

各ワクチンの添付文書

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)

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)

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(カゼイン酸)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) 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	500µg

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

- (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」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. 副作用

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作用は、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作用は、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作用は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作用は、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) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{※1)}：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) その他の副作用

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{※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 ^{※2)※3)}

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{※1)}
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作用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、顔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、授乳中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^{※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^{※2)}に対する有効性(プロトコルに準拠したコホート)^{※3)}

HPV-16/18に起因するエンドポイント	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	
持続感染(6ヵ月定義)	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^{※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	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
持続感染(12ヵ月定義)	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。⁹⁾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^{※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	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
CIN2+	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^{※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	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
持続感染(6ヵ月定義)	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-5に示した⁹⁾。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^{※1)})

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)
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)

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)	本剤 発症例数	対照 発症例数	有効性(%) (95%CI)
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。⁹⁾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^{※1)})

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		プラセボ		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
CIN2+	481	0	470	9	100 (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 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⁹⁾。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。⁹⁾
- (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ヵ月月時点で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試験のプラトー期の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%¹⁰⁾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タンパク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、無色透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

 GlaxoSmithKline

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

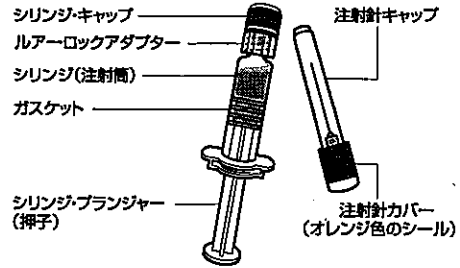
ジャパンワクチン株式会社

東京都千代田区四番町6

®登録商標

サーバリックス®の使用法

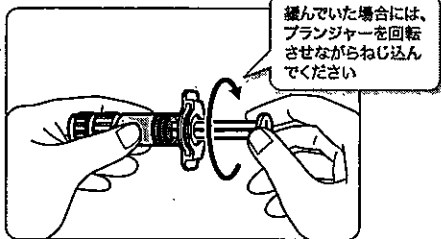
本剤は筋注用です



室温に戻してから注射針を取り付けてください。

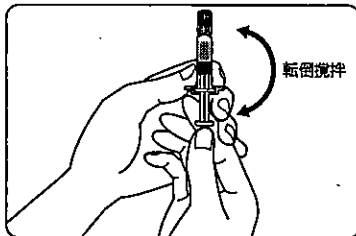
1 シリンジ(注射筒)を取り出し、プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

- 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。



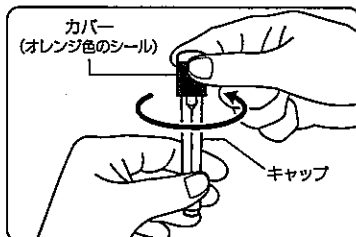
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。



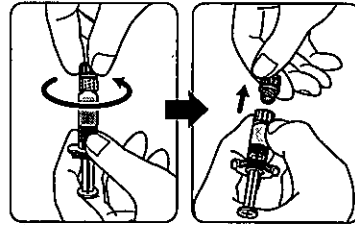
3 注射針カバーを外します。

- 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。



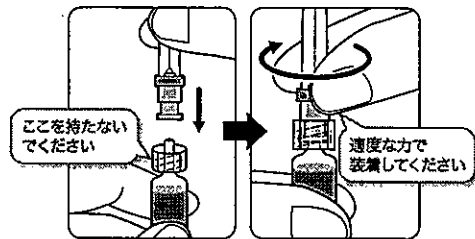
4 シリンジのキャップを外します。

- 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。]



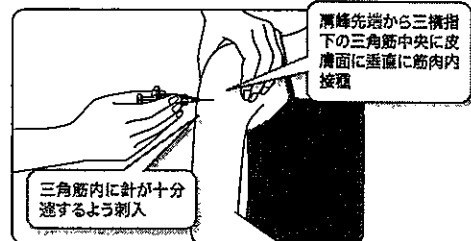
5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 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。

承認番号	22300AMX00601000
薬価収載	適用外
販売開始	2011年8月
国際誕生	2006年6月

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® 水性懸濁筋注シリンジ

GARDASIL® Aqueous Suspension for
Intramuscular Injection Syringe

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)



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並びに上皮内腫瘍(AIS))

- 外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに脛上皮内腫瘍(ValN)1、2及び3
- 尖圭コンジローム

＜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。
- (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を行い、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†
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

種類/頻度	10%以上	1~10%未満	1%未満	頻度不明†
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	

†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

- (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。0.5mL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、陰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²⁾（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	発生物数	被験者数	発生物数	
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	24	87.6 (59.2, 97.6)

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	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)
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(FUTURE III)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FUTURE III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、治療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CIN1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN3及びAIS)並びに、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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HPV16及び18型に関連したCIN2/3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CIN1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN3及びAIS)並びに、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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、CIN1/2、非浸潤子宮頸癌(CIN3及びAIS)並びに、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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							
CIN1/2/3又はAIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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)
CIN1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 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	
VIN1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN2/3	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CIN1/2/3、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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	
HPV16及び18型関連							
CIN2/3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							
CIN1/2/3又はAIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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)
CIN1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN2/3	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、CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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)}(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、CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、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)
CIN1/2/3又はAIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)

