

ヒトパピローマウイルス感染症予防接種（HPVワクチン）

# 9 価ワクチン定期接種化に伴う研修会

日時：令和5年3月23日（木）

午後2時00分～

## 研修会 次第

14 : 00 開会のあいさつ 健康医療部理事 鈴木 滋生 (医師)

14 : 05～ 「ヒトパピローマウイルス感染症予防接種 (HPVワクチン)  
9価ワクチン定期化に伴う研修会」

内 容	① 9価ワクチンの定期接種化について	健康増進課
	② 交接種について	なんぶ小児科アレルギー科 院長 南部 光彦 先生
	③ 副反応について	
	④ その他	健康増進課

15 : 00～ 質疑応答

# ① 9 価HPVワクチンの定期接種化について

## 令和5年4月1日以降 定期接種対象ワクチン

ワクチン名	製造販売元（輸入）
サーバリックス（2価）	グラクソ・スミスクライン株式会社
ガーダシル（4価）	M S D株式会社
シルガード9（9価）	M S D株式会社

- 9価HPVワクチンが定期接種対象ワクチンに追加されます。
- キャッチアップ接種対象者に9価HPVワクチンを接種することも可能。
- 2価及び4価を1～2回接種し未完了の場合は、残りの接種を9価HPVワクチンで接種することもできます（交互接種）。ただし、原則同一のワクチンで接種完了することとしています。

## 接種間隔の違いについて

### ● 標準的な接種間隔とは…

この間隔で受けることが望ましいとされる間隔。

標準的な接種間隔（4価）：1回目から2か月空けて2回目  
1回目から6か月空けて3回目

### ○ 予防接種実施規則に定められた接種間隔とは…

「予防接種法に基づいて行う予防接種の実施方法」として定められた間隔。  
この接種間隔に基づかない予防接種は、定期接種としてみなされない。

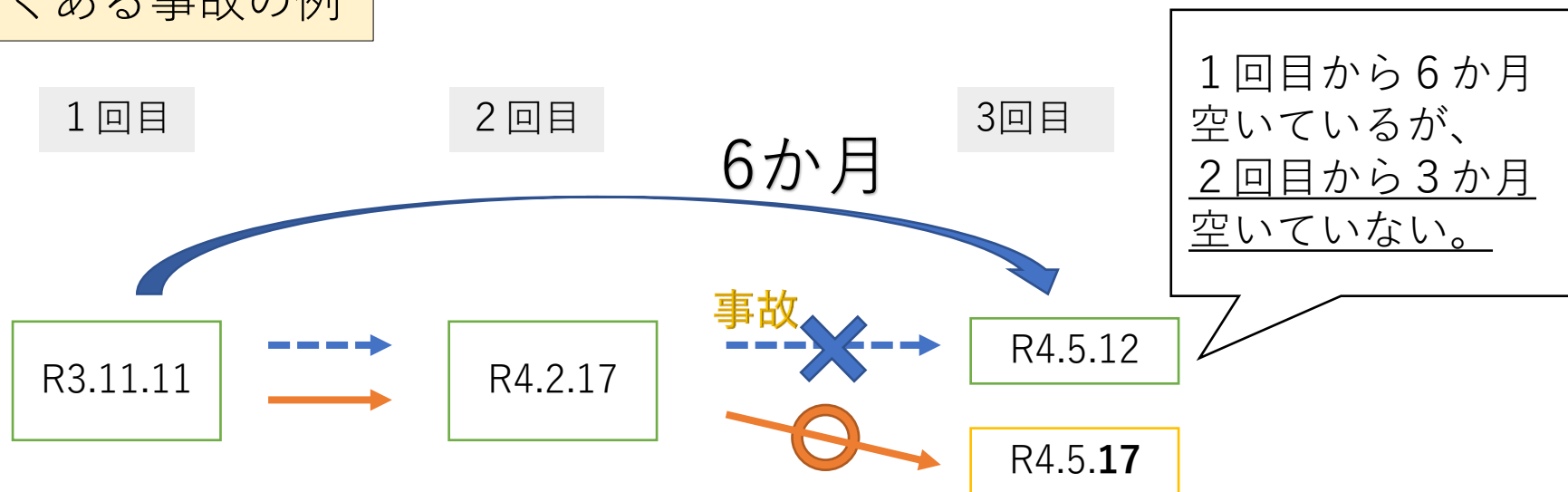
実施規則に定められた接種間隔（4価）：1回目から1か月以上空けて2回目  
2回目から3か月以上空けて3回目



標準的な接種間隔には、実施規則に定められているような、2回目から3回目の間隔についての表記がない

# 接種間隔の違いについて

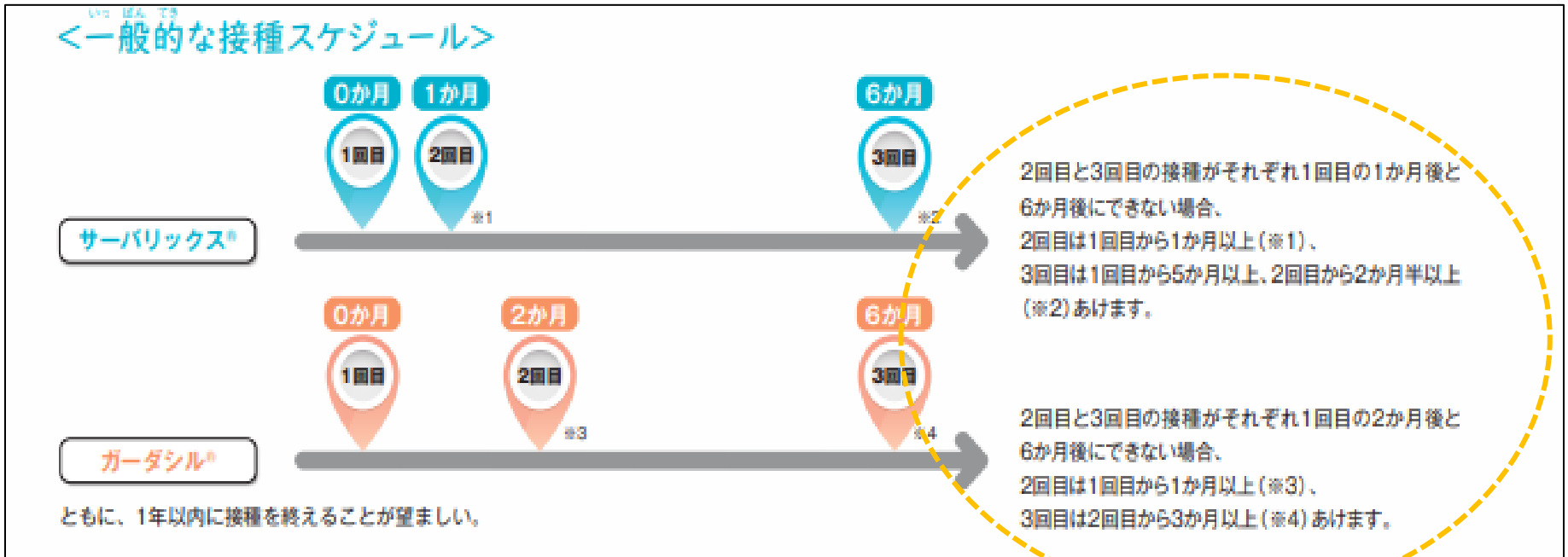
## よくある事故の例



標準的な接種間隔（4価）：1回目から2か月空けて2回目  
1回目から6か月空けて3回目

実施規則に定められた接種間隔（4価）：1回目から1か月以上空けて2回目  
2回目から3か月以上空けて3回目

（原因）標準的な接種間隔は、全て1回目を基準とした間隔で、2回目と3回目の間隔に関する記載がない。しかし、予防接種実施規則では、2回目と3回目の接種間隔が決められており、この間隔が守られていないと、定期として見なされない。



R4年度奈良市事務手順書

予防接種実施規則に定められた接種間隔を記載

ワクチンの種類	予防接種実施規則に定められた間隔※
サーバリックス (2価)	1回目から1月以上の間隔をおいて2回目を接種 1回目の接種から5月以上、かつ2回目の接種から2月半以上の間隔をおいて3回目接種
ガーダシル (4価)	1回目から1月以上の間隔をおいて2回目を接種 2回目の接種から3月以上の間隔をおいて3回目接種

## 接種間隔の違いについて

### ● 標準的な接種間隔とは…

この間隔で受けることが望ましいとされる間隔。

標準的な接種間隔（4価）：1回目から2か月空けて2回目  
1回目から6か月空けて3回目



標準的な接種間隔には、実施規則に定められているような、2回目から3回目の間隔についての表記がない

### ○ 予防接種実施規則に定められた接種間隔とは…

「予防接種法に基づいて行う予防接種の実施方法」として定められた間隔。  
この接種間隔に基づかない予防接種は、定期接種としてみなされない。

実施規則に定められた接種間隔（4価）：1回目から1か月以上空けて2回目  
2回目から3か月以上空けて3回目

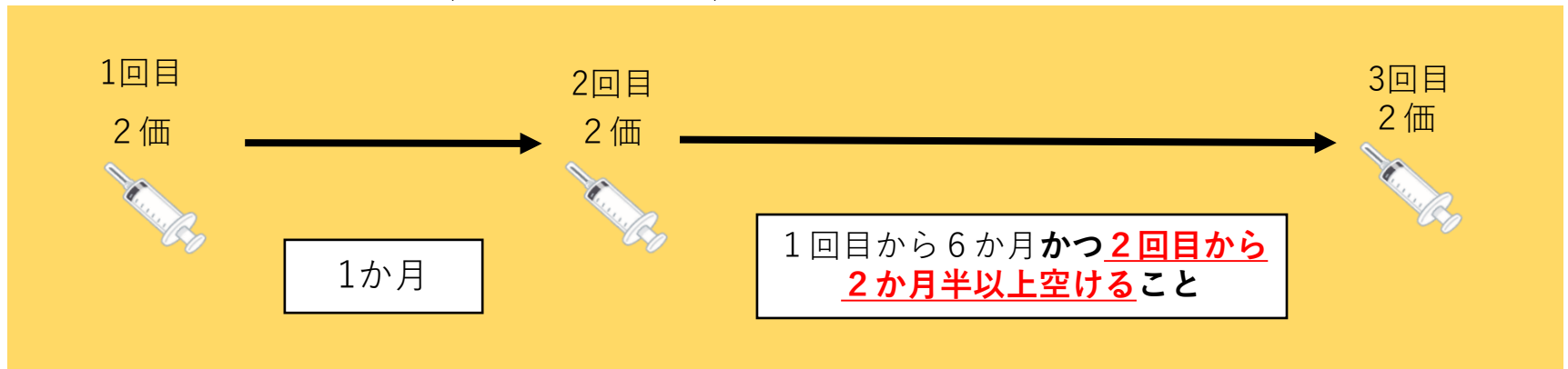
標準的な接種間隔に、2回目と3回目の接種間隔について但し書き付を加える形  
「奈良市独自の接種間隔の表示」



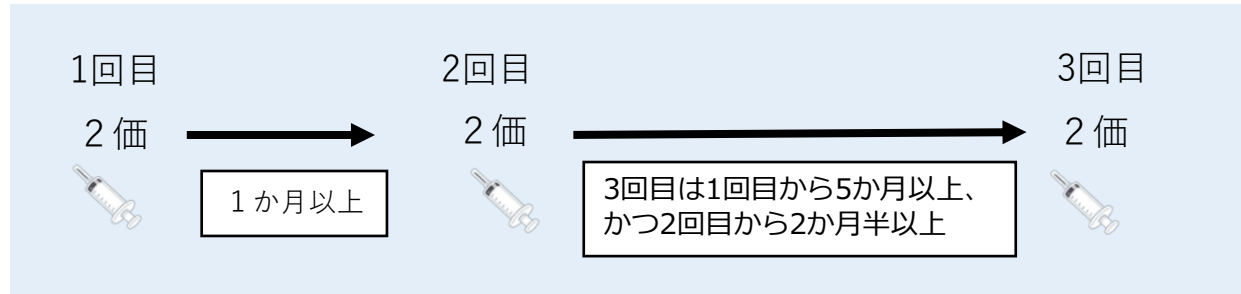
## 2価(サーバリックス)

