

ウイルスワクチン類 (876313)

劇薬



処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 市販直後調査の結果報告

謹啓

時下、先生におかれましては益々ご清祥のこととお慶び申し上げます。

また、平素は弊社製品の市販後調査にご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

さて、2011年8月26日の販売開始から6ヵ月間にわたりご協力を賜りました「ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ」及び「ガーダシル®水性懸濁筋注」の「市販直後調査」は2012年2月25日をもちまして、調査期間を終了いたしました。

この度、本調査期間中に自発報告（ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づき医療機関から厚生労働省へご報告いただき、厚生労働省から弊社に情報提供された症例を含む）として収集された副反応を取りまとめた「結果報告」を作成いたしましたので、今後の適正使用の一助としていただければ幸甚に存じます。

本調査期間中、先生におかれましては、日常のご診療やご研究等でお忙しいところ、多大なご協力を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

今後とも本ワクチンをご使用の際には「接種上の注意」をご熟読の上、慎重にご使用いただくとともに、副反応等が発現した場合には速やかに、弊社医薬情報担当者までご連絡をお願い申し上げます。

謹白

2012年4月

**MSD 株式会社**

お問い合わせ先

- MSD 株式会社 医薬情報担当者
- MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター (0120-024-961)

### 【市販直後調査の概要】

1. 製品名: ガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ／ガーダシル®水性懸濁筋注  
(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))
2. 適応症: ヒトパピローマウイルス6、11、16及び18型の感染に起因する以下の疾患の予防
  - ・ 子宮頸癌(扁平上皮細胞癌及び腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)1、2及び3並びに上皮内腺癌(AIS))
  - ・ 外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに腭上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3
  - ・ 尖圭コンジローマ
3. 調査期間: 2011年8月26日(発売日)から2012年2月25日まで

### 【推定接種者数(回分)】

販売開始から6ヵ月間(2011年8月26日～2012年2月25日)におけるガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ／ガーダシル®水性懸濁筋注の接種者数(回分)は、同期間の医療機関納入数量から最大約394,759人<sup>\*1</sup>と推定されます。

\*注1: 医療機関納入数量からの推定であり、正確な接種者数ではありません。

### 【収集された副反応】

販売開始から6ヵ月間(2011年8月26日～2012年2月25日)に自発報告(ワクチン接種緊急促進事業実施要領に基づき医療機関から厚生労働省へご報告いただき、厚生労働省から弊社に情報提供された症例を含む)として収集されたガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ／ガーダシル®水性懸濁筋注の副反応(本ワクチンとの因果関係を否定できない有害事象)は、238例398件でした(表1)。このうち、重篤な副反応は、27例41件でした(表2)。また、本ワクチン接種後の血管迷走神経反射／失神に関連する副反応発現例について、意識消失の有無と意識消失発現例の内訳を表3、意識消失のあった血管迷走神経反射／失神発現例の代表例を表4に示しました。

### 【実施した安全対策措置】

本ワクチン接種後の失神による転倒の結果、外傷を負った症例が報告されたことから、失神による転倒を回避する対策を実施していただくよう2012年2月よりお願いしております。以下の注意点について再度ご確認いただき、今後も引き続き本対策を実施していただくようお願い申し上げます。

### 《接種後の注意点》

- ・ 失神に備えて、接種後の移動の際には医療従事者あるいは保護者等が付き添うようにしてください。
- ・ 接種後30分程度は体重を預けられるような場所で、なるべく立ち上がることを避けて待機していただくようご指導をお願いいたします。

### 【集計表及び一覧表をご参照いただくときの注意事項】

- ・ 表中の副反応は、報告いただいた副反応名をICH国際医薬用語集日本語版(MedDRA/J 14.1)の基本語(PT: Preferred Terms)に読み替えて記載しております。
- ・ 本集計は2012年2月25日までに入手した情報に基づいて行っております。本集計の後に追加情報等があった場合、重篤性、副反応名、件数、転帰などが変更される場合があります。
- ・ 本集計表では、自発報告としてお知らせいただいた副反応発現症例を基に副反応件数を集計しております。自発報告では、臨床試験等と異なり総接種者数は明らかではなく、厳密な発現頻度は算出できません。

表1 副反応集計表（2011年8月26日～2012年2月25日）（1of2）

器官別大分類	副反応名	報告件数		
		重篤	非重篤	総計
感染症および寄生虫症	咽頭炎		1	1
血液およびリンパ系障害	再生不良性貧血	1		1
	リンパ節痛		1	1
	リンパ節症		10	10
免疫系障害	アナフィラキシー反応		1	1
精神障害	不快気分		1	1
神経系障害	痙攣 <sup>†</sup>	6		6
	意識レベルの低下	1	1	2
	浮動性めまい		9	9
	ジスキネジー	1		1
	頭部不快感		1	1
	頭痛	1	24	25
	感覚鈍麻	1	7	8
	意識消失	4	6	10
	末梢性ニューロパチー		1	1
	失神寸前の状態 <sup>‡</sup>	1	36	37
	橈骨神経麻痺	1		1
	感覚障害		1	1
	傾眠		2	2
	失神	4	53	57
	振戦		1	1
	間代性痙攣	1		1
	眼障害	眼瞼浮腫		1
流涙増加			2	2
光視症			1	1
霧視			1	1
視力障害			1	1
眼の隈			2	2
耳および迷路障害		耳鳴		1
心臓障害	不整脈		1	1
	頻脈		1	1
血管障害	起立性低血圧		1	1
	蒼白	1	5	6
	ショック <sup>§</sup>	3		3
	神経原性ショック	1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	息詰まり感		1	1
	呼吸困難	1		1
	鼻出血		1	1
	鼻閉		1	1
	咽頭浮腫		1	1
	上気道の炎症		1	1
	胃腸障害	腹痛		2
下腹部痛			1	1
下痢			4	4
歯肉痛			1	1
歯肉腫脹			1	1
口唇腫脹			1	1
悪心			11	11
嘔吐			6	6
口唇水疱			1	1
皮膚および皮下組織障害		冷汗		3
	薬疹		2	2
	発汗障害		1	1
	湿疹		1	1
	紅斑		3	3
	ヘノッフ・シェーンライン紫斑病	1		1
	リニアIgA病		1	1
	皮膚疼痛		1	1
	手掌紅斑		1	1
	そう痒症		2	2
	発疹		2	2
	斑状皮疹		2	2
	皮膚剥脱		1	1
	ステープンス・ジョンソン症候群 <sup>  </sup>	1		1
	蕁麻疹		11	11
	全身性そう痒症		1	1
	機械性蕁麻疹		1	1

表1 副反応集計表 (2011年8月26日～2012年2月25日) (2of2)

器官別大分類	副反応名	報告件数		
		重篤	非重篤	総計
筋骨格系および結合組織障害	関節痛		2	2
	筋力低下		2	2
	筋骨格痛	1	1	2
	筋肉痛		5	5
	四肢痛		3	3
	運動性低下		1	1
	筋骨格硬直		2	2
生殖系および乳房障害	月経過多		1	1
	月経遅延		1	1
	不正子宮出血		2	2
	希発月経		1	1
	頻発月経		1	1
	膣分泌物		1	1
	性器出血		1	1
一般・全身障害および投与部位の状態	悪寒		2	2
	不快感		1	1
	異常感		9	9
	冷感		2	2
	注射部位知覚消失		1	1
	注射部位紅斑		2	2
	注射部位出血		1	1
	注射部位硬結		1	1
	注射部位疼痛		11	11
	注射部位熱感		1	1
	倦怠感		10	10
	末梢性浮腫		2	2
	疼痛		2	2
	発熱	1	22	23
	腫脹		1	1
	注射部位腫脹		5	5
	硬結		3	3
臨床検査	血中乳酸脱水素酵素増加		1	1
	血圧低下	2	8	10
	C-反応性蛋白増加		1	1
	血小板数減少	1	1	2
	白血球数減少	1	1	2
	白血球数増加		1	1
傷害、中毒および処置合併症	転倒		1	1
	顎の骨折	1		1
	裂傷	1		1
	口腔内損傷		1	1
	挫傷	1	3	4
	歯牙破折	1		1
	歯の完全脱臼	1		1
総計		41	357	398

†：6件の「痙攣」については、5件は失神又は意識消失に伴った症状であり、単独の発現ではなかった。他の1件は失神又は意識消失に伴う症状ではなく、本剤接種2日後の発現であった。なお、これらの6件の「痙攣」はすべて報告医により非重篤と判断されたが、企業において重篤として報告を行った事象である。

‡：血管迷走神経反射として報告された事象は、MedDRA/Jの基本語に読み替えると「失神寸前の状態」となるため、意識消失を伴っていても血管迷走神経反射として報告された場合には「失神寸前の状態」として集計される。

§：3件の「ショック」については、2件は報告医により血管迷走神経反射が原因として疑われた症例で、他の1件は調査中のため、現時点で原因が特定されていない。

||：1件の「スティーブンス・ジョンソン症候群」については、本剤以外にも報告医により関連を疑われた薬剤があり、薬剤によるリンパ球刺激試験（DLST）の実施が予定されている。

表2 重篤な副反応発現症例一覧表 (2011年8月26日～2012年2月25日)

No.	年齢	性別	副反応名	発現までの日数(日目)	重篤性	転帰
1	16歳	女性	失神寸前の状態	1	重篤	回復
2	16歳	女性	間代性痙攣	1	重篤	回復
3	13歳	女性	失神	1	重篤	回復
4	14歳	女性	意識消失	1	重篤	回復
5	15歳	女性	意識レベルの低下	1	重篤	回復
			頭痛	1	重篤	回復
6	14歳	女性	痙攣	1	重篤	回復
7	19歳	女性	意識消失	1	重篤	回復
8	15歳	女性	ショック	1	重篤	回復
9	14歳	女性	痙攣	1	重篤	回復
			意識消失	1	重篤	回復
10	21歳	女性	発熱	6	重篤	回復
			血小板数減少	9	重篤	回復
			白血球数減少	9	重篤	回復
11	15歳	女性	ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	10	重篤	回復
12	13歳	女性	血圧低下	1	重篤	回復
13	15歳	女性	失神	1	重篤	回復
14	15歳	女性	ジスキネジー	1	重篤	軽快
			失神	1	重篤	回復
			ショック	1	重篤	回復
			呼吸困難	1	重篤	回復
15	16歳	女性	痙攣	1	重篤	回復
16	13歳	女性	橈骨神経麻痺	1	重篤	不明
17	15歳	女性	失神	1	重篤	回復
			挫傷	1	重篤	未回復
18	14歳	女性	蒼白	1	重篤	回復
			ショック	1	重篤	回復
			血圧低下	1	重篤	回復
19	24歳	女性	顎の骨折†	1	重篤	未回復
			裂傷†	1	重篤	未回復
			歯牙破折†	1	重篤	未回復
			歯の完全脱臼†	1	重篤	未回復
20	13歳	女性	意識消失	1	重篤	回復
21	14歳	女性	スティーブンス・ジョンソン症候群‡	14	重篤	軽快
22	13歳	女性	痙攣	1	重篤	回復
23	13歳	女性	痙攣§	3	重篤	回復
24	27歳	女性	感覚鈍麻	29	重篤	未回復
			筋骨格痛	29	重篤	未回復
25	15歳	女性	神経原性ショック	1	重篤	回復
26	10歳代	女性	再生不良性貧血	不明	重篤	不明
27	20歳	女性	痙攣	不明	重篤	不明

†: 骨折等の外傷は失神に伴う転倒によるものであったが、失神自体は報告医により重篤でないとは判断されたため本表には表示されていない。

‡: 本剤以外にも報告医により関連を疑われた薬剤があり、DLSTの実施が予定されている。

§: 失神又は意識消失に伴う症状ではなく、本剤接種2日後の発現であった。

||: 子宮頸がん予防ワクチンの接種を受けた症例であるが、子宮頸がん予防ワクチンの製品名の情報は得られていない。

## 血管迷走神経反射／失神に関連する副反応

販売開始から6ヵ月間（2011年8月26日～2012年2月25日）に自発報告として収集されたガーダシル®水性懸濁筋注シリンジ／ガーダシル®水性懸濁筋注の副反応のうち、MedDRA/J 14.1の基本語が「失神」、「失神寸前の状態」及び「意識消失」に該当する副反応の発現例は102例104件でした。このうち、意識消失のあった症例は76例でした。意識消失のあった76例の年齢は10代が70例、20代が6例で、接種から発現までの時間は5分以内が66例、15分以内が4例で、発現から回復までの時間は1分以内が38例、3分以内が10例、5分以内が5例、10分以内が10例、15分以内が4例、30分以内が2例でした。また、血圧低下のあった症例は23例、間代運動（痙攣を含む）を伴った症例は18例、発現時の体位は座位が54例、立位が11例、臥位が3例で、転倒による二次的被害に至った症例は10例、点滴、酸素投与等の処置を要した症例は22例でした。失神発現のリスクと考えられる既往歴を有していた症例は9例あり、その内訳は失神の既往歴、注射及び採血時の失神／痙攣／気分不良／貧血、熱中症時の意識消失発作、自家中毒等でした。また、接種時に失神発現のリスクと考えられる状態が認められた症例が27例あり、その内訳は注射に対する緊張／不安／恐怖／嫌悪／苦手意識、寝不足、空腹、運動疲労状態、疲労感でした。

意識消失の有無と意識消失発現例の内訳を表3、意識消失のあった血管迷走神経反射／失神発現例の代表例を表4に示します。

**表3 意識消失の有無と意識消失発現例の内訳**

(括弧内は症例数)

<b>・意識消失の有無</b>	
あり(76)	なし(26)
<b>・年齢(年代)</b>	
10代(70)	20代(6)
<b>・接種から意識消失発現までの時間</b>	
5分以内(66)	15分以内(4)
<b>・意識消失発現から回復までの時間</b>	
1分以内(38)	5分以内(5)
	3分以内(10)
	15分以内(4)
	10分以内(10)
	30分以内(2)
	不明(7)
<b>・血圧低下の有無</b>	
あり(23)	なし(25)
	不明(28)
<b>・間代運動(痙攣を含む)の有無</b>	
あり(18)	なし(58)
<b>・発現時の体位</b>	
座位(54)	立位(11)
	臥位(3)
	不明(8)
<b>・転倒による二次的被害の有無</b>	
あり(10)	なし(66)
<b>・点滴、酸素投与等の処置</b>	
あり(22)	なし(54)
<b>・失神発現のリスクと考えられる既往歴の有無</b>	
あり(9)	なし(55)
	不明(12)
<b>・失神発現のリスクと考えられる接種時の状態の有無</b>	
あり(27)	なし(41)
	不明(8)

表 4 意識消失のあった血管迷走神経反射／失神発現例の代表例

・症例 1 (典型的な失神の症例)

年代・性別	既往歴	副反応名 (転帰)	経過
10 歳代・ 女性	なし	失神 (回復)	2011/09/21 ガーダシルを接種直後に失神。針を抜いたあとに意識がうすれ、呼んでも返事をしなくなりすぐにベッドに寝かせたところ 5 秒くらいで回復。  インフルエンザワクチン等の接種歴:なし 過去の注射による失神等の既往歴:なし 注射に対する疼痛、恐怖、不安等:あり 発現時の体位:座位 失神の原因:血管迷走神経反射 バイタルサイン及び電解質異常の有無:不明 血糖、アンモニア、エタノール値:測定なし

・症例 2 (失神発現のリスクと考えられる既往歴があった症例)

