

子宮頸がん予防ワクチンの失神に関する
注意喚起について

医療関係者の皆様

グラクソ・スミスクライン株式会社

謹啓 平素は、弊社製品につきまして格別なご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

サーバリックス[®]は2009年10月に承認を取得し、2009年12月より販売を開始しておりますが、本剤を接種する際に特にご注意頂きたい点を下記の通りまとめましたので、これまでと同様に適正使用をお願い申し上げます。

今後ともよろしくご配慮賜りますよう、お願い申し上げます。

謹白

サーバリックス[®]を接種する際にご注意頂きたい点

① 接種後には疼痛が発生します。

サーバリックス[®]も他のワクチンと同様に、接種後に疼痛が高頻度に発生します。また、人によっては疼痛が長引くこともあります。これらのことを、接種前に必ず説明願います。

② 針は垂直に深く刺してください。注射部位は揉まないようにお願いします。

針は皮下ではなく、三角筋肉に十分達するよう刺入してください。また、一般的に注射部位を揉むことにより疼痛が増強する可能性が知られています。注射部位は揉まないようにお願いします。注射部位を揉まないことについては、看護師などの医療従事者にも徹底して頂くと共に、ワクチン接種を受けた人（保護者）にも必ずお伝えください。

③ 臥位で接種する方法もございます。接種後も座らせるなどした上で被接種者の状態を観察してください。

特に若い女性は、注射による血管迷走神経反射によって失神や転倒を起こす可能性があります。サーバリックス[®]の市販後におきましても、接種後に失神、失神寸前の状態、意識消失、神経原性ショックなどが報告されており、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告もございました。

過去に注射によって気分が悪くなった経験がある人や接種前に緊張しているような人については、臥位で接種することもご考慮ください。

また、接種後におきましても、失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で、被接種者に異常が無いことを確認してから帰宅して頂くようお願い致します。

以上

接種上の注意改訂のお知らせ

2011年2月

グラクソ・スミスクライン株式会社

ウイルスワクチン類

サーバリックス[®]

(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))

謹啓 時下益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。

平素は、弊社医薬品につきまして格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、この度、**サーバリックス[®]**の【接種上の注意】を改訂致しましたのでお知らせ申し上げます。

なお、改訂添付文書を封入した製品がお手元に届くまでには若干の日時を要しますので、今後のご使用に際しましては、本内容をご参照下さいますようお願い申し上げます。

謹白

1. 主な改訂内容 (自主改訂)

項目	内容
重要な基本的注意 [一部改訂]	「失神」内容について、より注意喚起内容が分かりやすくなるよう記載整備しました。
その他の副反応 [一部改訂]	「リンパ節症」を追記しました。
臨床成績 [一部改訂・追記]	海外臨床成績についてデータを更新しました。 さらに、HPV-16型及びHPV-18型以外の癌原性HPVに対する有効性について追記しました。

- 7頁以降に改訂後の「接種上の注意」全文を記載していますので、ご参照下さい。
また、ここでお知らせした内容は弊社ホームページ (<http://www.glaxosmithkline.co.jp>) でもご覧になれます。

2. 改訂内容と改訂理由

(1) 「重要な基本的注意」の項（自主改訂）

改 訂 後（下線部：追記部分）	改 訂 前
【接種上の注意】 2.重要な基本的注意 (4)ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。 <u>失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。</u>	【接種上の注意】 2.重要な基本的注意 (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。

<改訂理由>

2010年2月に重要な基本的注意の項に「失神・血管迷走神経反応」を追記し、接種後30分程度は被接種者を観察することが望ましい旨の注意喚起を行ってきましたが、その後も失神・血管迷走神経反応に関連する副作用が集積され、その中には失神後に転倒し打撲、コブができる等の報告がありました。多くの症例は、安静にさせていただくことで特に異常はみられず回復との症例でした。

失神による転倒等を避けるため、「失神・血管迷走神経反応」内容について詳細に記載し、接種時には座らせるなどの状態で被接種者の状態を観察していただくよう、更なる注意喚起を行うこととしました。

(2) 「副反応」の項（自主改訂）

改 訂 後（下線部：追記部分）					改 訂 前																								
【接種上の注意】 4.副反応 (2)その他の副反応 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 15%;">10%以上</th> <th style="width: 15%;">1～10%未満</th> <th style="width: 15%;">0.1～1%未満</th> <th style="width: 15%;">頻度不明 <small>注1)</small></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱（38℃以上を含む）、上気道感染</td> <td></td> <td><u>リンパ節症</u></td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>	その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		<u>リンパ節症</u>	【接種上の注意】 4.副反応 (2)その他の副反応 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 15%;">10%以上</th> <th style="width: 15%;">1～10%未満</th> <th style="width: 15%;">0.1～1%未満</th> <th style="width: 15%;">頻度不明 <small>注1)</small></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>その他</td> <td>疲労</td> <td>発熱（38℃以上を含む）、上気道感染</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>						10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>	その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		
	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>																									
その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染		<u>リンパ節症</u>																									
	10%以上	1～10%未満	0.1～1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>																									
その他	疲労	発熱（38℃以上を含む）、上気道感染																											
注1) 自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。					注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。																								