## 3回全て2価で接種する場合

標準的な接種間隔 (但し書き付)



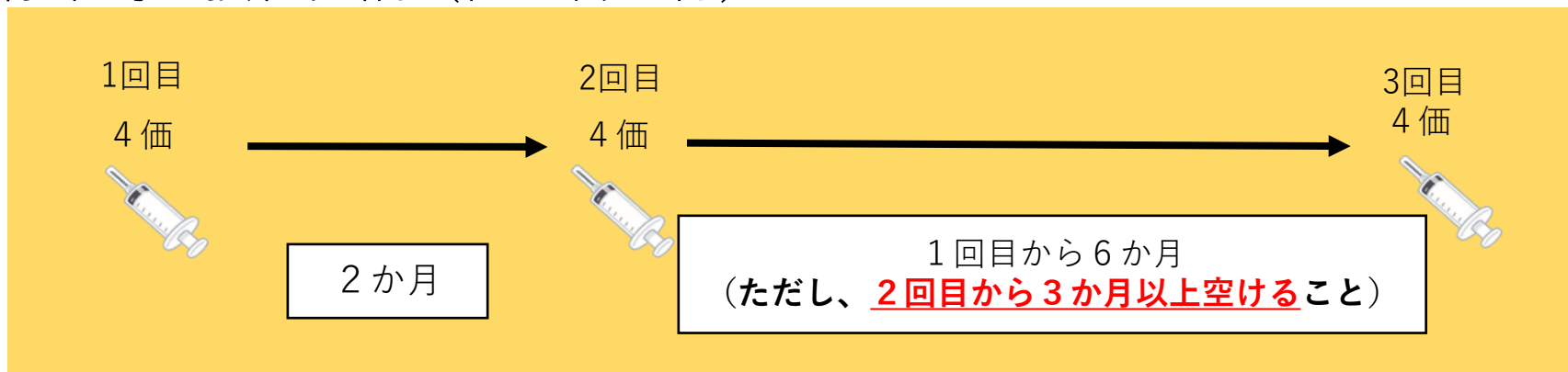
予防接種実施規則に定められた接種間隔 (= 最短の接種間隔)



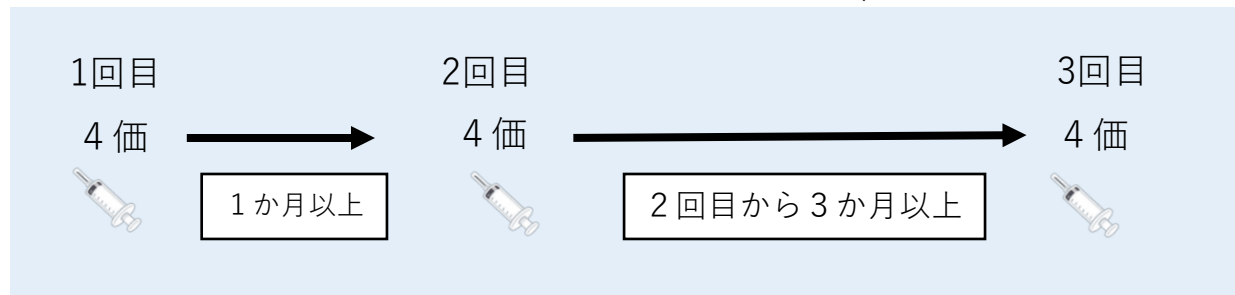
# 4価（ガーダシル）

## 3回全て4価で接種する場合

標準的な接種間隔（但し書き付）



予防接種実施規則に定められた接種間隔（=最短の接種間隔）



## 9 価ワクチンの接種回数について

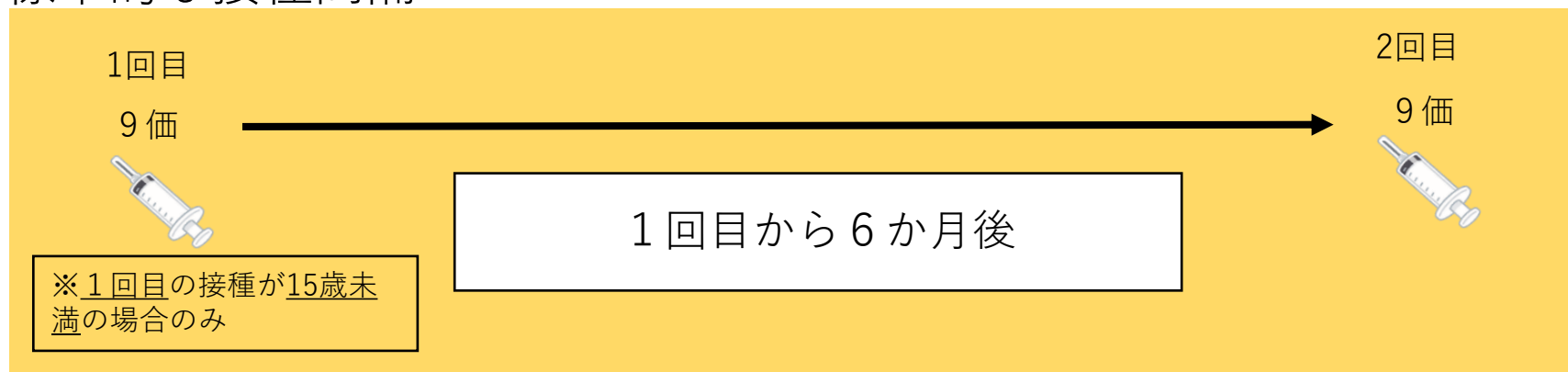
回数	条件
2 回	<ul style="list-style-type: none"><li>・ <u>1回目の接種が15歳未満</u> かつ</li><li>・ 2回目の接種が1回目から5か月以上空いている</li></ul>
3 回	上記以外の場合

# 9価（シルガード9） 2回接種

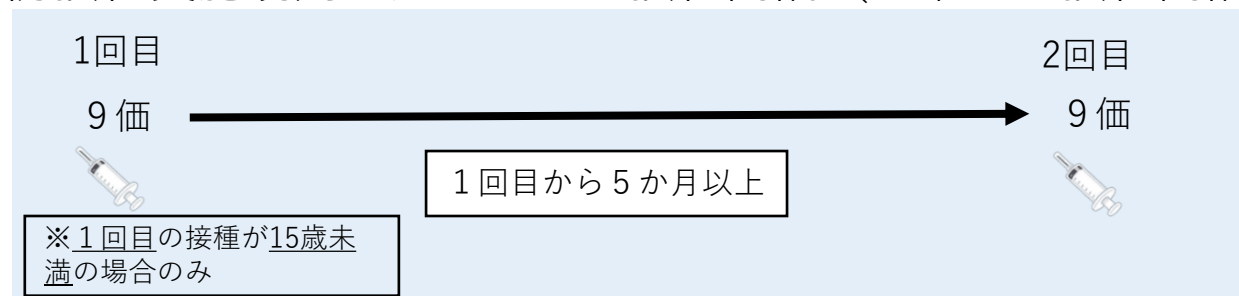
2回全て9価で接種する場合

※ 1回目の接種が15歳未満+2回目接種が1回目から5か月以上の場合のみ

標準的な接種間隔



予防接種実施規則に定められた接種間隔（=最短の接種間隔）

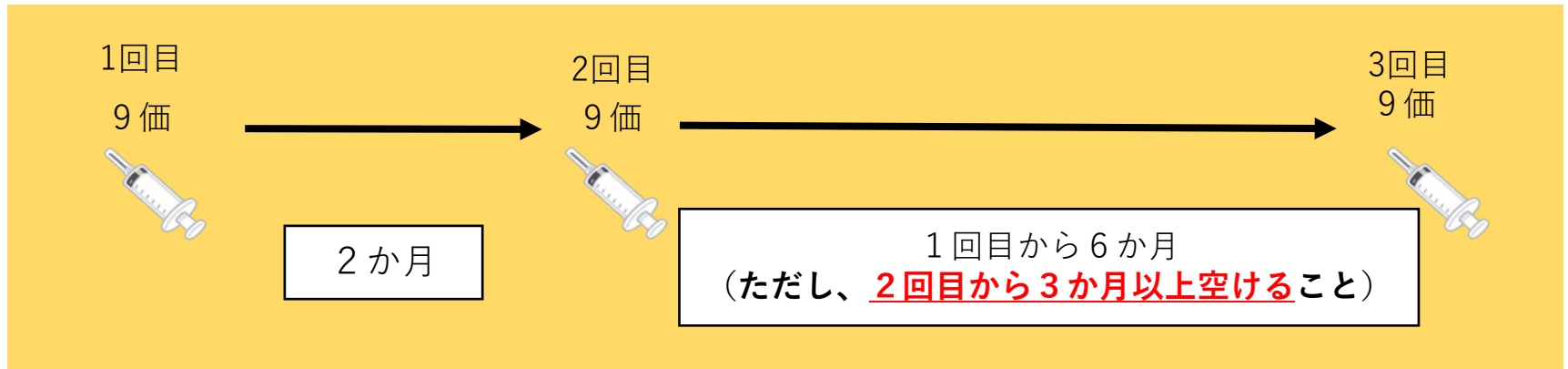


**注意**  
2回目を5か月未満で接種した場合は、**3回接種**で完了。

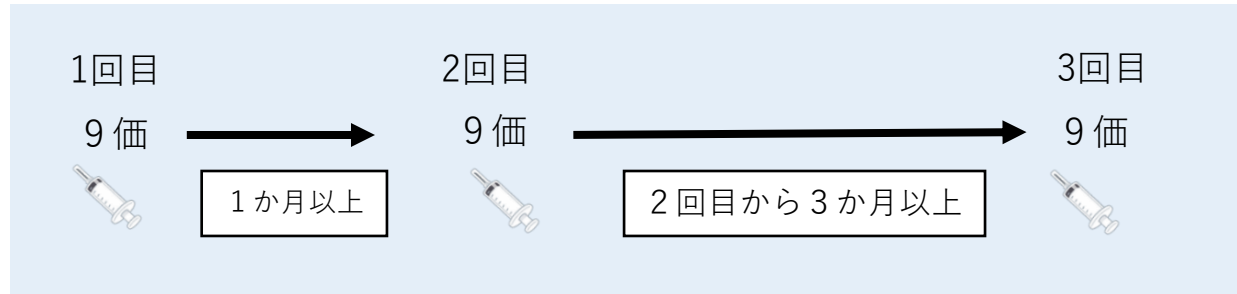
9価（シルガード9）  
3回接種

3回全て9価で接種する場合  
（2回接種対象者以外）

標準的な接種間隔（但し書き付）



予防接種実施規則に定められた接種間隔（＝最短の接種間隔）



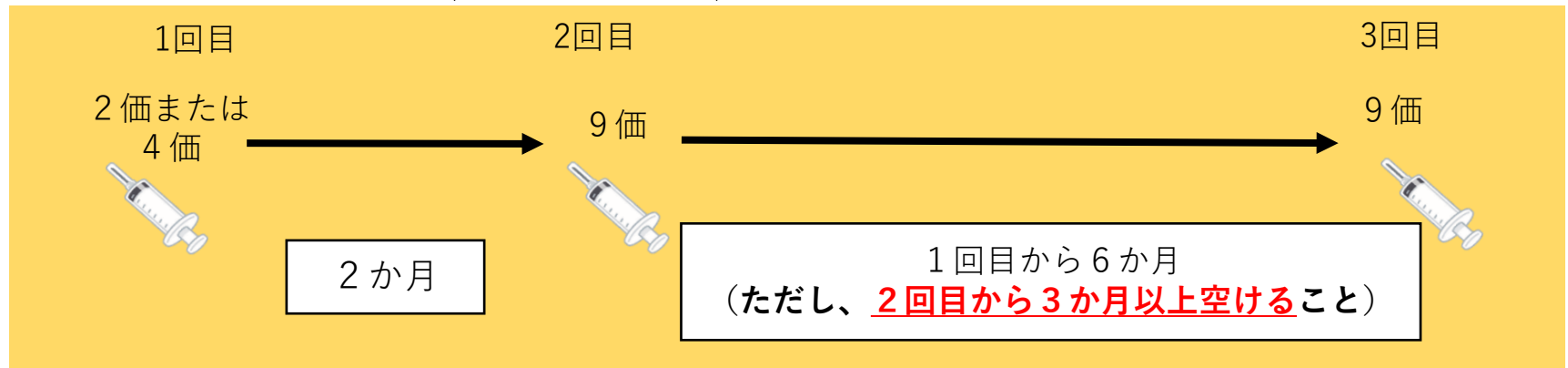
# 交互接種について

- 原則は同一ワクチンで接種すること
- 9 価の交互接種は医師の判断に基づき実施可能
- 交互接種は、計 3 回で接種完了
- 2 価と 4 価の交互接種は、過去の接種歴が不明な場合を除き、原則不可
- 交互接種は、① 2 価or 4 価－**9 価**－**9 価**  
② 2 価or 4 価－2 価or 4 価－**9 価**

