

## 子宮頸がん予防ワクチンについての関連資料

- ・ 海外死亡症例の概要  
（グラクソ・スミスクライン株式会社提供資料）  
【1 ページ】
- ・ 循環器系に対する影響に関する資料  
（グラクソ・スミスクライン株式会社提供資料）  
【4 ページ】
- ・ 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  
（グラクソ・スミスクライン株式会社提供資料）  
【16 ページ】

## 海外におけるサーバリックス接種後の死亡症例の概要について

グラクソ・スミスクライン株式会社

海外におけるサーバリックス接種後の死亡症例の概要について、以下のとおり報告する。

2007年のオーストラリアでのサーバリックスの上市から2011年8月1日までに、海外で4例の死亡例が報告されている。それらを下表に示した。

死亡例の臨床症状に共通のパターンはない。入手可能な情報では、特定の安全性シグナルは示されていない。

症例ID	情報源	報告年	発現までの時間	国名	年齢	事象 (MedDRA PT)	コメント
B0554054A	自発報告	2009年	21日	英国	12歳	レンサ球菌性敗血症、咳嗽、発熱、頻脈、下気道感染、心停止、低血圧、RSウイルス感染	死因はA群レンサ球菌性敗血症であった。
B0595286A	自発報告	2009年	30分	英国	14歳	悪性新生物、アナフィラキシー反応、循環虚脱、倦怠感	死因は悪性新生物であった。
B0628298A	製造販売後臨床試験	2010年	1日	インド	15歳	呼吸不全、意識消失、蛇咬傷、四肢痛、倦怠感、生体機能異常、発熱、頭痛	死因は蛇咬傷の疑いであった。
B0639818A	製造販売後臨床試験	2010年	1カ月	インド	10歳	マラリア、貧血、意識消失、ヘモグロビン減少、頭痛、発熱、散瞳	死因はマラリアによる重度の貧血であった。

サーバリックスは、2007年5月18日にオーストラリアで始めて承認され、少なくとも114カ国で承認されている。上市からデータロックポイントの2011年8月1日までの出荷数量はおおよそ22,779,079接種回数分である。年毎の出荷数量は下表のとおりである。

	2007年	2008年	2009年	2010年	2011年 (2011年8月1日まで)
出荷数量	146,690	4,187,733	6,078,332	8,188,693	4,177,631

このうち、英国の14歳の症例については、英国当局より別添のとおりコメントが公表されている。

Department of Health (英国保健省)

Wellington House

133-155 Waterloo Road

LONDON

SE1 8UG

2009年10月1日

To : Immunisation Co-ordinators (予防接種コーディネーター)

Copy : SHA Immunisation Leads (SHA 予防接種主導部)

HPU Immunisation Leads (HPU 予防接種主導部)

RDsPH

**Gateway Number : 12699**

関係者各位

## **HPV ワクチン ロット AHPVA043BB について**

HPV ワクチン接種後に亡くなられたコベントリの女兒の痛ましい死亡例について、追加の最新情報をお知らせします。

昨日お知らせしたとおり、同女兒は死亡に至る可能性が高い稀で重大な基礎病態を有していました。本日検視を開始したところ、同女兒 Natalie Morton は原発部位不明の心臓および肺の大型悪性腫瘍により死亡したことが、病理医により確認されました。HPV ワクチンが今回の死亡に関与したことを示唆する証拠はなく、いつでも死亡が起こりうる状態であったと考えられます。詳細情報は [www.coventrypct.nhs.uk](http://www.coventrypct.nhs.uk) より入手可能です。

今回の女兒の不運な死がワクチンに起因するものではないと親・保護者が安心するために本情報が役立てば幸いです。このワクチンは良好な安全性プロファイルを有しており、HPV ワクチン接種事業はこれまで順調に進んでいます。

今後も HPV ワクチン接種事業がこのまま継続されることを強く推奨します。十分な代替ロットがない場合は、Movianto に連絡して代替りのワクチンを注文し、ワクチンが届き次第予防接種事業を再開してください。近隣の PCT に当座分の在庫が残っている場合もあると思われます。

この難しい出来事の中でのご尽力に感謝します。

Professor David M Salisbury CB FRCP FRCPCH FFPH

Director of Immunisation

Wellington House  
133-155 Waterloo Road  
LONDON  
SE1 8UG

To: Immunisation Co-ordinators

1 October 2009

Copy: SHA Immunisation Leads  
HPU Immunisation Leads  
RDsPH

**Gateway Number: 12699**

Dear Colleague

***HPV vaccine Batch AHPVA043BB***

I am writing to provide a further update regarding the tragic death of the young girl from Coventry who sadly died after receiving HPV vaccine.

