

第23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ワクチン評価に関する小委員会

資料  
1

2024(令和6)年1月24日

## おたふくかぜワクチンについて

ひと、くらし、みらいのために



厚生労働省  
Ministry of Health, Labour and Welfare

## 本日のご議論いただきたい論点

テーマ	論点
【1】おたふくかぜワクチンについて	(1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針
	(2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等
	(3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見
	(4) MMRワクチンの開発状況
	(5) まとめ

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

- (1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針
- (2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等
- (3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見
- (4) MMRワクチンの開発状況
- (5) まとめ

## おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯

- 2010(平成22)年7月 国立感染症研究所により、おたふくかぜに関するファクトシートが作成された。
- 2011(平成23)年1月 第4回 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会（以下「小委」）において、おたふくかぜワクチン作業チーム報告書が報告された。
- 2012(平成24)年5月 「予防接種制度の見直しについて（第二次提言）」で、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とされた。
- 2013(平成25)年7月 第3回予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会（以下「基本方針部会」）において、「仮に広く接種をするに当たっては、より高い安全性が期待できるワクチンの承認が前提であり、新たなMMRワクチンの開発が望まれる。」とされた。**
- 10月 第5回研究開発及び生産・流通部会（以下「生産・流通部会」）において、「MRワクチンを含む混合ワクチン」が開発優先度の高いワクチンの一つに定められた。
- 12月 日本ワクチン産業協会の会員企業に対し、MRワクチンを含む混合ワクチンの開発要請を行った。
- 2016(平成28)年7月 第12回生産・流通部会において、MMRワクチンなど開発優先度の高いワクチンに係るヒアリング状況が報告された。
- 2017(平成29)年9月 日本耳鼻咽喉科学会より、ムンプス難聴に関する全国調査の結果が公表された。
- 12月 第20回基本方針部会において、日本耳鼻咽喉科学会の調査結果について報告した。
- 2018(平成30)年5月 第8回小委において、第9回小委員会で、日本耳鼻咽喉科学会および予防接種推進専門協議会からのヒアリングを行うとともに、MMR ワクチンを開発しているメーカーから事務局がヒアリングした上で公表可能な情報の整理を行い、報告することが了承された。
- 6月 第9回小委で、日本耳鼻咽喉科学会および予防接種推進専門協議会からのヒアリングを行った。
- 9月 **第11回小委で、ムンプス難聴を含めたおたふくかぜの疾病負荷、おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の発生頻度、今後、明らかにするエビデンスについて議論が行われた。**
- 2020(令和2)年1月 第15回小委で、接種年齢やワクチン株の変化等も踏まえつつ、ワクチン株による無菌性髄膜炎等の発生頻度について、信頼できるエビデンスを得るための研究を実施する必要性が指摘された。

# おたふくかぜの概要

## 【臨床症状】

おたふくかぜの潜伏期間は12-24日（ピークは17-18日）である。

症状は発熱と耳下腺の腫脹、疼痛をもって発症する。耳下腺腫脹は発症後1-3日でピークとなり、その後3-7日にかけて消退する。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌により疼痛が増強する。発熱は1-6日続き、頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉痛、頸部痛を伴うことがある。

合併症として無菌性髄膜炎、ムンプス脳炎、ムンプス難聴等があり、思春期以降に初めて罹患すると、精巣炎や卵巣炎の合併頻度が高くなる。

## 【病因】

ムンプスウイルスはパラミクソウイルス科のRNAウイルスである。AからMまで13種類の遺伝子型に分類されており、近年、日本では主にG型が流行している。

ムンプスウイルスは唾液等を介した飛沫により感染する。基本再生産数（ $R_0$ 、感受性者の集団において1人の患者が感染させる人数）は11-14とされており、感染力は強く、容易に家族内感染、施設内感染を起こす。

## 【検査】

おたふくかぜは、特異血清IgM抗体の測定、あるいは急性期/回復期ペア血清を用いて、定量あるいは半定量法によるムンプスIgG抗体の有意な上昇を確認することで診断が可能である。また、頬粘膜スワブ、咽頭洗浄液、唾液、脳脊髄液などを検体として、RT-PCR法によるムンプスウイルス核酸検出による確定診断も可能である。

