

HPV ワクチン接種後の失神関連副反応について
(企業提出資料)

グラクソ・スミスクライン株式会社提出資料 【2～4 ページ】

MSD株式会社提出資料 【5～8 ページ】

サーバリックスの失神に関連する副反応資料

1. 国内の発現状況

販売開始（平成 21 年 12 月 22 日）から平成 28 年 2 月 29 日までに、予防接種法上の副反応報告（平成 25 年 4 月 1 日以降）、ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づく副反応報告（平成 25 年 3 月 31 日まで）、自発報告、使用成績調査及び製造販売後臨床試験により収集されたサーバリックスの副反応のうち、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 18.1）の基本語（PT：Preferred term）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」、「意識変容状態」に該当する副反応の発現例は 889 例（発生率 10 万接種あたり 12.70 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 622 例（発生率 10 万接種あたり 8.89 例）でした。

2. 海外の発現状況

平成 19 年 5 月 18 日にオーストラリアで初めて承認されて以来、平成 28 年 2 月 29 日までの全世界における出荷数は約 6,158 万接種分でした。また全世界における製造販売後の報告から収集されたサーバリックスの副反応のうち ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 18.1）の基本語（PT：Preferred term）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」、「意識変容状態」に該当する副反応の発現例は 1,836 例（発生率 10 万接種あたり 2.98 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 1,282 例（発生率 10 万接種あたり 2.08 例）でした。

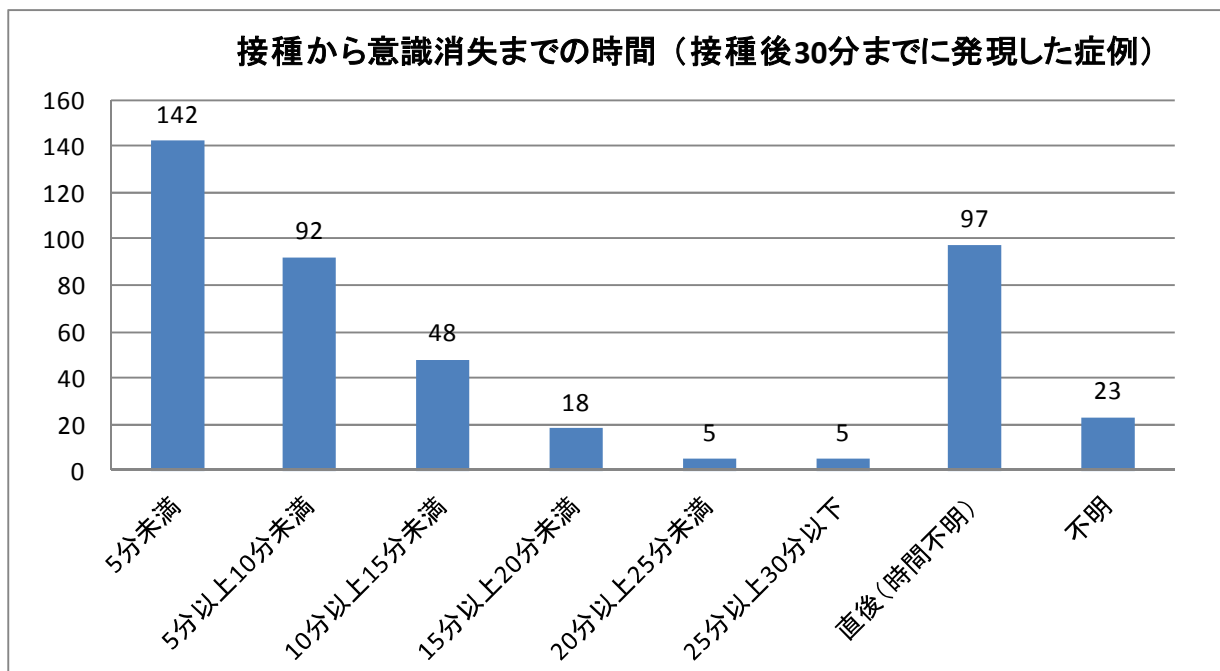


図1 接種から意識消失までの時間（接種後30分までに発現した症例）

表1 接種後30分以降に意識消失を発現した症例

| 24時間以内 | | | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|
| 1時間以内 | 2時間以内 | 3時間以内 | 4時間以内 | 5時間以内 | 6時間以内 | 12時間以内 | 18時間以内 | 24時間以内 |
| 2 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

| 1日後以降 | | | | | | | | | | | | |
|-------|-----|-----|-----|-----|------|------|------|------|-------|---------|---------|---------|
| 1日後 | 2日後 | 3日後 | 7日後 | 9日後 | 16日後 | 22日後 | 23日後 | 25日後 | 1カ月以内 | 1~2カ月以内 | 2~3カ月以内 | 3~6カ月以内 |
| 15 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 1 | 3 | 6 | 5 |

| 1日後以降 | | | | 当日の発現であるが発現までの時間が不明 | 発現までの時間不明 |
|-------|------|------|------|---------------------|-----------|
| 1年以内 | 2年以内 | 3年以内 | 4年以内 | | |
| 5 | 6 | 8 | 2 | 60 | 55 |

