

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

ガーダシル[®] (平成23年7月1日承認)

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

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

【用法・用量】

9歳以上の女性に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。

通常、2回目は初回接種の2ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

ガーダシル添付文書より抜粋

HPVワクチンの供給見込み等について

年間供給見込み



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

子宮頸がん予防ワクチン
供給量合計: 約850万本(予定)

海外での使用状況

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

接種緊急促進事業の対象とすることについて

平成22年10月6日予防接種部会意見書(抜粋)

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

特に、

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

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

③ これらのワクチンの有効性・安全性は高い

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

同意見書等を踏まえ、

「子宮頸がん等ワクチン
接種緊急促進事業」を実施

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

○すでに、海外において広く使用されている。

方針案

事業実施の経緯および上記を踏まえ、

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

を前提として

「ガーダシル®」を接種緊急促進事業の対象としてはどうか。

尖圭コンジローマについて

ヒトパピローマウイルス感染症

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

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

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

尖圭コンジローマについて

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

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

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

20XX年XX月作成

日本標準商品分類番号
876313

劇薬

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ

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）

承認番号	未定
薬価収載	適用外
販売開始	未定
国際誕生	2006年6月

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること
（「取扱上の注意」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かな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス（HPV）6、11、16及び18型L1たん白質ウイルス様粒子（VLP）からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母（*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895）を培養して製造され、自己集合によりVLPを構築する。各型のVLPは精製後、アルミニウムを含有するアジュバント（アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩）に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分（D-ガラクトース及びカザミノ酸）を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩（アルミニウムとして）	225µg
	塩化ナトリウム（安定剤）	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物（緩衝剤）	1.05mg
	ポリソルベート80（安定剤）	50µg
	ホウ砂（緩衝剤）	35µg

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約2

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防

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

＜効能・効果に関連する接種上の注意＞

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

【用法・用量】

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

＜用法・用量に関連する接種上の注意＞

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

【接種上の注意】

1. 接種要注者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。〕
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照]

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 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
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい

筋・骨格系		四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛
消化器		下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液			リンパ節症
感染症			蜂巣炎
臨床検査		白血球数増加	

¹自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

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。0.5 mLを投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・ 神経走行部位を避けること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験（国内試験成績）¹⁾

18～26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験（027試験）を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画

書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（国内試験成績）¹⁾

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患（子宮頸部、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腫瘍及び尖圭コンジローマ）の発生率低下に本剤は有効であった（表1）。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果¹⁾（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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (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)
HPV 16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (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 (FUTUREⅢ) の24～45歳の女性において有効性を評価した。各試験のフォローアップ期間の中央値は FUTURE I、FUTURE II 及び FUTUREⅢにおいて、それぞれ3.0、3.0及び4.0年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後（7ヵ月時）にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果（外国試験成績）^{2) ~4)}

16～24歳の女性を対象とした FUTURE I 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、

非浸潤子宮頸癌 (CIN 3及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表2)

16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験の主要評価項目である HPV 16及び18型に関連した CIN 2/3及び AIS の発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に対しても、本剤は有効であった。(表3)

24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表4)

表2 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^(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							
CIN 1/2/3又は AIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^(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	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又は AIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							

CIN 1/2/3又は AIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマに対する予防効果^(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、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、陰癌又は尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)
尖圭コンジローマ	1600	0	5284.0	1599	7	5267.3	100.0 (30.8, 100.0)

注4) 表1脚注参照

〈免疫原性〉

抗体価と長期間にわたる本剤含有 HPV 型に関連する感染、病変及び疾患の予防効果との相関性については現時点では明確ではない。

免疫応答

18～26歳の女性における免疫原性 (国内試験成績)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 HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

免疫応答

9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該 HPV 型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該 HPV 型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。

9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMT は接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴う GMT の低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング

（外国試験成績）

10～15歳及び16～23歳の女性における HPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までの HPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性の GMT は16～23歳の女性の GMT を明らかに上回った。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、HPV 18型の抗体陽転率の減少は HPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

妊娠に対する影響

(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の HPV6、11、16及び18型に対する免疫応答は、通常の0、2及び6ヵ月時の接種を受けた女性と同様であった。

(2) 妊娠中の婦人を対象に、対照群を設けて適切に実施された試験はない。しかし、外国の第Ⅲ相臨床試験において、少なくとも1回の妊娠を報告した婦人は3,819人（本剤接種群1,894人、プラセボ接種群1,925人）であった。妊娠の転帰が判明している婦人（人工妊娠中絶を除く）のうち、自然流産、後期胎児死亡又は先天異常であった妊娠の割合は、本剤接種群では22.6%（446/1,973件）、プラセボ接種群では23.1%（460/1,994件）であった。

さらに、推定受胎日が本剤又はプラセボ接種の30日以内と30日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

【薬効薬理】

本剤はヒトパピローマウイルスの L1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。この VLP は野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来の DNA を含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質は HPV に関連した疾病の原因にはならない。HPV はヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLP ワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

- (1) 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。
- (2) 使用前には必ず、異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認すること。本剤は振り混ぜた

後、白濁した液剤である。異物や着色が認められた場合には、破棄すること。

- (3) 冷蔵庫から取り出し室温になってから使用すること。
- (4) 冷蔵庫から取り出した後は速やかに使用すること。冷蔵庫から取り出し（25度以下）、72時間以上放置してはならない。

2. 接種時

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

【包 装】

シリンジ0.5mL：1本

【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013試験]（社内資料）
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験[015試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験[019試験]（社内資料）
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 6) Block SL et al.: *Pediatrics*, 118(5): 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al.: *J Infect Dis*, 196(8): 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al.: *Vaccine*, 25: 4931, 2007

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

ガーダシル® 水性懸濁筋注シリンジの 使用方法

本剤は筋注用です

ガーダシル 水性懸濁筋注シリンジ
組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様
粒子ワクチン(酵母由来)



1 冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

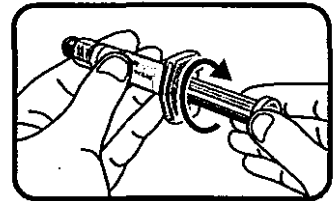
- 誤って凍結させたものは品質が変化しているおそれがあるので使用しないでください。
- ワクチン名、製造番号、最終有効年月日を確認してください。
- 最終有効年月日が過ぎたものは使用しないでください。

2 予防接種(筋注用)の注射針を用意します。

- 注射針は添付されていません。
- ガーダシル®の接種は、23~25Gの注射針が推奨されます。これより細かい針は懸濁液が通らない可能性があるためお勧めできません。
- 被接種者の年齢や体型を考慮し、注射針は筋肉内に十分達する長さのものを選んでください。

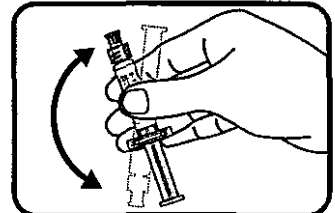
3 包装箱からシリンジを取り出し、 プランジャー(押子)が緩んでいないか確認します。

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



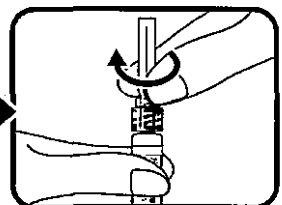
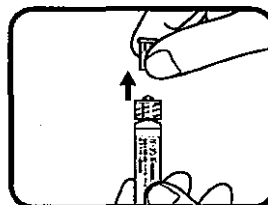
4 異常がないかを確認してから、 振り混ぜて均一にします。

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



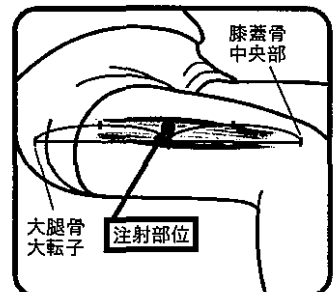
5 用意した注射針を時計回りに差し込み、 しっかり固定します。

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



6 注射針キャップを外し、全量を筋肉内注射します。

- シリンジ内の気泡を除去する場合には、注射液を減じないように注意してください。
- 皮膚面に垂直に針を刺し、上腕三角筋または大腿四頭筋に筋肉内注射してください。
- 三角筋または四頭筋に針が十分達するように刺入してください。
- 静脈内または皮下には接種しないでください。



7 使い終わったら、医療廃棄物として適切に廃棄します。

- シリンジおよび注射針は、医療廃棄物扱いです。

20XX年XX月作成

劇薬

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

ウイルスワクチン類
ガーダシル®水性懸濁筋注

GARDASIL® Aqueous Suspension for
Intramuscular Injection

生物学的製剤基準

組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子
ワクチン（酵母由来）

日本標準商品分類番号
876313

承認番号	未定
薬価収載	適用外
販売開始	未定
国際誕生	2006年6月

貯法：遮光、2～8℃、凍結を避けること

（「取扱い上の注意」の項参照）

有効期間：充てん日から3年

最終有効年月日：外箱に表示

【接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）】

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤は、高度に精製した4価の組換えヒトパピローマウイルス(HPV)6、11、16及び18型L1たん白質ウイルス様粒子(VLP)からなる無菌の懸濁液である。L1たん白質は遺伝子組換え技術から得られた酵母(*Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5、菌株1895)を培養して製造され、自己集合によりVLPを構築する。各型のVLPは精製後、アルミニウムを含有するアジュバント(アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩)に吸着させ、緩衝液と混合、製剤化して本剤とする。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(D-ガラクトース及びガザミノ酸)を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	40µg
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(アルミニウムとして)	225µg
	塩化ナトリウム(安定剤)	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物(緩衝剤)	1.05mg
	ポリソルベート80(安定剤)	50µg
	ホウ砂(緩衝剤)	35µg

3. 性状

振り混ぜるとき、均等に白濁する。

pH：5.7～6.7

浸透圧比(生理食塩液に対する比)：約2

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する

以下の疾患の予防

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

<効能・効果に関連する接種上の注意>

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

【用法・用量】

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

<用法・用量に関連する接種上の注意>

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

【接種上の注意】

1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判定を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応及び有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
(1) 血小板減少症や凝固障害を有する者〔本剤接種後に

血があらわれるおそれがある。]

- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後 2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者〔免疫抑制療法、遺伝的欠損、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染あるいは他の要因のいずれかによる免疫応答障害を有する被接種者は、能動免疫に対する抗体産生反応が低下することがある（「相互作用」の項参照）。また、HIV 感染患者に対する本剤の安全性、免疫原性及び有効性は十分に評価されていない。〕
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」に準拠して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種部位を清潔に保つよう指導すること。また、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合は、速やかに医師へ連絡するよう指導すること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。〔「副反応」の項参照〕
- (5) 本剤と他の HPV ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。

3. 相互作用

〔併用注意〕（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤 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 ¹⁾
全身症状		発熱		無力症、悪寒、疲労、倦怠感
局所症状（注射部位）	疼痛、紅斑、腫脹	そう痒感、出血、不快感	硬結	血腫
精神神経系		頭痛		失神（強直間代運動を伴うことがある）、浮動性めまい
筋・骨格系			四肢痛、筋骨格硬直	関節痛、筋肉痛

消化器			下痢、腹痛	嘔吐、悪心
血液				リンパ節症
感染症				蜂巣炎
臨床検査			白血球数増加	

¹自発報告及び外国臨床試験でのみ認められた副反応

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。0.5 mL を投与すること。
- 3) 使用前に十分に振り混ぜること。懸濁状態を維持するため、振り混ぜた後、速やかに投与すること。

(2) 接種部位：

- 1) 接種部位は、通常、上腕三角筋又は大腿四頭筋とし、アルコールで消毒した後、接種する。
- 2) 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。
 - ・ 神経走行部位を避けること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

【臨床成績】

〈有効性〉

臨床試験 (国内試験成績) ¹⁾

18~26歳の女性1,021例を対象としたプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (027試験) を行い、本剤の有効性を評価した。本試験のフォローアップ期間の中央値は2.5年であった。

HPV 6、11、16及び18型に対する有効性の主要評価については、1年以内に本剤接種を3回とも受け、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後 (7ヵ月時) にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、

Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果 (国内試験成績) ¹⁾

主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染又は生殖器疾患 (子宮頸部、膣又は外陰の上皮内腫瘍又はこれらに関連した癌、上皮内腫瘍及び尖圭コンジローマ) の発生率低下に本剤は有効であった (表1)。

表1 各 HPV 型に関連した持続感染又は生殖器疾患に対する予防効果^{注1)} (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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	419	3	776.4	422	24	769.1	87.6 (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)
HPV 16及び18型関連							
持続感染又は生殖器疾患	415	1	771.9	417	18	763.8	94.5 (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、治験実施計画書から重大な逸脱がなく、また該当する各 HPV 型に対して、初回接種前から3回目接種の1ヵ月後 (7ヵ月時) にわたり、未感染の状態を維持した被験者を対象として、Per-Protocol Efficacy (PPE) 解析が行われた。有効性の評価は7ヵ月時の来院の後から実施された。

予防効果 (外国試験成績) ^{2) ~4)}

16~24歳の女性を対象とした FUTURE I 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、膣癌又は尖圭コンジローマの発生率低下に、本剤は有効であった。(表2)

16～26歳の女性を対象とした FUTURE II 試験の主要評価項目である HPV 16及び18型に関連した CIN 2/3及び AIS の発生率低下に、本剤は有効であった。また、HPV 6、11、16及び18型に関連した CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3 及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、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)

24～45歳の女性を対象とした FUTURE III 試験の主要評価項目である HPV 6、11、16及び18型に関連した持続感染、CIN 1/2、非浸潤子宮頸癌 (CIN 3及び AIS) 並びに、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、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2 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又は AIS	2241	0	6575.4	2258	77	6548.4	100.0 (95.1, 100.0)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	74	6776.5	100.0 (94.9, 100.0)
CIN 1	2241	0	6575.4	2258	57	6553.8	100.0 (93.3, 100.0)
CIN 2/3	2241	0	6575.4	2258	39	6574.6	100.0 (90.1, 100.0)
VIN 1	2261	0	6820.4	2279	4	6862.7	100.0 (-52.4, 100.0)
VIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	7	6859.5	100.0 (30.2, 100.0)
VaIN 1	2261	0	6820.4	2279	8	6859.4	100.0 (41.1, 100.0)
VaIN 2/3	2261	0	6820.4	2279	6	6863.8	100.0 (14.5, 100.0)
尖圭コンジローマ	2261	0	6820.4	2279	58	6798.9	100.0 (93.5, 100.0)

注2) 表1脚注参照

表3 各 HPV 型に関連した CIN 1/2/3、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 16及び18型関連							
CIN 2/3又は AIS	5306	2	15657.3	5262	63	15479.3	96.9 (88.2, 99.6)
HPV 6、11、16及び18型関連							
CIN 1/2/3又は AIS	5388	9	15881.1	5374	145	15744.0	93.8 (88.0, 97.2)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	150	16026.1	98.7 (95.2, 99.8)

ローマ							
CIN 1	5388	7	15881.3	5374	111	15752.5	93.7 (86.7, 97.5)
CIN 2/3	5388	2	15888.4	5374	70	15783.1	97.2 (89.4, 99.7)
VIN 1	5404	0	16222.5	5390	12	16178.4	100.0 (64.1, 100.0)
VIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	6	16187.4	100.0 (15.3, 100.0)
VaIN 1	5404	0	16222.5	5390	4	16190.4	100.0 (-51.2, 100.0)
VaIN 2/3	5404	0	16222.5	5390	4	16189.8	100.0 (-51.2, 100.0)
尖圭コンジローマ	5404	2	16219.2	5390	132	16050.5	98.5 (94.5, 99.8)

注3) 表1脚注参照

表4 各 HPV 型に関連した持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍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	発症例数	観察人年	被験者数	発症例数	観察人年	
HPV 6、11、16及び18型関連							
持続感染、CIN 1/2/3、AIS、VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍又は尖圭コンジローマ	1601	10	5273.7	1599	86	5136.5	88.7 (78.1, 94.8)
CIN 1/2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	17	5050.5	94.1 (62.5, 99.9)
CIN 2/3又は AIS	1581	1	5049.9	1584	6	5056.9	83.3 (-37.6, 99.6)
持続感染	1581	9	5021.0	1586	85	4938.3	89.6 (79.3, 95.4)
VIN 1/2/3、VaIN 1/2/3、外陰癌、腫瘍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) ²⁾

