

規制区分:

生物由来製品、
 劇薬、
 処方箋医薬品
 (注意-医師等の処方箋
 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: 4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
※※再審査結果	2020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VLPを水酸化アルミニウムに吸着させる。AS04アジュバント複合体はグラム陰性菌*Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各HPV型の吸着VLPをAS04アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カザミン酸)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)	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) 同時接種
医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと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「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、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) 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛(筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等)、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診察が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。
- (6) 本剤と他のHPVワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※ 4. 副反応

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

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

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

(1) 重大な副反応

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

- 2) 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(頻度不明^(注1)): 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。
- 3) ギラン・バレー症候群(頻度不明^(注1)): ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

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

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

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

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合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
1) 接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。
2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
・神経走行部位を避けること。
・注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

1. 予防効果

<国内臨床成績>

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

注1) VE (Vaccine Efficacy) = (1 - (本剤群の発生例数/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^{注2)}に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^{注3)}

HPV-16/18に起因するエンドポイント	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、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

(2) HPV-032試験を完了した752例を対象に追跡調査試験(HPV-063試験)を実施し、1回目ワクチン接種後4年間までの長期有効性を評価した。両試験(HPV-032及びHPV-063試験)の併合解析におけるHPV-16又はHPV-18の持続感染(12ヵ月定義)、HPV-16又はHPV-18に起因する組織病変に対する有効性を表-2に示した。なお、組織病変の評価において、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性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^{注1)}/HPV型判定アルゴリズム)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
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。²⁾また、HPV型判定アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-3に示し、持続感染に対する有効性を表-4に示した。

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

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
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^{注1)}に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
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³⁾。HPV-31、HPV-33、HPV-45及びHPV-51に起因する持続感染(6ヵ月定義)及びCIN2+に対する統計学的な有意差が全てのコホートにおいて認められた。

表-5 癌原性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)^{注1)}

HPV型	持続感染(6ヵ月定義)			CIN2+		
	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性(%) (95%CI)	本剤 発生 例数	対照 発生 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)
その他のHPV型						
HPV-51	349	416	16.6 (3.6, 27.9)	21	46	54.4 (22.0, 74.2)
HPV-56	226	215	-5.3 (-27.5, 13.1)	7	13	46.1 (-45.2, 81.8)
HPV-66	211	215	2.3 (-18.7, 19.6)	7	16	56.4 (-12.1, 84.8)

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

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

表-6 組織病変に対する有効性(総コホート^{注1)})

HPV-16/18に起因するエンドポイント	本剤		プラセボ		有効性(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
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⁵⁾。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

<海外臨床成績>

(1) HPV-008試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が9341.5 ELU/mL(95%CI: 8760.4-9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 ELU/mL(95%CI: 4491.2-5065.3)であった。⁶⁾

(2) HPV-001、HPV-007及びHPV-023試験において、HPV-16及びHPV-18に対するGMTは1回目の接種から7ヵ月目にピークに達し、以後18ヵ月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ヵ月時点までHPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であり、抗体陽性率はそれぞれ100%を維持した。

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

※※【薬効薬理】

適原性HPVは子宮頸癌(扁平上皮癌及び腺癌)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%^{9,10)}に関連している。

子宮頸癌及びその前癌病変に進行する危険性は、HPVの持続的な感染により増加すると考えられている。

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

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

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
- (2) 注射針を装着する際には、ルアーロックアダプター部を持たずに適度な力で装着すること。
- (3) 保存中において、無色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)

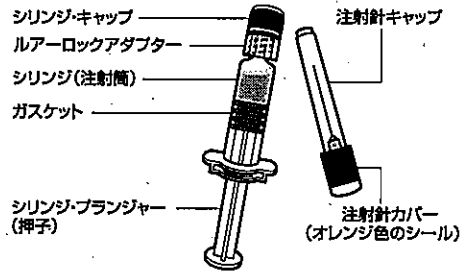
【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社
東京都港区赤坂1-8-1
カスタマー・ケア・センター
TEL：0120-561-007(9:00～17:45/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
東京都港区赤坂1-8-1
<http://jp.gsk.com>

サーバリックスの使用法

本剤は筋注用です

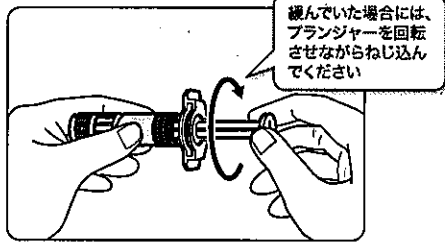


室温に戻してから注射針を取り付けてください。

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。

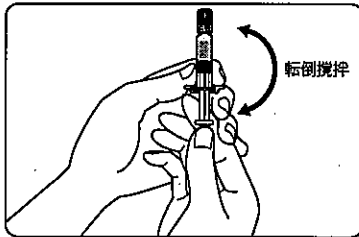
- 万一、緩んでいた場合には、プランジャーを時計回りに回転させてねじ込んでから使用してください。
- プランジャーが緩んでいた場合でも、本品の安全性・有効性には問題ありません。

※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。



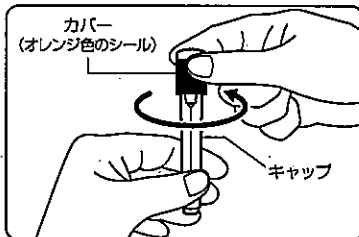
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。



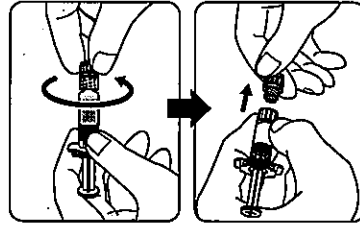
3 注射針カバーを外します。

- 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。



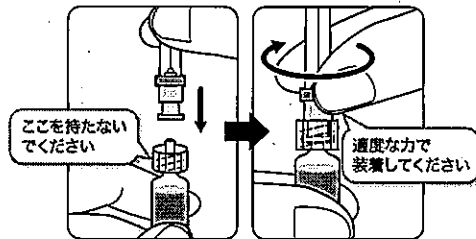
4 シリンジのキャップを外します。

- 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。]



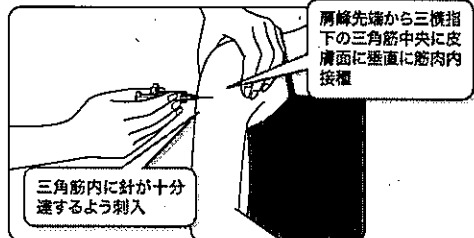
5 シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- 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。

貯法：2～8℃、凍結を避けること
有効期間：充てん日から3年

ウイルスワクチン類

承認番号	22300AMX00601000
販売開始	2011年 8月

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)

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジ

創薬

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること
GARDASIL® Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes



2. 接種不適当者 (予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- 2.4 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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 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 (カザミノ酸) を使用している。

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分を含有する。

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	
	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
添加剤	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

3.3 製剤の性状

販売名	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ
pH	5.7～6.7
浸透圧比	約2 (生理食塩液に対する比)
性状	振り混ぜるとき、均等に白濁する

4. 効能又は効果

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並びに陰道上皮内腫瘍 (VaIN) 1、2及び3
- 肛門癌 (扁平上皮癌) 及びその前駆病変 (肛門上皮内腫瘍 (AIN) 1、2及び3)
- 尖圭コンジローマ

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 HPV6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌 (扁平上皮癌及び腺癌)、肛門癌 (扁平上皮癌) 又はそれらの前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- 5.2 扁平上皮癌以外の肛門癌に対する予防効果は確認されていない。
- 5.3 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。
- 5.4 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。
- 5.5 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

6. 用法及び用量

9歳以上の者に、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。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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とした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
- 8.5 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に局限しない激しい疼痛 (筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等)、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 9.1 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。
9.1.1 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。

