

# 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業における 「ガーダシル<sup>®</sup>」の取り扱いについて

# ガーダシル<sup>®</sup> (平成23年7月1日承認)

## 【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並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3
- 尖圭コンジローマ

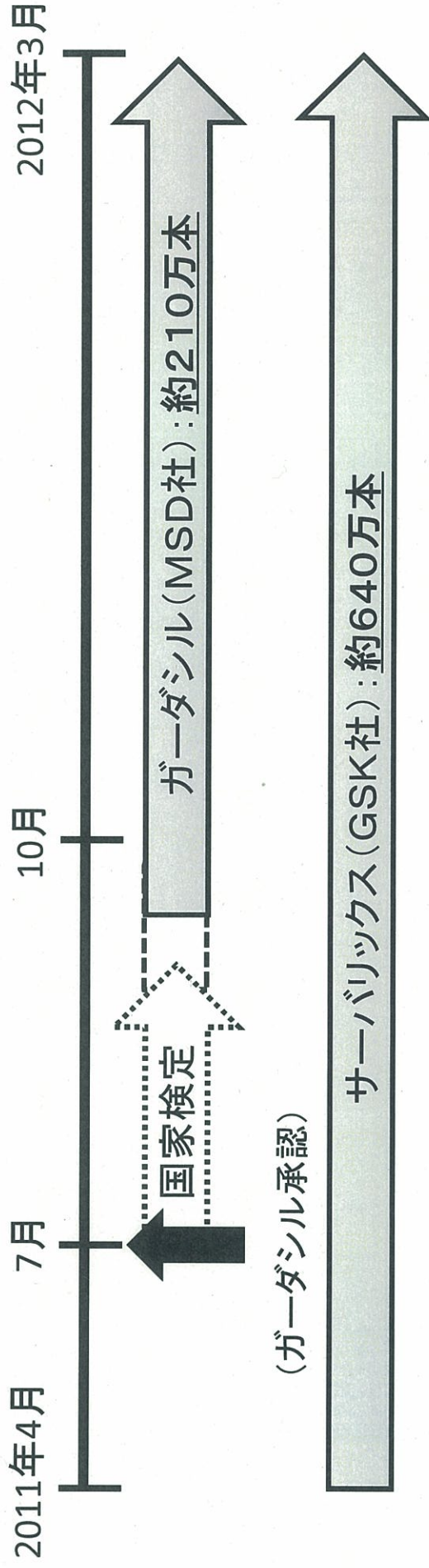
## 【用法・用量】

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カ月後、3回目は6カ月後に同様の用法で接種する。

ガーダシル添付文書より抜粋

# HPVワクチンの供給見込み等について

## 年間供給見込み



- 供給可能量は、国家検定・需要状況等により変更があり得る。
- 可能な限り供給の前倒しに努める。

子宮頸がん予防ワクチン  
供給量合計: 約850万本(予定)

## 海外での使用状況

- ガーダシルは米国で承認(2006年6月)されて以来、現在、123の国・地域で承認済(2011年5月現在)。



# 接種緊急促進事業の対象とすることについて

平成22年10月6日予防接種部会意見書(抜粋)

一方、厚生労働省においては、ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンの接種促進を念頭においた情報収集、分析を目的とする予算事業を要求しているが、これに加え、他の疾病・ワクチンについても、適宜、予防接種法における定期接種に位置づけることを想定した対応を検討すべきである。

特に、

① ヘモフィルスインフルエンザ菌b型(Hib)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン、HPVワクチンは、WHOが全ての地域において接種を行うよう勧告を行っており、先進諸国でも実施されているもの、我が国では未実施である

② Hib、肺炎球菌の感染による細菌性髄膜炎で乳幼児が死亡し、HPV感染による子宮頸がんで死亡する女性も多い

③ これらのワクチンの有効性・安全性は高い

④ Hib、肺炎球菌による感染症は、重度の後遺症の発症頻度が高く、これらの菌は、抗菌薬耐性獲得の問題から治療に難渋することがあり、この傾向はさらに強まること、

○ ガーダシル®は、わが国でHPV感染に起因する子宮頸癌の予防効果が認められたワクチンであり、現在、事業の対象であるサーバリックス®と同様に、HPV16型及び18型による子宮頸がん予防効果が認められている。

○ すでに、海外において広く使用されている。

## 方針案

事業実施の経緯および上記を踏まえ、

- ・ 国は、MSD社に対し、さらなる供給量の確保を要請すること
- ・ 国は、サーバリックス®とガーダシル®が同様に、子宮頸がん予防の効果をもちことを広く周知するなどにより、円滑に接種が行われるよう方策を講じること  
を前提として

「ガーダシル®」を接種緊急促進事業の対象としてはどうか。

同意見書を踏まえ、

「子宮頸がん等ワクチン  
接種緊急促進事業」を実施



# 尖圭コンジローマについて

## ヒトパピローマウイルス感染症

○ヒトパピローマウイルス(HPV)の感染は、子宮頸がん(扁平上皮がん、腺がん)及びその前駆病変、尖圭コンジローマ等の発症原因となり、HPV感染を予防することでこれら疾患の発症を予防できる。