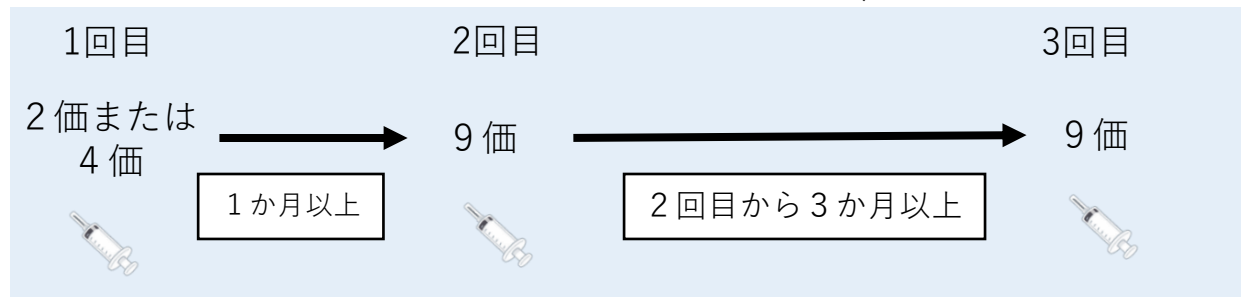
# 交互接種①

## 2・3回目を9価で接種(4価-9価-9価、2価-9価-9価)

標準的な接種間隔 (但し書き付)



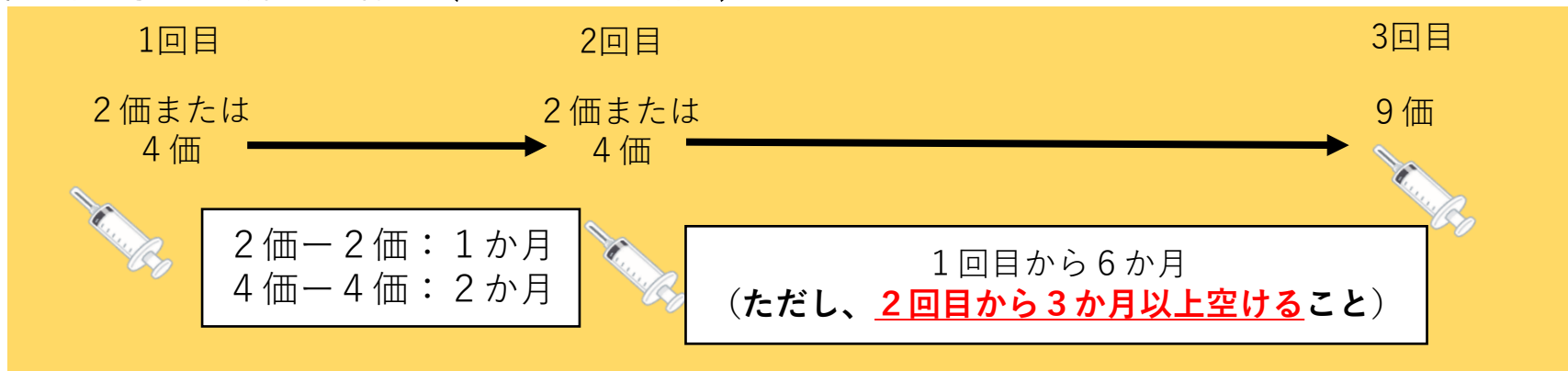
予防接種実施規則に定められた接種間隔 (= 最短の接種間隔)



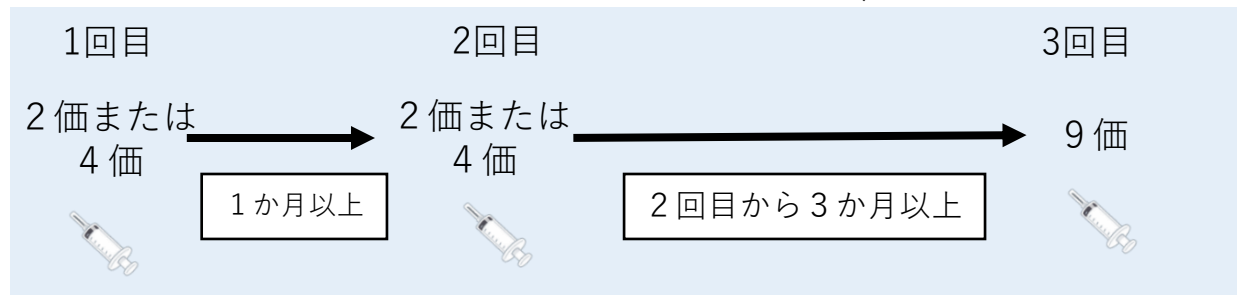
# 交互接種②

## 3回目を9価で接種（4価-4価-9価、 2価-2価-9価）

標準的な接種間隔（但し書き付）



予防接種実施規則に定められた接種間隔（=最短の接種間隔）





# 9価HPVワクチンの交相接種と副反応について

なんぶ小児科アレルギー科  
南部光彦

# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

# 9価HPVワクチン

(2023年3月作成)

HPV: Human Papillomavirus

# 9価HPVワクチンについて

---

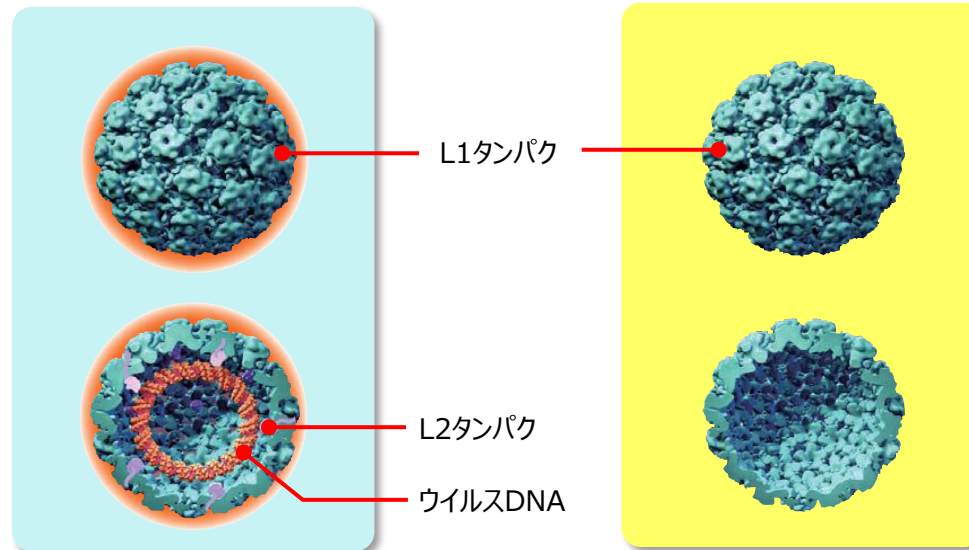
**承認年月：2020年7月**

**発売年月：2021年2月**

**用法及び用量の変更(2回接種の追加)：2023年3月**

**定期接種開始：2023年4月(予定)**

# HPV VLP (ウイルス様粒子)



## 感染性HPV

L1タンパクとL2タンパクで被殻を構成<sup>1)</sup>  
ウイルスDNAが内部に存在し増殖可能  
高リスク型は発がん性がある<sup>2)</sup>

## 非感染性HPV VLP

L1タンパクのみで被殻を作成<sup>3)</sup>  
ウイルスDNAは存在しない<sup>4)</sup>  
発がん性などの病原性は確認されていない

1) Frazer I. *Virus Res.* 2002; 89: 271-274.

2) Schiffman M et al. *Arch Pathol Lab Med.* 2003; 127: 930-934.

3) Kirnbauer R et al. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89: 12180-12184.

4) Roy P and Noad R. *Human Vaccines.* 2008; 4: 5-12.

# HPV VLP※に対する免疫反応



- VLPは免疫原性が非常に高い
- 接種部位でVLPと樹状細胞が作用し、VLPを取り込んだ樹状細胞がリンパ節に移動して一連の免疫反応が始まる<sup>1)-4)</sup>
- 4価HPVワクチンの接種スケジュール：0、2、6か月目の3回筋肉内接種
- 9価HPVワクチンの接種スケジュール：0、2、6か月目の3回筋肉内接種  
0、6～12か月目の2回筋肉内接種(9歳以上15歳未満の女性)

※：Virus Like Particle(ウイルス様粒子)

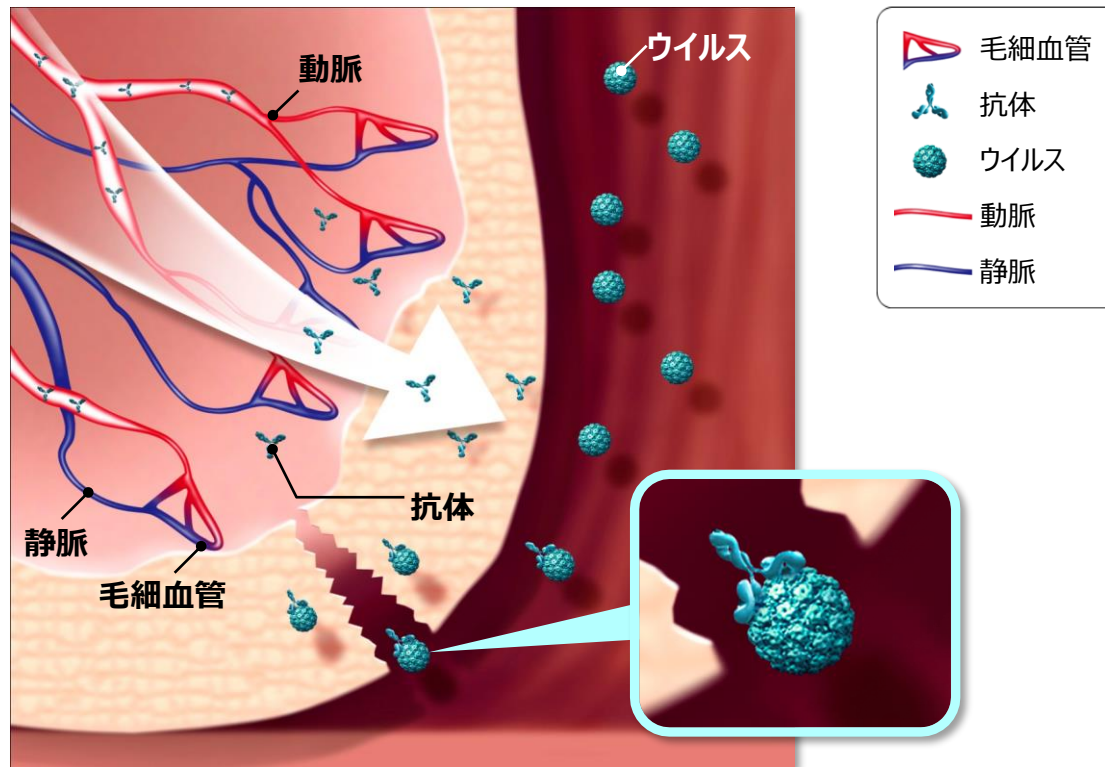
1)Fausch SC et al. *Cancer Res.* 2003; 63: 3478-82.

