

市販直後調査

販売開始から6カ月間

ウイルスワクチン類

薬価基準：適用外



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
水性懸濁筋注

GARDASIL[®] | 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）

効能・効果：HPV6、11、16、18型の感染に起因する以下の疾患予防

対象：

● 子宮頸がん
CIN1/2/3、AIS

● 外陰上皮内腫瘍1/2/3
腔上皮内腫瘍1/2/3

● 尖圭コンジローマ

● 9歳以上の女性



発売準備中

4価HPVワクチン「ガーダシル[®]」登場。
子宮頸がんなどHPV疾患予防は新たなステージへ。

【接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者



もっとあなたのために
ワクチン・フォー・ユー

子宮頸がん、外陰上皮内腫瘍、膣上皮内腫瘍などのHPV疾患は、4価HPVワクチンで

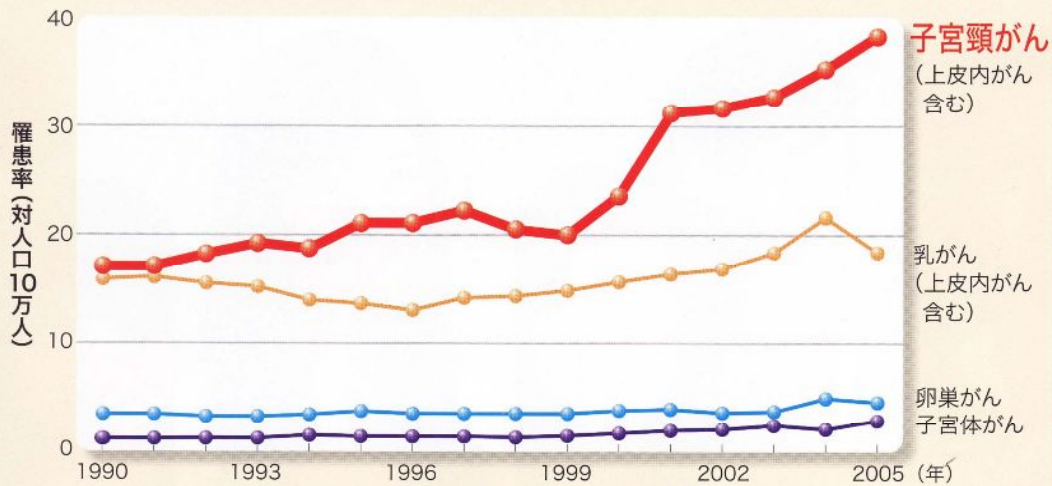
2

20～30代の若い女性に、 子宮頸がんが急増しています。

子宮頸がん^{1,2)}

HPV 16 18 型

●子宮頸がんの罹患率の推移（日本の20～30代女性）



国立がん研究センターがん対策情報センター 地域がん登録全国推計によるがん罹患データ(1975～2005年)より作図
OECD Health Data 2009(cervical screening)

日本では、毎年約10,000人も女性が新たに子宮頸がんにかかっており、特に、20～30代の若い女性に子宮頸がんが急増しています（上図）。また、毎年約3,500人が子宮頸がんによって亡くなっています。これは、1日に10人も人が亡くなっていることとなります。しかし、日本は欧米に比べて検診の受診率が著しく低い状況です。

ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種の普及に関するステートメント http://www.jsog.or.jp/statement/pdf/HPV_20091016.pdf
OECD Health Data 2009(cervical screening)

