

第45回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会	参考 資料4-2
2023(令和5)年3月7日	

第52回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予 防 接 種 基 本 方 針 部 会	資料5
2023(令和5)年2月8日	

組換え沈降9価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチン (9価HPVワクチン)について

- 1. これまでの議論のまとめ**
- 2. 9価HPVワクチンに関する残りの論点**
 - 2-1. 交互接種の具体的な考え方について**
 - 2-2. 規定の接種を完了している場合の考え方について**

1. これまでの議論のまとめ

2. 9価HPVワクチンに関する残りの論点

2-1. 交互接種の具体的な考え方について

2-2. 規定の接種を完了している場合の考え方について

9価HPVワクチンの定期接種化に関する基本方針部会の議論のまとめ

第49・50回 厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会

(令和4年10月4日・11月8日)

第41回予防接種・ワクチン分科会(令和4年11月18日)資料1

(1) 9価HPVワクチンの定期接種開始時期について

- 令和5年4月からの定期接種の開始に向けて準備をする。

(2) 接種方法・標準的な接種期間について

- 9価HPVワクチンの添付文書における用法・用量、用法・用量に関連する接種上の注意(接種間隔)の記載が4価HPVワクチンと同様であることから、関係法令についても、4価HPVワクチンと同様の取扱いとする。

(3) 2価または4価HPVワクチンとの交接種について

- 同じ種類のHPVワクチンで接種を完了することを原則とするが、交接種における安全性と免疫原性が一定程度明らかになっていることや海外での交接種に関する取扱いを踏まえ、すでに2価あるいは4価HPVワクチンを用いて定期接種の一部を終了した者が残りの接種を行う場合には、適切な情報提供に基づき、医師と被接種者等がよく相談した上で、9価HPVワクチンを選択しても差し支えないこととする。

(4) キャッチアップ接種における取扱いについて

- 同じ種類のHPVワクチンで接種を完了することを原則とするが、すでに2価あるいは4価HPVワクチンを用いてキャッチアップ接種の一部を終了した者が残りの接種を行う場合には、適切な情報提供に基づき、医師と被接種者等がよく相談した上で、9価HPVワクチンを選択しても差し支えないこととする。

(5) 2回接種について

- 製造販売承認に向けて申請中であることから、承認後速やかに、基本方針部会において、定期接種への導入に向けた議論を行うこととする。

1. これまでの議論のまとめ

2. 9価HPVワクチンに関する残りの論点

2-1. 交接種の具体的な考え方について

2-2. 規定の接種を完了している場合の考え方について

9価HPVワクチンの接種方法に関する残りの論点

1. 交互接種の具体的な考え方について

- 2価・4価ワクチンとの交互接種となる場合について、想定される具体的な場合と考え方を整理しておく必要がある。
- 特に、2価ワクチンとの交互接種について、4価及び9価ワクチンと予防接種実施規則上の接種の方法が異なるため、交互接種となる場合の接種間隔について、予め整理しておく必要がある。

2. 規定の定期接種を完了している場合について

交互接種を含め、定期接種において、規定の接種回数を完了している場合の対応について、整理しておく必要がある。

(※) 9価2回接種の定期接種化については、製造販売承認の審査状況を踏まえ、厚生科学審議会で検討する予定。

1. これまでの議論のまとめ

2. 9価HPVワクチンに関する残りの論点

2-1. 交互相種の具体的な考え方について

2-2. 規定の接種を完了している場合の考え方について

2価または4価HPVワクチンとの交互相種について

第50回予防接種基本方針部会
(令和4年11月8日) 資料1

- 9価HPVワクチンの定期接種化以前に、定期接種として2価または4価ワクチンを未完了（1回または2回接種）の者が、9価ワクチンの定期接種化後に9価ワクチンでの接種完了を希望した場合の取扱いについて検討が必要。

＜HPVワクチンの交互相種に関するエビデンス＞

- HPVワクチンの交互相種については、現状入手可能なエビデンスによれば、2価または4価ワクチンと9価ワクチンの交互相種について、同一のワクチンを使用した場合と比較して一定程度の免疫原性と安全性が示されたエビデンスが存在する。

