種後	45.8% (11例)	5.19	45.8% (11例)	83.3% (20例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	41.7% (10例)	4.00	41.7% (10例)	45.8% (11例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	6.73	54.2% (13例)	87.5% (21例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	20.8% (5例)	2.38	20.8% (5例)	25.0% (6例)
	2回目接種後	54.2% (13例)	5.66	54.2% (13例)	75.0% (18例)

< 3歳以上13歳未満：0.5mL：36例 >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1) 株	1回目接種後	66.7% (24例)	7.85	72.2% (26例)	88.9% (32例)
	2回目接種後	72.2% (26例)	9.33	77.8% (28例)	91.7% (33例)
A/ビクトリア/210/2009 (H3N2) 株	1回目接種後	63.9% (23例)	6.86	86.1% (31例)	80.6% (29例)
	2回目接種後	75.0% (27例)	7.41	91.7% (33例)	86.1% (31例)
B/ブリスベン/60/2008 株	1回目接種後	66.7% (24例)	7.55	72.2% (26例)	72.2% (26例)
	2回目接種後	63.9% (23例)	6.60	69.4% (25例)	77.8% (28例)

*HI抗体価については、EMAのガイダンス⁷⁾を参照

**中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス⁷⁾において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では

3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。

【薬効・薬理】

インフルエンザHAワクチンを3週間間隔で2回接種した場合、接種1ヶ月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3ヶ月で有効予防水準が78.8%であるが、5ヶ月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1ヶ月近く短縮される。⁸⁾

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (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) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1mL 2本

【主要文献】

- (1) Versluis DJ. et al. Antiviral Res ; Suppl 1 : 289-92 (1985)
- (2) 小児を対象とした臨床試験（社内資料）
- (3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy (1977)
- (4) 山口晃史 他. 妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性. 感染症学雑誌 ; 84 (4) : 449-53 (2010)
- (5) 庵原俊昭 他. 新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ HA ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）
- (6) 神谷 齊 他. インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成9年～11年度）
- (7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 (1997). (CPMP/BWP/214/96)
- (8) 根路銘国昭, 国立予防衛生研究所学会編. ワクチンハンドブック : 130-41 (1994)

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましては下記にご請求ください。

〒364-0026 埼玉県北本市荒井六丁目111番地
北里第一三共ワクチン株式会社
信頼性保証部 安全管理グループ

【製品情報お問い合わせ先】

北里薬品産業株式会社 学術部
電話：03-5427-3940



Daiichi-Sankyo

製造販売元

北里第一三共ワクチン株式会社

埼玉県北本市荒井六丁目111番地

販売元



北里薬品産業株式会社

東京都港区三田五丁目4番3号



H2407

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇 薬 日本薬局方 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^(注)

インフルエンザHAワクチン

販売名：**インフルエンザHAワクチン「生研」**

Influenza HA Vaccine “SEIKEN”

貯 法：遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存（【取扱い上の注意】参照）

有効期間：検定合格日から1年（最終有効年月日は外箱等に表示）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	16100EZZ01207000
薬価収載	適用外
販売開始	1972年9月

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してHA画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

**2. 組成

本剤は、1mL中に次の成分・分量を含有する。

成 分		分 量
有効成分 (製造株)	A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)pdm09 株	各株のHA含量 (相当値)は、1株 当たり30 μ g以上
	A/ビクトリア/361/2011(H3N2) 株	
	B/ウイスコンシン/1/2010 株	
添加物	ホルマリン (ホルムアルデヒド換算)	0.0026w/v%以下
	チメロサル	0.004mg
	塩化ナトリウム	8.5mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.725mg
	リン酸二水素カリウム	0.25mg

3. 性状

本剤は、インフルエンザウイルスのヘムアグルチニン(HA)を含む澄明又はわずかに白濁した液剤である。

pH：6.8～8.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約1

【効能・効果】

本剤は、インフルエンザの予防に使用する。

*【用法・用量】

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

1. 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 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
- (5) 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- (6) 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対して、アレルギーを呈するおそれのある者

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」その他予防接種実施要領に準拠して使用すること。

- (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。
- (3) 本剤は添加物としてチメロサル（水銀化合物）を含有している。チメロサル含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
- (4) 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ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

免疫抑制剤（シクロスポリン製剤等）等との関係¹⁾免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は本剤の効果が得られないおそれがあるので、併用に注意すること。

**4. 副反応

6ヶ月以上13歳未満の小児60例を対象とした臨床試験において皮下2回接種したときの副反応は、6ヶ月以上3歳未満では30例中16例（53.3%）、3歳以上13歳未満では30例中28例（93.3%）であった。

主な副反応は、6ヶ月以上3歳未満で注射部位紅斑11例（36.7%）、注射部位熱感5例（16.7%）、注射部位硬結5例（16.7%）、鼻咽頭炎5例（16.7%）、注射部位腫脹4例（13.3%）、注射部位疼痛4例（13.3%）、注射部位そう痒感3例（10.0%）、鼻漏3例（10.0%）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑25例（83.3%）、注射部位熱感21例（70.0%）、注射部位腫脹19例（63.3%）、注射部位疼痛18例（60.0%）、注射部位そう痒感15例（50.0%）、注射部位硬結11例（36.7%）、鼻漏5例（16.7%）、鼻咽頭炎4例（13.3%）、倦怠感3例（10.0%）、頭痛3例（10.0%）であった²⁾。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様症状（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。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。
- 3) ギラン・バレー症候群（頻度不明）：ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、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。
- 4) けいれん（頻度不明）：けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 5) 肝機能障害、黄疸（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）、 γ -GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 6) 喘息発作（頻度不明）：喘息発作を誘発することがあるので、観察を十分に行い、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 7) 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）：血小板減少性紫斑病、血小板減少があらわれることがあるので、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。
- 8) 血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）：血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）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。
- 9) 間質性肺炎（頻度不明）：間質性肺炎があらわれることがあるので、発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施し、適切な処置を行うこと。
- 10) 脳炎・脳症、脊髄炎（頻度不明）：脳炎・脳症、脊髄炎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、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 11) 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群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。
- 12) ネフローゼ症候群（頻度不明）：ネフローゼ症候群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。

(2) その他の副反応

- 1) 過敏症：接種直後から数日中に、発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒等があらわれることがある。
- 2) 全身症状：発熱、悪寒、頭痛、倦怠感、一過性の意識消失、めまい、リンパ節腫脹、嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退、関節痛、筋肉痛等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 3) 局所症状：発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感等を認めることがあるが、通常、2～3日中に消失する。
- 4) 神経系障害：顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチーがあらわれることがある。
- 5) 眼障害：ぶどう膜炎があらわれることがある。

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
<6ヶ月以上3歳未満>

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	—	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、硬結、 腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	—
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	—	湿疹
その他	—	ヘルパンギーナ、 膿痂疹

小児対象臨床試験における副反応発現率（皮下2回接種）
 < 3歳以上13歳未満 >

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	—
局所反応 (注射部位)	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、 そう痒感、硬結、小水疱	—
消化器	—	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	—

5. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人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。

なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くないとする報告がある^{3), 4)}。

*7. 小児等への接種

低出生体重児、新生児又は6ヶ月未満の乳児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用いる。
- 2) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