子宮頸がんを発症した日本人のうち、
20代の90%、30代の75.9%はHPV16、18型が関連しています。

子宮頸がんにおける16、18型の占める割合



Onuki M, et al: *Cancer Sci*. 2009; 100(7):1312-1316より作図

瘍、尖圭コンジローマ
予防が可能です※。

ガーダシル®



※ガーダシル®が予防できるのはHPV6、11、16、18型に起因するものであり、すべての疾患を予防できるわけではありません。

HPVは、子宮頸がんだけでなく尖圭コンジローマや
外陰上皮内腫瘍、腔上皮内腫瘍などの発症にも関与しています。

尖圭コンジローマ^{3,4)}

HPV 6 11 型

15～29歳の若年女性に多く発症し、
再発をくり返します。

- 年間推定患者数は3.9万人(うち女性2.1万人)で、HPV6、11型の感染が原因の90%を占めています。
- 外陰部、肛門周囲、腔、子宮頸部などに好発します。



高橋クリニック 高橋知宏先生ご提供

参考

妊婦が尖圭コンジローマを発症した場合、出産時の母子感染により
出生児が「再発性呼吸器乳頭腫症(RRP)」をまれに発症することが
あります※。

RRPは嘔声などの症状を伴い、重症化すると気道閉塞により死に至ることも
あります。若年発症ほど予後不良で、4歳までにRRPと診断された小児の多く
が年間4～6回⁵⁾の手術を要しています。



Image reprinted with permission from Glikman D, et al : *N Engl J Med*. 2005 ; 352 : e22.
Copyright© 2005 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

※ガーダシル®はRRPの予防に対する適応はありません。

外陰上皮内腫瘍⁴⁾ HPV 6 11 16 18 型

外陰がん⁴⁾に先行してみられる
場合があります。

- 高度病変の約76%にHPV16、18型が関与して
います。

腔上皮内腫瘍^{4,6)} HPV 6 11 16 18 型

浸潤性の腔がんへ進行する
可能性があります。

- 無症候性の場合が多いため、診断が困難である
といわれています。

HPV = Human Papillomavirus(ヒトパピローマウイルス)

1) ヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチン接種の普及に関するステートメント
http://www.jsog.or.jp/statement/pdf/HPV_20091016.pdf
2) 国立がん研究センターがん対策情報センター がん情報サービス
3) 高橋 聡、塚本 泰司 : 日本臨牀 2009 ; 67(1) : 153-156.

4) MMWR 2007 ; 56(RR-2) : 1-24.

5) Reeves WC, et al : *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003 ; 129(9) : 976-982.

6) Dodge JA, et al : *Gynecol Oncol*. 2001 ; 83 : 363-369.



幅広いHPV疾患に対する 優れた疾患予防効果が認められて

broad

4

HPV6、11、16、18型による
子宮頸がんの前がん病変の発生を予防しました^{1、2)}。

HPV **6** **11**

CIN1/2/3またはAIS予防効果

100%

<013試験>
評価項目:

HPV6、11、16、18型関連CIN1/2/3、AISまたは子宮頸がん

	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	2,241	0	95.1、100
プラセボ群	2,258	77	

CIN2/3またはAIS予防効果

96.9%

<015試験>
評価項目:

HPV16、18型関連CIN2/3、AISまたは子宮頸がん

	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	5,306	2*1	88.2、99.6
プラセボ群	5,262	63	

*1: 1例はHPV52型に同時感染しており、もう1例はHPV51型および56型に同時感染していた。

【試験】無作為化プラセボ対照二重盲検試験

【対象・方法】ガーダシル®またはプラセボを0、2、6ヵ月で3回接種し、初回接種時から3回接種1ヵ月後までガーダシル®に含まれる各HPV型に未感染でプロトコール違反がない被験者を有効性解析対象とした(Per-Protocol Efficacy:PPE解析*2)。

【安全性】安全性評価対象試験(007、011、012、013、015、016、018試験)において、ガーダシル®接種群における詳細な安全性解析対象集団(n=6,160)でみられた主な副反応は、注射部位疼痛(81.3%)、注射部位腫脹(24.2%)であった。すべての被験者(n=21,464)において重篤な有害事象が報告された被験者の割合はガーダシル®群またはプラセボ群で同程度であった。治験薬との関連が否定できない死亡例はなかった。

<効能・効果に関する接種上の注意>

- (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。

います。(海外データ)