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HPV 18型では低下したが、HPV 18型による感染及び関連疾患に対しても予防効果を示した。

免疫応答

9～45歳の女性における免疫原性（外国試験成績）

9～45歳の女性23,951例（本剤接種群12,634例、プラセボ接種群11,317例）のうち3回目接種の1ヵ月後まで当該HPV型に未感染の状態を維持した被験者を対象として、免疫原性を評価した。ただし、9～15歳は接種開始時に当該HPV型血清抗体陰性であった被験者を対象とした。

9～45歳の女性における3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率は、96.4～99.9%であった。GMTは接種年齢とともに漸減した。これは予測の範囲内であり、通常、ワクチンに対する免疫応答は接種年齢とともに漸減する。年齢に伴うGMTの低下に関わらず、本剤は予防効果を維持した。

成人女性に対する効果の思春期女性へのブリッジング

（外国試験成績）

10～15歳及び16～23歳の女性におけるHPV 6、11、16及び18型の免疫原性を比較する試験を実施した。3回目接種の1ヵ月後までのHPV 6、11、16及び18型の抗体陽転率はいずれにおいても99.1～100%であった。10～15歳の女性のGMTは16～23歳の女性のGMTを明らかに上回った。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、HPV 18型の抗体陽転率の減少はHPV 6、11及び16型の抗体陽転率の減少より大きかったが、本剤の有効性は高かった。

妊娠に対する影響

(1) 外国の臨床試験において、3回接種の完了前に妊娠が判明した場合は、出産後まで残りの接種を延期した。このような非標準的（所定の用法・用量に準拠しない）投与でも、3回投与後の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日を超えた場合に分けて妊娠を評価するため、サブ解析を実施した。推定受胎日が接種後30日以内の妊娠では、本剤接種群において5例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では1例であった。一方、推定受胎日が接種より30日を超えた妊娠では、本剤接種群において40例の先天異常が認められたのに対し、プラセボ接種群では33例に認められた。観察された先天異常の種類は、接種と妊娠の時間的關係にかかわらず、16～45歳までの女性に一般的に認められるものと一致した。

以上より、本剤が受胎能、妊娠及び出生の転帰に有害な影響を及ぼす根拠はない。

【薬効薬理】

本剤はヒトパピローマウイルスのL1たん白質からなるウイルス様粒子（VLP）を含有する。このVLPは野生型ウイルス粒子に類似したたん白質であるが、ウイルス由来のDNAを含まないため、細胞への感染能及び増殖能はない。このたん白質はHPVに関連した疾病の原因にはならない。HPVはヒトにのみ感染するが、ヒト以外の動物のパピローマウイルスを用いた試験により、VLPワクチンは液性免疫を惹起することにより、その効果を発揮すると考えられる。

【取扱い上の注意】

1. 接種前

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

2. 接種時

- 一度針を刺したものは、速やかに使用すること。

【包装】

バイアル0.5mL：1本

【主要文献】

- 1) 国内第Ⅱ相臨床試験[027試験]（社内資料）
- 2) 海外第Ⅲ相臨床試験[013試験]（社内資料）
- 3) 海外第Ⅲ相臨床試験[015試験]（社内資料）
- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験[019試験]（社内資料）
- 5) 国内第Ⅱ相臨床試験[028試験]（社内資料）
- 6) Block SL et al.: Pediatrics, 118(5): 2135, 2006
- 7) Giuliano AR et al.: J Infect Dis, 196(8): 1153, 2007
- 8) Olsson SE et al.: Vaccine, 25: 4931, 2007

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル0120-024-961

<受付時間>9:00～18:00（土日祝日・当社休日を除く）

製造販売元

MSD株式会社

東京都千代田区九段北1-13-12

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: 「取扱い上の注意」の項参照

承認番号	22100AMX02268
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	2009年12月
国際誕生	2007年5月

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

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

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

【製法の概要及び組成・性状】

1. 製法の概要

本剤はHPV-16型及び18型の組換えL1カプシドたん白質抗原を含有する。L1たん白質は、型別に組換えパピロー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パピロー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'-モノホスホリルリビッドA(MPL)と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各HPV型の吸着VLPをAS04アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カゼイノ酸)を使用している。

2. 組成

本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。

	成分	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリビッドA	50µg
	水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)	500µg
	塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、pH調節剤	

3. 性状

本品は振り混ぜるとき白濁し、放置するとき白色の沈殿物と無色の上澄液に分離する。

pH: 6.0~7.0

浸透圧比(生理食塩液に対する比): 約1.0

【効能・効果】

ヒトパピローマウイルス(HPV)16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮細胞癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2及び3)の予防

効能・効果に関連する接種上の注意

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

【用法・用量】

10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。

用法・用量に関連する接種上の注意

他のワクチン製剤との接種間隔:

生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。

【接種上の注意】

- 1. 接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)**
被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者[本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。]
- (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
- (4) 過去に痙攣の既往のある者
- (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照]

※※ **2. 重要な基本的注意**

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

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

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

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

※※※ 4. 副反応

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

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

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

(1) 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注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			
精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 ^{注3)}
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		リンパ節症

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

注2) 血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下又は悪寒等の症状が発現する。

注3) 失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. 高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。[妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]
 (2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳婦には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。[ラットにおいて、抗HPV-16抗体あるいは抗HPV-18抗体が乳汁中に移行することが報告されている。]

7. 小児等への接種

10歳未満の小児に対する有効性及び安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 接種時の注意

- (1) 接種経路
本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
 (2) 接種時
本剤を他の薬剤と混合した場合の影響は検討していないので、他の薬剤とは混合しないこと。
 (3) 接種部位
接種部位はアルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種することは避けること。

【臨床成績】

※※※ 1. 予防効果

<国内臨床成績>

- (1) 20~25歳の女性1040例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-032試験)において、有効性を対照(不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18の持続感染(6ヵ月定義)は統計学的に有意な有効性(VE^{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。

<海外臨床成績>

- (1) 15~25歳の女性18665例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008試験)において、有効性を対照(HAV: 不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。最終解析の主要評価項目解析でHPV-16又はHPV-18に起因するCIN2+(CINグレード2以上)は、本剤群で4例に対して対照群は56例(VE=92.9%(96.1%CI: 79.9%, 98.3%, p<0.0001, 両側Fisher直接確率検定))、追加補足解析でCIN3+(CINグレード3以上)は本剤群で2例に対して対照群で10例(VE=80.0%(96.1%CI: 0.3%, 98.1%, p=0.0221, 両側Fisher直接確率検定))であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性HPVが病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、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。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出されたHPVの型及びPCR検査で検出されたHPVの型を検討し、HPV-16/18以外が病変形成に深く関与していると考えられるCIN2+の6例(本剤群3例、対照群3例)、CIN3+の4例(本剤群2例、対照群2例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3に示した。²⁾

表-2 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^{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(%) (96.1%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
CIN2+	7344	1	7312	53	98.1 (88.4, 100)
CIN3+	7344	0	7312	8	100 (36.4, 100)

注1) ワクチンを3回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1回目ワクチン接種時(0ヵ月目)に血清抗体陰性、かつ0ヵ月目及び6ヵ月目にHPV DNAが陰性の被験者集団について解析した。

表-3 持続感染^{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(%) (96.1%CI)
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	
持続感染(6ヵ月定義)	7177	29	7122	488	94.3 (91.5, 96.3)
持続感染(12ヵ月定義)	7035	20	6984	227	91.4 (86.1, 95.0)

注1) 持続感染の6ヵ月定義は最低5ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性、12ヵ月定義は最低10ヵ月間に少なくとも2検体で同型のHPVが陽性と定義

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

表-4 癌原性HPVに起因する持続感染及び組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)^{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(%) (96.1%CI)	本剤 発生例数	対照 発生例数	有効性(%) (96.1%CI)
HPV-16に近縁の型						
HPV-31	45	199	77.5 (68.3, 84.4)	2	25	92.0 (66.0, 99.2)
HPV-33	55	100	45.1 (21.7, 61.9)	12	25	51.9 (-2.9, 78.9)
HPV-35	55	43	-28.4 (-100.3, 17.2)	1	6	83.3 (-49.1, 99.7)
HPV-52	293	315	7.4 (-9.9, 22.0)	12	14	14.3 (-108.1, 65.4)
HPV-58	111	101	-10.3 (-48.0, 17.7)	6	17	64.5 (1.5, 89.2)
HPV-18に近縁の型						
HPV-39	147	149	1.0 (-26.7, 22.7)	3	10	69.8 (-24.2, 95.2)
HPV-45	19	79	76.1 (59.1, 86.7)	0	4	100 ^{注2)} (-67.8, 100)
HPV-59	56	59	4.8 (-42.4, 36.4)	1	4	74.9 (-178.6, 99.6)
HPV-68	138	134	-3.1 (-33.4, 20.3)	5	11	54.4 (-49.8, 88.4)
その他のHPV型						
HPV-51	304	354	14.5 (-0.8, 27.4)	10	27	62.9 (18.0, 84.7)
HPV-56	182	174	-5.0 (-31.5, 16.1)	4	10	59.9 (-47.1, 91.5)
HPV-66	168	178	5.7 (-18.4, 24.9)	4	10	60.0 (-46.7, 91.6)

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

注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。

(2) 15~25歳の女性1113例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-001試験)において、有効性をプラセボと比較した。また、HPV-001試験で3回のワクチン接種を完了した776例を継続して追跡調査試験(HPV-007試験)に登録し、本剤の長期有効性を評価した。HPV-001及びHPV-007試験を併合解析した組織病変に対する有効性を表-5に示した。現在までに1回目接種後、最長6.4年間(平均追跡期間5.9年)までの予防効果が持続することが確認されている。⁹⁾

表-5 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>

- HPV-032試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後の幾何平均抗体価(GMT)は、抗HPV-16抗体が7975.9 EL.U/mL(95%CI: 7313.0-8698.8)及び抗HPV-18抗体が4080.9 EL.U/mL(95%CI: 3740.4-4452.4)であった。
- 10~15歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-046試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が19513.8 EL.U/mL(95%CI: 16837.7-22615.3)及び抗HPV-18抗体が8998.4 EL.U/mL(95%CI: 7746.7-10452.2)であり、GMTは20~25歳の日本人女性(HPV-032試験)の2倍以上を示した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>

- HPV-008試験において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者の3回目接種1ヵ月後のGMTは、抗HPV-16抗体が9341.5 EL.U/mL(95%CI: 8760.4-9961.1)及び抗HPV-18抗体が4769.6 EL.U/mL(95%CI: 4491.2-5065.3)であった。
- 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8.4年(101ヵ月)まで維持された。また、HPV-16及びHPV-18のいずれも、GMTは自然感染による抗体価の10倍以上であった。
- 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%^{9),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たん白質で構成されるウイルス様粒子(VLP)を精製した非感染性の組換えワクチンである。本剤投与によりL1 VLPに対する液性免疫及び細胞性免疫を惹起され有効性を示すことが、動物モデルを用いた試験より示唆されている。

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

【取扱い上の注意】

※※ 1. 接種前

- (1) 室温に戻してから注射針を取り付けること。
- (2) 注射針を装着する際には過度に締め込まないこと。
- (3) 保存中において、無色澄明な液に白色の細かな沈殿物が認められる場合がある。これは、品質の変化によるものではないので、使用に差し支えないが、誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

2. 接種時

- (1) 接種時において、振り混ぜの前後で異物の混入、その他異常を認めたものは使用せず、廃棄すること。
- (2) 使用前によく振り混ぜること。
- (3) 接種後、残液がある場合でも残液はすみやかに処分すること。

【包装】

シリンジ0.5mL：1本

[25ゲージの注射針が同梱されている。]

※※ 主要文献

- 1) Konno, R., et al. : Int J Gynecol Cancer, **20**, 847-855 (2010)
- 2) Paavonen, J., et al. : Lancet, **374**, 301-314 (2009)
- 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, **374**, 1975-1985 (2009)
- 4) 神谷齊ほか：小児科臨床, **62**, 2451-2460 (2009)
- 5) Smith, J. S., et al. : Int J Cancer, **121**, 621-632 (2007)
- 6) Muñoz, N., et al. : Int J Cancer, **111**, 278-285 (2004)

【資料請求先】

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒151-8566 東京都渋谷区千駄ヶ谷4-6-15

カスタマー・ケア・センター

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

FAX：0120-561-047(24時間受付)



製造販売元(輸入)

グラクソ・スミスクライン株式会社

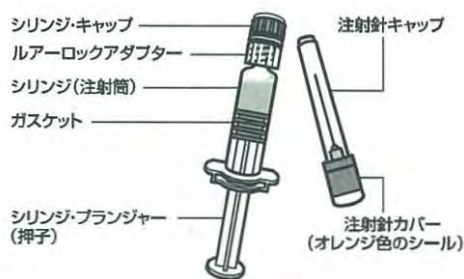
東京都渋谷区千駄ヶ谷 4-6-15

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

®登録商標

サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です



室温に戻してから注射針を取り付けてください。

1 シリンジ(注射筒)を取り出し、プランジャー(押し)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。



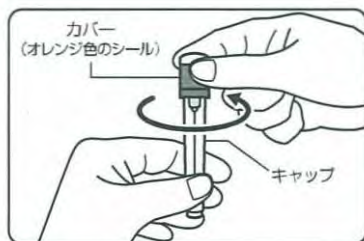
2 接種液を振り混ぜて均一にします。

- 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。

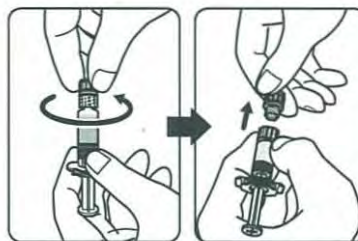
- 注射針キャップを持ち、オレンジ色のシール部分をねじりながら外します。



4 シリンジのキャップを外します。

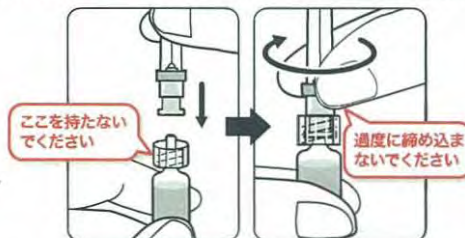
- シリンジ本体を持ち、最上部にあるキャップを時計と反対回りにねじって外します。

[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。
- [ルアーロックアダプターを持たないでください。]
- 注射針を装着する際には過度に締め込まないでください。



6 本剤を筋肉内接種します。

- 適正な接種を行うために三角筋部を完全に露出させてから接種してください。
- シリンジ内の空気を除去する際に薬液を減じるおそれがあるので、空気を除去しないことが望ましいですが、もし除去する場合には、薬液を減じないように注意してください。
- 本剤は肩峰先端から三横指下の三角筋中央に皮膚面に垂直に筋肉内接種します。静脈内接種または皮下接種しないでください。
- 三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。



※接種が終わったら、シリンジと注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進臨時特例交付金

< 平成22年度補正予算 >

趣旨

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

事業概要

■基金の助成範囲等

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

所要額

約1,085億円(国費)

本事業の接種の対象者について

本事業の接種の対象者は、以下のとおり。

子宮頸がん予防(HPV)ワクチン

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

※標準的な接種パターン

- ・ 中学1年生(13歳相当)の女子に3回接種

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

ヒブ(インフルエンザ菌b型)ワクチン

【接種対象者】・0～4歳の乳幼児

<接種回数>

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

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

小児用肺炎球菌ワクチン

【接種対象者】・0～4歳の乳幼児

<接種回数>

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

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

本事業の実施状況について

実施対象ワクチン別の事業実施予定市区町村数

(調査期間：平成22年12月14日～平成22年12月20日)

実施対象ワクチン		22～23年度に実施する 予定の市区町村数	
			割合
3ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン ヒブワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	1,745	99.7
	2ワクチン実施		
2ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン ヒブワクチン	2	0.1
	子宮頸がん予防ワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	0	0.0
	ヒブワクチン 小児用肺炎球菌ワクチン	1	0.1
1ワクチン実施	子宮頸がん予防ワクチン	2	0.1
	ヒブワクチン	0	0.0
	小児用肺炎球菌ワクチン	0	0.0
合計		1,750	100.0