*【臨床成績】

1. 成人に対する臨床成績

20歳以上の健康成人100例を対象として、A型インフルエンザH A ワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率は以下のとおりであった（〔参考〕他社製剤による成績⁵⁾）。

中和法及びHI法による抗体陽転率*

採血時期	中和法	HI法
1回目接種 21±7日後	87% (87例)	73% (73例)
2回目接種 21±7日後	83% (83例)	71% (71例)

※陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザH A ワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザH A ワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった⁶⁾。

2. 小児に対する臨床成績（承認事項一部変更承認時）²⁾

6ヶ月以上13歳未満の日本人健康小児60例を対象として、本剤を6ヶ月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果は以下のとおりであった。免疫原性結果

< 6ヶ月以上3歳未満：0.25mL：30例 >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	30.0% (9例)	2.2	30.0% (9例)	33.3% (10例)
	2回目 接種後	66.7% (20例)	6.1	66.7% (20例)	73.3% (22例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	50.0% (15例)	4.8	53.3% (16例)	30.0% (9例)
	2回目 接種後	100.0% (30例)	16.0	100.0% (30例)	90.0% (27例)
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	16.7% (5例)	1.9	16.7% (5例)	13.3% (4例)
	2回目 接種後	36.7% (11例)	3.9	36.7% (11例)	23.3% (7例)

< 3歳以上13歳未満：0.5mL：30例*** >

	測定時期	HI抗体価*			中和抗体陽転率**
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア /7/2009 (H1N1)株	1回目 接種後	73.3% (22例)	5.9	93.3% (28例)	66.7% (20例)
	2回目 接種後	89.7% (26例)	7.4	100.0% (29例)	82.8% (24例)
A/ビクトリア /210/2009 (H3N2)株	1回目 接種後	56.7% (17例)	4.1	96.7% (29例)	73.3% (22例)
	2回目 接種後	69.0% (20例)	5.6	96.6% (28例)	82.8% (24例)
B/ブリスベン /60/2008株	1回目 接種後	43.3% (13例)	3.2	76.7% (23例)	50.0% (15例)
	2回目 接種後	55.2% (16例)	4.0	86.2% (25例)	55.2% (16例)

※HI抗体価についてはEMAのガイダンス⁷⁾を参照

※※中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

※※※1回目接種後30例、2回目接種後29例

欧州医薬品庁 (EMA) の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス (CPMP/BWP/214/96)⁷⁾において、有効性 (予防効果) と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても 2 回接種後では 3 株全てで評価基準を 3 項目中 1 項目以上満たした。ただし、接種用量 0.25mL のうち、6 ヶ月以上 1 歳未満 (15 例) のサブグループにおいては、B 型株で評価基準を 3 項目とも満たさなかった (抗体陽転率 6.7% (1 例)、GMT 変化率 2.1、抗体保有率 6.7% (1 例))。

【薬効薬理】

インフルエンザ H A ワクチンを 3 週間隔で 2 回接種した場合、接種 1 ヶ月後に被接種者の 77% が有効予防水準に達する。接種後 3 ヶ月で有効予防水準が 78.8% であるが、5 ヶ月では 50.8% と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において 3 ヶ月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効予防水準は、3 ヶ月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間がさらに 1 ヶ月近く短縮される⁸⁾。

【取り扱い上の注意】

1. 接種前

- (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) 使用前には、必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。

2. 接種時

- (1) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用する。
- (2) 一度針をさしたものは、当日中に使用する。

【包装】

瓶入 1 mL 1 本

* 【主要文献】

- 1) Versluis, D. J. et al. : Antiviral Res., suppl. 1, 289-292 (1985).
- 2) 社内資料
- 3) Birth Defects and Drugs in Pregnancy, 1977
- 4) 山口晃史 他：妊娠中のインフルエンザワクチン接種の安全性，感染症学雑誌 84(4)449-453(2010)。
- 5) 庵原俊昭 他：新型インフルエンザ A (H1N1) に対するインフルエンザ H A ワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書 (社内資料)。

販売
アステラス製薬株式会社
東京都板橋区蓮根 3 丁目 17 番 1 号

製造販売元
 **デンカ生研株式会社**
新潟県五泉市南本町一丁目 2 番 2 号

- 6) 神谷 齊 他：インフルエンザワクチンの効果に関する研究，厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書 (平成 9～11 年度)。
- 7) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products : Committee for proprietary medicinal products (CPMP), Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines, 1-18 (1997). (CPMP/BWP/214/96)
- 8) 根路銘国昭：インフルエンザワクチン，ワクチンハンドブック，130-141 (1994)。

※ 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

デンカ生研株式会社 学術営業推進部

〒103-8338 東京都中央区日本橋室町二丁目 1 番 1 号

TEL 03-6214-3231

FAX 03-6214-3241

日本標準商品分類番号	876313
承認番号	22100AMX00439000
薬価収載	適用外
販売開始	2009年6月

生物由来製品 ウイルスワクチン類
劇薬 生物学的製剤基準
処方せん医薬品^{注)}

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

販売名：ジェービックV[®]

貯法：遮光して、10℃以下に保存(【取扱い上の注意】参照)
有効期間：製造日から2年(最終有効年月日は外箱等に表示)
注)注意－医師等の処方せんにより使用すること

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

1. 明らかな発熱を呈している者
2. 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
3. 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は日本脳炎ウイルス北京株をVero細胞(アフリカミドリザル腎臓由来株化細胞)で増殖させ、得られたウイルスを採取し、ホルマリンで不活化した後、硫酸プロタミンで処理し、超遠心法で精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分(血清)、乳由来成分(エリスロマイシンラクトビオン酸塩)、ウシ及びヒツジの胆汁由来成分(デオキシコール酸ナトリウム)、ブタの膵臓由来成分(トリプシン)を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成分	分量
有効成分	不活化日本脳炎ウイルス北京株 参照品(力価)と同等以上
安定剤	乳糖水和物 17.86mg ホルマリン(ホルムアルデヒド換算) 0.01mg L-グルタミン酸ナトリウム 3.57mg
等張化剤	塩化ナトリウム 0.83mg 以下 塩化カリウム 0.02mg 以下
緩衝剤	リン酸二水素カリウム 0.02mg 以下 リン酸水素ナトリウム水和物 0.30mg 以下
希釈剤	TCM-199 0.11mL

乳糖水和物：ウシの乳由来成分。

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。

添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して無色の澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH：6.8～7.6

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：1.0 ± 0.2

【効能又は効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法及び用量】

本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mLで溶解する。

◎初回免疫：通常、0.5mLずつを2回、1～4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。

◎追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

*** 用法及び用量に関連する接種上の注意

1. 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

2. 定期接種対象者と標準的接種年齢

(1)第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

(3) 平成7年4月2日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。

なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

3. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 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
- (5) 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

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「**予防接種実施規則**」及び「**定期の予防接種実施要領**」に準拠して使用すること。
- (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。
- (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ち、また、接種後の**健康監視**に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の**異常な症状**を呈した場合には速やかに**医師の診察**を受けるよう事前に知らせること。

**3. 副反応

承認時までの臨床試験：

第1期初回及び第1期追加接種において、本剤を接種された生後6月以上90月未満の小児123例中49例（39.8%）に副反応が認められた。主なもの

は**発熱**（18.7%）、**咳嗽**（11.4%）、**鼻漏**（9.8%）、**注射部位紅斑**（8.9%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