## 【治療】

特異的な治療法はなく、解熱鎮痛薬などの対症療法が行われる。

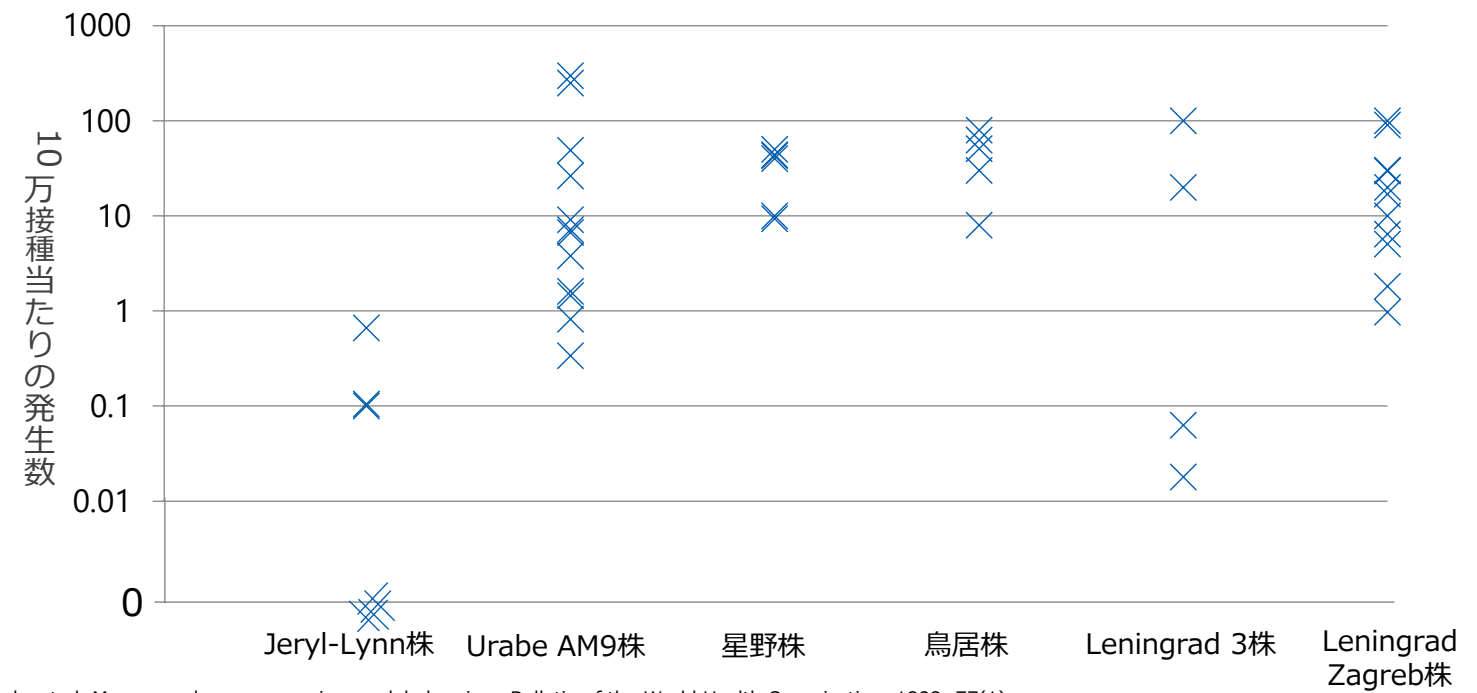


合併症	合併率
無菌性髄膜炎	1~10%
脳炎	0.02~0.3%
難聴	0.01~0.5%
精巣炎	20~40%

# おたふくかぜワクチンに係る検討の方向性

- 平成25年7月開催の第3回基本方針部会では、安全性の面から、「仮に広く接種をするに当たっては、より高い安全性が期待できるワクチンの承認が前提であり、新たなMMR ワクチンの開発が望まれる。」とされた。
- 現在、このようなワクチンは開発中であり、未だ薬事承認に至っていない。

・無菌性髄膜炎の発生頻度はJeryl-Lynn株のほうが国産ワクチンに使用されているウイルス株よりも低い。



参考 : Vaccines 6<sup>th</sup> Edition . Galazka et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77(1)  
 Mark McLean, The relative clinical safety of different mumps vaccine strains. A review for the Global Advisory Committee on Vaccine Safety W.H.O.  
 おたふくかぜワクチン作業チーム報告書 (国立感染症研究所)、おたふくかぜワクチンに関するファクトシート (予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)

## 選択肢 1.

ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクについて被接種者に対し十分説明し、理解を得た上で実施することを前提に、星野・鳥居株のワクチンを使用する。

## 選択肢 2.

ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクについて比較衡量し、有効性は劣るもののより高い安全性が期待できるワクチン(株)が承認された時点で、費用対効果等を踏まえ、当該ワクチンを使用する。

