

1

子宮頸がん予防ワクチンの 安全対策について

1. はじめに

子宮頸がん予防のヒトパピローマウイルスワクチン（以下「HPVワクチン」という。）については、小児用肺炎球菌ワクチン、ヘモフィルスインフルエンザ菌b型ワクチン（ヒブワクチン）とともに、平成22年11月から、ワクチン接種緊急促進事業が実施されています。本事業でのワクチン接種後の副反応については、「ワクチン接種緊急促進事業実施要領」¹⁾に基づき、因果関係を問わず接種後の一定の範囲の副反応を厚生労働省に報告することとされています。

報告された副反応については、薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会及び子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会を合同で開催し（以下「合同検討会」という。）、安全性等について検討を行い、公表しています。本稿では、HPVワクチン接種後の副反応のうち、転倒による怪我等の二次被害が報告されている失神の発現状況及びHPVワクチンの交接種（誤接種）に関する注意喚起について紹介します。

2. 失神・血管迷走神経反射と転倒等による二次被害について

平成24年6月現在、HPVワクチンは、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であるサーバリックス[®]（以下「2価HPVワクチン」）と、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であるガーダシル[®]（以下「4価HPVワクチン」）の2種類が承認、販売されており、本事業の対象ワクチンとなっています。

2種類のHPVワクチンについて、販売開始から平成24年3月31日までに製造販売業者又は医療機関から報告された副反応の報告状況は表1のとおりです。

このうち、失神関連の副反応^{注1}は、表2に示すとおりです。このなかには、失神による転倒の結果、二次被害を起こした症例も報告されています。二次被害の内容は、頭部、顔面、下顎部などの打撲で、顔面骨折に至った症例や、MRIにて軽度の脳挫傷や血腫形成が認められた症例もありました。二次被害は、接種後に立っていたり、移動のため立ち上がったたり、背もたれや肘掛け等がない椅子で待機していた場合に起こっています。

^{注1} ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J version 14.1）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」、「意識変容状態」として報告された症例を含む。

表1 HPVワクチンの副反応報告数（単位：例（人））^{2,3)}

	接種可能 のべ人数 (回分)	製造販売業者からの 報告 ^{注2}	医療機関からの報告	
		報告数（死亡報告数） 報告頻度	報告頻度	全報告数
				うち重篤 ^{注3} （死亡報告）
2価HPVワクチン ^{注4} H21.12発売	6,338,709	597（0） 0.009%（0%）	869 0.013%	75（1 ^{注6} ） 0.001%（0.00001%）
4価HPVワクチン ^{注5} H23.8発売	530,826	19（0） 0.004%（0%）	69 0.013%	7（0） 0.0013%（0%）

表2 失神関連症例の国内発現状況⁴⁾

	失神関連症例（10万接種 あたりの発生数）	うち、意識消失のあった 症例（10万接種あたりの 発生数）	うち、二次被害を発現し た症例（割合）
2価HPVワクチン H21.12発売	683例（10.78例）	476例（7.51例）	38例（10%） ^{注7}
4価HPVワクチン H23.8発売	129例（24.3例）	91例（17.1例）	13例（14%）

失神発現の原因については、HPVワクチンそのものによるものではなく、注射という行為による痛み、恐怖、興奮などに引き続く血管迷走神経反射⁵⁾と考えられています。また、接種から失神までの時間は、不明を除くと直接又は接種15分以内に発現したとする症例が約9割程度を占めていますが、接種15分以上経過後に発現した症例も報告されており⁴⁾、これらの中には起立性低血圧等と思われる失神症例もあるなどその他の原因も指摘されています。

安全対策として、両HPVワクチンの添付文書において、販売開始時より使用上の注意の「重要な基本的注意」並びに「その他の副反応」の項において、失神・血管迷走神経反射に関する注意喚起がなされています。また、製造販売業者は、接種直後に転倒し二次被害を起こした症例が報告されていることを踏まえ、平成24年2月より①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すること、②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

^{注2} 製造販売業者からの副反応報告は、薬事法第77条の4の2に基づき「重篤」と判断された症例について報告されたものである。なお、製造販売業者からの報告には、医療機関から報告された症例と重複している症例が含まれている可能性がある。また、その後の調査等によって、報告対象でないことが確認され、報告が取り下げられた症例が含まれる可能性がある。

^{注3} 「重篤」とは、死亡、障害、それらに繋がるおそれのあるもの、入院相当以上のものが報告対象とされているが、必ずしも重篤でないものも「重篤」として報告されるケースがある。

^{注4} 2価HPVワクチンの製造販売業者からの報告は、販売開始～平成24年3月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成22年11月26日～平成24年3月31日までの報告分である。

^{注5} 4価HPVワクチンの製造販売業者からの報告は、販売開始～平成24年3月31日までの報告分、医療機関からの報告は、平成23年9月20日～平成24年3月31日までの報告分である。