○100以上の遺伝子型が存在するHPVのうち、粘膜病変から分離される約40種の少なくとも15種類(16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73,82型)は子宮頸がんから検出され、高リスク型HPVと呼ばれている。海外データでは16,18型が約70%の子宮頸がんの発症に関わっていると推定されている。

○一方、高リスク型HPV以外の低リスク型HPVのうち、特に6,11型は男性・女性の生殖器にできる良性のいぼ(尖圭コンジローマ)の原因となる。

## 尖圭コンジローマについて

○性交などによって感染する疾患で、世界中に分布。患者の大部分は性活動の活発な年代にみられる。わが国では、減少傾向ではあるものの約950の定点医療機関から年間5000人を越える患者報告がなされており、女性では20代、男性では20代、30代の占める割合が高い。

○一般に自覚症状に乏しいが、外陰部腫瘍の触知、違和感、帯下の増量、掻痒感、疼痛が初発症状となることが多い。好発部位は、男性では陰茎の亀頭部、冠状溝、包皮内外板、陰囊で、女性では膣、膣前庭、大小陰唇、子宮口で、表面が刺々しく角化した隆起性病変が特徴的である。20~30%は3カ月以内に自然消退する。

○治療としては、外科的治療と内科的治療がある。本人が治癒しても、パートナーがHPVを保持しているかぎり再感染の可能性があるので、パートナーも受診し、症状があれば治療をすることが重要である。また、垂直感染を予防するために、妊婦で発症した場合には分娩までに治療を終了することが推奨されている。



20XX年XX月作成

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 876313     |

ウイルスワクチン類  
**ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ**

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

GARDASIL® Aqueous Suspension for  
 Intramuscular Injection Syringe  
 生物学的製剤基準

|      |         |
|------|---------|
| 承認番号 | 未定      |
| 薬価収載 | 適用外     |
| 販売開始 | 未定      |
| 国際誕生 | 2006年6月 |

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）

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並びに陰上皮内腫瘍（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) HPV6、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。
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<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 | 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。

- 1) 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）
- 2) ギラン・バレー症候群（頻度不明）
- 3) 血小板減少性紫斑病（頻度不明）
- 4) 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 <sup>1)</sup>        |
|------------|----------|-------------|------|---------------------------|
| 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   |
| 血液    |  |  |           | リンパ節症   |
| 感染症   |  |  |           | 蜂巣炎     |
| 臨床検査  |  |  | 白血球数増加    |         |

<sup>1</sup> 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副作用

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にのみ接種すること。〔妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 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にのみ接種すること。

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

(1) 接種時：

- 1) 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。
- 2) 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。0.5 mLを投与すること。
- 3) 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。

(2) 接種部位：

- 1) 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。
- 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】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）<sup>1)</sup>

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）<sup>1)</sup>

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、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、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<sup>2)</sup>（国内試験成績）

| 評価項目               | 本剤   |      |       | プラセボ |      |       | 予防効果(%)<br>(95%CI)      |
|--------------------|------|------|-------|------|------|-------|-------------------------|
|                    | 被験者数 | 発症例数 | 観察人年  | 被験者数 | 発症例数 | 観察人年  |                         |
| 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<br>(59.2, 97.6)    |
| 持続感染               | 418  | 3    | 752.3 | 422  | 23   | 737.2 | 87.2<br>(57.7, 97.5)    |
| 生殖器疾患              | 419  | 0    | 780.8 | 422  | 5    | 789.6 | 100.0<br>(-10.4, 100.0) |
| HPV 16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<br>(65.2, 99.9)    |
| 持続感染               | 414  | 1    | 746.3 | 416  | 18   | 731.7 | 94.6<br>(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<br>(-41.1, 97.3)   |
| 持続感染               | 399  | 2    | 718.4 | 376  | 6    | 671.0 | 68.9<br>(-74.1, 96.9)   |

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

臨床試験（外国試験成績）<sup>2) ~4)</sup>

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（FUTUREⅠ）及び12,157例（FUTUREⅡ）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 FUTUREⅠ、FUTUREⅡ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）<sup>2) ~4)</sup>

16～24歳の女性を対象とした FUTUREⅠ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FUTURE III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<sup>(注2)</sup> (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)  |
| 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<sup>(注3)</sup> (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<sup>(注4)</sup> (FUTURE III 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) |
| 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

〈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)<sup>1)</sup>  
 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。

9～17歳の女性における免疫原性（国内試験成績）<sup>5)</sup>

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）<sup>4)、5)</sup>

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型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%とHPV 18型では低下したが、HPV 18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。<sup>6)</sup>

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。<sup>7)</sup>

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歳の女性を対象にした臨床試験（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。<sup>8)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は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、HPV 18型の抗体陽転率の減少はHPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