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

(1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針

**(2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等**

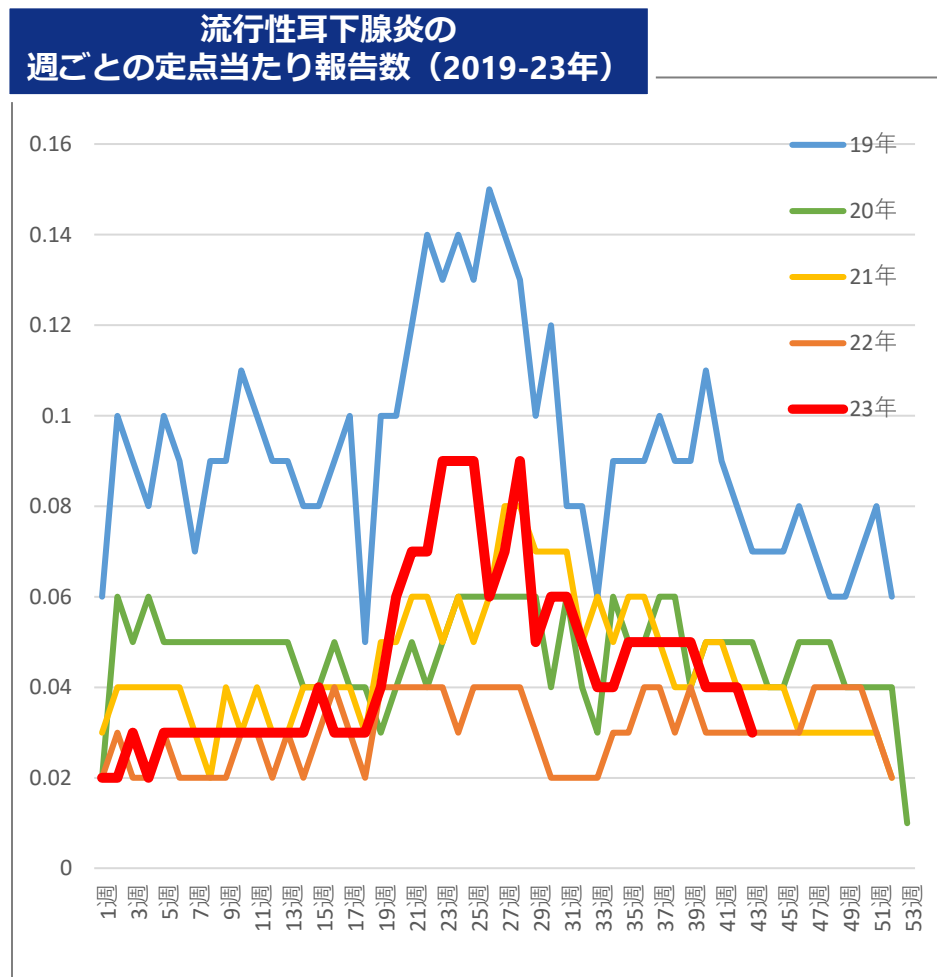
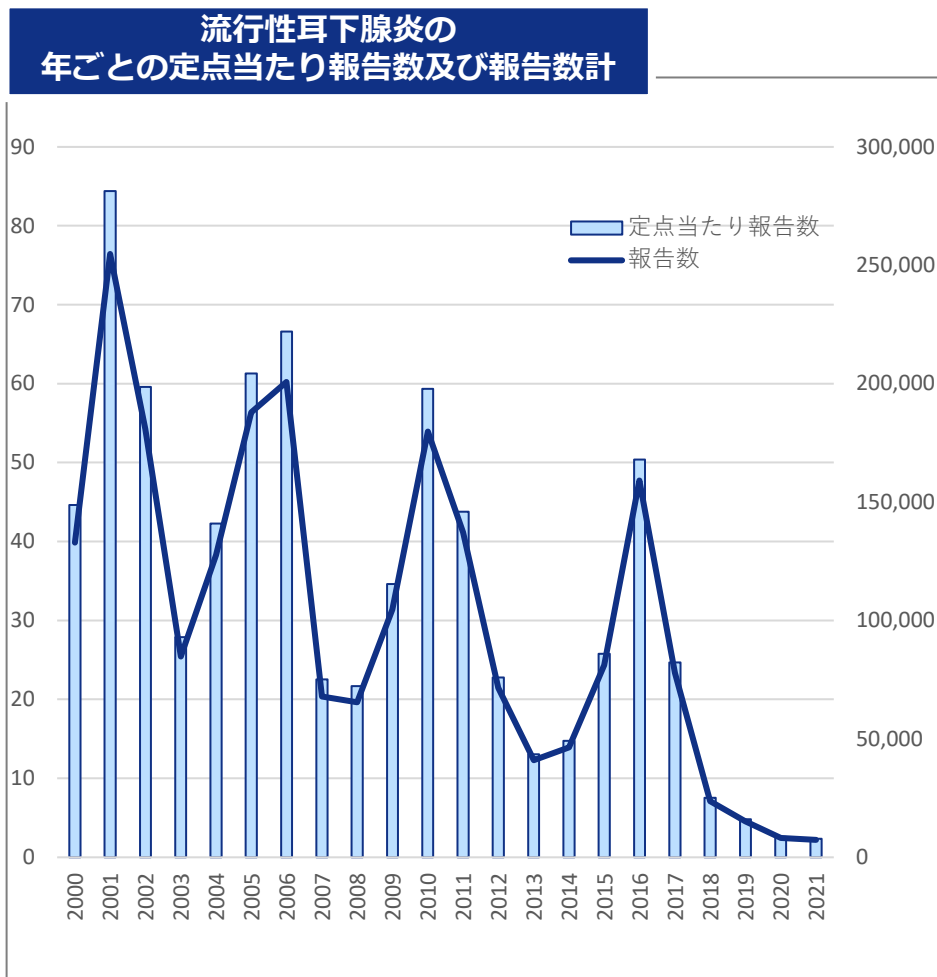
(3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見

(4) MMRワクチンの開発状況

(5) まとめ

# おたふくかぜ（流行性耳下腺炎）の発生動向

- おたふくかぜは、5類感染症定点把握疾患であり、全国約3000カ所の小児科定点医療機関から報告される。
- 年によりばらつきが認められるが、4-5年毎に全国規模の流行が起こっている。
- 直近の数年は、過去と比較すると報告数は少ない。





- おたふくかぜの自然感染による死亡はまれとされる。一方、自然感染後の合併症は、おたふくかぜワクチン接種後の合併症に比べて多く、脳炎、難聴は予後不良である。
- おたふくかぜによる難聴の全国調査では、2年間で335例が報告され、幼児期・学童期と30-40歳代に患者が多く、二峰性の分布を示した。