臨床研究¹⁾：

第1期追加接種において、第1期初回接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された4～9歳で第1期初回接種後おおむね1年を経過した小児81例中8例9件（**注射部位紅斑**、**注射部位腫脹**各2件、**発疹**、**咳**、**嘔吐**、**下痢**、**鼻汁**各1件）の副反応が認められた。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種で本剤を接種された7～12歳の小児46例中10例13件の副反応が認められた。その内訳は、**注射部位紅斑**6件、**注射部位腫脹**3件、**発熱**2件、**咳**、**頭痛**各1件であった。第2期相当追加接種において、第1期初回及び第1期追加接種でマウス脳由来日本脳炎ワクチンを接種された7～13歳の小児161例中30例48件の副反応が認められた。主な副反応は、**注射部位紅斑**17件、**注射部位腫脹**14件であった。

使用成績調査（第5回定期報告時）：

第1期初回接種症例2731例中785例（28.7%）に副反応が認められた。その主なものは**注射部位紅斑**458件（16.8%）、**発熱**162件（5.9%）、**注射部位腫脹**141件（5.2%）、**注射部位疼痛**121件（4.4%）、**注射部位そう痒感**99件（3.6%）、**咳嗽**39件（1.4%）、**鼻漏**28件（1.0%）であった。

特定使用成績調査（第5回定期報告時）：

第1期追加接種症例530例中204例（38.5%）に副反応が認められた。その主なものは**注射部位紅斑**137件（25.9%）、**注射部位腫脹**85件（16.0%）、**注射部位疼痛**75件（14.2%）、**注射部位そう痒感**27件（5.1%）、**発熱**9件（1.7%）、**倦怠感**7件（1.3%）、**頭痛**6件（1.1%）であった。

第2期接種（第1期本剤接種）症例4例中1例（25.0%）に副反応が認められた。**注射部位紅斑**1件（25.0%）であった。

第2期接種（第1期マウス脳由来ワクチン接種）症例303例中123例（40.6%）に副反応が認められた。その主なものは**注射部位疼痛**58件（19.1%）、**注射部位紅斑**56件（18.5%）、**注射部位腫脹**39件（12.9%）、**頭痛**9件（3.0%）、**注射部位そう痒感**8件（2.6%）、**倦怠感**7件（2.3%）、**発熱**5件（1.7%）であった。

第2期接種（第1期接種未完了）症例171例中64例（37.4%）に副反応が認められた。その主なものは**注射部位紅斑**44件（25.7%）、**注射部位疼痛**32件（18.7%）、**注射部位腫脹**26件（15.2%）、注

射部位そう痒感 6 件 (3.5%)、倦怠感、頭痛各 3 件 (1.8%) であった。

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー (0.1%未満) : ショック、アナフィラキシー (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等) があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2) 急性散在性脳脊髄炎^{2), 3)} (0.1%未満) : 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) があらわれることがある。通常、接種後数日から 2 週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。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。
- 3) けいれん (頻度不明) : けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 4) 血小板減少性紫斑病 (頻度不明) : 血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から 3 週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置を行うこと。
- 5) 脳炎・脳症 (頻度不明) : 脳炎・脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。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。

(2) その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑	腫脹, 疼痛, そう痒感, 発疹, 蕁麻疹, 内出血, 出血	—
精神神経系	—	—	頭痛
呼吸器	咳嗽, 鼻漏	咽頭紅斑, 咽喉頭疼痛	—
消化器	—	嘔吐, 下痢, 食欲不振	腹痛
皮膚	—	発疹, 蕁麻疹	紅斑, そう痒症
その他	発熱	—	倦怠感, 悪寒, 四肢痛, 関節痛

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているので、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者

の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたデイスターイザブル品を用いる。
- 2) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。
- 3) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
- 4) 注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2) 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 治験時の成績

生後 6 月以上 90 月未満の健康小児 123 例 (男児 67 例、女児 56 例) を対象として、日本脳炎ワクチンの第 1 期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の初回 2 回接種後の中和抗体陽転率を主要評価とし、抗体陽転は接種前中和抗体価 (\log_{10}) が陰性 (1.3 未満) から陽性 (1.3 以上) になった場合とした。有効性評価対象例数は 122 例であり、抗体陽転率は 99.2%、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は 2.4 ± 0.5 であった。3 回接種では抗体陽転率は 100.0% であり、接種後平均中和抗体価 (\log_{10}) は 3.8 ± 0.3 と抗体価の上昇がみられた。

2. 製造販売後の成績¹⁾

第 1 期初回免疫に 2 回マウス脳由来ワクチン接種を受けた 4～9 歳の児 81 例に、本剤を第 1 期追加免疫として接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接種前: 2.0 ± 0.5 → 接種後: 3.8 ± 0.5) がみられた。

第 1 期に 3 回マウス脳由来ワクチン接種を受けた 7～13 歳の児 161 例に、第 2 期相当に本剤を追加接種したところ平均中和抗体価 (\log_{10}) の上昇 (接

種前：2.6 ± 0.5 →接種後：3.7 ± 0.3) がみられた。
また、第1期に3回本剤接種を受けた7～12歳の
児46例に、第2期相当に本剤を追加接種したと
ころ平均中和抗体価 (log₁₀) の上昇 (接種前：3.1 ± 0.4
→接種後：3.9 ± 0.3) がみられた。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、ウイルスに感染したコガタア
カイエカの穿刺により感染する。本ウイルスは局所
のリンパ組織で増殖した後、ウイルス血症を起こ
し、血液・脳関門を通して中枢神経系に運ばれると、
日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ
本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動
免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されてい
ると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は
阻止される。

<参考>

受動免疫したマウスへの感染実験では、血中に10倍
の中和抗体価があれば、10⁵MLD₅₀ (50%マウス致死
量) の日本脳炎ウイルス感染を防御するとの成績が
示されている。蚊の1回の穿刺により、注入され
るウイルスは10³～10⁴MLD₅₀とされている。これ
らの成績から、血中に10倍の中和抗体価があると、
ウイルス感染が阻止されるものと考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、
その他異常を認めたものは使用しないこと。

2. 接種時

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したも
のは直ちに使用すること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応
に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとと
もに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な
措置を講じること。

【包 装】

瓶入 1人分 1本

溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

1) 岡部信彦 他：乾燥細胞日本脳炎ワクチンの追
加接種の有効性安全性に関する検討、厚生労働
科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・
再興感染症研究事業)、平成22年度総括・分担
研究報告書

- 2) 予防接種ガイドライン等検討委員会 監修. 予防
接種ガイドライン：(2009年3月改訂版)
- 3) 森内浩幸 他：予防接種制度に関する文献集，
(18)：287 (昭和63年11月)
- 4) Oya, A.：Acta Paediatr. Jpn., **30**：175 (1988)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

一般財団法人 阪大微生物病研究会 学術課

〒565-0871 吹田市山田丘3番1号

フリーダイヤル 0120-280-980

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)

武田薬品工業株式会社 医薬学術部 くすり相談室

〒103-8668 東京都中央区日本橋二丁目12番10号

フリーダイヤル 0120-566-587

受付時間 9:00～17:30 (土日祝日・弊社休業日を除く)



