

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2008に準拠して作成

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

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)

剤形	懸濁性注射剤
製剤の規制区分	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）
規格・含量	0.5mL 中 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 20 µg 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 20 µg
一般名	和名：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) 洋名：Recombinant Adsorbed Bivalent Human Papillomavirus-like Particle Vaccine (derived from Trichoplusia ni cells)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2009年10月16日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 発売年月日：2009年12月22日
開発・製造販売(輸入)・提携・販売会社名	製造販売元(輸入)：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL 0120-561-007 (9:00～18:00 / 土日祝日および当社休業日を除く) FAX 0120-561-047 (24時間受付) 医療関係者向けホームページ http://glaxosmithkline.co.jp/medical/

本IFは2009年10月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.info.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過した現在、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会において新たな IF 記載要領が策定された。

2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等は IF の記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供された IF は、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格は A4 版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ② IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。

- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「IF 記載要領 2008」により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」（以下、「IF 記載要領 2008」と略す）は、平成 21 年 4 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2008」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

3. IF の利用にあたって

「医薬品インタビューフォーム記載要領 2008」においては、従来の主に MR による紙媒体での提供に替え、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則で、医療機関での IT 環境によっては必要に応じて MR に印刷物での提供を依頼してもよいこととした。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、今後インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2008 年 9 月)

目 次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	2	6. 溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2	7. 他剤との配合変化(物理化学的变化)...	8
II. 名称に関する項目		8. 生物学的試験法	8
1. 販売名	4	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
(1) 和名	4	10. 製剤中の有効成分の定量法	8
(2) 洋名	4	11. 力価	8
(3) 名称の由来	4	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
2. 一般名	4	13. 治療上注意が必要な容器に関する情報...	8
(1) 和名(命名法)	4	14. その他	8
(2) 洋名(命名法)	4	V. 治療に関する項目	
(3) ステム	4	1. 効能又は効果	9
3. 構造式又は示性式	4	2. 用法及び用量	10
4. 分子式及び分子量	5	3. 臨床成績	11
5. 化学名(命名法)	5	(1) 臨床データパッケージ	11
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(2) 臨床効果	12
7. CAS 登録番号	5	(3) 臨床薬理試験: 忍容性試験	13
		(4) 探索的試験: 用量反応探索試験	13
		(5) 検証的試験	13
		(6) 治療的使用	23
III. 有効成分に関する項目		VI. 薬効薬理に関する項目	
1. 物理化学的性質	6	1. 薬理的に関連ある化合物	
(1) 外観・性状	6	又は化合物群	24
(2) 溶解性	6	2. 薬理作用	24
(3) 吸湿性	6	(1) 作用部位・作用機序	24
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	25
(5) 酸塩基解離定数	6	(3) 作用発現時間・持続時間	27
(6) 分配係数	6	VII. 薬物動態に関する項目	
(7) その他の主な示性値	6	1. 血中濃度の推移・測定法	28
2. 有効成分の各種条件下における安定性...	6	(1) 治療上有効な血中濃度	28
3. 有効成分の確認試験法	6	(2) 最高血中濃度到達時間	28
4. 有効成分の定量法	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	28
		(4) 中毒域	28
		(5) 食事・併用薬の影響	28
		(6) 母集団(ポピュレーション)解析によ	
		り判明した薬物体内動態変動要因...	28
IV. 製剤に関する項目		2. 薬物速度論的パラメータ	28
1. 剤形	7	(1) コンパートメントモデル	28
(1) 剤形の区別、規格及び性状	7	(2) 吸収速度定数	28
(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、		(3) バイオアベイラビリティ	28
粘度、比重、安定な pH 域等	7	(4) 消失速度定数	28
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の		(5) クリアランス	28
有無及び種類	7	(6) 分布容積	28
2. 製剤の組成	7	(7) 血漿蛋白結合率	28
(1) 有効成分(活性成分)の含量	7	3. 吸収	29
(2) 添加物	7	4. 分布	29
(3) 電解質の濃度	7		
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7		
(5) その他	7		
3. 注射剤の調製法	7		
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7		
5. 製剤の各種条件下における安定性	8		

(1) 血液 - 脳関門通過性	29
(2) 血液 - 胎盤関門通過性	29
(3) 乳汁への移行性	29
(4) 髄液への移行性	29
(5) その他の組織への移行性	29
5. 代謝	29
(1) 代謝部位及び代謝経路	29
(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種	29
(3) 初回通過効果の有無及びその割合 ...	29
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	29
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ ...	29
6. 排泄	29
(1) 排泄部位及び経路	29
(2) 排泄率	29
(3) 排泄速度	29
7. 透析等による除去率	29

Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)...	30
3. 効能又は効果に關連する使用上の注意と その理由	30
4. 用法及び用量に關連する使用上の注意と その理由	30
5. 慎重投与内容とその理由	31
6. 重要な基本的注意とその理由及び 処置方法	32
7. 相互作用	32
(1) 併用禁忌とその理由	32
(2) 併用注意とその理由	33
8. 副反応	33
(1) 副反応の概要	33
(2) 重大な副反応と初期症状	34
(3) その他の副反応	34
(4) 項目別副反応発現頻度及び 臨床検査値異常一覧	35
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術 の有無等背景別の副反応発現頻度...	38
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び 試験法	38
9. 高齢者への投与	38
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	38
11. 小児等への投与	38
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	38
13. 過量投与	38
14. 適用上の注意	39
15. その他の注意	39

16. その他	39
---------------	----

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	40
(1) 薬効薬理試験	40
(2) 副次的薬理試験	40
(3) 安全性薬理試験	40
(4) その他の薬理試験	40
2. 毒性試験	40
(1) 単回投与毒性試験	40
(2) 反復投与毒性試験	41
(3) 生殖発生毒性試験	41
(4) その他の特殊毒性	41

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	42
2. 有効期間又は使用期限	42
3. 貯法・保存条件	42
4. 薬剤取扱い上の注意点	42
(1) 薬局での取り扱いについて	42
(2) 薬剤交付時の注意 (患者等に留意すべき必要事項等)...	42
5. 承認条件等	42
6. 包装	42
7. 容器の材質	43
8. 同一成分・同効薬	43
9. 国際誕生年月日	43
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	43
11. 薬価基準収載年月日	43
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更 追加等の年月日及びその内容	43
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	43
14. 再審査期間	43
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	43
16. 各種コード	43
17. 保険給付上の注意	44

Ⅺ. 文献

1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45

Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	47

Ⅻ. 備考

その他の関連資料	48
----------------	----

略語一覧

AIS : Adenocarcinoma in situ 上皮内腺癌

ALU : Al(OH)₃, Aluminium hydroxide 水酸化アルミニウム

ASC : Atypical squamous cells 異型扁平上皮細胞

ASC-H : Atypical squamous cells / high-grade ASC-US; does not exclude HSIL 異型扁平上皮細胞 ;
ハイグレード扁平上皮内病変を除外できないもの

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance 意義不明異型扁平上皮細胞

AS04 : Adjuvant containing aluminum salts and MPL アルミニウム塩及びMPLを含むアジュバント

ATP : According to protocol プロトコール遵守

BALB/c mouse : 実験用マウス原の一つ

CIN : Cervical intraepithelial neoplasia 子宮頸部上皮内腫瘍

CIN1 : Cervical intraepithelial neoplasia grade 1 子宮頸部上皮内腫瘍グレード1

CIN2 : Cervical intraepithelial neoplasia grade 2 子宮頸部上皮内腫瘍グレード2

CIN3 : Cervical intraepithelial neoplasia grade 3 子宮頸部上皮内腫瘍グレード3

CIN1+ : CIN1, CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer 子宮頸部上皮内腫瘍グレード1、子宮頸部
上皮内腫瘍グレード2、子宮頸部上皮内腫瘍グレード3、上皮内腺癌及び浸潤性子宮頸癌

CIN2+ : CIN2, CIN3, AIS and invasive cervical cancer 子宮頸部上皮内腫瘍グレード2、子宮頸部上皮内
腫瘍グレード3、上皮内腺癌及び浸潤性子宮頸癌

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay 酵素免疫吸着測定法

EL.U. : ELISA units ELISA 単位

GMT : Geometric Mean Titer 幾何平均抗体価

HAV : Hepatitis A virus A型肝炎ウイルス

HIV : Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス

HPV : Human papillomavirus ヒトパピローマウイルス

HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion ハイグレード扁平上皮内病変

IgG : Immunoglobulin G 免疫グロブリン G

L1 : L1 protein HPV 構造蛋白

MPL : 3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A 3-O-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A または
3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A

TVC : Total Vaccinated Cohort 総ワクチン接種群

VE : Vaccine efficacy 有効性

VLP : Virus-like particle ウイルス様粒子

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

子宮頸癌は、世界中の女性で乳癌に次いで最も一般的に発現する癌であり、2002年における子宮頸癌による推定年間死亡者数は270,000人に達している。日本国内でも、年間約15,000人が子宮頸癌と診断され、約3,500人が死亡している。子宮頸癌の主要原因は、ヒトパピローマウイルス（HPV）の感染であることが明らかになっている。HPV感染は、性的に成熟した成人の間で広範囲に及んでおり、そのような女性すべてが感染するリスクを有している。HPV感染の多くは一時的であり、自然免疫により排除されるが、発癌性HPVの感染が持続すると子宮頸癌の発症リスクが高まる。発癌性HPV型としては、HPV-16およびHPV-18の2種類が最も蔓延しており、全世界の子宮頸癌の約70%からHPV-16またはHPV-18が検出されている。子宮頸癌の検査や治療などにかかる身体的、心理的および経済的な負担は甚大であることから、最も効果的な一次予防であるHPVワクチン接種への関心が高まり、世界保健機関（WHO）は、「性的活動年齢に達する前の若年者にワクチンを接種し、HPVの初回感染を予防すべき」との考えを示している。欧米をはじめとする多くの国々ではHPVワクチンの接種が推奨されており、実際に、多くの女性に使用されるようになってきている。

サーバリックスは、GlaxoSmithKline Biologicals社がMedImmune社との連携の下に開発したHPVワクチンである。HPV-16およびHPV-18由来のL1蛋白を会合させた非感染性のウイルス様粒子（VLP）と、Al(OH)₃と3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（MPL）から成るアジュバント（AS04アジュバント複合体）を含有し、海外では、10～55歳の女性を対象に有効性および安全性の評価が行われ、2007年5月にオーストラリアにおいて子宮頸癌の予防ワクチンとして承認されたのを皮切りに、2009年10月現在、世界100カ国で使用されている。

本邦においては、20～25歳の若年成人女性を対象とした後期第Ⅱ相試験（HPV-032試験）、および10～15歳の思春期前または思春期の女性を対象とした第Ⅲ相試験（HPV-046試験）が実施され、有効性と安全性が確認されたことから、「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」を適応として、2007年9月に承認申請を行い、2009年10月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. 子宮頸癌発症の主要な原因である、発癌性ヒトパピローマウイルス（HPV）の16型と18型の感染を予防するワクチンである。
2. GSK独自のアジュバント（免疫増強剤）AS04を使用することで、自然感染の11倍の抗体価を長期間維持する。
3. HPV 16型と18型の持続感染、HPV 16型もしくは18型が関与する前癌病変（CIN2+、CIN3+）の発症を92.3～100%予防する。

CIN：Cervical intraepithelial neoplasia（子宮頸部上皮内腫瘍）。上皮内に限局する異形成と上皮内癌のこと。子宮頸部表面の細胞が異常増殖したのが子宮頸部異形成で、前癌状態と考えられる。CIN1、CIN2およびCIN3の3段階がある。

4. 10歳以上の女性が接種対象で、通常、0、1、6ヵ月後に3回、上腕三角筋部に筋肉内接種する。

5. <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）

●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。

注1) 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。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サーバリックス®

(2) 洋名

Cervarix®

(3) 名称の由来

子宮頸部を意味する「Cervix」と、グラクソ・スミスクライン社のワクチン製造の拠点であるベルギーの地名「Rixensart」を組み合わせ、カタカナでサーバリックスとしたものである。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