(注1)調査実施時の市町村数は1750。

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

子宮頸がん予防ワクチンの接種差し控えについて

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

〔厚生労働省の対応の経緯〕

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

事務連絡
平成23年3月7日

各都道府県 衛生主管部（局） 御中

厚生労働省健康局結核感染症課
厚生労働省医薬食品局血液対策課

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

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

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

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

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

記

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

以上

健発0331第2号
薬食発0331第12号
平成23年3月31日

各都道府県知事 殿

厚生労働省健康局長

厚生労働省医薬食品局長

「子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の実施について」の一部改正について

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

なお、本通知については、速やかに管下市区町村に通知されたい。

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

ワクチン接種緊急促進事業実施要領

第 1 (略)

第 2 接種対象者

予防接種の対象者は、次に掲げるとおりとする。

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

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

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

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

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

以下省略

事務連絡

平成23年6月1日

各都道府県衛生主管部局御中

厚生労働省健康局結核感染症課
厚生労働省医薬食品局血液対策課

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

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

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

す。

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

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

記

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

以上

事 務 連 絡
平成23年6月30日

各都道府県衛生主管部局御中

厚生労働省健康局結核感染症課
厚生労働省医薬食品局血液対策課

子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業の円滑な実施について

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

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

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

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

記

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

以上

不活化ポリオワクチンの円滑な導入に向けた対応について

ワクチン評価に関する小委員会報告(平成23年3月11日)〈抄〉

〈B 現在、予防接種法の対象となっているワクチン〉

1 ポリオワクチン

(3)総合的な評価

OPVを使用していることによって生じるVAPPの発生を防ぐために、DPT-IPV 4種混合ワクチンを速やかに導入していく必要がある。

またOPVからIPVへ切り替えを行う際の具体的な運用について、検討する必要がある。
IPVの導入に際し一時的な混乱によって接種率が低下することなどがないよう、接種スケジュールの設定、その広報等について十分な準備をすることが必要である。



予防接種部会(平成23年5月26日) 方針の承認

- DPT-IPVの導入時に、DPTの接種を開始した者にもIPVを接種できるようにするなど、DPT-IPVの円滑な導入のため、単抗原IPVの導入も併せて進める。
- このために、DPT-IPVの導入から近い時期を目指して、単抗原IPVが国内で使用できるよう、開発を進める。

不活化ポリオワクチンの円滑な導入に関する検討会の設置について(案)

目的

- 早ければ平成24年度中にもジフテリア・百日せき・破傷風・不活化ポリオの4種混合ワクチン(DPT-IPV)が国内で導入される。また、これと近い時期を目指して、単抗原不活化ポリオワクチン(単抗原IPV)の開発も進められている。
- 今後、DPT-IPVおよび単抗原IPVの開発状況や承認後の供給体制等を見越しつつ、生ポリオワクチン(OPV)から不活化ポリオワクチンへの迅速かつ円滑な移行や導入時における公衆衛生上の課題に対応するため、専門家や接種現場の関係者等を交えて検討を行い、具体的な対応策等を示す。

主な検討内容

- 不活化ポリオワクチンへの迅速かつ円滑な移行に向けた対応
 - ・不活化ポリオワクチンの接種体制の構築、国民への周知
 - ・移行期におけるOPV、DPT-IPV、単抗原IPVの接種の対象 等
- 不活化ポリオワクチンの導入時における公衆衛生上の課題
 - ・様々なワクチンの接種対象者が混在することへの対応 等

メンバー

- ・ポリオ、予防接種に関する専門家
- ・医療機関の方
- ・市町村行政担当者
- ・患者の立場の方
- ・メディア関係者

2011年5月27日

サノフィパスツール株式会社 ポリオ(急性灰白髄炎)の不活化ワクチン開発を決定

サノフィパスツール株式会社(本社:東京都新宿区、代表取締役社長:フランク・ペロダン)は本日、ポリオ(急性灰白髄炎)の単抗原不活化ワクチン(Inactivated Polio Vaccine: 以下 IPV)の日本国内への導入に向け開発に入ることを決定しました。

日本国内では現在、ポリオに対しては経口生ワクチンが定期接種で使用されています。一方、不活化ワクチン(IPV)を望む声が強くなってきている実態があります。サノフィパスツール株式会社は、3種混合(ジフテリア、百日咳、破傷風)ワクチンにIPVを加えた4種混合ワクチンの共同開発に取り組んでいますが、IPV導入への要請に対応するため、急きょ本剤の開発に取りかかることにいたしました。

今回の開発にあたり、弊社代表取締役社長のフランク・ペロダンは「医療現場や乳児を持つたくさんの保護者がIPVを望んでいる状況にいち早く応えるため、厚生労働省の方針に賛同し、開発に入ることを大変喜ばしく思います。1日も早く日本の子どもたちに接種を始めることができるよう、全力を尽くします」と述べています。

親会社であるサノフィパスツール(本社:フランス)はIPV(製品名 IMOVAX Polio)を1982年に発売し、現在91カ国で承認を受け、これまで全世界に2億3000万本を供給しており、世界で標準的なワクチンとしての実績を確立しています。

以上

sanofi pasteur

The vaccines division of sanofi-aventis Group

sanofi aventis

Because health matters

平成22年度 プレパンデミックワクチンに係る研究

沈降インフルエンザワクチンH5N1新規株による免疫原性・交叉免疫性を含めた追加接種効果に関する研究
(主任研究者: 庵原俊昭 国立病院機構三重病院院長)

【研究の背景】

- プレパンデミックワクチンは、新型インフルエンザのパンデミック発生時に、迅速に医療従事者や社会機能維持者に接種することを目的とし、鳥インフルエンザウイルス(H5N1)を基にして未発生期に製造・備蓄される。
- 新型インフルエンザ対策行動計画では、「プレパンデミックワクチンの有効性・安全性に関する臨床研究等を実施」されている。
- 平成22年度は、これまでの研究成果(右記)を踏まえ、基礎免疫誘導効果、交叉免疫性、安全性等について更なる知見を得ることを目的として研究を実施。

(参考)平成20年度までの臨床研究の成果

安全性について

- 1000人に1人以上の確率で出現する副反応としては、重篤なものは認められないことを確認

有効性について

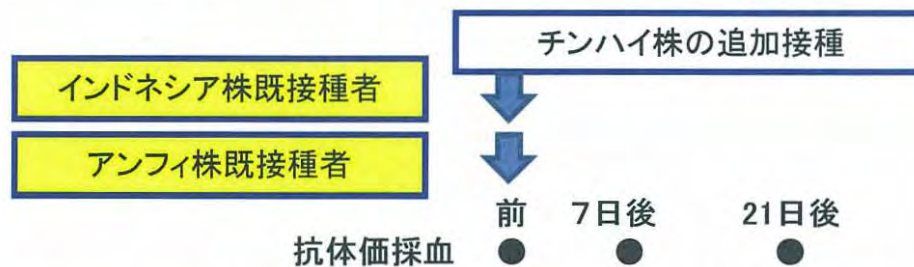
- ①ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株の初回接種(2回)による十分な抗体価の上昇を確認(基礎免疫誘導効果)
- ②ベトナム株既接種者に対するインドネシア株、アンフィ株の追加接種により、以下を確認
 - ✓追加接種による十分な抗体価の上昇(インドネシア株、アンフィ株の追加免疫効果)
 - ✓追加接種した株とは異なる株に対する十分な抗体価の上昇(ベトナム株既接種者における交叉免疫性)

【平成22年度研究の目的】

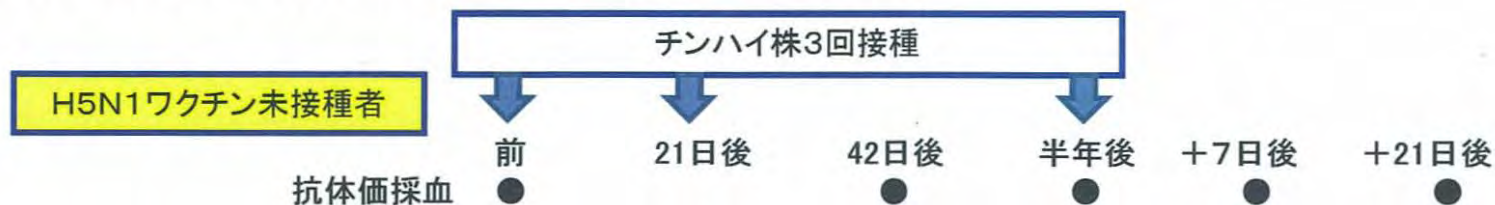
- ・ インドネシア株、アンフィ株の既接種者における交叉免疫性の確認
- ・ チンハイ株の基礎免疫誘導効果・追加免疫効果の確認
- ・ 初回接種(2回)と追加接種に同じチンハイ株を用いた時の交叉免疫性の獲得の有無

【研究の概要】

- A) 平成20年度にインドネシア株又はアンフィ株を2回接種した被験者(各100名)を対象にチンハイ株を1回追加接種し、有効性と安全性を確認する。



- B) プレパンデミックワクチン(H5N1)未接種者(120名)を対象に、チンハイ株を3回接種し、有効性と安全性を確認する。



【被験者背景】

A) 既接種者(インドネシア株又はアンフィ株)
への追加接種(チンハイ株)

B) 新規接種者への3回接種
(チンハイ株)

被験者背景	
実施医療機関数	4施設
被験者数(人)	200
女性	125名 (62.5%)
男性	75名 (37.5%)
平均年齢 女性(歳)	43.9
平均年齢 男性(歳)	43.2

被験者背景	
実施医療機関数	4施設
被験者数(人)	120
女性	79名 (65.8%)
男性	41名 (34.2%)
平均年齢 女性(歳)	36.2
平均年齢 男性(歳)	39.0

【結果】有効性(1)

※各々の株に対する中和抗体変化率(左) / 中和抗体保有率(右)を示す

A) 既接種者(インドネシア株)への追加接種(チンハイ株)(n=100)

		追加接種1週後	追加接種3週後
ベトナム株	Clade1	2.8倍 / 38%	6.9倍 / 73%
インドネシア株	Clade2.1	11.3倍 / 89%	26.7倍 / 97%
チンハイ株	Clade2.2	5.8倍 / 72%	18.1倍 / 93%
アンフィ株	Clade2.3	12.4倍 / 90%	29.4倍 / 97%

既接種者(アンフィ株)への追加接種(チンハイ株)(n=100)

		追加接種1週後	追加接種3週後
ベトナム株	Clade1	2.3倍 / 36%	3.8倍 / 61%
インドネシア株	Clade2.1	5.7倍 / 58%	13.6倍 / 88%
チンハイ株	Clade2.2	3.7倍 / 43%	9.2倍 / 79%
アンフィ株	Clade2.3	7.4倍 / 80%	20.3倍 / 95%

(参考) ワクチン有効性の国際的評価委基準であるEMEA基準では、HI抗体価において以下の3つのうち1つでも満たせば有効と評価する。

①抗体変化率>2.5倍、②抗体保有率>70%、③抗体陽転率>40%

【結果】有効性(2)

※各々の株に対する中和抗体変化率（左）／中和抗体保有率（右）を示す

B) 新規接種者への3回接種(チンハイ株)(n=120*)

*2回目接種から1人、3回目接種ではさらにもう1人が研究より脱落

		2回接種後	3回接種3週後
ベトナム株	Clade1	2.0 倍 / 20 %	3.3 倍 / 32 %
インドネシア株	Clade2.1	1.7 倍 / 6 %	9.3 倍 / 67 %
チンハイ株	Clade2.2	6.8 倍 / 58 %	9.1 倍 / 69 %
アンフィ株	Clade2.3	1.4 倍 / 3 %	6.3 倍 / 55 %

(参考) ワクチン有効性の国際的評価委基準であるEMEA基準では、HI抗体価において以下の3つのうち1つでも満たせば有効と評価する。

①抗体変化率>2.5倍、②抗体保有率>70%、③抗体陽転率>40%

【結果】 安全性

A) 既接種者(インドネシア株又はアンフィ株)への追加接種(チンハイ株) (n=200)

	人数 (割合)
発熱	3人 (1.5%)
局所反応	128人 (64%)
全身反応	44人 (22%)
その他有害事象	14人 (7%)
重篤な有害事象(入院)	0人 (0%)

B) 新規接種者への3回接種(チンハイ株) (n=120*)

*2回目接種から1人、3回目接種ではさらにもう1人が研究より脱落

	人数 (割合)		
	1回目	2回目	3回目
発熱	3人(2.5%)	0人(0%)	3人(2.5%)
局所反応	67人(55.8%)	51人(42.9%)	63人(53.3%)
全身反応	23人(19.1%)	17人(14.3%)	23人(19.4%)
その他有害事象	1人(0.8%)	0人(0%)	11人(9.3%)
重篤な有害事象(入院)	1人(0.8%)	0人(0%)	0人(0%)

今後のプレパンデミックワクチン研究について

◆ 平成22年度までの研究で得られた知見

- 1000人に1人以上の確率で出現する副反応としては重篤なものがないことを確認
- ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による基礎免疫誘導効果を
確認 ※
- インドネシア株、アンフィ株、チンハイ株による追加免疫効果を確認 ※
- ベトナム株、インドネシア株、アンフィ株既接種者に違う株を追加接種した場合の
交叉免疫性を確認 ※
- チンハイ株を3回接種することにより、(同株2回接種後では見られなかった)交叉
免疫性を確認

(※ ワクチン株により、有効性発現に差異あり)

◆ 有効性・安全性の向上等のために今後考えられる研究課題例

- 1回目接種と2回目接種で、違う株を接種した場合の効果の発現
- 1回接種のみによる基礎免疫誘導効果獲得の可能性
- 接種の実績の更なる積み重ねによる安全性の検証 等



平成23年度研究の実施を計画

ワクチン産業ビジョン推進委員会 混合ワクチン検討ワーキンググループ報告書

資料5-1

【ワクチン産業ビジョン推進委員会】

- 平成19年10月～平成20年3月 個別ワクチンについて議論
- 平成21年 2月～平成23年1月 混合ワクチンについて議論
(平成20年12月混合ワクチン検討WG設置)
- 平成23年 3月 WGでの検討結果(報告書)とりまとめ

【報告書構成】

【総論】

○混合ワクチンの利点

- 接種による負担の軽減
(接種回数減、被接種者・家族の負担減、医師の負担減)
- 接種率の向上
- 予防接種スケジュールの充実化 等

○混合ワクチンの開発にあたっての問題点

- 相互作用・干渉の問題
- 結合型ワクチンの混合化による過剰免疫
- 安全性への配慮
- 供給体制における適切な管理
- 予防接種スケジュール等の整合

○今後の課題

- 疫学・予防接種のニーズを踏まえた新たな混合ワクチンの開発
- 関係者を含めた国民の理解・協力を求める仕組み
- 混合ワクチン開発への支援のあり方
- 海外から導入されるワクチンの審査に必要なデータ等の考え方
- 我が国の技術特性に合わせた特徴のある製品の開発、研究開発体制の推進等

【各論】

○我が国で開発が望まれる混合ワクチン [各国で開発が進められている混合ワクチンを踏まえ]

- DPT系統の混合ワクチン(DPT-IPV等)
- MR系統の混合ワクチン

【結語】

○混合ワクチンには多くの利点(負担軽減、利便性向上、接種率向上など)あり。

社会のニーズに合わせた混合ワクチンを速やかに開発することが必要。

○将来的には、我が国のワクチンを海外へ提供できるようワクチン開発基盤の強化が重要。

ワクチン産業ビジョン推進委員会
混合ワクチン検討ワーキンググループ
報 告 書

平成23年3月10日

目次

I. はじめに

II. ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチンWGでの検討について

○総論

1. 混合ワクチンの定義
2. 混合ワクチンの利点と開発にあたっての問題点
 - (1) 混合ワクチンの利点
 - ① 接種回数の軽減
 - ② 接種率の向上
 - ③ 予防接種スケジュールの充実化
 - ④ その他
 - (2) 混合ワクチンの開発にあたっての問題点
 - ① 複数の結合型ワクチンの混合化による過剰免疫
 - ② 相互作用・干渉の問題
 - ③ 供給体制における適切な管理
 - ④ 安全性への配慮
 - ⑤ 予防接種スケジュールの整合
3. 混合ワクチンに関する各国の施策や要望
4. 混合ワクチンの開発に関する基本的な考え方及び今後の課題

○各論

1. 開発が必要とされる混合ワクチン
 - (1) 承認されている混合ワクチン
 - ① 諸外国
 - ② 日本
 - (2) わが国で開発が望まれる混合ワクチンの現状
 - ① DPT系統の混合ワクチン
 - ② MR系統の混合ワクチン
 - ③ その他

