



GlaxoSmithKline

生きる喜びを、もっと
Do more, feel better, live longer

市販直後調査

販売開始後6ヵ月間

日本標準商品分類番号 876313

がんはワクチンで 予防できる時代へ。

はじめてください、子宮頸がん予防。



【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

ウイルスワクチン類

薬価基準未収載

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® 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(細胞由来))

発売準備中

※「効能・効果」、「効能・効果に関連する接種上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する接種上の注意」、「接種不適当者を含む接種上の注意」等についてはD.I.頁を、「副作用」の詳細については18、19頁をご参照ください。

グラクソ・スミスクライン株式会社

小児
girls

高い抗体価を長期間維持する 日本で初めての子宮頸がん予防ワクチン

②



ウイルスワクチン類

薬価基準未収載

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® 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
(イラクサギンウバ細胞由来)

【接種不適当者】(予防接種を受けることが適当でない者)

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

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分に対して過敏症を呈したことがある者
- (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

【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。

※「効能・効果」、「効能・効果に関連する接種上の注意」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する接種上の注意」、「接種不適当者を含む接種上の注意」等についてはD.I.頁を、「副反応」の詳細については18、19頁をご参照ください。

(サーバリックスの特性)

- 1 子宮頸がん発症の主要な原因である、
発がん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す。
- 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します。
- 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
前がん病変(CIN2+, CIN3+)の発症を92.3~100%予防します。
- 4 10歳以上の女性が接種対象です。
通常、0、1、6ヵ月後に3回、上腕三角筋部に筋肉内接種します。

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がんのこと。
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、前がん状態と考えられます。CIN1、CIN2およびCIN3の3段階があります。

- 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

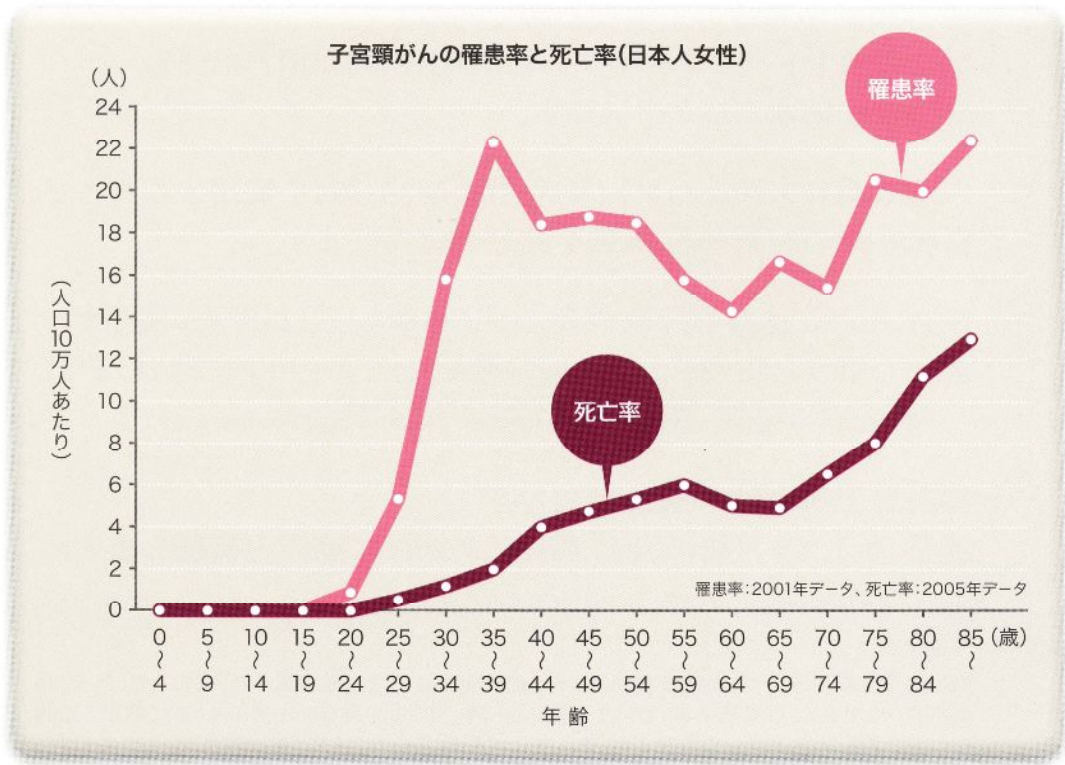
ショック、アナフィラキシー様症状(頻度不明^{注1)}):ショック又はアナフィラキシー様症状を含むアレルギー反応、血管浮腫があらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

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。

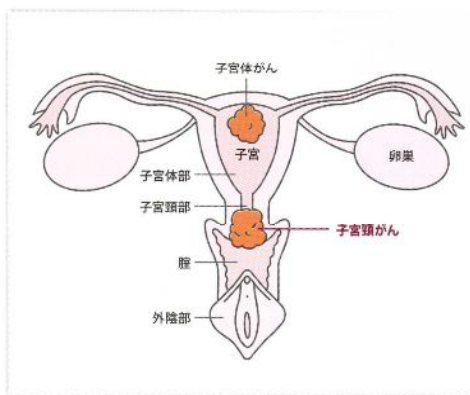
子宮頸がんは若い女性で発症率の高い女性 発がん性ヒトパピローマウイルス(HPV)の感

日本では年間約15,000人が子宮頸がん罹患し、
約3,500人が死亡しており¹⁾※、
罹患率は20～30代で急増します

※ 上皮内がんを含む



国立がんセンターがん対策情報センター、人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編)
1) 2008年人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編)より推計