3)Beyer T et al. *Curr Drug Targets Infect Disord.* 2001; 1: 287-302.

2)Fausch SC et al. *Vaccine.* 2005; 23: 1720-9.

4)Roy P and Noad R. *Human Vaccines.* 2008; 4: 5-12.

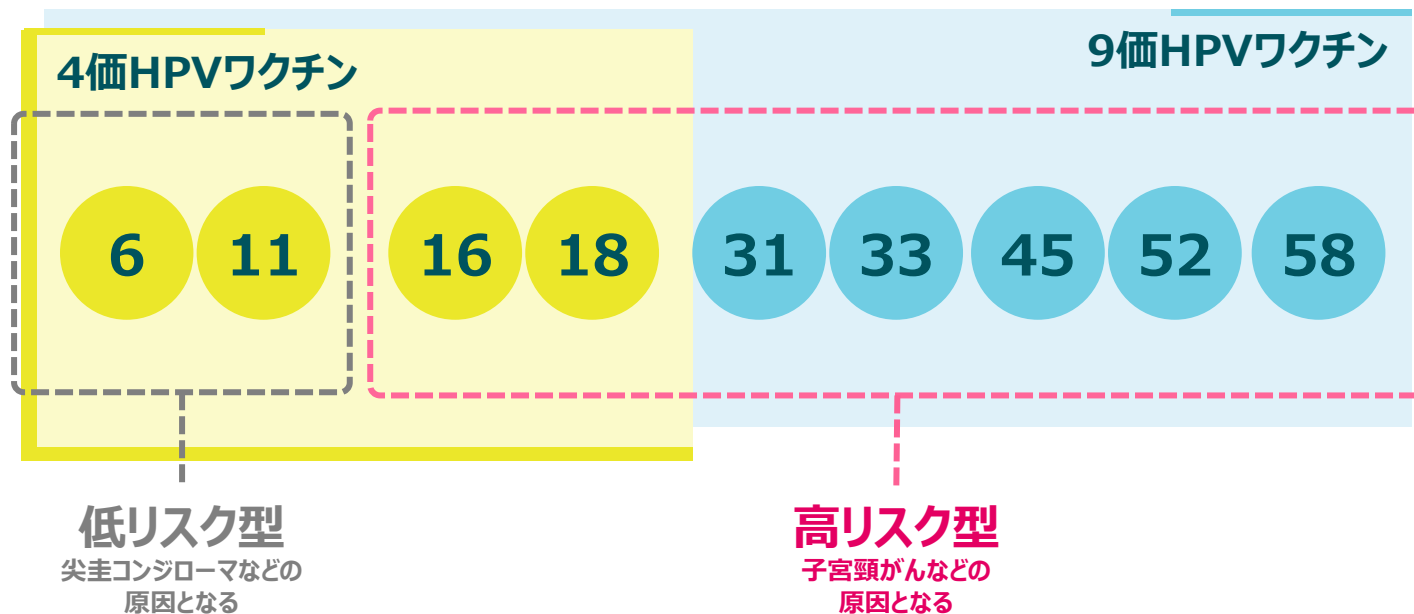
# 中和抗体が子宮頸部でHPV感染を防止(イメージ図)





# 9価HPVワクチンに含有するVLP※型

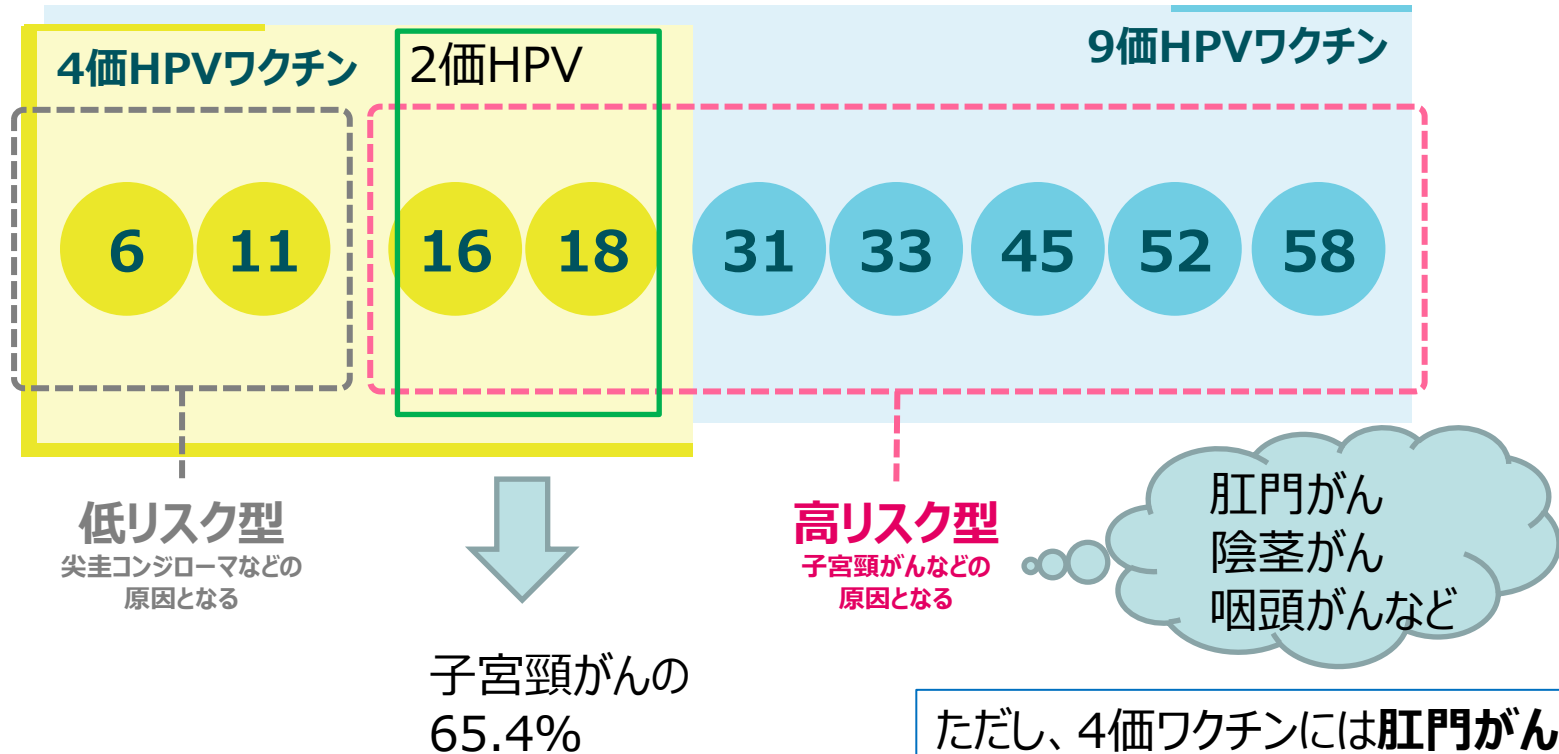
9価HPVワクチンは、4価HPVワクチンのHPV6/11/16/18型に加え、新たにHPV31/33/45/52/58型のVLPを含有する



※ : Virus Like Particle(ウイルス様粒子)

# 9価HPVワクチンに含有するVLP※型

9価HPVワクチンは、4価HPVワクチンのHPV6/11/16/18型に加え、新たにHPV31/33/45/52/58型のVLPを含有する



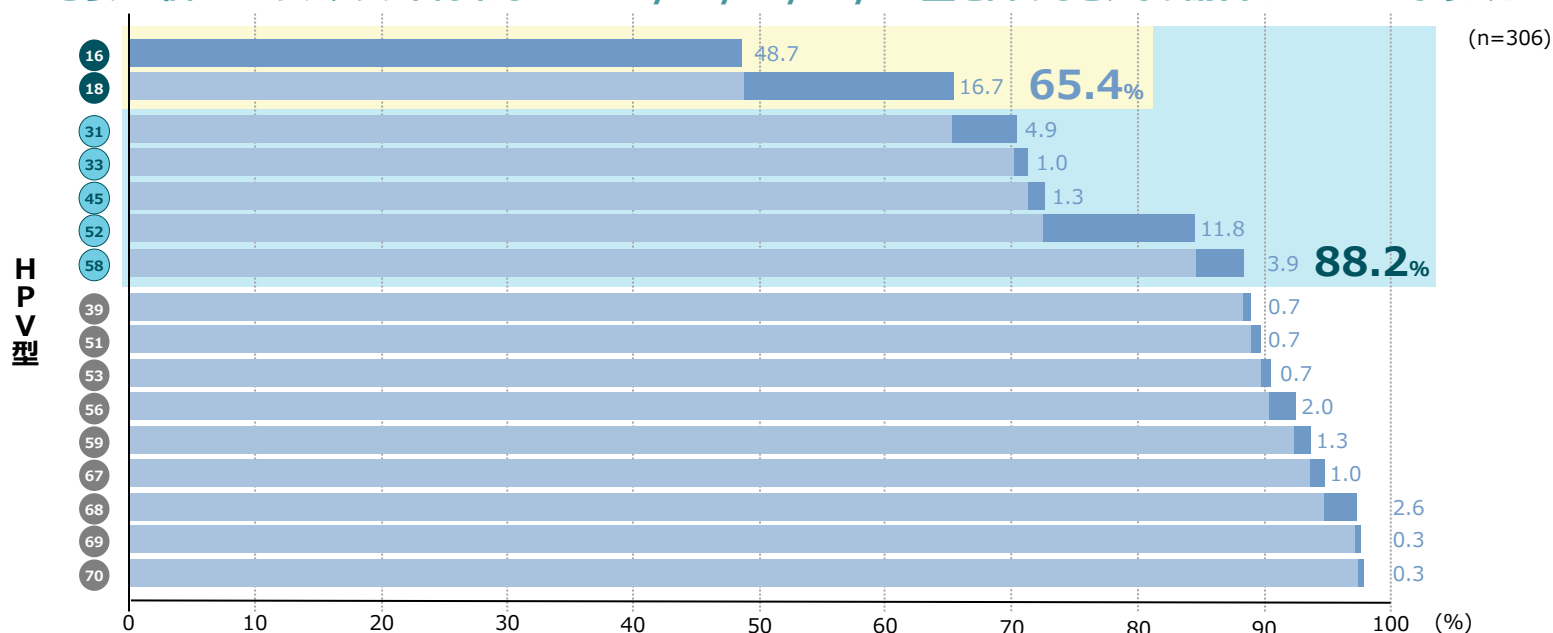
ただし、4価ワクチンには**肛門がん**にも  
効能・効果があるが、9価には無し  
また、9価は9歳以上の**女性のみ**適応

MSD作成のスライドを演者が改変

# 日本における浸潤性子宮頸がんのHPV型分布

国内データ

日本では、浸潤性子宮頸がん患者の90.8%がいずれかのHPVに感染しており、そのうちHPV単感染患者の65.4%で4価HPVワクチンおよび9価HPVワクチンに含まれる高リスク型のHPV16/18型が検出された。さらに9価HPVワクチンに含まれるHPV31/33/45/52/58型を含めると、その割合は88.2%であった。



【対象】日本人女性で組織学的に浸潤性子宮頸がんと診断された症例のうち単感染として検出された306例  
 【方法】多施設より提供された1990～2017年の検体から、PCRでHPV遺伝子の検出および型判定を行った。

Sakamoto J et al. *Papillomavirus Res.* 2018; 6: 46-51. より作図

# HPVワクチンの種類と概要

	9価HPVワクチン	4価HPVワクチン	2価HPVワクチン
HPV VLP タイプ	6、11、16、18、31、33、45、52、58型	6、11、16、18型	16、18型
抗原発現系	酵母	酵母	イラクサギンウワバ細胞
アジュバント	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩	3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA(MPL)、 水酸化アルミニウム
用法及び 用量	9歳以上の女性に、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ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。 9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。	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ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。	10歳以上の女性に、通常、1回0.5mLを0、1、6ヵ月後に3回、上腕の三角筋部に筋肉内接種する。
接種対象者	9歳以上の女性	9歳以上の者	10歳以上の女性
効果又は 効果	ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58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並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3 ・尖圭コンジローマ	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並びに膣上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3 ・肛門癌(扁平上皮癌)及びその前駆病変(肛門上皮内腫瘍(AIN)1、2及び3) ・尖圭コンジローマ	ヒトパピローマウイルス(HPV)16型及び18型感染に起因する子宮頸癌(扁平上皮癌、腺癌)及びその前駆病変(子宮頸部上皮内腫瘍(CIN)2及び3)の予防
電子添文	2023年3月改訂(第1版、用法変更)	2023年3月改訂(第3版)	2022年2月改訂(第14版)