<改訂理由>

国内外において副反応の報告が集積されたことに基づき、「リンパ節症」を追記いたしました。

(3)「臨床成績」の項 (自主改訂)

改 訂 後 (下線部：改訂部分)	改 訂 前																																						
<p>【臨床成績】 1.予防効果 <海外臨床成績> (1)15～25 歳の女性 18665 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008 試験)において、有効性を対照(HAV：不活化 A 型肝炎ワクチン)と比較した。<u>最終解析の主要評価項目解析で HPV-16 又は HPV-18 に起因する CIN2+(CIN グレード 2 以上)は、本剤群で 4 例に対して対照群は 56 例(VE=92.9%(96.1%CI:79.9%, 98.3%, p<0.0001, 両側 Fisher 直接確率検定))、追加補足解析で CIN3+(CIN グレード 3 以上)は本剤群で 2 例に対して対照群で 10 例 (VE=80.0%(96.1%CI:0.3%, 98.1%, p=0.0221, 両側 Fisher 直接確率検定))</u>であり、統計的に有意な有効性が得られた。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性 HPV が病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するため HPV 型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出された HPV の型及び PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2+の<u>6 例(本剤群 3 例、対照群 3 例)、CIN3+の 4 例(本剤群 2 例、対照群 2 例)</u>を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。²⁾</p> <p>表-2 組織病変に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (96.1%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7344</td> <td>1</td> <td>7312</td> <td>53</td> <td><u>98.1</u> (88.4, 100)</td> </tr> <tr> <td>CIN3+</td> <td>7344</td> <td>0</td> <td>7312</td> <td>8</td> <td><u>100</u> (36.4, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) ワクチンを 3 回接種し、プロトコールに準拠した被験者のうち、1 回目ワクチン接種時 (0 ヶ月目) に血清抗体陰性、かつ 0 ヶ月目及び 6 ヶ月目に HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した。</p>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (96.1%CI)	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	CIN2+	7344	1	7312	53	<u>98.1</u> (88.4, 100)	CIN3+	7344	0	7312	8	<u>100</u> (36.4, 100)	<p>【臨床成績】 1.予防効果 <海外臨床成績> (1)15～25 歳の女性 18665 例を対象とした二重盲検比較試験(HPV-008 試験)において、有効性を対照(HAV：不活化 A 型肝炎ワクチン)と比較した。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)は、本剤群で 2 例に対して、対照群は 21 例であり、統計的に有意な有効性が得られた(VE = 90.4%(97.9%CI:53.4%, 99.3%), p<0.0001,両側 Fisher 直接確率検定)。なお、数例では子宮頸部に事前に検出されていない型を含む、新たな複数の癌原性 HPV が病変部位に検出された。そのため病変の原因である可能性が最も高い型と、単に一時的に存在している型とを区別するため HPV 型判定アルゴリズムを適用した。このアルゴリズムを適用し病変部位に検出された HPV の型及び PCR 検査で検出された HPV の型を検討し、HPV-16/18 以外が病変形成に深く関与していると考えられる CIN2 の 3 例(本剤群 2 例、対照群 1 例)を除外した。アルゴリズム適用後の組織病変に対する有効性を表-2 に示した。また、持続感染に対する有効性を表-3 に示した。¹⁾</p> <p>表-2 組織病変に対する有効性(総ワクチン接種コホート^{注1)}/HPV 型判定アルゴリズム)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">HPV-16/18 に起因するエンドポイント</th> <th colspan="2">本剤</th> <th colspan="2">対照</th> <th rowspan="2">有効性 (%) (97.9%CI)</th> </tr> <tr> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> <th>被験者数</th> <th>発生例数</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CIN2+</td> <td>7788</td> <td>0</td> <td>7838</td> <td>20</td> <td>100 (74.2, 100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) ワクチン接種前に HPV 感染の有無を検査せず、過去に癌原性 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 ヶ月目) 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>	HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数	CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)
HPV-16/18 に起因するエンドポイント		本剤		対照			有効性 (%) (96.1%CI)																																
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数																																			
CIN2+	7344	1	7312	53	<u>98.1</u> (88.4, 100)																																		
CIN3+	7344	0	7312	8	<u>100</u> (36.4, 100)																																		
HPV-16/18 に起因するエンドポイント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)																																		
	被験者数	発生例数	被験者数	発生例数																																			
CIN2+	7788	0	7838	20	100 (74.2, 100)																																		