III. 結語

IV. 参考資料

I. はじめに

ワクチンは、感染症の予防及び感染症に伴う疾病の克服のための有効な手段として、重要な役割を果たしてきた。平成19年3月に策定されたワクチン産業ビジョン¹⁾(以下、「ビジョン」という。)においても、ワクチンを「感染症の脅威から国民を防御するための効果的手段」としてその重要性を確認し、「新たなワクチン開発の取組みが関係者の叡智と協力により具体的な成果を生み出すよう、研究開発や供給を支える環境や体制を整備・構築していくことは、国民の健康の維持や感染症に対する脅威の克服のために必須である」としている。

また、ビジョンの策定と同時に、ワクチン開発の主な担い手であるワクチン産業を支援し、ビジョンの実現を目的としてワクチン産業ビジョン推進委員会(以下、「委員会」という。)が設置された。同委員会では、まず、ワーキンググループを設置し、今後、開発の必要性が高いワクチンについて個別に検討した。このワーキンググループでは、16品目のワクチンを対象に5回にわたる検討を行い、それぞれの開発の現状、開発に当たっての問題点等について報告書²⁾をとりまとめた。(第4回ワクチン産業ビジョン推進委員会：平成20年4月)

平成19年11月には、ワクチンの基礎研究を行う研究機関の相互の連携を強化し、基礎研究の効率的な実施を可能とする共同研究のネットワークとして「ワクチン研究機関協議会(以下、「協議会」という。)」が新たに形成された³⁾。さらに、平成20年11月には協議会を拡充して次世代・感染症ワクチン・イノベーション特区推進協議会が形成され、スーパー特区プロジェクトとして次世代・感染症ワクチン・イノベーションプロジェクトが開始された。また、その他のビジョンに掲げられた事項の推進に向けて関係者による様々な努力がすすめられているところである。

上記のような体制整備や産業界をはじめとする関係者の努力により、細胞培養法による日本脳炎ワクチンの導入や諸外国で使用されているワクチンの開発、新型インフルエンザワクチンの開発・生産体制整備事業等、近年、日本におけるワクチン開発は着実にすすめられている。しかしながら、現在、導入または開発されている多くのワクチンは単抗原ワクチンであり、海外で導入が進められている、混合ワクチンの開発についての進捗は必ずしも芳しいとはいえない。そこで、平成20年12月に産業ビジョン推進委員会のもとに、「混合ワクチン検討ワーキンググループ(以下、「WG」という。)」が設置され、海外および日本の混合ワクチンの開発状況等について検討を行ったところであり、本報告書は、本WGでの4回にわたる議論を踏まえて、混合ワクチンの利点や問題点、今後、日本において開発が期待される混合ワクチンとその開発状況等についてとりまとめたものである。

II. ワクチン産業ビジョン推進委員会混合ワクチンWGでの検討について

【総論】

1. 混合ワクチンの定義

混合ワクチンの定義は、現状では必ずしも統一されておらず、混合化の目的やワクチンの構成によっても異なる。本報告書では、WGでの議論及び「感染症予防ワクチンの非臨床・臨床試験ガイドライン」について」（平成22年5月27日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知）^{4), 5)}を踏まえて、混合ワクチンの定義を以下とする。

混合ワクチンとは、「複数の感染症に対する抗原を含むワクチン」である。

また、「別々に製造するが最終的なパッケージ段階でひとつの製品にまとめられ、混合した上で接種される場合も含む」ものである。

2. 混合ワクチンの利点と開発にあたっての問題点

(1) 混合ワクチン開発の利点

① 接種による負担の軽減

必要な予防接種の接種回数を減らすことにより、被接種者（主に乳幼児等）の痛みの回数の軽減や小児の接種に付き添う家族等の時間や労力等の他、小児科医等の負担軽減も期待される。例えば、米国では5種混合ワクチンDTaP-IPV-Hibが導入されたことにより、生後6歳までに最低でも13回必要であった接種回数を減らすことが可能となった⁶⁾。

また、医療機関や卸等におけるワクチンの保管スペースの削減、事務的手続きの簡素化および、複数回の診察料等を集約することにより、医療経済学的にも医療費の節減に繋がると考えられる^{6), 7), 8), 9)}。

② 接種率の向上

混合ワクチンの導入に伴い、接種漏れが回避され、接種率の向上が期待される。

これにより、VPD（ワクチンにより予防可能な疾患）発生リスクの軽減という予防接種本来の目的を達成することが容易になると考えられる。

③ 予防接種スケジュールの充実化

ワクチンにより予防が可能と考えられる疾患のうち、世界で研究対象とされているものは約70種類ともいわれている。これらすべての対象疾患に対してワクチン接種が必要とされているわけではなく、また、必ずしも開発が成功するわけではないが、

現在及び今後開発されるワクチンの種類はさらに多くなることが予想される。これらのワクチンすべてを単抗原ワクチンとして予防接種のスケジュールに組み込むのは現実的ではないことから、諸外国では、混合ワクチンの導入により、接種スケジュールを簡素化し、新規のワクチンの接種スケジュールへの組み込みを可能とすることで、予防接種対象疾患の充実を図っている。

現在、わが国では、9種類の疾病*が予防接種法において予防接種を行う対象として定められている。しかしながら、今日の国民的議論を踏まえると、わが国においても今後、必要とされるワクチンの数は増加することが見込まれることから、接種スケジュール上の年齢や回数等を勘案したワクチンの開発が求められる。

※予防接種法に基づく定期接種¹⁰⁾

○一類疾病

ジフテリア、百日せき、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、結核、麻しん、
風しん、日本脳炎（8疾病）

○二類疾病

季節性インフルエンザ（1疾病）

④ その他

ワクチンには、抗原成分だけでなく添加物安定剤やアジュバント等が含まれるが、現状において経口ポリオワクチンや黄熱ワクチンを除き、ゼラチンは使用されておらず、防腐剤のチメロサルは使用されていないか、又は減量されている。（チメロサル以外の防腐剤やゼラチン以外の安定剤、緩衝剤、分散剤、着色剤等の添加物は使用されているものがある）。アルミニウムなどのアジュバントを含む製剤に関しては、副作用の軽減につながるという明確なエビデンスはないものの、混合化によりそれぞれの単抗原ワクチンを複数回使用するよりもアジュバントの投与総量を減らすことができる可能性があるとの意見がある^{9),11)}。

(2) 混合ワクチン開発にあたっての問題点

以上のように混合ワクチンの開発には多くの利点がある一方で、現在までの国内外の開発の経験から、開発にあたっての問題点も指摘されている。

開発にあたって留意すべき主な事項は以下のとおりと考えられる。

① 相互作用・干渉の問題

単抗原ワクチンは単独で接種することを前提に開発・承認がなされたものであり、単抗原ワクチンとしての安全性が確認され、承認を得ているワクチンである。これら

を混合することにより、H i bとDTaP混合ワクチンにおけるH i bの免疫原性の低下^{11), 12), 13), 14), 15)}にみられるような抗原の干渉等の相互作用、アジュバントの吸着部位での競合等のワクチンの免疫学的・生化学的作用は予測不可能な場合があることから、臨床試験において適切な対照群を設定し有効性を評価することに留意する必要がある。

※なお、混合化により干渉を受けて免疫応答が低下した場合でも、必要回数、接種量の調整により、臨床的には必要レベルの抗体価の誘導が確認され、欧州では接種回数の追加が認可された経緯がある。¹²⁾

② キャリア蛋白の過剰免疫又は免疫干渉

近年、開発が進んでいる結合型ワクチン（H i b、PCV、MCV等）のキャリア蛋白として、DTaPワクチンの抗原である破傷風（T）トキソイド、ジフテリア（D）毒素変異体であるCRM197、あるいは髄膜炎菌外膜蛋白（OMP）を用いたワクチン等が開発されている。今後、H i bワクチンとDPTワクチンを含む混合ワクチンが開発される可能性があるが、キャリア蛋白による一時的な過剰免疫または既存のキャリア蛋白に対する抗体を介した免疫抑制^{11), 15), 16), 17)}が起こる可能性があることから、キャリア蛋白を使用したワクチンの開発に際しては注意が必要である。

③ 安全性への配慮

単抗原ワクチンの開発でも基本的には同様であるが、混合ワクチンでは、過去に免疫を得ている方への追加接種による過剰免疫が局所の副反応が増強する可能性も指摘されており、多くの対象者に対して使用されることを想定し、安全性に配慮した開発が必要である。大規模な評価をするためには、製造販売承認のための臨床試験のみならず製造販売後調査が重要となる場合があることも留意が必要である。

また、副反応が発生した場合に、成分中の抗原と関連性を確認する調査・分析が困難となることも想定されるので救済制度の運用においても、一定の整理が必要となる。

④ 供給体制における適切な管理

混合ワクチンは構成成分が多岐にわたることから、サプライチェーンにおける各成分の厳格な管理が求められる。また、ワクチンによっては、需要の見込みが容易ではない場合があることから、供給量の調整が難しい場合があり、構成成分に含まれる各単抗原ワクチンの扱いと併せて、製造の効率性等から供給体制に対する配慮が必要である。

⑤ 予防接種スケジュール等の整合

単抗原ワクチンの開発でも基本的には同様であるが、複数の疾患に対する免疫付与の機会を同一にすることで、接種スケジュールや接種経路をどのように設定するか、

若しくは切り替えるのか等の展望を踏まえた上で開発を行っていく必要がある。特に、混合ワクチンの場合、単抗原ワクチンとの切り替えの際に、一部の単抗原ワクチンについてはすでに接種した又は既に罹患したが、他の単抗原に関する免疫を獲得していない場合も想定される。このような場合、既罹患と既接種とでは状況は異なるものの接種による過剰免疫の付与については、禁忌者でない限り許容されるとの考えもみられる^{17).18).23)}。今後、これらの方への対応について検討する必要がある。

また、予防接種法に位置づけられていない疾病を含む混合ワクチンでは、使用方法や接種率の向上等の課題についても整理が必要である。

なお、このような予防接種スケジュール等との整合には、審査・流通部局と予防接種行政とのより一層の情報共有及び連携が求められるものである。さらに、関係学会や研究機関等の支援が不可欠であることから、産学官が連携した研究開発体制の推進も図る必要がある。

3. 混合ワクチンに関する各国の施策や要望

① 各国の混合ワクチンに関する政策等について

わが国における混合ワクチンのあり方を検討するにあたり、諸外国の認識についても調査を行ったところ、各国における混合ワクチンに関する主な方針や政策は以下のとおりであった。

○ 米国予防接種の実施に関する諮問委員会(ACIP)^{6).18)}

米國小児科学会(AAP)、及びアメリカ家庭医学会(AAFP)とともに、接種回数を減らすことのみならず、接種漏れの回避や一度に多くの抗原に対するワクチンを接種可能にすることによる接種率の向上を目的として、混合ワクチンの使用を勧めている。

○ 各国審査当局

- ア) 米国食品医薬品庁(FDA)は産業界向けに混合ワクチンの評価のためのガイドラインを作成¹⁹⁾
- イ) 欧州医薬品庁(EMA)は臨床評価に関するガイドライン及び品質に関するガイドラインを作成²⁰⁾
- ウ) オーストラリア医薬品庁(TGA)はEMAのガイドラインを採用²¹⁾
- エ) WHOは2011年の生物製剤基準に関する専門家会議(ECBS)での了承を目指して、精製百日せきワクチンに関するリコメンデーション(基準)の見直しを進めているところ。

② 日本の混合ワクチンに関する政策などについて

○ 審査当局

ア) 「感染症予防ワクチンの非臨床・臨床試験ガイドライン」について^{4),5)}

(平成22年5月27日付け 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)

○ ワクチン関連学会からの混合ワクチンに関する要望²²⁾

ア) 日本ワクチン学会(平成15年12月)要望抜粋

- ・世界で使用されており、わが国にも必要なワクチンの迅速審査(少なくとも1年以内)ができるよう、国は協力願いたい。
- ・ワクチンの製造は製造管理のみならず品質管理に関与する技術的評価が重要であり、審査メンバーに、国立感染症研究所の人材登用願いたい。 等

イ) 日本小児科学会(平成19年8月)要望抜粋²³⁾

感染症予防の重要性から予防接種対象疾患が多くなる一方、接種回数を減らすことによって被接種者の利便性の確保・接種率の向上、行為に伴う接種時のリスクや紛れ込み等のリスクを減らす等の理由から世界的に混合ワクチンの開発導入が進んでおり、WHOでも積極的に推奨されている。(中略)混合ワクチンが接種ワクチンの中で重要な位置を占め、今後もわが国において現状以上に混合ワクチンが実用化されるであると考えられる中、既に罹患している場合において、その接種の対象から除外する積極的理由はないと考える。

※なお、平成20年4月の予防接種法関連政令の改正(「予防接種法施行令の一部改正する政令及び予防接種実施規則の一部を改正する省令の施行について」健感発第0324002号(平成20年3月24日付)厚生労働省健康局結核感染症課長通知)によりいずれかの単抗原ワクチンを接種又は罹患した方に対してその疾患を含む混合ワクチン(MR又はDPT)を使用することが可能となっている。

4. 混合ワクチンの開発に関する基本的な考え方及び今後の課題

以上の検討を踏まえて、基本的な考え方及び今後の課題について、以下のように結論付けられた。

○ 基本的な考え方:

混合ワクチンは、接種率の向上や被接種者等の負担軽減などによる利便性の向上など多くの利点を有しており、わが国において必要な混合ワクチンの開発を早期に進めるべきである。その際、有効性や安全性等の確認にあたっては、開発が先行している諸外国の経験等から得られた留意点を踏まえるとともに、適切な臨床試験等を実施し、わが国

へ混合ワクチンを導入する意義を含めた社会的ニーズや現実的な接種スケジュールを勘案した効率的な開発を目指すことが重要である。

さらに、将来にわたり、わが国において必要なワクチンを開発し、安定的に供給する体制の確保のみならず、開発企業との連携により、わが国の安全で有効なワクチンが世界で使用されるよう国際競争力と特徴のあるワクチンの産業基盤の確保を目指すことが重要である。

○ 今後の課題

今後の混合ワクチン開発に際して以下のような課題が指摘された。

- ア) 行政における、審査・流通部局と予防接種行政のより一層の情報共有及び連携による、疾病の疫学、予防接種のニーズを踏まえた新たな混合ワクチン開発。
- イ) 行政のみならず、企業、関連学会、研究機関、医療関係者、被接種者（保護者等）を含めた国民の理解・協力を求める仕組み。
- ウ) 国が必要と考える新たな混合ワクチン開発への支援のあり方。
- エ) 海外から導入されるワクチンの審査にあたり、接種スケジュールや用量・用法、接種経路等を踏まえた、求められるデータ等についての考え方。
- オ) 今後、海外との国際競争力を有するワクチンの開発を念頭においた場合、新しいアジュバントの開発などわが国の技術特性に合わせた特徴のある製品の開発、国際的な品質基準の導入等についての検討。そのための産学官が連携した研究開発体制の推進。

【各論】

1. 開発が必要とされる混合ワクチン等

(1) 海外で承認済みの混合ワクチン

各国において現時点で既に承認されているワクチンを以下に示した。

① MR (麻しん、風しん混合ワクチン) 系統

	MMRベース	麻しん	風しん	おたふく	水痘
3種	M-M-R	○	○	○	
4種	M-M-R-V	○	○	○	○

② DPT (ジフテリア、百日せき、破傷風混合ワクチン) 系統

	DPTベース	ジフテリア	破傷風	百日咳	ポリオ	ヒブ	B型肝炎
2種	DT	○	○				
	Td	○	○				
3種	DTaP	○	○	○			
	Td-IPV	○	○		○		
	Tdap	○	○	○			
4種	DTaP-IPV	○	○	○	○		
	DTaP-HB	○	○	○			○
	DTaP-Hib	○	○	○		○	
	Tdap-IPV	○	○	○	○		
5種	DTaP-IPV//Hib	○	○	○	○	○	
	DTaP-IPV-Hib	○	○	○	○	○	
	DTaP-IPV-HB	○	○	○	○		○
6種	DTaP-IPV-HB//Hib	○	○	○	○	○	○