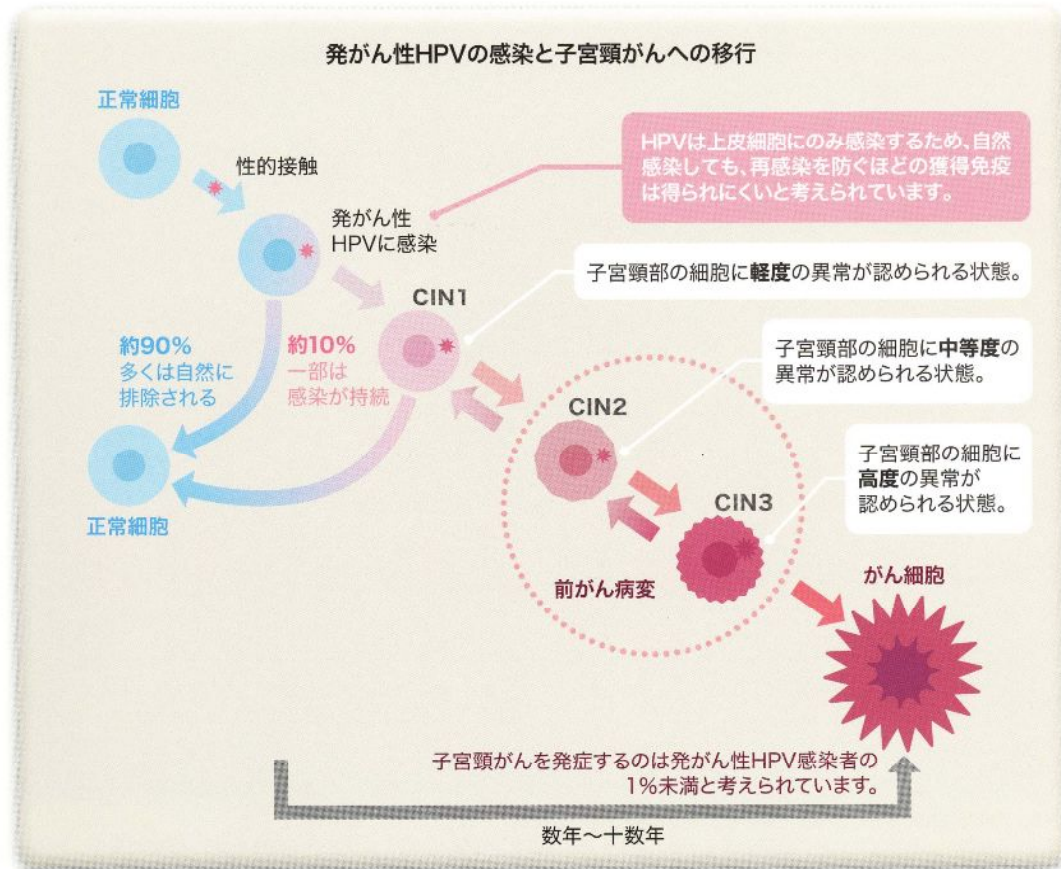
子宮の構造と子宮頸がん

- 子宮頸がんは初期の段階ではほとんど無症状です。
- 子宮頸がんは発見が早いほど治療効果が期待できます。
- ごく初期(Ia1期)に発見できれば、多くの場合、子宮を温存することができます。

特有のがんで 染が主な原因です



発がん性HPVの感染が持続すると、
そのごく一部が浸潤がんへ進行すると
考えられています



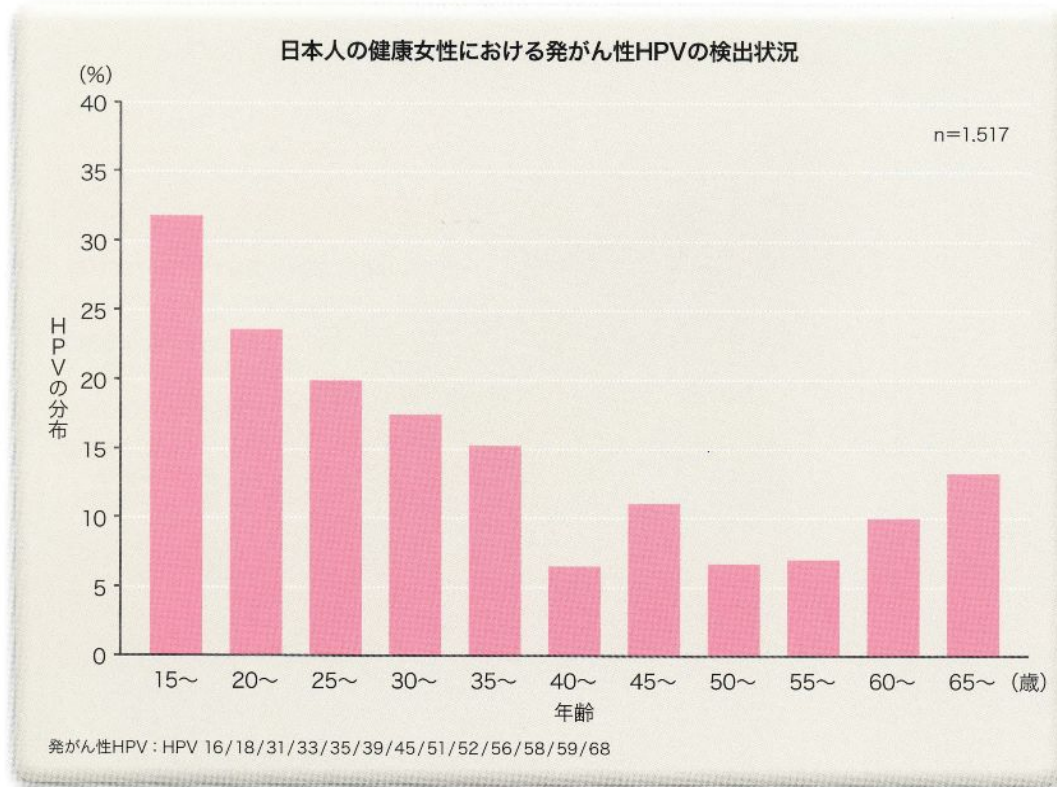
CIN: Cervical intraepithelial neoplasia(子宮頸部上皮内腫瘍)。上皮内に限局する異形成と上皮内がんのこと。
子宮頸部表面の細胞が異常増殖したのが子宮頸部異形成で、前がん状態と考えられます。CIN1、CIN2およびCIN3の3段階があります。

- 発がん性HPVに感染しても、ほとんどは自然に排除されます。
- 発がん性HPVに自然感染しても、獲得免疫は得られにくいと考えられています。
- 獲得免疫が得られないため、何度も感染を繰り返す可能性があります。