意識消失発現傾向（発売～平成28年2月）*

| | 意識消失発現例 | 転倒等による二次被害 に至った症例 | GSK出荷数量 (製造販業者から出荷 した数量(返品数を含 |
|--------------|---------|----------------------|-------------------------------------|
| 発売～平成22年3月 | 2 | 0 | 99,453 |
| 平成22年4月～6月 | 4 | 0 | 130,067 |
| 平成22年7月～9月 | 17 | 1 | 244,749 |
| 平成22年10月～12月 | 11 | 2 | 296,874 |
| 平成23年1月～3月 | 110 | 10 | 927,369 |
| 平成23年4月～6月 | 11 | 3 | 412,934 |
| 平成23年7月～9月 | 237 | 22 | 2,483,718 |
| 平成23年10月～12月 | 54 | 2 | 494,858 |
| 平成24年1月 | 6 | 0 | 189,464 |
| 平成24年2月 | 10 | 2 | 362,791 |
| 平成24年3月 | 19 | 3 | 660,076 |
| 平成24年4月 | 10 | 1 | 138,951 |
| 平成24年5月 | 7 | 1 | 14,770 |
| 平成24年6月 | 9 | 1 | 22,365 |
| 平成24年7月 | 6 | 0 | 45,126 |
| 平成24年8月 | 5 | 0 | 74,765 |
| 平成24年9月 | 2 | 0 | 64,486 |
| 平成24年10月 | 5 | 0 | 74,342 |
| 平成24年11月 | 2 | 0 | 35,382 |
| 平成24年12月 | 2 | 0 | 35,168 |
| 平成25年1月 | 2 | 0 | 24,006 |
| 平成25年2月 | 4 | 0 | 31,764 |
| 平成25年3月 | 4 | 0 | 57,552 |
| 平成25年4月 | 4 | 1 | 55,865 |
| 平成25年5月 | 3 | 0 | 17,908 |
| 平成25年6月 | 3 | 0 | 10,883 |
| 平成25年7月 | 3 | 0 | 247 |
| 平成25年8月 | 1 | 0 | -440 |
| 平成25年9月 | 1 | 0 | -703 |
| 平成25年10月 | 0 | 0 | -713 |
| 平成25年11月 | 2 | 0 | -604 |
| 平成25年12月 | 1 | 0 | -561 |
| 平成26年1月 | 0 | 0 | -37 |
| 平成26年2月 | 0 | 0 | -836 |
| 平成26年3月 | 0 | 0 | -1,352 |
| 平成26年4月 | 1 | 0 | 2,468 |
| 平成26年5月 | 0 | 0 | -3,808 |
| 平成26年6月 | 0 | 0 | -932 |
| 平成26年7月 | 1 | 0 | -84 |
| 平成26年8月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成26年9月 | 1 | 0 | 2 |
| 平成26年10月 | 0 | 0 | 3 |
| 平成26年11月 | 1 | 0 | 2 |
| 平成26年12月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成27年1月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成27年2月 | 1 | 0 | 0 |
| 平成27年3月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成27年4月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成27年5月 | 0 | 0 | 0 |
| 平成27年6月 | 2 | 0 | 0 |
| 平成27年7月 | 0 | 0 | 1 |
| 平成27年8月 | 0 | 0 | 3 |
| 平成27年9月 | 0 | 0 | 12 |
| 平成27年10月 | 2 | 0 | 20 |
| 平成27年11月 | 0 | 0 | 581 |
| 平成27年12月 | 0 | 0 | -986 |
| 平成28年1月 | 0 | 0 | 89 |
| 平成28年2月 | 0 | 0 | 208 |
| 日付不明 | 56 | 0 | - |

(注) (注意)

* 副反応発現日に基づいて作成

発売～平成23年12月までは3ヵ月毎、平成24年1月～平成27年6月までは1ヵ月毎に作成
出荷数がマイナスのものは、卸売業者に出荷した数量を返品(回収)された数量が上回っているため。