## 自然感染の症状とワクチンの合併症

臨床症状	自然感染 (%)	ワクチン (%)
<b>腺組織</b>		
耳下腺腫脹	60-70	3
顎下腺腫脹	10	0.5
睾丸炎	20-40	ほとんどなし
卵巣炎	5	ほとんどなし
膵炎	4	ほとんどなし
<b>神経組織</b>		
髄液細胞増多症	50	不明
無菌性髄膜炎	1-10	0.1-0.01
脳炎	0.02-0.3	0.0004
難聴	0.01-0.5	不明
<b>その他</b>		
腎機能低下	30	不明
心電図異常	5-15	不明

## ムンプス難聴の大規模全国調査 (2015年1月-2016年12月)

- ・ 2年間で359例のムンプス難聴の初診症例が報告され、詳細の明らかなものは335例であった。(他院で診断がついている場合は報告対象外)
- ・ 305例は難聴として障害が残り、一側難聴263例、両側難聴13例は最終的に高度以上の難聴となった。



### 335例の詳細

性別	人数 (人)	割合 (%)
男性	156	46.5%
女性	179	53.5%
<b>罹患耳 (最終)</b>		
一側難聴	320	95.5%
両側難聴	15	4.5%
<b>不随合併症状</b>		
めまい	131	39.1%
耳鳴	142	42.4%
唾液線腫脹	247	73.5%

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

- (1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針
- (2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等
- (3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見**
- (4) MMRワクチンの開発状況
- (5) まとめ

## ● 自然感染による無菌性髄膜炎とワクチン接種後の無菌性髄膜炎で症状や重症度に大きな差はみられない。

- ・ 後藤らの報告では、2008年4月から2016年3月にムンプス髄膜炎による入院症例は72例、ワクチン株は6例、自然感染（野生株）は66例であった（いずれもPCRで診断）。
- ・ 野生株で耳下腺腫脹が多くみられたが、頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直の頻度は2群間で差は認めなかった。
- ・ 検査値は、野生株で血清アミラーゼ値は有意に高値であったが、髄液所見は2群間で差は認めなかった。
- ・ 入院症例において、ワクチン株による髄膜炎の重症度は野生株と比較して低いものではなく、適切な医療介入が必要とされた。
- ・ 両群ともに無菌性髄膜炎罹患後の後遺症は認めなかった。

### 自然感染（野生株）とワクチン接種後の無菌性髄膜炎の臨床像の比較

	ワクチン株（6例）	野生株（66例）	<i>p</i>
年齢 中央値（歳）	2.3 (1.2 - 9.2)	5.7 (1.1 - 14.9)	<b>0.02</b>
性別 男（%）	3 (50%)	50 (76%)	0.33
ワクチン歴 あり（%）	6 (100%)	2 (3%)	<b>&lt;0.01</b>
周囲の流行 あり（%）	0 (0%)	39 (59%)	<b>&lt;0.01</b>
最高体温（度）	40.1 ± 0.4	39.6 ± 0.8	0.15
有熱期間（日）	7.5 ± 1.5	6.0 ± 5.1	<b>0.016</b>
耳下腺腫脹 あり（%）	0 (0%)	63 (95%)	<b>&lt;0.01</b>
頭痛 あり（%）	2 (33%)	43 (65%)	0.19
嘔気・嘔吐 あり（%）	4 (67%)	45 (68%)	1.00
項部硬直 あり（%）	3 (50%)	26 (39%)	0.67
血清アミラーゼ（IU/L）	152 ± 180	629 ± 510	<b>&lt;0.01</b>
髄液細胞数（/ $\mu$ L）	226 ± 96	226 ± 214	0.16
髄液蛋白（mg/dl）	30 ± 8	41 ± 16	0.07
髄液糖（mg/dl）	64 ± 13	60 ± 14	0.70

後藤研誠ら、  
第8回予防接種に関する研究報告会  
研究発表資料（平成29年2月）P4-5より

## ● 自然感染による無菌性髄膜炎とワクチン接種後の無菌性髄膜炎で症状や重症度に大きな差はみられない。

- 永井らにより2000年に実施された、おたふくかぜワクチン（鳥居株、星野株及び宮原株）接種後と自然感染後の無菌性髄膜炎の比較（15ページの報告参照）では、自然感染とワクチン接種後の無菌性髄膜炎の症状の比較が行われた。
- 発熱、頭痛、熱性痙攣、嘔吐の頻度は2群間で差が認められなかった。
- 両群ともに無菌性髄膜炎罹患後の後遺症は認めなかった。

### 自然感染とワクチン接種後の無菌性髄膜炎の臨床像の比較

		自然感染（13例）	ワクチン接種後（10例）	統計解析
年齢（年）	Min. – Max.	1 – 10	1 – 16	Welch t-test <i>P=0.499</i>
	Mean ± SD	4.3 ± 2.3	5.4 ± 4.5	
性別	Male/Female	11/2 (84.6%)	9/1 (90.0%)	<i>P=1.000*</i>
発症までの期間（日）	Min. – max.	0 – 6	1 – 5	Student t-test <i>P=0.651</i>
	Mean ± SD	2.8 ± 2.2	2.4 ± 1.4	
発熱（≧37.5度）		13 (100.0%)	9 (90.0%)	<i>P=0.435*</i>
頭痛		11 (84.6%)	8 (80.0%)	<i>P=1.000*</i>
熱性痙攣		1 (7.7%)	0 (0.0%)	<i>P=1.000*</i>
嘔吐		12 (92.3%)	8 (80.0%)	<i>P=0.560*</i>