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	
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)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)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。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ヵ月時までは安定していた。⁸⁾

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、HPV18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回目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日を超えた場合に於い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

- 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。
- 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。
- 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- 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ねじ込み、しっかりと固定して、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】

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

7553-3

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。

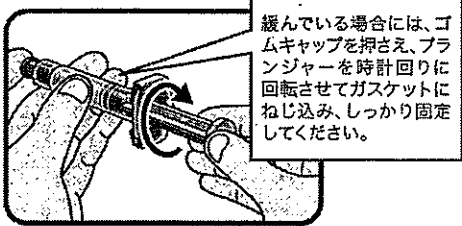
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

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。

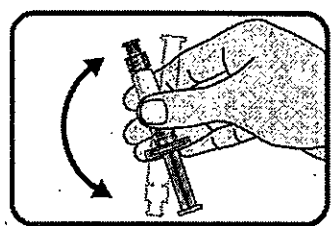
3 包装箱からシリンジを取り出し、フランジャー(押子、内筒)が緩んでいないか確認します。

- フランジャーとガスケットの接合は、ねじ込み式のため、取り扱い時に接続が緩むおそれがあります。
- 緩んでいる場合には、ゴムキャップを押さえ、フランジャーを時計回りに回転させてガスケットにねじ込み、しっかり固定してください。
- 緩んでいる場合でも、しっかり固定することにより安全にご使用いただけます。



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。

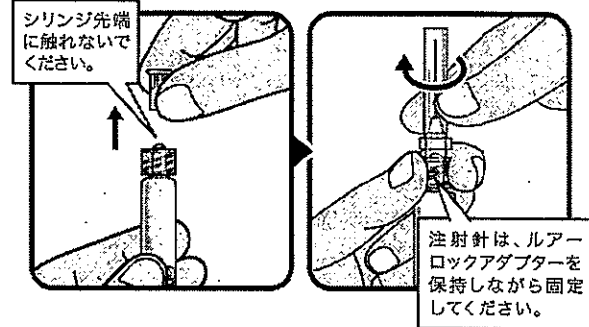


5 用意した注射針を時計回りにねじ込み、しっかり固定します。

- 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てください。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかりと保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

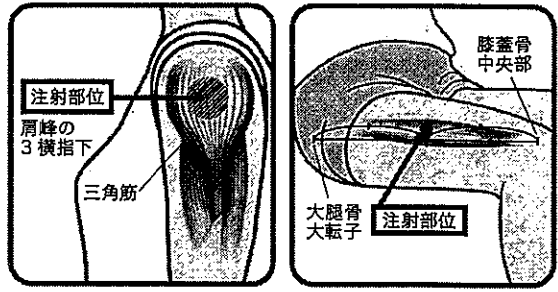
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

※注射針の取り付けが強すぎたり、弱すぎると、針基が割れたり、シリンジ先端と針基に隙間が生じて液漏れを引き起こすおそれがあります。



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、上腕三角筋又は大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内又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。

- シリンジ及び注射針は、医療廃棄物扱いです。

ActHIB®

生物由来製品
劇薬
処方せん医薬品

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準
乾燥ヘモフィルスb型ワクチン
(破傷風トキソイド結合体)

アクトヒブ®

日本標準商品分類番号	
8.7.6.3.1.1	
承認番号	21900AMY00007
薬価収載	適用外
販売開始	2008年12月
再審査結果	再審査期間中
国産誕生	1992年2月

貯法: シヤ光して、2~8℃に保存

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)

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

本剤は、ウシ成分(フランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分、米国産ウシの血液および心臓由来成分)を製造工程に使用している。本剤接種による伝達性海绵状脳症(TSE)伝播のリスクは理論的に極めて低いものと考えられるが、本剤の使用にあたってはその必要性を考慮の上、接種すること(「重要な基本的注意」の項参照)。

〔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) 本剤の成分または破傷風トキソイド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

〔製法の概要および組成・性状〕

1. 製法の概要

本剤は、インフルエンザ菌b型(1482株)の培養液から抽出精製した炭酸多糖体(ポリリボシルリビトールリン酸:PRP)と、破傷風菌(Harvard株)の培養液から分離精製した毒素をホルマリンで無毒化した破傷風トキソイドを共有結合した破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖の原液に、精製白糖、トロメタモールを含む緩衝液を加えて希釈した後、凍結乾燥したものである。

なお、本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイン加水分解物、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3、スキムミルク)、ウシの血液由来成分(ヘミン)、ブタの皮由来成分(ペプトン)、ウシの肝臓および肺由来成分(肉エキス)、ウシの心臓(心臓浸出液)および骨格筋由来成分、羽毛由来成分(L-チロシン)、ウマの血液由来成分(脱繊維血液)を使用している。