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HPV6、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、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、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

使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジに完全に差し込み、用法・用量に従い全量を投与する。

## 【包 装】

シリンジ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

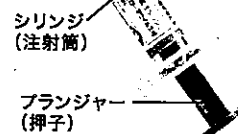
**MSD株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

# ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジの 使用方法

**本剤は筋注用です**

**ガーダシル** 水性懸濁筋注シリンジ  
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)



## 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。

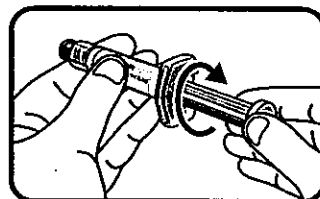
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

## 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。
- ガーダシル®の接種は、23~25Gの注射針が推奨されます。これより細か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。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、注射針は筋肉内に十分達する長さのものを選んでください。

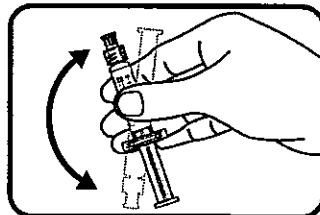
## 3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

- 緩んでいる場合には、プランジャーを時計回りに回転し、しっかり固定させてください。
- 緩んでいる場合でも、本品の品質に問題はありません。



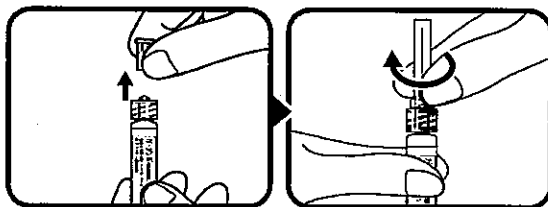
## 4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

- 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。



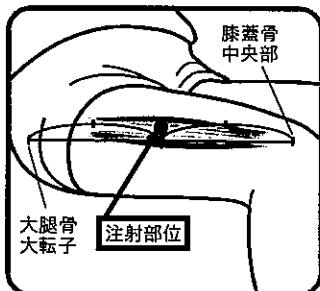
## 5 用意した注射針を時計回りに差し込み、 しっかり固定します。

- シリンジ本体を持って、先端部にあるゴムキャップを外し、注射針を差し込んでください。



## 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、上腕三角筋または大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋または四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内または皮下には接種しないでください。



## 7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジおよび注射針は、医療廃棄物扱いです。



20XX年XX月作成

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  
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）

|            |
|------------|
| 日本標準商品分類番号 |
| 876313     |

|      |         |
|------|---------|
| 承認番号 | 未定      |
| 薬価収載 | 適用外     |
| 販売開始 | 未定      |
| 国際誕生 | 2006年6月 |

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること  
（「取扱い上の注意」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-ガラクトース及びガザミノ酸）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並びに膣上皮内腫瘍（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) HPV6、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。
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

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<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 | 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。

- 1) 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)
- 2) ギラン・バレー症候群(頻度不明)
- 3) 血小板減少性紫斑病(頻度不明)
- 4) 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 <sup>1)</sup>        |
|------------|----------|-------------|-----------|---------------------------|
| 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 |
| 血液   |  |  |        | リンパ節症 |
| 感染症  |  |  |        | 蜂巣炎   |
| 臨床検査 |  |  | 白血球数増加 |       |

1) 自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副作用

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にのみ接種すること。【妊娠中の接種に関する安全性は確立していない。】

(2) 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にのみ接種すること。

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

(1) 接種時：

- 1) 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。
- 2) 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。0.5 mLを投与すること。
- 3) 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。

(2) 接種部位：

- 1) 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。
- 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】

〈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、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腫瘍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<sup>1)</sup> (国内試験成績)

| 評価項目               | 本剤   |      |       | プラセボ |      |       | 予防効果(%)<br>(95%CI)      |
|--------------------|------|------|-------|------|------|-------|-------------------------|
|                    | 被験者数 | 発症例数 | 観察年   | 被験者数 | 発症例数 | 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<br>(59.2, 97.6)    |
| 持続感染               | 418  | 3    | 752.3 | 422  | 23   | 737.2 | 87.2<br>(57.7, 97.5)    |
| 生殖器疾患              | 419  | 0    | 780.8 | 422  | 5    | 789.6 | 100.0<br>(-10.4, 100.0) |
| HPV 16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<br>(65.2, 99.9)    |
| 持続感染               | 414  | 1    | 746.3 | 416  | 18   | 731.7 | 94.6<br>(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<br>(-41.1, 97.3)   |
| 持続感染               | 399  | 2    | 718.4 | 376  | 6    | 671.0 | 68.9<br>(-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、膣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 FUTURE III 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<sup>(注2)</sup> (FUTURE I 試験)