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）

（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Recombinant Adsorbed Bivalent Human Papillomavirus-like Particle Vaccine (derived from Trichoplusia ni cells)

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

ヒトパピローマウイルス 16 型及び 18 型のカルボキシ末端切断 L1 たん白質がそれぞれ会合したウイルス様粒子

ヒトパピローマウイルス 16 型 L1 たん白質のアミノ酸配列

(M)SLWLPSEATVYLPVPVSKVVSTDEYVARTNIYYHAGTSRLLAVGHPYFPIKKPNNKI	60
LVPKVSGLQYRVFRIHLPDPNKFVFPDTSFYNPDTQRLVWACVGVGVGRGQPLGVGISGH	120
PLLNLDDTENASAYAANAGVDNRECISMDYKQTLCLIGCKPPIGEHWGKGSPTNVAV	180
NPGDCPPLELINTVIQDGMVDTGFGAMDFTTLQANKSEVPLDICTSICKYPDYIKMVSE	240
PYGDSLFFYLRRQMFVRHLFNRAGAVGENVPDDLVIKSGSGSTANLASSNYFPTPSGSMV	300
TSDAQIFNKPYWLQRAQGHNNGICWGNQLFVTVVDTTRSTNMSLCAAISTSETTYKNTNF	360
KEYLRHGEEYDLQFIFQLCKITLTADVMTYIHSMNSTILEDWNFGLQPPPGGTLEDTYRF	420
VTSQAIACQKHTPPAPKEDPLKKYTFWEVNLKEKFSADLDQFPLGRKFLLQ	471

ヒトパピローマウイルス 18 型 L1 たん白質のアミノ酸配列

(M)ALWRPSDNTVYLPPPSVARVVNTDDYVTRTSIFYHAGSSRLLTVGNPYFRVPAGGGNKQ	60
DIPKVSAYQYRVFRVQLPDPNKFGLPDNSIYNPETQRLVWACVGVEIGRQPLGVGLSGH	120
PFYKNLDDTESSHAATSNSVEDVRDNDVSDYKQTQLCILGCAPAIGEHWAKGTACKSRPL	180
SQGDCPPELEKNTVLEDGDMVDTGYGAMDFSTLQDTKCEVPLDICQSICKYPDYLQMSAD	240
PYGDSMFFCLRREQLFARHFWRAGTMGDTVPPSLYIKGTGMRASPGSCVYSPSPSGSIV	300
TSDSQLFNKPYWLHKAQGHNNGVCWHNQLFVTVVDTTRSTNLTICASTQSPVPGQYDATK	360
FKQYSRHVEEYDLQFIFQLCTITLTADVMSYIHSMNSSILEDWNFGVPPPPTTSLVDTYR	420
FVQSVAITCQKDAAPAENKDPYDKLKFVNVDLKEKFSLDLDQYPLGRKFLVQ	472

4. 分子式及び分子量

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

分子式： $C_{2363}H_{3609}N_{617}O_{699}S_{21}$

見かけの平均分子量：52524Da

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

分子式： $C_{2345}H_{3576}N_{626}O_{710}S_{22}$

見かけの平均分子量：52633Da

5. 化学名（命名法）

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発番号：580299

別名：HPV-16/18 L1 VLP/AS04 ワクチン

治験番号：HPV-032、HPV-046

7. CAS 登録番号

該当しない

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

1) 各種溶媒に対する溶解性

該当資料なし

2) 各種 pH 溶液に対する溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

Ⅳ. 5. 製剤の各種条件下における安定性 参照

3. 有効成分の確認試験法

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及び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：酵素免疫測定法による。

4. 有効成分の定量法

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及び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：たん白質定量法及び酵素免疫測定法による。

Ⅳ. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、規格及び性状

剤形：懸濁性注射剤

規格：1回接種量 0.5mL をガラス製シリンジに充填している。

1シリンジあたりの有効成分量は2.(1) 参照

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。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.0～7.0

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：約 1.0

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

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	20 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	20 μ g

(2) 添加物

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する。

成分		分量
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A	50 μ g
	水酸化アルミニウム懸濁液（アルミニウムとして）	500 μ g
	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-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A は、ウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

該当しない

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

使用前によく振り混ぜること

IV. 製剤に関する項目

5. 製剤の各種条件下における安定性

2～8℃暗所にて36ヵ月間の保存において、小分製品（シリンジ充填品）の品質や力価に変化は認められなかった。

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

8. 生物学的試験法

無菌試験法及び力価試験法による。

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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及び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：酵素免疫測定法による。

10. 製剤中の有効成分の定量法

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及び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：たん白質定量法及び酵素免疫測定法による。

11. 力価

本剤は、0.5mL中に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20 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20 μ g含有する。

12. 混入する可能性のある夾雑物

なし

13. 治療上注意が必要な容器に関する情報

本剤シリンジのキャップおよ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。（Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法の頁参照）

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

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型以外の発癌性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。

解 説：

- (1) 少なくとも15種類のHPVが癌原性を有しており、子宮頸癌に関与すると考えられている。また、HPV-16型及び18型の2種類の発癌性HPVは、子宮頸癌症例全体の70%以上の原因となっており¹⁾²⁾、また日本人子宮頸癌患者では約60%の原因となっている³⁾。
本剤は有効成分として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しており、HPV-16型及び18型のHPV持続感染の有効性（予防効果）や免疫原性、安全性が確認されている。しかしHPV-16型及び18型以外のHPV感染予防効果は、HPV-16型及び18型で認められた効果と同程度の有効性が示されておらず、子宮頸癌及びその前駆病変の予防効果が期待できるかは現在のところ不明である。
- (2) 本剤の効能・効果は、「HPV-16型及び18型感染に起因する子宮頸癌及びその前駆病変の予防」である。本剤は予防ワクチンであり、本剤の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。
HPVは感染しても多くの場合は一時的でウイルスは免疫により排除されるが、免疫によりウイルスが排除されずHPV DNAが陽性となった場合は、HPV感染が成立している状態となり本剤の予防効果が期待できない。なお、国内及び海外の臨床試験において、HPV-16型とHPV-18型の両方に同時に感染している割合が低かったことにより、一方のHPVに感染している場合でも、感染していない方のHPVには本剤の効果が期待できる。また、発癌性HPVの感染が成立している人に対して、本剤を接種しても症状の悪化などは報告されていない。
- (3) 本剤は、全てのHPV感染を予防できるわけではない。そのため、本剤では予防できない発癌性HPVの感染による病変を早期発見するために子宮頸癌検診は効果的である。
また、性感染症に対し注意することにより、性感染症の原因となるウイルス感染への注意喚起となる。HPV感染はウイルス感染に分類されるため、間接的にHPV感染へのリスクを軽減できると考えられる。

V. 治療に関する項目

- (4) 国内臨床試験の HPV-032 試験においては、1 回目接種後、最長 2 年間まで予防効果が持続することが確認されている。
- なお、海外臨床試験の HPV-007 試験においては、長期有効性が評価されており、現在までに 1 回目接種後、最長 6.4 年（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。
- いずれの試験も継続しており、長期の予防効果を観察中である。

2. 用法及び用量

10 歳以上の女性に、通常、1 回 0.5mL を 0、1、6 ヶ月後に 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。

解 説：

定期の予防接種実施要領の第 1（総論）「18 他の予防接種との関係」に基づき設定している。

<参考>

定期の予防接種の実施について（厚生労働省健康局長通知、健発第 0127005 号、平成 17 年 1 月 27 日）の別添「定期（一類疾病）の予防接種実施要領」より

第 1 総論

18 他の予防接種との関係

- (1) 三価混合の経口生ポリオワクチン、乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン、乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン又は、経皮接種用乾燥 BCG ワクチンを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、27 日以上置くこと。沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン、日本脳炎ワクチン又は沈降ジフテリア破傷風混合トキソイドを接種した日から別の種類の予防接種を行うまでの間隔は、6 日以上置くこと。
- (2) 二種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種（混合ワクチンを使用する場合を除く。）は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができること。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

◎: 評価資料 ○: 参考資料 —: 非検討もしくは評価の対象とせず

	Phase	試験名	対象 (全て健康成人女性) (年齢(歳))	有効性	安全性	免疫原性	目的・概要
海外	I	HPV-002	HPV-16/18 抗体陰性 (18-30)	—	◎	◎	一価ワクチン / 二価ワクチンの比較
	II a	HPV-003	HPV-16/18DNA 陽性 (18-30)	—	◎	◎	安全性 / 免疫原性 (HPV DNA 陽性女性)
		HPV-004	HPV-16/18 抗体陰性 (18-30)	—	◎	◎	アジュバント添加 / 非添加ワクチンの比較
		HPV-005	HPV-16/18 抗体陰性 ハイリスク型 HPV DNA 陰性 (18-30)	—	◎	◎	用量設定
	II b	HPV-001/007	HPV-16/18 抗体陰性 ハイリスク型 HPV DNA 陰性 (15-25)	◎	◎	◎	有効性、安全性、免疫原性 (初交前の女性を想定)
国内		HPV-032	HPV-16/18 抗体陽性含む (20-25)	◎	◎	◎	有効性、安全性、免疫原性 (日本人女性)
海外	III	HPV-008	HPV-16/18 抗体陽性含む (15-25)	◎	◎	◎	有効性、安全性、免疫原性 (一般女性を想定)
		HPV-012	HPV-16/18 抗体陽性含む (10-25)	—	◎	◎	ロット間の免疫原性の一貫性 (80 ロット規模)
		HPV-013	HPV-16/18 抗体陽性含む (10-14)	—	◎	◎	安全性、免疫原性 (思春期前 / 思春期の女性)
		HPV-014	HPV-16/18 抗体陽性含む (15-55)	—	◎	◎	年齢間の比較 安全性、免疫原性
		HPV-015	HPV-16/18 抗体陽性含む (≥ 26)	◎	◎	◎	有効性、安全性、免疫原性 (26 歳以上の女性)
		HPV-016	HPV-16/18 抗体陽性含む (18-25)	—	◎	◎	ロット間の免疫原性の一貫性 (600 ロット規模)
国内		HPV-046	HPV-16/18 抗体陽性含む (10-15)	—	◎	◎	安全性、免疫原性 (思春期前 / 思春期の日本人女性)

V. 治療に関する項目

(2) 臨床効果

<国内後期第Ⅱ相試験>

20～25歳の日本人健康女性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）。持続感染と一時感染に対する有効性を以下に示した。

注1) VE (Vaccine Efficacy = $(1 - (\text{本剤群の発生例数} / \text{本剤群の総追跡調査期間}) / (\text{対照群の発生例数} / \text{対照群の総追跡調査期間})) \times 100 (\%)$)

主な登録基準 ・ A型肝炎の罹患歴もしくはA型肝炎接種歴がない
 ・ コルポスコピーを実施したことがない
 ・ 細胞学的異常、DNA、抗体の状態は問わない

主な除外基準 ・ 妊婦、授乳婦
 ・ 免疫抑制下にある

表-1 持続感染^{注2)}に対する有効性（評価対象：0ヵ月目（1回目接種時）および6ヵ月目（2回目接種時）にDNA陰性（PCR）かつ0ヵ月目に抗体陰性（ELISA）の被験者）

（ATPコホート）

HPV-16/18に 起因する エンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (95.5% CI)	p 値
	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)	< 0.0001

Fisher 直接確率検定

注2) 持続感染（6ヵ月定義）：約6ヵ月間の期間において、2回連続で採取した子宮頸部細胞の検体からPCR法により同型のHPVが検出され、2つの陽性検体が採取された間の時点で検出結果が陰性にならない状態。

表-2 一時感染^{注3)}に対する有効性（評価対象：同上）

（ATPコホート）

HPV-16/18に 起因する エンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (95.5% CI)	p 値
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数		
一時感染	408	7	406	39	82.5 (59.8-93.6)	< 0.0001

Fisher 直接確率検定

注3) 一時感染：特定のHPV型に関して、以前は陰性であった被験者からそのHPVがPCR法により最初に検出された状態。

<国内第Ⅲ相試験>

10～15歳の日本人健康女性を対象とした臨床試験（HPV-046試験）⁴⁾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。なお、本試験では有効性の評価は実施されていない。