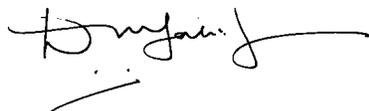
I informed you yesterday that she had a rare and grave underlying medical condition that was likely to have caused her death. At the opening of the inquest today, the pathologist has confirmed that the young girl, Natalie Morton, died from a large malignant tumour of unknown origin in the heart and lungs. There is no indication that the HPV vaccine was a contributing factor to the death, which could have arisen at any point. Further information will be available at [www.coventrypct.nhs.uk](http://www.coventrypct.nhs.uk).

We hope that this information will help reassure parents that the unfortunate death of this young girl was not due to the vaccine. The vaccine has an excellent safety profile, and the HPV vaccination programme has been a great success so far.

I strongly recommend that you continue with your HPV vaccination programme. If you do not have adequate supplies of alternative batches, please contact Movianto and order replacement vaccine and recommence your programme as soon as the vaccine arrives. Colleagues in neighbouring PCTs may have some available stock to help in the interim.

Thank you for all your continued efforts over this very difficult event.

Yours sincerely

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'David M Salisbury'.

Professor David M Salisbury CB FRCP FRCPC FFPH  
Director of Immunisation

## サーバリックスの循環器系に対する影響に関するデータについて

日本で報告された死亡例における事象名（10歳代女兒、副反応名：突然死（MedDRA PT）、心停止、呼吸停止状態で発見された症例）に基づき、臨床試験および市販後のサーバリックス接種例から報告された器官別大分類（SOC）の「心臓障害」に該当する有害事象・副反応について検討いたしました。また、非臨床試験や公表文献に関するデータもお示します。

### ● 非臨床試験データ

サーバリックスのリスク管理計画（RMP）に記載したとおり、サーバリックスおよび添加物 MPL について安全性薬理試験を実施しています。臨床用量の5分の1相当（0.1mL/個体）のサーバリックスを麻酔下の SPF 雄 Wistar ラットに筋肉内投与、または MPL を 100 $\mu$ g/kg までの用量（AS04 アジュバントに含まれる MPL の臨床用量の 50~100 倍）でビーグル犬に静脈内投与しても、心血管系および呼吸系パラメータに投与に関連した影響は認められませんでした。

### ● 臨床試験データ

治験薬概要書の最新版によると、完了した試験および進行中の試験において約 90,000 例の被験者が組み入れられています（このうち進行中試験における被験者が約 57,795 例；2010年8月31日データロック）。サーバリックスの臨床試験は 1999年2月より開始しており、これまでに 56 試験以上が実施されています。臨床試験では、試験によって、A 型肝炎ワクチン、アルミニウム/プラセボ等の対照ワクチンとサーバリックスを比較検討しています。また、同じ年齢層で推奨される他のワクチンとの同時接種についても検討しています。

2011年8月31日時点で、GSK の安全性データベースにおいて、サーバリックスの完了した臨床試験および進行中の臨床試験から GSK に報告されたワクチン接種例での重篤な有害事象（死亡を含む）を検索しました。その結果、SOC「心臓障害」に該当する事象が 45 件（41 例）報告されました。重篤な有害事象を発現した 41 例のうち、15 例はサーバリックス接種例、1 例は GSK 以外の HPV ワクチン/プラセボ接種例、7 例は対照ワクチン（A 型肝炎ワクチン）接種例、18 例は盲検中の症例でした。サーバリックスを接種された 15 例については、大部分（12 例）が報告時点で回復しており、その他の症例は 1 例が回復したが後遺症あり、1 例が軽快、1 例が死亡した症例でした。

