

おたふくかぜワクチンの接種対象者・接種方法 及びワクチン(株)の選定について

厚生労働省 健康局

結核感染症課 予防接種室

平成25年7月10日

第3回予防接種基本方針部会

※ 本資料は技術的検討であり、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みとして実施するためには、前提として、ワクチンの供給・実施体制の確保、必要となる財源の捻出方法等の検討を行った上で、関係者の理解を得るとともに、副反応も含めた予防接種施策に対する国民の理解等が必要。

背景

【背景】

- これまで、予防接種部会においておたふくかぜワクチンを含めた7ワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、ヒブ、小児用肺炎球菌、水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）の定期接種化の必要性について議論され、平成24年5月の第二次提言で、医学的・科学的観点からは、7ワクチンについて広く接種を促進していくことが望ましいと提言された。
- 一方、第二次提言をまとめる際に、予防接種法の対象となる疾病・ワクチンのあり方については「ワクチン評価に関する小委員会」で検討が行われたが、国民に対して広く接種機会を提供する仕組みを構築するに当たっては、どのワクチンを使用するか選定する必要がある。
- また、今般の予防接種法改正において、衆議院及び参議院の附帯決議で、4ワクチン（水痘、おたふくかぜ、成人用肺炎球菌、B型肝炎）について、平成25年度末までに定期接種の対象疾病に追加するか結論を得る又は得るように努めることとされた。

おたふくかぜの疾患概説

■ 概要

ムンプスウイルスによって引き起こされる、耳下腺の腫脹を特徴とする伝染性疾患である。

■ 疫学

数年おきに流行がみられ、近年では患者数の多かった2005年に135.6万人の患者が発生したと推計されている。幼児期に感染が多く、3～6歳で全患者の60%程度を占める。また、ムンプスウイルスはAからMまでの13種類の遺伝子型に分類されており、近年主にG型が流行している。

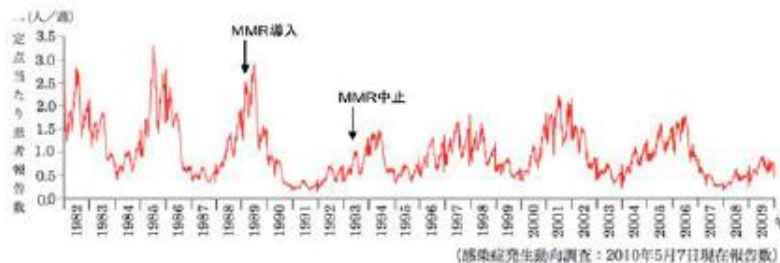
■ 臨床症状

2～3週間程度の潜伏期を経て、発熱と耳下腺の腫脹・疼痛をもって発症する。合併症として無菌性髄膜炎の他脳炎、難聴、精巣炎等が挙げられる。

■ 治療法

特異的な治療法はなく、発症後に解熱鎮痛剤等の対症療法が行われる。

図2. 定点あたりの流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)患者報告数



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の 対象者及び接種方法

おたふくかぜワクチンの接種対象者・接種方法のイメージ

【対象年齢】

○ 1期: 生後12月から生後24月に至るまでの間にある者

2期: 5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の1年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にある者

【接種方法】

○ 乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンを使用し、1回皮下に注射する。接種量は毎回0.5ミリリットルとする

【予防接種を受けることが適当でない者】※発熱や急性疾患などワクチン全般に共通するもの以外

○ 特記事項なし

技術的事項における論点

- おたふくかぜワクチンの接種回数について、1回接種又は2回接種とすることが考えられるが、どちらが望ましいか。

以下の点について整理し、検討する必要がある。

- －ワクチンの有効性について
- －接種回数による費用対効果の違いについて
- －他国等における推奨接種回数

- おたふくかぜワクチンの接種時期をどのように設定することが望ましいか。以下の点について整理し、検討する必要がある。

- －他国等における推奨接種スケジュール
- －接種時期による副反応の発生について
- －免疫の持続性及び2回目の接種時期による有効性の違いについて
- －おたふくかぜの発生状況について

おたふくかぜワクチンの有効性(Vaccine Effectiveness)について

- これまでにおたふくかぜワクチンの1回接種と2回接種の効果を比べた報告では、2回接種の方が高い効果が示されている。
- おたふくかぜワクチンを1回接種している国での患者数の減少は88%以上であったが、2回接種している国では97%以上の減少がみられている。

【接種回数による有効性の比較】

国	年	有効性(95%CI)		引用
		1回接種	2回接種	
スウェーデン	2004	65% (-)	91% (-)	Sartorius B.et al.2004
英国	2004-05	88% (83-91)	95% (93-96)	Cohen et al. 2007
米国	2005	80% (42-93)	92% (83-96)	Demicheli V et al. 2012
スペイン	2005-07	85% (67-93)	89% (78-94)	Dominguez A.et al. 2010
米国	2006	84% (48-95)	88% (63-96) 79% (0-97)	Marin M et al. 2008
スペイン	2006-08	66% (25-85)	83% (54-94)	Castilla J et al. 2009
カナダ	2009-10	76.7% (0-96.4) 49.2% (0-97.4) 76.5% (0-99.7)	88.0% (0-98.6) 66.3% (0-94.7) 83.9% (0-98.2)	Deeks et al. 2011

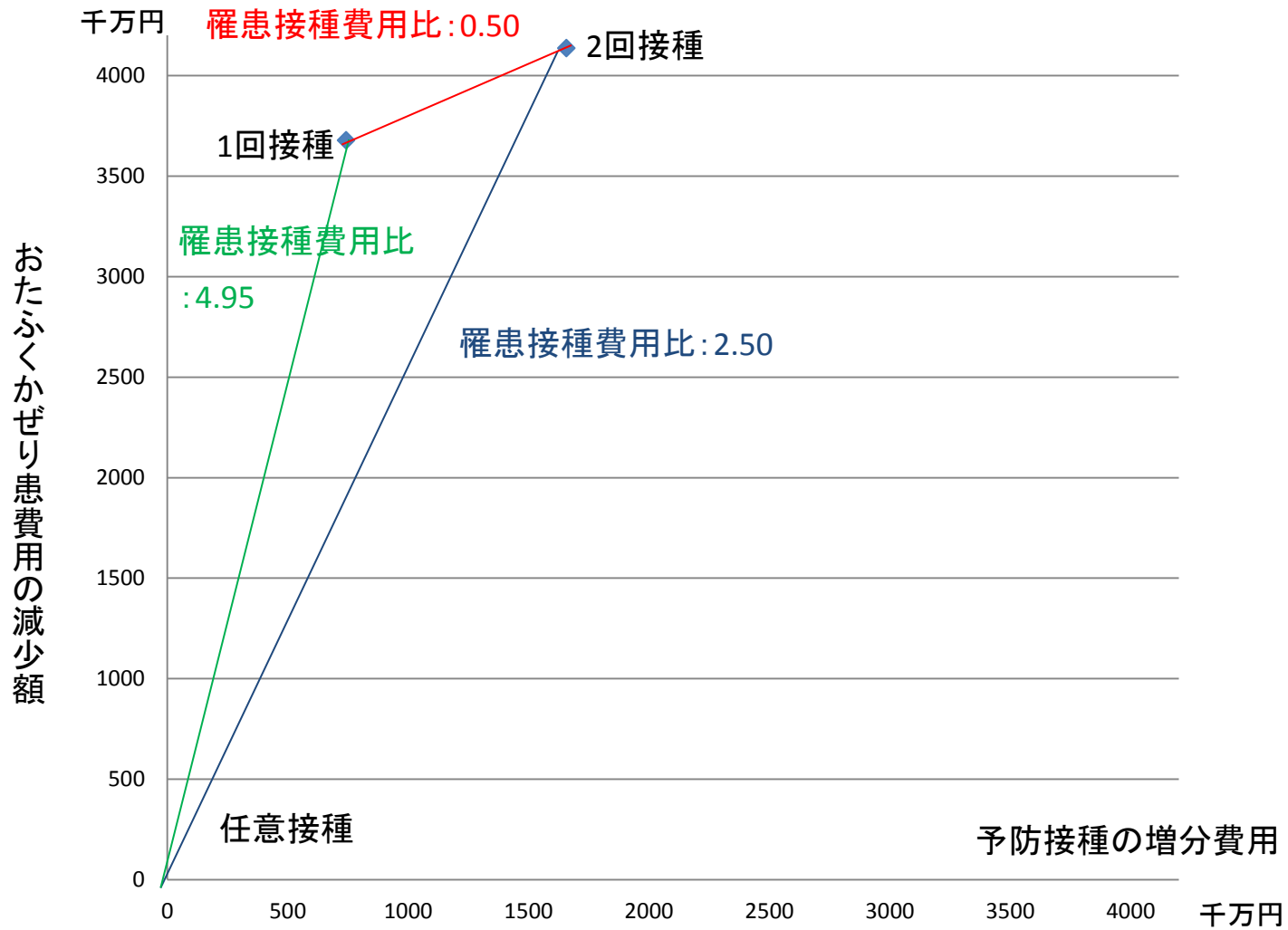
おたふくかぜワクチン接種回数による費用対効果の違い

- 社会的視点で任意接種と定期接種を比較した場合、接種回数に関わらず費用低減効果が見込まれる。
- 1回接種と2回接種を比較した場合、2回目の接種を行うことで超過費用の発生が予想され、費用対効果も良好ではない。

	1回接種(1歳時) ^{注1}	2回接種(1+5歳時) ^{注2}	参考:任意接種
罹患数	150,623	57,455	737,242
おたふくかぜに係る損失QALY	161	134	2,028
おたふくかぜに係る保健医療費(万円)	150,408	67,345	897,722
おたふくかぜに係る生産性損失(万円)	643,750	268,589	3,574,355
予防接種に係る保健医療費(万円)	691,626	1,282,460	209,331
予防接種に係る生産性損失(万円)	374,164	697,456	113,255
増分費用(支払者/社会)	—	-507771 / -455902	—
罹患接種費用比(支払者/社会)	—	0.14 / 0.50	—
ICER(万円/QALY)	—	18,806.3	—