- 9.1.2 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 [9.2、9.3 参照]
- 9.1.3 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
- 9.1.4 過去に痙攣の既往のある者
- 9.1.5 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。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。[10.2 参照]
- 9.1.6 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 9.1.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.2 参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.2 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。[9.1.7 参照]
- *9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。
- 9.7 小児等
9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
45歳を超える成人を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 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 [9.1.5 参照]	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。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副反応

- 11.1.1 過敏症反応 (アナフィラキシー (頻度不明)、気管支痙攣 (頻度不明)、蕁麻疹 (0.4%) 等)
- 11.1.2 ギラン・バレー症候群 (頻度不明)
四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
- 11.1.3 血小板減少性紫斑病 (頻度不明)
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。
- 11.1.4 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) (頻度不明)
接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明
感染症及び寄生虫症				蜂巣炎
血液及びリンパ系障害				リンパ節症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい、感覚鈍麻、傾眠		失神 (強直間代運動を伴うことがある)
耳及び迷路障害		回転性めまい		
胃腸障害			下痢、腹痛、嘔吐、悪心	

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明
筋骨格系及び結合組織障害			四肢痛、筋骨格硬直、四肢不快感	関節痛、筋肉痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛 (67.8%)、注射部位紅斑、注射部位腫脹	注射部位そり痒感、発熱	注射部位硬結、注射部位出血、注射部位不快感、注射部位内出血、注射部位変色、注射部位知覚低下、注射部位熱感、倦怠感	注射部位血腫、無力症、悪寒、疲労
臨床検査			白血球数増加	

注) 発現頻度は国内臨床試験 (027試験、028試験、122試験及び200試験) に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。
- 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]
- 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。
- 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。

** 14.1.2 接種部位

- 通常、上腕の三角筋部又は大腿前外側部とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

(子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍並びに陰上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ (女性) の予防)

17.1.1 国内第Ⅱ相試験 (027試験)

18~26歳の女性1,021例 (本剤接種群509例、プラセボ接種群512例) を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験を行った¹⁾。

(1) 予防効果

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。HPV6、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。主要評価項目であるHPV6、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^{注1)}

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察年	被験者数	発生例数	観察年	
HPV6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (59.2, 97.6)
持続感染	418	3	752.3	422	23	737.2	87.2 (57.7, 97.5)
生殖器疾患	419	0	780.8	422	5	789.6	100.0 (-10.4, 100.0)

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							
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)
HPV6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 (%)

(2) 免疫原性

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。

3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注2)}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390.8mMU/mL、579.8mMU/mL、2,396.4mMU/mL、369.0mMU/mLであった。

注2) 抗体陽転率は、各HPV型のVLP特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被験者の割合を示すもので、HPV感染に対する予防効果を示す被験者の割合ではない。なお、各HPV型のVLP特異的抗体はcLIA法で測定した。

(3) 免疫反応の持続性

本剤は7ヵ月時にHPV6、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。

本試験終了時 (30ヵ月時点) においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率^{注3)}は、それぞれ91.8%、97.5%、99.1%、59.3%であった。HPV18型に対する抗体陽転率^{注3)}は低下したが、HPV18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

注3) 抗体陽転率は、各HPV型のVLP特異的抗体が陽性であった被験者の割合を示すもので、HPV感染に対する予防効果を示す被験者の割合ではない。なお、各HPV型のVLP特異的抗体はcLIA法で測定した。

(4) 安全性

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、480例中407例 (84.8%) に認められ、主なものは疼痛396例 (82.5%)、紅斑145例 (30.2%)、腫脹122例 (25.4%) 及び痒疹24例 (5.0%) であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は480例中66例 (13.8%) に認められ、主なものは発熱28例 (5.8%) 及び頭痛19例 (4.0%) であった。臨床検査値異常変動は、479例中4例 (0.8%) に認められ、白血球数増加478例中2例 (0.4%) 等であった。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験 (O13試験)

16~24歳の女性5,455例 (本剤接種群2,723例、プラセボ接種群2,732例) を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease ; FUTURE I) を行った²⁾。

予防効果

本試験のフォローアップ期間の中央値は3.0年であった。HPV6、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。

主要評価項目であるHPV6、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、腫瘍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)。

表2 各HPV型に関連したCIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注1)}

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	
HPV6、11、16及び18型関連							
CIN1/2/3又はAIS	2,241	0	6,575.4	2,258	77	6,548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマ	2,261	0	6,820.4	2,279	74	6,776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN1	2,241	0	6,575.4	2,258	57	6,553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN2/3又はAIS	2,241	0	6,575.4	2,258	39	6,574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN1	2,261	0	6,820.4	2,279	4	6,862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN2/3	2,261	0	6,820.4	2,279	7	6,859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN1	2,261	0	6,820.4	2,279	8	6,859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN2/3	2,261	0	6,820.4	2,279	6	6,863.8	100.0 (14.5, 100.0)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察人年	被験者数	発生例数	観察人年	
尖圭コンジローマ	2,261	0	6,820.4	2,279	58	6,798.9	100.0 (93.5, 100.0)

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (O15試験)

16~26歳の女性12,167例 (本剤接種群6,087例、プラセボ接種群6,080例) を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検群間比較試験 (FUTURE II) を行った³⁾。

予防効果

本試験のフォローアップ期間の中央値は3.0年であった。HPV6、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。

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、HPV6、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、腫瘍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)。

表3 各HPV型に関連したCIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注1)}

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	5,306	2	15,657.3	5,262	63	15,479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV6、11、16及び18型関連							
CIN1/2/3又はAIS	5,388	9	15,881.1	5,374	145	15,744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN1/2/3、VaIN1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマ	5,404	2	16,219.2	5,390	150	16,026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN1	5,388	7	15,881.3	5,374	111	15,752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN2/3又はAIS	5,388	2	15,888.4	5,374	70	15,783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN1	5,404	0	16,222.5	5,390	12	16,178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN2/3	5,404	0	16,222.5	5,390	6	16,187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN1	5,404	0	16,222.5	5,390	4	16,190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN2/3	5,404	0	16,222.5	5,390	4	16,189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5,404	2	16,219.2	5,390	132	16,050.5	98.5 (94.5, 99.8)

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (O19試験)

24~45歳の女性3,819例 (本剤接種群1,911例、プラセボ接種群1,908例) を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (FUTURE III) を行った⁴⁾。

(1) 予防効果

本試験のフォローアップ期間の中央値は4.0年であった。HPV6、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。

主要評価項目であるHPV6、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、腫瘍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、腫瘍又は尖圭コンジローマに対する予防効果^{注1)}

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	
HPV6、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、腫瘍又は尖圭コンジローマ	1,601	10	5,273.7	1,599	86	5,136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN1/2/3又はAIS	1,581	1	5,049.9	1,584	17	5,050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN2/3又はAIS	1,581	1	5,049.9	1,584	6	5,056.9	83.3 (-37.6, 99.6)

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
持続感染	1,581	9	5,021.0	1,586	85	4,938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN1/2/3、 VaIN1/2/3、 外陰瘻、膣瘻 又は尖圭コン ジローマ	1,600	0	5,284.0	1,599	7	5,267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジ ローマ	1,600	0	5,284.0	1,599	7	5,267.3	100.0 (30.8, 100.0)

(2) 安全性

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、1,889例中1,443例(76.4%)に認められ、主なものは疼痛1,423例(75.3%)、腫脹353例(18.7%)及び紅斑273例(14.5%)であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は1,889例中745例(39.4%)に認められ、主なものは頭痛401例(21.2%)及び発熱178例(9.4%)であった。

(肛門瘻及びその前駆病変、尖圭コンジローマ (男性) の予防)

17.1.5 国内第Ⅲ相試験 (122試験)

16~26歳の男性1,124例(本剤接種群562例、プラセボ接種群562例)を対象としたプラセボ対照二重盲検併用比較試験を行った⁵⁾。

(1) 予防効果

本試験のフォローアップ期間の中央値は2.9年であった。HPV6、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。本剤はHPV6、11、16及び18型に関連した肛門性器部の持続感染(表5)及び肛門内の持続感染(表6)の発生率低下に有効であった。