＜HPVワクチンの交互相種に関する諸外国の取扱い＞

- WHOや諸外国の保健機関においては、基本的には同じ種類のワクチンでの接種を推奨しつつも、9価HPVワクチンでの接種の完了を可能としている。

- **同じ種類のHPVワクチンで接種を完了することを原則とするが、交互相種における安全性と免疫原性が一定程度明らかになっていることから、2価または4価HPVワクチンを未完了の者が、医師とよく相談の上で、9価HPVワクチンを接種することも可能としてはどうか。**

(参考) HPVワクチンの交互相種に関するWHOの最新の見解

WHO HPVワクチンに関するポジションペーパー (2022年12月)

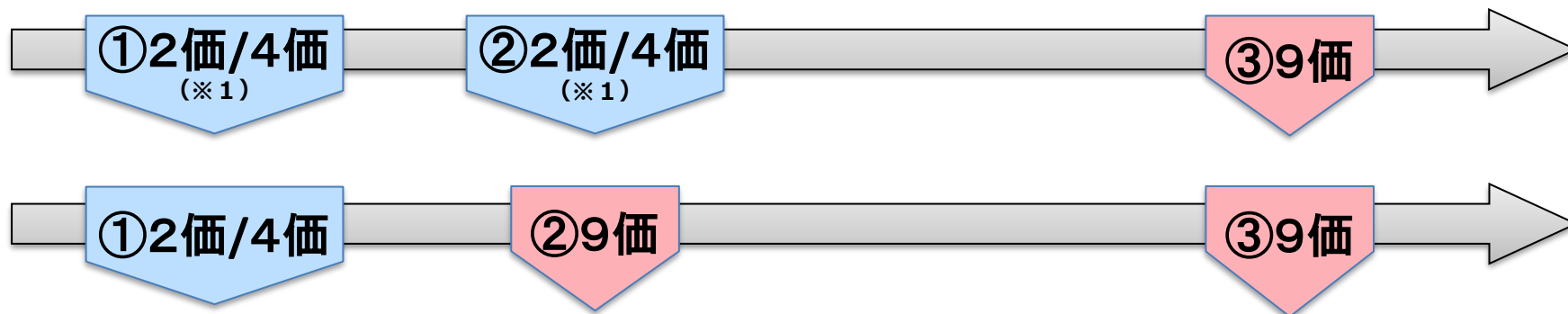
○ HPV ワクチンの互換性について

HPV ワクチンは、それぞれ異なった特性をもち、内容と適応も異なり、複数のワクチンが使用できる状況下においては、複数回の接種スケジュールで使用する際、すべて同じワクチンで接種するよう努力がなされるべきである。しかしながら前回の接種の種類が不明もしくは入手不能である場合、いずれかの種類のワクチンでスケジュールを完了させることが可能である。

9価ワクチンとの交互相種の考え方について

○ HPVワクチンの接種は、同じ種類のワクチンで接種を完了することを原則とするが、2価または4価HPVワクチンを用いて規定の接種回数の一部を完了した者が9価HPVワクチンにより残りの回数の接種を行う交互相種についても、安全性と免疫原性が一定程度明らかになっていることや海外での取扱いを踏まえ、適切な情報提供に基づき、医師と被接種者等がよく相談した上であれば、実施して差し支えないこととする（令和4年11月 第50回予防接種基本方針部会における結論）。