# 9価HPVワクチンの概要

HPV VLP タイプ	6、11、16、18、31、33、45、52、58型
抗原発現系	酵母
アジュバント	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
用法及び用量	9歳以上の女性に、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か月後、3回目は6か月後に同様の用法で接種する。 9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12か月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。
接種対象者	9歳以上の女性
効能又は効果	ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58型の感染に起因する以下の疾患の予防 <ul style="list-style-type: none"><li>子宮頸癌(扁平上皮癌及び腺癌)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))</li><li>外陰上皮内腫瘍(VIN)1、2及び3並びに腔上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3</li><li>尖圭コンジローマ</li></ul>

# 9価HPVワクチンの概要

HPV VLP タイプ	6、11、16、18、31、33、45、52、58型
抗原発現系	酵母
アジュバント	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩
用法及び用量	9歳以上の女性に、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か月後、3回目は6か月後に同様の用法で接種する。 9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12か月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。
接種対象者	9歳以上の女性
効能又は効果	ヒトパピローマウイルス6、11、16、18、31、33、45、52及び58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並びに腔上皮内腫瘍(VaIN)1、2及び3 ・ 尖圭コンジローマ

### 3.2 組成

#### 2. 組成

本剤は、0.5mL 中に下記の成分・分量を含有する

成分		9価	4価
		分量	分量
有効成分	ヒトパピローマウイルス6型 L1 たん白質ウイルス様粒子	30 $\mu$ g	20 $\mu$ g
	ヒトパピローマウイルス11型 L1 たん白質ウイルス様粒子	40 $\mu$ g	40 $\mu$ g
	ヒトパピローマウイルス16型 L1 たん白質ウイルス様粒子	60 $\mu$ g	40 $\mu$ g
	ヒトパピローマウイルス18型 L1 たん白質ウイルス様粒子	40 $\mu$ g	20 $\mu$ g
	ヒトパピローマウイルス31型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 $\mu$ g	
	ヒトパピローマウイルス33型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 $\mu$ g	
	ヒトパピローマウイルス45型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 $\mu$ g	
	ヒトパピローマウイルス52型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 $\mu$ g	
	ヒトパピローマウイルス58型 L1 たん白質ウイルス様粒子	20 $\mu$ g	
添加物	アルミニウムヒドロキシホスフェイト硫酸塩 (アルミニウムとして)	500 $\mu$ g	225 $\mu$ g
	塩化ナトリウム (安定剤)	9.56mg	9.56mg
	L-ヒスチジン塩酸塩水和物 (緩衝剤)	1.05mg	1.05mg
	ポリソルベート80 (安定剤)	50 $\mu$ g	50 $\mu$ g
	ホウ砂 (緩衝剤)	35 $\mu$ g	35 $\mu$ g

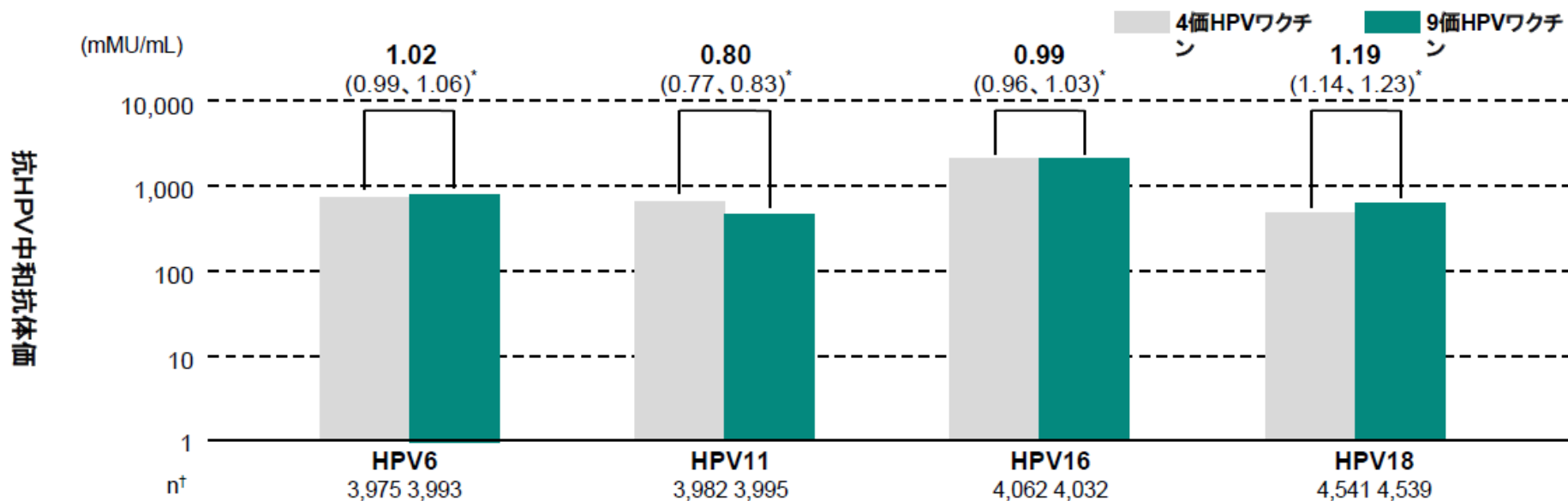
# HPVワクチンの種類と概要

## 有効性: 主要評価項目[免疫原性](検証項目)

<後期第Ⅱ相/第Ⅲ相無作為化4価HPVワクチン対照二重盲検試験(国際共同試験/検証的)>

4価HPVワクチン含有HPV型(HPV6/11/16/18型)の抗体価に対し、9価HPVワクチンの非劣性が検証された

4価HPVワクチン含有HPV型(HPV6/11/16/18型)の抗体価に対する9価HPVワクチンの非劣性の検証



\*: ( )内の数値は95%信頼区間を表す †: 解析対象被験者数

【試験デザイン】 無作為化4価HPVワクチン対照二重盲検試験

【対象】 16~26歳の女性14,204例(日本人女性254例を含む)

【方法】 9価HPVワクチンまたは4価HPVワクチンを0、2、6か月の3回接種し、最長54ヵ月まで追跡し、有効性、免疫原性および安全性について検討した。HPV6/11/16/18型については、9価HPVワクチンの接種を受けた被験者における抗体価の幾何平均(GMT)が4価HPVワクチンに対して非劣性<sup>※</sup>であることを示すことにより、4価HPVワクチンの有効性データを9価HPVワクチンに外挿した。

※: [非劣性の定義] 各HPV型におけるGMTの群間比の95%信頼区間の下限が0.67より大きい(1.5倍以上減少しない)



# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

## 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>

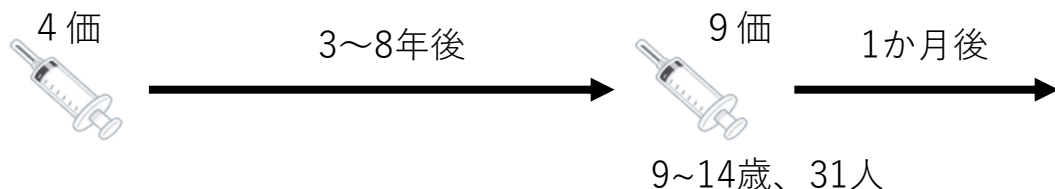
- HPVワクチンの交互相種については、現状入手可能なエビデンスによれば、2価または4価ワクチンと9価ワクチンの交互相種について、同一のワクチンを使用した場合と比較して一定程度の免疫原性と安全性が示されたエビデンスが存在する。

### <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。

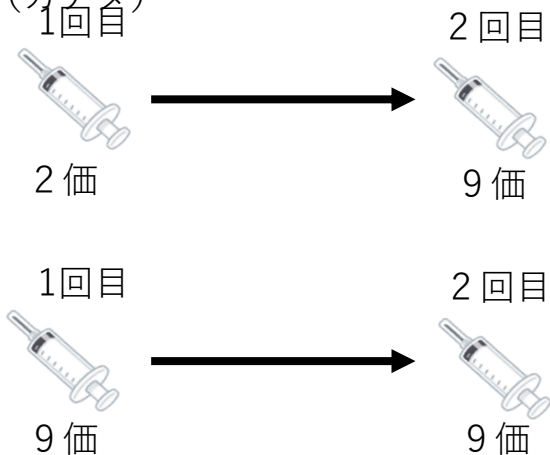
# 9価HPVワクチンの交互相種についてのエビデンスのまとめ

- 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）



- 31/33/45/52/58型に対する抗体価は全員陽性。
- 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

- 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）



- 9~10歳の全被験者において、2回目接種1か月後に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（幾何平均抗体価）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。

令和4年11月8日第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資料1より

	交互相種に関する取扱い
米国 (CDC)	以前に接種したワクチンの種類に関わらず、現在使用可能なワクチンで接種を完了させるべき。
英国 (NHS)	4価ワクチンで始めた場合にも、 <u>9価ワクチンで残りを代用することが可能。</u>
カナダ (Government of Canada)	過去に接種したのと同じ種類が望ましいが、以前に接種した種類のワクチンが入手できない場合や不明な場合には国内で承認されている他の種類でも可能。
オーストラリア (Department of Health)	2価ワクチン又は4価ワクチンで接種を開始した人は、 <u>9価ワクチンで接種を完了することが可能。</u>
ニュージーランド (Ministry of Health)	過去に接種したもの（4価ワクチン）と同じ種類が望ましいが、4価ワクチンの在庫が無い場合には <u>残りを9価ワクチンで代用が可能。</u>

# 交互接種

## ○ HPV ワクチンの互換性について

3つのHPV ワクチンの互換性について、安全性、免疫原性、有効性に関して限られたデータしかない。これらのワクチンは、それぞれ異なった特性をもち、内容と適応も異なり、1種以上のワクチンが使用できる状況下においては、すべて同じワクチンで接種するようあらゆる努力がなされるべきである。しかしながら1回目の接種の種類が不明もしくは入手不能である場合、他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。

WHO HPVワクチンに関するポジションペーパー（2017年）より

令和4年11月8日第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資料1より

<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>

○第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 議事録  
「原則は同じワクチン。ただ、希望があれば、接種はすることができる。ただ、接種するに当たっては、こうした安全性とか有効性についてのエビデンスが限られているという情報も含めて、現場で被接種者に情報がいく、これが一番重要」

○第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 結論  
「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、2価または4価HPVワクチンを用いて既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。」