\* Fisher's exact test

- 現在は使用できるMMRワクチンは国内には存在せず、2種類の単味ワクチンである鳥居株、星野株のみが任意接種として使用可能である。
- 添付文書の記載では、鳥居株では1,600人接種あたり1人、星野株では2,300人接種あたり1人とされる。

・ **乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（鳥居株）；タケダ**  
無菌性髄膜炎 (0.1%未満)：接種後、ワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が発生することがある。接種後3週間前後に、おたふくかぜワクチン（鳥居株）に由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、**1,600人接種あたり1人程度発生するとの報告がある<sup>1)</sup>**。本剤接種後、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

・ **おたふくかぜ生ワクチン（星野株）；第一三共**  
無菌性髄膜炎 (0.1%未満)：接種後、ワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が発生することがある。接種後3週間前後に、おたふくかぜワクチン（星野株）に由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、**2,300人接種あたり1人程度発生するとの報告がある<sup>1)</sup>**。本剤の接種後、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

- 1 / 2, おたふくかぜワクチン接種後と自然感染後の無菌性髄膜炎の比較
- 3, 兵庫県小児科医会の前向き研究
- 4, VPDを知って、子どもを守ろうの会の報告
- 5, 三重県小児科医会の報告
- 6, 予防接種後副反応疑い報告
- 7, 名古屋市の報告
- 8, 星野株の調査
- 9, 鳥居株の調査

- 単味おたふくかぜワクチンの添付文書に記載されている無菌性髄膜炎の頻度は、本研究のデータが引用されている。
- 1993年のMMRワクチン中止後も、任意接種が行われていた単味ワクチンの無菌性髄膜炎の頻度を明らかにするために本研究が実施された。
- 対象人数は21,465例、前向き研究、保護者が症状を記録、ウイルス学的検討も行われ、無菌性髄膜炎の発症頻度は10万接種あたり47件と報告された。

	無菌性髄膜炎発生頻度		株	内容	年度	出典
	10万接種あたり件数 (%)					
	文献中の実数					
1	47 (0.047%)		星野 鳥居 宮原	<p><b>おたふくかぜワクチン接種後と自然感染後の無菌性髄膜炎の比較</b></p> <p>&lt;方法&gt; 2000年1月から2003年1月に、おたふくかぜワクチンを接種された健康な18歳以下の小児を対象とした前向き研究。 ・追跡方法 ; ワクチン接種後に30日間、<u>保護者が症状を記録。</u> ・無菌性髄膜炎; 医師が症状より、重症度が入院に価すると判断した場合に髄液を採取、髄液細胞数15/視野以上で診断し、<u>ウイルス学的解析</u> (ウイルス分離、RT-PCR) を施行。</p> <p>&lt;結果&gt; ・解析対象人数; 21,465例 (平均年齢 3.17歳、中央値 3.0歳) ・無菌性髄膜炎は10例 (0.047%) が報告された。 鳥居株; 5/7850 (0.06%)、宮原株; 2/6758 (0.03%)、星野株; 3/6847 (0.04%)</p> <p>・髄液のPCR検査でワクチン株が特定された症例は8例 (0.037%) 報告された。 鳥居株; 4/7850 (0.05%)、宮原株; 1/6758 (0.01%)、星野株; 3/6847 (0.04%)</p> <p>上記研究は、自然感染後についても同様の調査が行われた。 おたふくかぜの自然感染症例、1051例(平均年齢4.9歳)が解析対象とされ、13例 (1.24%)の無菌性髄膜炎が報告され、ウイルス学的検索で野生株が特定された症例は7例 (0.67%)であった。<u>難聴が1例 (0.1%)</u>で報告された。</p>	2007	Vaccine. 2007, 30;25(14):2742-7  永井崇雄ら：ムンプスワクチンの副反応調査 (最終報告) .
	10例/21,465例					

- 1の報告の年齢別追加解析では、3歳未満では無菌性髄膜炎の発生頻度は10万接種あたり18件、3才以上では78件であり、年少児の方が頻度が低い傾向がみられた。

	無菌性髄膜炎発生頻度	株	内容	年度	出典
	10万接種あたりの件数 (%)				
	文献中の実数				
2	<b>全体</b> 47 (0.047%) 10例/21,465例	星野 鳥居 宮原	<b>年齢別の追加解析</b> 1の報告の年齢別の追加解析において、無菌性髄膜炎の発生頻度は3歳以上では8例/10,245例(0.078%)、3歳未満では2例/11,220例(0.018%)であり、年長児の方が有意に多い傾向(RR4.35, 95%CI 1.05-18.2, $p=0.04$ )がみられた。	2015	Vaccine.2015, 9;33(45):6049-53.
	<b>3歳未満</b> 18 (0.018%) 2例/11,220例				
	<b>3歳以上</b> 78 (0.078%) 8例/10,245例				



# おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告 ③

第15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 ワクチン評価に関する小委員会

資料 2

2020 (令和 2) 年 1 月 17 日

- 兵庫県小児科医会とVPDの会からの報告では、それぞれ24,005接種、9,393接種あたり無菌性髄膜炎の発生はなかった。
- 三重県小児科医会の報告では、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は10万接種あたり11件とされた。