注) -: 混合ワクチン、//: 用事調製ワクチン

(2) わが国で開発が望まれる混合ワクチンの現状等

上記の現状や要望を踏まえ、当面、開発を促進するために本WGで個別に検討を行う必要のある混合ワクチン及びその開発状況を以下に示した。

各国で主に開発が進められている混合ワクチンはDPTをベースとしたものとMRをベースとしたものであり、これら2系統の混合ワクチンを中心に開発にあたって問題点等の検討を行った。

① DPT系統の混合ワクチン

ア) DPT-IPV (不活化ポリオワクチン)²⁾

関係学会からの要望や予防接種に関する検討会等の意見を踏まえて、可能な限り早期の導入を進めるべく、国内DPT製造企業4社において臨床試験が進められているところである。可及的速やかな承認に向けた、関係者による最大限の努力が行われている。

IPV混合ワクチン承認後に速やかにOPVからIPV混合ワクチンへの切り替えを行うことを踏まえ、導入に際して接種率が下がることがないように、接種スケジュール等の具体的な検討を早急に行う必要がある。また、DPT-IPVが導入された後のOPVの必要性及び供給体制についても、早急な検討が必要である。

イ) その他のDPT系統の混合ワクチン

例えば、Hib、B型肝炎等との混合ワクチンについて国内で開発が進められているという情報は聞いていないものの、各国で既に承認されている混合ワクチンのうち、今後、わが国でも必要と考えられる製剤については、ワクチンの定期接種化への検討状況を勘案しながら、安定的に供給する体制の確保のみならず、開発企業との連携により、日本で開発されたワクチンが世界で使用されるよう国際競争力のあるワクチンの開発促進及び生産基盤の確保を目指すことも重要である。

② MR系統の混合ワクチン

ア) MRワクチン

麻しん・風しん混合ワクチンの使用により、麻しんと風しんの双方のワクチンの接種率向上を図ることが可能であり、被接種者の利便性(受診回数の軽減)、コスト面(接種費用の軽減)等の観点からも有用であるとの「予防接種に関する検討会(健康局)」での提言を受けて予防接種法施行令等の改正が行われ、平成18年4月1日よりMRワクチンは定期接種対象ワクチンと位置付けられた。現在、すでに国内2企業においてMRワクチンの供給が行われているが、今般、さらに1社において薬事承認が得られたところである。

イ) その他のMR系統の混合ワクチン

わが国では、国内企業により、輸入MMR（麻しん、風しん、おたふくかぜ混合）ワクチンについて申請がなされている。なお、一部の臨床家から開発が期待されている水痘との混合ワクチンであるMMRVについて国内で開発が進められているという情報は聞いていないが、既存のMRワクチンと水痘ワクチンの混合化（MRVワクチン）については、既に国内企業において、開発が進められているところである。

わが国でも必要と考えられる製剤については、定期接種化への検討状況を勘案しながら臨床医等の現場の意見を踏まえて国際的な水準に近づけていくことが重要である。

③ その他

なお、上記に記載されていない混合ワクチンにおいても開発の必要性が高いワクチンがあるが、本報告書では早急に開発の必要性があると考えられるワクチンのみ特に取り上げた。

Ⅲ. 結語

以上より、混合ワクチンは負担軽減、利便性向上、接種率向上などの観点から多くの利点を有しており、社会のニーズに合わせた混合ワクチンを速やかに開発することが求められる。更に将来的には、海外での開発に関する知見を踏まえ、日本のワクチンを海外へ提供できるようなワクチンの開発基盤を強化していくことが重要である。

本WGでは、混合ワクチンの開発にあたって懸念される技術的又は接種スケジュールとの整合性などの行政的な問題点について整理を行ったものであり、本報告書が産業界をはじめとする関係者にとって有益なものとなり、国内における混合ワクチンの開発の適切な促進により、わが国の予防接種施策の向上等につながることを期待するものである。

IV. 参考資料

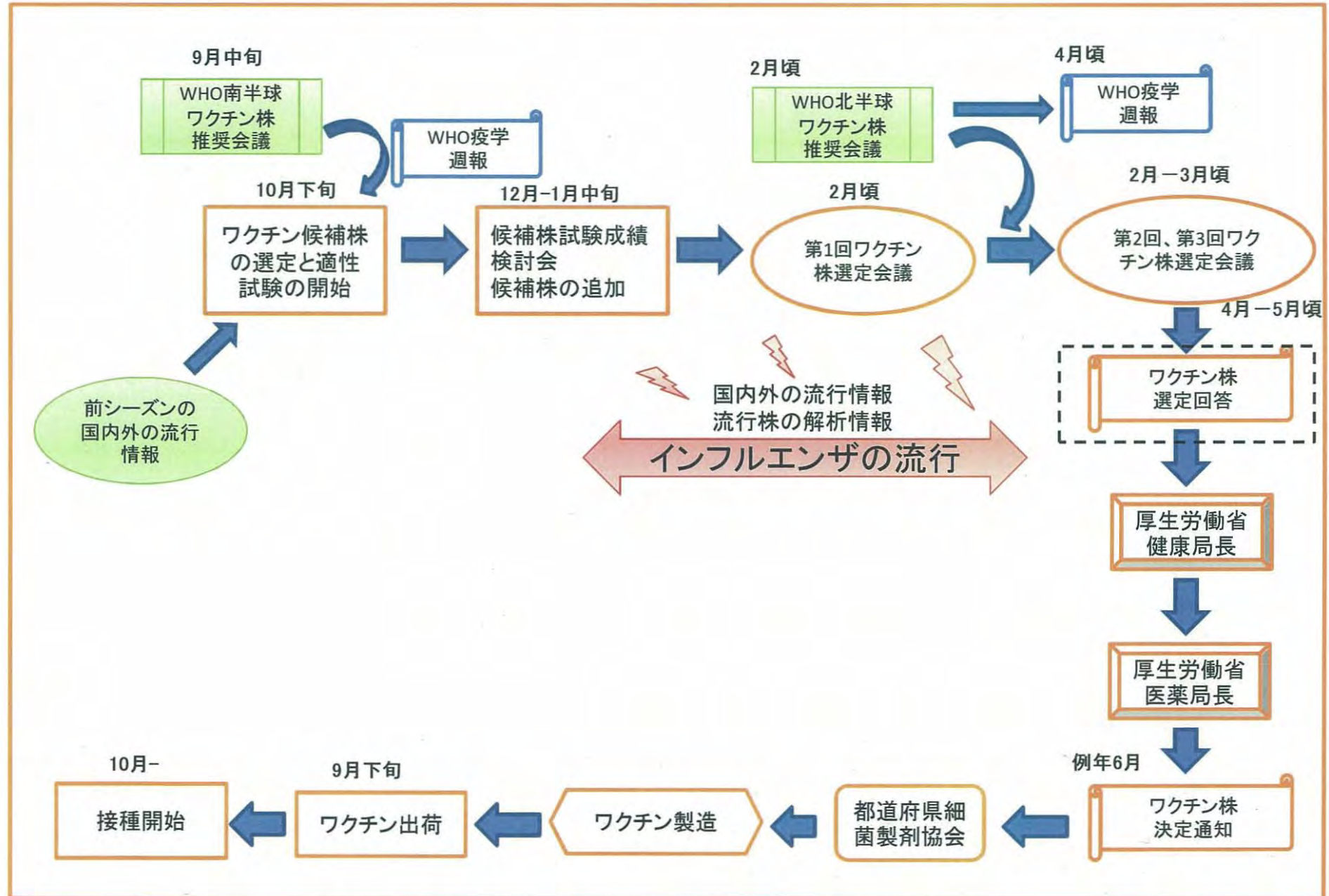
- 1) ワクチン産業ビジョン : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/03/dl/s0322-13d.pdf>
- 2) ワクチン産業ビジョン推進委員会ワーキンググループ検討とりまとめ
(平成 20 年 4 月 10 日) : <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/04/dl/s0410-2a.pdf>
- 3) ワクチン開発研究機関協議会について : 第 5 回ワクチン産業ビジョン推進委員会資料
(平成 20 年 12 月 25 日) <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/12/s1225-14.html>
- 4) 感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン
(平成 22 年 5 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) :
http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%94%f1%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5154&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2
- 5) 感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン
(平成 22 年 5 月 27 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知) :
http://www.hourei.mhlw.go.jp/cgi-bin/t_docframe2.cgi?MODE=tsuchi&DMODE=SEARCH&SMODE=NORMAL&KEYWORD=%8a%b4%90%f5%8f%c7%97%5c%96%68%83%8f%83%4e%83%60%83%93%82%cc%97%d5%8f%b0%8e%8e%8c%b1%83%4b%83%43%83%68%83%89%83%43%83%93&EFSNO=5155&FILE=FIRST&POS=0&HITSU=2
- 6) Combination vaccines for childhood immunization : CDC (MMWR) vol48, NoRR-5, 1999
<http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4805.pdf>
- 7) Stephen C. Hadler. Cost Benefit of Combining Antigens. Biologicals22, 415-418, 1994
- 8) Note for Guidance on Pharmaceutical and Biological Aspects of Combined Vaccines: EMEA, 1998
- 9) Canadian Immunization Guide Seventh Edition (2006) Public Health Agency of Canada Principles of Combination Vaccines
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p01-05-eng.php>
- 10) 予防接種法 (昭和 23 年 6 月 30 日法律第 68 号)
- 11) Combination vaccines for childhood immunization. CDC/MMWR48 (RR-5), 1995
- 12) Decker MD et al. Combination vaccines: Vaccine 5th
(Plotkin SA et al ed) , 1069-1101, 2008
- 13) Poolman et al. Vaccine19, 2280-5, 2001
- 14) Eskola et al. Lancet354, 2063-8, 1999
- 15) Nik G Johnson et al. Haemophilus influenza Type b Reemergence after Combination Immunization. Emerging Infectious Diseases • www.cdc.gov/eid • vol. 12(6), 2006

- 16) Ron Dagan et al. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infant.
Infection and Immunity. 2093-2098, 1998.
- 17) Red Book(2009)
- 18) ACIP Provisional Recommendations for the Use of Combination Vaccines: ACIP, 2009
www.cdc.gov/vaccines/recs/provisional/default.htm
- 19) Guidance for Industry for the evaluation of Combination Vaccines; Production, Tasting and Clinical studies: HHS, FDA and CBER, 1997
<http://www.fda.gov/Cber/gdlns/combvacc.pdf>
- 20) Note for Guidance of the Clinical Evaluation of Vaccines :EMEA, 2005
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/0
- 21) Note for Guidance of the Clinical Evaluation of New Vaccines:EMEA, 1999
<http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ewp/046397en.pdf>
- 22) ワクチンの審査に関する要望書：日本ワクチン学会、2003.12
<http://www.jsvac.jp/demand.htm>
- 23) DPT, MR等混合ワクチンの推進に関する要望(既罹患者への混合ワクチン接種)
：日本小児科学会、2007.8http://www.jpeds.or.jp/saisin/070824_dptmr.pdf

2011/12シーズンのインフルエンザワクチン について

厚生労働省 健康局 結核感染症課

インフルエンザワクチン株とその選定プロセス



(国立感染症研究所提供資料を参考に作成)

2011/2012シーズン インフルエンザHAワクチン製造株について

1. WHOが推薦するワクチン株の構成

WHOは以下のインフルエンザ株を流行を予測しており、ワクチン株として推奨している。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)類似株
- (2) A/パース/16/2009 (H3N2)類似株
- (3) B/ブリスベン/60/2008類似株

2. 国立感染症研究所における検討結果

上記WHO勧告を踏まえ、2011/2012シーズンは以下の3株をワクチン株として選定した。

- (1) A/カリフォルニア/7/2009 (H1N1)pdm高増殖株X-179A
- (2) A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)高増殖株X-187 ※
- (3) B/ブリスベン/60/2008

3. 我が国のワクチン製造株について

国立感染症研究所の選定した3株でワクチンを製造することとする。

※2010/2011シーズンは、国立感染症研究所の報告において、A/ビクトリア/210/2009 (H3N2)高増殖株X-187について、動物の血清を用いた交叉反応試験の結果から流行株に対する効果が十分でない可能性が考えられるとの留意点が付された。2011/2012シーズンにおいても、国立感染症研究所が同様の点を含めて検討し、他の類似ワクチン株と比較した結果、同株が総合的に最も適切であると判断し、製造株として選定した。

B型肝炎訴訟の経緯について

【 先行訴訟 】

- 平成元年、B型肝炎患者ら5名が、集団予防接種における注射器連続使用によってB型肝炎ウイルスに感染したとして、国を提訴。
- 平成12年一審判決では、国側勝訴。平成16年高裁判決では、国側一部敗訴。
- 平成18年6月、最高裁判決により国の損害賠償責任が認められ、1人あたり550万円（慰謝料500万円＋弁護士費用50万円）を支払った。



【 現在係争中の訴訟 】

- 平成20年3月以降、先行訴訟の原告と同様の状況にあるとして、全国10地裁で727名が国を提訴中。 ※ 原告数は、報道情報含む
- 平成22年3月12日（札幌地裁）に、和解協議に入れるか否かについて検討を求められ、5月14日（札幌地裁）に、裁判所の仲介の下で和解協議の席に着く旨を表明。
- 平成23年1月11日及び4月19日に、札幌地裁から和解の考え方（所見）が提示され、それぞれについて原告側、政府側双方が受け入れを表明済み。
- 平成23年6月28日に、「基本合意書」の締結及び「政府基本方針」の表明

項目		「基本合意書」の概要
因果関係の認定方法		① B型肝炎ウイルスに持続感染していること ② 満7歳になるまでに集団予防接種等を受けたこと ③ 集団予防接種等における注射器の連続使用があったこと ④ 母子感染でないこと ⑤ その他集団予防接種等以外の感染原因がないこと ※ 上記を満たす者からの2次感染者についても救済対象として認定
和解金額	死亡・肝がん・肝硬変(重度)	3,600万円
	肝硬変(軽度)	2,500万円
	慢性肝炎	1,250万円
	無症候性キャリア	600万円
除斥期間(20年)を経過した者の取扱い(政策対応)	慢性肝炎	政策対応として、 ○ 現在も慢性肝炎の状態にある者等 300万円 ○ 現在は治癒している者 150万円
	無症候性キャリア	以下の対応(最大242万円相当) ○ 政策対応として、原告の請求により、以下の費用を各年毎に支払う ・ 定期検査費用(年4回まで)等 ・ 定期検査に係る交通費等として、1回当たり1.5万円(年2回まで) ○ 上記に加え、過去の定期検査等の費用として50万円(一括払)
恒久対策等		○ 肝炎対策に係る必要な施策(※)を引き続き実施 ※ 啓発・広報、肝炎ウイルス検査の一層の推進、肝炎医療の提供体制の整備、肝炎医療に係る研究の推進、医療費助成等 ○ 集団予防接種等の際の注射器の連続使用によるB型肝炎ウイルスへの感染被害の真相究明及び検証を実施 ○ 原告の意見が肝炎対策推進協議会等に適切に付されるよう、原告団・弁護士団と協議・調整する場を設定

※ 上記のほか、弁護士費用を別途加算。

※ 既に提訴している原告については、団体加算金として5億円を加算

当面必要な費用と将来分の費用について

(患者、無症候性キャリアとも提訴率100%の場合)

総額 最大約3.2兆円

		当面(5年程度)	将来分(25年程度)
現在の患者分等の費用 (除斥期間を経過した慢性肝炎患者を含む)		0.6兆円 (4.5万人程度)	→
無症候性キャリア 分の費用	一括金 (50万円)	0.2兆円 (40万人程度)	
	定期検査費・ 交通費等	0.1兆円	0.6兆円
病状進行者分の費用 (見込み)		0.2兆円 (1万人程度)	1.5兆円
計		1.1兆円	2.1兆円

※ 上記に加え、弁護士費用(約300億円)、塩基配列等検査費用(約100億円)、団体加算金(5億円)が別途加算される

B型肝炎訴訟への対応の基本方針

平成23年6月28日

B型肝炎訴訟については、一方で、その原因である集団予防接種が、感染症から国民の生命・身体を守り、国民全体に広く利益をもたらしたものであるが、他方で、それにより、少なからず被害を被った方々がおられることも事実である。この問題は、かつて例のない大変大きな広がりを持つものであり、長期にわたって責任のある対応をとることが必要である。

