

# 市販直後調査

平成21年12月～平成22年6月

2010年2月改訂

－ 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。必ずお読みください。－

## 新医薬品の「接種上の注意」の解説

ウイルスワクチン類

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<sup>®</sup> Cervarix<sup>®</sup>

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）

### 【接種不相当者】（予防接種を受けることが適当でない者）

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

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

グラクソ・スミスクライン株式会社

## はじめに

サーバリックス®は、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を有効成分とし、「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」を適応とする本邦で初めてのワクチンです。

子宮頸癌の主要原因は HPV 感染であることが明らかになっています。HPV 感染の多くは一時的であり自然免疫により排除されますが、癌原性 HPV の感染が持続すると子宮頸癌の発現リスクが高まることも明らかとなっています。癌原性 HPV としては HPV-16 及び HPV-18 の 2 種類がもっとも蔓延しており、全世界の子宮頸癌の約 70% から HPV-16 又は HPV-18 が検出されています。

本邦における子宮頸癌の予防策としては、「子宮がん検診」が中心となっています。しかしながら、その受診率は低く、期待するだけの予防効果が得られていないのが現状です。HPV ワクチンは子宮頸癌に対する効果的な一次予防と考えられ、子宮頸癌対策の一つの選択肢になると考えます。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助としてください。

## 目 次

効能・効果	1
用法・用量	1
接種不相当者	2
効能・効果に関連する接種上の注意	4
用法・用量に関連する接種上の注意	6
接種上の注意	
1. 接種要注意者	8
2. 重要な基本的注意	12
3. 相互作用	14
4. 副反応	16
5. 高齢者への接種	22
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への接種	22
7. 小児等への接種	22
8. 接種時の注意	22

### **【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

### **【用法・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。

**【接種不相当者】（予防接種を受けることが適当でない者）**

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

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

**⇒ 接種不相当者**

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ています。

**⇒ 接種不相当者 (1)**

「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指します。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を中止するのが原則です。

**⇒ 接種不相当者 (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します。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です。

**⇒ 接種不相当者 (3)**

医薬品全般に対する一般的な注意事項です。

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ります。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、本剤を投与しないでください。

<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ます。

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

**⇒ 接種不相当者 (4)**

予診の結果、前述の(1)～(3)以外で接種が不相当と考えられるときは、接種医の判断で、接種しない場合がありうることを想定しています。

#### 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。

**⇒ 効能・効果に関連する接種上の注意 (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ます。また、HPV-16 型及び 18 型の 2 種類の癌原性 HPV は、子宮頸癌症例全体の 70%以上の原因となっており<sup>1)2)</sup>、また日本人子宮頸癌患者では約 60%の原因となっています<sup>3)</sup>。

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ます。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す。

**⇒ 効能・効果に関連する接種上の注意 (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」です。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ません。

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ますが、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ません。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ます。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ません。

**⇒ 効能・効果に関連する接種上の注意 (3)**

本剤は、全ての HPV 感染を予防できるわけではありません。そのため、本剤では予防できない癌原性 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す。

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ります。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ます。

**⇒ 効能・効果に関連する接種上の注意 (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 年間までの予防効果が持続することが確認されています。

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ます。

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す。

## 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。

**⇒ 用法・用量に関連する接種上の注意**

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ます。

**<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。

## 【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

**⇒ 接種要注意者**

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際に注意を要する者」を参考に設定しています。

**⇒ 接種要注意者 (1)**

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ました。

**⇒ 接種要注意者 (2)**

主として慢性の疾患を対象とした規定です。

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、予防接種を必要としますが、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必要があります。

**⇒ 接種要注意者 (3)**

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です。

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となります。

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ります。

**⇒ 接種要注意者 (4)**

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ります。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ります。

**⇒ 接種要注意者 (5)**

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ります。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ヶ月以内の者には接種を行わないでください。

## 【接種上の注意】

### 1. 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

(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]

**⇒ 接種要注意者 (6)**

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してください。「妊婦、産婦、授乳婦等への接種」の項もご参照ください。

## 【接種上の注意】

### 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」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。

**⇒ 重要な基本的注意 (1)**

本剤は「予防接種法」で定期接種されるワクチンではありませんが、「予防接種実施規則」及び「定期の予防接種実施要領」を参照して接種されることが望ましいため設定しました。

<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>)

**⇒ 重要な基本的注意 (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ました。

なお、予診については定期の予防接種実施要領の第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」にも規定されています。