表5 各HPV型に関連した肛門性器部の持続感染に対する予防効果¹⁾

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV6、11、16及び18型関連							
HPV6、11、16及び18型に関連	497	3	1,136.8	498	21	1,123.2	85.9 (52.7, 97.3)
HPV型別							
HPV6型関連	479	1	1,099.9	469	7	1,074.0	86.1 (-8.6, 99.7)
HPV11型関連	479	0	1,101.9	469	3	1,078.8	100 (-136.9, 100)
HPV16型関連	472	2	1,080.8	472	7	1,080.4	71.4 (-50.0, 97.1)
HPV18型関連	494	0	1,136.9	485	5	1,110.0	100 (-6.5, 100)

表6 各HPV型に関連した肛門内の持続感染に対する予防効果¹⁾

評価項目	本剤			プラセボ			予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV6、11、16及び18型関連							
持続感染	494	0	1,116.6	498	9	1,116.6	100 (49.3, 100)

(2) 免疫原性

16~26歳の男性のうち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。3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率²⁾は、それぞれ99.3%、99.8%、100%及び97.1%であった。GMTは、それぞれ384.1mIU/mL、458.3mIU/mL、2,264.4mIU/mL、365.2mIU/mLであった。

(3) 免疫反応の持続性

本試験終了時(36ヵ月時点)においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率³⁾は、それぞれ86.9%、78.0%、92.3%及び60.7%であった。

(4) 安全性

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、554例中328例(59.2%)に認められ、主なものは疼痛303例(54.7%)、紅斑136例(24.5%)及び腫脹118例(21.3%)であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は554例中19例(3.4%)に認められ、主なものは発熱8例(1.4%)であった。

17.1.6 海外第Ⅲ相試験 (020試験)

16~26歳の男性4,065例(本剤接種群2,032例、プラセボ接種群2,033例)を対象としたプラセボ対照二重盲検併用比較試験を行った⁶⁾。

(1) 予防効果

本試験のフォローアップ期間の中央値は2.9年であった。HPV6、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。本剤はHPV6、11、16及び18型に関連した生殖器周辺部病変及び持続感染の発生率低下に有効であった(表7)。

表7 各HPV型に関連した生殖器周辺部病変及び持続感染に対する予防効果¹⁾

評価項目	本剤		プラセボ		予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
HPV6、11、16及び18型に関連した生殖器周辺部病変					
生殖器周辺部病変	1,394	3	1,404	32	90.6 (70.1, 98.2)
尖圭コンジローマ	1,394	3	1,404	28	89.3 (65.3, 97.9)
PIN1/2/3	1,394	0	1,404	4	100.0 (<0, 100.0)
HPV6、11、16及び18型に関連した持続感染					
HPV6、11、16及び18型関連	1,390	21	1,402	140	85.5 (77.0, 91.3)
HPV6型関連	1,238	5	1,242	50	90.1 (75.3, 96.9)
HPV11型関連	1,238	1	1,242	18	94.4 (64.7, 99.9)
HPV16型関連	1,288	13	1,268	61	79.3 (61.9, 89.6)
HPV18型関連	1,327	2	1,350	33	93.9 (76.3, 99.3)

本試験のMen who have sex with men (MSM) サブスタディはMSM集団の598例を対象に行い、肛門疾患[肛門上皮内腫瘍(AIN)及び肛門癌]の発生に対する本剤の予防効果を評価した。有効性の主要評価には、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析を用いた。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.7年であった。

本剤は初回接種前から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男性において、HPV6、11、16及び18型に関連したAIN1/2/3及び持続感染の予防効果は、表8のとおりであった。

表8 各HPV型に関連した肛門疾患に対する予防効果¹⁾

評価項目	本剤		プラセボ		予防効果 (%) (95%CI)
	被験者数	発症例数	被験者数	発症例数	
HPV6、11、16及び18型関連					
AIN1/2/3	194	5	208	24	77.5 (39.6, 93.3) †
AIN2/3	194	3	208	13	74.9 (8.8, 95.4)
AIN1	194	4	208	16	73.0 (16.3, 93.4)
持続感染	193	2	208	39	94.9 (80.4, 99.4)

†95.1%CIを計算した。

(2) 免疫原性

16~26歳の男性のうち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。3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率²⁾は、それぞれ98.9%、99.2%、98.8%及び97.4%であった。HPV抗体価の幾何平均(GMT)は、それぞれ447.0mIU/mL、624.2mIU/mL、2,402.5mIU/mL、402.2mIU/mLであった。

(3) 安全性

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、1,945例中1,166例(59.9%)に認められ、主なものは疼痛1,113例(57.2%)、紅斑304例(15.6%)及び腫脹219例(11.3%)であった。また、本剤接種後15日間に、全身性の副反応は1,945例中274例(14.1%)に認められ、主なものは発熱93例(4.8%)及び頭痛107例(5.5%)であった。

17.2 製造販売後調査等

〈子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍並びに膣上皮内腫瘍、尖圭コンジローマ(女性)の予防〉

17.2.1 海外第Ⅲ相試験 (015-21試験)

(1) 予防効果の持続性

16~26歳の女性を対象としたFUTURE II試験(015試験)のフォローアップ試験において、HPV16及び18型に関連したCIN2/3、AIS又は子宮頸癌の発生はなく、本剤の予防効果は持続することが確認された(3回接種後からの期間 中央値:11.9年、最大値:14年、対象被験者数2,536例)。

(2) 免疫反応の持続性

16~26歳の女性を対象としたFUTURE II試験(015試験)のフォローアップ試験の最終報告において、初回接種後14年時のHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率³⁾はそれぞれ90.6%、91.1%、98.3%及び52.4%であった。

17.2.2 海外第Ⅲ相試験 (019-21試験)

(1) 予防効果の持続性

24~45歳の女性を対象としたFUTURE III試験(019試験)のフォローアップ試験において、HPV6、11、16及び18型に関連したCIN、AIS又は尖圭コンジローマの発生はなかった(3回接種後からの期間 中央値:8.7年、最大値:10.1年、対象被験者数685例)。

(2) 免疫反応の持続性

24~45歳の女性を対象としたFUTURE III試験(019試験)のフォローアップ試験の最終報告において、初回接種後10年時のHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率³⁾はそれぞれ78.7%、85.0%、93.9%及び35.9%であった。

〈肛門瘻及びその前駆病変、尖圭コンジローマ(男性)の予防〉

17.2.3 海外第Ⅲ相試験 (020-21試験)

(1) 予防効果の持続性

16~26歳の男性を対象とした試験(020試験)のフォローアップ試験において、HPV6及び11型に関連した尖圭コンジローマ、並びにHPV6、11、16及び18型に関連した生殖器周辺部病変の発生はなかった(3回接種

後からの期間 中央値：9.5年、最大値：11.5年、対象被験者数917例)。また、MSMサブスタディにおいて、HPV6、11、16及び18型に関連したAIN2/3の発生はなかった。

(2) 免疫反応の持続性

16～26歳の男性を対象とした試験（020試験）のフォローアップ試験の最終報告において、初回接種後10年時のHPV6、11、16及び18型の抗体陽性率⁽²⁾は、それぞれ79.1%、79.9%、94.9%及び40.2%であった。

〈子宮頸癌及びその前駆病変、外陰上皮内腫瘍並びに陰道上皮内腫瘍、肛門癌及びその前駆病変、尖圭コンジローマの予防〉

17.2.4 海外第Ⅲ相試験（018-11試験）

(1) 予防効果の持続性

9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた男女を対象としたフォローアップ試験において、女性被験者集団ではHPV16型に関連した持続感染が3例にみられ、HPV6、11、16及び18型に関連した子宮頸癌、CIN、AIS、VIN、VaIN又は尖圭コンジローマの発生はなかった（3回接種後からの期間 中央値：10.0年、最大値：10.7年、対象女性被験者数369例）。男性被験者集団ではHPV6及び16型に関連した持続感染が5例にみられ、HPV6、11、16及び18型に関連した生殖器周辺部病変の発生はなかった（3回接種後からの期間 中央値：9.9年、最大値：10.6年、対象男性被験者数326例）。