こうした認識の下、既提訴原告のみならず、今後訴訟を提起する者への対応も視野に入れ、財源確保策も含めた全体の枠組みを固めておくことが不可欠である。また、本件の原因が集団予防接種であることを踏まえ、こうした枠組みを国民全体で支えていただくことについて、国民の理解を得ることが必要である。

このような考え方の下、政府としては以下のとおり対応することとする。

- 一、平成23年1月11日及び4月19日に札幌地方裁判所から示された裁判所の見解を原告・国双方が受け入れたことを踏まえ、裁判所の仲介の下、既提訴原告との間で「基本合意書」を締結する。
- 一、また、本件の全体解決に向けて、財源確保策も含めた全体の枠組みについて、上記「基本合意書」に沿って、「別添」に基づき詳細な制度設計を行った上で、所要の法案の成立を目指す。

別添 B型肝炎訴訟への対応のため法的整備が必要な事項（骨子）

B型肝炎訴訟への対応のため法的整備が必要な事項（骨子）

1. 目的

B型肝炎訴訟について、今後訴訟を提起する者も含めた対応を行うためのスキームを構築する。

2. 対象者とその認定

- (1) 対象者は、昭和23年から昭和63年までの集団予防接種における注射針等の連続使用により満7歳になるまでの間にB型肝炎ウイルスに感染した者及びその者から母子感染した者
- (2) 対象者は裁判所が認定する。

3. 給付金等の支給

- (1) 主な給付金額

イ 死亡・肝がん・肝硬変（重度）	3,600万円
ロ 肝硬変（軽度）	2,500万円
ハ 慢性B型肝炎（（2）ロの者は除く。）	1,250万円
ニ 無症候性キャリア（（2）イの者は除く）	600万円
- (2) 除斥期間が経過した者への政策対応

イ 無症候性キャリア 給付金50万円及び定期検査費用（年4回まで）等	
ロ 慢性B型肝炎	
(i) 現在も慢性肝炎である者 等	給付金300万円
(ii) 現在は慢性肝炎ではない者	給付金150万円
- (3) 病態が進展した場合、既に支給した一時金との差額を追加給付金として支給（（2）の者の病態が進展した場合には（1）の給付金を支給）
- (4) 給付金等の請求には、一定の請求期間（5年程度）を設ける。

4. 財源確保策

当面の和解金等の支給に必要な費用を踏まえ、期間を限って国民全体で広く分かち合う観点から、特別の財源措置を講じる。

5. 支給事務

上記財源を基金として設置し、給付金等の支給事務は、支給法人において実施する。

6. 見直し規定

施行後5年を目途に給付金等請求の状況を勘案し、請求期間及び財源措置を講ずる期間について検討し、必要に応じて所要の措置を講ずる。

(参考)

B型肝炎訴訟の全面解決に係る
当面必要な費用と将来分の費用について
(患者、無症候性キャリアとも提訴率100%の場合の試算)

1. 当面(5年程度)の見込み 計1.1兆円

- 現在の患者分等の費用(除斥期間を経過した慢性肝炎患者を含む)
... 0.6兆円
- 病状進行者分の費用 ... 0.2兆円
- 無症候性キャリア分の費用
 - ・ 一括金(50万円) ... 0.2兆円
 - ・ 定期検査費・交通費等 ... 0.1兆円

2. 将来分(25年程度)の見込み 計2.1兆円

- 無症候性キャリア分の費用
 - ・ 定期検査費・交通費等 ... 0.6兆円
- 病状進行者分の費用 ... 1.5兆円

合計 最大約3.2兆円

基本合意書

集団予防接種等(予防接種及びツベルクリン反応検査)の実施に際し、注射器等(注射針及び注射筒等。以下同じ)の連続使用が行われたことにより、多数の被接種者にB型肝炎ウイルス感染の危険が生じ、国がその被害の発生・拡大を防止しなかったことにより、数十万人とも推計される方々に感染被害が生じた。これにより、感染被害者及びその遺族の方々は、長期にわたり、肉体的、精神的苦痛を強いられている。また、感染による偏見・差別を受けたり、経済的負担を余儀なくされている方々も多数いる。

この感染被害について、国が損害賠償責任を負うべき場合のあることは、最高裁判所平成18年6月16日第二小法廷判決によって明らかにされているところであり、多くの感染被害者及びその遺族の方々は、この判決を受けて国が広く救済措置を講ずることを期待していたが、国は、この判決は、5名の被害者に係るものであり、必ずしも全ての事案を解決する一般的な基準とはならないと考えた。このため、感染被害者及びその遺族の方々に対する救済措置が講じられなかったことから、全国の感染被害者及びその遺族が、紛争の全体的解決を求めて新たに国家賠償請求訴訟を提訴し、現在、全国10地裁に別紙訴訟事件目録(1)及び(2)記載の各訴訟事件に係属している。

上記各訴訟事件については、平成22年5月以降、裁判所の仲介の下、和解による解決へ向けた協議が進められてきたが、平成23年1月11日及び同年4月19日に札幌地方裁判所から所見(「基本合意書(案)」)が提示され、当事者双方は、本件を早期かつ全体的に解決する観点から、これらをいずれも受諾した。

こうした経緯を踏まえ、上記各訴訟事件に係る全国B型肝炎訴訟原告団・同弁護団と国(厚生労働大臣)は、同訴訟事件及び今後係属することのある同種訴訟に係る紛争を和解により解決するべく、そのための基本的事項につき、以下のとおり合意する。

第1 責任と謝罪

国(厚生労働大臣)は、集団予防接種等の際の注射器等の連続使用により、B型肝炎ウイルスに感染した被害者の方々に甚大な被害を生じさせ、その被害の拡大を防止しなかったことについての責任を認め、感染被害者及びその遺族の方々に心から謝罪する。

第2 和解の手續・内容等

- 1 当事者双方は、資料の提出については、別紙「基本合意書（案）」第1記載のとおりとすることを合意する。
- 2 当事者双方は、和解の手續については、別紙「基本合意書（案）」第2記載のとおりとすることを合意する。
- 3 当事者双方は、和解の内容については、別紙「基本合意書（案）」第3記載のとおりとすることを合意する。

第3 後続訴訟の扱い

当事者双方は、後続訴訟（平成23年1月12日以降に提起された同種訴訟）における和解については、別紙「基本合意書（案）」第4記載のとおりとすることを合意する。

第4 和解に当たってのその他の留意事項

- 1 当事者双方は、別紙「基本合意書（案）」の解釈・運用について疑義が生じた場合には、札幌地方裁判所が平成23年1月11日及び同年4月19日に提示した各「基本合意書(案)についての説明」の記載を十分尊重するものとする。
- 2 当事者双方は、本基本合意書に基づき、適正・迅速に和解手續が進行できるよう努力する。
- 3 国（厚生労働省）は、本基本合意書に基づく和解の手續・内容等につき、広く国民に周知を図るものとする。

第5 恒久対策等

- 1 国（厚生労働省）は、本件感染被害者を含む肝炎患者等が、不当な偏見・差別を受けることなく安心して暮らせるよう啓発・広報に努めるとともに、肝炎ウイルス検査の一層の推進、肝炎医療の提供体制の整備、肝炎医療に係る研究の推進、医療費助成等必要な施策を講ずるよう、引き続き努めるものとする。
- 2 国（厚生労働省）は、集団予防接種等の際の注射器等の連続使用によるB型肝炎ウイルスへの感染被害の真相究明及び検証を第三者機関において行うとともに、再発防止策の実施に最善の努力を行うことを約する。

- 3 国（厚生労働省）は、上記1及び2の施策の検討に当たり、「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」についての今後の見直しや再発防止策の策定等により、これらの施策の目的の達成について目処が立つまでの間、原告の意見が肝炎対策推進協議会等に適切に付されるよう、原告団・弁護団と協議・調整する場を設定する。

平成23年6月28日

全国B型肝炎訴訟原告団

代表

全国B型肝炎訴訟弁護団

代表

厚生労働大臣

(別紙) 訴訟事件目録 (1)

(先行訴訟：平成23年1月1日以前に提起された訴訟)

	裁判所	事件番号		
1	静岡地裁	平成19年(ワ)	第374号	(1次)
2	静岡地裁	平成20年(ワ)	第1100号	(2次)
3	静岡地裁	平成20年(ワ)	第1918号	(3次)
4	静岡地裁	平成21年(ワ)	第872号	(4次)
5	静岡地裁	平成22年(ワ)	第773号	(5次)
6	静岡地裁	平成22年(ワ)	第1110号	(6次)
7	札幌地裁	平成20年(ワ)	第809号	(1次)
8	札幌地裁	平成20年(ワ)	第1455号	(2次)
9	札幌地裁	平成20年(ワ)	第2173号	(3次)
10	札幌地裁	平成20年(ワ)	第2819号	(4次)
11	札幌地裁	平成20年(ワ)	第3845号	(5次)
12	札幌地裁	平成21年(ワ)	第801号	(6次)
13	札幌地裁	平成21年(ワ)	第1919号	(7次)
14	札幌地裁	平成21年(ワ)	第3295号	(8次)
15	札幌地裁	平成21年(ワ)	第4169号	(9次)
16	札幌地裁	平成22年(ワ)	第943号	(10次)
17	札幌地裁	平成22年(ワ)	第1791号	(11次)
18	札幌地裁	平成22年(ワ)	第2583号	(12次)
19	札幌地裁	平成22年(ワ)	第3654号	(13次)
20	鳥取地裁	平成20年(ワ)	第249号	(1次)
21	鳥取地裁	平成20年(ワ)	第341号	(2次)
22	鳥取地裁	平成21年(ワ)	第246号	(3次)
23	鳥取地裁	平成22年(ワ)	第181号	(4次)
24	福岡地裁	平成20年(ワ)	第1978号	(1次)
25	福岡地裁	平成20年(ワ)	第2900号	(2次)
26	福岡地裁	平成20年(ワ)	第4164号	(3次)
27	福岡地裁	平成20年(ワ)	第5102号	(4次)
28	福岡地裁	平成21年(ワ)	第1152号	(5次)
29	福岡地裁	平成21年(ワ)	第2728号	(6次)
30	福岡地裁	平成21年(ワ)	第4662号	(7次)
31	福岡地裁	平成21年(ワ)	第5876号	(8次)
32	福岡地裁	平成22年(ワ)	第1425号	(9次)
33	福岡地裁	平成22年(ワ)	第2654号	(10次)
34	福岡地裁	平成22年(ワ)	第3809号	(11次)
35	福岡地裁	平成22年(ワ)	第4812号	(12次)
36	福岡地裁	平成22年(ワ)	第5450号	(13次)
37	広島地裁	平成20年(ワ)	第943号	(1次)
38	広島地裁	平成20年(ワ)	第1379号	(2次)
39	広島地裁	平成20年(ワ)	第1698号	(3次)
40	広島地裁	平成20年(ワ)	第1829号	(4次)
41	広島地裁	平成20年(ワ)	第2456号	(5次)
42	広島地裁	平成21年(ワ)	第619号	(6次)

(別紙) 訴訟事件目録 (1)

(先行訴訟：平成23年1月11日以前に提起された訴訟)

	裁判所	事件番号		
43	広島地裁	平成21年(ワ)	第1360号	(7次)
44	広島地裁	平成21年(ワ)	第2847号	(8次)
45	広島地裁	平成22年(ワ)	第563号	(9次)
46	広島地裁	平成22年(ワ)	第1141号	(10次)
47	広島地裁	平成22年(ワ)	第1664号	(11次)
48	広島地裁	平成22年(ワ)	第2376号	(12次)
49	広島地裁	平成22年(ワ)	第2691号	(13次)
50	大阪地裁	平成20年(ワ)	第9760号	(1次)
51	大阪地裁	平成20年(ワ)	第13053号	(2次)
52	大阪地裁	平成20年(ワ)	第16941号	(3次)
53	大阪地裁	平成21年(ワ)	第3459号	(4次)
54	大阪地裁	平成21年(ワ)	第8666号	(5次)
55	大阪地裁	平成21年(ワ)	第15109号	(6次)
56	大阪地裁	平成21年(ワ)	第19137号	(7次)
57	大阪地裁	平成22年(ワ)	第4303号	(8次)
58	大阪地裁	平成22年(ワ)	第4873号	(9次)
59	大阪地裁	平成22年(ワ)	第7843号	(10次)
60	大阪地裁	平成22年(ワ)	第9165号	(11次)
61	大阪地裁	平成22年(ワ)	第11257号	(12次)
62	大阪地裁	平成22年(ワ)	第15318号	(13次)
63	大阪地裁	平成22年(ワ)	第15853号	(14次)
64	東京地裁	平成20年(ワ)	第21040号	(1次)
65	東京地裁	平成20年(ワ)	第27446号	(2次)
66	東京地裁	平成20年(ワ)	第37671号	(3次)
67	東京地裁	平成21年(ワ)	第8130号	(4次)
68	東京地裁	平成21年(ワ)	第20216号	(5次)
69	東京地裁	平成21年(ワ)	第35124号	(6次)
70	東京地裁	平成21年(ワ)	第44836号	(7次)
71	東京地裁	平成22年(ワ)	第10752号	(8次)
72	東京地裁	平成22年(ワ)	第20316号	(9次)
73	東京地裁	平成22年(ワ)	第29857号	(10次)
74	東京地裁	平成22年(ワ)	第39844号	(11次)
75	東京地裁	平成22年(ワ)	第41875号	(12次)
76	松江地裁	平成20年(ワ)	第324号	(1次)
77	松江地裁	平成20年(ワ)	第434号	(2次)
78	松江地裁	平成21年(ワ)	第80号	(3次)
79	松江地裁	平成22年(ワ)	第479号	(4次)
80	新潟地裁	平成20年(ワ)	第1050号	(1次)
81	新潟地裁	平成21年(ワ)	第234号	(2次)
82	新潟地裁	平成21年(ワ)	第1190号	(3次)
83	新潟地裁	平成22年(ワ)	第250号	(4次)
84	新潟地裁	平成22年(ワ)	第251号	(5次)

(別紙) 訴訟事件目録 (1)

(先行訴訟：平成23年1月11日以前に提起された訴訟)

	裁判所	事件番号		
85	新潟地裁	平成22年(ワ)	第464号	(6次)
86	新潟地裁	平成22年(ワ)	第675号	(7次)
87	新潟地裁	平成22年(ワ)	第940号	(8次)
88	金沢地裁	平成21年(ワ)	第356号	(1次)
89	金沢地裁	平成22年(ワ)	第201号	(2次)
90	金沢地裁	平成22年(ワ)	第390号	(3次)
91	金沢地裁	平成22年(ワ)	第574号	(4次)
92	金沢地裁	平成22年(ワ)	第794号	(5次)

(別紙) 訴訟事件目録 (2)

(後続訴訟：平成23年1月12日以降に提起された訴訟)

	裁判所	事件番号		
93	静岡地裁	平成23年(ワ)	第117号	(7次)
94	札幌地裁	平成23年(ワ)	第276号	(14次)
95	札幌地裁	平成23年(ワ)	第651号	(15次)
96	札幌地裁	平成23年(ワ)	第900号	(16次)
97	福岡地裁	平成23年(ワ)	第445号	(14次)
98	大阪地裁	平成23年(ワ)	第374号	(15次)
99	大阪地裁	平成23年(ワ)	第1175号	(16次)
100	大阪地裁	平成23年(ワ)	第3045号	(17次)
101	大阪地裁	平成23年(ワ)	第4278号	(18次)
102	大阪地裁	平成23年(ワ)	第6856号	(19次)
103	東京地裁	平成23年(ワ)	第2834号	(13次)
104	東京地裁	平成23年(ワ)	第3952号	(14次)
105	東京地裁	平成23年(ワ)	第6489号	(15次)
106	東京地裁	平成23年(ワ)	第11688号	(16次)
107	東京地裁	平成23年(ワ)	第17587号	(17次)
108	新潟地裁	平成23年(ワ)	第163号	(9次)
109	新潟地裁	平成23年(ワ)	第281号	(10次)
110	新潟地裁	平成23年(ワ)	第427号	(11次)
111	金沢地裁	平成23年(ワ)	第45号	(6次)

基本合意書（案）

全国B型肝炎訴訟原告団・同弁護団と国（厚生労働大臣）は、現在係属中のいわゆるB型肝炎訴訟及び今後係属することのある同種訴訟に係る紛争を、和解により解決するべく、そのための基本的事項につき、以下のとおり合意する。