	被験者数*	3回目接種1ヵ月後(7ヵ月目)	ベースライン(ワクチン接種前)
		GMT EL.U./mL [95% CI]	GMT EL.U./mL [95% CI]
抗HPV-16抗体	92	19513.8 [16837.7-22615.3]	4.0
抗HPV-18抗体	94	8998.4 [7746.7-10452.2]	3.5

*ワクチン接種前に血清抗体価< 8 EL.U./mlの被験者群

(3) 臨床薬理試験：忍容性試験

該当資料なし

(4) 探索的試験：用量反応探索試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

海外の前期第Ⅱ相試験 HPV-005 試験では、3 種類の抗原量の異なる製剤（各抗原を 6 μg、20 μg または 60 μg 含有する HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチン）および各抗原を 20 μg 含有する水酸化アルミニウム塩を用いた製剤（HPV-16/18 L1 VLP Al(OH)₃ ワクチン）を評価した。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、用量比較、多施設共同試験							
対象	18-30 歳の健康な成人女性 210 例を登録した。210 例の内訳は AS04 添加 12 μg 群が 60 例、40 μg 群が 64 例および 120 μg 群が 59 例、水酸化アルミニウム添加 40 μg 群が 27 例であった。被験者の 78% が全 3 回の接種を受け、83% が試験を完了した。							
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ HPV-16 および HPV18 に関する血清抗体陰性 ・ ハイリスク型 HPV DNA 陰性 ・ 細胞診の結果が正常 							
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦 ・ 免疫抑制下にある 							
試験方法	各群とも、0、30、180 日目の計 3 回、筋肉内接種し、360 日間追跡した。							
主要評価項目	AS04 をアジュバントとして添加した本ワクチンの 3 用量の製剤を 0 日目、30 日目および 180 日目に筋肉内接種した場合の安全性および抗体反応							
副次評価項目	3 回目接種後 30 日間の抗体反応、360 日目までの本ワクチンの免疫応答持続性、安全性プロファイル							
結果	主要評価							
	抗原量の低下に伴う血清抗体価の低下傾向が認められ、L1 VLP12 μg 群では、試験した他の抗原用量よりも免疫原性が低いことが示された。HPV-16 L1 VLP 20 μg および HPV-18 L1 VLP 20 μg を含有する本ワクチンが、忍容性および免疫応答の観点から適度なバランスをもつことが確認された。							
	表 HPV-16 又は HPV-18 に対する 7 ヶ月目の血清抗体価*							
			HPV-16			HPV-18		
			AS04 12 μg 群	AS04 40 μg 群	AS04 120 μg 群	AS04 12 μg 群	AS04 40 μg 群	AS04 120 μg 群
	被験者数		51	47	42	51	47	42
幾何平均抗体価 (GMT) (EL.U./mL)		3655.7	5248.2	5944.5	3402.6	3443.4	4228.5	
抗体価 (log ₁₀)	平均値	3.6	3.7	3.8	3.5	3.5	3.6	
	95% CI	3.4, 3.7	3.6, 3.8	3.6, 3.9	3.4, 3.7	3.4, 3.7	3.5, 3.7	
* 検出限界値未満の値は 1 として計算								

V. 治療に関する項目

副次評価									
HPV-16 および 18 に対する抗体価は試験 210 日目に最高値に達し、試験 360 日目でも試験 60 日目の抗体価と同等またはやや下回る抗体価が維持された。									
表 180 日目、210 日目、360 日目の血清抗体価									
試験日		HPV-16				HPV-18			
		AS04 12 μ g 群	AS04 40 μ g 群	AS04 120 μ g 群	Alum 40 μ g 群	AS04 12 μ g 群	AS04 40 μ g 群	AS04 120 μ g 群	Alum 40 μ g 群
180	被験者数	50	48	42	21	50	48	42	21
	抗体価 (log ₁₀) 平均値	2.4	2.6	2.8	2.4	2.5	2.6	2.7	2.5
210	被験者数	51	47	42	20	51	47	42	20
	抗体価 (log ₁₀) 平均値	3.6	3.7	3.8	3.5	3.5	3.5	3.6	3.4
360	被験者数	50	46	42	19	50	46	42	19
	抗体価 (log ₁₀) 平均値	3.1	3.3	3.4	3.1	2.9	3.0	3.1	2.8
安全性									
L1 VLP120 μ g 群でより高頻度にみられた注射部位腫脹を除き、AS04 をアジュバントとして添加した群では特定有害事象 ^{*1} の発現率、持続時間または重症度、または特定外有害事象 ^{*2} の発現率に明らかな用量相関性は認められなかった。									
^{*1} 特定有害事象：ワクチン接種後7日間 (0-6 日目) に報告された事象及び症状のうち、臨床試験において評価項目として記録されたもの									
^{*2} 特定外有害事象：ワクチン接種後30日間 (0-29 日目) に報告された事象及び症状									
表 特定有害事象の発現率 (%)									
		AS04 12 μ g 群 (N=60)	AS04 40 μ g 群 (N=63)	AS04 120 μ g 群 (N=59)	Alum 40 μ g 群 (N=27)				
1つ以上の報告をした被験者数		59 (98.3%)	61 (96.8%)	59 (100%)	26 (96.3%)				
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)				
局所症状	疼痛	59 (98.3%)	61 (96.8%)	59 (100%)	23 (85.2%)				
	発赤	32 (53.3%)	29 (46.0%)	28 (47.5%)	7 (25.9%)				
	腫脹	22 (36.7%)	25 (39.7%)	31 (52.5%)	5 (18.5%)				
全身症状	頭痛	42 (70.0%)	39 (61.9%)	36 (61.0%)	19 (70.4%)				
	消化管症状	25 (41.7%)	28 (44.4%)	26 (44.1%)	15 (55.6%)				
	疲労	38 (63.3%)	38 (60.3%)	35 (59.3%)	15 (55.6%)				
	発疹	3 (5.0%)	3 (4.8%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)				
	癢痒	12 (20.0%)	11 (17.5%)	12 (20.3%)	8 (29.6%)				
	発熱 †	29 (48.3%)	28 (44.4%)	29 (49.2%)	11 (40.7%)				
† 37.5°C を超える発熱									
表 器官別特定外症状の概要									
器官	AS04 12 μ g 群 (N=60)	AS04 40 μ g 群 (N=63)	AS04 120 μ g 群 (N=59)	Alum 40 μ g 群 (N=27)					
有害事象の総件数	106	87	95	50					
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)					
1つ以上の報告をした被験者数	35 (63.3%)	35 (55.6%)	34 (57.6%)	19 (70.4%)					
全身	20 (33.3%)	20 (31.7%)	20 (33.9%)	7 (25.5%)					
心血管系	3 (5.0%)	3 (4.8%)	1 (1.7%)	0 (0.0%)					
消化器系	3 (5.0%)	7 (11.1%)	7 (11.9%)	3 (11.1%)					
内分泌系	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)					
血液・リンパ系	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (3.4%)	1 (3.7%)					
代謝・栄養系	0 (0.0%)	1 (1.6%)	1 (1.7%)	1 (3.7%)					
筋骨格系	2 (3.3%)	2 (3.2%)	3 (5.1%)	2 (7.4%)					
神経系	12 (20.0%)	5 (7.9%)	7 (11.9%)	4 (14.8%)					
呼吸器系	14 (23.3%)	15 (23.8%)	15 (25.4%)	7 (25.9%)					
皮膚・付属器系	4 (6.7%)	5 (7.9%)	3 (5.1%)	1 (3.7%)					
感覚器系	2 (3.3%)	3 (4.8%)	4 (6.8%)	2 (7.4%)					
泌尿器系	12 (20.0%)	5 (7.9%)	8 (13.6%)	7 (25.9%)					

結果

2) 比較試験

<外国人のデータ 1 >

HPV-001/007 試験

HPV-001 試験は HPV-16 および HPV-18 血清抗体陰性、発癌性 HPV DNA 陰性かつ子宮頸部細胞診が正常な 15 ~ 25 歳の健康女性 (HPV 未感染集団) 1,113 例を対象に行った。プラセボ対照で、接種スケジュールは 0、1、6 ヶ月の 3 回筋肉内接種で 18 ヶ月間の観察期間を設け、有効性を評価した。

HPV-007 試験では、HPV-001 試験に参加し、サーバリックスまたはプラセボを 3 回接種した被験者 776 例に対して約 3 年間の長期追跡調査を行い、有効性を評価した。

試験デザイン	< HPV-001 試験 > 二重盲検、無作為化、プラセボ対照、多施設共同試験			
	< HPV-007 試験 > HPV-001 試験の長期追跡調査試験：多施設共同、盲検試験			
対象	< HPV-001 試験 > 15-25 歳の健康女性 1113 例 (本ワクチン群 560 例、プラセボ群 553 例) を組み入れ、958 例 (本ワクチン群 480 例、プラセボ群 478 例) が試験を完了した。			
	< HPV-007 試験 > HPV-001 試験に参加し、サーバリックスまたはプラセボを 3 回接種した被験者 776 例 (本ワクチン群 393 例、プラセボ対照群 383 例) を組み入れ、700 例 (本ワクチン群 359 例、対照群 341 例) が試験を完了した。			
主な登録基準	< HPV-001 試験 > ・細胞診の結果が正常 ・ HPV-16 および HPV-18 に関する血清抗体陰性 ・ハイリスク型 HPV DNA 陰性			
	< HPV-007 試験 > ・ HPV-001 試験に参加し、本ワクチンまたはプラセボを 3 回接種した被験者			
主な除外基準	・妊婦、授乳婦 ・免疫抑制下にある			
試験方法	< 001 試験 > 本剤またはプラセボ [Al(OH) ₃ 500 μg] を 0、1、6 ヶ月目の計 3 回、筋肉内接種し、18 ヶ月間観察した。			
	< 007 試験 > HPV-001 試験での本剤接種後、約 3 年間観察した。			
主要評価項目	< 001/007 試験 > HPV-16 または HPV-18 の一時感染に対する本ワクチンの予防効果			
副次評価項目	< 001/007 試験 > HPV-16 または HPV-18 の持続感染 (6 ヶ月定義) に対する本ワクチンの予防効果			
結果	主要評価 (HPV-001/007 試験併合解析) ATP コホート			
	本ワクチン 1 回目接種後最長 6.4 年間 (平均追跡期間 5.9 年) 追跡した結果、長期予防効果としての HPV-16 または HPV-18 の一時感染* に対する有効率は 95.3% [95% CI : 87.4-98.7] であった。			
	表 1 回目ワクチン接種後最長 6.4 年間における HPV-16 または HPV-18 の一時感染* に対する長期予防効果			
		本剤	プラセボ	有効性
		発生例数 被験者数	発生例数 被験者数	[95% CI]
	一時感染*	4 401	70 372	95.3% [87.4-98.7]
	* 一時感染：特定の HPV 型に関して、以前は陰性であった被験者からその HPV 型が PCR 法により最初に検出された状態。			