(2) 免疫反応の持続性

9～15歳を対象とした臨床試験（018試験）に組み入れられた男女を対象としたフォローアップ試験の最終報告において、女性被験者集団では初回接種後10.5年時のHPV6、11、16及び18型の抗体陽性率⁽²⁾はそれぞれ91.0%、90.1%、97.7%及び61.4%であった。男性被験者集団では初回接種後10.5年時のHPV6、11、16及び18型の抗体陽性率⁽²⁾はそれぞれ86.6%、87.2%、94.1%及び59.6%であった。

17.3 その他

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。

17.3.1 国内第Ⅱ相試験（028試験）

9～17歳の女性107例（本剤接種群82例、プラセボ接種群25例）を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験を行った⁷⁾。

(1) 免疫原性

HPV6、11、16及び18型に対する免疫原性の評価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て、免疫原性を評価した。3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率⁽²⁾は、それぞれ97.5%、98.8%、98.8%、98.8%であった。GMTは、それぞれ674.5mMU/mL、944.5mMU/mL、4,275.4mMU/mL、829.2mMU/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。

(2) 免疫反応の持続性

本剤は7ヵ月時にHPV6、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。

17.3.2 海外第Ⅲ相試験（007、011、012、015、016、018、019試験）

(1) 免疫原性

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HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率⁽²⁾は、96.4～99.9%であった。GMTは接種年齢とともに漸減した。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。

(2) 免疫反応の持続性

9～45歳の女性を対象にした臨床試験において、HPV6、11、16及び18型の抗体陽性率⁽²⁾は7ヵ月時で最も高く、その後減少した。48ヵ月時において、抗体陽性率⁽²⁾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。

17.3.3 海外第Ⅲ相試験（成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング）

免疫原性

10～15歳及び16～23歳の女性におけるHPV6、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HPV6、11、16及び18型の抗体陽転率⁽²⁾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⁸⁾。

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⁹⁾。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。

17.3.4 海外第Ⅱ相試験（007試験）

免疫反応の持続性

16～26歳の女性を対象にした臨床試験では、HPV6、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¹⁰⁾。

17.3.5 国内第Ⅲ相試験（200試験）

9～15歳の男性101例を対象とした非無作為化、非盲検単群試験を行った¹¹⁾。

(1) 免疫原性

9～15歳の男性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。3回目接種の1ヵ月後までのHPV6、11、16及び18型の抗体陽転率⁽²⁾は、それぞれ94.9%、99.0%、99.0%及び99.0%であった。GMTは、それぞれ482.9mMU/mL、1,052.8mMU/mL、3,878.3mMU/mL、1,114.5mMU/mLであった。

また、9～15歳の男性におけるGMTは、16～26歳の男性におけるGMT（122試験）と同程度であった。

(2) 免疫反応の持続性

本試験終了時（30ヵ月時点）においてHPV6、11、16及び18型の抗体陽性率⁽²⁾は、それぞれ98.0%、98.0%、99.0%及び93.9%であった。

17.3.6 妊娠に対する影響

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。

妊娠中の女性を対象に、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女性は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女性（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。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

シリンジ 0.5mL：1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験【027試験】（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.18）
- 2) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験【013試験】（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.16）
- 3) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験【015試験】（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.17）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験【019試験】（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.21）
- 5) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験【122試験】（2020年12月25日承認、CTD2.7.6.2）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験【020試験】（2020年12月25日承認、CTD2.7.6.2及び2.7.4.2）
- 7) 社内資料：国内第Ⅱ相臨床試験【028試験】（2011年7月1日承認、CTD2.7.6.19）
- 8) Block SL, et al. Pediatrics. 2006; 118: 2135-45.
- 9) Giuliano AR, et al. J Infect Dis. 2007; 196: 1153-62.
- 10) Olsson SE, et al. Vaccine. 2007; 25: 4931-9.
- 11) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験【200試験】（2020年12月25日承認、CTD2.7.6.2）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

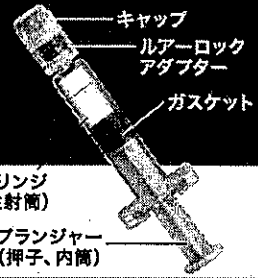
本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 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)

シリンジ
(注射筒)

プランジャー
(押子、内筒)

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。

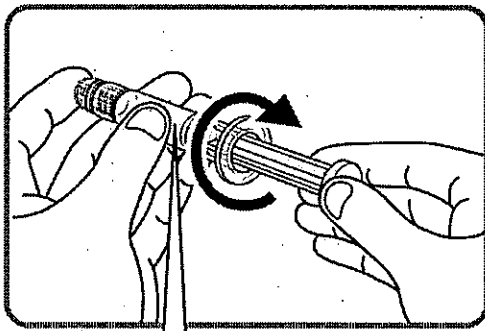
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

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。
- 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。

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

- プ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、キャップを押さえ、プ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。



緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プ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。

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。

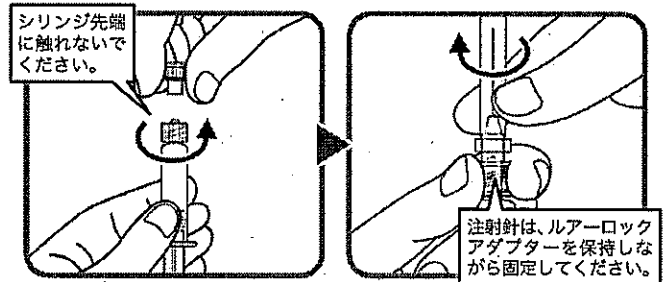
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

5 シリンジのキャップを外し、 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、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。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。

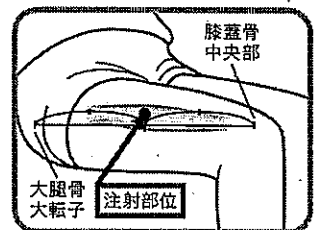
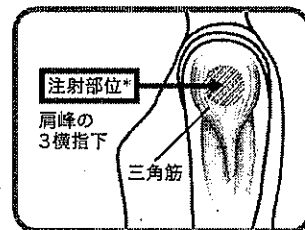
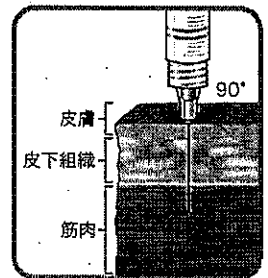
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

※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、上腕の三角筋部又は大腿前外側部に筋肉内注射してください。
- 三角筋又は外側広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。



*: 接種部位としては、前後の腋窩ひだの上縁を結ぶ線(上腕と体幹が分かれる高さ)と肩峰中央からの垂線の交点も推奨されています。

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。

MSDカスタマーサポートセンター

医療関係者の方(MSD製品全般) 0120-024-961
(ワクチン専用) 0120-024-797
受付時間: 9:00-17:30 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
https://www.msd.co.jp/

2023年3月作成
GRD23PH0006

貯法: 2~8℃、凍結を避けること
有効期間: 充てん日から3年

ウイルスワクチン類

承認番号 30200AMX00746000
販売開始 2021年2月

生物学的製剤基準

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ

劇薬

処方箋医薬品: 注意—医師等の処方箋により使用すること
SILGARD®9 Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

2. 接種不相当者(予防接種を受けることが適当でない者)

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがあることが明らかな者
- 2.4 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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、「3.2 組成」の項に示す9種類のヒトパピローマウイルス(HPV)各型のL1たん白質ウイルス様粒子(VLP)を含む懸濁液である。各型のVLPは、*Saccharomyces cerevisiae* CANADE3C-5(菌株1895)に各L1たん白質をコードするプラスミドを導入して確立した酵母株を培養し、発現したたん白質の自己集合により形成される。精製したVLPは、アルミニウム含有のアジュバント(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、アルミニウムを含有するアジュバント及び緩衝液と混合し、製剤化される。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カザミノ酸)を用いて製した成分を使用している。

3.2 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分を含有する。

販売名	シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ	
	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	30µg
	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	60µg
	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	40µg
	ヒトパピローマウイルス31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33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45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52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58型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加剤	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)	500µg
	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

3.3 製剤の性状

販売名	シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ
pH	5.7~6.7
浸透圧比	約2(生理食塩液に対する比)
性状	振り混ぜるとき、均等に白濁する。

4. 効能又は効果

- ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58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(ValN)1、2及び3
 - 尖圭コンジローマ

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 HPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58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。
- 5.2 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。
- 5.3 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。
- 5.4 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

*6. 用法及び用量

- 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。
- 9歳以上15歳未満の女性には、初回接種から6~12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

- *7.1.1 9歳以上の女性に合計3回の接種をする場合、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。
- *7.1.2 9歳以上15歳未満の女性に合計2回の接種をする場合、13ヵ月後までに接種することが望ましい。なお、本剤の2回目の接種を初回接種から6ヵ月以上間隔を置いて実施できない場合、2回目の接種は初回接種から少なくとも5ヵ月以上間隔を置いて実施すること。2回目の接種が初回接種から5ヵ月未満であった場合、3回目の接種を実施すること。この場合、3回目の接種は2回目の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。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 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。
- 8.3 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。
- 8.4 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。

- 8.5 発生機序は不明であるが、ワクチン接種後に、注射部位に限局しない激しい疼痛（筋肉痛、関節痛、皮膚の痛み等）、しびれ、脱力等があらわれ、長期間症状が持続する例が報告されているため、異常が認められた場合には、神経学的・免疫学的な鑑別診断を含めた適切な診療が可能な医療機関を受診させるなどの対応を行うこと。
- 8.6 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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 9.1 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。
- 9.1.1 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。
- 9.1.2 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
[9.2、9.3 参照]
- 9.1.3 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
- 9.1.4 過去に痙攣の既往のある者
- 9.1.5 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、能動免疫の抗体産生反応が低下することがある。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。
[10.2 参照]
- 9.1.6 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 9.1.7 妊婦又は妊娠している可能性のある女性
[9.5 参照]
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注者である。[9.1.2 参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注者である。[9.1.2 参照]
- 9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。
[9.1.7 参照]
- 9.6 授乳婦
予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。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。
- 9.7 小児等
9歳未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
- 9.8 高齢者
45歳を超える成人を対象とした臨床試験は実施していない。

10. 相互作用

10.2 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 [9.1.5 参照]	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。

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 11.1 重大な副反応
- 11.1.1 過敏症反応（アナフィラキシー（頻度不明[†]）、気管支痙攣（頻度不明[†]）、蕁麻疹（頻度不明[†]）等）
- 11.1.2 ギラン・バレー症候群（頻度不明[†]）
四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。

11.1.3 血小板減少性紫斑病（頻度不明[†]）

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。

11.1.4 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明[†]）

接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、痙攣、運動障害、意識障害等があらわれることがある。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

[†]本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

* 11.2 その他の副反応

	10%以上	1~10%未満	0.5~1%未満	頻度不明 [†]
感染症及び寄生虫症			上咽頭炎、インフルエンザ	蜂巣炎
血液及びリンパ系障害				リンパ節症
神経系障害	頭痛	浮動性めまい		感覚鈍麻、失神（強直間代運動を伴うことがある）
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		口腔咽頭痛		
胃腸障害		悪心、下痢	嘔吐、上腹部痛、腹痛	
筋骨格系及び結合組織障害			筋肉痛、関節痛	四肢痛
一般・全身障害及び投与部位の状態	注射部位疼痛（89.8%）、注射部位腫脹（39.4%）、注射部位紅斑（33.7%）	注射部位そ痒感、発熱、疲労、注射部位内出血、注射部位腫瘍	注射部位出血、注射部位熱感、倦怠感、注射部位硬結、注射部位反応、注射部位知覚低下、無力症	悪寒、注射部位知覚消失

[†]本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

注）発現頻度は臨床試験（001試験、008試験及び066試験）に基づき算出した。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 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。
- 冷蔵庫から取り出して室温に戻し、使用前には十分に振り混ぜ均等にし、できるだけ速やかに使用すること。
- 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]
- 注射針は被接種者毎に取り換えること。
- 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- 「シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ使用方法」に従い接種準備を行うこと。

* 14.1.2 接種部位

- 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。
- 接種部位は、通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮すること。臀部には接種しないこと。
- 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
- 筋肉内注射に当たっては、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。
 - 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国際共同後期第Ⅱ相/第Ⅲ相試験（001試験）

16~26歳の女性14,215例（本剤群：7,106例、ガーダシル群：7,109例）を対象とした無作為化ガーダシル対照二重盲検試験を行

い、本剤の有効性、免疫原性及び安全性を評価した¹⁾。本試験には日本人女性254例(本剤群:127例、ガーダシル群:127例)が組み入れられた。

(1) 予防効果

有効性の解析は、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の重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(PCR陰性及び血清反応陰性)であり、かつ初回接種前から3回目接種の1ヵ月後(7ヵ月時)にわたりPCR陰性の状態を維持した被験者[Per-Protocol Efficacy (PPE)]集団で行った。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。本試験のフォローアップ期間の中央値は3回接種後43ヵ月、最大値は3回接種後67ヵ月であった。

・HPV31、33、45、52及び58型関連の予防効果

全集団における主要評価項目のHPV31、33、45、52及び58型に関連したグレード2以上の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN2/3)、上皮内腺癌(AIS)、外陰上皮内腫瘍(VIN2/3)及び陰上皮内腫瘍(VaIN2/3)の発生率の低下に、本剤は有効であった(表1)。日本人集団でこれらの病変の発生は、本剤群及びガーダシル群共に認められなかった。

全集団におけるHPV31、33、45、52及び58型に関連したグレード1の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN1)、グレード2以上の子宮頸部上皮内腫瘍(CIN2/3)又は上皮内腺癌(AIS)、並びにグレード1以上の外陰上皮内腫瘍(VIN1/2/3)、陰上皮内腫瘍(VaIN1/2/3)又は尖圭コンジローマの各病変の発生率の低下に、本剤は有効であった(表1)。また、日本人集団でHPV31、33、45、52及び58型に関連したCIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3又は尖圭コンジローマの発生例数は本剤群で0例(観察年:376.6)、ガーダシル群で2例(観察年:384.6)であった。

表1 HPV31/33/45/52/58型に対する予防効果^{注1)}
(001試験:全集団成績)

評価項目	本剤			ガーダシル			予防効果(%) (95%CI)
	被験者数	発生例数	観察年	被験者数	発生例数	観察年	
HPV31、33、45、52及び58型関連							
CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、又は尖圭コンジローマ	6,016	3	19,002.1	6,017	103	18,886.8	97.1 (91.8, 99.2)
CIN2/3、AIS、VIN2/3、又はVaIN2/3	6,016	1	19,005.1	6,017	30	18,976.6	96.7 (80.9, 99.8)
CIN2/3又はAIS	5,948	1	17,407.0	5,943	27	17,427.2	96.3 (79.5, 99.8)
CIN2	5,948	1	17,407.0	5,943	23	17,430.9	95.6 (76.3, 99.8)
CIN3	5,948	0	17,407.0	5,943	5	17,438.1	100.0 (-0.2, 100.0)
CIN1	5,948	1	17,407.0	5,943	69	17,390.6	98.6 (92.4, 99.9)
VIN1/2/3、VaIN1/2/3、又は尖圭コンジローマ	6,009	1	18,975.6	6,012	16	18,972.6	93.8 (61.5, 99.7)
VIN2/3† 又はVaIN2/3	6,009	0	18,976.0	6,012	3	18,988.0	100.0 (-71.5, 100.0)