2. 組成

本剤は、バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分	分量
有効成分	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 多糖の量として10μg
添加物	トロメタモール 0.6mg 精製白糖 42.5mg pH調節剤

添付溶剤: 0.4%塩化ナトリウム液 0.5mL

3. 性状

本剤は、白色の乾燥製剤である。添付溶剤0.5mLを加えると、速やかに溶解して無色澄明な液剤となる。

pH: 6.5~7.5

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 0.7~1.6

〔効能・効果〕

インフルエンザ菌b型による感染症の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

- 本剤では、b型以外のインフルエンザ菌による感染症あるいは他の起炎菌による髄膜炎を予防することはできない。
- 本剤に含まれる破傷風トキソイドを、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。
- 本剤は、インフルエンザ菌b型による感染症、特に侵襲性の感染症(髄膜炎、敗血症、蜂巣炎、関節炎、喉頭蓋炎、肺炎および骨髄炎など)に対する予防効果が期待できる。

〔用法・用量〕

本剤を添付溶剤0.5mLで溶解し、その全量を1回分とする。

初回免疫: 通常、3回、いずれも4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

用法・用量に関連する接種上の注意

- 接種対象者・接種時期
本剤の接種は2ヵ月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、

標準として2ヵ月齢以上7ヵ月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。

○接種開始年齢が7ヵ月齢以上12ヵ月齢未満の場合

初回免疫: 通常、2回、4~8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。

追加免疫: 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。

○接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合

通常、1回皮下に注射する。

(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日以上間隔をお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、健康状態および体質を勘案し、診察およ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。

- 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
- 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者およ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
- 過去にけいれんの既往のある者
- 過去に免疫不全の診断がなされている者および近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 本剤の成分または破傷風トキソイドに対して、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

- 本剤は、「予防接種実施規則」および「定期的予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 被接種者について、接種前に必ず問診、検温および診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- 被接種者またはその保護者に、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。
- 本剤は、マスキングシートで製造時にフランス産ウシの肝臓および肺由来成分、ヨーロッパ産ウシの乳由来成分を使用している。また、培養工程で米国産ウシの血液および心臓由来成分を用いて製造されている。これらの米国産ウシ由来成分は米国農務省により健康であることが確認されたウシに由来し、欧州医薬品審査庁のガイドラインを遵守して製造されている。理論的なリスク評価により、本剤は一定の安全性を確保する旨に達していることを確認している。諸外国において本剤の接種によりTSEがヒトに伝播したとする報告はない。

以上のことから、本剤によるTSE伝播のリスクは極めて低いものと考えられるが、そのリスクに関して被接種者またはその保護者へ説明することを考慮すること。

- 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること。(厚生労働省のホームページを参照)。

3. 副反応

(1) 重大な副反応(頻度不明)

- ショック、アナフィラキシー様症状(じん麻疹、呼吸困難、血管浮腫、顔面浮腫、喉頭浮腫等)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) 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。
 3) 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、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度		
	5%以上 ^{注1)}	0.1~5%未満 ^{注1)}	不明
過敏症		じん麻疹、発疹	過敏症反応、痒痒症、浮腫(顔面、喉頭等)
局所症状(注射部位)	紅斑(発赤)、腫脹、硬結、疼痛等		注射部位の炎症症状
精神神経系	易刺激性(不機嫌)、不眠	傾眠、神経過敏、異常号泣	
消化器	食欲不振、下痢、嘔吐	口唇変色 ^{注2)}	
呼吸器		咳、鼻炎、鼻出血	
その他		発熱、血色不良、結膜炎、皮膚肥厚	下肢浮腫

注1) 承認時の国内臨床試験²³⁾の成績(122例合計482回接種における発現頻度)に基づく。

注2) テアノーゼに起因する事象ではない。

4. 接種時の注意

(1) 接種時

- 1) 接種用器具は、通常、添付の注射器を用いる。また、添付の注射器を再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。
- 2) 【アクトヒブの使用法】に従い接種準備を行うこと。
- 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) 注射針および注射筒は、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. 国内臨床試験²³⁾

国内19施設で2~6ヵ月齢の健康乳児122例を対象に、本剤を初回免疫として4週間隔で3回、初回免疫終了1年後の追加免疫として1回、合計4回皮下に接種した。

(1) 有効性(免疫原性)

血清の抗PRP抗体価を測定した結果、0.15μg/mL(感染予防レベル)以上の抗体保有率、1μg/mL(長期感染予防レベル)以上の抗体保有率およびGMT(抗PRP抗体価の幾何平均)は下記のとおりであった。

採血時(詳細例数)	初回免疫		追加免疫	
	前(119)	後(119)	前(116)	後(116)
0.15μg/mL以上の抗体保有率(%)	13.4	99.2	90.5	100
1μg/mL以上の抗体保有率(%)	2.5	92.4	61.2	100
GMT(μg/mL)	0.06	9.68	1.84	117