**適切な情報提供に基づき、被接種者と医師がよく相談した上で  
9価HPVワクチンの交互相種を行う必要がある。**

# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

# 9価HPVワクチン臨床試験成績

---



# 試験概要①

<後期第Ⅱ相/第Ⅲ相無作為化4価HPVワクチン対照二重盲検試験(国際共同試験/検証的)>

海外データ

001試験

国際共同後期第Ⅱ相/第Ⅲ相無作為化4価HPVワクチン対照二重盲検試験	
目的	9価HPVワクチン群の免疫原性の非劣性※1および有効性※2、安全性を4価HPVワクチン群と比較して検討する
対象	16～26歳の女性14,204例(日本人女性254例を含む)
試験デザイン	無作為化、国際共同、二重盲検、4価HPVワクチン対照、用量反応、安全性/忍容性、免疫原性、有効性評価試験
方法	9価HPVワクチンまたは4価HPVワクチンを0、2、6か月の3回接種し、最長54か月まで観察した
評価項目	<p>主要評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●免疫原性(検証項目)：3回目接種後4週時のHPV6/11/16/18型に対する抗体価の幾何平均(GMT)</li> <li>●有効性(検証項目)：HPV31/33/45/52/58型に関連したCIN2/3、AIS、浸潤性子宮頸がん、VIN2/3、VaIN2/3、外陰がんまたは膣がんの複合発生率</li> <li>●安全性：有害事象</li> </ul> <p>副次評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連した6か月以上の持続感染の複合発生率</li> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連した子宮頸部、外陰および膣の疾患の複合発生率</li> <li>●Papテスト異常の発生率 [ASC-US(高リスク型HPVに対して陽性)以上]</li> </ul> <p>探索的評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連した12か月以上の持続感染の複合発生率</li> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連したPapテスト異常の発生率</li> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連した子宮頸部生検および子宮頸部根治治療の実施率</li> <li>●血清抗体陽性/PCR陰性被験者※3における9価HPVワクチンの予防効果</li> </ul> <p>その他の評価項目：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>●HPV31/33/45/52/58型に関連したCIN1、CIN2/3またはAIS、VIN1/2/3、VaIN1/2/3、尖圭コンジローマの発生例数、HPV6/11/16/18型に関連した生殖器疾患または持続感染の複合発生率、HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型のGMT</li> <li>●主な有害事象の平均持続時間 など</li> </ul>

※1：[非劣性の定義]各HPV型におけるGMTの群間比の95%信頼区間の下限が0.67より大きい(1.5倍以上減少しない)

※2：有効性の主要解析は、主要評価項目であるイベントが30例以上に到達した時点で実施された

※3：HPV感染歴はあるものの、ワクチン接種開始時はHPV DNA陰性を示す女性

CIN：cervical intraepithelial neoplasia(子宮頸部上皮内腫瘍) AIS：adenocarcinoma in situ(上皮内腺がん) VIN：vulvar intraepithelial neoplasia(外陰上皮内腫瘍)

VaIN：vaginal intraepithelial neoplasia(膣上皮内腫瘍) ASC-US：atypical squamous cells of undetermined significance(意義不明な異型扁平上皮細胞)

# 試験概要

## <国内第Ⅲ相非盲検試験>

国内データ

008試験

	国内第Ⅲ相臨床試験
目的	9価HPVワクチンの安全性、忍容性および免疫原性を検討する
対象	9～15歳の日本人女性100例
試験デザイン	多施設共同、非対照、非盲検試験、用量反応、安全性/忍容性、免疫原性、有効性評価試験
方法	9価HPVワクチンを0、2、6か月の3回、筋肉内接種し、最長30か月まで観察した
評価項目	主要評価項目：3回接種後1か月時点(7か月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体陽転率 副次評価項目： <ul style="list-style-type: none"><li>● 3回接種後1か月時点(7か月)の9～15歳の日本人女性に対する各HPV型(HPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型)の血清抗体価の幾何平均(GMT)と16～26歳の日本人女性(001試験に組み入れられた日本人部分集団)のGMTとの比較</li><li>● 3回接種後1か月時点(7か月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対するGMT</li><li>● 12か月、24か月および30か月のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対するGMTおよび抗体陽性率</li></ul> その他の評価項目：安全性
解析計画	9価HPVワクチンを3回接種後1か月の時点(7か月)のHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する抗体陽転率を推定した。成功基準は、9価すべてのHPV型に対する抗体陽転率の点推定値が90%を超えることとした。有効性の主たる解析はPer-Protocol Immunogenicity(PPI)集団とした。PPI解析対象集団は、免疫原性の評価に影響を与えるような治験実施計画書からの逸脱がなく、該当するHPV型に対して1日目に血清抗体反応陰性であり、3回の接種を適切な時点範囲内で受け、3回接種後に適切な血清抗体が適切な時点範囲内に得られた被験者から構成された。また、血清抗体陽転を血清抗体反応陰性から血清抗体反応陽性に血清状態が変化することと定義した。血清抗体反応陽性はHPV6/11/16/18/31/33/45/52/58型に対する各血清抗体価が、それぞれ30、16、20、24、10、8、8、8および8mMU/mL以上であることと定義した。さらに、16歳以上の被験者では該当するHPV型に対して1日目から7か月目までPCR陰性である被験者とした。9価HPVワクチンを1回以上接種し、追跡データが得られた全被験者を解析対象として安全性を検討した。ワクチン日誌にて報告された各治験薬接種後1～5日目までの注射部位の有害事象および副反応、各治験薬接種後1～5日目までの体温、各治験薬接種後1～15日目までの注射部位以外の有害事象および副反応について、発現率を算出して要約した。

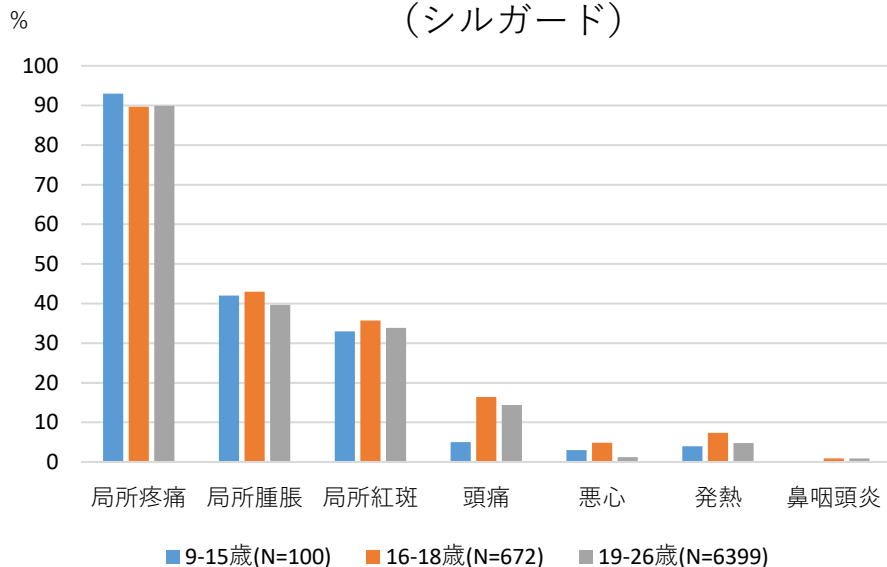
SIL23SS0029

内資料)

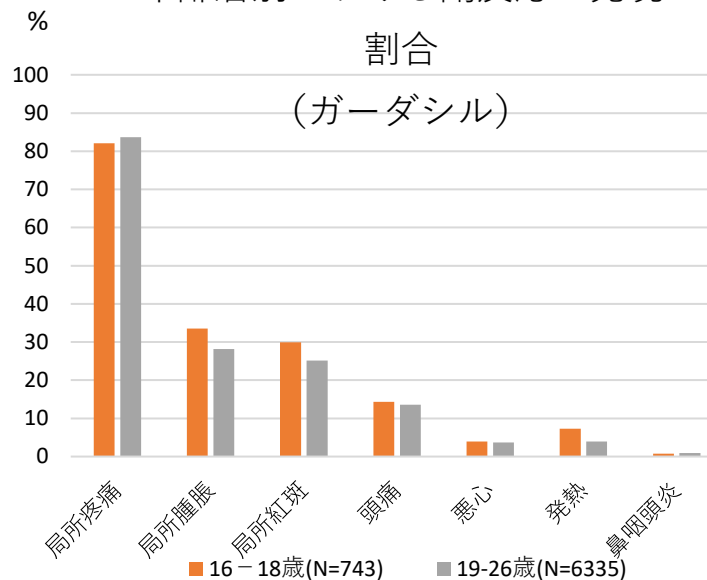
# 副反応

## ②年齢層別における副反応の発現割合（ガーダシルとの比較試験）

年齢層別における副反応の発現割合  
(シルガード)



年齢層別における副反応の発現割合  
(ガーダシル)



- ・ 16-18,19-26歳については、PMDAの審査報告書2、ガーダシルを対照としたシルガードの国際共同治験データ(001試験)から抜粋
- ・ 9-15歳については、シルガード3回接種の国内女子のみを対象とした第III相治験データ(008試験)から抜粋

シルガード9はガーダシル  
に比べてアジュバント量  
が多いため？

# シルガード®9水性懸濁筋注シリンジ 全例登録による強化安全監視活動 中間報告書 (データカットオフ日：2022年9月30日)

## 3.1 被接種者登録状況

表1 被接種者登録状況

総出荷本数 A (本)	全被接種者数			登録接種回数 B (回)	総出荷本数に対する 接種登録率 B/A (%)
118,635	17歳未満	4,612	合計41,566	94,178	79.4
	17歳以上	35,591			
	不明	1,363			

(2022年9月30日時点のデータにて集計)

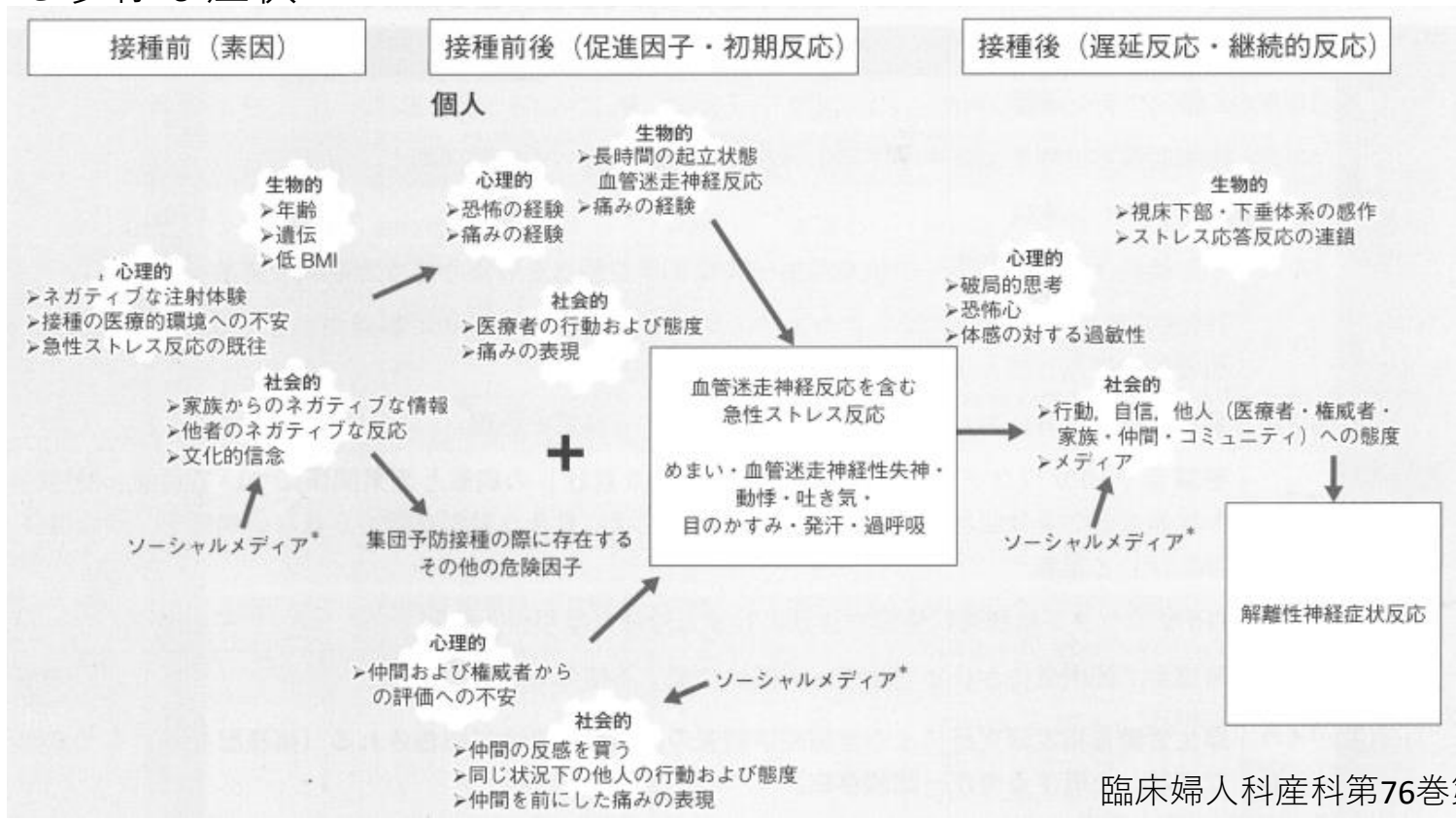
表2 企業が定義した「多様な症状」の選択条件に合致した副作用一覧

SOC	PT	重篤	非重篤	合計
神経系障害	注意力障害	0	1	1
	浮動性めまい	0	1	1
	感覚鈍麻	0	7	7
	異痛症	0	1	1
胃腸障害	上腹部痛	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	0	1	1
	筋肉痛	0	1	1
	四肢痛	0	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	疲労	0	1	1
	注射部位疼痛	0	1	1
	倦怠感	0	3	3
	発熱	0	1	1
	ワクチン接種部位疼痛	2	12	14
計		2	34	36