第1 資料の提出

- 1 原告ら（後記2の原告らを除く。）は、既に書証のため提出してある場合を除き、速やかに、以下の資料を提出する。
 - (1) 当該原告（B型肝炎ウイルスの持続感染後に死亡した者の相続人を当事者とする事案にあっては、その死亡者。以下同じ。）がB型肝炎ウイルスに持続感染したことを証する血液検査結果の原データ
 - (2) 当該原告が満7歳になるまでに集団予防接種等（予防接種及びツベルクリン反応検査）を受けたことを証する以下の資料
 - ① 母子健康手帳の原本がある場合のその原本（全ページ）
 - ② ①を提出することができない場合（母子健康手帳のコピーがあっても、その原本がない場合を含む）、被告の調査により予防接種台帳の保存が確認された市区町村に居住歴のある（ある時期の予防接種台帳のみの保存が確認された市区町村についてはその時期における居住歴のある）当該原告にあっては、予防接種台帳のうち、当該原告に係る接種記録が記載された部分
 - ③ ①及び②を提出することができない場合、以下の資料のうち、提出することができるもの
 - i 母子健康手帳のコピーがある場合のそのコピー
 - ii 接種の場所や時期等の具体的な接種状況及び母子健康手帳を提出することのできない事情を可能な限り説明した当該原告又は関係者作成の陳述書
 - iii 当該原告に種痘又はBCGの接種痕が残っていることを確認した医師の意見書
 - iv 当該原告の出生時から満7歳になるまでの居住歴を確認することができる住民票又は戸籍の附票の写し
 - v 被告の調査により予防接種台帳の保存が確認された市区町村に居住歴のある（ある時期の予防接種台帳のみの保存が確認された市区町村についてはその時期における居住歴のある）当該原告にあっては、予防接種台帳に当該原告に係る接種記録の記載がないことを証する市区町村発行の証明書
 - (3) 以下の医療記録のうち現存するもの（ただし、看護記録、診療報酬明細及び紙媒体にすることが容易でない写真・画像等を除く）
 - ① 現在診療（肝疾患に関するものに限る）を受けている医療機関の医療記録のうち提訴日から遡ること1年内のもの
 - ② B型肝炎ウイルスの持続感染が判明した時以降1年分の医療記録
 - ③ 肝炎発症者にあつては、その最初の発症時以降1年分の医療記録
 - ④ 肝疾患による入院歴がある場合には、その入院中の全ての医療記録（ただし、

医師が退院時要約（サマリー）を作成している場合の当該入院期間については、その退院時要約（サマリー）で足りる）

- (4) 母子感染による持続感染ではないことを証する以下の資料
 - ① 当該原告の母親の血液検査結果の原データ
 - ② 上記①の検査の被験者が当該原告の母親であることを示す当該原告又は母親の戸籍又は除籍謄本
 - ③ 母親が死亡している場合、その除籍謄本（上記②により提出する場合、重ねて提出することは要しない）
 - ④ 当該原告の年長のきょうだいの血液検査結果の原データ及びその検査の被験者が当該原告の年長のきょうだいであることを示す当該原告又は年長のきょうだいの戸籍又は除籍謄本（ただし、母親が死亡しかつ母親の血液検査結果の原データが残存していない場合に限る）
 - (5) 当該原告がB型肝炎ウイルスに由来する肝がん、肝硬変又は慢性肝炎を発症した場合は、その発症（肝硬変の場合はその Child-Pugh 分類上のグレードを含む）を証する血液検査結果、病理組織検査その他の検査の原データを含む医療記録（前記(3)により提出済みのものを除く）
- 2 集団予防接種等の際の注射器の使い回しによってB型肝炎ウイルスに持続感染した母親からの母子感染により持続感染した旨（以下「二次感染」という。）を主張する原告らは、既に書証のため提出してある場合を除き、速やかに、以下の資料を提出する。
- (1) 当該原告とその母親の身分関係を証する当該原告又は当該母親の戸籍又は除籍謄本
 - (2) 当該母親に係る前記1(1)、(2)及び(4)の各資料
 - (3) 以下の当該母親の医療記録のうち現存するもの（ただし、看護記録、診療報酬明細及び紙媒体にすることが容易でない写真・画像等を除く）
 - ① B型肝炎ウイルスの持続感染が判明した時以降1年分の医療記録
 - ② 当該原告が出生する前後各6か月分の医療記録（当該原告の出生後については肝疾患に関する当該原告の医療記録を含む）
 - (4) 当該原告に係る前記1(1)、(3)及び(5)の各資料
 - (5) 当該原告の持続感染が当該母親からの母子感染であることを証する①又は②の資料（ただし、前記(3)②の資料上、当該原告が出生直後にB型肝炎ウイルスに持続感染したと認められる場合を除く）
 - ① 当該原告及び当該母親の各B型肝炎ウイルスの塩基配列を比較した検査結果
 - ② 当該原告に係る後記3(1)ないし(3)の各資料（同(1)の「集団予防接種等とは異なる原因」とあるのは「母子感染とは異なる原因」と読み替える）
- 3 被告から以下の資料の提出を求められた原告らは、その求めを受けた後速やかに、同資料を提出する。
- (1) 被告が前記1(3)又は2(3)の医療記録の記載から当該原告（二次感染であることを主張する原告らにあっては、当該原告の母親。以下、本項(2)及び(3)において同じ。）のB型肝炎ウイルスの持続感染について集団予防接種等とは異なる原因の存在がう

かがわれるため、確認に必要であるとしてさらに提出を求めた医療記録

- (2) 父子感染による持続感染ではないことを証する以下の資料（ただし、被告は、前記1(3)又は2(3)の医療記録の記載から当該原告の父親が持続感染者でないとするときは、この資料の提出を求めない）
 - ① 当該原告の父親の血液検査結果の原データ（ただし、当該原告の父親が生存している場合又は当該原告の父親が死亡していてもその血液検査結果の原データが残存している場合に限る）
 - ② 当該原告の父親及び当該原告の各B型肝炎ウイルスの塩基配列を比較した検査結果（ただし、当該原告の父親がB型肝炎ウイルスの持続感染者であると判明した場合に限る）
 - ③ 上記①又は②の検査の被験者が当該原告の父親であることを示す当該原告又はその父親の戸籍又は除籍謄本
 - ④ 当該原告の父親が死亡している場合、その除籍謄本（上記③により提出する場合、重ねて提出することは要しない）
- (3) 当該原告のB型肝炎ウイルスのジェノタイプ（遺伝子型。サブジェノタイプを含む）の検査結果の原データ（ただし、被告は、前記1(3)又は2(3)の医療記録の記載からジェノタイプを確認することができ、又は当該原告が平成7年以前に持続感染したことを確認することができる場合には、この資料の提出を求めない）
- 4 前記2(5)①の検査結果の原データ又は3(2)①若しくは②又は(3)の検査結果の原データのいずれか又は全部を提出した原告らは、その検査費用を明らかにする医療機関等発行の領収書を提出する。
- 5 原告らが前記1ないし4の資料を提出するに当たっては、被告に対し、原資料の写し（いわゆる白黒コピーで足りる）を1通提出し、被告からの求めがあったときには、資料の原本を提示する。

また、原告らは、必要に応じて、前記1ないし4の資料の写しを、書証番号を記載した上、裁判所及び被告に各1通提出する。ただし、その際、前記1(3)、2(3)及び3(1)の医療記録については、裁判所からの求めがない限り、訳文の添付を要しない。

その他、裁判所から和解のために必要な資料の提出を求められた原告らは、その求めを受けた後速やかに、同資料を提出する。

第2 和解の手続

- 1 原被告は、当該原告（後記2の当該原告を除く。）につき、以下の(1)から(5)までの事由がある場合には、特段の事情のない限り、当該原告が集団予防接種等の際の注射器の使い回しによってB型肝炎ウイルスに持続感染する等の被害を受けたものとし、後記3により認定されるその病態の区分等に応じ、後述する内容での裁判上の和解をするものとする。

(1) B型肝炎ウイルスの持続感染

以下のいずれかの場合であること。

- ① 前記第1の1(1)の資料上、ある時点において、以下のiないしiiiのいずれかの検査結果が認められ、かつ、当該時点の後6か月以上をおいた別の時点において、

以下の i ないし iii のいずれかの検査結果が認められる場合。ただし、上記の 2 つの時点の間隔が相当長期であり、又は両時点の間に持続感染でないことを疑わせる検査結果があるなどの特段の事情のある場合を除く。

- i HBs 抗原陽性
- ii HBV-DNA 陽性
- iii HBe 抗原陽性

- ② 前記第 1 の 1(1)の資料上、HBc 抗体陽性（高力価。ただし、この高力価とは、原検体検査（CLIA 法）については S/CO が 10 以上である場合をいい、200 倍希釈検査（RIA 法、EIA 法）については当該検査における基準（同基準がない場合にあつては、当該検査の時期に照らした一般的な基準）に従って個別判断する。）の検査結果が認められる場合。
- ③ ①及び②のほか、医学的知見を踏まえた個別判断により、B 型肝炎ウイルスの持続感染が認められる場合。

- (2) 満 7 歳になるまでの集団予防接種等
以下のいずれかの場合であること。

- ① 前記第 1 の 1(2)の資料上、以下の i ないし iii のいずれかの事実が認められる場合。ただし、iii については、前記第 1 の 1(2)①及び②の資料を提出することができない場合に限る。

- i 母子健康手帳に当該原告が満 7 歳になるまでに集団予防接種等を受けたことを示す記載があること。
- ii 予防接種台帳に当該原告が満 7 歳になるまでに集団予防接種等を受けたことを示す記録があること。
- iii 当該原告又は関係者の陳述書等により、具体的な接種状況及び母子健康手帳を提出することのできない事情が可能な限り合理的に説明され、当該原告に種痘又は BCG の接種痕があるとする医師の意見書があり、当該原告の出生時から満 7 歳になるまでの居住歴を確認することができる住民票又は戸籍の附票の写しがあり、かつ、被告の調査により予防接種台帳の保存が確認された市区町村に居住歴のある（ある時期の予防接種台帳のみの保存が確認された市区町村についてはその時期における居住歴のある）当該原告にあつては、予防接種台帳に当該原告に係る接種記録の記載がないことを証する市区町村発行の証明書があること。

- ② ①のほか、前記第 1 の 1(2)③の資料のうち提出可能な陳述書その他の資料、さらに医療記録等の資料を総合した個別判断により、満 7 歳になるまでに集団予防接種等を受けた事実が認められる場合。この点について、裁判所から、上記資料等に基づく所見が示されたときには、原被告はこれを最大限尊重する。

- (3) 集団予防接種等における注射器の連続使用
以下のいずれかの場合であること。

- ① 前記(2)① i 又は ii の場合であつて、昭和 23 年 7 月 1 日（予防接種法の施行日）から昭和 63 年 1 月 27 日（同日付けの厚生省保健医療局結核難病感染症課長及び感染症対策室長の「予防接種等の接種器具の取扱いについて」と題する通達の

発出日)までの間に当該集団予防接種等がされている場合。

② 前記(2)①iii又は②の場合であって、当該原告が昭和16年7月2日から昭和63年1月27日までに出生した場合。

(4) 母子感染でないこと

以下のいずれかの場合であること。

① 以下のiないしiiiのいずれかの事実が認められる場合。ただし、ii及びiiiについては、当該原告の母親が死亡している場合に限る。

i 前記第1の1(4)①の資料上、母親のHBs抗原陰性かつHBc抗体陰性(又は低力価陽性)の検査結果があること。

ii 前記第1の1(4)①の資料(ただし、80歳未満の時点のものに限る。)上、母親のHBs抗原陰性の検査結果があること。

iii 年長のきょうだいのうち一人でも持続感染者でない者がいること。

② ①のほか、医学的知見を踏まえた個別判断により、母子感染によるものではないことが認められる場合。

(5) その他集団予防接種等以外の感染原因がないこと

以下のいずれかの場合であること。

① 以下のiないしiiiのいずれの事実もない場合。

i 前記第1の1(3)及び3(1)の資料中に、B型肝炎ウイルスの持続感染について集団予防接種等とは異なる原因の存在をうかがわせる具体的な資料のあること。

ii 前記第1の1(3)及び3(1)又は3(2)①の資料上、当該原告の父親がB型肝炎ウイルスの持続感染者であり、かつ、同②の資料上、当該原告のB型肝炎ウイルスの塩基配列が父親のそれと同定されること。

iii 前記第1の1(3)及び3(1)又は3(3)の資料上、当該原告のB型肝炎ウイルスのジェノタイプがAe型であること。

② ①のほか、医学的知見を踏まえた個別判断により、集団予防接種等以外のB型肝炎ウイルスへの持続感染の原因が見当たらないと認められる場合。

2 原被告は、二次感染を主張する原告ら及びその母親につき、以下の(1)から(3)までの事由がある場合には、特段の事情のない限り、当該原告が集団予防接種等の際の注射器の使い回しによってB型肝炎ウイルスに持続感染した当該母親からの母子感染によりB型肝炎ウイルスに持続感染する等の被害を受けたものとし、後記3により認定されるその病態の区分等に応じ、後述する内容での裁判上の和解をするものとする。

(1) 集団予防接種等による当該母親の持続感染

当該母親につき、前記1(1)ないし(5)の事由があること。

(2) 当該原告の持続感染

当該原告につき、前記1(1)の事由があること。

(3) 母子感染であること

以下のいずれかの場合であること。

① 前記第1の2(3)②の資料上、当該原告が出生直後にB型肝炎ウイルスに持続感染したと認められること。

② 前記第1の2(5)①の資料上、当該原告のB型肝炎ウイルスの塩基配列が当該母

親のそれと同定されること。

③ 以下の i ないし iii の事実があること。

i 前記第1の2(2)及び(3)の各資料上、当該原告の出生前に当該母親の感染力が弱かったこと（HBe抗原が陰性であったこと）が確認されないこと。

ii 当該原告が昭和60年12月31日以前に出生していること。

iii 以下の(ア)ないし(ウ)のいずれの事実もないこと。

(ア) 前記第1の2(2)ないし(4)及び(5)②の資料中に、B型肝炎ウイルスの持続感染について母子感染とは異なる原因の存在をうかがわせる具体的な資料のあること。

(イ) 上記(ア)の資料上、当該原告の父親がB型肝炎ウイルスの持続感染者であり、かつ、当該原告のB型肝炎ウイルスの塩基配列が当該父親のそれと同定されること。

(ウ) 上記(ア)の資料上、当該原告のB型肝炎ウイルスのジェノタイプがAe型であること。

④ ①ないし③のほか、医学的知見を踏まえた個別判断により、当該原告の持続感染が母親からの母子感染によるものと認められること。

3 前記1及び2により和解をする場合の当該原告の病態の区分は、以下のとおりとする。このうち、肝がん、肝硬変（重度・軽度）、慢性肝炎とB型肝炎ウイルス感染との関係及び各病態については、カルテや各種検査結果（原データ）等の医療記録に基づき、医学的知見を踏まえて総合的に判断する。

(1) 死亡

医療記録に基づく医学的知見を踏まえた総合的な判断により、当該原告の死亡がB型肝炎ウイルスの持続感染と相当因果関係があると認められる場合。

(2) 肝がん

前記第1の1(3)及び(5)の資料上、以下のいずれかの事実があった場合。

① 病理組織検査が実施され、原発性肝がんと診断されていること。

② 病理組織検査を実施していない場合には、医師の診断書（原発性肝がんに矛盾のない臨床経過）に加え、診断を裏付ける診療録、画像検査報告書及び血液検査報告書等により、総合的に原発性肝がんとして認められること。

(3) 肝硬変（重度）

前記第1の1(3)及び(5)の資料上、以下のいずれかの事実があり、かつ、別表1の

①又は②のいずれかが認められる場合。

① 病理組織検査が実施され、肝硬変と診断されていること。

② 病理組織検査を実施していない場合には、医師の診断書（肝硬変に矛盾のない臨床経過等の記載）に加え、診断を裏付ける診療録、画像検査報告書及び血液検査報告書等により、総合的に肝硬変として認められること。