交互相種のイメージ



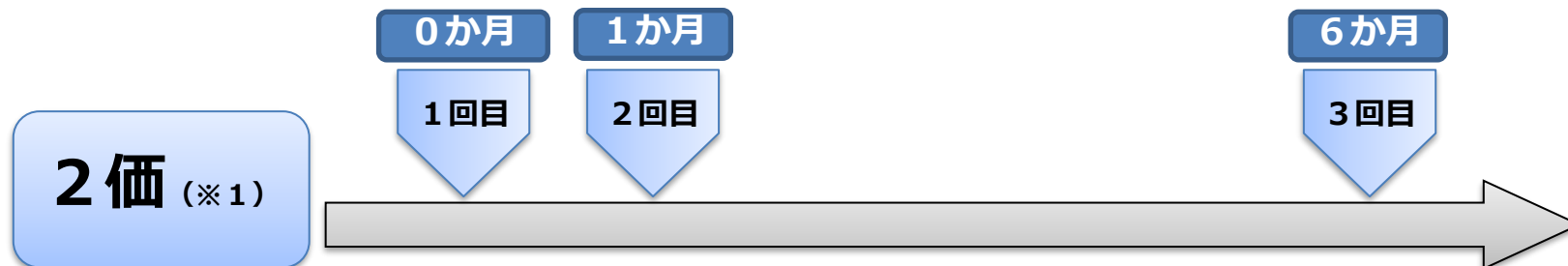
(※1) 1回目と2回目の接種は原則として同じ種類のワクチン

- 2価または4価ワクチンで接種を開始した者が、9価ワクチンで残りの接種を完了する場合について、「交互相種」として許容してはどうか。
- 接種する医療機関において、交互相種に関する十分な説明(※2)を行った上で実施することとしてはどうか。

(※2) 説明の際、HPVワクチンのリーフレット(医療従事者向け)等も活用

交互接種における接種間隔について

- 2価HPVワクチンと4価及び9価HPVワクチンとで、定期接種における各回の間の接種間隔が異なっている。



(※1) 標準的なスケジュールで接種できない場合、2回目は1回目から**1か月以上**、3回目は1回目から5か月以上、2回目から**2か月半以上**空けて接種する。



(※3)

(※2) 令和5年4月から定期接種開始予定。

(※3) 標準的なスケジュールで接種できない場合、2回目は1回目から**1か月以上**、3回目は2回目から**3か月以上**空けて接種する。

- 2価または4価ワクチンで接種を開始した者が、令和5年4月以降、定期接種として9価ワクチンで接種完了する場合、9価の接種方法に合わせ、1回目と2回目の最短の間隔を1か月、2回目と3回目の最短の間隔を3か月空けて接種することとしてはどうか。

1. これまでの議論のまとめ

2. 9価HPVワクチンに関する残りの論点

2-1. 交接種の具体的な考え方について

2-2. 規定の接種を完了している場合の考え方について

定期接種における規定の接種回数を完了した場合について

- 諸外国においては、HPVワクチンの種類にかかわらず、規定の接種回数を完了することが推奨されている。
- 規定の接種回数を超えた接種について、安全性や有効性の十分なエビデンスは得られていない。

【参考】CDCの予防接種の実施に関する諮問委員会（ACIP）の見解

Q: Is additional vaccination with 9vHPV recommended for persons who have completed a three-dose or two-dose series of either 4vHPV or 2vHPV?

（4価または2価HPVワクチンで一連の接種を完了した方に9価HPVワクチンの追加接種は推奨されるか）

A: There is **no ACIP recommendation for additional 9vHPV doses for persons who previously completed a series of 4vHPV or 2vHPV.**

（ACIPは、**過去に4価または2価HPVワクチンで一連の接種を完了した方への9価HPVワクチンの追加接種を勧めていない**）

Q: Are additional 9vHPV doses recommended for a person who started a series with 4vHPV or 2vHPV and completed the series with one or two doses of 9vHPV?

（4価または2価HPVワクチンで接種を開始して、途中で9価HPVワクチンに切り替えて残りの1回または2回の接種を行い一連の接種を完了した方への9価HPVワクチンの追加接種は推奨されるか）

A: There is **no ACIP recommendation for additional 9vHPV doses for persons who started the series with 4vHPV or 2vHPV and completed the series with 9vHPV.**

（ACIPは、**4価または2価HPVワクチンで接種を開始して、9価HPVワクチンで（残りの1回または2回の接種を行い）一連の接種を完了した方への9価HPVワクチンの追加接種を勧めていない**）

交互接種の場合も含め、既定の接種回数を完了させることとし、接種完了者における追加の接種については、予防接種法上の定期接種には位置付けないこととしてはどうか。

（ただし、キャッチアップ接種において、過去の接種歴が不明な場合については、接種医師と被接種者等との相談の上で初回接種から開始することは妨げないこととする）

- 諸外国においては、接種間隔が長期にわたる場合について、接種間隔に上限を設けず、また、接種を初回からやり直すことなく残りの回数の接種を行うこととしている。

	接種間隔が長期にわたる 場合の取扱い
米国 (CDC)	規定の間隔から外れても、接種を初回からやり直す必要はない。 (接種間隔の上限はない)
英国 (NHS)	規定の間隔から外れた場合、なるべく速やかに規定の接種回数を完了する必要がある。
カナダ (Government of Canada)	規定の間隔から外れても、接種を初回からやり直す必要はない。
オーストラリア (Department of Health)	2回目もしくは3回目までの間隔の上限はないが 、予防効果を最大にするために、初交前に規定の間隔で接種を完了させることが望ましい。
ニュージーランド (Ministry of Health)	間隔が空いた期間に関わらず 、規定の回数の接種を終了させる。(初回からやり直す必要なし)