**⇒ 重要な基本的注意 (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ました。

**⇒ 重要な基本的注意 (4)**

副反応の項に「失神・血管迷走神経反応」を記載しておりますが、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ました。

なお、国内において失神の報告はありません（2010年1月時点）。

**⇒ 重要な基本的注意 (5)**

本剤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ました。

### 【接種上の注意】

#### 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。

**⇒ 併用注意**

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ました。

## 【接種上の注意】

### 4. 副反応

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

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

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

⇒ 副反応

本剤における国内臨床試験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いたしました。

以下に、国内臨床試験における副反応発現状況一覧表を示します。

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 <sup>注1)</sup>			N	%	N	%
局所の特定症状 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注2)</sup>	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 <sup>注3)</sup>	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

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	
外陰部膺カンジダ症		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	

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

## 【接種上の注意】

### 4. 副反応

#### (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<sup>注1)</sup>）：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 <sup>注1)</sup>
過敏症	瘙痒	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 <sup>注2) 注3)</sup>
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。

**⇒ (1) 重大な副反応**

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います。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てください。症状がみられた場合は適切に処置を行ってください。

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ません。

**⇒ (2) その他の副反応**

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ました。

## 【接種上の注意】

### 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。

**⇒ 高齢者への接種**

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ました。

**⇒ 妊婦、産婦、授乳婦等への接種**

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してください。

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ましたので、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可否を判断してください。

**⇒ 小児等への接種**

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、設定しました。

**⇒ 接種時の注意 (1)**

本剤の投与は、筋肉内のみです。

**⇒ 接種時の注意 (2)**

本剤と他の薬剤との混合については検討していませんので、本剤を単独で接種してください。

**⇒ 接種時の注意 (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、ワクチン接種の一般的注意として設定しました。

- 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)

# サーバリックス®

(詳細は添付文書をご参照下さい)

販売名	和名	サーバリックス
	洋名	Cervarix
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)
承認番号		22100AMX02268000
承認年月		2009年10月
薬価収載		薬価基準未収載
販売開始		2009年12月
規制区分		生物由来製品、劇薬、処方せん医薬品

## 【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	<p>1. 製法の概要</p> <p>本剤はHPV-16型及び18型の組換えL1カプシドたん白質抗原を含有する。L1たん白質は、型別に組換えバキュロウイルス発現系を用い、無血清培地を使用して製造する。イラクサギンウワバ由来細胞内でL1をコードする組換えバキュロウイルスが増殖すると、細胞質中にL1たん白質が発現する。細胞を破壊してL1たん白質を遊離させ、一連のクロマトグラフィー及びろ過によって精製する。精製工程の最後に、L1たん白質は会合してウイルス様粒子(VLP)を形成する。次いで、精製された非感染性の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 <i>Salmonella minnesota</i> R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)と水酸化アルミニウムからなる。本剤は各HPV型の吸着VLPをAS04アジュバント複合体及び賦形剤と配合して調製する。また本剤は製造工程で、ウシの乳由来成分(カザミノ酸)を使用している。</p> <p>2. 組成</p> <p>本剤は、0.5mL中に下記の成分・分量を含有する。</p> <table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th colspan="2">成分</th> <th>分量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">有効成分</td> <td>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</td> <td>20µg</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td>20µg</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">添加物</td> <td>3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA</td> <td>50µg</td> </tr> <tr> <td>水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)</td> <td>500µg</td> </tr> <tr> <td>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</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 性状</p> <p>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</p>	成分		分量	有効成分	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg	添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA	50µg	水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)	500µg	塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、pH調節剤	
成分		分量														
有効成分	ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg														
	ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子	20µg														
添加物	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA	50µg														
	水酸化アルミニウム懸濁液(アルミニウムとして)	500µg														
	塩化ナトリウム(等張化剤)、リン酸二水素ナトリウム(緩衝剤)、pH調節剤															
効能・効果	<p>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</p> <p><b>効能・効果に関連する接種上の注意</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(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。</li> <li>(4) 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。</li> </ol>															
用法・用量	<p>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。</p> <p><b>用法・用量に関連する接種上の注意</b></p> <p>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。</p>															
接種上の注意	<p>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)</p> <p>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。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>(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。]</li> <li>(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</li> <li>(3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者</li> </ol>															

接種上の注意

- (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及びブ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<sup>注1)</sup>：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 <sup>注1)</sup>
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 <sup>注2)注3)</sup>
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。

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。

## **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 GSK ビル

カスタマー・ケア・センター :  0120-561-007

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