ガーダシルの失神に関連する副反応資料

1 国内の発現状況

販売開始（平成 23 年 8 月 26 日）から平成 28 年 2 月 29 日までに、予防接種法上の副反応報告（平成 25 年 4 月 1 日以降）、ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づく副反応報告（平成 25 年 3 月 31 日まで）、自発報告、使用成績調査及び製造販売後臨床試験により収集されたガーダシルの副反応のうち、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J 18.0）の基本語（PT: Preferred Terms）が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」及び「意識変容状態」に該当する副反応の発現例は 376 例（発生率 10 万接種あたり 19.5 例）でした。このうち、意識消失のあった症例は 259 例（発生率 10 万接種あたり 13.5 例）でした。

2 海外の発現状況

ガーダシルの国際的な製造販売開始（2006 年 6 月）から 2015 年 5 月 31 日までの世界における推定出荷数量は約 1 億 9,090 万回分でした。1 人あたりの接種回数を 3 回と仮定すると、製造販売開始から 2015 年 5 月 31 日までの推定接種者数は約 6,363 万人となります。また、外国症例における、医療関係者からの自発報告として収集した副反応のうち、MedDRA/J 18.0 の基本語が「意識消失」、「失神」、「失神寸前の状態」、「ショック」、「神経原性ショック」、「意識レベルの低下」及び「意識変容状態」に該当する副反応の発現例は 9,435 例（発生率 10 万接種あたり 4.9 例）でした。ただし、外国症例については意識消失発現に関する情報が得られていないため、意識消失の有無による集計はできませんでした。

図1 接種から意識消失までの時間（接種後30分までに発現した症例）

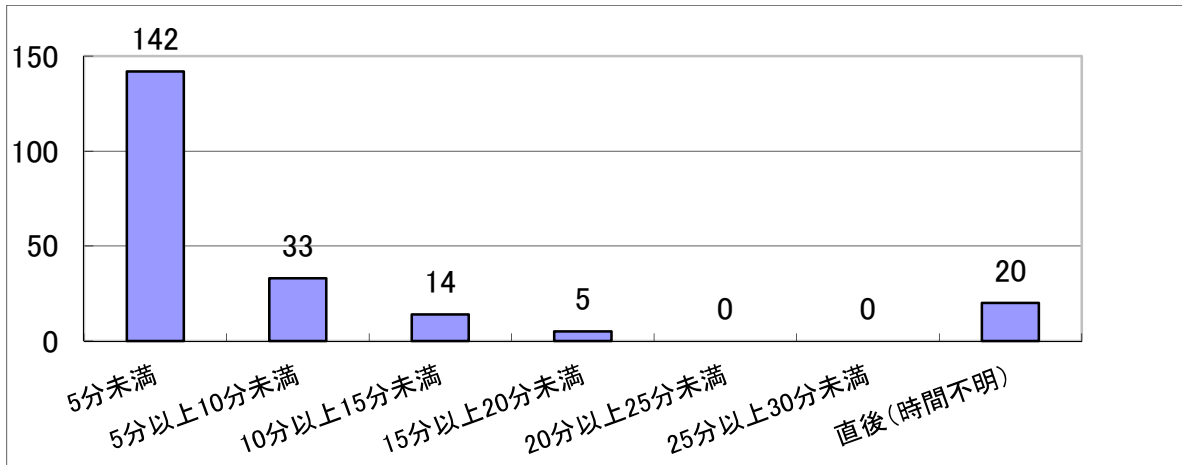


表1 接種後30分以降に意識消失を発現した症例

| 1日後以降 | | | | | | | | | | | | | | | | 当日の発現であるが発現までの時間が不明 | 発現までの時間不明 | |
|-------|-----|-----|-----|------|------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|-------|---------|--------|---------------------|-----------|---------|
| 1日後 | 2日後 | 3日後 | 4日後 | 28日後 | 91日後 | 約3カ月後 | 約4カ月後 | 169日後 | 5~6カ月後 | 約6カ月後 | 281日後 | 1年2カ月 | 436日後 | 約1年8カ月後 | 1年10カ月 | | | 約3年2カ月後 |
| 3 | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 18 | 7 |