15～19歳の日本人女性の32%が 発がん性HPVに感染していました

⑥

若い女性ほど発がん性HPV感染率が高い傾向にあり
15～19歳の日本人女性の32%が
発がん性HPVに感染していました

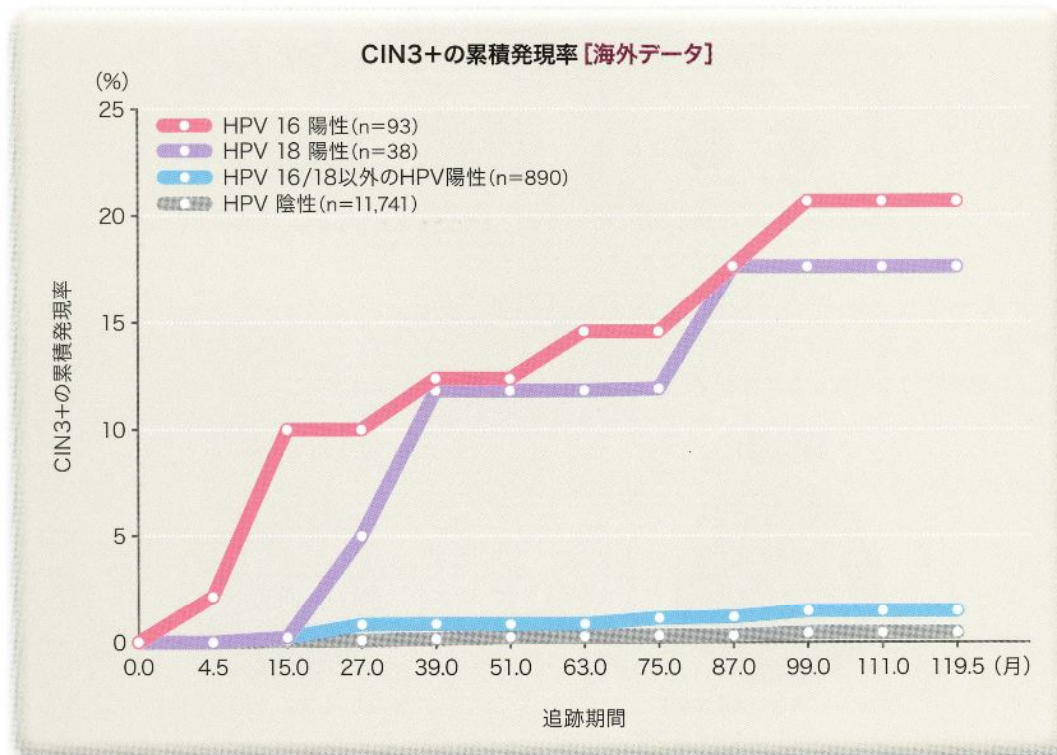


対象: 1999～2007年に子宮頸がん検診を受けた日本人女性2,282例

方法: 子宮頸がん検診または子宮頸部疾患などの治療のために筑波大学附属病院または茨城西南医療センター病院を受診した日本人女性に対し、HPV DNA検査を実施した。

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

発がん性HPVの中でも
HPV 16型やHPV 18型に感染していると
子宮頸がんの前がん病変の発症率が高まります



対象: Kaiser Permanente の健康プランに加入し、定期的に子宮頸がん検診を受診している16歳以上の女性20,810例
方法: HPV感染の自然史を検討する目的で、1989~1990年に定期的に子宮頸がん検診を受診している女性をコホートに組み入れ、122ヵ月間の追跡調査を行った。子宮頸がん検診は通常の健康診断の中で実施した。子宮頸がん検診では細胞診とHC2 test(発がん性HPVの検出)を行い、HC2 test陽性の場合にはHPV DNA検査によりHPV 16およびHPV 18感染の有無を検討した。細胞診はベセスダシステム2001に準拠して判定した。
 追跡期間中は、現在の標準的な治療ガイドラインに従い、CIN2以上の異常が認められた場合には治療を行ったが、一部の患者は医師の裁量によりCIN1で治療を行った。

Khan MJ et al.: J Natl Cancer Inst 97(14):1072-1079, 2005

サーバリックスはHPV 16/18に対する 長期間維持するよう製剤設計されてい

子宮頸がん発症リスクの高い
HPV 16とHPV 18の
L1タンパクを抗原としたワクチンです



感染性のないウイルス様粒子(VLP)を抗原として使用しています



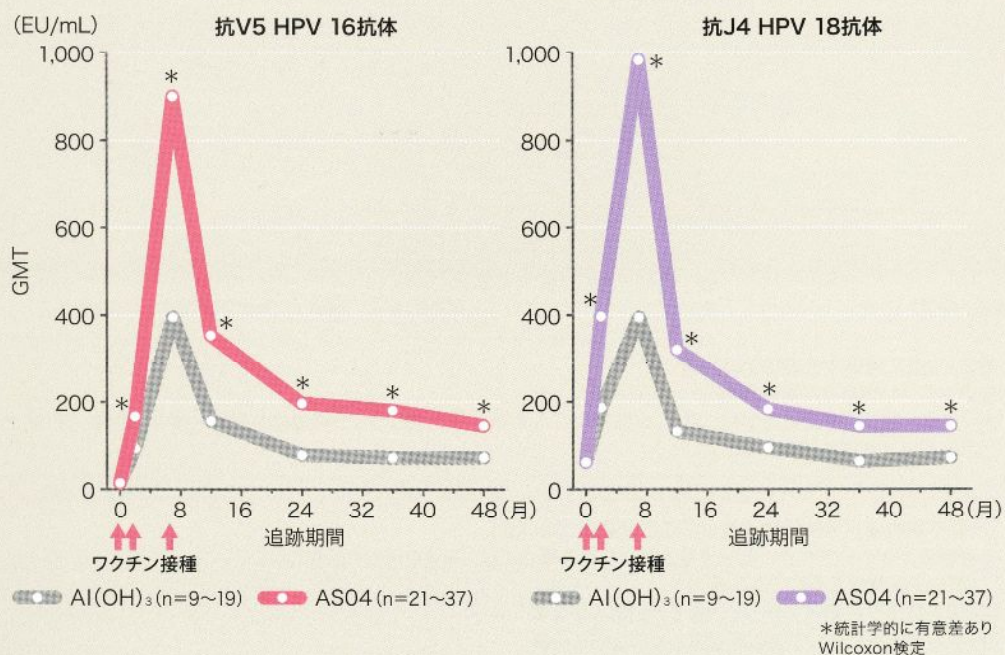
Stanley M: Vaccine 24(Suppl 1): S16-S22, 2006

