

厚生労働行政推進調査事業費補助金（新興・再興感染症及び予防接種政策推進研究事業）
分担研究報告書

おたふくかぜワクチンの安全性に関する研究

研究分担者 中野 貴司 川崎医科大学小児科

研究分担者 大藤さとし 大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学

研究要旨

おたふくかぜワクチンは、定期接種化の検討対象である。その疾病負担を考慮すると、ワクチンによる予防が望ましい。安全性の担保されたワクチンを用いての定期接種化が望まれているが、MMR ワクチンの国内開発には時間を要しており、現行の単抗原おたふくかぜワクチンについての評価が必要である。定期接種化に関する技術的検討を行う上で、今後明らかにすべきエビデンスは何かを明示することを目的として、公開された公的資料や既報告文献の内容を検討した。

A. 研究目的

おたふくかぜワクチンは、定期接種化の検討対象となっている。ただし、かつて多発した MMR（麻疹・おたふくかぜ・風しん混合）ワクチン接種後の無菌性髄膜炎という副反応への懸念から、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会の審議過程において「より安全性が期待できるワクチンの承認」が前提とされてきた。加えて、他のワクチンも含めた接種スケジュールの便宜性や海外での使用状況を踏まえて、混合ワクチンでの接種が望ましいとされ、新たな MMR ワクチンの開発が望まれてきた。しかし、MMR ワクチンの国内開発には時間を要している。一方で、2017年には日本耳鼻咽喉科学会によるムンプス難聴に関する全国調査の結果が公表され、その疾病負担が改めて認識された。予防接種制度の見直しについての第二次提言（2012年5月）において、おたふくかぜワクチンは広く接種を促進していくことが望ましいワクチンの一つに位置付けられ、早期の定期接種化を待望する声は強い。また、小児科の臨床現場では、安全性の懸念事項である接種後の無菌性髄膜炎について、近年の発生は少ないという意見も多い。そこで、現在国内で承認使用されている2種類（星野株、鳥居株）のおたふくかぜ単抗原ワクチンについて、安全性の評価に関する既報告を再度レビューすることにした。おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の発生頻度についてどのように評価できるかを再検討し、定期接種化に関する技術的検討を行う上で、今後明らかにすべきエビデンスは何かを明示することが目的である。本

研究の結果を、現行の単抗原おたふくかぜワクチン2製剤を用いての定期接種化が可能かについて再検討するために活用したい。

B. 研究方法

おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎について、公開された公的資料や既報告文献の内容を検討した。特に星野株と鳥居株それぞれのワクチンについて、無菌性髄膜炎報告頻度の経年変化に着目した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言（フォルタレザ修正版、2013年）の精神に基づき、厚生労働省・文部科学省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成27年4月1日施行）および研究実施計画書を遵守して実施する。本研究では、公開された公的資料や既報告文献の内容を検討する。したがって、本研究で扱う患者情報はすべて匿名化されており、特定の個人を識別することができないもののみである。

C. 研究結果

(1) 「おたふくかぜワクチンに関するファクトシート」（国立感染症研究所、2010年7月7日）、および「ファクトシート追加編 おたふくかぜワクチン作業チーム報告書」（2011年3月11日）
1989年から使用された国産 MMR ワクチン統一株（おたふくかぜワクチン Urabe-AM9 株）接種後の、無菌性髄膜炎の発生頻度は、0.16%であった（165例 / 104,652接種、約634人に1人）。この頻

度は、おたふくかぜ自然罹患時の無菌性髄膜炎発生頻度1～10%と比べれば低い、海外で最も広く使用されるおたふくかぜワクチン Jeryl-Lynn 株接種後の無菌性髄膜炎の頻度（接種者数370万人で10万人あたり0～1件程度の頻度）と比較して高いことが問題視される。