死亡した 7 例の内訳は、サーバリックス接種例が 1 例、対照ワクチンである A 型肝炎ワクチン接種例が 2 例、盲検中のワクチン接種例が 4 例でした。このうち 6 例では、3 回目のワクチン接種の 2 ヶ月後から 4 年後までの間に事象が発現していました。残る 1 例は初回ワクチン接種から 4 年後に事象が発現していました。いずれも、治験責任医師より治験ワクチンとの関連なしと判断されています。

各症例の詳細は **Appendix Table 1** に示したとおりです。死亡例については、弊社の見解も記載しております。

全体として、報告された事象の臨床像に共通するパターンはみられておりません。

- 市販後データ（自発報告）

サーバリックスは2007年5月18日にオーストラリアで最初に承認され、現在では世界114ヵ国以上で承認されています。発売開始から2011年8月のデータロック時点までに、約22,779,079接種回分が出荷されています。

発売開始から2011年8月31日のデータロック時点までに自発報告により報告されたサーバリックス接種後の副反応（死亡を含む）を、GSKの安全性データベースより検索しました。SOC「心臓障害」に該当する症例のうちMedDRA PT不整脈2例、房室ブロック1例、第二度房室ブロック1例、僧帽弁逸脱1例、心停止2例および心血管障害9例を検討対象としました。各症例の一覧はAppendix Table 2に示したとおりです。

今回の検索により抽出した16例（12～28歳）のうち、9例が重篤、7例が非重篤な症例でした。国別では、ドイツ9例、オーストラリア1例、オランダ1例、イタリア1例、韓国1例、英国2例、日本1例でした。報告時点での転帰は、7例が回復、3例が未回復、4例が不明、2例が死亡でした。報告された事象の発現時期は、ワクチン接種同日から接種後40日までの間でした。

報告された事象の臨床像に共通するパターンはみられず、安全上の懸念は示されていないものと考えられます。

自発報告により収集された事象については、Disproportionality Analysisも実施し、ワクチン（薬剤）と有害事象の組合せの報告頻度について、GSK安全性データベース全体の報告頻度との比較を行いました。Disproportionality Analysisの目的は、予想以上に報告頻度が高いワクチン（薬剤）と有害事象の組合せを検出することです。この解析の方法と評価結果は以下の表のとおりです。

表1 Disproportionality Analysisの方法

データベース	GSK安全性データベース（OCEANS）
データ期間	2011年7月30日までの累積
薬剤	サーバリックス
事象名（MedDRA PT）	不整脈、房室ブロック、第二度房室ブロック、僧帽弁逸脱、心停止、心血管障害
薬剤の種類	被疑薬

結果：

薬剤	事象	EB05	EBGM	EB95
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	心血管障害	0.78	1.24	1.88
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	不整脈	0.25	0.56	1.12
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	第二度房室ブロック	0.47	1.21	2.85
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	僧帽弁逸脱	0.39	0.95	2.03
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	房室ブロック	0.39	0.94	2.00
ヒトパピローマウイルス16型/18型ワクチン	心停止	0.36	0.87	1.86

EBGM: Empirical Bayesian Geometric Mean with lower or upper limit of 95% confidence intervals

EB05 スコア 2 を目安とすると、サーバリックス接種後の対象事象の **Disproportionality Analysis** の結果からは、ワクチンとこれらの事象の組合せ（すなわちサーバリックスと不整脈、房室ブロック、第二度房室ブロック、僧帽弁逸脱、心停止または心血管障害との組合せ）は、**GSK** 安全性データベース全体における報告頻度と比較し高い頻度で報告されているとは考えられませんでした。

- **公表文献からのデータ**

2011 年 8 月 31 日時点で公表文献のレビューも実施し、**HPV** ワクチン接種と心臓障害との関連について述べた文献がないか検討しましたが、関連する科学的記事・論文は認められませんでした。