V. 治療に関する項目

副次評価																																																																																																
<p>本ワクチン1回目接種後最長6.4年間（平均追跡期間5.9年）追跡した結果、長期予防としてのHPV-16またはHPV-18の持続感染（6ヵ月定義*¹）に対する有効性は100% [95% CI：90.0-100]、持続感染（12ヵ月定義*²）に対する長期予防効果としての有効性は100% [95% CI：81.8-100] であった。</p> <p>表 1 回目接種後最長6.4年間におけるHPV-16またはHPV-18の持続感染（6ヵ月定義*¹ および12ヵ月定義*²）に対する長期有効性（HPV-001/007 試験併合解析）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>本剤</th> <th>プラセボ</th> <th>有効性</th> </tr> <tr> <th>発生例数 被験者数</th> <th>発生例数 被験者数</th> <th>[95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>持続感染 （6ヵ月定義*¹）</td> <td>0 401</td> <td>34 372</td> <td>100% [90.0-100]</td> </tr> <tr> <td>持続感染 （12ヵ月定義*²）</td> <td>0 401</td> <td>20 372</td> <td>100% [81.8-100]</td> </tr> </tbody> </table> <p>*¹ 持続感染（6ヵ月定義）：約6ヵ月間の期間において、2回連続で採取した子宮頸部細胞の検体からPCR法により同型のHPVが検出され、2つの陽性検体が採取された間の時点で検出結果が陰性にならない状態。</p> <p>*² 持続感染（12ヵ月定義）：約12ヵ月間の期間において、すべての来院時点において同型のHPVが検出され、2つの陽性検体が採取された間の時点で検出結果が陰性にならない状態。</p> <p>安全性（001試験）⁵⁾</p> <p>両群とも、ワクチン接種に関連した重篤な有害事象はなかった。ワクチン接種群において、注射部位の症状（疼痛、腫脹、発赤）がプラセボ群に比べて多かったが、これらの症状は一過性のもので軽度であった。全身症状においては、両群ともに疲労、胃腸障害、頭痛、掻痒感と発疹は共通して多く認められた。</p> <p>結果</p> <p>表 各回ワクチン接種後の有害事象（安全性のATPコホート）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤投与群 (N=531)</th> <th>プラセボ群 (N=538)</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>n (%)</td> <td>n (%)</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ワクチン接種と関連ありと判断された症例</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>試験期間中の症例</td> <td>22 (4.0%)</td> <td>19 (3.5%)</td> <td>0.636</td> </tr> <tr> <td>特定局所症状</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疼痛</td> <td>496 (93.4%)</td> <td>469 (87.2%)</td> <td>0.0006</td> </tr> <tr> <td>腫脹</td> <td>182 (34.3%)</td> <td>113 (21.0%)</td> <td>< 0.0001</td> </tr> <tr> <td>発赤</td> <td>189 (35.6%)</td> <td>131 (24.3%)</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td>全症例†</td> <td>499 (94.0%)</td> <td>472 (87.7%)</td> <td>0.0004</td> </tr> <tr> <td>特定全身症状</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>疲労</td> <td>308 (58.0%)</td> <td>289 (53.7%)</td> <td>0.175</td> </tr> <tr> <td>胃腸症状</td> <td>178 (33.5%)</td> <td>172 (32.0%)</td> <td>0.602</td> </tr> <tr> <td>頭痛</td> <td>331 (62.3%)</td> <td>329 (61.2%)</td> <td>0.706</td> </tr> <tr> <td>掻痒</td> <td>130 (24.5%)</td> <td>109 (20.3%)</td> <td>0.106</td> </tr> <tr> <td>発疹</td> <td>60 (11.3%)</td> <td>54 (10.0%)</td> <td>0.552</td> </tr> <tr> <td>発熱 §</td> <td>88 (16.6%)</td> <td>73 (13.6%)</td> <td>0.172</td> </tr> <tr> <td>全症例‡</td> <td>458 (86.3%)</td> <td>462 (85.9%)</td> <td>0.860</td> </tr> <tr> <td>脱落症例</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>非重篤な有害事象によるもの</td> <td>0</td> <td>3 (0.6%)</td> <td>0.249</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象によるもの</td> <td>1 (0.1%)</td> <td>0</td> <td>0.497</td> </tr> </tbody> </table> <p>† ワクチン接種後、7日以内に特定症状を報告した被験者</p> <p>‡ ワクチン接種後、30日以内に少なくとも1つの症状を報告した被験者</p> <p>§ 口腔内温度が> 37.5℃のもの</p>			本剤	プラセボ	有効性	発生例数 被験者数	発生例数 被験者数	[95% CI]	持続感染 （6ヵ月定義* ¹ ）	0 401	34 372	100% [90.0-100]	持続感染 （12ヵ月定義* ² ）	0 401	20 372	100% [81.8-100]		本剤投与群 (N=531)	プラセボ群 (N=538)	p	重篤な有害事象	n (%)	n (%)		ワクチン接種と関連ありと判断された症例	0	0	—	試験期間中の症例	22 (4.0%)	19 (3.5%)	0.636	特定局所症状				疼痛	496 (93.4%)	469 (87.2%)	0.0006	腫脹	182 (34.3%)	113 (21.0%)	< 0.0001	発赤	189 (35.6%)	131 (24.3%)	0.0001	全症例†	499 (94.0%)	472 (87.7%)	0.0004	特定全身症状				疲労	308 (58.0%)	289 (53.7%)	0.175	胃腸症状	178 (33.5%)	172 (32.0%)	0.602	頭痛	331 (62.3%)	329 (61.2%)	0.706	掻痒	130 (24.5%)	109 (20.3%)	0.106	発疹	60 (11.3%)	54 (10.0%)	0.552	発熱 §	88 (16.6%)	73 (13.6%)	0.172	全症例‡	458 (86.3%)	462 (85.9%)	0.860	脱落症例				非重篤な有害事象によるもの	0	3 (0.6%)	0.249	重篤な有害事象によるもの	1 (0.1%)	0	0.497
	本剤		プラセボ	有効性																																																																																												
	発生例数 被験者数	発生例数 被験者数	[95% CI]																																																																																													
持続感染 （6ヵ月定義* ¹ ）	0 401	34 372	100% [90.0-100]																																																																																													
持続感染 （12ヵ月定義* ² ）	0 401	20 372	100% [81.8-100]																																																																																													
	本剤投与群 (N=531)	プラセボ群 (N=538)	p																																																																																													
重篤な有害事象	n (%)	n (%)																																																																																														
ワクチン接種と関連ありと判断された症例	0	0	—																																																																																													
試験期間中の症例	22 (4.0%)	19 (3.5%)	0.636																																																																																													
特定局所症状																																																																																																
疼痛	496 (93.4%)	469 (87.2%)	0.0006																																																																																													
腫脹	182 (34.3%)	113 (21.0%)	< 0.0001																																																																																													
発赤	189 (35.6%)	131 (24.3%)	0.0001																																																																																													
全症例†	499 (94.0%)	472 (87.7%)	0.0004																																																																																													
特定全身症状																																																																																																
疲労	308 (58.0%)	289 (53.7%)	0.175																																																																																													
胃腸症状	178 (33.5%)	172 (32.0%)	0.602																																																																																													
頭痛	331 (62.3%)	329 (61.2%)	0.706																																																																																													
掻痒	130 (24.5%)	109 (20.3%)	0.106																																																																																													
発疹	60 (11.3%)	54 (10.0%)	0.552																																																																																													
発熱 §	88 (16.6%)	73 (13.6%)	0.172																																																																																													
全症例‡	458 (86.3%)	462 (85.9%)	0.860																																																																																													
脱落症例																																																																																																
非重篤な有害事象によるもの	0	3 (0.6%)	0.249																																																																																													
重篤な有害事象によるもの	1 (0.1%)	0	0.497																																																																																													

安全性 (007 試験)			
HPV-007 試験の安全性解析において、本ワクチン群とプラセボ群との間に臨床的に重要な差は認められなかったことから、本被験者集団における本ワクチンの長期安全性プロファイルは許容可能なものであることが示唆された。			
表 重篤な有害事象を報告した被験者の率 (%) (器官別)			
器官別大分類	基本語	ワクチン群 (N=393) n (%)	プラセボ群 (N=383) n (%)
1つ以上の報告をした被験者数		31 (7.9)	39 (10.2)
胃腸障害	大腸炎	1 (0.3)	1 (0.3)
	胃食道逆流性疾患	*	*
肝胆道系障害	急性胆嚢炎	*	*
	胆石症	*	*
	四肢膿瘍	*	*
感染症および寄生虫症	虫垂炎	*	*
	気管支肺炎	*	*
	単径部膿瘍	*	*
	神経嚢虫症	*	*
	肺結核	2 (0.5)	1 (0.3)
	腎盂腎炎	*	*
	卵管卵巣膿瘍	*	*
	傷害、中毒および処置合併症	麻酔合併症	*
	鉗子分娩不成功	*	*
	頭部損傷	*	*
	股関節部骨折	*	*
	癍痕ヘルニア	*	*
	多発性骨折	*	*
	処置後出血	*	*
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	*	*
	病的骨折	*	*
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	子宮平滑筋腫	*	*
神経系障害	痙攣	*	*
妊娠、産褥および周産期の状態	完全流産	*	*
	稽留流産	1 (0.3)	2 (0.5)
	自然流産	6 (1.5)	10 (2.6)
	完全自然流産	*	*
	不全自然流産	1 (0.3)	2 (0.5)
	絨毛羊膜炎	*	*
	子痲	*	*
	子宮外妊娠	*	*
	胎児ジストレス症候群	*	*
	子宮内胎児死亡	*	*
	前置胎盤	*	*
	子痲前症	2 (0.5)	2 (0.5)
	早産児	*	*
	早産	*	*
	死産	*	*
精神障害	双極性障害	*	*
	うつ病	1 (0.3)	1 (0.3)
	自殺念慮	*	*
	自殺企図	*	*
腎および尿路障害	腎仙痛	*	*
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咽喉頭痛	*	*
	嚥下性肺炎	*	*
	肺臓炎	*	*

*試験進行中で盲検下にあるため、非公開

結果

V. 治療に関する項目

<外国人のデータ 2 >

008 試験

HPV-008 試験⁶⁾ は海外において 15～25 歳の一般健康女性（過去に HPV-16 または HPV-18 以外の発癌性 HPV に感染したことがある女性または感染している女性を含む）のうち、サーバリックス接種 0 ヶ月および 6 ヶ月目において、HPV-16 および HPV-18 の DNA および血清抗体が陰性の女性 18644 名を対象に行った。対照薬は HAV ワクチンで接種スケジュールは両群ともに 0、1、6 ヶ月のスケジュールで 3 回、筋肉内注射し、本剤の有効性と安全性を評価した。

	二重盲検、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験
対象	15-25 歳の一般健康女性 18729 例を組み入れ、18644 例（本ワクチン群 9258 例、不活化 A 型肝炎ワクチン群 9267 例）が試験を完了した。
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ A 型肝炎の罹患歴もしくは A 型肝炎接種歴がない ・ コルポスコピーを実施したことがない ・ 細胞学的異常、DNA、抗体の状態は問わない
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 妊婦、授乳婦 ・ 免疫抑制下にある
試験方法	<p>本剤または不活化 A 型肝炎ワクチン[*]を 0、1、6 ヶ月目のスケジュールで 3 回、筋肉内注射し、最初の接種から 48 ヶ月間観察した。</p> <p>[*]不活化 A 型肝炎ワクチン：0.5mL 中、HAV 抗原 720ELU および Al(OH)₃ 500 μg を含有</p>
主要評価項目	HPV-16 または HPV-18 感染（PCR）に起因する子宮頸部上皮内腫瘍 CIN2+ に対する予防効果
主要評価項目対象	0 ヶ月目（1 回目接種時）と 6 ヶ月目（2 回目接種時）に HPV-16 および HPV-18 の DNA 陰性、かつ本ワクチン接種前の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体が陰性（ELISA）の被験者
副次評価項目	<p>安全性：全試験期間中におけるワクチンの安全性</p> <p>有効性：本ワクチンの 3 回接種が HPV-16 または HPV-18 の持続感染（PCR）に対する予防効果</p>
副次評価項目対象	<p>安全性：治験ワクチンを 1 回でも接種された被験者</p> <p>有効性：0 ヶ月目と 6 ヶ月目に HPV-16 および HPV-18 の DNA 陰性、かつ本ワクチン接種前の抗 HPV-16 抗体および抗 HPV-18 抗体が陰性の被験者</p>