改訂後 (下線部：改訂部分)						改訂前					
表-3 持続感染 ^{注1)} に対する有効性(プロトコールに準拠したコホート)						表-3 持続感染 ^{注1)} に対する有効性(総ワクチン接種コホート)					
HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (<u>96.1</u> , <u>96.3</u>)	HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9%CI)
	被験 者数	発生 例数	被験 者数	発生 例数			被験 者数	発生 例数 ^{注2)}	被験 者数	発生 例数	
持続感染 (6ヵ月定義)	<u>7177</u>	<u>29</u>	<u>7122</u>	<u>488</u>	<u>94.3</u> (<u>91.5</u> , <u>96.3</u>)	持続感染 (6ヵ月定義)	6344	38	6402	193	80.4 (70.4, 87.4)
持続感染 (12ヵ月定義)	<u>7035</u>	<u>20</u>	<u>6984</u>	<u>227</u>	<u>91.4</u> (<u>86.1</u> , <u>95.0</u>)	持続感染 (12ヵ月定義)	3386	11	3437	46	75.9 (47.7, 90.2)
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						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					
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。						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。					
【主要文献】 2) Paavonen, J., et al. : Lancet, 374 , 301-314 (2009) 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, 374 , 1975-1985 (2009)						【主要文献】 1) Paavonen, J., et al. : Lancet, 369 , 2161-2170 (2007) 2) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, 374 , 1975-1985 (2009)					

<改訂理由>

海外臨床試験 (HPV-008試験) において、HPV-16型とHPV-18型に対する有効性について最終解析結果が得られたため、最新情報に更新しました。

改訂後 (下線部：追記部分)							改訂前
<p>その他の癌原性 HPV に起因する持続感染及び組織病変に対する有効性を表-4 に示した。HPV-31、HPV-33 及び HPV-45 に起因する持続感染 (6 ヶ月定義) に対して統計学的な有意差が認められた (HPV-31、HPV-45:p<0.0001、HPV-33:p=0.0003、両側 Fisher 直接確率検定)。さらに HPV-31、HPV-51 及び HPV-58 に起因する CIN2+ に対して統計学的な有意差が認められた (HPV-31:p<0.0001、HPV-51:p=0.0050、HPV-58:p=0.0225、両側 Fisher 直接確率検定)。</p>							その他の癌原性 HPV に関する記載なし
<p>表-4 癌原性 HPV に起因する持続感染及び組織病変に対する有効性 (プロトコールに準拠したコホート) ^{注1)}</p>							
HPV 型	持続感染(6 ヶ月定義)			CIN2+			
	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性 (%) (96.1%CI)	本剤 発生 例数	対照 発生 例数	有効性 (%) (96.1%CI)	
<u>HPV-16 に近縁の型</u>							
HPV-31	45	199	77.5 (68.3, 84.4)	2	25	92.0 (66.0, 99.2)	
HPV-33	55	100	45.1 (21.7, 61.9)	12	25	51.9 (-2.9, 78.9)	
HPV-35	55	43	-28.4 (-100.3, 17.2)	1	6	83.3 (-49.1, 99.7)	
HPV-52	293	315	7.4 (-9.9, 22.0)	12	14	14.3 (-108.1, 65.4)	
HPV-58	111	101	-10.3 (-48.0, 17.7)	6	17	64.5 (1.5, 89.2)	
<u>HPV-18 に近縁の型</u>							
HPV-39	147	149	1.0 (-26.7, 22.7)	3	10	69.8 (-24.2, 95.2)	
HPV-45	19	79	76.1 (59.1, 86.7)	0	4	100 ^{注2)} (-67.8, 100)	
HPV-59	56	59	4.8 (-42.4, 36.4)	1	4	74.9 (-178.6, 99.6)	
HPV-68	138	134	-3.1 (-33.4, 20.3)	5	11	54.4 (-49.8, 88.4)	
<u>その他の HPV 型</u>							
HPV-51	304	354	14.5 (-0.8, 27.4)	10	27	62.9 (18.0, 84.7)	
HPV-56	182	174	-5.0 (-31.5, 16.1)	4	10	59.9 (-47.1, 91.5)	
HPV-66	168	178	5.7 (-18.4, 24.9)	4	10	60.0 (-46.7, 91.6)	
<p>注1) ワクチンを3回接種し、0 ヶ月目及び6 ヶ月目に該当する HPV DNA が陰性の被験者集団について解析した。</p> <p>注2) 限定された発生例数に対する有効性の検証を実施した。</p>							

<改訂理由>

海外臨床試験 (HPV-008試験) において得られた最終解析結果において、本剤のウイルス型 HPV-16型及び18型以外の癌原性 HPV に関して新たな知見が得られました。また、欧州においては、この HPV-008 試験の結果に基づき、本剤における適応症の記載の変更が2010年8月24日に承認されています。