(2022年9月30日時点のデータにて集計)

# ISRR（予防接種ストレス関連反応）とは

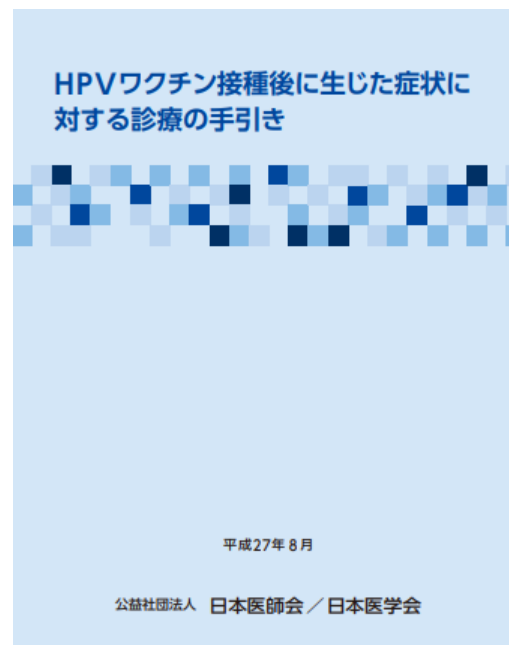
- ワクチン接種前後の不安、恐れをきっかけに生じ、ストレス反応として観察される多様な症状



## 予防接種ストレス関連反応 (ISRR)



## HPVワクチン接種後に生じた 症状に対する診療の手引き



# HPVワクチン接種後に生じた症状に対する診療の手引き

## 1 基本的な診療姿勢について

- ワクチン接種直後から、あるいは遅れて接種部位や接種部位と異なる部位の持続的な痛み、倦怠感、運動障害、記憶など認知機能の異常、その他の体調の変化等を訴える患者が受診した場合は、HPVワクチン接種との関連を疑って症状を訴える患者がいることを念頭に置いて診療する。
- 診療に際しては、患者が落ち着いて診療を受けられるよう、また診療方針の説明が首尾一貫するように取り計らいつつ、自分が主治医として中心的に診療するか、あるいはHPVワクチン接種後に多様な症状を呈している患者に対して整備されている医療体制における協力医療機関、専門医療機関の医師等に紹介するかどうか検討する。
- 診療上、患者の行き場が無くなる状況とならないように、主治医が決まるまでは自分が責任を持って対応する。

奈良県下協力医療機関：

奈良県立医科大学附属病院（産婦人科）



# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

# 9価HPVワクチン(シルガード®9) 用法及び用量の変更(2回接種の追加)

# 9価HPVワクチンと4価HPVワクチンの接種回数と接種間隔

9価HPVワクチンは、9歳以上15歳未満の女性において2回接種が可能となった

	年齢	9価HPVワクチン		4価HPVワクチン	
		接種回数	接種間隔	接種回数	接種間隔
女性	9歳以上15歳未満	3回	初回、2、6ヵ月	3回	初回、2、6ヵ月
		<u>2回</u>	<u>初回、6～12ヵ月</u>		
	15歳以上	3回	初回、2、6ヵ月	3回	初回、2、6ヵ月
男性	9歳以上	適応外		3回	初回、2、6ヵ月

定期接種は小学校6年生～高校1年生相当の女子

# 9価HPVワクチンの接種スケジュール(海外の状況)

- 欧州では2016年2月に、米国では2016年10月に、9～14歳の男性<sup>注</sup>および女性における2回接種の用法の追加が承認された
- 現在、80以上の国と地域で9～14歳に対して9価HPVワクチンの2回接種が3回接種の代替用法として承認され、使用されている<sup>1)</sup>

注：適応外(男性への接種)

## 6. 用法及び用量

9歳以上の女性に、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ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。  
9歳以上15歳未満の女性は、初回接種から6～12ヵ月の間隔を置いた合計2回の接種とすることができる。

# 9価HPVワクチン(シルガード<sup>®</sup>9)の適正接種

# 接種のための事前準備

## 筋注用の注射針を準備してください

- シルガード®9の接種は23～25Gの注射針が推奨されます。
- 被接種者の年齢や体格を考慮し、筋肉内に達する、適した長さの注射針を選んでください。なお、接種部位は年齢に関わらず、通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は大腿前外側部への接種を考慮してください。

### 接種部位と注射針の長さ

	上腕の三角筋部	大腿四頭筋
9～10歳	5/8～1インチ(16～25mm)	1～1.25インチ(25～32mm)
11～18歳	5/8～1インチ(16～25mm)	1～1.5インチ(25～38mm)
19歳以上	上腕の三角筋部	
60kg未満	1インチ(25mm)*1	
60～69kg	1インチ(25mm)	
70～118kg(男性) 70～90kg(女性)	1～1.5インチ(25～38mm) ※90kg超の女性または118kg超の男性は1.5インチ(38mm)	

\*1：専門家によっては、体重60kg未満の場合、16mmを勧める場合もある。

注)シルガード®9は9歳以上の女性が接種対象であり、男性への接種は認められていません。なお、ガーダシル®は9歳以上の男女への接種が認められています。

# 接種時のポイント

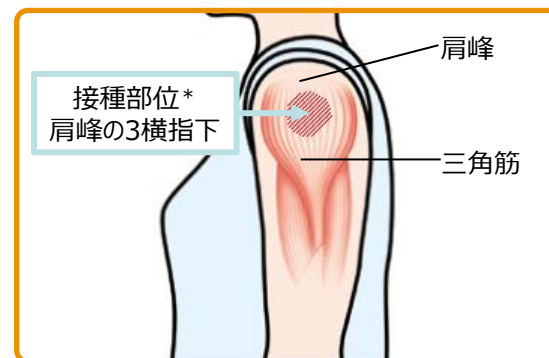
## 接種部位

- 通常、上腕の三角筋部とし、当該部位への接種が困難な場合は、大腿前外側部への接種を考慮してください。臀部には接種しないでください。

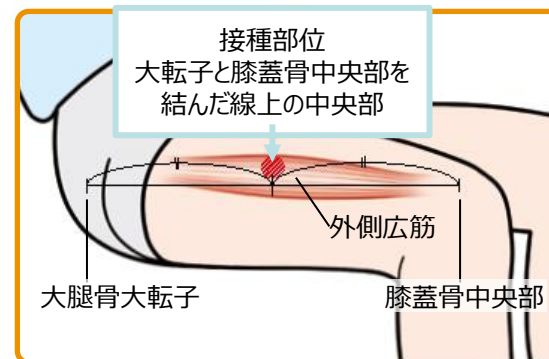
※開発時の臨床試験では上腕部(三角筋)への接種を推奨しており、上腕への接種が困難であった場合に大腿への接種を可としていた。  
ただし、シルガード<sup>®</sup>9は日本人症例に対してすべて上腕部へ接種されていた。

- シルガード<sup>®</sup>9は筋肉内注射です。皮下または静脈内へは接種しないでください。
- 神経走行部位を避けてください。
- 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射してください。

接種部位、用法及び用量、接種方法の詳細は電子添文をご参照ください。



\* : 接種部位としては、前後の腋窩ひだの上縁を結ぶ線(上腕と体幹が分かれる高さ)と肩峰中央からの垂線の交点も推奨されています。

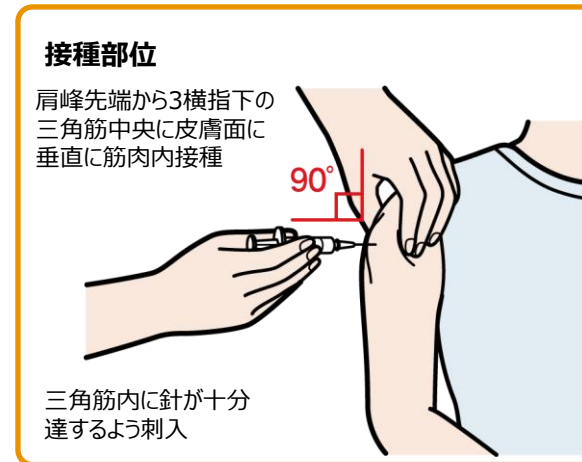


# 接種時のポイント

## 接種方法

注射による血管迷走神経反射によって失神があらわれることがあるため、座位で接種してください。注射によって気分が悪くなった経験がある人、注射への恐怖心が強い人などについては、ベッドに臥床の上で接種することを考慮してください。

- ① 接種部位をアルコールで消毒する
- ② 皮膚面に垂直に針を刺し、筋肉に針が十分達するように刺入する  
(皮下脂肪の厚さを考慮すること)
- ③ しびれ感や、激しい痛みの有無を確認する
- ④ 薬液を適度な速度で全量注入する
- ⑤ 針を抜き、消毒用アルコール綿を当てる





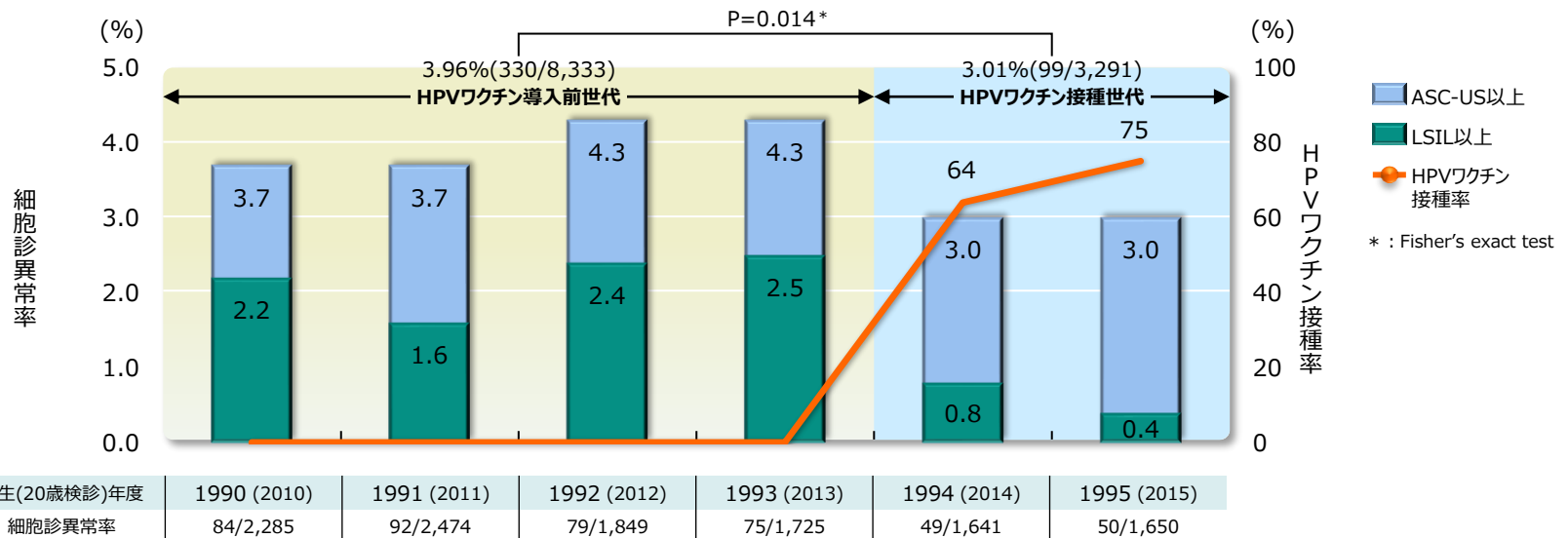
# 接種後の注意事項

**失神による転倒を避けるため、接種後30分程度は座らせるなど安静にした上で被接種者の状態を観察してください。**

- 失神(顔面蒼白、めまい、ふらつきなど)はワクチン接種だけでなく、採血や献血でも起こります。その多くは、接種に対する不安で緊張すること、接種後に緊張が解けることが原因と考えられています。
- 失神の際に、強直間代運動を伴うことがあります。
- 失神の際は、上下肢の静脈拡張が起こり、静脈還流が低下します。心臓と脳の血流を確保するために、(仰臥位にして)下肢を挙上してください。
- アナフィラキシーは低血圧、意識消失(失神)、喘鳴(気管支痙攣)、蕁麻疹、血管性浮腫を伴うことがあります。