注1) 予防効果 = (1 - (本剤群のイベント発生例数/本剤群の観察年) / (ガーダシル群のイベント発生例数/ガーダシル群の観察年)) × 100 (%)
†VIN2/3の発生はなかった。

・HPV6、11、16及び18型関連の予防効果

PPE解析対象集団において、全集団におけるHPV6、11、16及び18型に関連したCIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3及びVaIN1/2/3、尖圭コンジローマの発生率は本剤群及びガーダシル群共に低かった(表2)。日本人集団でこれら病変の発生は両群共に認められなかった。

表2 HPV6/11/16/18型に関連した生殖器疾患発生率^{注2)}
(001試験:全集団成績)

評価項目	本剤				ガーダシル			
	被験者数	発生例数	観察年	発生率	被験者数	発生例数	観察年	発生率
CIN1/2/3、AIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、又は尖圭コンジローマ	5,883	6	18,582.5	0.0	5,898	7	18,631.7	0.0

注2) 100人年あたりの発生率を示す。

(2) 免疫原性

事前に規定した期間内に本剤接種を3回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書か

らの重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(血清反応陰性)であり、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PCR陰性の状態を維持した被験者[Per-Protocol Immunogenicity (PPI)]集団を対象として免疫原性を評価した。

16~26歳の女性13,587例(本剤群:6,792例、ガーダシル群:6,795例)におけるHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の抗体価を評価した。本剤3回目接種1ヵ月後の各HPV型の各抗体価の幾何平均(GMT)は全集団と日本人集団で同程度であった(表3)。また、本剤3回目接種1ヵ月後の各HPV型の抗体陽転率^{注3)}は全集団において99.6~100%の範囲であり、日本人集団ではすべてのHPV型について100%であった。

注3) 抗体陽転率は、各HPV型のVLP特異的抗体が、初回接種前に陰性から接種後に陽性となった被接種者の割合を示すもので、HPV感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各HPV型のVLP特異的抗体はcLIA法で測定した。

表3 各HPV型のGMT (001試験) ^{注4)}

	全集団 (N=6,792)		日本人集団 (N=127)	
	n	GMT (95%CI) mMU/mL	n	GMT (95%CI) mMU/mL
Anti-HPV6	3,993	893.1 (871.7, 915.1)	93	839.7 (696.3, 1,012.7)
Anti-HPV11	3,995	666.3 (649.6, 683.4)	93	611.1 (516.4, 723.3)
Anti-HPV16	4,032	3,131.1 (3,057.1, 3,206.9)	96	2,672.7 (2,269.6, 3,147.3)
Anti-HPV18	4,539	804.6 (782.7, 827.1)	99	688.7 (563.3, 842.0)
Anti-HPV31	4,466	658.4 (636.7, 680.9)	104	672.3 (552.4, 818.2)
Anti-HPV33	4,702	415.9 (405.6, 426.4)	109	398.3 (344.8, 460.2)
Anti-HPV45	4,792	252.8 (246.2, 259.6)	111	258.5 (224.8, 297.3)
Anti-HPV52	4,455	379.7 (371.6, 388.0)	98	306.3 (267.5, 350.7)
Anti-HPV58	4,486	482.5 (469.9, 495.3)	95	459.6 (399.9, 528.3)

注4) 本解析はPPI集団で行われた。

N: 少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n: 当該解析に使用した被験者数

GMT: 抗体価の幾何平均、mMU/mL: milli-Merck Units

PPI解析対象集団において、本剤3回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16及び18型のGMTはガーダシルに対して非劣性であった(表4)。日本人集団においても同様の結果であった(表4)。また、HPV6、11、16及び18型のGMTは本剤とガーダシルで少なくとも42ヵ月、同程度であった。

表4 各HPV型(HPV6/11/16/18型)のGMTの比較 (Month 7) ^{注5)}
本剤群とガーダシル群の比較

測定法 (cLIA)	本剤		ガーダシル		GMT比 (本剤/ガーダシル) (95%CI) ^{注6)}
	n	GMT (mMU/mL)	n	GMT (mMU/mL)	
001試験:全集団					
	N=6,792		N=6,795		
Anti-HPV6	3,993	893.1	3,975	875.2	1.02 (0.99, 1.06)
Anti-HPV11	3,995	666.3	3,982	830.0	0.80 (0.77, 0.83)
Anti-HPV16	4,032	3,131.1	4,062	3,156.6	0.99 (0.96, 1.03)
Anti-HPV18	4,539	804.6	4,541	678.7	1.19 (1.14, 1.23)
001試験:日本人集団					
	N=127		N=127		
Anti-HPV6	93	839.7	100	621.2	1.35 (1.04, 1.75)
Anti-HPV11	93	611.1	100	607.3	1.01 (0.80, 1.27)
Anti-HPV16	96	2,672.7	103	2,223.4	1.20 (0.96, 1.51)
Anti-HPV18	99	688.7	109	471.9	1.46 (1.11, 1.93)

注5) 本解析はPPI集団で行われた。

注6) 全集団では非劣性の基準はGMT比(本剤/ガーダシル)95%CIの下限値が>0.67であると定義され、4値すべてに対して非劣性が示された。日本人集団に対する統計的検定は定義されていなかった。

N: 少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n: 当該解析に寄与した被験者数

CI: 信頼区間、GMT: 抗体価の幾何平均、mMU/mL: milli-Merck Units、cLIA: Competitive Luminex immunoassay

- (3) 免疫反応の持続性
16～26歳の女性では、少なくとも5年の抗体反応の持続性が示された²⁾。3回接種後5年のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率²⁾は78～100%の範囲であった。試験終了まで各HPV型に対する抗体反応に関係なくすべての被接種者において有効性は持続した(最大3回接種後67ヵ月まで、中央値43ヵ月)。注7) 抗体陽性率は、各HPV型のVLP特異的抗体が陽性であった被接種者の割合を示すもので、HPV感染に対する予防効果を示す被接種者の割合ではない。なお、各HPV型のVLP特異的抗体はcLIA法で測定した。

- (4) 安全性
注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に7,071例中6,414例(90.7%)に認められ、主なものは疼痛6,356例(89.9%)、腫脹2,830例(40.0%)、紅斑2,407例(34.0%)、そう痒感388例(5.5%)、内出血137例(1.9%)、腫瘍90例(1.3%)、出血69例(1.0%)であった。また、ガーダシル接種後5日間に7,078例中6,012例(84.9%)に認められ、主なものは疼痛5,910例(83.5%)、腫脹2,035例(28.8%)、紅斑1,810例(25.6%)、そう痒感282例(4.0%)、内出血134例(1.9%)であった。全身性の副反応は、本剤接種後15日間に7,071例中2,090例(29.6%)に認められ、主なものは頭痛1,033例(14.6%)、発熱357例(5.0%)、悪心312例(4.4%)、浮動性めまい211例(3.0%)、疲労166例(2.3%)、下痢87例(1.2%)、口腔咽頭痛73例(1.0%)、筋肉痛69例(1.0%)であった。日本人においては、注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に127例中104例(81.9%)に認められ、主なものは疼痛104例(81.5%)、腫脹57例(44.9%)、紅斑51例(40.2%)、そう痒感12例(9.4%)、出血5例(3.9%)、腫瘍4例(3.1%)、熱感2例(1.6%)、知覚消失2例(1.6%)であった。また、ガーダシル接種後5日間に127例中101例(79.5%)に認められ、主なものは疼痛100例(78.7%)、腫脹53例(41.7%)、紅斑48例(37.8%)、そう痒感14例(11.0%)、熱感4例(3.1%)、不快感3例(2.4%)、内出血2例(1.6%)であった。全身性の副反応は、本剤接種後15日間に127例中15例(11.8%)に認められ、主なものは頭痛5例(3.9%)、発熱4例(3.1%)、悪心3例(2.4%)であった。