(2) 薬剤添付文書

現在、国内で薬事承認され使用されているおたふくかぜワクチンは2種類あり、星野株（北里第一三共ワクチン製乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン）と鳥居株（武田薬品工業製乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン）の単抗原ワクチンである。これらワクチンの薬剤添付文書には、副反応として無菌性髄膜炎の頻度が記載されているが、永井らによる厚生科学研究（医薬安全総合研究事業）平成15年度研究報告書の内容が引用されている。本研究において登録されたおたふくかぜワクチン接種後無菌性髄膜炎の症例は、2000年1月から2003年1月まで3年間の発症者である。

それによれば、星野株おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は0.04%（3例/6,847接種、約2,282人に1人）、鳥居株おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度は0.06%（5例/7,850例、約1,570人に1人）であった。

(3) 市販後の調査

「ファクトシート追加編 おたふくかぜワクチン作業チーム報告書」によれば、市販後の調査の結果では、星野株接種後無菌性髄膜炎の発生頻度は約10,000人に1人、鳥居株接種後無菌性髄膜炎の発生頻度は約12,000人に1人とされている。市販ワクチンについて「副反応が疑われる症例」を診療あるいは情報を得た医師や製造販売メーカーは、当局に報告するシステムがある。2004年4月以降のこれら報告の詳細については、医薬品医療機器総合機構のウェブサイトで公開されている（<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/adr-info/suspected-adr/0005.html>「副作用が疑われる症例報告に関する情報ラインリスト」）。おたふくかぜワクチンの副反応が疑われる症例に関する自発報告例の集計結果については、最近さらに詳細な報告が成され、無菌性髄膜炎の発生頻度の経年変化も記載されている。

星野株おたふくかぜワクチンについては、中山らによる1994～2017年の調査の結果をまとめた報告がある（中山哲夫、伊藤尚志：ムンプス星野株ワク

チン接種後の副反応。臨床とウイルス46巻3号：187-193, 2018)。それによれば、無菌性髄膜炎の頻度は1998年までは1万人に1例、2003～2009年では2万人に1例、2010年以降は3～4万人に1例と経年的に減少傾向が認められた。

鳥居株おたふくかぜワクチンについては、Kumihashi らによる2004～2015年の調査の結果をまとめた報告がある（Kumihashi H, Kano M, Ohfuji S : Incidence of aseptic meningitis following the Torii strain-derived dried live attenuated mumps vaccine. The Japanese Journal of Antibiotics Vol.71, No.4 : 157-170, 2018)。当該期間中に4,610,080ドーズのワクチンが出荷され、接種後の無菌性髄膜炎疑い例の報告は127例であった。年間の平均発生率を算出すると 2.8 ± 1.0 例/10万ドーズとなり、頻度が最も低かったのは2005年の1.3例/10万ドーズ、頻度が最も高かったのは2007年の4.4例/10万ドーズであった。

(4) その他の学術論文

2000年1月～2003年1月の3年間に、単抗原ムンプスワクチン3製剤（当時は、星野株、鳥居株に加えて、化学及血清療法研究所製宮原株ワクチンも使用されていた）を初回接種された18歳未満児21,465名を対象として、接種後30日まで観察した研究報告がある。10例の無菌性髄膜炎が報告され、発症頻度は年齢とともに上昇し、1歳あるいはそれ以下0.016%、2歳0.021%、3-4歳0.066%、5歳以上0.096%であった。3歳未満（0.018%）と3歳以上（0.078%）で統計学的有意差があった（RR4.35（95%CI 1.05-18.2）, $p=0.04$ ）。無菌性髄膜炎以外の接種後副反応として、唾液腺腫脹の頻度も年齢とともに上昇し、1歳あるいはそれ以下1.8%、2歳3.0%、3-4歳3.5%、5歳以上4.5%であった。

年齢別の接種後無菌性髄膜炎の頻度については、鳥居株ワクチンについて検討した研究報告がある（Kumihashi H, Kano M, Ohfuji S : Age-specific incidence of aseptic meningitis following mumps vaccination from 2013-2016: estimation based on the number of reported adverse reactions to immunization in Japan. The Japanese Journal of Antibiotics Vol.71, No.5 : 233-244, 2018)。国内における年齢別のワクチン接種数は、医師に対するインターネット調査と出荷量から算出した推定値が用いられた。無菌性髄膜炎の発症数と年齢分布は、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討