(2) 安全性

各接種7日後までの副反応発現率は、1回目接種では70.5%(86/122例)、2回目接種では61.2%(74/121例)、3回目接種では57.0%(69/121例)、4回目接種では55.1%(65/118例)であり、接種を重ねても上昇することはない。副反応のほとんどは、接種2日後までに発現し、持続期間は3日以下で、処置を必要としなかった。また、接種中止となった副反応や重篤な副反応はなかった。主な副反応の発現率(%)は下記のとおりであった。

接種時(詳細例数)	初回免疫			追加免疫	合計(482)
	1回目(122)	2回目(121)	3回目(121)	4回目(118)	
局所反応					
発赤	45.9	45.5	43.0	42.4	44.2
腫脹	20.5	9.9	23.1	21.2	18.7
硬結	13.9	16.5	21.5	19.5	17.8
疼痛	7.4	9.1	3.3	2.5	5.6
全身反応					
発熱	1.6	2.5	4.1	1.7	2.5
不機嫌	23.0	16.5	10.7	8.5	14.7
異常号泣	0.0	2.5	0.0	0.8	0.8
食欲不振	10.7	13.2	4.1	6.8	8.7
嘔吐	7.4	8.3	5.8	0.8	5.6
下痢	7.4	10.7	6.6	6.8	7.9
不眠	14.8	15.7	4.1	4.2	9.8
傾眠	8.2	4.1	2.5	1.7	4.1

2. 外国臨床試験

(1) フィンランド感染予防大規模介入研究²⁴⁾

フィンランド感染予防大規模介入研究では、国家主導による全国的予防接種プログラムとして本剤が接種され、接種率は97%であった。接種スケジュールは、初回免疫として4および6ヵ月齢に2回、追加免疫として14または18ヵ月齢に1回であった。試験開始後の20ヵ月間に発現したインフルエンザ菌b型(Hib)全身感染症は約107,000例中2例であり、いずれも本剤が1回のみ接種された初回免疫途中の乳児であった。過去にフィンランドで行われた疫学調査データから推定したHibワクチン未接種児におけるHib全身感染症の予測発現例数は、

初回免疫途中に相当する月齢層の乳児で14例、初回免疫完了に相当する月齢層の乳児で26例、追加免疫完了に相当する月齢層の幼児で2例(計42例)であったが、本試験で初回免疫(2回接種)を完了した約97,000例では発現例はなかった。

免疫状態	評価例数	20ヵ月齢のHib全身感染症発現例数	
		発現例数	予測発現例数 ^{a)}
初回免疫途中(1回目接種完了)	約107,000	2	14
初回免疫完了(2回目接種完了)	約97,000	0	26
追加免疫完了(3回目接種完了)	約47,000	0	2

注) 過去のHibワクチン未接種児の疫学調査データを基に推定した発現例数
 フランス大規模安全性試験²⁵⁾
 初回免疫群21,951例および追加免疫群1,144例に本剤を接種し、安全性を評価した。接種スケジュールは、初回免疫群では2、3、4ヵ月齢に3回、追加免疫群では16~24ヵ月齢に1回であり、いずれの接種においても、ジフテリア・破傷風・無菌体百日せき・不活化ポリオ4種混合ワクチンと同時にまたは混合接種した。接種完了後4週間までに認められた重篤な副反応は、初回免疫群では7件であり、その内訳は肺炎(4件)、呼吸不全、中耳炎および胃腸炎(各1件)であった。また、追加免疫群では血小板減少性紫斑病が1件認められた。

【薬効薬理】

Hibの感染防御抗原は、その英糖多糖体のPRPである。PRPはマウスに反復接種しても抗PRP抗体産生を誘導しなかったが、PRPに破傷風トキソイドを結合した本剤はマウスに対して抗PRP抗体産生を誘導し、その効果は反復接種によって増強された。
 乳幼児において本剤によって誘導される抗PRP抗体はIgG(主にIgG1)が主体であった。また、本剤接種後の血清には殺菌活性およびオゾンニン活性が抗PRP抗体価に相関して認められた²⁶⁾。
 なお、外国で行われたHib全身感染症の疫学研究等により、Hibの感染予防に必要な抗PRP抗体価(感染予防レベル)は0.15μg/mL、長期の感染予防に必要な抗PRP抗体価(長期感染予防レベル)は1μg/mLであることが明らかにされた²⁷⁾。

【取扱い上の注意】

1. 接種前
溶解時に内容をよく調べ、沈殿および異物の混入、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。

【包装】

1) パイアル1回分: 1本
 溶剤(0.4%塩化ナトリウム液)0.5 mL: 1本添付
 (容器: 25G 5/8ステンレス注射針付きガラス製注射器)

