

承認番号	30200AMX00746000
薬価収載	適用外
販売開始	2021年2月
国際誕生	2014年12月

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

ウイルスワクチン類

※※

シルガード®9 水性懸濁筋注シリンジ

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避ける
 こと（「取扱い上の注意」の
 項参照）

SILGARD®9 Aqueous Suspension for Intramuscular Injection Syringes

生物学的製剤基準



有効期間：充てん日から3年
 最終有効年月日：外箱に表示

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）

【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ことが明らかな者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、「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* CANADE 3C-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。

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	30 μ g
	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	40 μ g
	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	60 μ g
	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	40 μ g
	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	20 μ g
	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	20 μ g
	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	20 μ g
	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	20 μ g
	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	20 μ g
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）	500 μ g
	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）	50 μ g
	ホウ砂（緩衝剤）	35 μ g

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、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（扁平上皮細胞癌及び腺癌）及びその前駆病変（子宮頸部上皮内腫瘍（CIN）1、2及び3並びに上皮内腺癌（AIS））
- ・外陰上皮内腫瘍（VIN）1、2及び3並びに膣上皮内腫瘍（VaIN）1、2及び3
- ・尖圭コンジローマ

< 効能・効果に関連する接種上の注意 >

- (1) HPV6、11、16、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。
- (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. 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、能動免疫の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)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

(7)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)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。

(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 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

国際共同試験（001 試験、16～26 歳女性、ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ（以下、ガーダシル）対照）承認時

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（81.9%）、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。

国内試験（008 試験、9～15 歳女性）承認時

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。

(1)重大な副反応[†]

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）：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)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。

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。

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

(2)その他の副反応

	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、腫脹、紅斑	そう痒感、出血、熱感、腫瘍、知覚消失		内出血、血腫、硬結
精神神経系		頭痛、感覚鈍麻		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			四指痛	関節痛、筋肉痛
消化器		悪心	腹痛、下痢	嘔吐
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎、インフルエンザ
呼吸器、胸郭及び縦隔障害				口腔咽頭痛

[‡]国際共同試験、外国臨床試験、本剤又はガーダシルの自発報告で認められた副反応

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が望ましい。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(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

(1) 接種時:

- 1) 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) 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。
- 3) 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。
- 4) 注射針は被接種者毎に取り換えること。
- 5) 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。
- 6) 「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。

(2) 接種部位:

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋とし、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。
- 2) 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。
- 3) 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あるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、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。

【臨床成績】

(有効性)

(HPV31、33、45、52及び58型関連の有効性)

国際共同試験成績 (001 試験) ¹⁾

16~26歳の女性14,204例(本剤群:7,099例、ガーダシル群:7,105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、本剤の有効性を評価した。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。なお、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。

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。

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(観察人年:376.6)、ガーダシル群で2例(観察人年: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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
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 ^{注)} 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 / 本剤群の観察人年) / (ガーダシル群のイベント発生例数 / ガーダシル群の観察人年)) × 100 (%)

^{注)} VIN2/3の発生はなかった。

(HPV6、11、16及び18型関連の有効性)

国際共同試験成績 (001 試験) ¹⁾

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。

また、Per Protocol Immunogenicity解析対象集団(「免疫原性」の項参照)において、本剤3回目接種1ヵ月後のHPV6、11、16及び18型の各抗体価の幾何平均(GMT)はガーダシルに対して非劣性であった(表3)。日本人集団においても同様の結果であった(表3)。

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	発症例数	観察人年	発生率	被験者数	発症例数	観察人年	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。

表3 各HPV型(HPV6/11/16/18型)のGMTの比較(Month 7) *

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)}
	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)

*本解析はPPI集団で行われた。

^{注)}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

〈長期有効性試験〉

2つの延長試験を実施中であり、9～15歳の女性（002試験、753名）では、PPE集団において、3回接種後6.4年（中央値5.9年）までワクチンに含まれるHPV型に関連するCIN2/3及び尖圭コンジローマの発生は認められなかった。16～26歳の女性（001試験、1,782名）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。