(4) 肝硬変（軽度）

前記第1の1(3)及び(5)の資料上、前記(3)①又は②のいずれかの事実があった場合。

ただし、前記(1)ないし(3)のいずれかに該当する場合を除く。

(5) 慢性肝炎

前記第1の1(3)及び(5)の資料上、ある時点において、B型肝炎ウイルス感染に起因するALT（GPT）値の異常（当該血液検査結果票に記載された基準値との比較による。）が認められ、かつ、当該時点の後6か月以上をおいた別の時点において、B型肝炎ウイルス感染に起因するALT（GPT）値の異常（当該血液検査結果票に記載された基準値との比較による。）が認められる場合。ただし、前記(1)ないし(4)のいずれかに該当する場合、及び、上記の2つの時点の間隔が相当長期であり、又は両時点の間に異常値の継続を疑わせる検査結果があるなどの特段の事情のある場合を除く。

(6) 無症候性キャリア

前記(1)ないし(5)のいずれにも該当しない場合。

- 4 以上のほか、原告らと被告は、案件毎の個別具体的な資料に基づいて、当該原告が集団予防接種等の際の注射器の使い回しによってB型肝炎ウイルスに持続感染し、又はその持続感染をした母親からの母子感染によりB型肝炎ウイルスに持続感染する等の被害を受けたと認められる場合においては、医学的知見を踏まえて、以上に準じた和解をすべく誠実に協議するものとする。

第3 和解の内容

1 病態等の区分に応じた和解金の支払

- (1) 被告は、下表左欄の当該原告の病態等の区分に応じ、当該原告又はその相続人である原告らに対し、同表右欄の和解金（当該原告の相続人らを原告らとする事案にあっては、当該原告に係る和解金を原告らの相続分により按分した金額。以下同じ。）を支払うものとする。

① 死亡、肝がん又は肝硬変（重度）	3600万円
② 肝硬変（軽度）	2500万円
③ 慢性肝炎（④又は⑤に該当する者を除く）	1250万円
④ 慢性肝炎（発症後提訴までに20年を経過したと認められる者のうち、現に治療を受けている者等）	300万円
⑤ 慢性肝炎（発症後提訴までに20年を経過したと認められる者のうち、④に該当しない者）	150万円
⑥ 無症候性キャリア（⑦に該当する者を除く）	600万円
⑦ 無症候性キャリア（一次感染者又は出生後提訴までに20年を経過した二次感染者）	50万円

(2) 前記(1)の表の④及び⑤の「発症後提訴までに20年を経過したと認められる者」につき、発症の時期は、カルテや各種検査結果（原データ）等の医療記録に基づき、医学的知見を踏まえて総合的に判断する。

(3) 前記(1)の表の④の「現に治療を受けている者等」とは、以下の①又は②のいずれかの事由のある者をいう。

① 当該原告の訴訟提起の日から1年前の日以降の時点において、B型肝炎ウイルス感染に起因するALT（GPT）値の異常（当該血液検査結果票に記載された基準値との比較による。）が認められ、かつ、当該時点の後6か月以上をおいた別の時点において、B型肝炎ウイルス感染に起因するALT（GPT）値の異常（当該血液検査結果票に記載された基準値との比較による。）が認められること。ただし、上記の2つの時点の間隔が相当長期であり、又は両時点の間に異常値の継続を疑わせる検査結果があるなどの特段の事情のある場合を除く。

② 以下のiないしiiiのいずれかの事実が医療記録等から認められること。

i 天然型インターフェロン-α製剤等、効能・効果として「HBe抗原陽性でかつDNAポリメラーゼ陽性のB型慢性活動性肝炎のウイルス血症の改善」が添付文書に記載されている薬剤による治療歴があること。

ii 核酸アナログ製剤のうち、効能・効果として「B型肝炎ウイルスの増殖を伴い肝機能の異常が確認されたB型慢性肝疾患におけるB型肝炎ウイルスの増殖抑制」が添付文書に記載されている薬剤による治療歴があること。

iii 免疫調整薬のうち、B型慢性肝炎の治療目的として、ステロイド（ステロイドリバウンド療法）又はプロパゲルマニウムによる治療歴があること。

2 無症候性キャリアに対するその余の政策対応

被告は、前記1(1)の表の⑦に該当する当該原告に対する政策対応として、当該原告に対し、過去の定期検査等に要したであろう費用として、同表右欄の和解金50万円を支払うほか、和解成立後の定期検査等に係る以下の(1)ないし(4)の費用を、(5)の方法により、支払うものとする。ただし、以下の費用について、社会保険の給付がある場合には、自己負担分に限り、別途、公費により助成がされた場合には、当該助成された費用を除いた額とし、(1)ないし(3)の費用は、医科診療報酬点数表及び使用薬剤の薬価（薬価基準）によるものとする。

(1) 当該原告が慢性肝炎の発症を確認するため、別表2に定める回数を限度として同表に定める定期検査を受けた際の検査費用及び初・再診料に係る費用

(2) 当該原告が子を出産した場合にその子に対するB型肝炎ウイルスの母子感染を防止するため、別表3に定める回数を限度として同表に定めるワクチンの投与等及びこれに附帯する検査が行われた場合のその投与等及び検査費用並びに初・再診料に係る費用

(3) 和解成立後に新たに当該原告の同居家族になった者（前記(2)の子を除く）に対するB型肝炎ウイルス感染を防止するため、別表4に定める回数を限度として同表に定めるワクチンの投与及びこれに附帯する検査が行われた場合のその投与及び検査費用

(4) 前記(1)の定期検査を受けるための交通費その他の費用として、年2回を限度とし

て定期検査1回につき1万5000円

- (5) 前記(1)ないし(4)の費用は、当該原告が一時的に費用を負担し、当該原告の請求により、被告が各年毎にその実費及び所定の交通費その他の費用を支払うものとする。なお、当該原告は、上記請求に当たり、被告に対し、検査又はワクチンの投与等を受けたことを証明する資料及びこれに係る医療機関等発行の領収書を提出し（ただし、交通費その他の費用に係る資料は提出を要しない。）、各費用相当分を請求するものとする。
- 3 母子感染、父子感染及びジェノタイプに関する検査費用の支払
被告は、前記第1の2(5)①の検査結果の原データ又は3(2)①若しくは②又は(3)の検査結果の原データのいずれか又は全部を提出した場合であって、関係する原告らと和解をするときには、同原告らに対し、前記第1の4の領収書に記載の検査費用を支払うものとする。
- 4 弁護士費用相当額の支払
被告は、後記第4の今後係属する訴訟における和解に該当する場合を除き、原告らに対し、弁護士費用相当額として、前記1の和解金に対する10%の割合による金員を支払うものとする。
- 5 団体加算金
被告は、全国B型肝炎訴訟原告団（代表者）に対し、既存訴訟に係る問題の解決のため、5億円を支払う。
- 6 訴訟費用
訴訟費用は各自の負担とする。

第4 今後係属する訴訟における和解

平成23年1月11日（札幌地方裁判所が基本合意に向けての第1次の所見を示した和解期日の日）よりも後に訴えが提起されたB型肝炎訴訟における資料の提出、和解の方法及び内容は、以下の1ないし3を除き、前記第1ないし第3（第3の5を除く。）と同様とする。

- 1 先行訴訟がある場合の後行訴訟における資料の提出
先行訴訟により和解をした当該原告が病態の進展等を理由とする後行訴訟を提起した場合における資料の提出については、後行訴訟の争点に応じて別途協議する。
- 2 病態の進展に伴う和解金の追加支払
 - (1) 被告は、先行訴訟において、前記第3の1(1)の表の②、③又は⑥に該当するとしてそれに応じて同表右欄の和解金の支払を受けた当該原告が、その後の症状の進展により、前記第2の3におけるより上位の病態の区分に新たに該当することとなったとして提起した後行訴訟において、その事由の立証があったときには、当該原告に対し、新たな病態等の区分に応じた同表右欄の和解金と支払済みの和解金との差額を支払うものとする。
 - (2) 被告は、先行訴訟において、前記第3の1(1)の表の④、⑤又は⑦に該当するとしてそれに応じて同表右欄の和解金の支払を受けた当該原告が、その後の症状の進展により、前記第2の3におけるより上位の病態の区分に新たに該当することとなっ

たとして提起した後行訴訟において、その事由の立証があったときには、当該原告に対し、新たな病態等の区分に応じた同表右欄の和解金を支払う。

3 弁護士費用相当額

支払われる和解金に対する4%の割合による金員とする。

肝硬変（重度）に該当するか否かの判断基準

前記第2の3(3)の肝硬変（重度）と認められるための事実は、以下のものとする。

- ① ある時点における検査の結果、以下のChild-Pugh分類における合計点数が10点以上の状態にあると認められ、かつ、当該時点の後90日以上をおいた別の時点における検査の結果、Child-Pugh分類における合計点数が10点以上の状態にあると認められること。ただし、上記2つの時点の間にChild-Pugh分類における合計点数が10点未満の状態にあると認められる検査結果がある場合を除く。
- ② 肝臓移植を行ったこと。

Child-Pugh分類

	1点	2点	3点
肝性脳症	なし	軽度（Ⅰ・Ⅱ）	昏睡（Ⅲ以上）
腹水	なし	軽度	中程度以上
血清アルブミン値	3.5g/dℓ超	2.8～3.5 g/dℓ	2.8g/dℓ未満
プロトロンビン時間	70%超	40～70%	40%未満
血清総ビリルビン値	2.0mg/dℓ未満	2.0～3.0mg/dℓ	3.0mg/dℓ超

定期検査

1 血液検査 年4回まで

血液検査の対象となる検査項目は、赤血球数、白血球数、血色素測定（ヘモグロビン）、ヘマトクリット値、血小板数、末梢血液像、プロトロンビン時間測定、活性化トロンボプラスチン時間測定、AST（GOT）、ALT（GPT）、ALP、 γ -GTP（ γ -GT P）、総ビリルビン、直接ビリルビン、総蛋白、アルブミン、ChE、ZTT、総コレステロール、AFP、PIVKA-II、HBe抗原、HBe抗体、HBV-DNAとする。

2 画像検査

- (1) 腹部エコー 年4回まで
- (2) 造影CT又は造影MRI 年2回まで

母子感染防止に係る医療

- 1 母親の血液検査 (HB e 抗原及びHB e 抗体)
子1人につき1回まで

- 2 子の血液検査
 - (1) HB s 抗原 子1人につき2回まで
 - (2) HB s 抗体 子1人につき1回まで

- 3 子に対するワクチン及びグロブリン投与
 - (1) ワクチン投与 子1人につき3回まで
 - (2) グロブリン投与 子1人につき2回まで

同居家族の感染防止に係る医療

1 血液検査

- (1) 事前検査 (HBs 抗原, HBs 抗体及びHBc 抗体)

同居家族1人につき1回まで

- (2) 事後検査 (HBs 抗体)

同居家族1人につき1回まで

2 ワクチン投与

同居家族1人につき3回まで (ただし, 3回接種後にHBs 抗体が獲得されていないことが確認できた場合には, 4回目の追加接種分も対象とする)

厚生労働大臣の談話

平成 23 年 6 月 28 日

B型肝炎訴訟については、この問題の早期解決を目指すため、裁判所の仲介の下、誠実に対応してまいりましたが、国と全国B型肝炎訴訟原告団・弁護団との間で、本日、「基本合意書」を締結いたしました。

集団予防接種等の際の注射器等の連続使用によるB型肝炎ウイルスへの感染被害の発生・拡大を、国が防止しなかったことにより、感染被害者及び遺族の方々が受けられた長年の御労苦に思いをいたし、厚生労働大臣の職務を担う者として、深くお詫び申し上げます。

本件の原因となっている集団予防接種等は、感染症から国民の生命・身体を守り、多くの国民に利益をもたらしました。

一方でこれにより、40万人以上とも推計される方々に感染被害が生じた可能性のある、大変大きな広がりを持つ問題であります。

このため、既に訴訟を起こしている原告の方々と同様に、今後訴訟を提起される多数の方々についても責任のある対応をとることができるよう、法律や予算などを通じて国会のご了解を得て、財源確保策を含めた全体解決の枠組みを構築し、実施していく必要があります。

また、この枠組みは本件の原因が集団予防接種等であることを踏まえ、国民全体で支えていただくことが必要であると考えております。

このような考えの下、「基本合意書」の締結に先立ち、全体の枠組みについて、所要の法案の成立を目指すことを内容とする政府基本方針案をとりまとめ、与野党にお示しいたしました。

本日までに、与野党から一定のご理解を得たことを踏まえ、別添（B型肝炎訴訟への対応の基本方針）のとおり対応することを決定いたしました。

今後、この「政府基本方針」に基づき、全体解決の枠組み作りのための所要の法案の早期成立を目指し、その準備に着手したいと考えております。

改めて、長年にわたり心身及び経済的に苦しんでこられた被害者の方々に心よりお詫び申し上げるとともに、「基本合意書」の誠実な実施と、本件の全体解決のための枠組みの速やかな構築をお約束いたします。

内閣総理大臣の談話

平成 23 年 6 月 28 日

冒頭、集団予防接種などの際の注射器等の連続使用によって、B型肝炎ウイルスに感染した被害者の方々、そしてその遺族の方々に心からお詫びを申し上げます。

予防接種が原因でB型肝炎を発症された皆様が背負ってこられた苦しみ・悲しみ・怒り、そしてこれから発症するかもしれないという恐れの中で日々を送っておられる皆様の不安・悔しさを思うと、本当にお詫びの言葉も見つかりません。

薬害エイズ問題で、厚生大臣として国の責任を認めて謝罪して15年。再び、このような形でお詫び申し上げなければならないことについて、国の責任者として断腸の思いです。

本日、B型肝炎訴訟について、原告団・弁護団と国の間で、「基本合意書」を締結しました。この問題の早期解決を目指すため、裁判所の仲介の下で、実現したものです。

今後、和解金や検査費用の支払いを含む「基本合意書」の内容の誠実な実施をお約束いたします。と同時に、本日の「基本合意書」の締結は、まだこの問題解決へのスタートラインである、と認識しております。

本件の原因となった集団予防接種は、感染症から国民を守る役割を果たしてきました。しかし他方で、注射器等の連続使用によって40万人以上とも推計される方々に感染被害が生じた可能性があります。長期にわたり責任のある対応をとるべき問題であり、その取組みは、緒に就いたばかりです。

今後は、政府としてこの問題の全面解決を目指し、まだ提訴さ

れていない方々に対しても責任のある対応をとれるよう、早急に法的手当てを講じる必要があると考えております。

「基本合意書」締結に当たり、長年にわたり心身及び経済的に苦しんでこられた被害者の方々に心からお見舞い申し上げますとともに、この合意書の誠実な実施と、本件の全体解決のための枠組みの速やかな構築をお約束いたします。

厚生労働大臣の談話

平成 23 年 6 月 28 日

B型肝炎訴訟については、この問題の早期解決を目指すため、裁判所の仲介の下、誠実に対応してまいりましたが、国と全国B型肝炎訴訟原告団・弁護団との間で、本日、「基本合意書」を締結いたしました。

集団予防接種等の際の注射器等の連続使用によるB型肝炎ウイルスへの感染被害の発生・拡大を、国が防止しなかったことにより、感染被害者及び遺族の方々が受けられた長年の御労苦に思いをいたし、厚生労働大臣の職務を担う者として、深くお詫び申し上げます。

本件の原因となっている集団予防接種等は、感染症から国民の生命・身体を守り、多くの国民に利益をもたらしました。

一方でこれにより、40万人以上とも推計される方々に感染被害が生じた可能性のある、大変大きな広がりを持つ問題であります。

このため、既に訴訟を起こしている原告の方々と同様に、今後訴訟を提起される多数の方々についても責任のある対応をとることができるよう、法律や予算などを通じて国会のご了解を得て、財源確保策を含めた全体解決の枠組みを構築し、実施していく必要があります。

また、この枠組みは本件の原因が集団予防接種等であることを踏まえ、国民全体で支えていただくことが必要であると考えております。

このような考えの下、「基本合意書」の締結に先立ち、全体の枠組みについて、所要の法案の成立を目指すことを内容とする政府基本方針案をとりまとめ、与野党にお示しいたしました。

本日までに、与野党から一定のご理解を得たことを踏まえ、別添（B型肝炎訴訟への対応の基本方針）のとおり対応することを決定いたしました。

今後、この「政府基本方針」に基づき、全体解決の枠組み作りのための所要の法案の早期成立を目指し、その準備に着手したいと考えております。

改めて、長年にわたり心身及び経済的に苦しんでこられた被害者の方々に心よりお詫び申し上げるとともに、「基本合意書」の誠実な実施と、本件の全体解決のための枠組みの速やかな構築をお約束いたします。