| 評価項目                                  | 本剤   |      |        | プラセボ |      |        | 予防効果(%)<br>(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<br>(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<br>(94.9, 100.0)  |
| CIN 1                                 | 2241 | 0    | 6575.4 | 2258 | 57   | 6553.8 | 100.0<br>(93.3, 100.0)  |
| CIN 2/3                               | 2241 | 0    | 6575.4 | 2258 | 39   | 6574.6 | 100.0<br>(90.1, 100.0)  |
| VIN 1                                 | 2261 | 0    | 6820.4 | 2279 | 4    | 6862.7 | 100.0<br>(-52.4, 100.0) |
| VIN 2/3                               | 2261 | 0    | 6820.4 | 2279 | 7    | 6859.5 | 100.0<br>(30.2, 100.0)  |
| VaIN 1                                | 2261 | 0    | 6820.4 | 2279 | 8    | 6859.4 | 100.0<br>(41.1, 100.0)  |
| VaIN 2/3                              | 2261 | 0    | 6820.4 | 2279 | 6    | 6863.8 | 100.0<br>(14.5, 100.0)  |
| 尖圭コンジローマ                              | 2261 | 0    | 6820.4 | 2279 | 58   | 6798.9 | 100.0<br>(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<sup>(注2)</sup> (FUTURE II 試験)

| 評価項目                               | 本剤   |      |         | プラセボ |      |         | 予防効果(%)<br>(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<br>(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<br>(88.0, 97.2) |
| VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジ | 5404 | 2    | 16219.2 | 5390 | 150  | 16026.1 | 98.7<br>(95.2, 99.8) |

| ローマ      |      |   |         |      |     |         |                         |
|----------|------|---|---------|------|-----|---------|-------------------------|
| CIN 1    | 5388 | 7 | 15881.3 | 5374 | 111 | 15752.5 | 93.7<br>(86.7, 97.5)    |
| CIN 2/3  | 5388 | 2 | 15888.4 | 5374 | 70  | 15783.1 | 97.2<br>(89.4, 99.7)    |
| VIN 1    | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 12  | 16178.4 | 100.0<br>(64.1, 100.0)  |
| VIN 2/3  | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 6   | 16187.4 | 100.0<br>(15.3, 100.0)  |
| VaIN 1   | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 4   | 16190.4 | 100.0<br>(-51.2, 100.0) |
| VaIN 2/3 | 5404 | 0 | 16222.5 | 5390 | 4   | 16189.8 | 100.0<br>(-51.2, 100.0) |
| 尖圭コンジローマ | 5404 | 2 | 16219.2 | 5390 | 132 | 16050.5 | 98.5<br>(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<sup>(注4)</sup> (FUTURE III 試験)

| 評価項目   | 本剤   |      |        | プラセボ |      |        | 予防効果(%)<br>(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<br>(78.1, 94.8)   |
| CIN 1/2/3又は AIS  | 1581 | 1    | 5049.9 | 1584 | 17   | 5050.5 | 94.1<br>(62.5, 99.9)   |
| CIN 2/3又は AIS  | 1581 | 1    | 5049.9 | 1584 | 6    | 5056.9 | 83.3<br>(-37.6, 99.6)  |
| 持続感染   | 1581 | 9    | 5021.0 | 1586 | 85   | 4938.3 | 89.6<br>(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<br>(30.8, 100.0) |
| 尖圭コンジローマ   | 1600 | 0    | 5284.0 | 1599 | 7    | 5267.3 | 100.0<br>(30.8, 100.0) |

注4) 表1脚注参照

〈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)<sup>1)</sup>

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。

9～17歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)<sup>2)</sup>

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）<sup>1)、5)</sup>

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型の抗体陽転率は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%と HPV 18型では低下したが、HPV 18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。<sup>6)</sup>

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。<sup>7)</sup>

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歳の女性を対象にした臨床試験（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。<sup>8)</sup>

9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、陽転率は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、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

#### 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 HPV6、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、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、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

# 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  
 (イラクサギンウワハ細胞由来)

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、型別に組換えパキキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用し製造する。イラクサギンウワハ由来細胞内でL1をコードする組換えパキ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(カゼイノ酸)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**  
 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

- (1) 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。
- (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、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。
- (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。



- (5) 本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム(ラテックス)が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。

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

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明<sup>注1)</sup>): ショック又はアナフィラキシー様症状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) その他の副反応

|            | 10%以上              | 1~10%未満            | 0.1~1%未満 | 頻度不明 <sup>注1)</sup>        |
|------------|--------------------|--------------------|----------|----------------------------|
| 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             |                    |          |                            |
| 精神神経系      | 頭痛                 | めまい                |          | 失神・血管迷走神経反応 <sup>注2)</sup> |
| その他        | 疲労                 | 発熱(38℃以上を含む)、上気道感染 |          | 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、血圧低下又は悪寒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にのみ接種すること。[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  
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。

【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<sup>注1)</sup>)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。<sup>2)</sup>