結果	主要評価																	
	<p>中間解析（CIN2+が23例発生）時点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）に対する有効性を表-1に示した。また、持続感染に対する有効性を表-2に示した。</p>																	
	<p>表-1 組織病変に対する有効性（TVC^{注1)}</p>																	
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th style="text-align: center;">本剤</th> <th style="text-align: center;">対照群</th> <th style="text-align: center;">有効性</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">p 値</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">発生例数 被験者数</th> <th style="text-align: center;">発生例数 被験者数</th> <th style="text-align: center;">[97.9% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">CIN2+</td> <td style="text-align: center;">2 7,788</td> <td style="text-align: center;">21 7,838</td> <td style="text-align: center;">90.4% [53.4-99.3]</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> </tbody> </table>		本剤	対照群	有効性	p 値	発生例数 被験者数	発生例数 被験者数	[97.9% CI]	CIN2+	2 7,788	21 7,838	90.4% [53.4-99.3]	< 0.0001				
			本剤	対照群	有効性		p 値											
		発生例数 被験者数	発生例数 被験者数	[97.9% CI]														
	CIN2+	2 7,788	21 7,838	90.4% [53.4-99.3]	< 0.0001													
	<p>両側 Fisher 直接確率検定</p>																	
	<p>注1) ワクチン接種前にHPV感染の有無を検査せず、過去に発癌性HPVへの感染歴がない者に加え、過去又は現在にHPVに曝露（感染）している者を含む一般的な集団を被験者集団としてワクチンを接種した。ワクチンを1回以上接種した被験者のうち、1回目ワクチン接種時（0ヵ月目）に細胞診の結果が正常又は軽度異常で、HPV DNA 陰性かつ血清抗体陰性であった被験者集団について解析した。</p>																	
	<p>表-2 持続感染に対する有効性（TVC）</p>																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th style="text-align: center;">本剤</th> <th style="text-align: center;">対照群</th> <th style="text-align: center;">有効性</th> <th rowspan="2" style="text-align: center;">p 値</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">発生例数^{注2)} 被験者数</th> <th style="text-align: center;">発生例数 被験者数</th> <th style="text-align: center;">[95% CI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">持続感染^{注1)} (6ヵ月定義)</td> <td style="text-align: center;">38 6,344</td> <td style="text-align: center;">193 6,402</td> <td style="text-align: center;">80.4% [70.4-87.4]</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">持続感染 (12ヵ月定義)</td> <td style="text-align: center;">11 3,386</td> <td style="text-align: center;">46 3,437</td> <td style="text-align: center;">75.9% [47.7-80.2]</td> <td style="text-align: center;">< 0.0001</td> </tr> </tbody> </table>		本剤	対照群	有効性	p 値	発生例数 ^{注2)} 被験者数	発生例数 被験者数	[95% CI]	持続感染 ^{注1)} (6ヵ月定義)	38 6,344	193 6,402	80.4% [70.4-87.4]	< 0.0001	持続感染 (12ヵ月定義)	11 3,386	46 3,437	75.9% [47.7-80.2]	< 0.0001
		本剤	対照群	有効性		p 値												
	発生例数 ^{注2)} 被験者数	発生例数 被験者数	[95% CI]															
持続感染 ^{注1)} (6ヵ月定義)	38 6,344	193 6,402	80.4% [70.4-87.4]	< 0.0001														
持続感染 (12ヵ月定義)	11 3,386	46 3,437	75.9% [47.7-80.2]	< 0.0001														
<p>両側 Fisher 直接確率検定</p>																		
<p>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。</p> <p>注2) 本剤群の持続感染（6ヵ月定義）例のうち29例及び持続感染（12ヵ月定義）の11例は初回感染が3回目のワクチン接種完了前にみられた。</p>																		

V. 治療に関する項目

安全性			
HPV-16/18 ワクチン接種後では、局所および全身症状が多かったものの、全3回のワクチン接種のコンプライアンスは本ワクチン群と対照群とも高く、これらの症状は本ワクチンの忍容性または許容性に影響していないことが確認された。本試験の大規模データセットの解析結果では、本ワクチンの安全性のプロファイルが臨床的に問題ないことが裏付けられた。			
表 特定症状と特定外症状の発現率 (%)			
		ワクチン群	コントロール群
		特定有害事象：ワクチン接種後7日間以内での接種回数 (%) (TVC 群)	
		%	%
疼痛 *	全て	80.2	58.9
	グレード 3 ‡	7.3	1.8
発赤 *	全て	28.1	16.0
	>50.0mm	0.4	0.0
腫脹 *	全て	25.4	10.1
	>50.0mm	1.0	0.2
関節痛	全て	10.7	8.6
	グレード 3	0.4	0.3
疲労	全て	38.8	35.3
	グレード 3	1.6	1.3
発熱	全て	5.3	4.6
	>39.0℃	0.2	0.1
胃腸症状	全て	14.3	14.0
	グレード 3	0.7	0.7
頭痛	全て	32.9	30.8
	グレード 3	1.7	1.4
筋肉痛	全て	34.3	26.5
	グレード 3	1.8	0.6
発疹	全て	4.4	3.6
	グレード 3	0.1	0.1
蕁麻疹	全て	4.6	3.7
	グレード 3	0.3	0.4
特定外有害事象：少なくとも1つ以上の報告をした患者の率 (%) † (TVC 群)			
		%	%
特定外症状 (接種後 0-29 日)		42.5	43.6
重篤な有害事象		3.5	3.5
医学的に重要な状態		21.3	21.8
慢性疾患の新たな発症		1.5	1.7
自己免疫疾患の新たな発症		0.3	0.3
% = 一症状でも訴えのあった接種回数の率			
* いずれの局所の特定症状も接種と関連ありと判断されたもの			
† 特定外症状以外は、追跡調査期間中に報告されたもの (特定外症状はワクチン接種後 30 日間)			
‡ グレード 3 (重度)：通常の生活が営めない程度 (例えば欠勤・欠席を余儀なくされ治療が必要となる場合)			

3) 安全性試験

＜外国人のデータ＞

HPV-013 試験

HPV-013 試験は海外において 10-14 歳の健康女性 2067 名を対象に本剤の安全性を評価するために 0、1、6 ヶ月の 3 回投与スケジュールで約 12 ヶ月の期間（試験期間は 7 ヶ月で、12 ヶ月に電話による安全性追跡調査）実施した。

試験デザイン	二重盲検、無作為化、多施設共同、並行群間比較試験
対象	10-14 歳の 2067 例を組み入れ、2027 例（本ワクチン群 1017 例、不活化 A 型肝炎ワクチン群 1010 例）が試験を完了した。
主な登録基準	・ A 型肝炎罹患歴もしくは A 型肝炎ワクチン接種歴がない
主な除外基準	・ 妊婦、授乳婦 ・ 免疫抑制下にある
試験方法	本剤または不活化 A 型肝炎ワクチン [*] を 0、1、6 ヶ月目のスケジュールで 3 回、筋肉内注射し、最初の接種から 12 ヶ月間追跡した。（試験期間は 7 ヶ月で、12 ヶ月目に電話による安全性追跡調査を実施） [*] 不活化 A 型肝炎ワクチン：0.5mL 中、HAV 抗原 720EL.U および Al(OH) ₃ 500 μg を含有
主要評価項目	全試験期間中（7 ヶ月目まで）における重篤な有害事象（SAE）の発現率
副次評価項目	各回および全 3 回の接種後 7 日間（0-6 日目）において報告された局所および全身の特定症状

V. 治療に関する項目

結果	主要評価				
	重篤な有害事象は、本ワクチン群 10 例（13 件）、対照群 13 例（15 件）に発現した。そのうち、ワクチン接種と関連ありと判定されたのは、対照群の 11 歳の被験者において 3 回の対象外接種後に認められたトランスアミナーゼ上昇の 1 例のみであった。				
	表 重篤な有害事象を報告した被験者の率（%）（器官別）				
			HPV (N=1035)	HAV (N=1032)	
	器官別大分類	基本語	n (%)	n (%)	
	一つ以上の SAE を報告した被験者数		11 (1.1)	13 (1.3)	
	血液およびリンパ系障害	リンパ節炎	0 (0.0)	1 (0.1)	
	胃腸障害	腹痛	2 (0.2)	0 (0.0)	
		便秘	0 (0.0)	1 (0.1)	
		胃炎	0 (0.0)	1 (0.1)	
	感染症および寄生虫症	虫垂炎	0 (0.0)	5 (0.5)	
		蟻虫症	1 (0.1)	0 (0.0)	
		胃腸炎	1 (0.1)	0 (0.0)	
		ヘルパンギーナ	1 (0.1)	0 (0.0)	
		ルードウィッヒ口峡炎	0 (0.0)	1 (0.1)	
		細菌性肺炎	1 (0.1)	0 (0.0)	
		仮性クループ	1 (0.1)	0 (0.0)	
		上気道感染	1 (0.1)	0 (0.0)	
		尿路感染	0 (0.0)	1 (0.1)	
	傷害、中毒および処置合併症	脳振盪	0 (0.0)	1 (0.1)	
		薬物毒性	1 (0.1)	0 (0.0)	
		銃創	1 (0.1)	0 (0.0)	
		損傷	1 (0.1)	0 (0.0)	
		尺骨骨折	1 (0.1)	0 (0.0)	
	臨床検査	トランスアミナーゼ上昇	0 (0.0)	1 (0.1)	
代謝および栄養障害	脱水	1 (0.1)	0 (0.0)		
神経系障害	頭痛	0 (0.0)	1 (0.1)		
	失神	1 (0.1)	0 (0.0)		
精神障害	神経性無食欲症	0 (0.0)	1 (0.1)		
生殖系および乳房障害	卵巣嚢胞破裂	0 (0.0)	1 (0.1)		
副次評価					
最も多く報告された局所の特定症状は、両群ともに注射部位疼痛であり、本ワクチン群 70.1%、対照群 41.3%に発現した。本ワクチン群において、その後のワクチン接種に伴う発現率の上昇や重症度の悪化はみられず、持続期間の中央値は 3.0 日であった。グレード 3 の局所の特定症状の発現頻度は、HAV 群に比べると本ワクチン群で高かったが、両群とも低かった。					
表 ワクチン接種後 7 日間（0-6 日目）の特定局所症状発現率（%）					
		HPV		HAV	
特定局所症状 症状	(接種後 7 日間) 重症度	総数	発現例数 (%)	総数	発現例数 (%)
接種回数ベース					
疼痛	全て グレード 3	3065	2150 (70.1) 154 (5.0)	3058	1263 (41.3) 26 (0.9)
発赤 (mm)	全て > 50		850 (27.7) 11 (0.4)		418 (13.7) 4 (0.1)
腫脹 (mm)	全て > 50		721 (23.5) 36 (1.2)		261 (8.5) 7 (0.2)

症状		表 ワクチン接種後7日間 (0-6日目) の特定全身症状発現率 (%)	
		HPV (N=1029) N (%)	HAV (N=1027) N (%)
関節痛	重症度		
	全て	259 (25.2)	204 (19.9)
	関連性あり	184 (17.9)	132 (12.9)
	グレード3	21 (2.0)	5 (0.5)
疲労	全て	499 (48.5)	434 (42.3)
	関連性あり	327 (31.8)	274 (26.7)
	グレード3	40 (3.9)	30 (2.9)
	関連性あり、グレード3	18 (1.7)	16 (1.6)
発熱	全て	193 (18.8)	164 (16.0)
	関連性あり	103 (10.0)	74 (7.2)
	>39℃	19 (1.8)	14 (1.4)
	関連性あり、>39℃	6 (0.6)	6 (0.6)
胃腸症状	全て	265 (25.8)	253 (24.6)
	関連性あり	139 (13.5)	137 (13.3)
	グレード3	26 (2.5)	22 (2.1)
	関連性あり、グレード3	12 (1.2)	10 (1.0)
頭痛	全て	516 (50.1)	464 (45.2)
	関連性あり	292 (28.4)	262 (25.5)
	グレード3	68 (6.6)	40 (3.9)
	関連性あり、グレード3	28 (2.7)	16 (1.6)
筋肉痛	全て	509 (49.5)	340 (33.1)
	関連性あり	392 (38.1)	238 (23.2)
	グレード3	57 (5.5)	13 (1.3)
	関連性あり、グレード3	41 (4.0)	9 (0.9)
発疹	全て	98 (9.5)	69 (6.7)
	関連性あり	70 (6.8)	34 (3.3)
	グレード3	8 (0.8)	3 (0.3)
	関連性あり、グレード3	5 (0.5)	0 (0.0)
蕁麻疹	全て	70 (6.8)	55 (5.4)
	関連性あり	39 (3.8)	23 (2.2)
	グレード3	9 (0.9)	6 (0.6)
	関連性あり、グレード3	5 (0.5)	1 (0.1)