## 結論

すべての情報源（非臨床試験、臨床試験、市販後データ [**Disproportionality Analysis** を含む] および文献）より得られた情報を総合した結果、上述のとおり、現時点で得られているデータからは、サーバリックス接種後の心臓障害関連事象について特に安全上の懸念は認められていないものと考えられます。

**SOC** 「心臓障害」に該当する事象、特に死亡に至った症例については今後も注意深く検討していく所存です。

**Appendix table 1: Individual listing of cases that included the SOC Cardiac disorders, cases reported in completed and ongoing clinical trials with Cervarix (N= 45 reports from 41 subjects)**

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Suspect Vaccines/Drugs	Company comments for fatal outcomes
A0752459A	Costa Rica	27 Years	Improved	Serious	N	22 Months	うっ血性心筋症 胸痛 口の感覚鈍麻 顎痛 筋力低下 頻脈 上室性頻脈 左脚ブロック 右脚ブロック 呼吸困難 呼吸障害 心雑音 ラ音 駆出率減少 大動脈弁閉鎖不全症 僧帽弁閉鎖不全症 うっ血性心不全	Blinded vaccine trial medication	
A0794469A	Canada	27 Years	Resolved	Serious	N	4 Years	心室性不整脈	Human papilloma type 16 + 18 vaccine, Clindamycin, Empracet	
A0847203A	Costa Rica	28 Years	Fatal	Serious	Y	4 Years	急性心筋梗塞	Blinded vaccine trial medication	<i>Subject died four years after the 3rd dose of blinded vaccine due to acute myocardial infarction. Background condition: coronary atherosclerosis</i>
B0377381A	Finland	18 Years	Resolved	Serious	N	91 Days	心筋炎 胸痛 感覚鈍麻	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0383058A	Denmark	18 Years	Improved	Serious	N	24 Days	心膜炎 体温上昇 胸痛 呼吸困難 疲労	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Suspect Vaccines/Drugs	Company comments for fatal outcomes
B0386174A	Australia	22 Years	Resolved	Serious	N	40 Days	洞性頻脈 多汗症 振戦 浮動性めまい 悪心 呼吸困難 胸痛	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0395287A	Brazil	18 Years	Resolved	Serious	N	100 Days	心肺停止 喘息クリーゼ 呼吸困難	Hepatitis A vaccine	
B0413166A	Belgium	19 Years	Resolved	Serious	N	5 Months	心膜炎 胸痛	Hepatitis A vaccine	
B0419578A	Denmark	15 Years	Resolved	Serious	N	12 Months	Q T延長症候群 心停止 意識消失 高熱	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0423538B	Canada	28 Years	Resolved	Serious	N	0 Days	ストレス心筋症 アナフィラキシー反応 梗塞	Blinded vaccine trial medication, Adrenaline	
B0424855A*	Finland	18 Years	Resolved	Serious	N	6 Months	心房細動 倦怠感	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0424855B*	Finland	19 Years	Resolved	Serious	N	2 Years	上室性頻脈	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0427469A	Poland	23 Years	Resolved	Serious	N	117 Days	上室性頻脈 失神	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0436106A	United States	47 Years	Resolved	Serious	N	4 Months	上室性頻脈	Blinded vaccine trial medication	
B0443750A	Finland	19 Years	Resolved	Serious	N	18 Months	上室性頻脈	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0460067A	Mexico	38 Years	Fatal	Serious	Y	67 Days	心臓弁膜疾患 肝障害 呼吸困難	Blinded vaccine trial medication	<i>Subject died two months after the 3rd dose due to her background medical condition of hepatopathy (for 30 years) and valvulopathy (for 2 years).</i>

