

2 剤比較について

- 子宮頸がん予防ワクチンの概要
【2 ページ】
- 2 製剤における副反応報告の比較
【3 ページ】
- 2 製剤の比較
【4～5 ページ】

- 参考 ワクチン、抗生剤の pH, 浸透圧一覧
【6 ページ】

子宮頸がん予防ワクチンの概要

商品名	サーバリックス	ガーダシル
一般名	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)	組換え沈降4価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン(酵母由来)
接種対象者	10歳以上の女性	9歳以上の女性
接種回数	3回	3回
接種方法	上腕の三角筋部に筋肉内注射	筋肉内
有効成分	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・ヒトパピローマウイルス6型L1たん白質ウイルス様粒子 20μg ・ヒトパピローマウイルス11型L1たん白質ウイルス様粒子 40μg ・ヒトパピローマウイルス16型L1たん白質ウイルス様粒子 40μg ・ヒトパピローマウイルス18型L1たん白質ウイルス様粒子 20μg
添加物	<ul style="list-style-type: none"> ・AS04(アジュバント)[3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA 500μg、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調整剤 	<ul style="list-style-type: none"> ・アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩(アジュバント)アルミニウムとして 225μg ・塩化ナトリウム(安定剤) 9.56mg ・ポリソルベート80(安定剤)50μg ・L-ヒスチジン塩酸塩水和物(緩衝剤)1.05mg ・ホウ砂(緩衝剤)35μg
性状	pH:6.0~7.0 浸透圧比:約1	pH:5.7~6.7 浸透圧比:約2
安全性に関する治験時のデータ※1(国内臨床試験)	<p>HPV-032試験(後期第Ⅱ相) 20~25歳の女性1040例を対象とし、持続感染(6ヶ月定義)に対する予防効果を対照(不活化A型肝炎ワクチン)と比較した。</p> <p>HPV-046試験(第Ⅲ相) 10~15歳の女性100例を対象とし、免疫原性と安全性を評価した。</p> <p>HPV-032試験及びHPV-046試験の副反応 【注射部位の副反応】 接種後7日間で、注射部位の特定した副反応は612例中611例(99.8%)に認められ、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。 【全身性の副反応】 接種後7日間で、全身性の特定した副反応は、612例中475例(77.6%)に認められ、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。</p> <p>注)「特定した副反応」とは、症状日誌にあらかじめ特定していた症状を意味している。</p>	<p>027試験(第Ⅱ相) 18~26歳の女性1021例を対象とし、持続感染(6ヶ月定義)又は生殖器疾患に対する予防効果をプラセボ対照と比較した。</p> <p>028試験(第Ⅱ相) 9~17歳の女性107例を対象とし、免疫原性と安全性をプラセボ対照と比較した。</p> <p>027試験及び028試験の副反応 【注射部位の副反応】 接種後5日間で、注射部位の副反応は562例中479例(85.2%)に認められ、主な副反応は疼痛465例(82.7%)、紅斑180例(32.0%)、腫脹159例(28.3%)、そう痒感36例(6.4%)、出血10例(1.8%)、不快感9例(1.6%)であった。 【全身性の副反応】 接種後15日間で、全身性の副反応は562例中75例(13.3%)に認められ、主な副反応は発熱32例(5.7%)、頭痛21例(3.7%)であった。臨床検査値異常変動は、561例中4例(0.7%)に認められ、白血球数増加560例中2例(0.4%)等であった。</p>

2製剤における副反応報告の比較

商品名	サーバリックス	ガーダシル
全体	件数: 1910件 頻度: 27.1件	件数: 410件 頻度: 22.0件
重篤 ^{※2}	件数: 425件 頻度: 6.0件	件数: 128件 頻度: 6.9件
痛み等 ^{※3}	件数: 94件 頻度: 1.3件	件数: 36件 頻度: 1.9件
発症時期不問 3ヶ月以上持続 ^{※4}	件数: 50件 頻度: 0.7件	件数: 19件 頻度: 1.0件
1ヶ月以内発症 3ヶ月以上持続 ^{※4}	件数: 33件 頻度: 0.5件	件数: 11件 頻度: 0.6件
翌日まで発症 3ヶ月以上持続 ^{※4※5}	件数: 16件 頻度: 0.2件	件数: 2件 頻度: 0.1件

※1 販売開始～平成25年9月30日 医療機関報告と企業報告の合計

接種可能なべ人数 サーバリックス: 7,041,146人 ガーダシル: 1,867,044人

※2 医師が重篤と判断したもの

※3 広範な疼痛又は運動障害を来している症例

※4 関節リウマチ等の既知の疾患の診断がついているものは除いている。

※5 統計学的に検討したが、2製剤の報告品度に有意差は認められなかった。カイ二乗検定によるP値は0.3である。

2製剤の比較、海外文献① 研究概要、短期的な有害事象

- 米国で行われた研究である。
- 対象者は18歳から45歳の女性1106人である。
- 対象者はサーバリックス投与群とガーダシル投与群に無作為割り付けされ、接種後の有害事象を観察された。
- 観察者はブラインドされていた。(シングルブラインド)
- 接種後7日目までの有害事象は表に示す通りである。
- 有意差がついたものについては背景色を灰色として示している。