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

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

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

<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。最終解析の主要評価項目解析で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4例に対して対照群は56例(VE=92.9%(96.1%CI: 79.9%, 98.3%), p<0.0001, 両側Fisher直接確率検定)、追加補足解析でCIN3+(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で10例(VE=80.0%(96.1%CI: 0.3%, 98.1%), p=0.0221, 両側Fisher直接確率検定)であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性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。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出されたHPVの型及びPCR検査で検出されたHPVの型を検討し、HPV-16/18以外が病変形成に深く関与していると考えられるCIN2+の6例(本剤群3例、対照群3例)、CIN3+の4例(本剤群2例、対照群2例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3に示した。<sup>2)</sup>

表-2 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<sup>(注1)</sup>/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 | 本剤   |      | 対照   |      | 有効性(%)<br>(96.1%CI) |
|-----------------------|------|------|------|------|---------------------|
|                       | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 |                     |
| CIN2+                 | 7344 | 1    | 7312 | 53   | 98.1<br>(88.4, 100) |
| CIN3+                 | 7344 | 0    | 7312 | 8    | 100<br>(36.4, 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-3 持続感染<sup>(注1)</sup>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 | 本剤   |      | 対照   |      | 有効性(%)<br>(96.1%CI)  |
|-----------------------|------|------|------|------|----------------------|
|                       | 被験者数 | 発生例数 | 被験者数 | 発生例数 |                      |
| 持続感染(6ヵ月定義)           | 7177 | 29   | 7122 | 488  | 94.3<br>(91.5, 96.3) |
| 持続感染(12ヵ月定義)          | 7035 | 20   | 6984 | 227  | 91.4<br>(86.1, 95.0) |

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

その他の癌原性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-4に示した。HPV-31、HPV-33及びHPV-45に起因する持続感染(6ヵ月定義)に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31、HPV-45:  $p < 0.0001$ 、HPV-33:  $p = 0.0003$ 、両側Fisher直接確率検定)。さらにHPV-31、HPV-51及びHPV-58に起因するCIN2+に対して統計学的な有意差が認められた(HPV-31:  $p < 0.0001$ 、HPV-51:  $p = 0.0050$ 、HPV-58:  $p = 0.0225$ 、両側Fisher直接確率検定)。

表-4 癌原性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<sup>(注1)</sup>)

| HPV型        | 持続感染(6ヵ月定義) |            |                         | CIN2+      |            |                                     |
|-------------|-------------|------------|-------------------------|------------|------------|-------------------------------------|
|             | 本剤<br>被験者数  | 対照<br>被験者数 | 有効性(%)<br>(96.1%CI)     | 本剤<br>被験者数 | 対照<br>被験者数 | 有効性(%)<br>(96.1%CI)                 |
| HPV-16に近縁の型 |             |            |                         |            |            |                                     |
| HPV-31      | 45          | 199        | 77.5<br>(68.3, 84.4)    | 2          | 25         | 92.0<br>(66.0, 99.2)                |
| HPV-33      | 55          | 100        | 45.1<br>(21.7, 61.9)    | 12         | 25         | 51.9<br>(-2.9, 78.9)                |
| HPV-35      | 55          | 43         | -28.4<br>(-100.3, 17.2) | 1          | 6          | 83.3<br>(-49.1, 99.7)               |
| HPV-52      | 293         | 315        | 7.4<br>(-9.9, 22.0)     | 12         | 14         | 14.3<br>(-108.1, 65.4)              |
| HPV-58      | 111         | 101        | -10.3<br>(-48.0, 17.7)  | 6          | 17         | 64.5<br>(1.5, 89.2)                 |
| HPV-18に近縁の型 |             |            |                         |            |            |                                     |
| HPV-39      | 147         | 149        | 1.0<br>(-26.7, 22.7)    | 3          | 10         | 69.8<br>(-24.2, 95.2)               |
| HPV-45      | 19          | 79         | 76.1<br>(59.1, 86.7)    | 0          | 4          | 100 <sup>(注2)</sup><br>(-67.8, 100) |
| HPV-59      | 56          | 59         | 4.8<br>(-42.4, 36.4)    | 1          | 4          | 74.9<br>(-178.6, 99.6)              |
| HPV-68      | 138         | 134        | -3.1<br>(-33.4, 20.3)   | 5          | 11         | 54.4<br>(-49.8, 88.4)               |
| その他のHPV型    |             |            |                         |            |            |                                     |
| HPV-51      | 304         | 354        | 14.5<br>(-0.8, 27.4)    | 10         | 27         | 62.9<br>(18.0, 84.7)                |
| HPV-56      | 182         | 174        | -5.0<br>(-31.5, 16.1)   | 4          | 10         | 59.9<br>(-47.1, 91.5)               |
| HPV-66      | 168         | 178        | 5.7<br>(-18.4, 24.9)    | 4          | 10         | 60.0<br>(-46.7, 91.6)               |

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。

注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。

(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-5に示した。現在までに1回目接種後、最長6.4年間(平均追跡期間5.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。<sup>3)</sup>

表-5 組織病変に対する有効性(総コホート<sup>(注1)</sup>)