生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品
注意: 医師等の処方せんに
より使用すること

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準

乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン

エンセバック®皮下注用

ENCEVAC

日本標準商品分類番号

876313

承認番号	22300AMX00412
薬価収載	適用外
販売開始	2011年4月

貯 法: 遮光して、10℃以下に保存 (【取扱い上の注意】参照)
有効期間: 製造日から3年 (最終有効年月日は外箱等に表示)

【接種不適当者 (予防接種を受けることが適当でない者)】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- (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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、日本脳炎ウイルス (北京株) をVero細胞 (アフリカミドリザル腎細胞由来の株化細胞) で増殖させ、得られたウイルスをホルマリンで不活化後、しょ糖密度勾配遠心及びクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの血液由来成分 (血清)、ブタの膵臓由来成分 (トリプシン) 及びヒツジの毛由来成分 (コレステロール) を使用している。

2. 組成

本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mLで溶解した時、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

成 分		分 量
有 効 成 分	不活化日本脳炎ウイルス (北京株)	参照品 (力価) と同等以上
添 加 物	塩化ナトリウム	2.73mg
	リン酸水素ナトリウム水和物	1.56mg
	リン酸二水素ナトリウム	0.10mg
	ポリソルベート80	0.025mg
	グリシン	1.0mg
	乳糖水和物	25mg

乳糖水和物はウシの乳由来成分である。

3. 製剤の性状

本剤は、不活化日本脳炎ウイルス (北京株) を含む白色の乾燥製剤である。添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mLで溶解するとき、無色澄明又はわずかに白濁した液剤となる。

pH: 7.2~7.6

浸透圧比 (生理食塩液に対する比): 約 1

【効能・効果】

本剤は、日本脳炎の予防に使用する。

【用法・用量】

本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mLで溶解する。
初回免疫: 通常、0.5mLずつを2回、1~4週間の間隔で皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLずつを同様の用法で注射する。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年を経過した時期に、0.5mLを1回皮下に注射する。ただし、3歳未満の者には、0.25mLを同様の用法で注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

(1) 基礎免疫、追加免疫及び免疫の保持

初回免疫として2回接種を行い、さらに第1回の追加免疫を行うことにより基礎免疫ができる。その後の追加免疫のときの接種量は第1回目の追加免疫に準ずることとし、接種間隔は地域における日本脳炎ウイルスの汚染状況などに応じて実施すること。

(2) 定期接種対象者と標準的接種年齢

1) 本剤の第1期は、生後6月から90月に至るまでの間に行う。初回免疫は3歳に達した時から4歳に達するまでの期間、追加免疫は4歳に達した時から5歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

2) 第2期の予防接種は、9歳以上13歳未満の者に行う。9歳に達した時から10歳に達するまでの期間を標準的な接種年齢とする。

3) 平成7年4月2日生まれから平成19年4月1日生まれの者のうち、7歳6カ月以上9歳未満の者及び13歳以上20歳未満の者についても定期の予防接種の対象とする。なお、本剤の定期の予防接種への使用については、予防接種実施規則によること。

(3) 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また、他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

1. 接種要注意事項 (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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (1) 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
- (2) 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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (4) 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
- (5) 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

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (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。
- (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ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

3. 副反応

承認時までの臨床試験

本剤の臨床試験において、生後6月以上90月未満の小児163例中84例（51.5%）に副反応が認められた。その主なものは発熱（21.5%）、注射部位紅斑（16.6%）、咳嗽（8.0%）、注射部位腫脹（6.7%）、鼻漏（6.7%）、発疹（5.5%）であり、これらの副反応のほとんどは接種3日後までにみられた。

臨床研究¹⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児22例に、第2期で本剤を接種したところ、9例（40.9%）14件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑8件、注射部位腫脹3件、鼻漏2件であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児35例に、第2期で本剤を接種したところ、13例（37.1%）27件の副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑10件、注射部位腫脹6件、注射部位疼痛4件、注射部位そう痒感3件であった。

使用成績調査（第3回安全性定期報告時）

第1期初回接種2,693例中479例（17.8%）に副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑（8.8%）、発熱（8.5%）、注射部位腫脹（3.4%）、鼻漏（1.2%）、咳嗽（1.1%）、頭痛（1.0%）であった。

特定使用成績調査（第3回安全性定期報告時）

第1期追加接種466例中48例（10.3%）に副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑（6.7%）、注射部位腫脹（3.4%）、発熱（1.1%）であった。

第1期初回でマウス脳由来ワクチンを接種し第1期追加で本剤を接種した283例中26例（9.2%）に副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑（5.7%）、注射部位腫脹（3.5%）、注射部位硬結（1.1%）、注射部位疼痛（1.1%）であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種し第2期で本剤を接種した380例中41例（10.8%）に副反応が認められた。その主なものは、注射部位紅斑（6.6%）、注射部位腫脹（3.7%）、注射部位疼痛（1.8%）、注射部位そう痒感（1.3%）であった。

(1)重大な副反応

- 1)ショック、アナフィラキシー（0.1%未満）：ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
- 2)急性散在性脳脊髄炎（0.1%未満）：急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある²⁾³⁾。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。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。
- 3)脳炎・脳症（頻度不明）：脳炎・脳症があらわれることがある。接種後、発熱、四肢麻痺、けいれん、意識障害等の症状があらわれる。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。
- 4)けいれん（頻度不明）：けいれんがあらわれることがある。通常、接種直後から数日ごろまでにけいれん症状があらわれる。本症が疑われる場合には、観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。
- 5)血小板減少性紫斑病（頻度不明）：血小板減少性紫斑病があらわれることがある。通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等を実施し、適切な処置

を行うこと。

(2)その他の副反応

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
局所反応（注射部位）	紅斑、腫脹	内出血、硬結、疼痛、そう痒感	
皮膚	発疹	紅斑、そう痒症、蕁麻疹	
精神神経		頭痛、気分変化	
呼吸器	咳嗽、鼻漏	発声障害、鼻出血、鼻閉、咽喉頭疼痛、くしゃみ、喘鳴、咽頭紅斑	
消化器		腹痛、下痢、嘔吐、食欲不振	
その他	発熱	異常感	倦怠感

4. 高齢者への接種

一般に高齢者では、生理機能が低下しているため、接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊娠中の接種に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には接種しないことを原則とし、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. 接種時の注意

(1)接種用器具

1)接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用いる。

2)注射針及び注射筒は、被接種者ごとに取り換えなければならない。

(2)接種時

1)本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用してはならない。

2)注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(3)接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

1. 承認時までの臨床試験

生後6月以上90月未満の健康小児163例（男児88例、女児75例）を対象として、日本脳炎ワクチンの第1期予防接種スケジュールに準じて臨床試験を実施した。臨床試験の概要は次のとおりである。

本剤の3回接種後の中和抗体陽転率を主要評価項目とし、抗体陽転は接種前中和抗体価（log₁₀）が陰性（1未満）から陽性（1以上）になった場合とした。有効性評価対象例数は143例であり、抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は3.866であった。なお、2回接種では抗体陽転率は100.0%、接種後平均中和抗体価（log₁₀）は2.575であった。

2. 臨床研究¹⁾

第1期で本剤を接種した9～12歳の小児21例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.68±0.38、接種後3.84±0.34であった。