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Suspect Vaccines/Drugs	Company comments for fatal outcomes
B0475434A	Finland	18 Years	Resolved with Sequelae	Serious	N	4 Months	上室性頻脈	Hepatitis A vaccine	
B0487432A	Brazil	21 Years	Resolved	Serious	N	14 Months	心房粗動 浮動性めまい 頻脈 動悸	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0492502A	Spain	21 Years	Resolved with Sequelae	Serious	N	15 Months	不整脈	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0505055A	Philippines	31 Years	Fatal	Serious	Y	16 Months	急性心筋梗塞 上腹部痛 意識消失 嘔吐 下痢	Blinded vaccine trial medication	<i>Subject (alcoholic beverage drinker, smoker and methamphetamine user) died 16 months after the 3rd dose of Cervarix due to cardiorespiratory arrest in the context of acute myocardial infarction</i>
B0508014A	United States	42 Years	Unresolved	Serious	N	14 Months	サルコイドーシス 心停止 心室性頻脈 縦隔リンパ節腫脹 意識消失 尿失禁	Blinded vaccine trial medication	
B0509253A	Philippines	57 Years	Resolved	Serious	N	15 Months	不安定狭心症 胸痛 疼痛 浮動性めまい 感覚鈍麻 胸部不快感	Blinded vaccine trial medication	
B0511825A*	United States	44 Years	Resolved	Serious	N	64 Days	上室性頻脈 失神	HPV Vaccine (Non-GSK), Vaccine (placebo)	
B0511825A*	United States	44 Years	Resolved	Serious	N	7 Months	上室性頻脈 失神	HPV Vaccine (Non-GSK), Vaccine (placebo)	

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Suspect Vaccines/Drugs	Company comments for fatal outcomes
B0513417A	Finland	19 Years	Resolved	Serious	N	2 Years	不整脈 動悸 悪心	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0517289A	United States	27 Years	Fatal	Serious	Y	2 Years	肺炎球菌性敗血症 心肺不全 背部痛 インフルエンザ様疾患	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	<i>Subject died two years after the 3rd dose of Cervarix due to cardiopulmonary failure in the course of pneumococcal sepsis</i>
B0522459A	Mexico	44 Years	Resolved	Serious	N	18 Months	洞性徐脈 頭痛 関節痛 悪心 多汗症 呼吸困難	Blinded vaccine trial medication	
B0524523A	Mexico	35 Years	Resolved	Serious	N	20 Months	不安定狭心症 胸痛 呼吸困難 悪心 頭痛	Blinded vaccine trial medication	
B0526163A	Brazil	26 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Hepatitis A vaccine	
B0533720A*	United States	34 Years	Resolved	Serious	N	11 Months	起立性頻脈症候群 徐脈 疲労	Blinded vaccine trial medication	
B0533720A*	United States	34 Years	Resolved	Serious	N	7 Months	起立性頻脈症候群 徐脈 疲労	Blinded vaccine trial medication	
B0537957A	United States	43 Years	Resolved	Serious	N	22 Months	洞性徐脈腹痛 失神	Blinded vaccine trial medication, Citalopram hydrobromide, Clonazepam	
B0537957A	United States	43 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	洞性徐脈 腹痛 失神	Blinded vaccine trial medication, Citalopram hydrobromide, Clonazepam	
B0537957A	United States	43 Years	Resolved	Serious	N	5 Years	洞性徐脈 腹痛 失神	Blinded vaccine trial medication, Citalopram hydrobromide, Clonazepam	

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Suspect Vaccines/Drugs	Company comments for fatal outcomes
B0546463A	Finland	20 Years	Fatal	Serious	Y	3 Years	心筋炎	Hepatitis A vaccine	<i>Subject died three years after the 3rd dose of comparator vaccine due to myocarditis (severe flu one day before).</i>
B0558708A	Finland	20 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	洞性頻脈	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0561802A	Philippines	37 Years	Fatal	Serious	Y	4 Years	心肺停止	Hepatitis A vaccine	<i>Subject died four years after the 1st dose of the comparator vaccine due to cardiorespiratory arrest (sudden death)</i>
B0562796A	United States	25 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	洞性頻脈	Hepatitis A vaccine	
B0563163A*	United States	24 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	アナフィラキシーショック 頻脈 頭痛	Human papilloma type 16 + 18 vaccine, Terbutaline, Adrenaline	
B0563163A*	United States	24 Years	Resolved	Serious	N	Same day	アナフィラキシーショック 頻脈 頭痛	Human papilloma type 16 + 18 vaccine, Terbutaline, Adrenaline	
B0564639A	Philippines	42 Years	Resolved	Serious	N	2 Years	高血圧性心疾患	Blinded vaccine trial medication	
B0570895A	Philippines	36 Years	Resolved	Serious	N	4 Days	気管支炎 尿路感染 鉄欠乏性貧血 僧帽弁逸脱	Human papilloma type 16 + 18 vaccine	
B0587927A	Philippines	44 Years	Fatal	Serious	Y	3 Years	心肺停止	Blinded vaccine trial medication	<i>Cerebrovascular accident secondary to hypertension 3 years after the 3rd dose of blinded vaccine</i>
B0648259A	Netherlands	58 Years	Resolved	Serious	N	3 Years	狭心症 動脈硬化症	Blinded vaccine trial medication	
R0008266A	China	24 Years	Resolved	Serious	N	57 Days	ウォルフ・パーキンソン・ホワイト症候群	Blinded vaccine trial medication	