高い抗体価を ます



新たに開発したアジュバント(AS04)を
使用しているため
強く持続的な免疫原性を示します

アルミニウム塩とAS04アジュバントの中和抗体価の比較【海外データ】



対象：ワクチン接種時にHPV 16/18血清抗体陰性、HPV 16/18DNA陰性の18~30歳の健康女性129例
 方法：二重盲検無作為化試験。HPV 16/18 VLPを抗原とし、アジュバントとしてAS04を含む群、Al(OH)₃(アルミニウム塩)を含む群、0、1、6ヵ月後の3回接種を行った。追跡期間は48ヵ月とした。

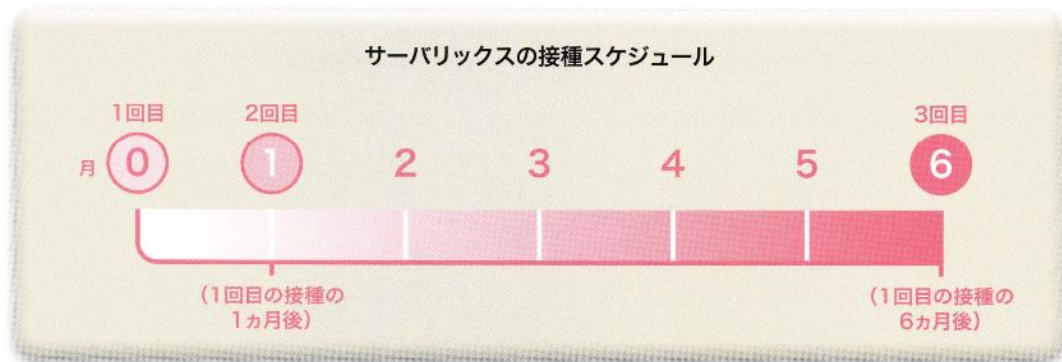
Giannini SL et al.: Vaccine 24(33-34):5937-5949, 2006

- AS04に含まれるMPL(モノホスホリル脂質A)は、ある細菌の外膜の成分を無毒化したもので、抗原に対する免疫応答を増強します。

GMT:geometric mean titers(幾何平均抗体価)。抗体価は対数正規分布を示すため、幾何平均値を使用している。

サーバリックスは3回接種により、高い抗

サーバリックスは10歳以上の女性に接種することができ
0、1、6ヵ月後の3回接種が必要です



【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)

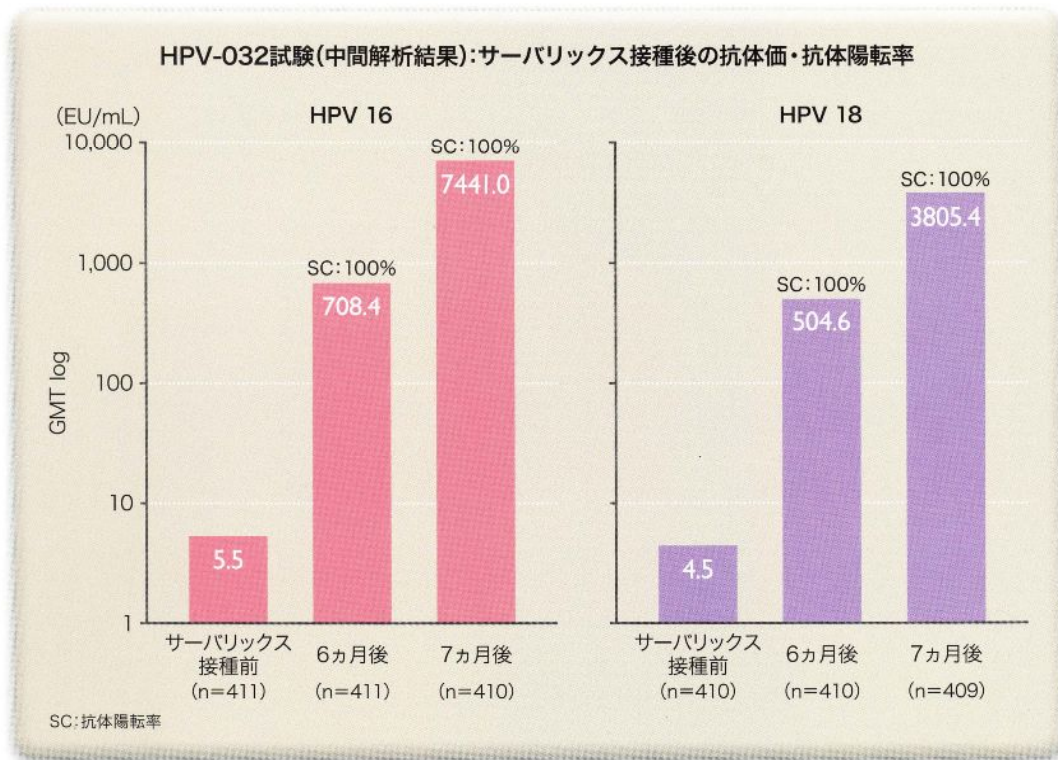
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (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

体価が得られます



サーバリックスは3回接種することで
十分な抗体価が得られます



対 象: 20~25歳の健康な日本人女性1,040例

方 法: 第Ⅲ相臨床試験(多施設共同非盲検試験)。サーバリックスまたは対照(HAVワクチン)を0、1、6ヵ月後の3回接種し、有効性、免疫原性および安全性について平均13.5ヵ月の追跡調査を行った。