【主要文献】

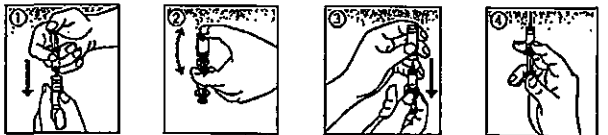
- 1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A (厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou28/index.html>
- 2) 憲憲弘: 臨床と微生物 2005;32(5):511-516
- 3) 社内資料: 国内臨床試験
- 4) 社内資料: フィンランド感染予防大規模介入試験
- 5) 社内資料: フランス大規模安全性試験
- 6) 社内資料: マウスにおける免疫原性の検討
- 7) 社内資料: イスラエル免疫原性の検討
- 8) 社内資料: フィンランド免疫原性の検討
- 9) Käyhty, H. et al.: J. Infect. Dis. 1983;147(6):1100

***【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。
 サノフィバツール コールセンター
 〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
 フリーダイヤル 0120-870-891

【アクトヒブの使用法】

この操作にあたっては細菌が混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。



- ① パイアルの栓およびその周囲をアルコールで消毒した後、添付の注射器の注射針をパイアルの栓の中央付近に刺し、注射器に充填された溶剤0.5mLを注入する。
- ② 注射針をパイアルに刺したまま、シリンジとパイアルをまっすぐの状態に保ちながら、本剤が均一に溶解するまでよく振り混ぜる。
- ③ 完全に溶解した後、注射針の先端がパイアル内に残っていることを確認し、全量を再度注射器内にゆっくりと吸引する。
- ④ 気泡を上部に集めてから押子をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。

製造販売元

サノフィバツール株式会社

東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

SANOFI PASTEUR

販売元

第一三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3-5-1

登録商標

946353/956911
517494/347343

**2011年7月改訂(第5版)
*2011年3月改訂

日本標準商品分類番号
876311

細菌ワクチン類 生物学的製剤基準

生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^(注1)

貯法：凍結を避け、2～8℃で保存
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。)

プレベナー® 水性懸濁皮下注

承認番号 22100AMX02255
薬価収載 適用外
販売開始 2010年2月

Prevenar® Suspension Liquid for S.C. Injection
沈降7価肺炎球菌結合型ワクチン(無毒性変異ジフテリア毒素結合体)

【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. 本剤の成分又はジフテリアトキソイド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
2. 明らかな発熱を呈している者
3. 重篤な急性疾患にかかってい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

下記7種類の血清型の肺炎球菌を型別に培養して増殖させ、殺菌後に各々の型から肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを抽出し、精製する。これらの肺炎球菌莢膜ポリサッカライドを型別に、ジフテリア菌の変異株(*Corynebacterium diphtheriae* C7(β197)/pPX3520)より産生させ、回収・精製した無毒性変異ジフテリア毒素(CRM₁₉₇)と、還元的アミノ化反応により結合させ、混合する。

本剤は免疫原性を高めるために、肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM₁₉₇結合体をアジュバントであるリン酸アルミニウムに吸着させて不溶性とした不活化ワクチンである。

なお、ジフテリア菌変異株のマスターシードストック構築時にのみトリプトン(ウシ乳由来成分)を使用している。また、CRM₁₉₇及び肺炎球菌莢膜ポリサッカライドの製造工程において、それぞれカザミノ酸(ウシ乳由来成分)及びデオキシコール酸ナトリウム(ウシ及びヒツジ胆汁由来成分)を使用している。

2. 組成・性状

販売名	プレベナー水性懸濁皮下注
有効成分の名称	肺炎球菌莢膜ポリサッカライド-CRM ₁₉₇ 結合体
容量	0.5mL
含量： 1シリンジ中	ポリサッカライド血清型4： 2μg ポリサッカライド血清型6B： 4μg ポリサッカライド血清型9V： 2μg ポリサッカライド血清型14： 2μg ポリサッカライド血清型18C： 2μg ポリサッカライド血清型19F： 2μg ポリサッカライド血清型23F： 2μg CRM ₁₉₇ ：約20μg(たん白質量として)
添加物： 1シリンジ中	塩化ナトリウム4.5mg、リン酸アルミニウム0.125mg(アルミニウム換算)
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1(生理食塩液に対する比)
性状	本剤は不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤である。

【効能・効果】

肺炎球菌(血清型4、6B、9V、14、18C、19F及び23F)による侵襲性感染症の予防

〈効能・効果に関連する接種上の注意〉

1. 本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性感染症に対する予防効果が期待できるが、本剤に含まれている肺炎球菌血清型以外による感染症あるいは他の起炎菌による感染症を予防することはできない。
2. 予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。
3. 侵襲性感染症のリスクがより高い免疫抑制状態に至る疾患(鎌状赤血球症、無脾症、後天性免疫不全症候群、慢性疾患等)を有する24カ月齢以上における肺炎球菌感染症の予防効果は確立されていない。

【用法・用量】

- ・初回免疫：通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも27日間以上の間隔で皮下に注射する。
- ・追加免疫：通常、1回0.5mLを1回、皮下に注射する。ただし、3回目接種から60日間以上の間隔をおく。

〈用法・用量に関連する接種上の注意〉

1. 接種対象者・接種時期
本剤の接種は2カ月齢以上9歳以下の間にある者に行う。標準として2カ月齢以上7カ月齢未満で接種を開始すること。ただし、3回目接種については、12カ月齢未満までに完了し、追加免疫は、標準として12～15カ月齢の間に行うこと。