日本の添付文書にも HPV-16型及び18型以外の癌原性 HPV に対する予防効果について、臨床成績の項に追記しました。

改 訂 後 (下線部：改訂部分)	改 訂 前
<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (2)HPV-001、<u>HPV-007 及び HPV-023</u> 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は 1 回目の接種から 7 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 <u>8.4 年 (101 ヶ月)</u> まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の <u>10 倍以上</u> であった。 (3)15～55 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1 回目の接種から 18 ヶ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラト一期の GMT と同じ範囲にあった。<u>26～55 歳の年齢層では 15～25 歳の年齢層に比べ GMT がやや低値ではあったが、48 ヶ月目の抗体価は、自然感染による抗体価に比べ高く維持された。</u> なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>	<p>2.免疫原性 <海外臨床成績> (2)HPV-001 及び HPV-007 試験において、HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は 1 回目の接種から 7 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 ヶ月目まで維持された。また、HPV-16 及び HPV-18 のいずれも、GMT は自然感染による抗体価の 11 倍以上であった。 (3)15～55 歳の女性を対象とした臨床試験(HPV-014 試験)において、試験開始時に血清抗体陰性であった被験者では年齢に関係なく、1 回目の接種から 18 ヶ月目の HPV-16 及び HPV-18 に対する GMT は HPV-001 及び HPV-007 試験のプラト一期の GMT と同じ範囲にあった。なお、本試験において有効性の評価は実施されていない。</p>

<改訂理由>

海外臨床試験において、新たな免疫原性の結果が得られたため、臨床成績内容を更新しました。
HPV-023試験における24ヵ月時点での解析により、GMP（幾何平均抗体価）は「8.4年（101ヵ月）まで」維持される結果が得られました。

(4)「取扱い上の注意」の項（自主改訂）

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

<改訂理由>

シリンジの取扱いに関して「サーバリックスの使用法」を改訂し、適正使用情報の提供を行いました。
この使用法の改訂に基づき、取扱い上の注意の項にも接種前の注意事項を追記しました。
「サーバリックスの使用法」改訂内容については、添付文書をご参照ください。

3. 改訂添付文書使用時期

2011年5月以降生産分より使用予定

【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・用量に関連する接種上の注意

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

【接種上の注意】

1. **接種要注意者(接種の判断を行うに際し、注意を要する者)**
 被接種者が以下に該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
 (1) 血小板減少症や凝固障害を有する者[本剤接種後に出血があらわれるおそれがある。]
 (2) 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
 (3) 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者
 (4) 過去に痙攣の既往のある者
 (5) 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 (6) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔妊婦、産婦、授乳婦等への接種〕の項参照]
2. **重要な基本的注意**
 (1) 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期的予防接種実施要領」を参照して使用すること。
 (2) 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
 (3) 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
 (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。
 (5) 本剤シリンジのキャップ及びプランジャーには天然ゴム(ラテックス)が含まれている。ラテックス過敏症のある被接種者においては、アレルギー反応があらわれる可能性があるため十分注意すること。
3. **相互作用**
併用注意(併用に注意すること)

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

4. **副反応**

国内臨床試験において、本剤接種後7日間に症状調査日記に記載のある612例のうち、局所(注射部位)の特定

した症状の副反応は、疼痛606例(99.0%)、発赤540例(88.2%)、腫脹482例(78.8%)であった。また、全身性の特定した症状の副反応は、疲労353例(57.7%)、筋痛277例(45.3%)、頭痛232例(37.9%)、胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)151例(24.7%)、関節痛124例(20.3%)、発疹35例(5.7%)、発熱34例(5.6%)、蕁麻疹16例(2.6%)であった。

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

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

(1) **重大な副反応**

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

(2) **その他の副反応**

	10%以上	1~10%未満	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症	痒痒	発疹、蕁麻疹		
局所症状(注射部位)	疼痛、発赤、腫脹	硬結	知覚異常	
消化器	胃腸症状(悪心、嘔吐、下痢、腹痛等)			
筋骨格	筋痛、関節痛			
精神神経系	頭痛	めまい		失神・血管迷走神経反応 ^{注2)注3)}
その他	疲労	発熱(38℃以上を含む)、上気道感染		リンパ節症

注1)自発報告又は海外のみで認められている副反応については頻度不明とした。
 注2)血管迷走神経反応としてふらふら感、冷や汗、血圧低下又は悪寒等の症状が発現する。
 注3)失神・血管迷走神経反応は強直間代性運動を伴うことがある。

5. **高齢者への接種**
 高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない。
6. **妊婦、産婦、授乳婦等への接種**
 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への接種は妊娠終了まで延期することが望ましい。〔妊娠中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。〕
 (2) 授乳中の接種に関する安全性は確立していないので、授乳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。