ガーダシル®



protection

5

価

HPV6、11、16、18型による外陰上皮内腫瘍や
腔上皮内腫瘍、尖圭コンジローマの発生を予防しました³⁾。

16 18 型

VIN1予防効果

ValN1予防効果

VIN2/3予防効果

ValN2/3予防効果

尖圭コンジローマの予防効果

100%

100%

100%

<007、013、015試験併合>

評価項目:

HPV6、11、16、18型関連VIN1、VIN2/3

VIN1	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	7,900	0	74.1、100
プラセボ群	7,902	16	
VIN2/3	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	7,900	0	67.2、100
プラセボ群	7,902	13	

<007、013、015試験併合>

評価項目:

HPV6、11、16、18型関連ValN1、ValN2/3

ValN1	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	7,900	0	64.0、100
プラセボ群	7,902	12	
ValN2/3	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	7,900	0	55.4、100
プラセボ群	7,902	10	

<013試験>

評価項目:

HPV6、11、16、18型関連 尖圭コンジローマ

	n	イベント発生例数	95%CI
ガーダシル®群	2,261	0	93.5、100
プラセボ群	2,279	58	

[試験の概要]

試験名	第Ⅱ相臨床試験		第Ⅲ相臨床試験	
	007試験	013試験	013試験	015試験
対象	16~24歳女性	16~24歳女性	16~24歳女性	16~26歳女性
無作為割付例数	1,106	5,455	5,455	12,167
ワクチン	6、11、16、18型	6、11、16、18型	6、11、16、18型	6、11、16、18型
観察期間	36ヵ月	48ヵ月	48ヵ月	48ヵ月

1、2、3)申請時評価資料

CIN=cervical intraepithelial neoplasia(子宮頸部上皮内腫瘍)
AIS=adenocarcinoma *in situ*(上皮内腺がん)
VIN=vulvar intraepithelial neoplasia(外陰上皮内腫瘍)
ValN=vaginal intraepithelial neoplasia(腔上皮内腫瘍)

*2: PPE(Per-Protocol Efficacy)解析:組み入れ1年以内にワクチンの3回接種をすべて受け、治験実施計画書から大きな逸脱がなく、評価項目に関連するHPVの型に対して初回接種前から3回接種の1ヵ月後(7ヵ月時)まで未感染(HPV DNA PCR 陰性)であり、かつ初回接種前に血清抗体反応陰性であった被験者



3回接種で高い抗体反応が得ら 予防効果は長期にわたり維持さ

6

ガーダシル® 接種後の抗体陽転率

国内第Ⅱ相臨床試験成績(9~17歳女性)および(18~26歳女性)

ガーダシル®の3回接種により、高い陽転率が得られます。

	抗体陽転率*1(3回接種後)			
	HPV 6 型	HPV 11 型	HPV 16 型	HPV 18 型
9~17歳女性	97.5% (n=80)	98.8% (n=80)	98.8% (n=82)	98.8% (n=82)
18~26歳女性	99.7% (n=386)	100% (n=386)	100% (n=357)	99.5% (n=389)

【試験】プラセボ対照二重盲検群間比較試験

【対象】9~17歳の女性107例および18~26歳の女性973例

【方法】ガーダシル®を3回接種後1ヵ月時の中和抗体価を測定し、免疫原性を評価した(主な評価:PPI解析*2)。

【安全性】(9~17歳)副反応発現率はガーダシル®接種群で90.2%(74/82例)、プラセボ接種群で76.0%(19/25例)であり、主な副反応は注射部位疼痛であった(ガーダシル®接種群:84.1%、プラセボ接種群:76.0%)。
(18~26歳)副反応発現率はガーダシル®接種群で86.9%(417/480例)、プラセボ接種群で74.1%(347/468例)であり、主な副反応は注射部位疼痛であった(ガーダシル®接種群:82.5%、プラセボ接種群:67.3%)。

*1:抗体陽転率:

血清抗体反応が陰性から陽性に変化した被験者の割合と定義した。血清抗体反応陽性は、HPV6、11、16、18型に対する血清抗体価が、それぞれ20、16、20および24mIU/mL以上であることと定義した。なお、本定義はMerck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.(米国本社)における試験結果を基に規定された。

*2:PPI(Per-Protocol Immunogenicity)解析:

9~17歳女性(028試験)

試験実施計画書からの逸脱がなく、3回のワクチン接種をすべて許容期間内に受け、ガーダシル®に含まれるHPV型に対して1日目に血清抗体反応陰性であり、7ヵ月目の血清検体が許容期間内で採取されたすべての被験者。

18~26歳女性(027試験)

試験実施計画書からの逸脱がなく、3回のワクチン接種をすべて許容期間内に受け、ガーダシル®に含まれるHPV型に対して1日目に血清抗体反応陰性であり、3回接種の1ヵ月後(7ヵ月時)まで未感染(HPV DNA PCR陰性)であり、7ヵ月目の血清検体が許容期間内で採取されたすべての被験者。

[申請時評価資料]

HPV疾患予防効果の持続性(海外データ)

第Ⅲ相臨床試験では、少なくとも4年にわたりHPV16、18型による子宮頸がんの前がん病変の発生を予防しました。

CIN2/3またはAIS予防効果

96.9%

95%CI:88.2、99.6

観察期間:48ヵ月

<015試験>

評価項目:

HPV16、18型関連CIN2/3、AISまたは子宮頸がん

【試験】、【対象・方法】、【安全性】はp.4~5参照

[申請時評価資料]

<効能・効果に関連する接種上の注意>

(4)本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

れ、
れます。

ガーダシル®



HPV16単価ワクチンによるデータ

HPV16型疾患の予防効果の持続性 (海外データ)

HPV16単価ワクチン[※]は、8.5年後もHPV16型疾患の発生を100%予防しました。

HPV16型CIN2+予防効果

100%

※HPV16単価ワクチンは、ガーダシル[®]の成分のひとつであるHPV16型VLPのみを含むワクチンです。

評価項目：
HPV16型関連のCIN2+

	n	イベント発生例数	95%CI
HPV16ワクチン群	114	0	29,100
プラセボ群	118	7	

【対象】005試験に登録された16~23歳の女性2,391例のうち、フォローアップ試験に参加した290例(HPV16ワクチン群114例、プラセボ群118例)

【方法】005試験でHPV16感染が陰性であったものを本フォローアップの対象とし、HPV16型の感染および関連CINの発生について評価した。

【安全性】005試験における有害事象の発現率は、HPV16ワクチン群93.1%、プラセボ群91.7%であった。主な有害事象は両群とも注射部位痛であった。(HPV16ワクチン群86.3%、プラセボ群82.3%)。ワクチンに関連する重篤な有害事象の発現は認められなかった。

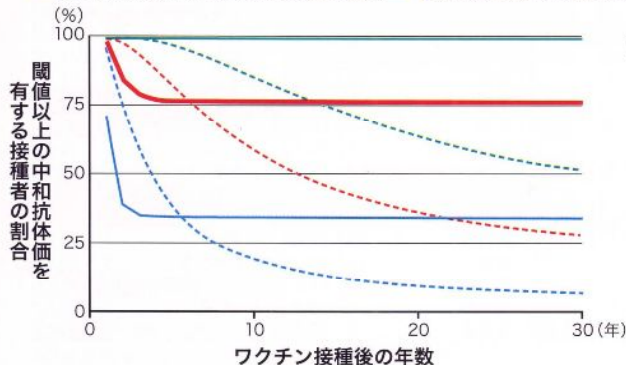
Rowhani-Rahbar A, et al : *Vaccine* 2009 ; 27(41) : 5612-5619.
Koutsky LA, et al : *N Engl J Med* 2002 ; 347(21) : 1645-1651.