17.1.2 国内第Ⅲ相試験(008試験)

9～15歳の日本人女性100例を対象とした非無作為化、非盲検単群試験を行った³⁾。

- (1) 免疫原性
事前に規定した期間内に本剤接種を3回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(血清反応陰性)であった被験者(PPI)集団を対象として、免疫原性を評価した。
9～15歳の日本人女性100例を対象として本剤3回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し、001試験の日本人集団における本剤3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～15歳の日本人女性のGMTは、すべての型で16～26歳の日本人女性(001試験)のGMTを上回った。また、本剤3回目接種1ヵ月後の抗体陽転率²⁾はすべての型で100%であった。

- (2) 免疫反応の持続性
9～15歳の日本人女性における免疫反応は本剤初回接種後30ヵ月まで認められている。

- (3) 安全性
注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に100例中95例(95.0%)に認められ、主なものは疼痛93例(93.0%)、腫脹42例(42.0%)、紅斑33例(33.0%)、そう痒感4例(4.0%)、出血3例(3.0%)、熱感3例(3.0%)であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後15日間に100例中14例(14.0%)に認められ、主なものは発熱3例(3.0%)、頭痛2例(2.0%)、悪心2例(2.0%)、感覚鈍麻2例(2.0%)、腹痛2例(2.0%)であった。

* 17.1.3 国内第Ⅲ相試験(066試験)

9～14歳の日本人女性(105例)を対象に本剤を2回接種(初回及び6ヵ月後)した際の免疫原性及び安全性を評価した⁴⁾。

- (1) 免疫原性
事前に規定した期間内に本剤接種を2回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(血清反応陰性)であった被験者(PPI)集団を対象として、免疫原性を評価した。
9～14歳の日本人女性において本剤2回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価し、001試験の日本人集団における本剤3回目接種1ヵ月後の抗体反応と比較した。9～14歳の日本人女性のGMTは、すべての型で16～26歳の日本人女性(001試験)のGMTを上回った。また、本剤2回目接種1ヵ月後の抗体陽転率²⁾はすべての型で100%であった。

- (2) 安全性
9～14歳の女性において、注射部位の副反応は、本剤接種後5日間に104例中92例(88.5%)に認められ、主なものは疼痛91例(87.5%)、腫脹29例(27.9%)、紅斑20例(19.2%)、そう痒感18例(17.3%)であった。また、全身性の副反応は、本剤接種後15日間に104例中16例(15.4%)に認められ、主なものは発熱7例(6.7%)、頭痛3例(2.9%)であった。

* 17.1.4 海外第Ⅲ相試験(010試験)

本剤2回接種(初回及び6ヵ月後)の9～14歳の女性(301例)、本剤2回接種(初回及び12ヵ月後)の9～14歳の女性(151例)及び本剤3回接種の16～26歳の女性(314例)を対象として免疫原性及び安全性を評価した⁵⁾。

- (1) 免疫原性
事前に規定した期間内に予定された本剤接種を全て受け、最終接種と血清学的検査のための来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(血清反応陰性)であった被験者(PPI)集団を対象として免疫原性を評価した。
本剤を2回接種(初回及び6ヵ月後)した9～14歳の女性における最終接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型のGMTは、本剤を3回接種した16～26歳の女性のGMTに対してすべてのHPV型で非劣性であった。本剤を2回接種(初回及び12ヵ月後)した9～14歳の女性におけるGMTは表5のとおりであった。また、9～14歳の女性において本剤2回目(6ヵ月後又は12ヵ月後)接種1ヵ月後の抗体陽転率²⁾は99.3～100%であった。

表5 各HPV型のGMT(最終接種1ヵ月後)(010試験)²⁾ (2回接種²⁾及び3回接種²⁾の比較

	N	n	GMT (95%CI) mMU/mL [測定法(cLIA)]
Anti-HPV6			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	258	1657.9 (1479.6, 1857.6)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	123	2685.7 (2274.6, 3171.2)
16～26歳の女性3回接種	314	238	770.9 (684.8, 867.9)
Anti-HPV11			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	258	1388.9 (1240.4, 1555.3)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	123	2915.9 (2475.1, 3435.1)
16～26歳の女性3回接種	314	238	580.5 (516.0, 653.0)
Anti-HPV16			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	272	8004.9 (7160.5, 8948.8)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	129	13828.1 (11780.6, 16231.5)
16～26歳の女性3回接種	314	249	3154.0 (2807.1, 3543.7)
Anti-HPV18			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	272	1872.8 (1651.6, 2123.6)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	129	2696.0 (2252.4, 3227.0)
16～26歳の女性3回接種	314	267	761.5 (670.8, 864.5)
Anti-HPV31			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	272	1436.3 (1272.1, 1621.8)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	132	2086.4 (1761.7, 2471.1)
16～26歳の女性3回接種	314	264	572.1 (505.8, 647.2)
Anti-HPV33			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	273	1030.0 (920.4, 1152.7)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	132	2037.4 (1737.6, 2389.0)
16～26歳の女性3回接種	314	279	348.1 (311.5, 389.1)
Anti-HPV45			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	274	357.6 (313.7, 407.6)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	132	439.6 (366.0, 528.0)
16～26歳の女性3回接種	314	280	213.6 (187.7, 243.2)
Anti-HPV52			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	272	581.1 (521.9, 647.1)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	131	1028.2 (885.0, 1194.7)
16～26歳の女性3回接種	314	271	364.2 (327.0, 405.6)
Anti-HPV58			
9～14歳の女性2回接種(初回及び6ヵ月後)	301	270	1251.2 (1119.6, 1398.4)
9～14歳の女性2回接種(初回及び12ヵ月後)	150	129	2244.7 (1919.2, 2625.3)
16～26歳の女性3回接種	314	261	491.1 (438.6, 549.8)

注8) 本解析はPPI集団で行われた。

注9) 2回接種(初回及び6ヵ月後):本剤を初回及び6ヵ月後に2回接種。2回接種(初回及び12ヵ月後):本剤を初回及び12ヵ月後に2回接種。3回接種:本剤を初回、2ヵ月後及び6ヵ月後に3回接種。

N:少なくとも1回本剤の接種を受けた被験者数

n:当該解析に寄与した被験者数

CI:信頼区間、GMT:抗体価の幾何平均、mMU/mL:milli-Merck Units、cLIA:Competitive Luminex immunoassay

(2) 免疫反応の持続性

本剤を2回接種(初回及び6ヵ月又は12ヵ月後)した9~14歳の女性において3年の抗体反応の持続性が示された。本剤初回接種後36ヵ月においても、本剤を2回接種(初回及び6ヵ月後)した9~14歳女性におけるGMTは、本剤を3回接種した16~26歳女性のGMTに対して最終接種1ヵ月後の時点で非劣性検証に用いた基準を満たした。

(3) 安全性

本試験では、本項における本剤の他の臨床試験と異なり、ワクチン日誌を用いた安全性の評価はしておらず安全性の収集方法が異なることから、重篤ではない副作用の頻度は他の臨床試験と比較できない。注射部位の副作用は、本剤接種後5日間に9~14歳女性の2回接種(初回及び6ヵ月後)で294例中48例(16.3%)、2回接種(初回及び12ヵ月後)で146例中23例(19.2%)及び16~26歳女性の3回接種で313例中85例(27.2%)に認められ(以下、同順)、主なものは9~14歳女性の2回接種(初回及び6ヵ月後)では疼痛41例(13.9%)、硬結5例(1.7%)及び腫脹3例(1.0%)、2回接種(初回及び12ヵ月後)では疼痛23例(15.8%)及び硬結2例(1.4%)、16~26歳女性の3回接種では疼痛75例(24.0%)、腫脹9例(2.9%)、腫脹9例(2.9%)、浮腫5例(1.6%)及び内出血3例(1.0%)であった。また、全身性の副作用は、本剤接種後15日間に9~14歳女性の2回接種(初回及び6ヵ月後)で294例中16例(5.4%)、2回接種(初回及び12ヵ月後)で146例中8例(5.5%)及び16~26歳女性の3回接種で313例中32例(10.2%)に認められ、主なものは9~14歳女性の2回接種(初回及び6ヵ月後)では浮動性めまい3例(1.0%)、2回接種(初回及び12ヵ月後)では頭痛2例(1.4%)及び発熱2例(1.4%)、16~26歳女性の3回接種では頭痛10例(3.2%)及び発熱4例(1.3%)であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 海外第Ⅲ相試験(021試験)