また、接種もれ者に対しては下記の接種間隔及び回数による接種とすることができる。

7カ月齢以上12カ月齢未満(接種もれ者)

・初回免疫：1回0.5mLずつを2回、27日間以上の間隔で皮下に注射する。

・追加免疫：1回0.5mLを1回、2回目の接種後60日間以上の間隔で、12カ月齢後、皮下に注射する。

12カ月齢以上24カ月齢未満(接種もれ者)

・1回0.5mLずつを2回、60日間以上の間隔で皮下に注射する。

24カ月齢以上9歳以下(接種もれ者)

・1回0.5mLを皮下に注射する。

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日以上間隔にお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)。

(注1) 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

【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) 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
 - (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) 本剤の成分又はジフテリアトキソイドに対して、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」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) 本剤と他のワクチンを同時に同一の被接種者に対して接種する場合は、それぞれ単独接種することができる旨の説明を行うこと。特に、被接種者が重篤な基礎疾患に罹患している場合は、単独接種も考慮しつつ、被接種者の状態を確認して慎重に接種すること(厚生労働省のホームページ¹⁾を参照)。

3. 副反応

国内の臨床試験において、1回目接種では、162/181例(89.5%)、2回目接種では154/177例(87.0%)、3回目接種では151/174例(86.8%)、4回目接種では144/169例(85.2%)に副反応が認められた。

その主なものは、注射部位紅斑^(注2)：1回目146例(80.7%)、2回目141例(79.7%)、3回目131例(75.3%)、4回目120例(71.0%)、注射部位硬結・腫脹^(注2)：1回目130例(71.8%)、2回目131例(74.0%)、3回目119例(68.4%)、4回目109例(64.5%)、発熱(37.5℃以上)^(注3)：1回目45例(24.9%)、2回目33例(18.6%)、3回目43例(24.7%)、4回目38例(22.5%)、易刺激性^(注3)：1回目37例(20.4%)、2回目32例(18.1%)、3回目26例(14.9%)、4回目19例(11.2%)、傾眠状態^(注3)：1回目39例(21.5%)、2回目23例(13.0%)、3回目27例(15.5%)、4回目18例(10.7%)、注射部位疼痛・圧痛^(注2)：1回目23例(12.7%)、2回目30例(16.9%)、3回目13例(7.5%)、4回目23例(13.6%)等であった。(承認時)

(注2) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後4日間(接種当日を含む)において発現

(注3) 国内臨床試験で観察期間とした各接種後14日間(接種当日を含む)において発現

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー様反応(頻度不明^(注4))
ショック、アナフィラキシー様反応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。
- 2) 痙攣(頻度不明^(注4))
痙攣(熱性痙攣を含む)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。

* (3) 血小板減少性紫斑病(頻度不明^(注4))

血小板減少性紫斑病があらわれることがある。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。

(2) その他の副反応

種類	頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明 ^(注4)
皮膚			発疹、蕁麻疹	血管神経性浮腫	蕁麻疹様発疹、多形紅斑
呼吸器	感冒(鼻咽頭炎等)			呼吸困難	気管支痙攣、無呼吸 ^(注5)
投与部位(注射部位)	紅斑、硬結・腫脹、疼痛・圧痛				皮膚炎、蕁麻疹、そう痒感
消化器	嘔吐、食欲減退	下痢			
血液					注射部位に局限したリンパ節症
精神神経系	傾眠状態、易刺激性、泣き				不安定睡眠、筋緊張低下 - 反応性低下発作
その他	発熱				

なお、頻度は国内の臨床試験の集計結果による。

(注4) 自発報告又は海外からの報告

(注5) 無呼吸を発現した症例では、ほとんどの場合、他のワクチンと併用接種されており、また、無呼吸、感染症、痙攣等の既往歴があり、早期産児であったと報告されている。

4. 小児等への接種

生後6週未満又は10歳以上の者に対する安全性及び有効性は確立していない。

5. 接種時の注意

(1) 接種時

1) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること(開封後の使用は1回限りとし、再滅菌・再使用はしないこと)。

**2) 【プレベナー水性懸濁皮下注の使用法】に従い接種準備を行うこと。

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) 本剤は、他剤と混合しないこと。

(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。

6. その他の注意

国内において、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する中耳炎及び肺炎の予防効果は確認されていない。〔臨床成績〕の項参照]

【臨床成績】

1. 国内臨床試験²⁾

国内臨床試験において、2~6カ月齢の健康乳幼児181例を対象に本剤0.5mLを計4回(初回免疫として3回、追加免疫として1回)皮下接種した。

免疫原性

侵襲性肺炎球菌性疾患に対する感染予防効果と相関する免疫原性指標として、初回免疫1カ月後のIgG抗体濃度0.35µg/mLが、WHOから提示されている³⁾。初回免疫後及び追加免疫後のIgG抗体濃度が0.35µg/mLに達した被験者の割合は、それぞれ97.0%~100%及び98.0%~100%であった(表1)。

また、初回免疫後及び追加免疫後の各血清型に対するIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)は、初回免疫では4.41 μ g/mL(血清型23F)~14.75 μ g/mL(血清型14)、追加免疫後では8.07 μ g/mL(血清型9V)~27.67 μ g/mL(血清型14)の範囲であった(表2)。

表1 本剤を接種後に肺炎球菌血清型のIgG抗体濃度が0.35 μ g/mLに達した被験者の割合(%)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)	追加免疫後 0.35 μ g/mL以上の抗体 保有率 ^(注6) (%) (95%CI)
	N=167	N=151
4	100(97.8, 100.0)	100(97.6, 100.0)
6B	97.0(93.2, 99.0)	98.0(94.3, 99.6)
9V	100(97.8, 100.0)	99.3(96.4, 100.0)
14	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
18C	98.8(95.7, 99.9)	99.3(96.4, 100.0)
19F	99.4(96.7, 100.0)	100(97.6, 100.0)
23F	98.2(94.8, 99.6)	99.3(96.4, 100.0)

CI：信頼区間

(注6)IgG抗体濃度が0.35 μ g/mL以上に達した被験者の割合

表2 本剤を接種した被験者における肺炎球菌血清型のIgG抗体の幾何平均濃度(GMC)(μ g/mL)：国内臨床試験

血清型	初回免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)	追加免疫後 IgG抗体GMC(μ g/mL) (95%CI)
	N=167	N=151
4	9.09(7.81, 10.58)	14.55(12.40, 17.08)
6B	6.09(4.91, 7.55)	14.98(12.07, 18.58)
9V	6.38(5.55, 7.33)	8.07(6.93, 9.40)
14	14.75(12.36, 17.60)	27.67(23.69, 32.31)
18C	7.65(6.49, 9.03)	10.85(8.97, 13.12)
19F	9.05(7.72, 10.60)	10.24(8.73, 12.00)
23F	4.41(3.72, 5.23)	11.30(9.53, 13.41)

CI：信頼区間

2. 海外臨床試験

(1) 米国無作為化二重盲検有効性試験

米国で健康乳幼児37,866例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。本剤(7vPnC)又は対照薬(髄膜炎菌C群結合型ワクチン[MnCC])0.5mLを計4回筋肉内接種(本剤接種：18,925例、MnCC接種：18,941例)し、本剤の有効性を評価した⁴⁾。

侵襲性肺炎球菌性疾患は、肺炎球菌性疾患と一致する急性症状を有する小児から採取された体液(正常では無菌)の肺炎球菌培養陽性で定義した。主要評価項目は、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性とした。なお、主要解析対象であるper-protocol(PP)解析は3回目接種後14日以降にみられた侵襲性肺炎球菌性疾患症例を含むこととした。また、副次評価項目(全血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性)についても同じPP解析を行った。本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する侵襲性肺炎球菌性疾患が17例確認された時点で中間解析(1995年10月~1998年8月時点までの集積された症例に基づく)を実施し、有効性を評価した(表3)。

表3 侵襲性肺炎球菌性疾患に対する有効性結果の要約

侵襲性肺炎球菌性疾患	発症例数		群間検定のp値 ^(注7)	ワクチン有効性(VE) ^(注8) (%)	
	7vPnC	MnCC		推定値	95%CI ^(注7)
ワクチン血清型PP解析	0	17	<0.0001	100	75.8, 100.0
全血清型PP解析	2	20	0.0001	90.0	58.8, 98.9

CI：信頼区間

(注7)二項分布に基づく正確な信頼区間及び両側p値を算出した。

(注8)VE=1-(7vPnC群の事象発現数/MnCC群の事象発現数)

なお、臨床的急性中耳炎^(注9)全体(病因を問わない急性中耳炎)に対する相対リスク減少率は、7.0%(95%CI:4.1%, 9.7%)であった(PP解析集団)。

安全性については、本剤接種を受けた被験者のうち約3,600例において、接種後48時間での局所及び全身の副反応を調査した。1~4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑10.0%~15.2%、硬結9.8%~12.8%及び圧痛14.7%~36.5%であった。また、主な全身の副反応は、易刺激性44.2%~72.8%、傾眠17.0%~49.2%、発熱(38°C以上)15.1%~41.9%等であった。

(注9)急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

(2) フィンランド無作為化二重盲検有効性試験

フィンランドで健康乳幼児1,662例を対象に無作為化二重盲検試験を実施した。

本剤接種を受けた被験者831例について、接種後72時間での局所及び全身の副反応(発熱のみ)を調査した。1~4回目接種後の局所の副反応の発現率は、紅斑14.2%~20.4%、硬結4.9%~6.1%及び圧痛3.4%~7.6%であった。また、発熱(38°C以上)は13.1%~25.5%であった。