注1:接種率94.3%で推計 注2:接種率91.8%で推計

社会的視点における費用比較

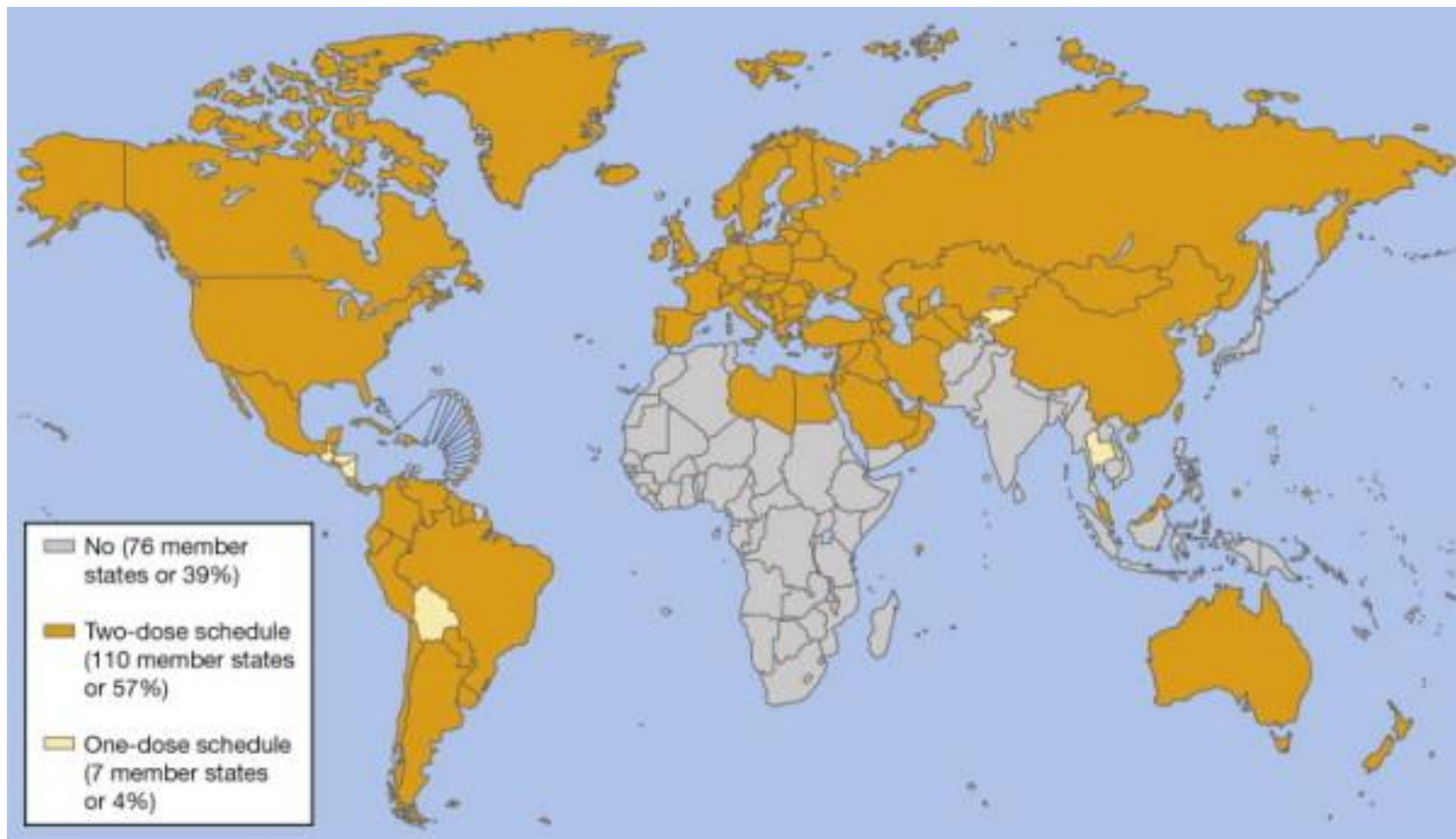


※罹患者接種費用比:「罹患者に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

参考: 厚生労働科学研究費補助金「インフルエンザ及び近年流行が問題となっている呼吸器感染症の分析疫学研究」(廣田良夫)

他国におけるおたふくかぜワクチンの接種回数

- おたふくかぜワクチンを接種している117か国中、110か国（約94%）でワクチンを2回接種するプログラムを設けている。



他国におけるおたふくかぜワクチンの接種スケジュール

国	1回目	2回目
Australia	1歳	4～5歳
Austria	2歳	1回目接種の4週後
Canada	12～15カ月	4～6歳
Croatia	1歳	7歳
Czech Republic	15カ月	2歳
Denmark	15カ月	12歳
France	15カ月	3～6歳
Finland	12カ月	6歳
Germany	14～18カ月	15～23カ月
Ireland	11～14カ月	4～5歳
Israel	12～15カ月	6歳
Italy	1歳	5～6歳 or 11～12歳
Luxembourg	12～15カ月	5～6歳
Macedonia	15～18カ月	7歳
Moldova	13カ月	6～7歳
Netherlands	1歳	9歳
Portugal	14カ月	11～13歳
Spain	15カ月	4歳
Sweden	15カ月	12歳
Switzerland	15～24カ月	4～7歳
United Kingdom	12～15カ月	3.5～5歳
United States	12～15カ月	4～6歳