第1期でマウス脳由来ワクチンを接種した9～12歳の小児34例に、第2期で本剤を接種したところ、全例で中和抗体価の上昇がみられ、その平均中和抗体価（log₁₀）は、接種前2.37±0.42、接種後3.65±0.23であった。

【薬効薬理】

日本脳炎ウイルスは、コガタアカイエカの吸血により感染する。本ウイルスは局所のリンパ組織で増殖した後ウイルス血症

を起こし、血液・脳関門を通して中枢神経系に運ばれると、日本脳炎を発症すると考えられている。あらかじめ本剤の接種により、日本脳炎ウイルスに対する能動免疫、特に中和抗体による液性免疫が獲得されていると、感染したウイルスの増殖は抑制され、発症は阻止される。

参考) 受動免疫をしたマウスへの感染実験では、1:10の血中抗体価があれば、 10^5 MLD₅₀ (50%マウス致死量) のウイルス感染を防ぐというデータがある。1回の蚊の吸血によって注入されるウイルス量は $10^2 \sim 10^4$ MLD₅₀である。このような成績から1:10の抗体価があれば自然感染を防ぐと考えられている⁴⁾。

【取扱い上の注意】

1. 保存時
溶剤が凍結すると容器が破損することがある。
2. 接種前
溶解時に内容をよく調べ、沈殿及び異物の混入、その他異常を認めたものは使用しないこと。
3. 接種時
本剤の溶解は接種直前に行うこと。
なお、本剤は保存剤を含有していないので、溶解後は直ちに使用し、残液を保存して再使用することは厳に避けること。

【承認条件】

本剤は、製造販売後、可及的速やかに重篤な副反応に関するデータを収集し、段階的に評価を行うとともに、その結果を踏まえ、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

瓶入 1人分 1本
溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL 1本添付

【主要文献】

- 1)岡部信彦ほか：乾燥細胞培養日本脳炎ワクチン (エンセバック® 皮下注用) の第2期接種における安全性、有効性に関する臨床研究、厚生労働科学研究費補助金 (新型インフルエンザ等新興・再興感染症研究事業)、平成23年度総括・分担研究報告書 [VNS00005]
- 2)Ohtaki E. et al. : *Pediatr. Neurol.* 8(2) 137, 1992 [R05383]
- 3)平野幸子：日本臨床 55(4) 934, 1997 [R05381]
- 4)Oya A. : *Acta Paediatr. Jpn.* 30 175, 1988 [VNI00021]

【文献請求先】

文献請求先・製品情報お問い合わせ先
アステラス製薬株式会社 営業本部D Iセンター
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号
☎ 0120-189-371

一般財団法人
製造販売 **化学及血清療法研究所**
熊本市北区大窪一丁目6番1号

販売 **アステラス製薬株式会社**
東京都板橋区蓮根3丁目17番1号

サーバリックス®

Cervarix®

生物学的製剤基準

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)

規制区分:

生物由来製品、
劇薬、
処方せん医薬品
(注意-医師等の処方せん
により使用すること)

貯法: 遮光し、凍結を避けて、2~8℃で保存

有効期間: 3年

最終有効年月日: 外箱に表示

注意: 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22100AMX02268
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2009年12月
国際誕生	2007年5月

【接種不適合者】(予防接種を受けることが適当でない者)

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤はHPV-16型及び18型の組換えL1カプシドたん白質抗原を含有する。L1たん白質は、型別に組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。イラクサギンウワバ由来細胞内でL1をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中にL1たん白質が発現する。細胞を破壊してL1たん白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製工程の最後に、L1たん白質は会合してウイルス様粒子(VLP)を形成する。次いで、精製された非感染性のVLPを水酸化アルミニウムに吸着させる。AS04アジュバント複合体はグラム陰性菌*Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各HPV型の吸着VLPをAS04アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カザミノ酸)を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
有効成分	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	20µg
	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	20µg
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA	50µg
	水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)	500µg
	塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、pH調節剤	

3. 性状

本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。

pH: 6.0~7.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1.0

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス(HPV)16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2及び3)の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- (1) HPV-16型及び18型以外の癌原性HPV感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果は確認されていない。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- (1) 本剤の接種上、やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は、2回目の接種は1回目の接種から1~2.5ヵ月の間で、3回目の接種は1回目の接種から5~12ヵ月の間で調整すること。
- (2) 他のワクチン製剤との接種間隔:
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

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)

被接種者が以下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断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、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。

- (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。]
- (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
- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (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
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人[「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照]

2. 重要な基本的注意

- 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- 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。
- 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ち、また、接種後の健康監視に留意し、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には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 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。
- 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。

3. 相互作用

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	本剤を接種しても十分な抗体産生が得られない可能性がある。	免疫抑制剤の投与を受けている者は免疫機能が低下しているため本剤の効果が十分得られないおそれがある。

※※ 4. 副反応

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

海外臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例のうち、局所(注射部位)の特定した症状の副反応は7870例中、疼痛7103例(90.3%)、発赤3667例(46.6%)、腫脹3386例(43.0%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労、頭痛、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)、発熱、発疹で7871例中それぞれ2826例(35.9%)、2341例(29.7%)、1111例(14.1%)、556例(7.1%)、434例(5.5%)、筋痛、関節痛、蕁麻疹で7320例中それぞれ2563例(35.0%)、985例(13.5%)、226例(3.1%)であった。

局所の上記症状は大部分が軽度から中等度で、3回の本剤接種スケジュール遵守率へ影響はなかった。また全身性の上記症状は接種回数の増加に伴う発現率の上昇はみられなかった。(承認時)

(1) 重大な副反応

1) **ショック、アナフィラキシー**(頻度不明^{注1)}: ショック又はアナフィラキシーを含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

2) **急性散在性脳脊髄炎(ADEM)**(頻度不明^{注1)}: 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、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。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。

3) **ギラン・バレー症候群**(頻度不明^{注1)}: ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、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。

(2) その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			四肢痛
精神神経系	頭痛	めまい	感覚鈍麻(しびれ感)	失神・血管迷走神経反応 ^{注2)注3)}
肝臓				AST(GOT)、ALT(GPT)の上昇等
眼				ぶどう膜炎、角膜炎
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染	全身脱力	リンパ節症

注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下、悪寒、気分不良、耳鳴り、徐脈、頻脈等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]

(2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦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のみ接種すること。[ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への接種

10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

※ 8. 接種時の注意

(1) 接種経路

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) 接種時

本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。

(3) 接種部位

1) 接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- ・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。

【臨床成績】

※ 1. 予防効果

<国内臨床成績>

(1) 20~25歳の女性1040例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-032試験)において、有効性を対照(不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18の持続感染(6ヵ月定義)は統計学的に有意な有効性(VE^{注1)}が得られた(p<0.0001, 両側Fisher直接確率検定)。持続感染に対する有効性を表-1に示した。¹⁾

注1) VE (Vaccine Efficacy) = (1 - (本剤群の発症例数/本剤群の総追跡調査期間) / (対照群の発症例数/対照群の総追跡調査期間)) × 100 (%)

表-1 持続感染^(注2)に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^(注3)

HPV-16/18に起因するエンドポイント 持続感染 (6ヵ月定義)	本剤		対照		有効性(%) (95.5%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
	387	0	392	15	100 (71.3, 100)

注2) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

注3) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

- (2) HPV-032試験を完了した752例を対象に追跡調査試験(HPV-063試験)を実施し、1回目ワクチン接種後4年間までの長期有効性を評価した。両試験(HPV-032及びHPV-063試験)の併合解析におけるHPV-16又はHPV-18の持続感染(12ヵ月定義)、HPV-16又はHPV-18に起因する組織病変に対する有効性を表-2に示した。なお、組織病変の評価において、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するためHPV型判定アルゴリズムを適用した。病変部位に検出されたHPV型及び先行する細胞検体から検出されたHPVの型を検討し、病変形成に深く関与していると考えられる型を特定し、HPV-16型及び18型以外の型に起因する組織病変は除外した。

表-2 持続感染及び組織病変に対する有効性(HPV-032/063併合解析、追跡期間4年間、プロトコールに準拠したコホート^(注1)/HPV型判定アルゴリズム)

HPV-16/18に起因するエンドポイント 持続感染 (12ヵ月定義)	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
	382	0	383	16	100 (74.8, 100)
CIN1+	406	0	404	8	100(42.2, 100)
CIN2+	406	0	404	5	100(-8.0, 100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

<海外臨床成績>

- (1) 15~25歳の女性18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV:不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。試験終了時解析(48ヵ月目)の主要評価項目でHPV-16又はHPV-18に起因するCIN2+(CINグレード2以上)は、本剤群で5例に対して対照群は97例(VE=94.9%(95%CI: 87.7%, 98.4%))、追加評価項目でCIN3+(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で24例(VE=91.7%(95%CI: 66.6%, 99.1%))であった。²⁾また、HPV型判定アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-3に示し、持続感染に対する有効性を表-4に示した。

表-3 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^(注1)/HPV型判定アルゴリズム)

HPV-16/18に起因するエンドポイント CIN2+	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
	7338	1	7305	92	98.9 (93.8, 100)
CIN3+	7338	0	7305	22	100 (81.8, 100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

表-4 持続感染^(注1)に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)

HPV-16/18に起因するエンドポイント 持続感染 (6ヵ月定義)	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
	7182	35	7137	588	94.3 (92.0, 96.1)
持続感染 (12ヵ月定義)	7082	26	7038	354	92.9 (89.4, 95.4)

注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

試験終了時(48ヵ月目)におけるその他の癌性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-5に示した³⁾。HPV-31、HPV-33、HPV-45及びHPV-51に起因する持続感染(6ヵ月定義)及びCIN2+に対する統計学的な有意差が全てのコホートにおいて認められた。

表-5 癌性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^(注1)

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤	対照	有効性(%) (95%CI)	本剤	対照	有効性(%) (95%CI)
	発生例数	発生例数		発生例数	発生例数	
HPV-16に近縁の型						
HPV-31	58	247	76.8 (69.0, 82.9)	5	40	87.5 (68.3, 96.1)
HPV-33	65	117	44.8 (24.6, 59.9)	13	41	68.3 (39.7, 84.4)
HPV-35	67	56	-19.8 (-74.1, 17.2)	3	8	62.5 (-56.5, 93.6)
HPV-52	346	374	8.3 (-6.5, 21.0)	24	33	27.6 (-26.3, 59.1)
HPV-58	144	122	-18.3 (-51.8, 7.7)	15	21	28.5 (-45.5, 65.7)
HPV-18に近縁の型						
HPV-39	175	184	4.8 (-17.7, 23.1)	4	16	74.9 (22.3, 93.9)
HPV-45	24	90	73.6 (58.1, 83.9)	2	11	81.9 (17.0, 98.1)
HPV-59	73	68	-7.5 (-51.8, 23.8)	1	5	80.0 (-79.1, 99.6)
HPV-68	165	169	2.6 (-21.5, 21.9)	11	15	26.8 (-70.7, 69.6)
その他のHPV型						
HPV-51	349	416	16.6 (3.6, 27.9)	21	46	54.4 (22.0, 74.2)
HPV-56	226	215	-5.3 (-27.5, 13.1)	7	13	46.1 (-45.2, 81.8)
HPV-66	211	215	2.3 (-18.7, 19.6)	7	16	56.4 (-12.1, 84.8)

注1) ワクチンを3回接種し、0ヵ月目及び6ヵ月目に該当するHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

- (2) 15~25歳の女性1113例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001試験で3回のワクチン接種を完了した776例を継続して追跡調査試験(HPV-007試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001及びHPV-007試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-6に示した。⁴⁾また、HPV-001/007試験を完了した437例を対象に追跡調査試験(HPV-023試験)を実施し、更なる長期有効性を評価した。その結果、HPV-16/18に起因する6ヵ月持続感染、12ヵ月持続感染及びCIN1+について、本剤群では新たな発症例は認められなかったが、対照群ではそれぞれ4例、1例及び1例の発症が認められた。現在までに1回目接種後、最長9.4年間(平均追跡期間約8.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。

表-6 組織病変に対する有効性(総コホート^(注1))

HPV-16/18に起因するエンドポイント CIN2+	本剤		プラセボ		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
	481	0	470	9	100 (51.3, 100)

注1) 癌性HPVに感染歴のない未感染集団

※2. 免疫原性

抗体価と長期間にわたる感染の予防効果及び子宮頸癌とその前駆病変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。

<国内臨床成績>

- (1) HPV-032試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗HPV-16抗体が7975.9 ELU/mL(95%CI: 7313.0-8698.8)及び抗HPV-18抗体が4080.9 ELU/mL(95%CI: 3740.4-4452.4)であった。また、HPV-063試験(HPV-032試験を完了した752例を対象とした追跡調査試験)において、1回目接種48ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が1283.2 ELU/mL(95%CI: 1150.1-1431.7)及び抗HPV-18抗体が473.0 ELU/mL(95%CI: 416.8-536.8)であり、それぞれ自然感染による抗体価の43.1倍、20.9倍であった。抗体陽性率は48ヵ月目までHPV-16及びHPV-18いずれにおいても100%を維持した。
- (2) 10~15歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が19513.8 ELU/mL(95%CI: 16837.7-22615.3)及び抗HPV-18抗体が8998.4 ELU/mL(95%CI: 7746.7-10452.2)であり、GMTは20~25歳の日本人女性(HPV-032試験)の2倍以上を示した⁵⁾。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

<海外臨床成績>

- (1) HPV-008試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が9341.5 ELU/mL(95%CI: 8760.4-9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 ELU/mL(95%CI: 4491.2-5065.3)であった。⁶⁾
- (2) HPV-001、HPV-007及びHPV-023試験において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月目からはプラトーに達し9.4年(113ヵ月)まで維持された。また、113ヵ月目時点でHPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であり、抗体陽性率はそれぞれ100%を維持した。

- (3) 15～55歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1回目の接種から18ヵ月目のHPV-16及びHPV-18に対するGMTはHPV-001及びHPV-007試験のプラト一期のGMTと同じ範囲にあった。26～55歳の年齢層では15～25歳の年齢層に比べGMTがやや低値ではあったが、48ヵ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。

【薬効薬理】

癌原性HPVは子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)の発症に関連しており、HPV-16及びHPV-18がもっとも多い型で、世界的には次いでウイルスの型が近縁のHPV-45及びHPV-31が多い。HPV-16及びHPV-18が子宮頸癌の約70%、HPV-16, 18, 31及び45を合わせて子宮頸癌の78.5～80.3%^{(7), (8)}に関連している。子宮頸癌及びその前癌病変に進行する危険性は、HPVの持続的な感染により増加すると考えられている。

本剤は、HPV-16型及びHPV-18型の主要カプシドL1たん白質で構成されるウイルス様粒子(VLP)を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与によりL1 VLPに対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。

本剤の作用メカニズムとしては、本剤により誘導された血清中抗HPV IgG抗体が子宮頸部粘膜に滲出し、子宮頸癌の主要原因である癌原性HPVの持続的な感染を予防していると考えられている。

【取扱い上の注意】

※1. 接種前

- (1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
- (2) 注射針を装着する際には、ルアーロックアダプター部を持たずに適度な力で装着すること。
- (3) 保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、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. 接種時

- (1) 接種時において、振り混ぜの前後で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- (2) 使用前によく振り混ぜること。
- (3) 接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

シリンジ0.5mL：1本

[25ゲージの注射針が同梱されている。]

※【主要文献】

- 1) Konno R, et al. : Int J Gynecol Cancer, **20**, 847-855 (2010)
- 2) Lehtinen M, et al. : Lancet Oncol, **13**, 89-99 (2012)
- 3) Wheeler CM, et al. : Lancet Oncol, **13**, 100-110 (2012)
- 4) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, **374**, 1975-1985 (2009)
- 5) 神谷齊ほか：小児科臨床, **62**, 2451-2460 (2009)
- 6) Paavonen J, et al. : Lancet, **369**, 2161-2170 (2007)
- 7) Smith JS, et al. : Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
- 8) Muñoz N, et al. : Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

※【資料請求先】

ジャパンワクチン株式会社 お客様相談室
〒102-0081 東京都千代田区四番町6
TEL：0120-289-373



製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

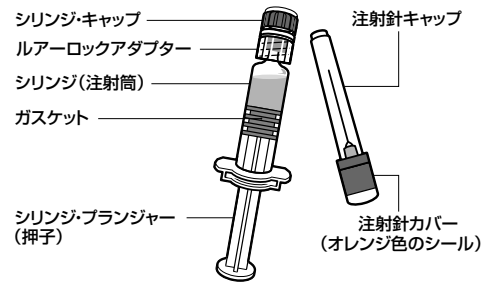
販売提携

ジャパンワクチン株式会社

東京都千代田区四番町6

サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です

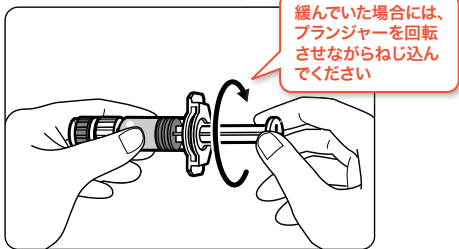


室温に戻してから注射針を取り付けてください。

1 シリンジ(注射筒)を取り出し、プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

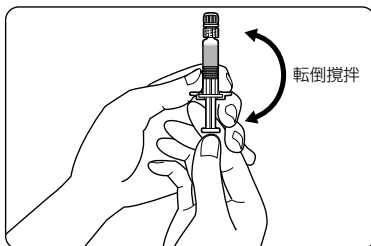
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※ プレフィルドシリンジ製剤のプランジャーとガスケットの接続は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩む恐れがあります。



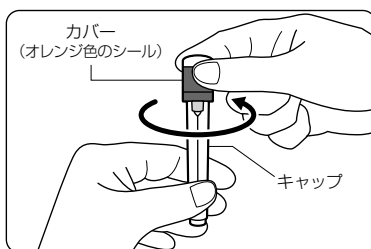
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 細かい白色沈殿物と無色透明な上澄み液がみられることがありますが、これは正常な状態です。
- 接種液を振り混ぜる際に、接種液内に異物の混入などの異常がないか確認してください。
- 接種前には、必ず接種液を振り混ぜて均一にしてください。



3 注射針カバーを外します。

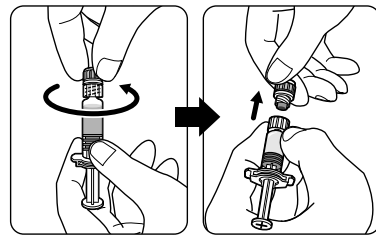
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



4 シリンジのキャップを外します。

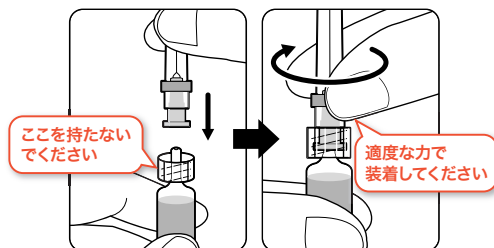
- シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。

[プランジャーを持たないでください。]



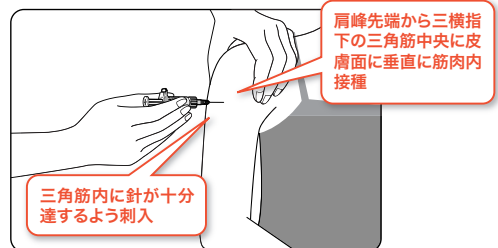
5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 注射針を、時計回りにねじりながらシリンジに固定します。
- 注射針を過度に締め込むと、針もとの樹脂部破損の恐れがあります。ルアーロックアダプター部を持たずに、適度な力で装着してください。



6 本剤を筋肉内接種します。

- 適正な接種を行うために三角筋部を完全に露出させてから接種してください。
- シリンジ内の空気を除去する際には可能な限り、薬液を減じないように注意してください。
- 本剤は肩峰先端から三横指下の三角筋中央に皮膚面に垂直に筋肉内接種します。静脈内接種または皮下接種しないでください。
- 三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。



※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

ウイルスワクチン類

劇薬

処方せん医薬品：注意－医師等の処方せん
により使用すること

ガーダシル® 水性懸濁筋注

GARDASIL® Aqueous Suspension for
Intramuscular Injection

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）

承認番号	22300AMX00600000
薬価収載	適用外
販売開始	2011年8月
国際誕生	2006年6月

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること
（「取扱上の注意」の項参照）
有効期間：充てん日から3年
最終有効年月日：外箱に表示



【接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

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

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

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	20µg
	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	40µg
	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	20µg
添加物	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）	225µg
	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

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

【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並びに脛上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- ・尖圭コンジローマ

＜効能・効果に関連する接種上の注意＞

- (1) HPV 6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 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。
- (3) 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。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

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。

＜用法・用量に関連する接種上の注意＞

1. 接種間隔

1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目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。

2. 他のワクチン製剤との接種間隔

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【接種上の注意】

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。

- (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。〕
- (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
- (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
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。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。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (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。
- (3) 被接種者又はその保護者に、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。

- (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。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 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。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 コルチコステロイド 代謝拮抗剤 アルキル化剤 細胞毒性剤	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。