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

注1) 癌原性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 EL.U/mL(95%CI: 7313.0-8698.8)及び抗HPV-18抗体が4080.9 EL.U/mL(95%CI: 3740.4-4452.4)であった。
- (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 EL.U/mL(95%CI: 16837.7-22615.3)及び抗HPV-18抗体が8998.4 EL.U/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<sup>9)</sup>。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 EL.U/mL(95%CI: 8760.4-9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 EL.U/mL(95%CI: 4491.2-5065.3)であった。
- (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ヵ月からはプラトーに達し8.4年(101ヵ月)まで維持された。また、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倍以上であった。
- (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試験のプラトー期のGMTと同じ範囲であった。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%<sup>3),4)</sup>に関連している。

子宮頸癌及びその前駆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過度に締め込まないこと。
- (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) Paavonen, J., et al. : *Lancet*, 374, 301-314 (2009)
- 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : *Lancet*, 374, 1975-1985 (2009)
- 4) 神谷齊ほか：小児科臨床, 62, 2451-2460 (2009)
- 5) Smith, J. S., et al. : *Int J Cancer*, 121, 621-632 (2007)
- 6) Muñoz, N., et al. : *Int J Cancer*, 111, 278-285 (2004)

## 【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

TEL：0120-561-007 (9:00～18:00/土日祝日及び当社休業日を除く)

FAX：0120-561-047 (24時間受付)



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

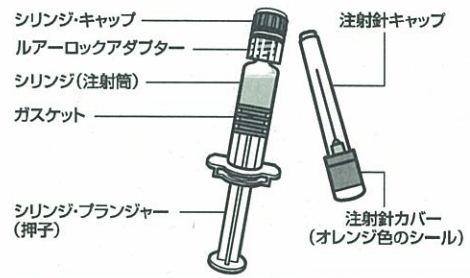
<http://www.glaxosmithkline.co.jp>

®登録商標



# 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。

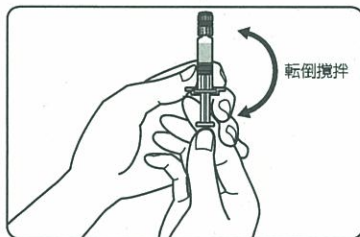
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※プレフィルドシリンジ製剤のプランジャーとガスキットの接続は、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。



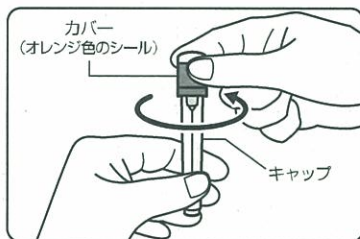
## 2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。

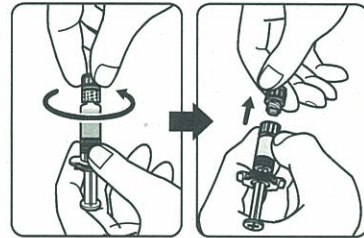
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



## 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。]

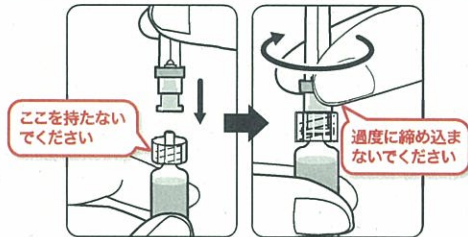


## 5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 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。

[ルアーロックアダプターを持たないでください。]

- 注射針を装着する際には過度に締め込まないでください。



## 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薬液を減じるおそれがあるので、**空気を除去しないことが望ましい**ですが、もし除去する場合には、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。



# 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金

＜平成22年度補正予算＞

## 趣旨

- 予防接種部会における意見書(10月6日)や、国際動向、疾病の重篤性等にかんがみ、子宮頸がん予防(HPV)ワクチン、ヒブ(インフルエンザ菌b型)ワクチン、小児用肺炎球菌ワクチンは、予防接種法上の定期接種化に向けた検討を行うこととしている。
- これを踏まえ、対象年齢層に、緊急にひととおりの接種を提供して、これらの予防接種を促進するための基金を都道府県に設置し、補正予算において必要な経費を措置する。

## 事業概要

### ■基金の助成範囲等

- 基金の対象疾病・ワクチン：
  - ・ 子宮頸がん予防(HPV)ワクチン
  - ・ ヒブ(インフルエンザ菌b型)ワクチン
  - ・ 小児用肺炎球菌ワクチン
- 基金の設置：基金は、都道府県に設置し、市町村の事業に対し助成する
- 負担割合： 国1/2、市町村1/2 (※公費カバー率9割)  
(市町村における柔軟な制度設計は可能)
- 基金の期間： 平成23年度末まで(平成22年度～23年度(2カ年))
- その他:被害救済に万全を期するため、助成対象事業には民間保険への加入等を要件とする

## 所要額

約1,085億円(国費)



# 本事業の接種の対象者について

本事業の接種の対象者は、以下のとおり。

## 子宮頸がん予防(HPV)ワクチン

【接種対象者】・中学1年生(13歳相当)～高校1年生(16歳相当)の女子(3回接種)