おたふくかぜワクチン接種時期による副反応の発生

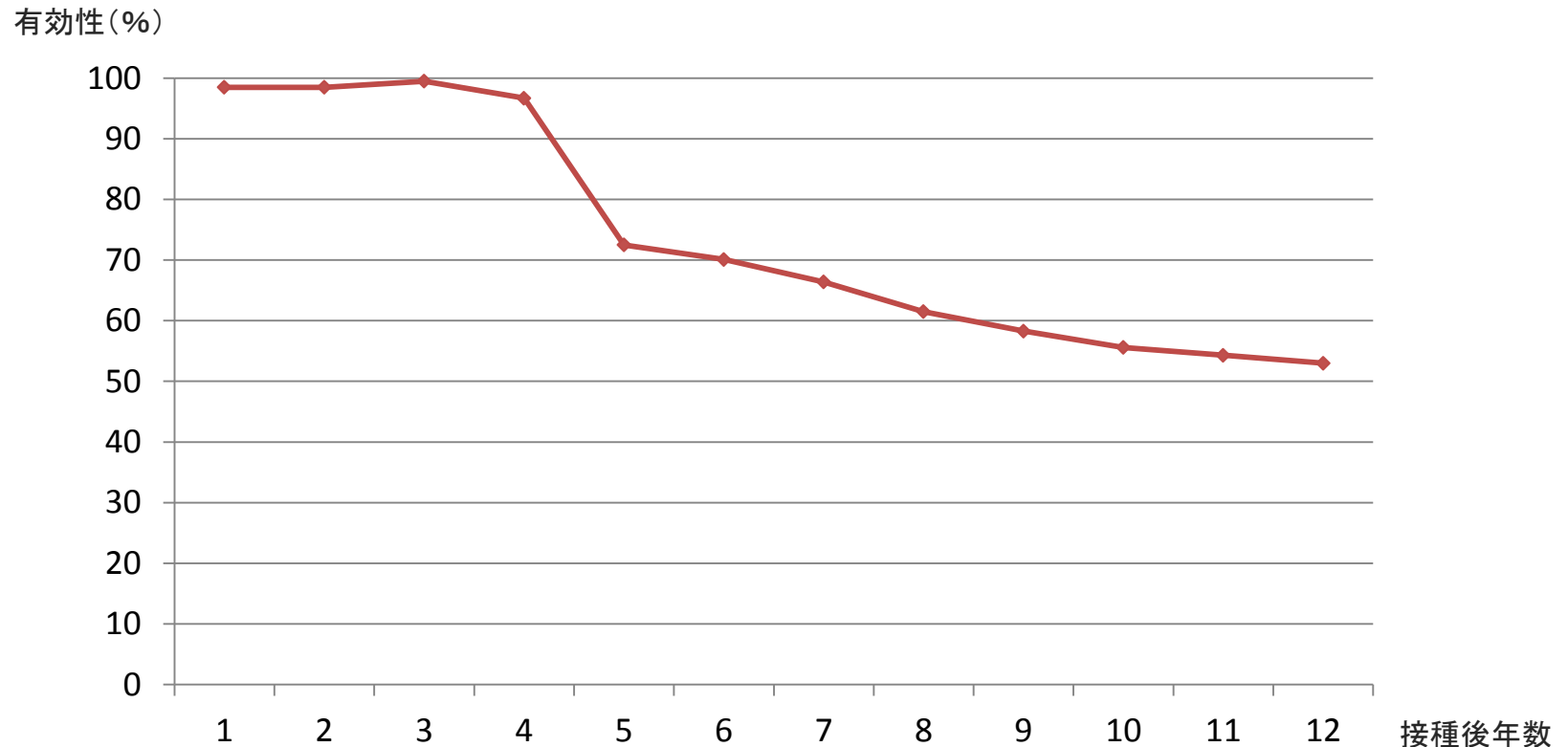
- おたふくかぜについては、年齢が高くなるほど髄膜炎や難聴などの合併症の発症率が高くなるとされているが、ワクチンについても同様に、接種年齢が高くなるとともに副反応の発生率が高くなることを示唆する報告がされている。
- また、2回目の接種を受けている等、すでに免疫を持っている方における接種では、おたふくかぜに類似した副反応は基本的に発生しないと考えられている。