年代・性別	既往歴	副反応名 (転帰)	経過
10 歳代・ 女性	意識消失 発作、熱 中症	意識消失 (回復)	2011/09/25 接種前の血圧 90/64、脈 70/整。「横になって打とうか?」と患者に尋ねたところ、「今回は大丈夫そう」とのコメントあり。 12:05 1 回目のガーダシルを座位で接種。同時接種のワクチンなし。注射直後(30 秒位)、母親の方を振り向いたときに椅子から前のめりに倒れ込んだ。意識消失、不整脈あり。脈圧弱くすぐに横臥位、両足拳上し、約 1 分後に意識戻り、血圧 118/70、脈 70/整、顔面蒼白。その後状態安定し座位となったが、2 分後だるさ強く横臥位となり、血圧 98/58、脈 60/整、点滴静注。 12:55 血圧 108/54、脈 70/整、立位問題なく帰宅。  過去の注射による失神等の既往歴:インフルエンザワクチン接種後の意識消失発作(2008/11)、熱中症時の意識消失発作(2010/09) 血糖、アンモニア、エタノール値:測定なし

・症例 3 (失神の経過中に痙攣を伴った症例)

年代・性別	既往歴	副反応名 (転帰)	経過
10 歳代・ 女性	なし	血管迷走 神経反射 (回復)	2011/09/15 ガーダシル接種後すぐめまい、ふらつき発現。1~2 分後に意識消失して倒れ、数秒間の痙攣を生じ 2 分後には意識回復。意識消失中に痙攣が 2 回程生じた。(失神中)血圧 87/44。その後 30~40 分安静にして観察するも再発なく帰宅。(回復後)血圧 89/58、脈拍 66。  過去の注射による失神等の既往歴:なし 発現時の体位:座位 バイタルサイン及び電解質異常の有無:不明 血糖、アンモニア、エタノール値:測定なし

・症例4（失神による転倒の結果、外傷を負った症例）

年代・性別	既往歴	副反応名 (転帰)	経過
10歳代・ 女性	なし	失神 (回復) 顔面打撲 (未回復)	<p>2011/09/28 1回目のガーダシル接種。副反応は出現せず。</p> <p>2011/11/29 患者は2回目接種のため、妹、母親と来院。学校で「2回目の接種がとても痛い」との噂があり、来院時に妹が「痛そうだ」と騒いでいた。</p> <p>16:55 ガーダシル接種後、妹に席を譲り母親の後ろに立っていたところ、直後(1分以内)に前兆なく突然失神し、顔面より転倒。床に顔面を強打し、前歯が1本抜け、1本破損。すぐに意識は回復し、約5分後の血圧は120/66、顔色良好、尋麻疹なし。ショック・痙攣・アナフィラキシーなし。歯ぐきの止血のためガーゼを噛ませ、寝かせて心電図をとり経過観察。事象の治療(処置)としての薬剤の服用はなかった。</p> <p>18:10 全身状態も良好だったため、歯科受診のため帰院。</p> <p>21:00 患者の父親より「頭痛、吐き気などないが、頭部を打撲したので、脳外受診の必要があるのでは」との連絡あり。</p> <p>21:30 他病院救急外来受診。頭部のチェックを受けた。</p> <p>その後、患者の母親より「現時点で異常は認められない」との診断であったとの連絡あり。</p> <p>2011/11/30 7:00 体調に特に変わりはなく、学校へ登校。</p> <p>2011/12/11 下唇が腫れており、普通の食事は摂れない状態。</p> <p>2011/12/28 歯科治療継続中。</p> <p>血管迷走神経性失神素因の有無:なし 発現時の体位:立位 皮膚の色:変化なし 呼吸リズム及び呼吸回数の異常:なし 咬舌:なし バイタルサイン異常:なし 血糖、電解質、アンモニア、エタノール値:測定なし 失神の原因:血管迷走神経反射と思われる アナフィラキシーの可能性:なし 意識消失の再発:なし</p>

《接種後の注意点》

- ・ 失神に備えて、接種後の移動の際には医療従事者あるいは保護者等が付き添うようにしてください。
- ・ 接種後30分程度は体重を預けられるような場所で、なるべく立ち上がることを避けて待機していただくようご指導をお願いいたします。