※標準的な接種パターン

・ 中学1年生(13歳相当)の女子に3回接種

(例外として、小学校6年生(12歳相当)の女子も対象とすることも可能〔この場合の助成対象範囲は最大4学年内までとする〕)

## ヒブ(インフルエンザ菌b型)ワクチン

【接種対象者】・0～4歳の乳幼児

〈接種回数〉

0歳時に3回※(初回免疫)、1歳時に1回(追加接種) ← 標準的な接種パターン

・ 1～4歳時に開始した場合、1回接種 ※7か月以上12か月未満の場合は、2回でも可

## 小児用肺炎球菌ワクチン

【接種対象者】・0～4歳の乳幼児

〈接種回数〉

0歳時に3回※(初回免疫)、1歳時に1回(追加接種) ← 標準的な接種パターン

・ 1歳時に開始した場合、2回接種

・ 2～4歳時に開始した場合、1回接種 ※7か月以上12か月未満の場合は、2回でも可



# 本事業の実施状況について

## 実施対象ワクチン別の事業実施予定市区町村数

(調査期間：平成22年12月14日～平成22年12月20日)

| 実施対象ワクチン | 22～23年度に実施する<br>予定の市区町村数 |       |
|----------|--------------------------|-------|
|          | 数                        | 割合    |
| 3ワクチン実施  | 子宮頸がん予防ワクチン              | 1,745 |
|          | ヒブワクチン                   |       |
|          | 小児用肺炎球菌ワクチン              |       |
| 2ワクチン実施  | 子宮頸がん予防ワクチン              | 0     |
|          | ヒブワクチン                   |       |
|          | 子宮頸がん予防ワクチン              |       |
|          | 小児用肺炎球菌ワクチン              |       |
|          | ヒブワクチン                   |       |
|          | 小児用肺炎球菌ワクチン              |       |
| 1ワクチン実施  | 子宮頸がん予防ワクチン              | 1     |
|          | ヒブワクチン                   |       |
|          | 小児用肺炎球菌ワクチン              |       |
| 合計       | 子宮頸がん予防ワクチン              | 1,750 |
|          | ヒブワクチン                   |       |
|          | 小児用肺炎球菌ワクチン              |       |
|          |                          | 100.0 |

(注1) 調査実施時の市町村数は1750。

(注2) 22～23年度に実施する予定の市区町村数は、当該年度の一定期間内において当該ワクチンの接種を行う市区町村数を含む



## 子宮頸がん予防ワクチンの接種差し控えについて

- 子宮頸がん予防ワクチンの供給については、市場流通に基づいており、製造販売業者によれば、当初は十分な供給量が確保されていたが、急速な需要増大に対応できず、本年3月には供給不足が明らかになり、出荷制限等を実施することとなった。
- このため、厚生労働省では、早期に供給不足を解消するため、製造販売業者に安定供給の確保に努めるよう要請するとともに、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施を確保するため、接種差し控えを要請した。
- その後、供給状況を踏まえつつ、順次、接種を再開している。

### 〔厚生労働省の対応の経緯〕

- ・ ワクチン製造販売業者からワクチンの供給量が逼迫しているとの連絡を受け、当分の間、初回の接種者への接種を差し控えよう要請した。（平成23年3月7日付け事務連絡）
- ・ 接種差し控えによって接種できなかつた高校2年生（平成22年度に事業対象であった高校1年生）が事業対象として接種できるよう「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」の改定を行った。（平成23年3月31日付け通知、同年4月1日施行）
- ・ ワクチン製造販売業者から一定の供給量が確保できるとの連絡を受け、6月10日より高校2年生に対する接種の再開ができたこととした。（平成23年6月1日付け事務連絡）
- ・ ワクチン製造販売業者から更なる供給量が確保できるとの連絡を受け、7月10日より高校2年生に加え、高校1年生に対する接種の再開ができたこととした。（平成23年6月30日付け事務連絡）

事務連絡  
平成23年3月7日

各都道府県 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省健康局結核感染症課  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

### 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施については、平素より格段の御協力を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、今般、子宮頸がん予防ワクチン製造販売業者からの当該ワクチンの供給量が逼迫しているとの連絡を受けたところです。

子宮頸がん予防ワクチンの供給については、市場流通に基づいており、製造販売業者によれば、当初は十分な供給量が確保されているとのことでしたが、急速な需要の増大に対応できず、供給不足となり、出荷の制限等を実施しているとのことです。

このため、厚生労働省としては、早期に供給不足を解消するため、引き続き、製造販売企業に対し、安定供給の確保に努めるよう要請していくとともに、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施を確保するため、「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」（平成22年11月26日健発1126第10号厚生労働省健康局長通知及び同日付け薬食発1126第3号医薬食品局長通知）を改正することも含め、以下のような方針で対応する予定ですので、管内市区町村等への周知方お願いいたします。