HPV16単価ワクチンの数理モデル

HPV16単価ワクチンは、数理モデルにより、接種者の76%は自然感染で得られる抗体価(20mMU/mL)以上のHPV16中和抗体価を長期にわたり維持することが推計されました。(海外データ)

●HPV16の長期抗体反応予測

- 閾値=5.9mMU/mL(modified power law model) - - 閾値=5.9mMU/mL(power law model)
- 閾値=20mMU/mL(modified power law model) - - 閾値=20mMU/mL(power law model)
- 閾値=100mMU/mL(modified power law model) - - 閾値=100mMU/mL(power law model)



【対象・方法】第Ⅱ相臨床試験でHPV16単価ワクチンを接種した女性(n=1,204)のHPV16中和抗体価を48ヵ月間追跡したデータに基づき、長期の抗体反応を推計した。推計には、従来モデル(power law model)および長期の抗体反応力学を考慮したモデル(modified power law model)を用いた。

Fraser C, et al : *Vaccine* 2007 ; 25 : 4324-4333.



世界各国で使用実績があり、 忍容性は良好でした。

A

安全性 (副反応)

項目別副反応発現頻度 (国内臨床試験)

9~26歳女性(027,028試験)において、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%)に認められました。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%)に認められました。

ガーダシル®(N=562)		疼痛		8 (1.4)		感染症および		1 (0.2)		月経困難症		1 (0.2)											
n (%)		そう痒感		4 (0.7)		寄生虫症		1 (0.2)		呼吸器、胸郭および		縦隔障害		1 (0.2)									
注射部位の副反応		腫脹		4 (0.7)		咽頭炎		1 (0.2)		鼻閉		1 (0.2)		鼻漏		1 (0.2)							
1~5日目		全身性の副反応		1~15日目		代謝および		1 (0.2)		鼻閉		1 (0.2)		鼻漏		1 (0.2)							
副反応あり		479 (85.2)		注射部位以外の		副反応あり		75 (13.3)		食欲減退		1 (0.2)		くしゃみ		1 (0.2)							
知覚消失		2 (0.4)		耳および迷路障害		2 (0.4)		筋骨格系および		7 (1.2)		皮膚および		皮下組織障害		7 (1.2)							
紅斑		180 (32.0)		回転性めまい		2 (0.4)		結合組織障害		1 (0.2)		ざ瘡		1 (0.2)		湿疹		1 (0.2)					
血腫		1 (0.2)		胃腸障害		9 (1.6)		四肢痛		3 (0.5)		そう痒症		1 (0.2)		蕁麻疹		4 (0.7)					
出血		10 (1.8)		腹痛		2 (0.4)		顎痛		1 (0.2)		ガーダシル®(N=561)		臨床検査値異常		発現例数		4/561 (0.7)					
硬結		2 (0.4)		下腹部痛		1 (0.2)		重感		1 (0.2)		血液一般検査				白血球数増加		2/560 (0.4)					
疼痛		465 (82.7)		上腹部痛		1 (0.2)		筋骨格硬直		2 (0.4)		血液生化学検査				血中ビリルビン増加		1/561 (0.2)					
そう痒感		36 (6.4)		下痢		2 (0.4)		神経系障害		26 (4.6)		アラニンアミノトランス		フェラーゼ増加		1/561 (0.2)		C-反応性蛋白増加		1/1 (100)			
熱感		3 (0.5)		過敏性腸症候群		1 (0.2)		浮動性めまい		2 (0.4)		傾眠		1 (0.2)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)	
変色		1 (0.2)		悪心		2 (0.4)		体位性めまい		1 (0.2)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)		乳房障害			
腫脹		159 (28.3)		口内炎		1 (0.2)		頭痛		21 (3.7)		傾眠		2 (0.4)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)	
不快感		9 (1.6)		全身障害および		39 (6.9)		感覚鈍麻		1 (0.2)		傾眠		2 (0.4)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)	
運動障害		1 (0.2)		投与局所様態		39 (6.9)		傾眠		2 (0.4)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)		乳房障害			
6~15日目		副反応あり		14 (2.5)		倦怠感		7 (1.2)		振戦		1 (0.2)		生殖系および		1 (0.2)							
紅斑		3 (0.5)		倦怠感		7 (1.2)		発熱		32 (5.7)		生殖系および		1 (0.2)									
出血		1 (0.2)		発熱		32 (5.7)		腫脹		1 (0.2)													
硬結		1 (0.2)		腫脹		1 (0.2)																	