	無菌性髄膜炎発生頻度	株	内容	年度	出典
	10万接種あたりの件数 (%)				
	文献中の実数				
3	0 (0%)	星野 鳥居	<b>兵庫県小児科医会の報告</b> 2015年1月から2018年3月におたふくかぜワクチンを接種した症例を対象とし、接種後4週間に唾液腺腫脹などの症状があれば受診するように指示した。検体を採取した場合は <u>ウイルス学的解析を実施</u> した。 24,005例が報告され、無菌性髄膜炎の報告はなかった。 初回接種；20,141例、2回目；3,864例	2019	吉田元嗣ら、第50回日本小児感染症学会総会・学術集会(2018)抄録より
	0例/24,005例				
4	0 (0%)	星野 鳥居	<b>VPDを知って、子どもを守ろうの会の報告</b> 2015年7月から2016年3月におたふくかぜワクチンを接種した1-15歳の小児に対し、 <u>接種後4週間以降に電話等による調査</u> を行い、無菌性髄膜炎の頻度を調査した。 <u>ウイルス学的解析なし</u> 。 9,393例(1歳児が64.1%、平均年齢2.5歳)が報告され、無菌性髄膜炎の発生はなかった。 初回接種；7,626例、2回目；1,766例	2019	藤岡雅司ら、第23回日本ワクチン学会・学術集会(2018)抄録より
	0例/9,393例				
5	11 (0.011%)	星野 鳥居	<b>三重県小児科医会の報告</b> 2014年1月から2018年12月におたふくかぜワクチンを接種した小児を対象とし、接種後4週間に耳下腺腫脹や発熱等があれば受診するように指示した。検体を採取した場合は <u>ウイルス学的解析を実施</u> した。 27,676例が報告され、無菌性髄膜炎はいずれも初回接種で3例(1歳；1例、3歳；2例)が報告された、ワクチン株と同定された。 初回接種；22,939例(1歳；16,574例)、2回目；4,737例(1歳；13例)	2019	菅秀ら、菅先生よりご提供頂いた、現在進行中の研究*の2019年度第1回研究班会議資料より
	3例/27,676例				

\*AMED新興・再興感染症に対する革新的医薬品等開発推進研究事業  
 研究開発課題名「長期的、短期的なアプローチによる安全で有効な新規ムンプスワクチンの開発研究」(研究開発代表者 木所稔、国立感染症研究所)  
 分担研究開発課題名「ムンプスワクチンの有効性と安全性に関する臨床的疫学的研究」(研究開発分担者 菅秀、国立病院機構三重病院) 2019年度第1回研究班会議資料より

# おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告 ④

- 予防接種副反応疑い報告では、おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は10万接種あたり 1 件であった。
- 名古屋市ではおたふくかぜワクチンの費用助成が行われ、その際の報告では、無菌性髄膜炎の報告は10万接種あたり0.7件であった。

	無菌性髄膜炎発生頻度		株	内容	年度	出典
	10万接種あたりの件数 (%)					
	文献中の実数					
6	1 (0.001%)	星野 鳥居	<p><b>予防接種後副反応疑い報告 (自発報告)</b> 2013年 4 月 1 日から2018年 8 月31日までに納入されたおたふくかぜワクチンは6,405,679本、医療機関からの副反応疑い報告において、無菌性髄膜炎の報告は66件 (年齢の中央値 6 歳) であった。</p> <p>* 42例でPCR実施の記載があり、ワクチン株35例、野生株 1 例、株未同定 2 例、検出なしが 4 例であった。</p> <p>(参考) 企業からの報告は81件あり、医療機関の報告との合計で換算すると10万接種あたり2.3件であった。</p>	2019	森野紗衣子ら、日本小児科学会・学術集会 (2019)抄録、森野先生よりご提供頂いた資料より	
	66件/6,405,679接種					
7	0.7 (0.0007%)	星野 鳥居	<p><b>名古屋市の報告 (自発報告)</b> 名古屋では2010年より 1 - 6 歳を対象におたふくかぜワクチンの助成を開始。2010年 8 月から2017年 3 月の接種数は140,316本であり、無菌性髄膜炎の報告は 1 件 (6 歳 9 ヶ月女児) であった。</p> <p>* ウイルス学的検討なし</p> <p>1 歳児のおたふくかぜワクチン接種率は助成開始から 7 年間で24.3%から 91.0%に上昇した。名古屋市の定点あたりのおたふくかぜ患者の報告数は、助成開始前 7 年間と、開始後 7 年間の平均を比較すると 1 /2.6へ減少を認めた。</p>	2019	Ozaki T et al. Jpn J Infect Dis. 2019 Mar 25;72(2):106-111.	
	1例/140,316接種					

# おたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の報告 ⑤

- 星野株の調査では、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は10万接種あたり3.2件であり、近年、発生頻度が低下する傾向が認められた。
- 鳥居株の調査では、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は10万接種あたり2.8件であり、星野株とほぼ同等であった。