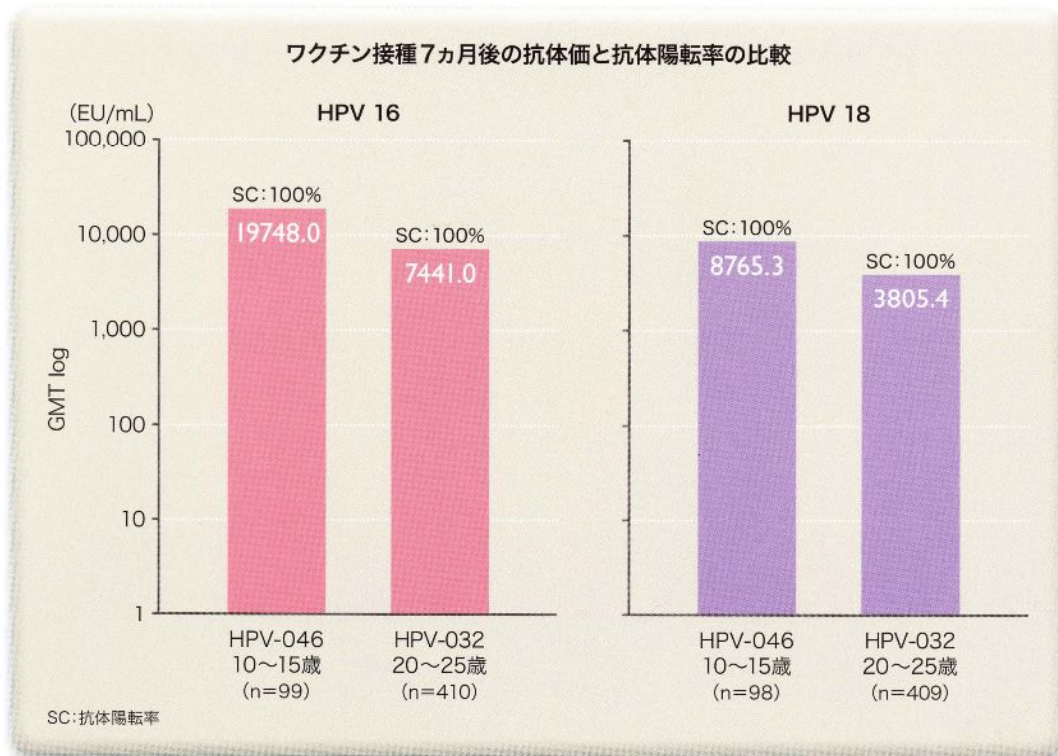
安全性: 重篤な有害事象はサーバリックス群の6例(7件)および対照群の8例(9件)に認められ、肺炎、胃炎、急性肝炎、虫垂炎、急性腎盂腎炎、自然気胸、化学的流産、脳挫傷、頭蓋骨折、自動車事故傷害、右膝後十字靭帯付着部の剥離骨折、右下腿の挫傷が各1件、急性扁桃炎、自然流産が各2件であった。

Konno R et al.: Int J Gynecol Cancer 19(5):905-911, 2009より作図

海外では、12歳前後の小児に対する優先的な接種が行われています

12

日本人の小児にサーバリックスを接種したところ
成人に接種した時よりも
高い抗体価が得られました



【HPV-046試験】

対象: 10~15歳の健康な日本人女性100例

方法: 第Ⅲ相非盲検多施設共同試験。サーバリックスを0、1、6ヵ月後の3回、筋肉内に投与し、安全性および免疫原性について評価を行った。血液学的検査、血液生化学検査および抗体価測定に用いる血液検体は0日目および7ヵ月目に採取した。また、安全性の確認のため、2ヵ月目に被験者に電話連絡を行った。HPV 16およびHPV 18 VLPに対する抗体価はELISA法を用いて定量を行った。

安全性: 接種後7日間の特定注射部位反応発現率は96.6%(288/298)であり、グレード3は12.4%(37/298)で報告された。注射部位反応の発現期間は平均4日以内であった。接種後7日間の特定全身症状の発現率は40.6%(121/298)であり、発現頻度の高かった症状は疲労22.5%(67/298)、頭痛15.8%(47/298)および筋痛13.1%(39/298)であった。全身症状の発現期間は平均1.2~3.2日で、グレード3の発現率は0.7%(2/298)であった。接種後30日間の特定外有害事象の発現率は32.9%(98/298)であり、グレード3は2.7%(8/298)であった。試験期間を通じ、NOCD、死亡例およびSAEの発現および妊娠の報告はなかった。試験中止に至る有害事象の報告もなかった。MSCの発現率は18%(18/100)であった。

【HPV-032試験】

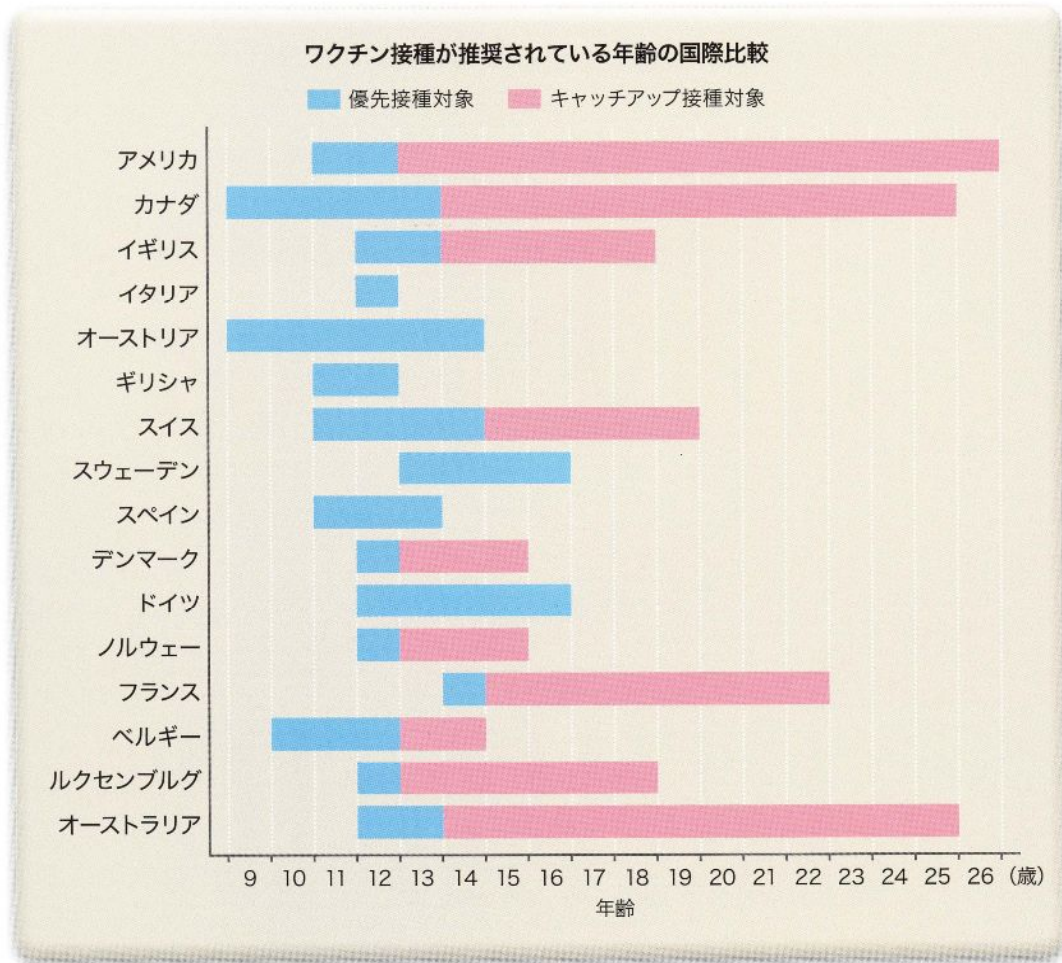
対象: 20~25歳の健康な日本人女性1,040例

方法: 第Ⅲ相臨床試験(多施設共同非盲検試験)。サーバリックスまたは対照(HAVワクチン)を0、1、6ヵ月後の3回接種し、有効性、免疫原性および安全性について平均13.5ヵ月の追跡調査を行った。