### 記

- 1 今年度に事業を開始し高校1年生を事業の対象としている市町村においては、平成23年3月末までに1回目の接種をできなかった高校1年生が、平成23年4月以降に1回目の接種をした場合であっても、当分の間、事業の対象とできることとする。
- 2 ワクチンの供給状況を踏まえ、当分の間、初回の接種者への接種を差し控え、既に接種を開始した者への2回目・3回目の接種を優先するよう、市区町村及び関係機関に願います。

以上



健発0331第2号  
薬食発0331第12号  
平成23年3月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長

厚生労働省医薬食品局長

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正について

標記については、平成22年11月26日健発1126第10号、薬食発1126第3号厚生労働省健康局長、医薬食品局長連名にて通知しているところであるが、今般、当該通知の別紙「ワクチン接種緊急促進実施要領」を新旧対照表のとおり一部改定し、平成23年4月1日から適用することとしたので通知する。

なお、本通知については、速やかに管下市区町村に通知されたい。

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」  
(平成 22 年 11 月 26 日健発 1126 第 10 号、薬食発 1126 第 3 号厚生労働省健康局長、  
医薬食品局長連名通知) 別紙

## ワクチン接種緊急促進事業実施要領

### 第 1 (略)

### 第 2 接種対象者

予防接種の対象者は、次に掲げるとおりとする。

- 1 ヒトパピローマウイルスワクチン(以下「子宮頸がん予防ワクチン」という。)  
: 13 歳となる日の属する年度の初日から 16 歳となる日の属する年度の末日ま  
での間にある女性。

ただし、例外として、12 歳となる日の属する年度の初日から当該年度の末  
日までの間にある女性も対象とすることができる(この場合、本事業における  
接種範囲は 4 学年内までとする)。

なお、平成 22 年度において 16 歳となる日の属する年度の末日までの間に  
ある者のうち、以下に該当するものについては、17 歳となる日の属する年度  
においても、接種を受けることができる。

①平成 22 年度に本事業に基づき 1 回目若しくは 2 回目の接種を行ったもの  
又は明らかな発熱を呈している若しくは急性の疾患にかかっていることによ  
り子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けることが適当でないと言われたもの。

②平成 22 年度に当該者を本事業の対象としていた市町村において、当該者  
が子宮頸がん予防ワクチンの供給量の不足により平成 22 年度に本事業に基づ  
き 1 回目の接種を行うことができなかったもの(平成 23 年 9 月 30 日までの間  
に 1 回目の接種を行うものに限る。)

以下省略

事務連絡  
平成23年6月1日

各都道府県衛生主管部局御中

厚生労働省健康局結核感染症課  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

### 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施については、平素より格段の御協力を賜り厚く御礼申し上げます。

平成23年3月7日付事務連絡にて、子宮頸がん予防ワクチンの供給量が十分でないことから、当分の間、初回の接種者への接種を差し控え、既に接種を開始した者への2回目・3回目の接種を優先するようお願いしていたところで

す。この度、ワクチン製造販売業者からの報告により一定の供給量が確保できることを確認いたしましたので、厚生労働省としましては、今後は、以下のような方針で対応することとしましたので、管内市区町村等への周知方お願い致します。

厚生労働省としては、引き続き、製造販売業者に対し、安定供給の確保に努めるよう要請していくとともに、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施に努めてまいります。

### 記

- 1 今後の供給量を踏まえ、段階的に接種を再開することとし、平成22年度に高校1年生が対象となっている市町村においては、接種差し控えにより1回目の接種をできなかった今年度の高校2年生に、本年6月10日より順次、接種を再開することができることとする。
- 2 なお、初回の接種が差し控えられているその他の者については、必要な供給量の確保ができた段階で、接種再開について改めてお知らせする予定である。

以上

事 務 連 絡  
平成23年6月30日

各都道府県衛生主管部局御中

厚生労働省健康局結核感染症課  
厚生労働省医薬食品局血液対策課

### 子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施については、平素より格段の御協力を賜り厚く御礼申し上げます。

子宮頸がん予防ワクチンについては供給量が十分でなかったことから、平成23年3月7日付事務連絡において、当分の間、初回の接種者への接種差し控えのお願いをしてきましたが、その後、供給量の確保により、同年6月1日付事務連絡にて6月10日から高校2年生への接種の再開をしてきたところです。

この度、ワクチン製造販売業者の報告により更なる供給量の確保を確認いたしました。厚生労働省としては、今後は、下記のとおり対応いたしますので、管内市区町村等への周知方お願い致します。

厚生労働省としては、引き続き、ワクチン製造販売業者に対し、安定供給の確保に努めるよう要請するとともに、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施に努めてまいります。

### 記

- 1 今後の供給量を踏まえ、本年7月10日より順次、高校1年生にも、接種を再開することができることとする。
- 2 なお、初回の接種が差し控えられているその他の者については、必要な供給量の確保ができた段階で、接種再開について改めてお知らせする予定である。

以上