(参考；月ごとの意識消失症例と二次被害に至った症例数ならびに施設納入数量)

| 発現月 | 意識消失発現例 (10万接種あたりの発生数) | うち転倒等による二次被害 に 至った症例 (10万接種あたりの発生 数) | 施設納入数量 |
|--------------|---------------------------|--------------------------------------------------|---------|
| 平成 23 年 08 月 | 0 (0) | 0 (0) | 12,531 |
| 平成 23 年 09 月 | 42 (28.1) | 4 (2.7) | 149,462 |
| 平成 23 年 10 月 | 14 (29.2) | 0 (0) | 47,996 |
| 平成 23 年 11 月 | 12 (15.4) | 2 (2.6) | 77,901 |
| 平成 23 年 12 月 | 7 (14.3) | 2 (4.1) | 48,990 |
| 平成 24 年 01 月 | 5 (16.1) | 2 (6.4) | 31,092 |
| 平成 24 年 02 月 | 8 (22.7) | 1 (2.8) | 35,244 |
| 平成 24 年 03 月 | 20 (15.7) | 3 (2.4) | 127,610 |
| 平成 24 年 04 月 | 17 (21.4) | 3 (3.8) | 79,578 |
| 平成 24 年 05 月 | 11 (12.9) | 1 (1.2) | 85,224 |
| 平成 24 年 06 月 | 8 (7.9) | 1 (1) | 101,079 |
| 平成 24 年 07 月 | 11 (10.1) | 1 (0.9) | 108,629 |
| 平成 24 年 08 月 | 16 (12.6) | 1 (0.8) | 127,324 |
| 平成 24 年 09 月 | 15 (13) | 0 (0) | 115,394 |
| 平成 24 年 10 月 | 13 (11.3) | 1 (0.9) | 114,736 |
| 平成 24 年 11 月 | 6 (5.9) | 1 (1) | 102,445 |
| 平成 24 年 12 月 | 8 (9.9) | 0 (0) | 80,922 |
| 平成 25 年 01 月 | 4 (6.3) | 0 (0) | 63,220 |
| 平成 25 年 02 月 | 4 (5.9) | 0 (0) | 68,240 |
| 平成 25 年 03 月 | 3 (2.7) | 1 (0.9) | 111,144 |
| 平成 25 年 04 月 | 3 (4) | 0 (0) | 74,738 |
| 平成 25 年 05 月 | 6 (11.8) | 1 (2) | 50,717 |
| 平成 25 年 06 月 | 6 (19.7) | 1 (3.3) | 30,512 |
| 平成 25 年 07 月 | 0 (0) | 0 (0) | 9,372 |
| 平成 25 年 08 月 | 0 (0) | 0 (0) | 7,798 |
| 平成 25 年 09 月 | 1 (19.4) | 0 (0) | 5,146 |
| 平成 25 年 10 月 | 0 (0) | 0 (0) | 7,997 |
| 平成 25 年 11 月 | 1 (15.3) | 0 (0) | 6,531 |
| 平成 25 年 12 月 | 1 (17.8) | 0 (0) | 5,615 |
| 平成 26 年 01 月 | 0 (0) | 0 (0) | 3,111 |
| 平成 26 年 02 月 | 1 (41.4) | 0 (0) | 2,415 |
| 平成 26 年 03 月 | 1 (26) | 0 (0) | 3,845 |
| 平成 26 年 04 月 | 2 (96.4) | 0 (0) | 2,074 |
| 平成 26 年 05 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,599 |
| 平成 26 年 06 月 | 0 (0) | 0 (0) | 2,133 |
| 平成 26 年 07 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,694 |
| 平成 26 年 08 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,731 |
| 平成 26 年 09 月 | 0 (0) | 0 (0) | 461 |
| 平成 26 年 10 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,550 |
| 平成 26 年 11 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,156 |
| 平成 26 年 12 月 | 1 (90.3) | 0 (0) | 1,107 |
| 平成 27 年 01 月 | 0 (0) | 0 (0) | 901 |
| 平成 27 年 02 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,088 |
| 平成 27 年 03 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,397 |
| 平成 27 年 04 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,174 |
| 平成 27 年 05 月 | 1 (107.2) | 0 (0) | 933 |
| 平成 27 年 06 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,135 |
| 平成 27 年 07 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,129 |

| | | | |
|--------------|-------|-------|-------|
| 平成 27 年 08 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,133 |
| 平成 27 年 09 月 | 0 (0) | 0 (0) | 984 |
| 平成 27 年 10 月 | 0 (0) | 0 (0) | 1,056 |
| 平成 27 年 11 月 | 0 (0) | 0 (0) | 790 |
| 平成 27 年 12 月 | 0 (0) | 0 (0) | 832 |
| 平成 28 年 1 月 | 0 (0) | 0 (0) | 740 |
| 平成 28 年 2 月 | 0 (0) | 0 (0) | 766 |
| 日付不明 | 15 | 0 | - |