	無菌性髄膜炎発生頻度		株	内容	年度	出典
	10万接種あたりの件数 (%)					
	文献中の実数					
8	3.2 (0.0032%)		星野	<b>星野株の調査 (自発報告)</b> 星野株の市販後調査の報告では、2003年から2017年までに6,026,692ドースが出荷され、195例が報告された。  * 接種年齢の情報なし * 遺伝子検査の情報が得られた179例中、ワクチン株は86例、野生株は3例であった。  1994年からの年代別の無菌性髄膜炎の頻度は 1994-1998年； 1例/1万人、2003-2009年； 1例/2万人、2010年以降； 1例/3-4万人と減少傾向が見られた。	2018	中山ら,臨床とウイルス. 2018 46(3): 187-193
	195例/6,026,692接種					
9	2.8 (0.0028%)		鳥居	<b>鳥居株の調査 (自発報告)</b> 2004年4月から2015年3月の鳥居株の調査では、4,610,080本が出荷された。医薬品副作用データベースを用いた調査 (医療機関及び企業からの報告) では、無菌性髄膜炎は127例が報告された。  * 接種年齢の情報なし * ウイルス学的検討なし	2018	組橋ら, The Japanese journal of antibiotics, 2018 157(4): 157-170
	127例/4,610,080接種					

## 接種対象者に、接種後一定期間の無菌性髄膜炎の発症の有無を確認した研究

論文	無菌性髄膜炎発生頻度 (10万接種当たり)	接種対象者の 年齢	研究方法	追跡方法	対象者数	ウイルス学的 検討
1, 2 ワクチン接種後と 自然感染後の比較 (2007/2015)	47 (3歳未満では18)	<b>18歳未満</b> 平均3.17歳	前向き研究	保護者が 症状を記録	21,465例	あり
4 VPDの会の 報告 (2019)	0	<b>1歳から15歳</b> 1歳児が64.1% 平均2.5歳	前向き研究	電話等で 追跡調査	9,393例	なし

- ・ 1の永井らの報告では対象者数は2万人台だが、前向き方法で追跡もされており、分離した株のウイルス学的検討もされた。また、無菌性髄膜炎の診断が明確であった。
- ・ 2の報告では、無菌性髄膜炎の発生頻度は年少児ほど低い可能性が示唆された。
- ・ ウイルス学的検討は、前向き研究で、研究計画にウイルス学的検討の実施がふくまれているもののみを「あり」とした。

## 検討

- 1, 2の研究は、無菌性髄膜炎の発症の把握に漏れがないよう、最も周到なデザインで実施されているのではないか。
- この研究で、10万接種当たり47例の無菌性髄膜炎が報告されていることについては、信頼性が高いのではないか。
- 2の研究における、3歳未満の児において無菌性髄膜炎の発生頻度がより低いとの結果について、どう考えるか。
- 4は最近の研究であり、電話等で追跡調査がされ、把握漏れが少ないと考えられる。対象人数は1, 2より少ないが無菌性髄膜炎の頻度の報告が低いことについてどう考えるか。

## 無菌性髄膜炎が発生した場合に報告を求め、接種後の無菌性髄膜炎の発生頻度を算出する研究

論文	無菌性髄膜炎発生頻度 (10万接種当たり)	接種対象者の 年齢	研究方法	追跡方法	対象者数	ウイルス学的 検討
3 兵庫県小児科医会 (2019)	0	年齢制限なし 1歳が約6割	前向き研究	*自発報告	24,005例	あり
5 三重県小児科医会 (2019)	11	年齢制限なし 1歳が約6割	前向き研究	*自発報告	27,676例	あり
6 副反応疑い報告 (2019)	1	不明	後ろ向き研究	自発報告	6,405,679接種	なし
7 名古屋市の報告 (2019)	0.7	1歳から6歳 内訳は不明	後ろ向き研究	自発報告	140,316接種	なし
8 星野株の調査 (2019)	3.2	不明	後ろ向き研究	自発報告	6,026,692接種	なし
9 鳥居株の調査 (2018)	2.8	不明	後ろ向き研究	自発報告	4,610,080接種	なし

・3(\*)、5(\*)の自発報告は保護者に対して、症状がある場合は受診するように指示。

・8では近年、無菌性髄膜炎の発生頻度が低下している可能性が示唆された。

・ウイルス学的検討は、前向き研究で、研究計画にウイルス学的検討の実施がふくまれているもののみを「あり」とした。

### 検討

- 1, 2の研究と比べ、最近の他の研究においては無菌性髄膜炎の報告頻度が低いことについて、どう解釈するか。
- 後ろ向きの自発報告は、接種対象人数は多く、発生頻度は低いが、報告漏れ等により正確な接種数が反映していない可能性があるのではないか。
- 今後、自発報告など、1, 2の研究と異なる方法で実施された研究において、1, 2よりも低い発生頻度が観察された場合、どのように解釈するべきか。

# 第15回ワクチン評価に関する小委員会での論点と主なご意見

## 論点1

- 現在の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について、重症度の報告を踏まえどのように考えるか。

### 主な御意見

- ・ ワクチン接種後にも重い後遺症は起こり得る、死亡例もあるということも聞くので、例数を増やして整理すべき。

## 論点2

- 1歳児に接種した場合の無菌性髄膜炎の発生頻度について、どう考えるか。信頼できるエビデンスを得るためには、どのような手法の研究が必要か。

### 主な御意見

- ・ 10万接種あたり47というエビデンスがあるが、これは中央値3歳のデータであり、年齢層別解析をするとより低頻度となるのではないかと。また、ワクチン株が1代継代されたことにより、当時よりも低頻度になっている可能性があるのではないかと。
- ・ 自発報告の限界はあるものの、重症例は報告されやすいことも踏まえると、自発報告において10万接種あたり3というエビデンスも貴重なデータではないかと。
- ・ ①3歳未満・約1万1千回接種に基づき10万接種あたり18というエビデンスがあること及び②若年に層別化すると頻度がより稀であるというエビデンスを踏まえると、10万人規模の接種対象者が必要になるのではないかと。
- ・ 一方で1歳に限定した前向き研究での症例収集の困難性を踏まえると、現実的には2万人規模の評価でもよいのではないかと。