結果

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当なし

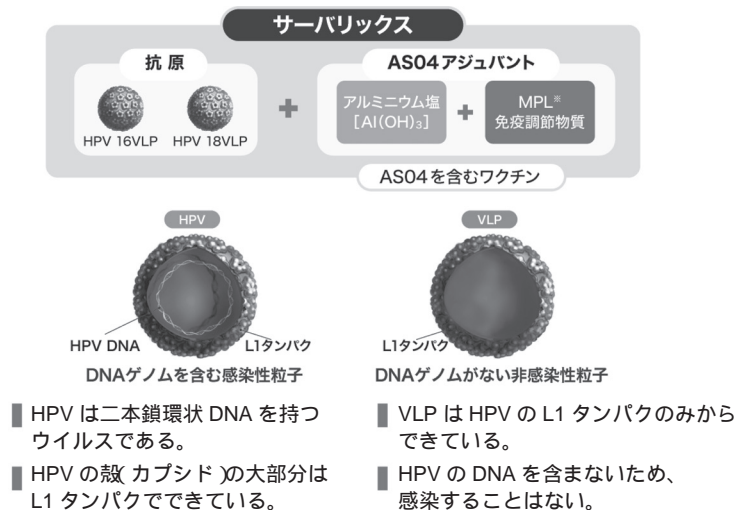
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

本剤は、HPV-16 および HPV-18 の主要カプシド L1 蛋白を会合させたウイルス様粒子 (VLP) と、AS04 アジュバント複合体を含有する非感染性の (下図参照⁷⁾) 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が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。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発癌性 HPV の持続的な感染を予防していると考えられている。

また、AS04 アジュバント複合体は、免疫学的反応を強めることを目的として、水酸化アルミニウム (Al(OH)₃) と 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A (MPL) を含有している。

MPL は、グラム陰性菌 *Salmonella Minnesota* R595 株の細胞壁から単離されたりポ多糖 (LPS) 由来の lipid A 解毒型誘導体である。LPS は自然免疫の強力な誘導剤として知られ、LPS 由来の誘導体である MPL も免疫賦活剤としての作用を有し、主要な免疫機構を直接活性化して、ワクチンの抗原に対する細胞性および液性免疫応答を高める働きがある。MPL と VLP は、水酸化アルミニウムの表面に吸着され、サーバリックスの有効成分を免疫系におけるそれぞれの標的細胞へと導き、免疫応答を増強する。



MPL：モノホスホリル脂質 A。ある細菌の外膜の成分を無毒化したもので、抗菌に対する免疫応答を増強する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

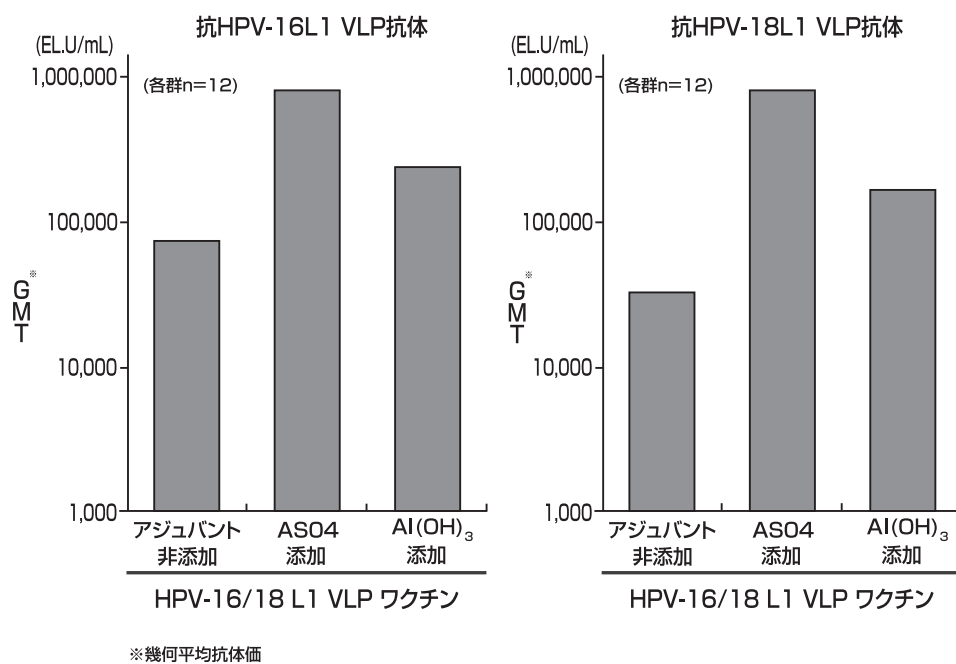
該当資料なし

2) *In vitro* 及び動物における成績

①AS04添加HPV-16/18 L1 VLP ワクチン接種により誘導される免疫応答 (BALB/c マウス)

BALB/c マウスにおいて、AS04添加HPV-16/18 L1 VLP ワクチンは、抗HPV-16L1 VLP 抗体および抗HPV-18L1 VLP 抗体の血清中抗体価を上昇させ、その作用強度はAl(OH)₃添加HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの3.5～5.2倍、アジュバント非添加HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの10.5～27倍であった。

▼AS04添加HPV-16/18 L1 VLPワクチン2回目接種後14日における抗HPV-16 L1 VLP抗体および抗HPV-18 L1 VLP抗体の血清抗体価



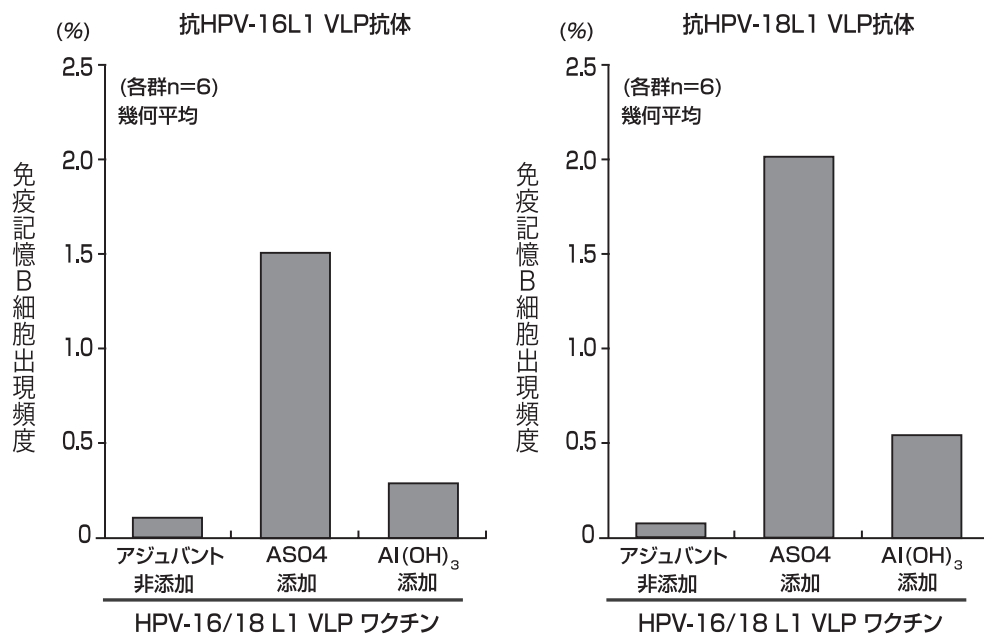
方法：BALB/c マウス (各群 n = 12) に、アジュバント非添加、AS04 (Al(OH)₃ 50 μg + MPL5 μg) 添加、または Al(OH)₃ 50 μg 添加 HPV-16/18 L1 VLP (各 L1 VLP 2 μg) ワクチンを、50 μL の容量で試験 0 および 21 日に筋肉内接種した。2 回目接種後 14 日に採血し、血清中の抗 HPV-16L1 VLP 抗体および抗 HPV-18L1 VLP 抗体の抗体価を測定した。

VI. 薬効薬理に関する項目

②AS04添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン接種による免疫記憶B細胞の誘導 (BALB/c マウス)

BALB/c マウスにおいて、AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンは、HPV-16L1 VLP および HPV-18L1 VLP に対する特異的な免疫記憶B細胞の出現頻度を Al(OH)₃ 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンの 3.8 ~ 5.2 倍上昇させた。アジュバント非添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン群では、HPV-16L1 VLP および HPV-18L1 VLP に対する特異的な免疫記憶B細胞の出現頻度は定量限界付近であった。

▼AS04添加HPV-16/18 L1 VLPワクチン接種後の免疫記憶B細胞の出現頻度



方法：BALB/c マウス (各群 n = 6) に、アジュバント非添加、AS04 (Al(OH)₃ 50 μ g + MPL5 μ g) 添加、または Al(OH)₃ 50 μ g 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチン (各 L1 VLP 2 μ g) を、50 μ L の容量で試験0 および 21 日に筋肉内接種した。2 回目接種後 37 日にマウスの脾臓を採取し、HPV-16L1 VLP および HPV-18L1 VLP に対して特異的な免疫記憶B細胞の出現頻度を測定した。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

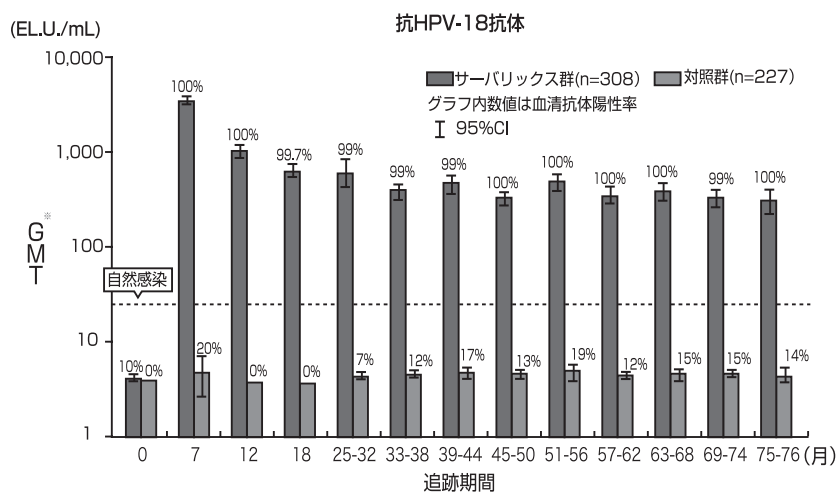
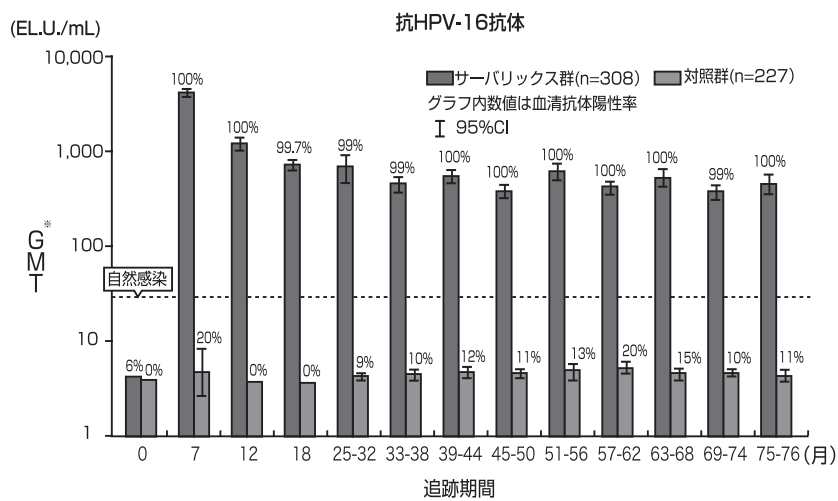
該当資料なし