項目別副反応発現頻度 (海外臨床試験)

9~26歳男女(007,011,012,013,015,016,018試験)および24~45歳女性(019試験)において、1%以上の頻度で報告された副反応は以下の通りでした。

ガーダシル®(N=6,160)		感染症および		184 (3.0)		ガーダシル®(N=1,908)		発熱		178 (9.4)									
n (%)		寄生虫症		184 (3.0)		n (%)		感染症および寄生虫症		102 (5.4)									
9~26歳男女における注射部位の副反応		インフルエンザ		46 (0.8)		24~45歳女性における注射部位の副反応		インフルエンザ		38 (2.0)									
1~5日目		鼻咽頭炎		87 (1.4)		1~5日目		鼻咽頭炎		36 (1.9)									
注射部位		咽頭炎		6 (0.1)		注射部位		扁桃炎		5 (0.3)									
内出血		156 (2.6)		上気道感染		4 (0.1)		上気道感染		16 (0.8)									
紅斑		1,431 (23.6)		傷害、中毒および		6 (0.1)		傷害、中毒および処置合併症		4 (0.2)									
疼痛		4,935 (81.3)		筋骨格系および		195 (3.2)		筋骨格系および		99 (5.2)									
知覚異常		22 (0.4)		結合組織障害		195 (3.2)		結合組織障害		99 (5.2)									
そう痒感		165 (2.7)		関節痛		25 (0.4)		背部痛		12 (0.6)									
腫脹		1,469 (24.2)		背部痛		21 (0.3)		筋痛		16 (0.8)									
9~26歳男女における全身性の副反応		1~15日目		筋痛		66 (1.1)		頭痛		58 (3.1)									
1~15日目		耳および		迷路障害		24 (0.4)		神経系障害		447 (23.7)									
迷路障害		24 (0.4)		神経系障害		1,256 (20.7)		浮動性めまい		55 (2.9)									
眼障害		9 (0.1)		浮動性めまい		153 (2.5)		頭痛		401 (21.2)									
胃腸障害		418 (6.9)		頭痛		1,135 (18.7)		偏頭痛		22 (1.2)									
腹痛		49 (0.8)		傾眠		34 (0.6)		精神障害		3 (0.2)									
上腹部痛		61 (1.0)		精神障害		29 (0.5)		生殖系および乳房障害		12 (0.6)									
下痢		72 (1.2)		不眠症		23 (0.4)		月経困難症		1 (0.1)									
悪心		222 (3.7)		生殖系および乳房障害		41 (0.7)		骨盤痛		4 (0.2)									
歯痛		3 (0.0)		月経困難症		18 (0.3)		呼吸器、胸郭および		縦隔障害		29 (1.5)							
嘔吐		54 (0.9)		呼吸器、胸郭および		96 (1.6)		無力症		23 (1.2)		咳嗽		4 (0.2)					
全身障害および		投与局所様態		816 (13.4)		咳嗽		18 (0.3)		悪寒		13 (0.7)		咽喉頭疼痛		15 (0.8)			
疲労		117 (1.9)		鼻閉		13 (0.2)		悪寒		13 (0.7)		皮膚および皮下組織障害		32 (1.7)		そう痒症		8 (0.4)	
倦怠感		49 (0.8)		咽喉頭疼痛		49 (0.8)		低体温		7 (0.4)		倦怠感		7 (0.4)		血管障害			
発熱		611 (10.1)		皮膚および皮下組織障害		75 (1.2)		倦怠感		15 (0.8)									