(注) いずれの国においても、過去にワクチンを1回接種した後、接種間隔が長期間空いた場合に、2回目と3回目の接種間隔をどの程度置くのが良いのかについては、特段考え方を示していない。なお、これらの国においては、通常、2回目と3回目の接種間隔については最低3月の間隔を置くこととしている。

參考資料

(2) 接種方法・標準的な接種期間について

第50回予防接種基本方針部会
(令和4年11月8日) 資料1

<添付文書>

	2価（サーバリックス®）	4価（ガーダシル®）	9価（シルガード®9）
用法・用量	10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6カ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。	9歳以上の者に、1回0.5mLを合計3回、筋肉内に注射する。通常、2回目は初回接種の2カ月後、3回目は6カ月後に同様の用法で接種する。	
用法・用量に関連する注意 (接種間隔)	本剤の接種上、やむを得ず接種間隔の変更が必要な場合は、2回目の接種は1回目の接種から1～2.5カ月の間で、3回目の接種は1回目の接種から5～12カ月の間で調整すること。	1年以内に3回の接種を終了することが望ましい。なお、本剤の2回目及び3回目の接種が初回接種の2カ月後及び6カ月後にできない場合、2回目接種は初回接種から少なくとも1カ月以上、3回目接種は2回目接種から少なくとも3カ月以上間隔を置いて実施すること。	

<定期接種実施規則>

ヒトパピローマウイルス感染症の定期の予防接種は、組換え沈降二価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチンを一月以上の間隔をおいて二回筋肉内に注射した後、第一回目の注射から五月以上かつ第二回目の注射から二月半以上の間隔をおいて一回筋肉内に注射するか、又は、組換え沈降四価ヒトパピローマウイルス様粒子ワクチンを一月以上の間隔をおいて二回筋肉内に注射した後、三月以上の間隔をおいて一回筋肉内に注射するものとし、接種量は、毎回〇・五ミリリットルとする。

- **9価HPVワクチンの添付文書における接種方法・接種間隔に関する記載は4価HPVワクチンと同様であることから、予防接種法上の定期接種における9価HPVワクチンの取扱いについては、4価HPVワクチンと同様としてもよい。**

(3) 2価または4価HPVワクチンとの交互相種について

第50回予防接種基本方針部会
(令和4年11月8日) 資料1

HPVワクチンの互換性についての現在の取扱い

<添付文書>

	2価 (サーバリックス®)	4価 (ガーダシル®)	9価 (シルガード®9)
互換性	本剤と他のHPVワクチンの <u>互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。</u>	本剤と他のHPVワクチンの <u>互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。</u>	本剤と他のHPVワクチンの <u>互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。</u>

<定期接種実施要領>

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の互換性に関する安全性、免疫原性及び有効性に関するデータは限定的であることから、同一の者には、原則、過去に接種歴のあるワクチンと同一の種類のワクチンを使用すること。

キャッチアップ接種における交互相種の考え方

現行のキャッチアップ接種においては、2価 (サーバリックス®) 又は4価 (ガーダシル®) HPVワクチンのいずれか同一の製剤で接種を完了することが原則である旨を示しつつ、過去に接種したワクチンの種類が不明で、医療機関や自治体等からどちらのワクチンを接種したかの情報が得られない場合には、中断していた接種の再開に当たって、医師と被接種者等がよく相談した上で、どちらのワクチンを選択しても差し支えないこととしている。

9 価HPVワクチンの交互相種についてのエビデンスのまとめ

第50回予防接種基本方針部会
(令和4年11月8日)資料1

(4 価HPVワクチンを1回接種後、長期間経過後に9 価HPVワクチンを1回接種した後の、HPV31/33/45/52/58型に対する免疫反応についての調査(カナダ、2つの臨床試験、非無作為化試験を含む))