安全性: 重篤な有害事象はサーバリックス群の6例(7件)および対照群の8例(9件)に認められ、肺炎、胃炎、急性肝炎、虫垂炎、急性腎盂腎炎、自然気胸、化学的流産、脳挫傷、頭蓋骨折、自動車事故傷害、右膝後十字靭帯付着部の剥離骨折、右下腿の挫傷が各1件、急性扁桃炎、自然流産が各2件であった。

神谷 齊ほか:小児科臨床 62(11), 2009 掲載準備中

海外の多くの国では
初交開始年齢前の12歳前後の小児から
ワクチン接種することを推奨しています



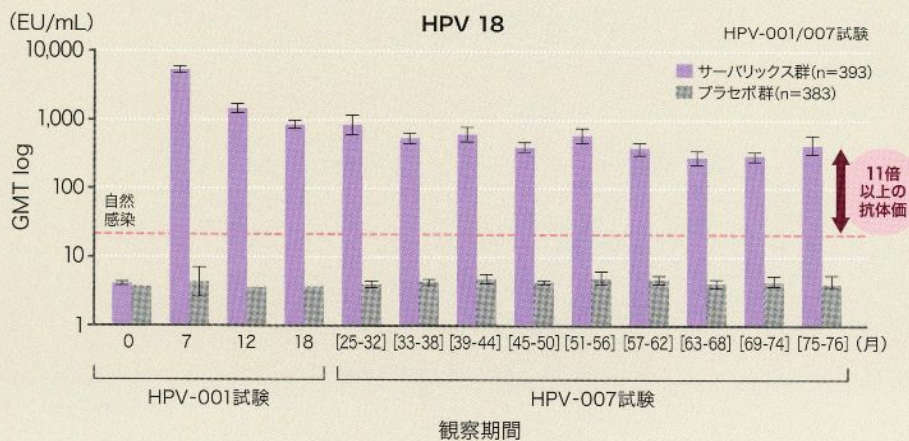
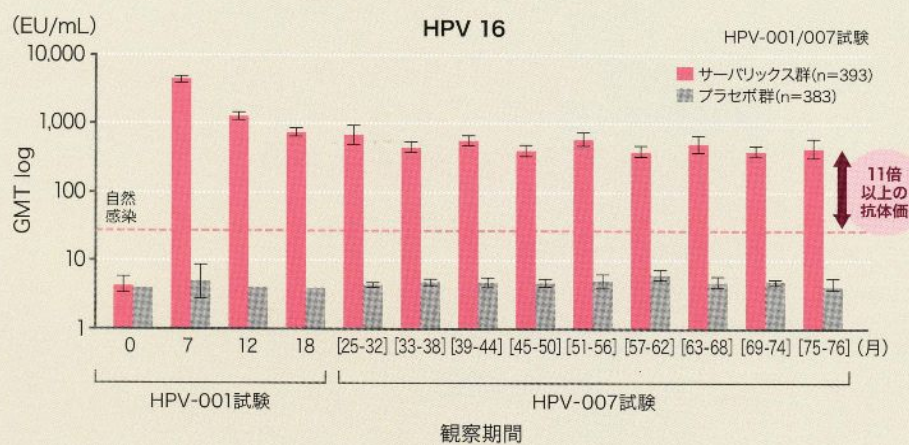
Wright TC: HPV Today 14:8-9, 2008

キャッチアップ接種：優先接種対象ではないが、接種機会を逃した人に対する経過措置としての予防接種。

サーバリックスのHPV 16/18に対する抗体価 少なくとも20年間は維持されると推計され

HPV 16/18に対して少なくとも6.4年にわたり
自然感染時と比較して
11倍以上の高い抗体価を維持しました

6.4年間における抗体価の推移 [海外データ]



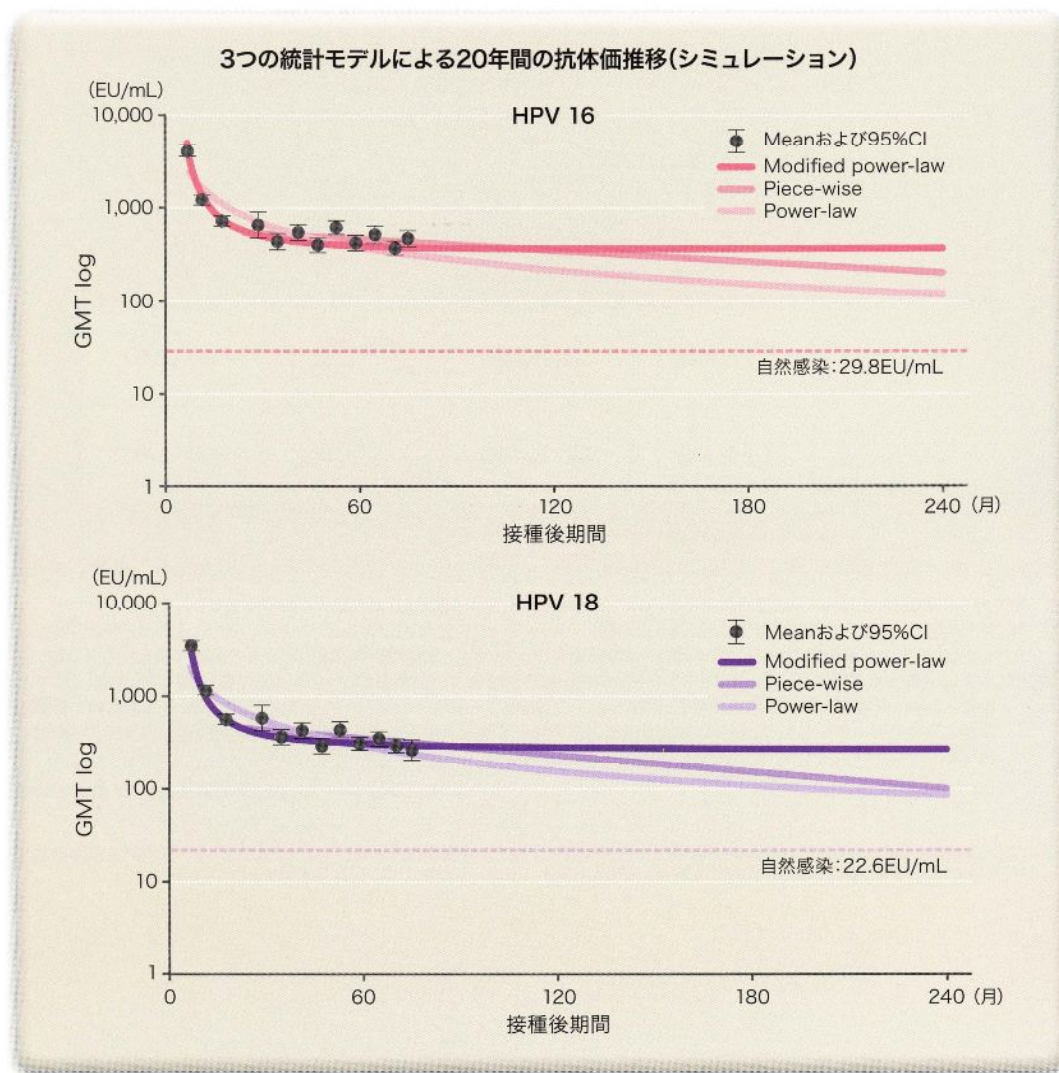
対象: ワクチン接種時にHPV 16/18血清抗体陰性、HPV 16/18DNA陰性および細胞診が正常な15~25歳の健康女性776例
方法: 第Ⅱb相臨床試験(多施設共同無作為化二重盲検試験)。サーバリックスまたはプラセボ(アルミニウム塩のアジュバントのみ)を、0、1、6ヵ月後の3回接種し、有効性、免疫原性、安全性について、27ヵ月間の第Ⅱb相臨床試験(HPV-001試験)に引き続き、最長36ヵ月間の追跡調査を行った。なお、試験期間中の性交渉などの制限は設定されていない。

Kearm SJ et al.: Drugs 68(3):359-372, 2008より改変
申請時評価資料

はシミュレーションにより
ています



サーバリックスの3回接種により
自然感染時と比較して十分に高い抗体価が
少なくとも20年間維持されることが推計されました*



対象: 第IIb相臨床試験でサーバリックスを接種し、6.4年間の追跡調査が行われた女性393例
 方法: 6.4年間の抗HPV 16抗体および抗HPV 18抗体のデータを用い、3つの統計モデルによって20年間の抗体価推移を推定した。
 power-law モデル: 時間経過により抗体価が低下すると仮定したモデル
 modified power-lawモデル: 抗体の残存と免疫記憶の影響を考慮したpower-lawモデル
 piece-wiseモデル: ワクチン接種後7~12ヵ月、12~21ヵ月、21ヵ月以上の3つの期間に分けて抗体価の推移を検討したモデル

David MP et al.: Gynecol Oncol, 2009 (in press)

※ 発がん性HPVに感染するリスクは性的にアクティブである間は一生存在するため、HPV感染予防効果が長く続くことが求められています。

サーバリックスはHPV 16またはHPV 前がん病変の発生を予防しました 16

サーバリックスの接種によってHPV 16/18に関連して
前がん病変(CIN 2+, CIN 3+)の
発生予防効果が得られました

HPV 16/18に関連した前がん病変(CIN2+, CIN3+)予防効果【海外データ】
(登録時に子宮頸部からHPV DNAが検出されずHPV 16/18抗体陰性の女性)

頸部上皮内 がんグレード	発生例数 / 観察例数		有効性 (96.1%信頼区間)	p値
	サーバリックス群	対照群		
CIN2+	1 / 5,449	63 / 5,436	98.4% (90.4~100%)	<0.0001
CIN3+	0 / 5,449	13 / 5,436	100% (64.7~100%)	<0.0001

この解析の対象者は、登録時にHPV DNAが検出されず、HPV 16/18抗体陰性であり、ワクチン接種時点までHPV 16/18に感染した経験がないとみなすことができる。つまり、初交前の女児に相当する集団であると考えられる。

対 象：15～25歳の女性18,644例(登録時におけるHPV DNA、HPV 16/18抗体価、細胞診の結果は問わない)

方 法：第Ⅲ相臨床試験(多施設共同無作為化二重盲検試験)。サーバリックスまたは対照(HAVワクチン)を、0、1、6ヵ月後の3回接種し、有効性および安全性について48ヵ月間の追跡調査を行った。なお、試験期間中の性交渉などの制限は設定されていない。

安全性：重篤な有害事象発現率は、サーバリックス群8%(701/9,319例)および対照群8%(699/9,325例)であった。なお、ワクチン接種に関連する重篤な有害事象発現率は、両群ともに1%未満(サーバリックス群11例、対照群6例)であった。臨床的に重要な症状の発現率はいずれも32%、新たな慢性疾患の発症率はいずれも3%、新たな自己免疫疾患の発症率はいずれも1%未満であった。

Paavonen J et al.: Lancet 374(9686):301-314, 2009より作図

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がんのこと。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、前がん状態と考えられます。CIN1、CIN2およびCIN3の3段階があります。(p5参照)

日本人女性においても
サーバリックスの接種によって
HPV 16/18持続感染予防効果が得られました

HPV 16/18持続感染予防効果

評価項目	発生例数 (被験者数)		有効性	p値
	サーバリックス群	対照群		
HPV 16/18 持続感染	0 (n=387)	15 (n=392)	100%	<0.0001
HPV 16 持続感染	0 (n=332)	11 (n=340)	100%	0.0009
HPV 18 持続感染	0 (n=346)	5 (n=343)	100%	0.0301

Fisher's exact test

持続感染(6ヵ月定義): 約6ヵ月の期間において、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。

対 象: 20~25歳の健康な日本人女性1,040例

方 法: 第Ⅲ相臨床試験(多施設共同非盲検試験)。サーバリックスまたは対照(HAVワクチン)を0、1、6ヵ月後の3回接種し、有効性、免疫原性および安全性について追跡調査を行った。

安全性: 重篤な有害事象は、37例43件(サーバリックス群: 22例、対照群: 21例)に認められた。

申請時評価資料

安全性

(18)

<国内臨床成績>

本剤接種後7日間に症状調査日記に記載された有害事象のうち、局所(注射部位)の特定した症状(疼痛、発赤、腫脹)および全身性の特定した症状(疲労、筋痛、頭痛、胃腸症状、関節痛、発疹、発熱、蕁麻疹)を表に示しました。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ありませんでした。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ませんでした(承認時)。

本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例

評価項目		発現例数	発現率
局所の特定症状	評価例数	612例	-
	疼痛	606例	99.0%
	発赤	540例	88.2%
	腫脹	482例	78.8%
全身性の特定症状	評価例数	612例	-
	疲労	353例	57.7%
	筋痛	277例	45.3%
	頭痛	232例	37.9%
	胃腸症状*	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%	

*悪心、嘔吐、下痢、腹痛等

社内集計

<海外臨床成績>

本剤接種後7日間に症状調査日記に記載された有害事象のうち、局所(注射部位)の特定した症状(疼痛、発赤、腫脹)および全身性の特定した症状(疲労、頭痛、胃腸症状、発熱、発疹、筋痛、関節痛、蕁麻疹)を表に示しました。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ありませんでした。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ませんでした(承認時)。

本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある症例 [海外データ]

評価項目		発現例数	発現率
局所の特定症状	評価例数	7,870例	-
	疼痛	7,103例	90.3%
	発赤	3,667例	46.6%
	腫脹	3,386例	43.0%
全身性の特定症状	評価例数	7,871例	-
	疲労	2,826例	35.9%
	頭痛	2,341例	29.7%
	胃腸症状*	1,111例	14.1%
	発熱	556例	7.1%
	発疹	434例	5.5%
	評価例数	7,320例	-
	筋痛	2,563例	35.0%
	関節痛	985例	13.5%
	蕁麻疹	226例	3.1%

*悪心、嘔吐、下痢、腹痛等

社内集計

子宮頸がんは、ワクチン接種と定期的な検診によって防ぐことができます

子宮頸がんを予防するためには
ワクチンによる感染予防と
検診による早期発見が必要です

HPV 16、HPV 18による子宮頸がん

サーバリックスによる感染予防

サーバリックスを接種してもすべての発がん性HPVの感染を予防できるわけではありません

HPV 16、HPV 18以外のHPVによる子宮頸がん

定期的な検診による早期発見

サーバリックスで予防できない子宮頸がんは、これまで通り、検診により予防する必要があります

- サーバリックスは、すべての発がん性HPVの感染を防ぐものではありませんが、特に子宮頸がんから多くみつけるHPV 16型、18型の2つのタイプの発がん性HPVの感染を防ぐことができます。
- サーバリックスは、接種前に感染している発がん性HPVを排除したり、発症している子宮頸がんや前がん病変(がんになる前の異常な細胞)の進行を遅らせたり、治療することはできません。
- サーバリックスの予防効果は、これまでに6.4年間続くことが確認されていますが、今後も経過観察を続けることにより、さらなる延長も期待されています。

サーバリックスを接種された方にも
子宮頸がん検診をおすすめください

サーバリックスを 適正に使用していただくために

21

サーバリックスを適正に使用していただくための 注意事項

接種前

●ワクチンの適切な保管

遮光し、凍結を避けて、2～8℃で保存する。

●救急対策薬品・器具の用意

予防接種直後のショックなどの発生に対応するために必要な薬品・器具を備えておく。
(例：血圧計、輸液、エピネフリン・抗ヒスタミン剤・抗けいれん剤・副腎皮質ステロイド剤などの薬剤、気管チューブ、蘇生バックなど)

●予診の実施

問診、診察(視診・聴診など)、検温を実施する。予診の際には、予防接種後に通常起こり得る反応、まれに生じる重篤な副反応などについて十分に説明し、同意を取得する。予診の結果、接種不適合者やこれらに該当する疑義があると診断される者に対しては、接種を行わないようにする。

接種時

●筋肉内注射

上腕の三角筋部に筋肉内接種する。注射針を皮膚に対して垂直に刺し、薬液を注入する。

接種後

●経過観察措置の徹底

予防接種終了後、被接種者に異変が起きても応急治療などの迅速な対応ができるよう、接種後30分程度は待合室などで待機するように指導する。

●接種後注意事項の指導

- ・接種部位を清潔に保ち、接種後24時間は過度な運動を避ける。
- ・接種後1週間は副反応の出現に注意し、観察しておく必要がある。

●接種スケジュール遵守のための指導

サーバリックスは3回接種することによって十分な予防効果が得られるため、スケジュール通りの接種を指導する。

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® Cervarix®

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)

薬価標準未収載

日本標準品分類番号	876313	販売開始		有効期間	3年
承認番号	22100AMX02268000	国際誕生	2007年5月	最終有効年月日	外箱に表示
承認年月	2009年10月	再審査期間	8年(2017年10月満了)	注意	「取扱い上の注意」の項参照
薬価収載	薬価標準未収載	貯法	遮光し、凍結を避けて、2~8℃で保存		
商品名	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)				

【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含有する、L1たん白質は、型別に組換えパピローウイルス複製系を用い、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株のリボ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホルリリッド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'-モノホルリリッド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層する。
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、性感染症に対する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。

接種上の注意

1. 接種要注意事項(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、免疫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) 過去に癌の既往のある者
- (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、痒疹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。

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%)、発熱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)

(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を行い、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)
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性けいこを伴うことがある。

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、授乳中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のみ接種すること。[ラットにおいて、抗HPV-16抗体は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。

取扱い上の注意

1. 接種前

保存中において、無色透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。]

●詳細は製品添付文書をご参照ください。

また、接種不適当者を含む接種上の注意の改訂には十分ご留意ください。

2009年10月作成(第1版)

製造販売元(輸入)

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

グラクソ・スミスクラインの製品に関するお問い合わせ・資料請求先
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)