^{注6} 専門家の評価の結果、ワクチン接種との直接的な明確な因果関係は認められなかった。

^{注7} 接種後30分までに意識消失が発現した症例数

を避けて待機することを指導するよう、情報提供を行っています^{6,7)}。

平成24年5月25日に開催された合同検討会においても、血管迷走神経反射の場合、前触れなく突然転倒すること、骨折等の二次被害に至った症例や前方に転倒した症例も報告されていることから、転倒に際し引き続き注意喚起が必要であるとされました。

医療従事者におかれては、HPVワクチン接種者に対し、接種後に失神を起し転倒による二次被害に至ることがあることを知らせ、

- ①接種後の移動の際には医療従事者あるいは保護者等が腕に手を添えて付き添うようにすること
- ②接種後30分程度は体重を預けられる場所（例：背もたれや肘掛けのある椅子で体重を預けて座る等）で、なるべく立ち上がらないようにすること

など、失神による転倒を回避する対策の徹底をお願いするとともに、失神が発現した場合には、下肢を軽く挙上臥床させ必要に応じて輸液や酸素投与を行う等の処置⁵⁾をお願いします。

3. 2価HPVワクチンと4価HPVワクチンの交互相種（誤接種）について

2価HPVワクチンと4価HPVワクチンは、それぞれ3回の接種が必要とされていますが、3回の接種ともに同じHPVワクチンを接種することが必要です。両HPVワクチンは、適応疾患が一部異なること、その互換性に関して予防効果及び安全性は確認されていないことから、両HPVワクチンの交互相種は推奨されていません。両HPVワクチンの添付文書の重要な基本的注意の項に「互換性に関する安全性、免疫原性、有効性を示すデータは得られていない」旨が記載され、注意喚起がなされています。なお、同様の内容が米国ではCDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)⁸⁾によって注意喚起され、EUでは両HPVワクチンの添付文書で注意喚起されています。

しかしながら、製造販売業者のコールセンター等に寄せられた情報によると、2回目以降の接種で1回目の接種と異なったHPVワクチンが接種された誤接種の事例が2価HPVワクチンでは27例（平成24年4月30日まで）、4価HPVワクチンでは34例（平成24年4月9日まで）報告されています。誤接種の原因としては、被接種者への確認不足やカルテの確認不足、HPVワクチンの取り違えが挙げられています。特に、前回接種を行った医療機関と異なる医療機関に来院した場合や、複数の被接種者が同時に来院した場合に、誤接種が起きており、注意が必要です。なお、誤接種の症例での副反応は、非重篤の症例が2例（脱力感1例、筋肉痛、運動障害、筋骨格硬直、疼痛1例）報告されています。

誤接種防止のための安全対策としては、交互相種防止のための被接種者及び医療従事者への注意喚起のほか、HPVワクチン接種歴が確認できる母子手帳の確認や製造販売業者によって提供されている被接種者が携帯できる接種カード型の資材による確認などが挙げられます。

医療従事者におかれては、2回目以降の接種に当たっては、カルテや母子手帳、接種カード等の確認、あるいは被接種者への聞き取りを徹底することにより、前に接種したワクチンを確認することが必要です。また、被接種者に対し、3回とも同じワクチンを接種する必要があることを理解させ、製造販売業者が作成している接種カード等の資材を活用し、次回接種時には接種カード等を持参することなどについて指導するようお願いいたします。なお、他の医療機関で1回目あるいは2回目を接種され、被接種者の記憶があいまいで記録や接種カードがない等の理由で過去のHPVワクチンの名称が確認できない場合には、接種した医療機関に問い合わせをするなどにより誤接種を防止するようお願いいたします。

〈参考文献〉

- 1) ワクチン接種緊急促進事業実施要領（平成24年2月8日一部改正）（厚生労働省）
http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou28/pdf/sesshu_youryou.pdf
- 2) 平成24年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会，第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（平成24年5月25日）資料2-1 子宮頸がん予防ワクチン（サーバリックス）の副反応報告状況
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002c06s-att/2r9852000002c0ci.pdf>
- 3) 平成24年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会，第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（平成24年5月25日）資料2-2 子宮頸がん予防ワクチン（ガーダシル）の副反応報告状況
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002c06s-att/2r9852000002c0cp.pdf>
- 4) 平成24年度第1回薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会安全対策調査会，第1回インフルエンザ予防接種後副反応検討会及び第1回子宮頸がん等ワクチン予防接種後副反応検討会（平成24年5月25日）資料2-3 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
<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002c06s-att/2r9852000002c0cw.pdf>
- 5) 日本小児科学会予防接種感染対策委員会声明：予防接種後の失神に対する注意点について（2010年9月）
http://www.jpeds.or.jp/saisin/saisin_100927.pdf
- 6) サーバリックス[®] 失神による転倒防止対策のお願い
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201202_2.pdf
- 7) ガーダシル[®]水性懸濁筋注シリンジ・水性懸濁筋注 失神による転倒防止対策のお願い
http://www.info.pmda.go.jp/iyaku_info/file/kigyo_oshirase_201202_1.pdf
- 8) Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 59 (20) ; 626-629 , 2010