○ 4 価HPVワクチンを1回接種してから3～8年後に9 価HPVワクチンを1回接種(9～14歳、31人)した場合、接種1ヶ月後のHPV31/33/45/52/58型に対する抗体価は全員陽性となった。9 価HPVワクチン接種後1か月のフォローアップ期間中、重篤な有害事象は報告されなかった。

出典：Chantal Sauvageau et al. Hum Vaccin Immunother.2020;16(3):590-594

(2 価と9 価HPVワクチンの1回ずつの交互相種と、9 価HPVワクチン2回接種の免疫原性と安全性についての調査(カナダ、無作為化試験))

○ 9～10歳の全被験者において、2回目接種1ヶ月後に9種全てのHPV型に対する抗体価が陽性となった。HPV16/18型に対するGMTは、交互相種の方が高く、他の7種のHPV型に対するGMTは9 価HPVワクチン2回接種の方が高かった。交互相種と標準接種の場合で安全性プロファイルに有意差は認められなかった。

出典：Vladimir Gilca et al. Vaccine.2018 Nov 12;36(46):7017-7024.

(過去に4 価HPVワクチンを3回接種した12-26歳の女性における、9 価HPVワクチン接種の安全性と免疫原性についての調査(アメリカ、無作為化二重盲検比較試験))

○ 4 価HPVワクチンの接種歴がある12～26歳の女性に9 価HPVワクチンの3回接種を行ったところ、HPV31/33/45/52/58型に対して高い免疫原性が得られ、安全性も許容範囲であった。

出典：Suzanne M Garland et al.Vaccine.2015,Pages 6855-6864.

⇒ HPVワクチンの交互相種については、現状入手可能なエビデンスによれば、2 価または4 価ワクチンと9 価ワクチンの交互相種について、一定程度の免疫原性と安全性が示されたエビデンスが存在する。

- 諸外国においては、概ね、11歳から13歳頃の女兒に対し、主に9価ワクチンで2回の接種が推奨されている。

国名	NIPで使用可能なHPVワクチンの種類	推奨される接種方法(※)
米国 https://www.cdc.gov/hpv/hcp/schedules-recommendations.html	9価	11-12歳の男女に対して、6-12か月の間隔で2回接種
英国 https://www.nhs.uk/conditions/vaccinations/hpv-human-papillomavirus-vaccine/	4価、9価	12-13歳の男女に対して、6-24か月の間隔で2回接種
カナダ https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-9-human-papillomavirus-vaccine.html#a5	2価、4価、9価	2価：9-14歳の女兒に対して、2回(0, 6か月)または3回(0, 2, 6か月) 4価・9価：9-14歳の男女に対して、2回(0, 6か月)または3回(0, 2, 6か月)
オーストラリア https://www.health.gov.au/health-topics/immunisation/immunisation-services/human-papillomavirus-hpv-immunisation-service	9価	12-13歳(school program)の男女に対して、6-12か月の間隔で2回接種
ニュージーランド https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation-handbook-2020-sep20-v17b.pdf	9価	11-12歳(school program)の男女に対して、6か月の間隔で2回接種

(※) 主に推奨されている接種方法を記載。国によっては、年齢や免疫の状態によって、記載以外の対象者・接種方法もNIPに含めているケースもある。

(参考) 定期の予防接種における接種間隔の解釈について

<p>『三月以上の間隔をおいて一回筋肉内に注射する』の解釈</p>	<p>4月1日に接種した場合、7月1日の前日に3か月経過したと考えるので、3か月の間隔をおいた場合、7月1日から接種可能となります。 11月31日に接種した場合、2月28日に3か月経過したと考えるので、3か月の間隔をおいた場合、3月1日から接種可能となります。</p>
<p>「二月半以上の間隔をおいて」という表現における『●月半』の解釈</p>	<p>「●月半」と言った場合、当該月が何日で終わるのかによって以下のようになります。</p> <ul style="list-style-type: none">28日で終わる月：14日29日で終わる月：15日30日で終わる月：15日31日で終わる月：16日 <p>例えば令和5年4月1日に接種をした場合、2月半の間隔を置いた場合、2月の間隔を置いた日である6月1日に、15日を足して6月16日が、2月半の間隔を置いた日となります。(6月は30日で終わるため)</p>