2) 作用持続時間

HPV-001 試験 (V. 治療の項参照) 開始時に HPV-16 および HPV-18 血清抗体陰性であったすべての被験者では、サーバリックス 3 回目接種後に、HPV-16 抗原および HPV-18 抗原に対する血清抗体陽転が認められた。接種後の抗体の持続性を 1 回目の接種から 76 ヶ月後まで評価した結果、HPV-16 および HPV-18 に対する幾何平均抗体価 (GMT)* は 7 ヶ月目にピークに達し、以後 18 ヶ月目からはプラトーに達し、76 ヶ月目まで持続された。また、HPV-16 および HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染の抗体価の 11 倍以上であった。

▼試験開始時にHPV-16およびHPV-18 血清抗体陰性の被験者における血清抗体価および血清抗体陽性率の推移<HPV-001/007試験併合解析>

ATP免疫原性コホート



* GMT は、対数変換した抗体価の平均値の逆対数をとることにより算出。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

理由：EMA ガイダンス「Note for Guidance on Clinical Evaluation of New Vaccines (CPMP/EWP/463/97, May 19th, 1999)」において言及されているとおり、ワクチンの薬物動態特性は、推奨用量を確立するための有益な情報とはならないため、一般に注射可能なワクチンには薬物動態試験は必要とされない。また、米国のガイダンスにおいても、HPV-16/18 L1 VLP AS04 ワクチンなどの予防ワクチンの認可のために、薬物動態データは要求されないため、他ワクチンと同様に、本剤の薬物動態試験は行っていない。

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) コンパートメントモデル

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液 - 脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液 - 胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に關与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. 透析等による除去率

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない。

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

（解説）

予防接種法第7条（予防接種を行ってはならない場合）及び予防接種法施行規則の第2条（予防接種を受けることが適当でない者）に定められた者を参考に設定した。

- (1) 「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指し、一般に発熱は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種の中止を原則とする。
- (2) 一般に、発熱を呈している者（前述）や急性疾患にかかっている者は、回復するまで接種を延期する。その理由は、もとの病気がどう進展するかをみる必要があり、ワクチンの副反応と、もとの疾患の症状が重くなることを懸念し、さらにもとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避けるため。
- (3) 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。
本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の投与により、さらに重篤な過敏症状を発現するおそれがある。本剤の投与に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤の投与を行わない。

＜本剤の成分＞

本剤には、有効成分及び添加物として次の成分が含まれている。

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 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
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A、水酸化アルミニウム懸濁液、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

- (4) 予診の結果、前述の（1）～（3）以外で接種が不適当と考えられるときは、接種医により判断する。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」参照

5. 慎重投与内容とその理由

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]

（解説）

定期の予防接種実施要領の第1（総論）「7 予防接種の実施計画」の「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を参考に設定した。

- (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者

海外臨床試験において、血小板減少症や凝固障害に関する有害事象が認められたため設定した。

- (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

主として慢性の疾患を対象とした規定であり、これらの患者は感染症の罹患によって原疾患が重篤になることも多く、予防接種が必要となるが、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

- (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者

繰り返し接種を行わなければならないワクチンについての注意。

以前と同じ種類のワクチン接種によって、高熱などの全身症状を呈したことがある者に対しては、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要。

また、種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、その様子をよく問診する必要がある。

- (4) 過去に痙攣の既往のある者

接種後に痙攣が起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となることがある。そのため、痙攣の既往のある者に対しては特に慎重に接種する必要がある。

- (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

免疫不全を来す恐れのある疾患を有する者（HIV感染など）、免疫機能異常を来す恐れのある治療を受けている患者、先天性免疫不全症が判明している患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。なお、放射線治療を受けている者、副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤、抗リンパ球血清などを使用中の者及びこれらの治療中止後6ヵ月以内の者には接種を行わない。

- (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は、妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していないため妊娠終了まで延期する。「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項も参照すること。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して使用すること。
- (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- (4) ワクチン接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるので、接種後 30 分程度は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およ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。

（解説）

(1) 本剤は「予防接種法」で定期接種されるワクチンではないが、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して接種することが望ましいため設定した。

<参考>

厚生労働省ホームページより

予防接種実施規則 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/hourei/4.html>)

定期の予防接種実施要領 (<http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/tuuchi/2.html>)

- (2) 本剤の接種前には、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）又は接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。
なお、予診については「定期の予防接種の実施について」の「別紙 定期の予防接種実施要領：第 1（総論）10（予診並びに予防接種不適合者及び予防接種要注意者）」にも規定されている。
- (3) 定期の予防接種実施要領の第 1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、被接種者及び保護者に対する注意事項を設定した。
- (4) 副反応の項に「失神・血管迷走神経反応」を記載しているが、ワクチン接種後にみられる血管迷走神経反応として失神があらわれ、失神により転倒し負傷する可能性があることから「重要な基本的注意」に接種後の観察について追記した。なお、国内において失神の報告はない（2010 年 1 月時点）。
- (5) 本剤のキャップおよびプランジャーには天然ゴム（ラテックス）が含まれており、ラテックス過敏症のある被接種者への注意喚起が必要なことから追記した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

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。

(解説)

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、本剤を接種しても十分な抗体産生が得られず、本剤の効果が十分に得られないおそれがあるため設定した。

8. 副反応

(1) 副反応の概要

副反応

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

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

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

(解説)

本剤における国内臨床試験成績及び海外臨床試験でみられた主な副反応及びその頻度について記載した。「(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧」参照。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副反応と初期症状

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。

注1) 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。

(解説)

海外臨床試験において本剤接種後にアレルギー反応（ショック、アナフィラキシー様症状を含む）、血管浮腫が報告されており、注意を喚起した。

本剤投与後は、患者の状態を十分観察し、異常がないことを確認し、症状がみられた場合は適切な処置を行うこと。

なお、本剤の国内臨床試験において、アレルギー反応、血管浮腫は報告されていない。

(3) その他の副反応

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	痒疹	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2) 注3)}
その他	疲労	発熱（38℃以上を 含む）、上気道感染		

注1) 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。

(解説)

国内及び海外臨床試験にて認められた副反応をもとに設定した。

(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験における副反応発現状況一覧表を以下に示す。

表1 接種後7日間（0～6日目）に報告された局所又は全身の特定症状
（総ワクチン接種コホート）

試験名			HPV-032 試験		HPV-046 試験	
被験者数（症状調査日記で評価可能であった症例）			512		100	
症状 ^{注1)}			N	%	N	%
局所の特定症状 ^{注2)}	疼痛	すべて	508	99.2	98	98.0
		グレード3	54	10.5	13	13.0
	発赤	すべて	455	88.9	85	85.0
		>50mm	44	8.6	13	13.0
	腫脹	すべて	401	78.3	81	81.0
		>50mm	34	6.6	13	13.0
全身の特定症状 ^{注2)}	関節痛	すべて	113	22.1	11	11.0
		グレード3	7	1.4	0	0.0
	疲労	すべて	316	61.7	37	37.0
		グレード3	21	4.1	0	0.0
	発熱（腋窩）	すべて	28	5.5	6	6.0
		39.1 - 41.1(°C)	0	0.0	0	0.0
	胃腸症状 ^{注3)}	すべて	135	26.4	16	16.0
		グレード3	7	1.4	0	0.0
	頭痛	すべて	201	39.3	31	31.0
		グレード3	10	2.0	1	1.0
	筋肉痛	すべて	252	49.2	25	25.0
		グレード3	12	2.3	0	0.0
	発疹	すべて	30	5.9	5	5.0
		グレード3	1	0.2	0	0.0
	蕁麻疹	すべて	14	2.7	2	2.0
		グレード3	2	0.4	0	0.0

注1) グレード3（重度）：通常の生活が営めない程度（例えば欠勤・欠席を余儀なくされ治療が必要となる場合）

注2) 特定症状とは、臨床試験において、注射部位の疼痛、発赤、腫脹の「局所症状」と、関節痛、疲労、発熱、胃腸症状、頭痛、発疹、筋肉痛、蕁麻疹などの「全身症状」と定めた事象

注3) 悪心、嘔吐、下痢、腹痛を含む

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表2 接種後30日以内（0～29日目）に報告された特定外の症状
（総ワクチン接種コホート）

試験名		HPV-032 試験		HPV-046 試験		
被験者数		519		100		
器官別大分類	基本語	N	%	N	%	
耳および迷路障害	回転性めまい	1	0.2	0	0.0	
胃腸障害	腹痛	1	0.2	1	1.0	
	下腹部痛	1	0.2	0	0.0	
	便秘	1	0.2	0	0.0	
	下痢	1	0.2	0	0.0	
	悪心	1	0.2	0	0.0	
全身障害および投与局所様態	無力症	0	0.0	1	1.0	
	胸痛	1	0.2	0	0.0	
	熱感	1	0.2	0	0.0	
	硬結	7	1.3	0	0.0	
	注射部位不快感	5	1.0	0	0.0	
	注射部位紅斑	0	0.0	2	2.0	
	注射部位出血	6	1.2	0	0.0	
	注射部位硬結	11	2.1	1	1.0	
	注射部位腫瘍	1	0.2	4	4.0	
	注射部位疼痛*	0	0.0	1	1.0	
	注射部位知覚異常	2	0.4	0	0.0	
	注射部位そう痒感	83	16.0	16	16.0	
	注射部位発疹*	2	0.4	2	2.0	
	注射部位反応	2	0.4	1	1.0	
	注射部位腫脹*	1	0.2	1	1.0	
	注射部位熱感	69	13.3	9	9.0	
	末梢性浮腫	1	0.2	0	0.0	
	感染症および寄生虫症	気管支炎	1	0.2	0	0.0
		感染性腸炎	1	0.2	0	0.0
単純ヘルペス		1	0.2	0	0.0	
喉頭炎		1	0.2	0	0.0	
鼻咽頭炎		11	2.1	1	1.0	
咽頭炎		1	0.2	0	0.0	
鼻炎		1	0.2	0	0.0	
扁桃炎		1	0.2	0	0.0	
外陰部腔カンジダ症		1	0.2	0	0.0	
筋骨格系および結合組織障害		骨腫脹	1	0.2	0	0.0
	肩径部痛	0	0.0	1	1.0	
	筋骨格痛	1	0.2	0	0.0	
	筋骨格硬直	1	0.2	0	0.0	
	重感	2	0.4	0	0.0	

* 0 - 6 日目に報告されている症例は除く

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

表2 接種後30日以内（0～29日目）に報告された特定外の症状

（総ワクチン接種コホート）

（つづき）

試験名		HPV-032 試験		HPV-046 試験	
被験者数		519		100	
器官別大分類	基本語	N	%	N	%
神経系障害	浮動性めまい	6	1.2	0	0.0
	頭痛	2	0.4	2	2.0
	片頭痛	1	0.2	0	0.0
	感覚鈍麻	0	0.0	1	1.0
	錯感覚	1	0.2	0	0.0
	麻痺	1	0.2	0	0.0
	傾眠	2	0.4	1	1.0
妊娠、産褥および周産期の状態	自然流産	1	0.2	0	0.0
生殖系および乳房障害	月経困難症	4	0.8	0	0.0
	性器出血	1	0.2	0	0.0
	不正子宮出血	1	0.2	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	咳嗽	1	0.2	0	0.0
	咽喉頭疼痛	0	0.0	1	1.0
	口腔咽頭痛	2	0.4	0	0.0
	鼻漏	0	0.0	1	1.0
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	2	0.4	0	0.0
	水疱	1	0.2	0	0.0
	アトピー性皮膚炎	1	0.2	0	0.0
	皮膚描記症	1	0.2	0	0.0
	そう痒症	1	0.2	0	0.0
	発疹	0	0.0	1	1.0
	蕁麻疹	2	0.4	0	0.0
血管障害	ほてり	1	0.2	0	0.0
	起立性低血圧	1	0.2	0	0.0

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 高齢者への投与

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。

(解説)

国内及び海外において、高齢者を対象とした臨床試験を実施しておらず、使用経験がないことから設定した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

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。]

(解説)