予防効果の持続性

16~26歳の女性(1,782例)を対象とした001試験のフォローアップ試験では、PPE集団において、3回接種後7.6年(中央値4.4年)までワクチンに含まれるHPV型に関連するCIN2/3の発生は認められなかった。

17.2.2 海外第Ⅲ相試験(002-20試験)

(1) 予防効果の持続性

9~15歳の女性(872例)を対象とした002試験のフォローアップ試験では、PPE集団において、3回接種後11.0年(中央値10.0年)までワクチンに含まれるHPV型に関連する子宮頸癌、CIN2/3、AIS、VIN2/3、VaIN2/3及び尖圭コンジローマの発生は認められなかった。

(2) 免疫反応の持続性

9~15歳の女性では、10年の抗体反応の持続性が示された。3回接種後10年のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率^(註7)は80~97%の範囲であった。

17.3 その他

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。

17.3.1 海外第Ⅲ相試験(002試験)

9~26歳の女性2,405例(9~15歳の女性:1,935例、16~26歳の女性:470例)を対象とした試験を行った⁶⁾。

免疫原性

事前に規定した期間内に本剤接種を3回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなく、また該当する各HPV型に対して、初回接種前に未感染(血清反応陰性)であり、さらに16~26歳の女性については初回接種前から3回目接種の1ヵ月後(7ヵ月時)にわたりPCR陰性の状態を維持した被験者(PPI)集団を対象として、免疫原性を評価した。

9~15歳の女性(648例)及び16~26歳の女性(470例)を対象として本剤のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体反応を評価した。本剤3回目接種1ヵ月後の各HPV型の抗体陽性率^(註3)は9~15歳では99.8~100%の範囲で、16~26歳では99.5~100%の範囲であり、すべての型で、9~15歳の女性のGMTが16~26歳の女性のGMTを上回った。

17.3.2 海外第Ⅲ相試験(006試験)

過去にガーダシルを接種した12~26歳の女性924例(本剤群:618例、ガーダシル群:306例)を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験を行った⁷⁾。ガーダシルの最終接種から本剤の初回接種までの間隔は約12~36ヵ月であった。

免疫原性

事前に規定した期間内に本剤接種を3回とも受け、6ヵ月時と7ヵ月時の来院の間隔が事前に規定した基準を満たし、治験実施計画書からの重大な逸脱がなかった被験者(Modified PPI)集団を対象として、免疫原性を評価した。本剤を接種された解析対象集団の3回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16、18、31、33、45、52及び58型に対する抗体陽性率^(註7)は98.3~100%の範囲であった。

17.3.3 妊娠に対する影響

妊娠中の女性を対象として対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、国際共同試験及び外国の臨床試験において、妊

娠の転帰が判明している女性(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、本剤群では12.9%(174/1,353件)、ガーダシル群では14.4%(187/1,303件)であった。これらの割合は一般に認められる割合と同程度であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はガーダシル接種の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、本剤及びガーダシル群において先天異常は認められなかった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤群において30例、ガーダシル群で23例の先天異常が認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的関係にかかわらず、一般に認められるものと一致した。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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粒子であるが、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。このたん白質粒子は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から、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。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

シリンジ 0.5mL:1本

23. 主要文献

- 1) 社内資料:国際共同後期第Ⅱ相/Ⅲ相試験【001試験】(2020年7月21日承認、CTD2.7.6.2)
- 2) Guevara A, et al. Vaccine. 2017; 35 (37): 5050-7.
- 3) Iwata S, et al. Jpn J Infect Dis. 2017; 70 (4): 368-73.
- *4) 社内資料:国内第Ⅲ相試験【066試験】(2023年3月8日承認、CTD2.7.6.2)
- *5) 社内資料:海外第Ⅲ相試験【010試験】(2023年3月8日承認、CTD2.7.6.2)
- 6) Van Damme P, et al. Pediatrics. 2015; 136 (1): e28-39.
- 7) Garland SM, et al. Vaccine. 2015; 33 (48): 6855-64.

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない(薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ 使用方法



本剤は筋注用です

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ
組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様
粒子ワクチン(酵母由来)

シリンジ
(注射筒)

プランジャー
(押子、内筒)

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。

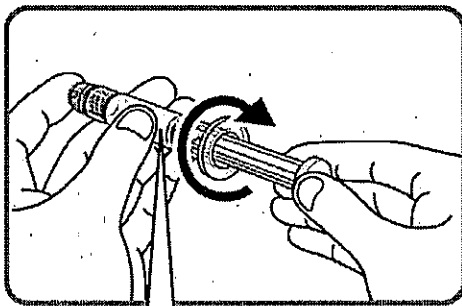
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

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。
- シルガード®9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。
- 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定してください。

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

- プ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、キャップを押さえ、プ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。



緩んでいる場合には、キャップを押さえ、プ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。

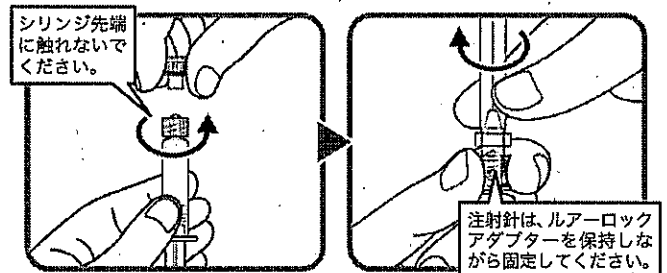
4 異常がないかを確認してから、振り混ぜて均一にします。

- 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 シリンジのキャップを外し、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。

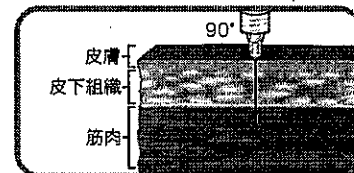
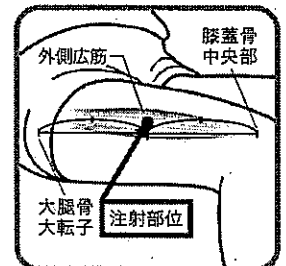
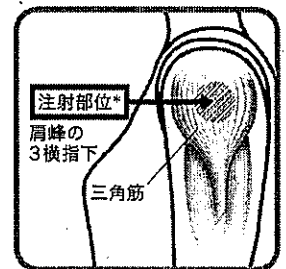
- シリンジ本体を持って、先端部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。その際、シリンジ先端に触れないでください。
- 次に、ルアーロックアダプターをしっかりと保持したまま、注射針を時計回りに回転させてねじ込み、しっかり固定してください。

※ 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、上腕の三角筋部に筋肉内注射してください。当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮してください。
- 三角筋又は外側広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。



*: 接種部位としては、前後の腋窩ひだの上縁を結ぶ線(上腕と体幹が分かれる高さ)と肩峰中央からの垂線の交点も推奨されています。

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。

MSDカスタマーサポートセンター

医療関係者の方(MSD製品全般) 0120-024-961
(ワクチン専用) 0120-024-797
受付時間: 9:00-17:30 (土日祝日・当社休日を除く)



製造販売元【文献請求先及び問い合わせ先】

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北1-13-12 北の丸スクエア
https://www.msdd.co.jp/

2023年3月作成
SIL23PH0032