なお、本剤に含まれる肺炎球菌血清型に起因する急性中耳炎^(注9)に対する相対リスク減少率については、57%(95%CI:44%, 67%)であった。臨床的急性中耳炎全体(病因を問わない急性中耳炎)については、6%(95%CI:-4%, 16%)であった(PP解析集団)⁵⁾。

(注9)急性中耳炎は本邦承認外の効能である。

【薬効薬理】

肺炎球菌ポリサッカライドワクチンは、T細胞に依存しない免疫応答を惹起するが、乳幼児に対して十分な免疫原性を確保することは困難である。しかし、無毒性変異ジフテリア毒素(CRM197)等のキャリアたん白を結合した結合型ワクチンは、乳幼児において機能的かつ有効な抗体産生を促し、ブースター効果を誘導することが確認されている⁶⁾。

なお、肺炎球菌には約90種類の血清型が存在するが、小児の肺炎球菌感染症に起因する血清型は限定される。国内における侵襲性肺炎球菌性疾患の76.7%は、肺炎球菌結合型ワクチンに含まれる7種の血清型に起因している⁷⁾。

【取扱い上の注意】

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。

【包装】

1シリンジ1回分：1本(0.5mL)

【主要文献及び文献請求先】

<主要文献>

- 1) 小児用肺炎球菌ワクチン及びヒブワクチン接種の再開についてのQ&A (厚生労働省 健康局結核感染症課、医薬食品局安全対策課)
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/index.html>
- 2) 社内資料(臨床成績のまとめ)
- 3) World Health Organization : WHO Technical Report Series, 927 : 92(2005)
- 4) Black, S., et al : Pediatr. Infect. Dis. J., 19 : 187(2000)
- 5) Eskola, J., et al. : N. Engl. J. Med., 344 : 403(2001)
- 6) Lindberg, A. A. : Vaccine, 17 : S28(1999)
- 7) 千葉菜穂子, 他 : 日本化学療法雑誌, 51(9) : 551(2003)

<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。

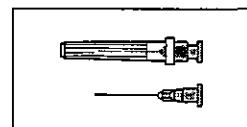
ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

**【プレベナー水性懸濁皮下注の使用法】

この操作にあたっては、細菌等による汚染に十分注意すること。また、接種液を他のシリンジ等に移し替えて使用してはならない。

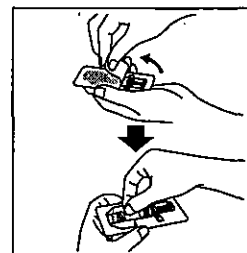
①接種に使用する注射針[※]を用意する。

注：本剤には注射針が添付されていない。



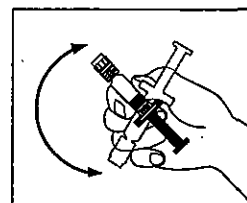
②プリスター容器を開封し、製剤を取り出す。

プリスター容器の開封側からフィルムをゆっくり引き上げ、開封する。製剤は、プリスター容器中央部、シリンジ胴体(パレル部)をつまんで取り出す。



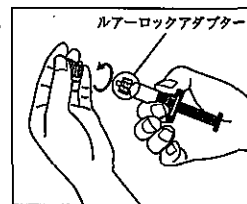
③接種液を使用直前によく振り混ぜ、均一になるように懸濁する。

接種液が泡立たないようにシリンジを上下に反転し均一な懸濁液とする。(気層を上下させるように転倒混和すること。混和後、沈殿がないことを確認すること。)



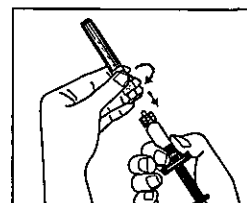
④シリンジキャップをはずす。

シリンジキャップをゆっくり時計と反対回りに回しながらシリンジ先端のルーロックアダプターからはずす。(シリンジキャップをはずす際に、接種液が漏れないように注意すること。)



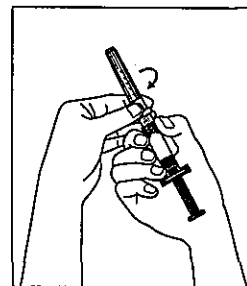
⑤注射針をシリンジに取り付ける。

シリンジのルーロックアダプターの溝に沿って、使用する注射針を時計回りに回しながら、軽く取り付ける。(取り付ける際は、シリンジ先端に触れないように注意すること。)



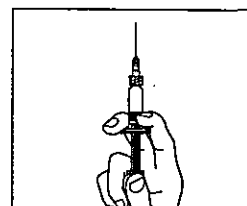
⑥注射針のシリンジへの取り付けを確認する。

シリンジのルーロックアダプターを保持し、注射針を時計回りに回すことで、注射針がしっかり取り付けられていることを確認する。(注射針の取り付けは、適切な強度で行うこと。強すぎたり弱すぎたりすると、液漏れする可能性がある。)



⑦気泡を抜く。

接種前に気泡を上部に集めてからプランジャー(押子)をゆっくり押し、シリンジ内部の気泡を抜く。



製造販売
Pfizer ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号