\*Cases reported events with different time onsets.

**Appendix table 2: Individual listing of cases that included the MedDRA PTs of interest under the SOC Cardiac disorders, spontaneous cases reported following vaccination with Cervarix (N=16)**

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness criteria	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Company comment s
B0549275A	Austria	15 Years	Resolved	Serious	N	6 Hours	意識消失 心血管障害 四肢痛 振戦 悪寒 筋緊張低下 熱感 蒼白 多汗症 疲労 発熱	<i>Syncope</i>
B0554054A	United Kingdom	12 Years	Fatal	Serious	Y	21 Days	レンサ球菌性敗血症 咳嗽 発熱 頻脈 下気道感染 心停止 低血圧 RS ウイルス感染	<i>Cardiac arrest in course of sepsis.</i>
B0564770A	Italy	14 Years	Resolved	Not serious	N	0 Days	不整脈 呼吸障害 咽喉刺激感 咳嗽	<i>Symptoms suggestive for allergic reaction, treated with antihistamine</i>
B0650554A	Netherlands	14 Years	Unknown	Serious	N	1 Days	意識レベルの低下 房室ブロック 失神 蒼白 チアノーゼ 筋緊張低下 血圧低下 発熱	<i>Orthostatic dysregulation due to AV block 1-2 degree</i>

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness criteria	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Company comments
B0672060A	Korea, Republic of	-	Resolved	Not serious	N	0 Months	不整脈 呼吸困難 月経困難症	Medical history included unspecified heart problem. Events (NOS, not otherwise specified) were observed within one month.
D0056582A	Germany	13 Years	Resolved	Serious	N	17 Days	浮動性めまい 視力障害 視力低下 平衡障害 心血管障害 視野欠損 運動失調 歩行障害 抑うつ気分 顎骨嚢胞 人格障害	Subject suffered from hypotension and received treatment with etilefrine. She had dizziness 3 months before the 1st dose. All evaluations resulted in normal findings, except visual activity, mild depression, etc. Events resolved and did not reoccur after the 2nd and the 3rd dose.
D0057629B	Germany	17 Years	Unknown	Not serious	N	Unknown	心血管障害 無力症	Unspecified circulatory problem. Circulatory collapse was reported after the 2nd dose.
D0058342A	Germany	15 Years	Unresolved	Serious	N	2 Hours	頭痛 胃障害 浮動性めまい 視力障害 心血管障害 注射部位紅斑 発疹 嘔吐 ウイルス感染	Limited information, events were observed in the course of an unspecified viral infection.
D0058440A	Germany	15 Years	Resolved	Serious	N	1 Days	失語症 頭痛 回転性めまい 錯感覚 心血管障害	Unspecified circulatory problem after taking physical exercise together with headache, received treatment with paracetamol.
D0059287A	Germany	-	Resolved	Not serious	N	1 Weeks	心血管障害	Two occurrences of unspecified circulatory problem after the 1st and the 2nd doses.