部会の第1回会議（2013年4月）から第20回会議（2016年7月）で37ヵ月間（2013年4月～2016年4月）に報告された公開データを使用した。その結果、初回接種後の無菌性髄膜炎の頻度は全体で3.5例/10万ドーズで、1歳時に接種した者に限ると1.3例/10万ドーズとなった。年齢が上昇するにつれて無菌性髄膜炎の頻度も増え、2-6歳3.3例/10万ドーズ、7-12歳27.3例/10万ドーズと算出された。

愛知県名古屋市では、2010年8月から1-6歳児を対象として、おたふくかぜワクチン接種費用の一部を公費助成する事業が開始された。本事業によって接種率は大幅に上昇し、おたふくかぜ患者数の減少が報告された（Ozaki T, Goto Y, Nishimura N, Nakano T, Kumihashi H, Kano M, Ohfuji S : Effects of a public subsidization program for mumps vaccine on reducing the disease burden in Nagoya city, Japan. JJID published on line; October 31, 2018)。本論文では、2010年8月の公費助成事業開始以降、2016年度末までの6年半に報告された接種後副反応についても記載されている。当該期間に140,316ドーズが公費助成事業として接種され、無菌性髄膜炎の報告は1例（6歳9ヵ月女児、2015年発症）であった。頻度を算出すると、0.7例/10万ドーズとなる。

D. 考察

おたふくかぜワクチンは、低年齢で接種した方が副反応である無菌性髄膜炎の頻度が少ないとする複数の既報告がある。野外株ムンプスウイルスの自然感染においても、年少児での罹患は不顕性感染の頻度が高く、年長児や成人で罹患する方が合併症の頻度が高いといわれており、生ワクチンによる副反応の頻度が年少児で少ないことは、ムンプスウイルス感染時の自然経過の理論にもかなっている。他の接種後副反応である耳下腺腫脹の頻度も年少児の方が少なく、定期接種化に際しては1歳になったら早期に接種するスケジュールを計画することが望ましい。

市販後調査は自発報告をもとにした集計なので報告漏れがある可能性を否定はできないが、おたふくかぜ単抗原ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告頻度は経年的に減少してきている。任意接種ワクチン接種の啓発と同時接種の普及により1歳児への接種数が増加した可能性はあるが、その他に影響する因子がないかも検討したい。たとえば、同様に無菌性髄膜炎をきたすエンテロウイルスの流行規模に年較

差がなかったかなどである。PCR法など病原体診断技術の進歩にともない、現在であればエンテロウイルスなど他の病原体が同定される症例が、かつては接種後の時間的因果関係のみからおたふくかぜワクチンの副反応による無菌性髄膜炎と誤分類されていた可能性があると考ええる。星野株ワクチンについては、1994年以降（1993年MMRワクチン使用中止）の無菌性髄膜炎の頻度がすでに論文報告されているが、鳥居株については2003年以前の症例が検討されていない。今後、情報を収集したいと考えている。

その他、定期接種化に関する技術的検討を行う上で今後明らかにすべきエビデンスとしては、2点を挙げたい。ひとつは、おたふくかぜワクチンによる副反応として、無菌性髄膜炎以外に脳炎・脳症など中枢神経系、あるいは他の臓器に起こる重篤な副反応の頻度が高くないかということの検証である。もう1点は、もし経年的におたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度が減少しているのであれば、それに伴って、ワクチンの免疫原性が低下してきていないかということの検証である。

E. 結論

おたふくかぜは小児や成人にとっての大きな疾病負担である。社会における流行抑止を目的とした定期接種化が望まれる。MMRワクチンの開発に時間を要している現状において、現行の単抗原おたふくかぜワクチンについて、安全性と有効性の評価が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし