

子宮頸がん予防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 【2～5ページ】

MSD株式会社提出資料 【6～9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

販売開始から2013年7月31日までの間に自発報告（ワクチン接種緊急促進事業実施用要領に基づき「子宮頸がん予防ワクチン、ヒブワクチン、小児用肺炎球菌ワクチン予防接種後副反応報告書」により厚生労働省から情報提供された症例を含む）として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 16.0）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811例（発生率10万接種あたり11.52例）でした。このうち、意識消失のあった症例は565例（発生率10万接種あたり8.02例）でした。

### 2. 海外の発現状況

2007年5月18日にオーストラリアで初めて承認されて以来、2013年7月31日までの全世界における出荷数は約4,194万接種分でした。また全世界における製造販売後の報告から収集された副反応のうちICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 16.0）の基本語（PT：Preferred term）が「意識消失」は593例（発生率10万接種あたり1.41例）、「失神」は756例（発生率10万接種あたり1.80例）、「失神寸前の状態」は520例（発生率10万接種あたり1.24例）、「ショック」は40例（発生率10万接種あたり0.10例）、「神経原性ショック」は11例（発生率10万接種あたり0.03例）、「意識レベルの低下」は173例（発生率10万接種あたり0.41例）、「意識変容状態」は36例（発生率10万接種あたり0.09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）

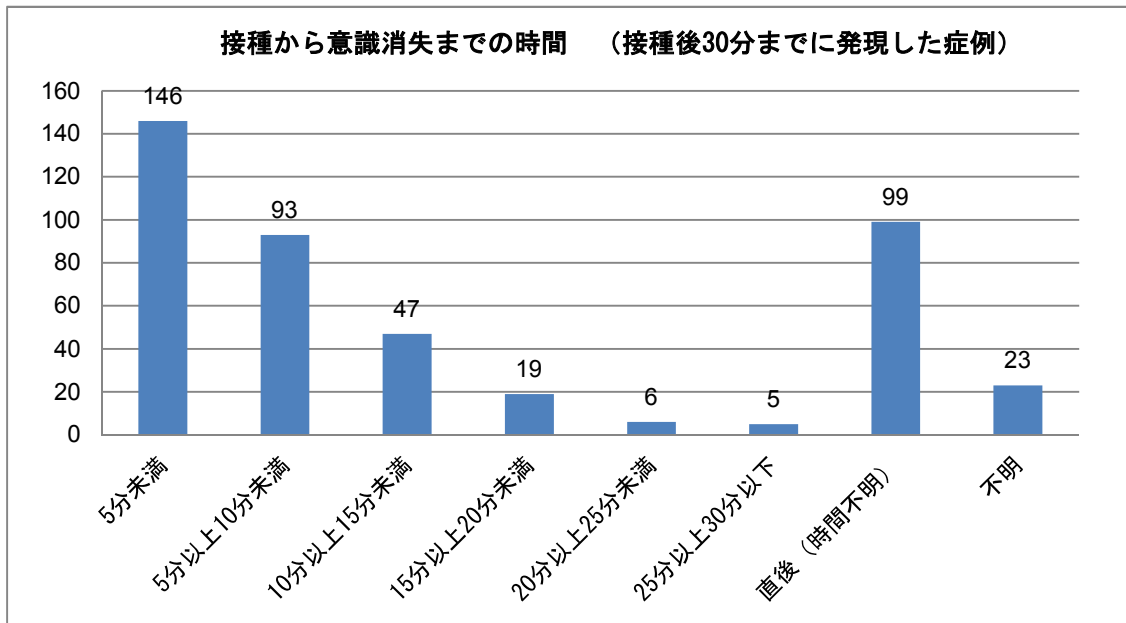


表 1 接種後 30 分以降に意識消失を発現した症例

| 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 | 12時間以内 | 18時間以内 | 24時間以内 |
| 2      | 2     | 1     | 1     | 1     | 1      | 1      | 1      |

| 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 | 6日後 | 7日後 | 16日後 | 23日後 | 25日後 | 56日後 | 86日後 | 137日後 | 約9カ月後 |                     |           |
| 13    | 5   | 4   | 1   | 1   | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1     | 1     | 58                  | 28        |

意識消失発現傾向（発売～平成25年7月）\*

|              | 意識消失発現例 | 転倒等による二次被害に至った症例 |
|--------------|---------|------------------|
| 発売～平成22年3月   | 2       | 0                |
| 平成22年4月～6月   | 5       | 0                |
| 平成22年7月～9月   | 15      | 1                |
| 平成22年10月～12月 | 11      | 2                |
| 平成23年1月～3月   | 109     | 9                |
| 平成23年4月～6月   | 10      | 3                |
| 平成23年7月～9月   | 225     | 21               |
| 平成23年10月～12月 | 50      | 2                |
| 平成24年1月      | 6       | 0                |
| 平成24年2月      | 9       | 1                |
| 平成24年3月      | 20      | 3                |
| 平成24年4月      | 8       | 1                |
| 平成24年5月      | 5       | 1                |
| 平成24年6月      | 7       | 1                |
| 平成24年7月      | 4       | 0                |
| 平成24年8月      | 5       | 0                |
| 平成24年9月      | 2       | 0                |
| 平成24年10月     | 4       | 0                |
| 平成24年11月     | 1       | 0                |
| 平成24年12月     | 2       | 0                |
| 平成25年1月      | 2       | 0                |
| 平成25年2月      | 1       | 0                |
| 平成25年3月      | 2       | 0                |
| 平成25年4月      | 6       | 1                |
| 平成25年5月      | 1       | 0                |
| 平成25年6月      | 2       | 0                |
| 平成25年7月      | 1       | 0                |
| 日付不明         | 50      | 2                |

（注意点）

\* 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25年7月までは1ヵ月毎に作成

サーバリックス接種後に失神に至った症例のうち、転倒等による二次被害に至った症例一覧

| No. | 年齢(代)・性別 | 既往歴 | 経過   | 副反応名(医師記載)  | 副反応名(PT)  | 重篤性(医師評価)  | 重篤性(企業評価)             | ロット番号 | 事象転帰   | ブライオン分類レベル(企業評価) | ブライオン分類レベル(報告医評価) | 意識消失の有無 | 接種から意識消失までの時間 | 意識消失の期間 |
|-----|----------|-----|--|---|---|--|-----------------------|-------|--|------------------|-------------------|---------|---------------|---------|
| 1   | 10歳代・女性  | 無   | 2013/04/23 16:00<br>サーバリックス1回目接種<br>ロット番号:AHPVA164BB<br>接種部位:上腕三角筋部(左腕)<br>2013/04/23 16:05<br>子宮頸癌ワクチン(サーバリックス)接種後、意識を失い前のめりになり倒れた。倒れた際に頭部、鼻部を打撲。倒れた直後に意識は戻ったが、嘔気を訴え数回嘔吐した為、経過観察目的にて入院とした。入院中は、軽度のまま眩暈があったが、悪心、嘔気、意識消失等の症状は見られなかった。<br>2013/04/25<br>症状軽快し退院となった。 | 頭部打撲<br>意識を失う<br>倒れる<br>嘔気<br>嘔吐<br>眩暈<br>精神的ストレス<br>鼻部打撲<br>一過性に蒼白状態<br>脱力 | 挫傷<br>意識消失<br>転倒<br>悪心<br>嘔吐<br>浮動性めまい<br>ストレス<br>挫傷<br>蒼白<br>無力症 | 重篤<br>重篤<br>重篤<br>重篤<br>重篤<br>非重篤<br>未記載<br>重篤<br>未記載<br>未記載 | 非重篤<br><br>非重篤<br>非重篤 | 不明    | 軽快<br>軽快<br>軽快<br>軽快<br>軽快<br>軽快<br>回復<br>回復 | 5                | 5                 | 有       | 5分以上10分未満     | 1分以内    |

## ガーダシルの失神に関連する副反応資料

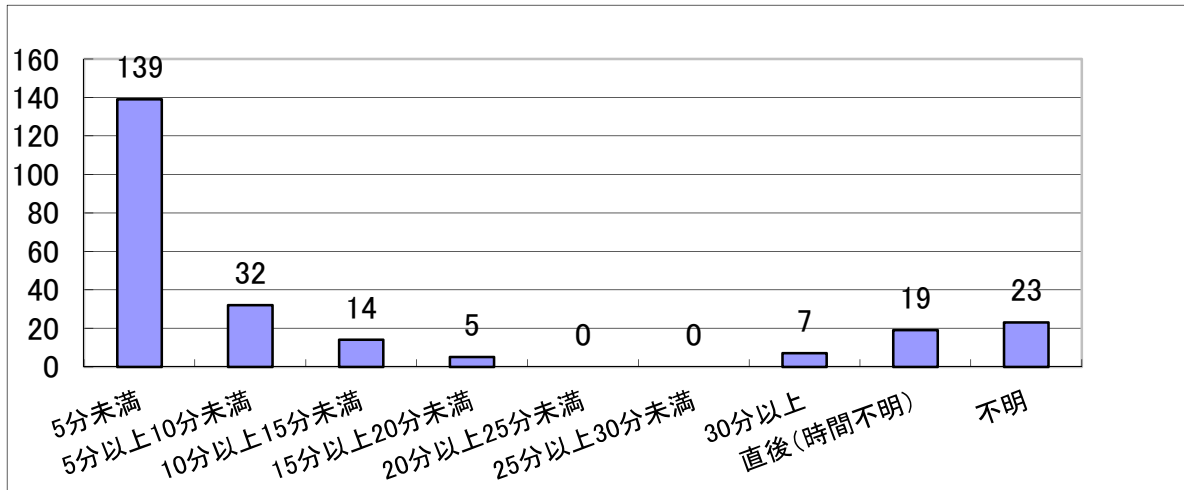
### 1 国内の発現状況

販売開始（2011年8月26日）から2013年7月31日までに自発報告（医療機関から厚生労働省へ報告された症例を含む）、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<sup>®</sup>水性懸濁筋注シリンジ/ガーダシル<sup>®</sup>水性懸濁筋注の副反応のうち、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J 16.0）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345例（発生率10万接種あたり18.6例）でした。このうち、意識消失のあった症例は239例（発生率10万接種あたり12.9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2013年5月31日までの世界における推定出荷数量は約12,723万回分でした。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2013年5月31日までの推定接種者数は約4,241万人となります。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報告数は「意識消失」が1,491例（発生率10万接種あたり1.2例）、「失神」が4,996例（発生率10万接種あたり3.9例）、「失神寸前の状態」が917例（発生率10万接種あたり0.7例）、「ショック」が27例（発生率10万接種あたり0.02例）、「神経原性ショック」が6例（発生率10万接種あたり0.005例）、「意識レベルの低下」が88例（発生率10万接種あたり0.07例）及び「意識変容状態」が18例（発生率10万接種あたり0.01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



(参考；月ごとの意識消失症例と二次被害に至った症例数)

| 発現月      | 意識消失発現例 | うち転倒等による二次被害に至った症例 |
|----------|---------|--------------------|
| 2011年8月  | 0       | 0                  |
| 2011年9月  | 41      | 4                  |
| 2011年10月 | 14      | 0                  |
| 2011年11月 | 10      | 2                  |
| 2011年12月 | 7       | 2                  |
| 2012年1月  | 5       | 2                  |
| 2012年2月  | 8       | 1                  |
| 2012年3月  | 20      | 2                  |
| 2012年4月  | 17      | 3                  |
| 2012年5月  | 10      | 1                  |
| 2012年6月  | 8       | 1                  |
| 2012年7月  | 11      | 1                  |
| 2012年8月  | 16      | 1                  |
| 2012年9月  | 15      | 0                  |
| 2012年10月 | 13      | 1                  |
| 2012年11月 | 5       | 1                  |
| 2012年12月 | 5       | 0                  |
| 2013年1月  | 4       | 0                  |
| 2013年2月  | 4       | 0                  |
| 2013年3月  | 3       | 1                  |
| 2013年4月  | 3       | 0                  |
| 2013年5月  | 6       | 1                  |
| 2013年6月  | 7       | 1                  |
| 2013年7月  | 0       | 0                  |
| 不明       | 10      | 0                  |

## ガーダシル接種後に失神に至った症例のうち、転倒等による二次被害に至った症例一覧 (MSD株式会社提供資料)

| No. | 年齢(代)・性別 | 既往歴 | 経過  | 副反応名(医師記載)                             | 失神関連副反応名(PT) | 症例重篤度(報告医評価) | 症例重篤度(企業評価) | ロット番号  | 転帰                               | 接種から発現までの時間 | 発現から回復までの時間 |
|-----|----------|-----|---|--|--------------|--------------|-------------|--------|----------------------------------|-------------|-------------|
| 1   | 10歳代・女性  |     | <p>心疾患、てんかん、代謝異常、アレルギーの家族歴あるいは既往歴:無。予診票での留意点無し。</p> <p>2013/5/1、午後2時15分、左上腕にガーダシルを筋注した直後(1秒後)、くずれおちるようイスからすべりおち、右側頭部を床に強打した。</p> <p>午後2時18分、収縮期/拡張期血圧:86/60、脈拍:48~52、SpO2:97</p> <p>30分のベッド上安静で軽快した。</p> <p>他要因(他の疾患等)の可能性の有無:無<br/>意識消失の既往歴:無<br/>血管迷走神経性失神素因:無<br/>発現に影響を与える薬剤の直前の服用:無<br/>エピソードに関する前兆(前駆症状):無<br/>発現時の体位:座位<br/>発現した状況:注射後<br/>転倒の仕方 詳細:注射針を捨てている間に、体全体の力が一瞬で抜け、崩れ落ちるよう転倒した。約1秒くらい、強直性のふるえがあった感じがした。<br/>動き:強直性、動きの時間:1秒間<br/>不整脈:無<br/>皮膚の色:蒼白<br/>呼吸パターン:異常無<br/>咬舌:無<br/>事象の治療(処置)としての薬剤の服用:無<br/>完全な意識消失:有、約1秒くらい、すぐ気づいた。<br/>血糖、血清電解質、アンモニア、エタノール値:測定無<br/>事象は仰臥位あるいは頭部低位で回復したか:はい<br/>失神回復後何か症状が発現:はい(頭痛)<br/>再発:不明(二回目まだ)<br/>特別な検査の実施(脳波、頭部MRIあるいはCT、心電図等):無<br/>転倒による処置を要する怪我の有無・程度:無<br/>失神の原因:血管迷走神経反射<br/>アナフィラキシーの可能性:無</p> <p>コメント:報告はしていたが、接種直後に注射を容器にすてている一瞬のできごとであった。</p> | 血管迷走神経反射<br>右側頭部を床に強打<br>強直性のふるえ<br>頭痛 | 失神寸前の状態      | 重篤でない        | 重篤でない       | 9QN08R | 回復<br><br>不明<br><br>回復<br><br>不明 | 5分未満        | 1分未満        |



## ガーダシル接種後に失神に至った症例のうち、転倒等による二次被害に至った症例一覧 (MSD株式会社提供資料)

| No. | 年齢(代)・性別 | 既往歴 | 経過   | 副反応名(医師記載)               | 失神関連副反応名(PT) | 症例重篤度(報告医評価) | 症例重篤度(企業評価) | ロット番号  | 転帰           | 接種から発現までの時間 | 発現から回復までの時間 |
|-----|----------|-----|--|--------------------------|--------------|--------------|-------------|--------|--------------|-------------|-------------|
| 2   | 10歳代・女性  |     | <p>家族歴、原疾患・合併症・既往歴、意識消失の既往歴:なし<br/>                     2013/04、ガーダシル1回目接種。<br/>                     2013/06/08、患者は、本剤接種前より、痛みに対する恐怖心が強く、少し興奮した状態であった。<br/>                     2013/06/08、11時半にガーダシル2回目を筋肉内接種し、直後(1～2分後)に待合にて、一瞬意識を消失し、血圧は80台に低下していた。迷走神経反射と考えられた。<br/>                     2013/06/08、30分後に迷走神経反射は回復した。打撲(左下あご)も回復。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・血管迷走神経性失神の素因:恐怖感</li> <li>・発現に影響を与える薬剤の直前の服用:なし</li> <li>・エピソードに関する前兆(前駆症状):なし</li> <li>・発現時の体位:立位</li> <li>・発現した状況:注射後、休憩中</li> <li>・転倒:あり</li> <li>・動き:なし</li> <li>・不整脈:なし</li> <li>・皮膚の色:蒼白</li> <li>・呼吸パターン:異常なし</li> <li>・咬舌:なし</li> <li>・事象の治療(処置)としての薬剤の服用:なし</li> <li>・完全な意識消失:なし</li> <li>&lt;事象発現前後のバイタルサイン&gt;</li> <li>・平常時 収縮期血圧 100/拡張期血圧 60</li> <li>・失神後 収縮期血圧 86</li> <li>・血糖、血清電解質、アンモニア、エタノール値等の測定:未記載</li> <li>&lt;回復時や回復後の状況・症状&gt;</li> <li>・意識消失:なし</li> <li>・事象は仰臥位あるいは頭部低位で回復したか?:はい</li> <li>・再発:なし</li> <li>・特別な検査の実施:なし</li> <li>・転倒による処置を要する怪我の有無・程度:あり 左下あご 処置:なし</li> <li>・事象(失神等)の原因:血管迷走神経反射</li> <li>・アナフィラキシーの可能性:なし</li> </ul> <p>報告者のコメント:迷走神経反射と考えられた。</p> | 血管迷走神経反射(失神を伴うもの)打撲 左下あご | 失神           | 重篤でない        | 重篤でない       | 9QN08R | 回復<br><br>回復 | 5分未満        | 1分未満        |