- (1) 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ため、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とする。
- (2) 動物実験（ラット）において、抗 HPV-16 抗体あるいは抗 HPV-18 抗体の乳汁中への移行が確認されたことから、授乳婦にはリスクベネフィットを考慮して本剤の接種の要否を判断すること。

11. 小児等への投与

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）。

(解説)

10 歳未満の小児の投与経験がなく安全性が確立していないため、設定した。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

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。

(解説)

(1) 本剤の投与は、筋肉内注射のみである。

(2) 本剤と他の薬剤との混合については検討していないので、本剤は単独で接種すること。

(3) 定期の予防接種の実施要領の第1（総論）「12 接種時の注意」の規定に基づき、ワクチン接種の一般的注意として設定した。

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「 . 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

Wistar ラット (各群 n = 4) にリン酸緩衝食塩液または AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンを 0.1mL の容量 (臨床用量の 1/5 に相当) で筋肉内投与 (臨床投与経路) した。用量はラットの体重約 220g およびヒトの体重約 30 ~ 70kg を考慮し、予定臨床用量の 24 ~ 56 倍を超えるように設定した。心血管系パラメータ (血圧、心拍数および心電図) および呼吸系パラメータ (呼吸数、1 回換気量および分時換気量) を投与後 2 時間連続して記録した。

AS04 添加 HPV-16/18 L1 VLP ワクチンは 0.1mL/ 匹を筋肉内投与しても、血圧、心拍数および心電図 (第 II 誘導) ならびに 1 回換気量、分時換気量および呼吸数に投与に関連した影響は認められなかった。

(4) その他の薬理試験

ヒト用ワクチンのアジュバントに関するガイドライン (Guideline on adjuvants in vaccines for human use, EMEA/CHMP/VEG/134716/2004) には「アジュバントを添加したワクチンではアジュバントの作用機序の解明に分布試験が役立つ場合がある。」とある。

そのため、ラットに ¹⁴C-MPL を静脈内および筋肉内投与したときの放射能 (MPL 関連物質) の薬物動態、分布および排泄試験を実施した。MPL 関連物質は全身の特に脂肪と脾臓に分布し、おもに呼気を介して体外に排泄され、体内に残留した MPL 関連物質は低濃度であると考えられた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

本ワクチンの 120 μ g までをウサギに単回筋肉内投与しても、死亡および一般状態の変化は認められなかった。また、ウサギに本ワクチン 40 μ g を単回投与したときの影響 (一般状態、皮膚反応、体重、摂餌量、体温、血液学的検査、血液生化学的検査、投与後 3 日の剖検、病理組織学的検査) を評価した結果、投与に関連する特記すべき全身性の影響は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

動物種	投与回数	投与経路	投与量 (μg)	無毒性量	主な所見
ラット	4回 (1, 15, 29, 57日)	筋肉内	8 (0.1mL)	求めず	・投与部位の可逆的な亜急性炎症、筋線維壊死、限局性出血 ・膝窩リンパ節の炎症反応
ウサギ	4回 (1, 15, 29, 43日または57日)	筋肉内	4 (0.05mL) 40 (0.5mL) 120 (0.5mL)	求めず	・好中球およびフィブリノーゲンの高値 ・投与部位の可逆的な筋線維の限局性変性、壊死または再生、亜急性炎症、出血

(3) 生殖発生毒性試験

雌SDラット (n = 56) の交配前30日、妊娠6, 8, 11および15日に、AS04添加HPV-16/18L1 VLPワクチンを0.1mLの容量(臨床用量の1/5に相当)を筋肉内投与し、雌受胎能、出生前および出生後の発生および生存能に対する影響を検討した。その結果、交配前投与による雌受胎能(妊娠動物数および着床数)に対する悪影響は認められず、全例で交尾が成立し、妊娠した。また、性周期、交尾能にも影響は認められなかった。妊娠動物はすべて生存児を出産し、生後25日までの出生児の発育、発達および生存率に影響は認められなかった。胚・胎児発生に対する悪影響は認められなかったが、小さな心室中隔欠損が1例みられたが、欠損は軽微で、生後まもなく消失する程度であった。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験 (ウサギ)

投与部位の反応は、反復投与毒性試験において検討した。ウサギ4回反復投与毒性試験では、本ワクチン40および120 μgの2週間間隔の4回投与後および最終投与後の28日間の観察期間後に、病理組織学的検査により投与部位の皮下組織および筋肉に炎症像がみられたが、発現率に明らかな用量依存性はなかった。水酸化アルミニウムの投与によっても投与部位の炎症像が認められたが、ワクチン投与動物よりも範囲が狭く、早期に消失した。ウサギ4回反復投与毒性試験では、AS04アジュバントまたは本ワクチンを4回投与したウサギの投与部位に、投与に関連した局所変化が認められた。単回投与後にみられた局所反応は3回投与後の反応より軽度であり、ワクチンとアジュバントで同程度であった。ワクチンまたはアジュバントの4回投与3日後に観察された変化はおもに軽度~中等度の筋線維の限局性変性、壊死または再生ならびに軽微~中等度の亜急性炎症であった。投与部位のほとんどに軽微な出血が認められた。ワクチン投与部位の局所反応の程度および発現率は、アジュバント投与部位に比べやや高かった。最終投与(4回)13週間後に実施した検査では、ワクチン投与部位の病理組織学的変化の発現率がアジュバント投与部位よりも高かったが、観察された変化は回復過程を示すものであった。

2) その他の毒性試験

その他の毒性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サーバリックス® 生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品^{注1)}

注1) 注意－医師等の処方せんにより使用すること

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、
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 生物由来製品

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：3 年

最終有効年月日：外箱に表示

3. 貯法・保存条件

遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱いについて

該当しない

(2) 薬剤交付時の注意（患者等に留意すべき必要事項等）

1. 接種前

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。

5. 承認条件等

なし

6. 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。]

7. 容器の材質

シリンジ（注射筒）：ガラス
シリンジ・キャップ：ポリプロピレン、ブチルゴム、天然ゴム
シリンジ・プランジャー：ポリスチレン、ブチルゴム、天然ゴム
バックストップ、注射針キャップ：ポリプロピレン
注射針カバー：ポリプロピレン
プリスター：ポリ塩化ビニル
箱：紙

8. 同一成分・同効薬

該当しない

9. 国際誕生年月日

2007年5月18日（オーストラリア）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2009年10月16日

承認番号：22100AMX02268000

11. 薬価基準収載年月日

薬価基準未収載

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

8年：2009年10月16日～2017年10月15日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT（9桁）番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
サーバリックス®	182075101	—	—

X. 管理的事項に関する項目

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) Munoz N, et al. : N Engl J Med. 348, 518-527 (2003)
- 2) Munoz N, et al. : Int J Cancer, 111, 278-285 (2004)
- 3) Onuki M, et al. : Cancer. Sci, 100, 1312-1316 (2009)
- 4) 神谷齊ほか：小児科臨床, 62 (11), 2451-2460 (2009)
- 5) Harper D. M., et al. : Lancet. 364, 1757-1767 (2004)
- 6) Paavonen J, et al. : Lancet, 369, 2161-2170 (2007)
- 7) Stanley M, et al : Vaccine 24 (Suppl 3). S106-S113 (2006)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

効能又は効果

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

用法及び用量

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。

国名	欧州
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
販売名	Cervarix
剤形・規格	懸濁性注射剤 0.5mL/ シリンジ
発売年	2007年
効能又は効果	サーバリックスは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部の前駆病変及び子宮頸癌の予防のためのワクチンである。
用法及び用量	推奨するワクチン接種スケジュールは0、1、6ヵ月後である。 追加接種の必要性は確認されていない。 サーバリックスの初回投与を受けた者は、サーバリックスで3回の投与を完了することが推奨される。 10歳未満の女兒：この年齢群に対する安全性及び免疫原性に関するデータがないためサーバリックスの投与は推奨できない。 サーバリックスは三角筋部に筋肉内接種する。
国名	オーストラリア
会社名	GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd
販売名	Cervarix
剤形・規格	懸濁性注射剤 0.5mL/ シリンジ、0.5mL/ バイアル
発売年	2007年
効能又は効果	15～45歳の女性における子宮頸癌の予防。ヒトパピローマウイルス16型及び18型による一時感染、持続感染、意義不明な異型扁平上皮細胞（ASC-US）などの細胞学的異常、子宮頸部上皮内腫瘍（CIN:CIN1及び前癌病変（CIN2及びCIN3））の防御によって効果を得る。
用法及び用量	本ワクチンの接種は3回の接種で完了する。 ワクチンは0、1、6ヵ月の間隔で接種するのが望ましい。ワクチン接種間隔を変更する場合は、2回目の接種を1回目の接種から1～2.5ヵ月の間で調整することができる。 追加接種の必要性は確認されていない。 サーバリックスは三角筋部に筋肉内接種する。

上記を含み、2009年10月現在、世界100ヵ国で承認されている。

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に対する海外情報（オーストラリア分類）

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項の記載は以下のとおりであり、オーストラリア分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。]

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2009年10月)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)

B2: Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

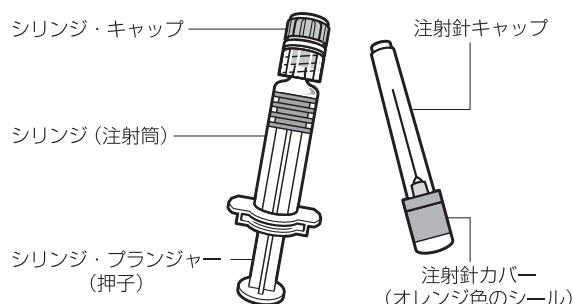
Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

XIII. 備考

その他の関連資料

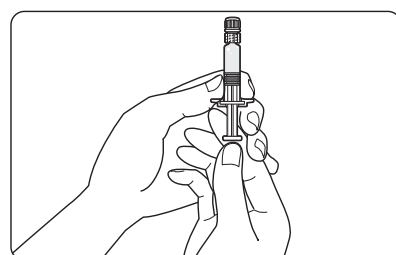
サーバリックス®の使用法

本剤は筋注用です



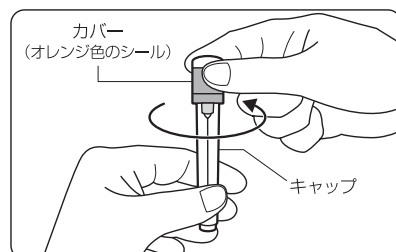
① シリンジ(注射筒)を取り出し、振り混ぜて接種液を均一にします。

- ・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。



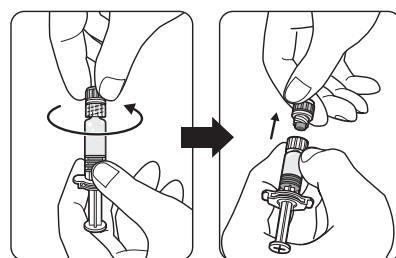
② 注射針カバーを外します。

- ・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。



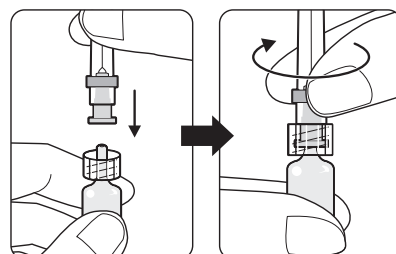
③ シリンジのキャップを外します。

- ・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(押し)を持たないでください。]



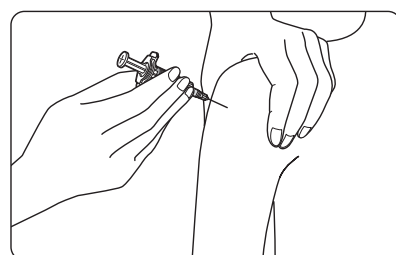
④ シリンジに注射針をねじりながら取り付けます。

- ・注射針を、時計回りにねじりながらシリンジにしっかりと固定します。



⑤ 本剤を筋肉内接種します。

- ・注射針キャップを垂直に引き抜いて外し、本剤を筋肉内接種します。
- ・静脈内接種または皮内接種しないでください。



※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。