〈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

001試験、002試験及び008試験の免疫原性の解析は、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001試験及び002試験に組み入れられた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（Per-Protocol Immunogenicity (PPI)）集団を対象として行われた。006試験の免疫原性の解析は、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が陰性状態であることを問わない以外は、PPI集団と同じ基準の集団を対象として行った。

国際共同試験成績（001試験）¹⁾

本剤の免疫原性に関し、16～26歳の女性（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GMTは全集団と日本人集団と同程度であった（表4）。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4 各HPV型のGMT（001試験）*

	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, 3206.9)	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)

*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

国内試験成績（008試験）²⁾

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（008試験）、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^{注3)}はすべての型で100%であった。

外国試験成績（002試験）³⁾

9～15歳の女性（646例）及び16～26歳の女性（468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型の抗体陽転率^{注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。

外国試験成績（006試験）⁴⁾

過去にガーダシルを接種した12～26歳の女性（921例）を対象として本剤の免疫原性を評価した。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。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^{注4)}は98.3%～100%の範囲であった。

注4) 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。

免疫反応の持続性^{1),2),3),5)}

本剤の接種スケジュール完了後の免疫反応の持続性は、安全性、免疫原性、有用性について少なくとも10年間にわたり追跡される集団において検討されている。

9～15歳の女性（002試験）では、少なくとも5年の抗体反応の持続性が示された。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^{注4)}は90～99%の範囲であった。

16～26歳の女性（001試験）では、少なくとも5年の抗体反応の持続性が示された。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^{注4)}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）。

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。

9～15歳の日本人女性（008試験）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。

妊娠に対する影響

妊娠中の婦人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關係にかかわらず、一般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と考える根拠はない。

【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、その効果を發揮すると考えられる。

【取扱い上の注意】

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、使用しないこと。

【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。

【包装】

シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ：0.5mL × 1本

【主要文献】

- 1) 国際共同試験 [V503-001試験]（社内資料）
- 2) Iwata S et al. Jpn J Infect Dis. 2017; 70 (4) : 368-373
- 3) Van Damme P et al. Pediatrics. 2015; 136 (1) : e28-39
- 4) Garland SM et al. Vaccine. 2015; 33 (48) : 6855-6864
- 5) Guevara A et al. Vaccine. 2017; 35 (37) : 5050-5057

【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

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

7007072802

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)

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。

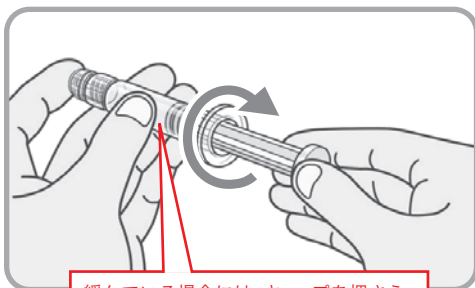
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

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。
- 針長は筋肉内注射に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、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。

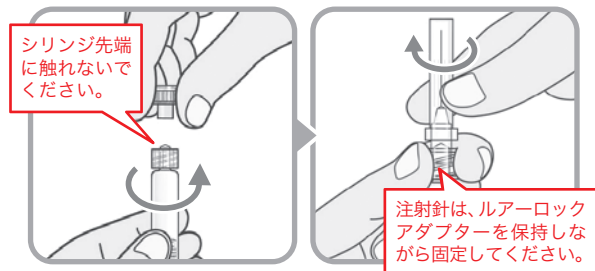
- 異常な混濁、着色、異物の混入などが認められた場合は使用しないでください。

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。

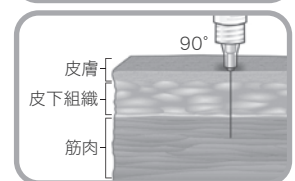
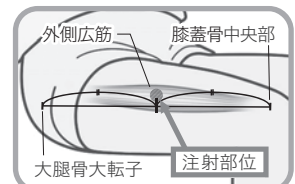
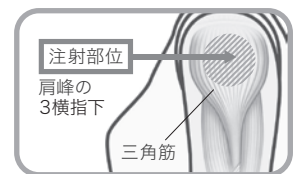
※ルアーロックアダプターを保持せず注射針を回転させた場合、ルアーロックアダプターが注射針と共に回転し、しっかり固定できないおそれがあります。

※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。



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。