# 20歳時の子宮頸がん検診における細胞診異常率の変化①

## HPVワクチン接種世代の細胞診異常(ASC-US以上)率はワクチン導入前世代と比較して有意に減少した(P=0.014)



【対象】 2010～2015年度にいわき、川崎、大津、高槻、大阪、松山、福岡で子宮頸がん検診を受診した20歳の日本人女性11,624名  
 【方法】 HPVワクチン導入前世代(1990～1993年度出生)とHPVワクチン接種世代(1994～1995年度出生)における子宮頸部細胞診異常率を比較検討した。  
 なお、HPVワクチン接種率は、HPVワクチン接種者数/対象者数、細胞診異常率は、細胞診異常者数/検診受診者数で算出した。

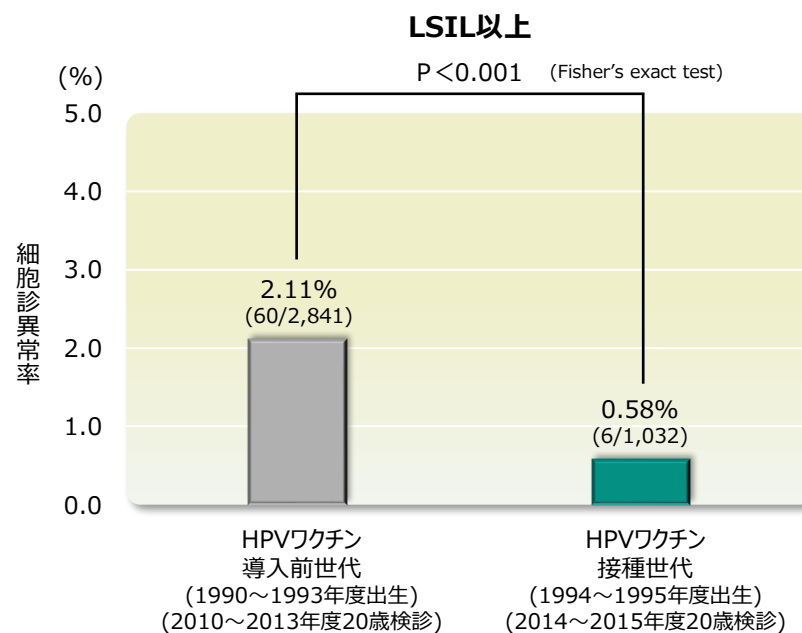
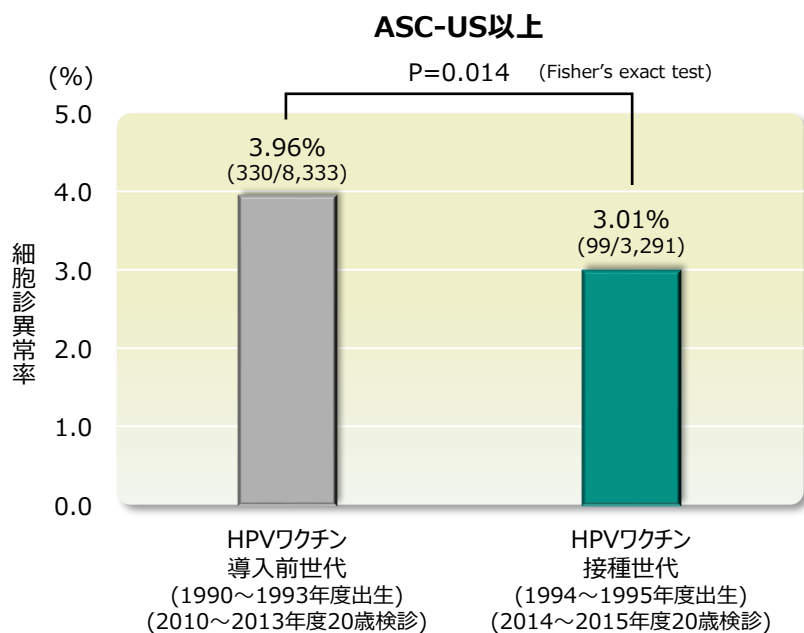
ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (意義不明な異型扁平上皮細胞)  
 LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion (軽度扁平上皮内病変)

Ueda Y et al. *Sci Rep.* 2018; 8: 5612. より改変  
 【利益相反】 著者にMSD社より講演料、研究資金、研究助成金を受領している者が含まれる。

# 20歳時の子宮頸がん検診における細胞診異常率の変化②



## HPVワクチン接種世代の細胞診異常率は、HPVワクチン導入前世代と比較して有意に減少した(P=0.014)



【対象】 2010~2015年度にいわき、川崎、大津、高槻、大阪、松山、福岡で子宮頸がん検診を受診した20歳の日本人女性11,624名

【方法】 HPVワクチン導入前世代(1990~1993年度出生)とHPVワクチン接種世代(1994~1995年度出生)における子宮頸部細胞診異常率を比較検討した。

なお、細胞診異常率は、細胞診異常者数/検診受診者数で算出した。

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance (意義不明な異型扁平上皮細胞)

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion (軽度扁平上皮内病変)

Ueda Y et al. *Sci Rep.* 2018; 8: 5612. より改変

【利益相反】 著者にMSD社より講演料、研究資金、研究助成金を受領している者が含まれる。

# HPVワクチン接種の対象

産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020では、HPVワクチンは「まだHPVに感染していない初交前に接種することが重要である」とされている

## 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020 CQ207 HPVワクチン接種の対象は？

### 解説

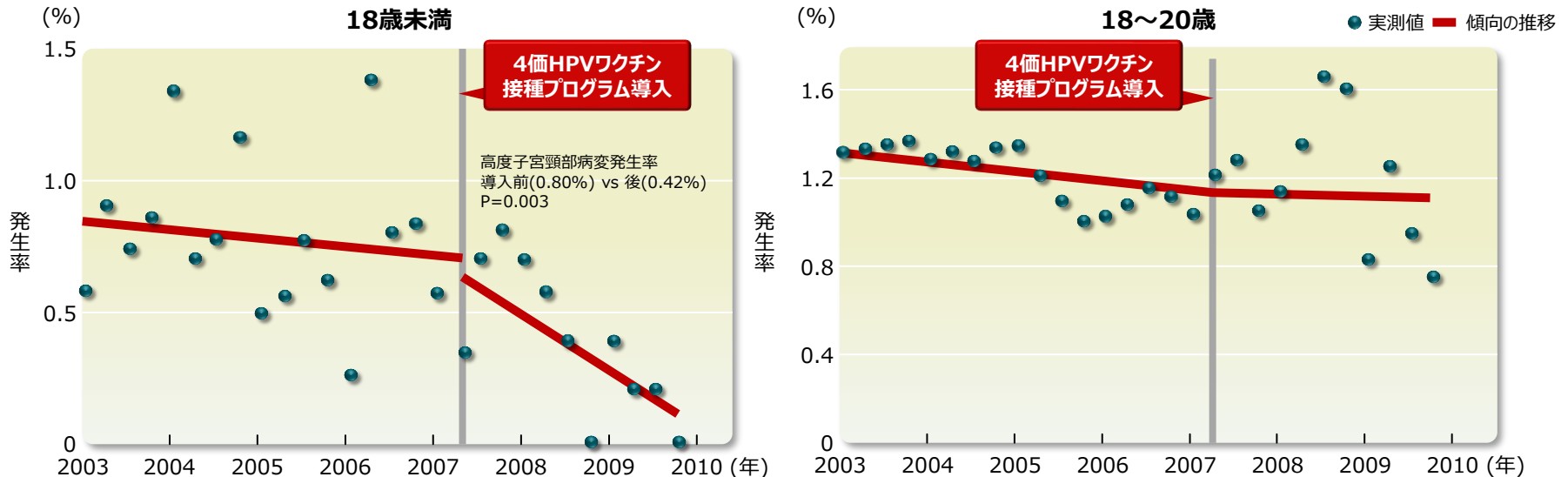
このワクチンでは既感染者に対する治療的効果はまったくないので、既往感染者を含む集団ではHPV16型/18型に関連した前がん病変の発生予防効果は約90～100%から約30～60%まで低下してしまう。したがって、**まだHPVに感染していない初交前に接種することが最も重要である**。このように初交前に接種した方が予防効果は高いこととワクチンに対する免疫反応が思春期では特によいことから**最も優先的に接種が推奨されるのは10～14歳の女性**である。



# 4価HPVワクチン接種プログラム導入前後の 高度子宮頸部病変(CIN2+/AIS)発生率(オーストラリア)

海外データ

4価HPVワクチン接種プログラム導入後、18歳未満の高度子宮頸部病変の発生率が有意に減少した(P=0.003)  
一方、18~20歳では、有意な発生率の減少が認められなかった(P=0.7)



【方法】2003年~2009年のビクトリア州(オーストラリア)子宮頸部細胞診登録システムのデータを用いて、4価HPVワクチン接種プログラム導入前後の高度子宮頸部病変および低度細胞診異常の3ヵ月毎の発生率を5つの年齢群(18歳未満、18~20歳、21~25歳、26~30歳、31歳以上)と比較した。(検定法: Fisher's exact test)

CIN: cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍) AIS: adenocarcinoma in situ (上皮内腺がん)

## 6.用法及び用量

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ヵ月後、3回目は6ヵ月後に同様の用法で接種する。

# 9価HPVワクチンの交互相種と副反応について

1. 9価HPVワクチンの特徴
2. 交互相種
3. 副反応
4. ワクチン接種の実施

## ④その他

# 予診票の記入方法について

## ヒトパピローマウイルス感染症予防接種予診票（奈良市）

※該当するものを○で囲んでください。（医療機関記入用）

今日は 何回目ですか	初回接種		追加接種		対象者	小学6年生 相当	中学1年生 相当	中学2年生 相当	中学3年生 相当	高校1年生 相当	
	1回目	<input checked="" type="radio"/> 2回目	3回目								
1回目 _____年 _____月 _____日 2価・4価・その他						2回目 _____年 _____月 _____日 2価・4価・その他					

2回接種で完了となる方の2回目の接種時は、「追加接種 3回目」ではなく、「初回接種 2回目」に○をしてください。

- ・ 2回目及び3回目接種の方は、任意接種も含めて接種日・ワクチンの種類を記載してください。
- ・ 9価の場合、ワクチンの種類は「その他」に○をしてください。



# R5年度 接種対象者について

## 定期接種対象者（女子のみ）

学年	生年月日
小学6年生	平成23年4月2日～平成24年4月1日
中学1年生	平成22年4月2日～平成23年4月1日
中学2年生	平成21年4月2日～平成22年4月1日
中学3年生	平成20年4月2日～平成21年4月1日
高校1年生	平成19年4月2日～平成20年4月1日

## キャッチアップ接種対象者（女性のみ）

平成9年4月2日～平成19年4月1日

# 視聴報告書兼質問票について

奈良市「医療機関向けホームページ」のリンクより、視聴報告書兼質問票を必ずご提出ください。

提出期限： 3月26日（日）

奈良市 医療機関向け

検索 

本日の配信は、近日中に「医療機関向けホームページ」に掲載いたします。