[申請時評価資料]

ガーダシル®は、2006年に米国で承認されて以来、世界120以上の国と地域で承認されています。

(2011年6月現在)

カナダ予防接種諮問委員会によるガーダシル®の推奨

カナダでは、子宮頸がんの予防接種プログラム費用として3年間にわたり、国費が州へ配分されるプログラムが実施されており、本プログラムにおいてガーダシル®の接種が推奨されています。



米国予防接種諮問委員会 (ACIP) によるHPVワクチンの推奨

米国では、ガーダシル®を含むHPVワクチンの接種を推奨しています。

FDAおよびCDC(米国疾病予防管理センター)によるガーダシル®の安全性の報告

FDAおよびCDCは、2006年6月から2008年12月までにワクチン有害事象報告システム「VAERS*1」に寄せられたガーダシル®の有害事象を解析した結果、「ガーダシル®は安全かつ有効なワクチンであり、その有益性は危険性を上回っている」と結論づけました。

FDAホームページ
<http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>

*1: VAERS: Vaccine Adverse Event Reporting System

オーストラリア政府によるガーダシル®の推奨とその導入効果

オーストラリアでは、2007年に12~26歳の女性に対する100%公費負担のガーダシル®接種プログラムが開始され、約6~8割の高い接種率が達成されています。

経時的なサーベイランス結果によると、接種対象である12~26歳女性の尖圭コンジローマ患者割合は、プログラム開始後に有意に減少しています。

オーストラリアの新規尖圭コンジローマ患者割合の推移



Donovan B, et al: Lancet Infect Dis. 2011; 11(1): 39-44.

ガーダシル®は3回接種が必要です。

10

ガーダシル®は「初回接種」、「2ヵ月後」、「6ヵ月後」の3回(1回0.5mL)、筋肉内注射します。

<接種スケジュール:初回接種、2ヵ月後、6ヵ月後>



1回目にガーダシル®を接種した場合には、2回目、3回目の接種もガーダシル®を使用してください。1回目以降、2、3回目で他のHPVワクチンを接種した場合の予防効果は確認されておりません。

※接種スケジュールは、開発時試験に基づいて設定されました。

ガーダシル®に含まれるアジュバントについて

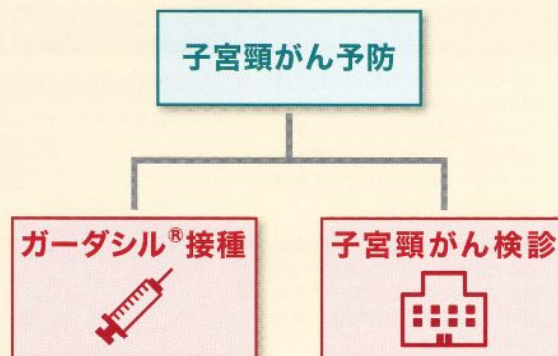
ガーダシル®のアルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩は、多くの小児および成人用ワクチンで使用されています。

[アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩使用ワクチン]

- ヘプタバックス®-II (B型肝炎ワクチン)
- (海外) Recombivax HB® (B型肝炎ワクチン)
- (海外) VAQTA® (A型肝炎ワクチン)
- (海外) Liquid Pedvax HIB® (Hibワクチン)
- (海外) Comvax® (Hib、B型肝炎混合ワクチン)

子宮頸がん予防のために、定期検診もお勧めください。

子宮頸がんの原因となる高リスク型HPVは15種類程度あります。ガーダシル®の接種によって予防できるのはそのうちの16、18型によるものであり、子宮頸がん全体の約65%です¹⁾。残りの約35%は、他の高リスク型HPVの感染などによって子宮頸がんを発症します。また、ガーダシル®接種時すでに自然感染しているHPVや子宮頸部病変に対しての治療効果はないため、ガーダシル®接種後も定期的に子宮頸がんの検診を受け、早期発見に努める必要があることをご指導ください。



1) Onuki M, et al: *Cancer Sci.* 2009; 100(7):1312-1316.



ウイルスワクチン類

薬価基準：適用外

劇薬 処方せん医薬品(注意一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
水性懸濁筋注

GARDASIL® 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)

国際誕生年月	2006年6月	日本標準商品分類番号	876313
承認番号	ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ	22300AMX00601000	
	ガーダシル®水性懸濁筋注	22300AMX00600000	
承認年月	2011年7月		
薬価基準	適用外	販売開始年月	
再審査期間	8年		

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】

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(非品質の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、ウスの乳由来成分(D-リ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中に下記の内容の成分・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-ヒステチン塩酸塩水和物(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並びに膣上皮内腫瘍(ValN)1、2及び3
-尖圭コンジローマ

（効能・効果に関連する接種上の注意）

- (1) HPV6、11、16及び18型以外のHPV感染に起因する子宮頸癌又はその前駆病変等の予防効果は確認されていない。
- (2) 接種時に感染が成立しているHPVの排除及び既に生じているHPV関連の病変の進行予防効果は期待できない。
- (3) 本剤の接種は定期的な子宮頸癌検診の代わりとなるものではない。本剤接種に加え、子宮頸癌検診の受診やHPVへの曝露、性感染症に対し注意することが重要である。
- (4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

【用法・用量】

9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

（用法・用量に関連する接種上の注意）

1. 接種間隔
1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2ヵ月後及び6ヵ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1ヵ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3ヵ月以上間隔を置いて実施すること。
2. 他のワクチン製剤との接種間隔
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、同時に接種することができる(なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない)。

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
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、副反応及び有効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、脊髄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) 過去に腫瘍の既往のある者 (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、遺伝的欠陥、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「定期的予防接種実施要領」に準拠して使用すること。(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。 (3) 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質の変

化、さらには高熱、痲疹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%)、そう痒症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9,995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%)及びそう痒症(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に行い、異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

1) 過敏性反応(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
精神神経系		頭痛		失神(後遺症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に注意すること。
・神経走行部位を避けること。
・注射針を刺したとき、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。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

(1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。(2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。(3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。(4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し(25度以下)、72時間以上放置してはならない。

2. 接種時

(ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ) 使用前に十分に振り混ぜること。針を時計回りにシリンジに完全に差し込み、用法・用量に従い全量を投与すること。
(ガーダシル®水性懸濁筋注) 一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

【包装】

ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ) シリンジ0.5mL:1本
[ガーダシル®水性懸濁筋注] バイアル0.5mL:1本

貯法: 避光、2~8°C、凍結を避けること(「取扱い上の注意」の項参照)

有効期間: 充てん日から3年 最終有効年月日: 外箱に表示

その他の詳細については、添付文書をご参照ください。

接種不適当者を含む接種上の注意の改訂には十分ご留意ください。

MSDカスタマーサポートセンター
医療関係者の方 0120-024-961
受付時間: 月~金 9:00-18:00 (祝日・当社休日を除く)



製造販売元 [資料請求先]

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
http://www.msd.co.jp/



子宮頸がんの前がん病変に対する優れた予防効果



幅広いHPV疾患の予防



長期にわたる予防効果の持続



安全性



世界120以上の国と地域で承認
(2011年6月現在)

 **ガーダシル®**は、

子宮頸がんをはじめ、

外陰上皮内腫瘍や膣上皮内腫瘍、尖圭コンジローマなど

HPV疾患を幅広く予防する、

世界で使用されている唯一の4価HPVワクチンです。



製造販売元【資料請求先】
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
<http://www.msd.co.jp/>
【MSDカスタマーサポートセンター】
医療関係者の方 0120-024-961
受付時間：月～金 9:00-18:00（祝日・当社休日を除く）