## 論点3

- おたふくかぜの疾病負荷、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や重症度を踏まえ、既存の単味ワクチンについてどう考えるか。

### 主な御意見

- ・ 自然発生の場合とワクチン由来の無菌性髄膜炎の重症度、後遺症の合併率とか、数は限られているが、ワクチン接種後にも重い後遺症は起こり得る、死亡例もあるということも聞くので、例数を増やして整理する必要もあるのではないかと。
- ・ たとえ今開発中のJeryl-Lynn株を使ったMMRができたとしても、その1社だけで定期接種にできるかは分からない。国産の単味ワクチンを積極的に考えるということは重要ではないかと。
- ・ おたふくかぜの疾病負荷としては不可逆性の難聴というのが大きな問題だと思うので、(単味ワクチンの有効性も含め) リスクベネフィットをもう一度しっかり見ていかなければいけないのではないかと。

日本小児科学会 多屋参考人 ご説明

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

- (1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針
- (2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等
- (3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見
- (4) MMRワクチンの開発状況**
- (5) まとめ



# ムンプスウイルスを含むワクチンの開発状況

ムンプスウイルスを含むワクチンとして、「麻しんおたふくかぜ風しんワクチン混合ワクチン（MMRワクチン）」の国内臨床試験（第3相試験）が実施されており、現在の進捗が「試験完了」となっていることがJRCT上確認できる。

<ul style="list-style-type: none"><li>• 疾患名</li></ul>	麻しん、おたふくかぜ、風しんの予防
<ul style="list-style-type: none"><li>• 試験の名称</li></ul>	生後12カ月以上24カ月未満の日本人健康小児を対象としたJVC-001の第III相、無作為化、実薬対照、評価者盲検、群間比較試験
<ul style="list-style-type: none"><li>• 試験の概要</li></ul>	日本人健康小児を対象に、JVC-001接種42日後の麻疹ウイルス、風疹ウイルス、及びムンプスウイルスに対する抗体保有率について、対照薬に対する非劣性を検証する。
<ul style="list-style-type: none"><li>• 試験等の進捗状況</li><li>• 試験の現状</li></ul>	試験完了

出典：臨床研究等提出・公開システム <https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225026>（令和5年11月12日アクセス）

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

- (1) おたふくかぜワクチンに係るこれまでの経緯と検討方針
- (2) おたふくかぜの発生動向、疾病負荷等
- (3) おたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見
- (4) MMRワクチンの開発状況
- (5) まとめ**

# おたふくかぜワクチンに関する論点

## まとめ

### 【これまでの経緯及び新たな知見について】

- おたふくかぜワクチンに関する検討については、平成25年7月の第3回予防接種基本方針部会において、当時及び現在我が国において利用可能な単味のおたふくかぜワクチン（鳥居株又は星野株によるもの。）の安全性の面から、「仮に広く接種をするに当たっては、より高い安全性が期待できるワクチンの承認が前提」とし、MMRワクチンの開発を待つ方針とされた。
- その後、MMRワクチンの開発状況の他、令和2年1月に開催された本委員会において、単味のおたふくかぜワクチンの安全性等に関する知見を評価した。主な知見は以下の通り。

出典・研究デザイン	症例定義等	無菌性髄膜炎頻度（10万接種対）
前向き研究 （添付文書）	医師が入院適応と判断し、髄液細胞数上昇・髄液ウイルス学的解析を実施。	47 - 年齢別では、3歳未満で18 - 添付文書では、鳥居株：62.5、星野株：43.5
自発報告	副反応疑い報告等で、無菌性髄膜炎として報告されたもの。	0~11

- 同委員会においては、「ワクチン接種後の無菌性髄膜炎等の発生について、信頼できるエビデンスを得るための研究」の必要性が指摘され、具体的には、前向きの10万人規模の研究が必要であるとの見解等が示された。
- こうした議論を踏まえて実施された日本小児科学会等によるおたふくかぜワクチン接種後の疫学研究が、今般とりまとめられた。

### 【ムンプスウイルスを含む新たなワクチンの開発状況について】

- 麻しんおたふくかぜ風しんワクチン混合ワクチン（MMRワクチン）については、国内臨床試験（第3相治験）が実施されており、現在の進捗が「試験完了」となっている。

## 論点

### 【論点1 単味のおたふくかぜワクチンの安全性等の評価について】

- 研究デザイン等を踏まえ、今般報告された疫学研究の結果について、どのように評価できるか。

### 【論点2 MMRワクチンの開発動向について】

- MMRワクチンの臨床試験の状況を踏まえ、開発企業に対してヒアリングを行う等、必要な情報収集を行ってはどうか。

### 【論点3 おたふくかぜワクチンの今後の検討方針について】

- 今般報告された疫学研究に加え、MMRワクチンの開発動向についても更に情報収集した上で、改めて平成25年7月に基本方針部会で決定された方針に沿って検討を進めることの適否を判断することとしてはどうか。