接種後7日間における、局所の有害事象		
	発生頻度% (95% CI)	
	サーバリックス (n=524)	ガーダシル (n=524)
接種部位の痛み 全て	92.9 (90.4, 95.0)	71.6 (67.5, 75.4)
日常生活に支障のあるもの	17.4 (14.2, 20.9)	3.4 (2.0, 5.4)
発赤 全て	44.3 (40.0, 48.6)	25.6 (21.9, 29.5)
直径50mmを越えるもの	0.6 (0.1, 1.7)	0.0 (0.0, 0.7)
腫脹 全て	36.5 (32.3, 40.7)	21.8 (18.3, 25.5)
直径50mmを越えるもの	1.0 (0.3, 2.2)	0.6 (0.1, 1.7)

接種後7日間における、全身性の有害事象		
	発生頻度% (95% CI)	
	サーバリックス (n=526)	ガーダシル (n=526)
関節痛 全て	21.7 (18.2, 25.4)	15.4 (12.48, 18.8)
日常生活に支障のあるもの	2.5 (1.3, 4.2)	0.6 (0.1, 1.7)
倦怠感 全て	49.8 (45.5, 54.2)	39.8 (35.6, 44.1)
日常生活に支障のあるもの	5.7 (3.9, 8.0)	2.3 (1.2, 4.0)
発熱 37.5度以上	14.4 (11.6, 17.7)	11.0 (8.5, 14.0)
39度以上	0.4 (0.0, 1.4)	0.0 (0.0, 0.7)
胃腸症状 全て	32.7 (28.7, 36.9)	26.5 (22.7, 30.5)
日常生活に支障のあるもの	1.9 (0.9, 3.5)	2.3 (1.2, 4.0)
頭痛 全て	47.5 (43.2, 51.9)	41.9 (37.6, 46.3)
日常生活に支障のあるもの	3.6 (2.2, 5.6)	3.8 (2.3, 5.8)
筋肉痛 全て	27.6 (23.8, 31.6)	19.6 (16.3, 23.3)
日常生活に支障のあるもの	1.9 (0.9, 3.5)	1.5 (0.7, 3.0)
発疹 全て	4.8 (3.1, 6.9)	3.4 (2.0, 5.4)
日常生活に支障のあるもの	0.0 (0.0, 0.7)	0.2 (0.0, 1.1)
蕁麻疹 全て	4.9 (3.3, 7.2)	4.0 (2.5, 6.0)
4カ所以上	0.2 (0.0, 1.1)	0.4 (0.0, 1.4)

Einstein et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus(HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years Human Vaccines 5:10, 705-719; Oct 2009, Einstein et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus(HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine Follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Human Vaccines 7:12, 1343-1358; Dec 2011

2製剤の比較、海外文献② 長期的な有害事象

- 接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象は表に示す通りである。

接種後24ヶ月時点でのそれまでの有害事象発生頻度		
	発生頻度% (95% CI)[n]	
	サーバリックス™ (N=553)	ガーダシル® (N=553)
医療機関受診を必要としたもの※1	40.0 (35.9, 44.2) [221]	34.7 (30.8, 38.9) [192]
慢性疾患の新規発症	3.6 (2.2, 5.5) [20]	3.8 (2.4, 5.7) [21]
自己免疫疾患の新規発症※2	1.1 (0.4, 2.3) [6]	1.8 (0.9, 3.3) [10]
重篤な有害事象※3	4.2 (2.7, 6.2) [23]	4.0 (2.5, 6.0) [22]

※1 ワクチンとの因果関係に関わらず、接種後24ヶ月後までに医療機関を受診したものの。医療機関を受診した理由としては、サーバリックスにおいては気管支炎が、ガーダシルにおいてはうつが最も多かった。

※2 自己免疫疾患の発症頻度について、本研究では、他の報告に見られるワクチン非接種群における発症頻度と同等としている。

※3 ワクチンとの因果関係を問わず接種後24ヶ月後までに発生した重篤な事象。該当するものは、死に至ったもの、入院が必要となったもの等である。

Einstein et al. Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix™ and Gardasil® human papillomavirus(HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18-45 years Human Vaccines 5:10, 705-719;Oct 2009, Einstein et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus(HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine Follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. Human Vaccines 7:12, 1343-1358;Dec 2011

(参考) ワクチン、抗生剤の pH、浸透圧一覧

種類	性状 (pH)	浸透圧比
ワクチン		
子宮頸がん予防ワクチン サーバリックス	6.0~7.0	約1
子宮頸がん予防ワクチン ガーダシル	5.7~6.7	約2
沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン (DPT)	5.4~7.4	約1
沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド	5.4~7.4	約1
破傷風トキソイド	5.4~7.4	約1
乾燥弱毒麻しん風しん混合ワクチン	6.8~8.5	1.0±0.2
乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン	6.8~8.5	約1
乾燥弱毒水痘ワクチン	6.8~8.0	1.0±0.2
組換え沈降B型肝炎ワクチン	5.5~8.0	約1
5価経口弱毒ロタウイルスワクチン	6.0~6.7	-
23肺炎球菌ワクチン	6.0~7.4	約1
抗生剤 ^{※1}		
クラフォラン	4.5~6.5	2.5~3.5
注射用ビクシリンS	7.0~10.0	1~2

※1 抗生剤については、添付文書上の筋注の使用法にのっとり溶解した場合

出典：添付文書