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness criteria	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Company comment s
D0067932A	Germany	24 Years	Resolved	Not serious	N	2 Hours	インフルエンザ様疾患 関節痛 悪寒 心血管障害	<i>Unspecified circulatory problems together with shivering, arthralgia, etc, events resolved. The subject received treatment with paracetamol and ibuprofen.</i>
D0068984A	United Kingdom	13 Years	Unknown	Not serious	N	0 Days	浮動性めまい 悪心 心血管障害	<i>Consumer report, unspecified circulatory problem. Subject refused to provide clarification.</i>
D0069302A	Germany	28 Years	Unknown	Serious	N	4 Days	第二度房室ブロック 頻脈 筋力低下 障害者 心血管障害 呼吸困難 浮動性めまい 悪心 多汗症 動悸 倦怠感 発熱 パニック発作	<i>Four days after onset of weakness and tachycardia. ECG and Echography were without findings. Long-term ECG showed no tachycardia, but AV block grade II twice (Wenckebach) without relevant pause. No specific treatment was needed and the Wenckebach type of AV block was probably an incidental finding on ECG.</i>
D0070468A	Germany	16 Years	Unresolved	Not serious	N	0 Days	視力障害 浮動性めまい 悪心 嘔吐 頭痛 顔面痛 心血管障害	<i>Unspecified circulatory problems. Events resolved.</i>
<b>B0736476A</b>	<b>Japan</b>	<b>14 Years</b>	<b>Fatal</b>	<b>Serious</b>	<b>Y</b>	<b>2 Days</b>	<b>突然死 心停止 呼吸停止</b>	<b>concerned case from Japan</b>

Case ID	Country Of Reporter	Age	Case Outcome	Seriousness criteria	Patient Died	Time To Onset Since Last Dose	MedDRA PTs	Company comments
D0071440A	Germany	15 Years	Unresolved	Serious	N	40 Days	解離性障害 脱髄 振戦 浮動性めまい 倦怠感 無力症 歩行障害 協調運動異常 <b>僧帽弁逸脱</b> 呼吸障害 関節障害 運動失調 頭痛 ミオクローヌス 悪心 感覚障害	Mitral valve prolapse is thought to be inherited with increased expression of the gene in female individuals.

# 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<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))

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<sup>®</sup>**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
<b>【接種上の注意】</b> <b>2.重要な基本的注意</b> (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>	<b>【接種上の注意】</b> <b>2.重要な基本的注意</b> (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				
<b>【接種上の注意】</b> <b>4.副反応</b> <b>(2)その他の副反応</b>					<b>【接種上の注意】</b> <b>4.副反応</b> <b>(2)その他の副反応</b>				
	10%以上	1~10%未満	0.1~ 1%未満	頻度不明 <small>注1)</small>		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>	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><b>【臨床成績】</b>  <b>1.予防効果</b>  <b>&lt;海外臨床成績&gt;</b>            (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&lt;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+<u>の 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。<sup>2)</sup></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<sup>注1)</sup>/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><b>【臨床成績】</b>  <b>1.予防効果</b>  <b>&lt;海外臨床成績&gt;</b>            (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&lt;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。<sup>1)</sup></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<sup>注1)</sup>/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 <sup>注1)</sup> 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 <sup>注1)</sup> 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> CI)	HPV-16/18 に起因する エンドポイ ント	本剤		対照		有効性 (%) (97.9CI)
	被験 者数	発生 例数	被験 者数	発生 例数			被験 者数	発生 例数 <sup>注2)</sup>	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, 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, 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, <b>374</b> , 301-314 (2009) 3) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, <b>374</b> , 1975-1985 (2009)						【主要文献】 1) Paavonen,J., et al. : Lancet, <b>369</b> , 2161-2170 (2007) 2) The GlaxoSmithKline Vaccine HPV-007 Study Group : Lancet, <b>374</b> , 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&lt;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&lt;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) <sup>注1)</sup></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 <sup>注2)</sup> (-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)	
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。							
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。							

#### <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><b>2.免疫原性</b>  <b>&lt;海外臨床成績&gt;</b>  (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><b>2.免疫原性</b>  <b>&lt;海外臨床成績&gt;</b>  (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><b>【取扱い上の注意】</b>  <b>1.接種前</b>  (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><b>【取扱い上の注意】</b>  <b>1.接種前</b>  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。
  - (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<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		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。