4. 副反応

国内臨床試験

本剤接種後5日間に注射部位にて特定された症状の副反応は、562例中479例（85.2%）に認められ、主なものは疼痛465例（82.7%）、紅斑180例（32.0%）、腫脹159例（28.3%）、そう痒感36例（6.4%）、出血10例（1.8%）、不快感9例（1.6%）であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は562例中75例（13.3%）に認められ、主なものは発熱32例（5.7%）、頭痛21例（3.7%）であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例（0.7%）に認められ、白血球数増加560例中2例（0.4%）等であった。

外国臨床試験

外国の6臨床試験（5プラセボ対照）において、被験者は組入れ日及び2ヵ月後、6ヵ月後に本剤又はプラセボを接種された。1試験を除くすべての試験において、各接種後14日間のワクチン日誌の調査を用いて安全性を評価した。ワクチン日誌の調査には、9～45歳の女性被験者6,995人が参加した。本剤接種後5日間に注射部位にて特定された主な症状の副反応は疼痛（81.5%）、腫脹（23.5%）、紅斑（21.9%）、血腫（2.9%）及びそう痒感（2.7%）であった。また、本剤接種後15日間に認められた主な全身性の副反応は頭痛（20.5%）、発熱（10.1%）、悪心（3.7%）、浮動性めまい（2.9%）及び四肢痛（1.5%）であった。

(1) 重大な副反応

次のような副反応があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

- 過敏症反応（アナフィラキシー反応（頻度不明）、アナフィラキシー様反応（頻度不明）、気管支痙攣（頻度不明）、蕁麻疹（頻度不明）等）
- ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 急性散在性脳脊髄炎（頻度不明）

(2) その他の副反応

種類/頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 [†]
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心

種類/頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明 [†]
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

[†] 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- 妊娠している婦人には接種を避けること。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のみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕
- 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。授乳婦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のみ接種すること。

7. 小児等への接種

9歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない。

8. 接種時の注意

- 接種時：
 - 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。本剤は筋肉内へ投与すること。皮下注射又は静脈注射はしないこと。
 - 本剤は供給時の状態で使用し、希釈又は溶解する必要はない。0.5mLを投与すること。
 - 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。
- 接種部位：
 - 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
 - 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。
 - 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。

【臨床成績】

（有効性）

臨床試験（国内試験成績）¹⁾

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）¹⁾

主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、陰又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した痛、上皮内腺癌及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各HPV型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果¹⁾（国内試験成績）

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察年	被験者数	発生例数	観察年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)
HPV16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (65.2, 99.9)



評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
持続感染	414	1	746.3	416	18	731.7	94.6 (65.5, 99.9)
HPV 6 及び11型関連							
持続感染又は生殖器疾患	400	2	743.0	376	7	698.5	73.1 (-41.1, 97.3)
持続感染	399	2	718.4	376	6	671.0	68.9 (-74.1, 96.9)

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

臨床試験 (外国試験成績)^{2)~4)}

第Ⅲ相試験として、無作為化プラセボ対照二重盲検試験であるFUTURE (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease) I、II及びⅢ試験を行い、5,442例(FUTURE I)及び12,157例(FUTURE II)の16~26歳、並びに3,817例(FUTUREⅢ)の24~45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値はFUTURE I、FUTURE II及びFUTUREⅢにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後(7ヵ月時)にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果 (外国試験成績)^{2)~4)}

16~24歳の女性を対象としたFUTURE I 試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN 3及びAIS)並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表2)

16~26歳の女性を対象としたFUTURE II 試験の主要評価項目であるHPV 16及び18型に関連したCIN 2/3及びAISの発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN 3及びAIS)並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。(表3)

24~45歳の女性を対象としたFUTUREⅢ試験の主要評価項目であるHPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN 3及びAIS)並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表4)

表2 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注2)}(FUTURE I 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又はAIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1 脚注参照

表3 各HPV型に関連したCIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注3)}(FUTURE II 試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又はAIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又はAIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1 脚注参照

表4 各HPV型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注4)}(FUTUREⅢ試験)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察年	被験者数	発症例数	観察年	
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4)表1脚注参照

※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CIN 2/3、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)

表5 HPV16及び18型に関連したCIN 2/3、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))

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CIN 2/3、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CIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	1479	0	4398.5	0.0 (0.0, 0.1)
HPV18型に関連したCIN 2/3、AIS又は子宮頸癌	1643	0	4902.0	0.0 (0.0, 0.1)

注5)同一被験者が1つ以上の期間に含まれる。

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HPV 6、11、16及び18型に関連したCIN 1/2/3、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)。
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。HPV 6、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、観察年645.3)。

※(免疫原性)

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

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)¹⁾

18～26歳の女性973例 (本剤接種群488例、プラセボ接種群485例) のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した (027試験)。

3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、それぞれ99.7%、100.0%、100.0%、99.5%であった。HPV抗体価の幾何平均 (GMT) は、それぞれ390.8 [mMU/mL]、579.8 [mMU/mL]、2396.4 [mMU/mL]、369.0 [mMU/mL] であった。

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。

9～17歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)⁵⁾

9～17歳の女性107例 (本剤接種群82例、プラセボ接種群25例) のうち接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象として、免疫原性を評価した (028試験)。

3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMTは、それぞれ674.5 [mMU/mL]、944.5 [mMU/mL]、4275.4 [mMU/mL]、829.2 [mMU/mL] であった。

また、9～17歳の女性におけるGMTは、18～26歳の女性におけるGMTと少なくとも同程度であった。

免疫反応の持続性 (国内試験成績)^{1)、5)}

本剤は18～26歳及び9～17歳の女性において7ヵ月時にHPV 6、11、16及び18型に対するGMTがピークに達し、以後18ヵ月時まで減少し、30ヵ月時にベースラインより高いレベルで安定した。

027試験終了時においてHPV 6、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。

免疫応答

9～45歳の女性における免疫原性 (外国試験成績)

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

9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}は、96.4～99.9%であった。GMTは接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴うGMTの低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング (外国試験成績)

10～15歳及び16～23歳の女性におけるHPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注6)}はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性のGMTは16～23歳の女性のGMTを明らかに上回った。⁶⁾ 統合した免疫原性のデータベースにおいても、同様の結果が得られた。⁷⁾ 以上より、9～15歳の女性における本剤の有効性は、16～26歳の女性で認められた本剤の有効性と同程度であることが示唆された。

免疫反応の持続性 (外国試験成績)

16～26歳の女性を対象とした臨床試験 (007試験) では、HPV 6、11、16及び18型のGMTは7ヵ月時で最も高かった。その後、24ヵ月時までGMTは低下し、以降は少なくとも60ヵ月時まで安定していた。⁸⁾

9～45歳の女性を対象とした臨床試験において、HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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HPV 6、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。

妊娠に対する影響

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

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

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間関係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

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根拠はない。

【薬効薬理】

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

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (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) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。
- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し (25度以下)、72時間以上放置してはならない。

2. 接種時

- 一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

【包装】

バイアル0.5mL：1本

【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験 [027試験] (社内資料)
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験 [013試験] (社内資料)
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験 [015試験] (社内資料)
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験 [019試験] (社内資料)
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験 [028試験] (社内資料)
- 6) Block SL et al. : Pediatrics, 118(5) : 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al. : J Infect Dis, 196(8) : 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al. : Vaccine, 25 : 4931, 2007

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00 (土日祝日・当社休日を除く)

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7554-3