【年齢別群別耳下腺腫脹率とウイルス分離】

	接種者数	腫脹者数(%)	分離ウイルス		
			野生株	星野株	陰性
1歳	1641	16 (0.98)	4	6	6
2～3歳	1102	24 (2.18)	9	8	7
4～6歳	526	20 (3.80)	10	4	6
7～10歳	155	10 (6.45)	6	3	1
11歳以上	137	4 (2.92)	4	0	0

おたふくかぜワクチン接種後の有効性 (Vaccine Effectiveness) の推移

- おたふくかぜワクチンの有効性に関するmatched case-control study (case:469, control:469) では、ワクチン接種後、徐々にその効果が減衰し、特に接種後5年以降にその傾向が顕著であることが報告されている。

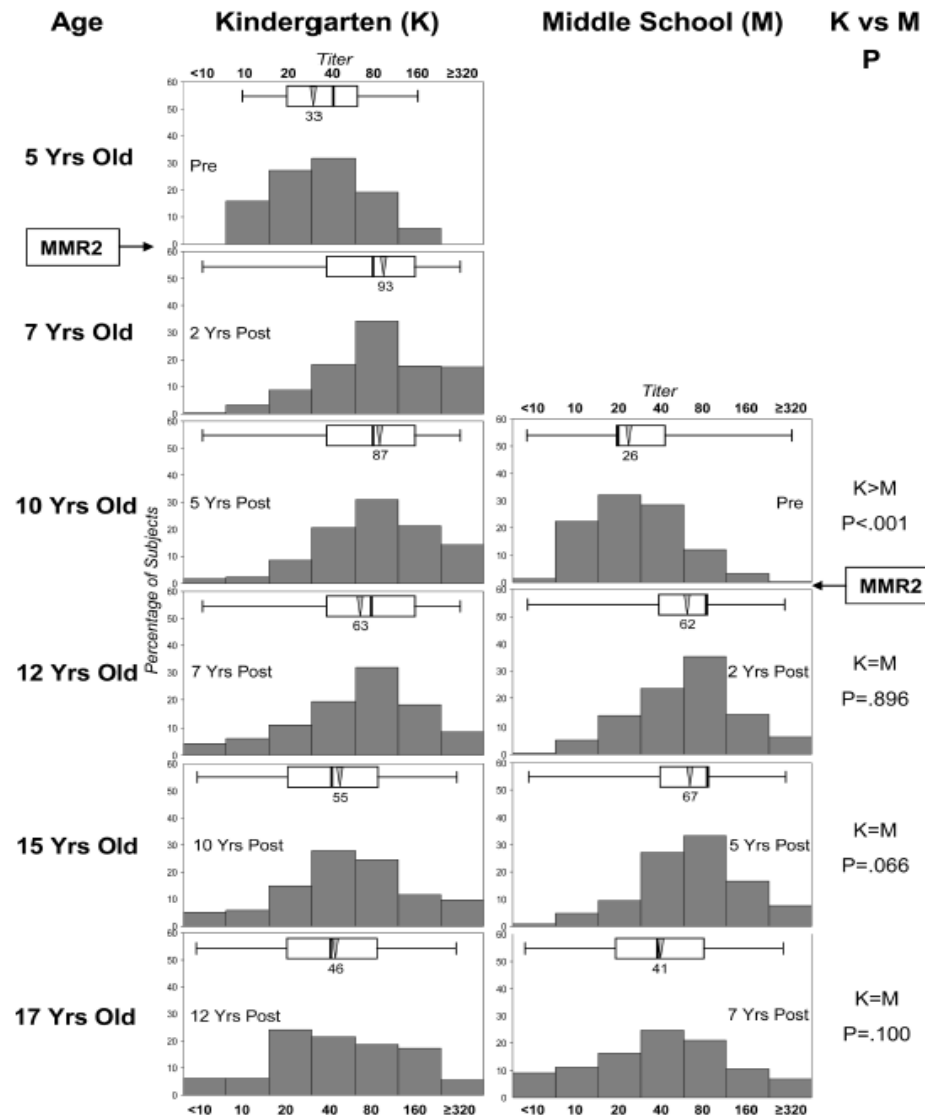


おたふくかぜワクチン接種時期による抗体保有価の違い

○ 米国において、2回目の接種を以下の時期に実施して比較したところ、

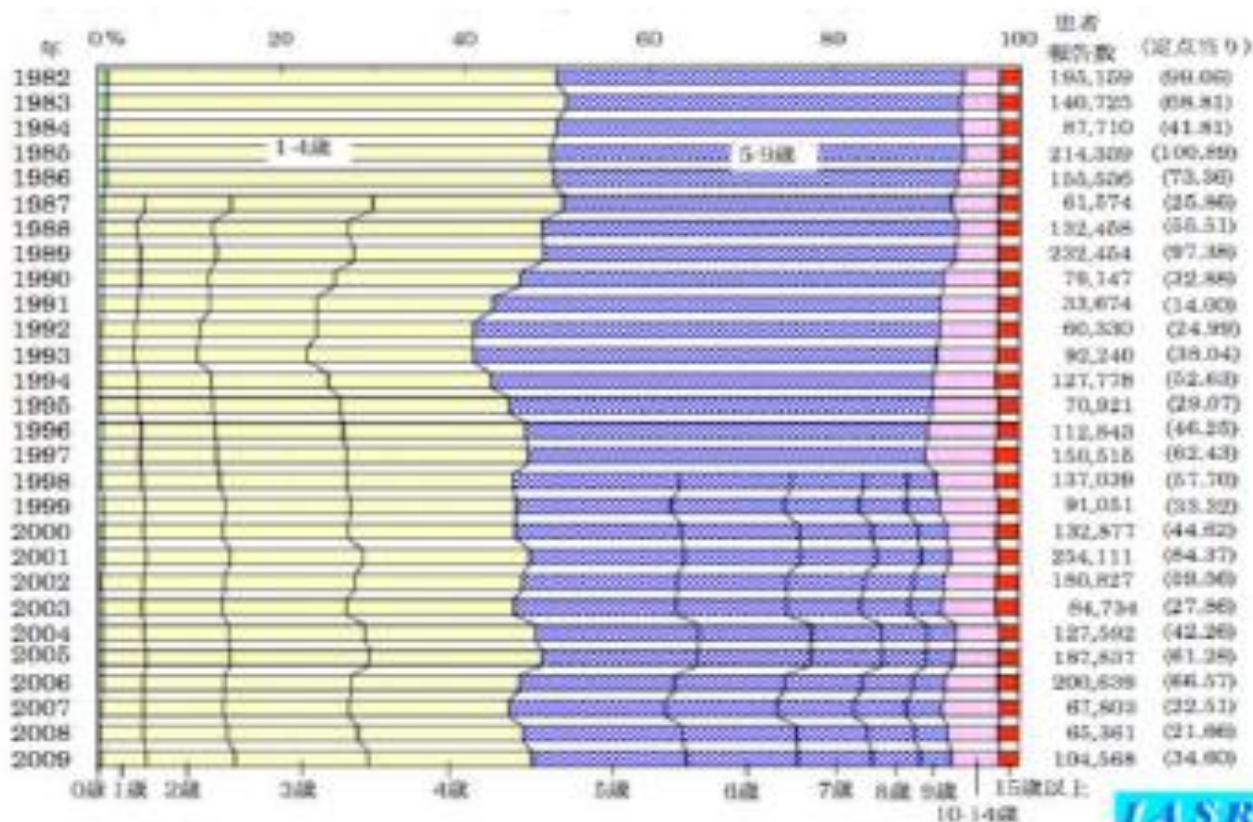
- ・4～6歳に接種した群 (n=308)
- ・9～11歳に接種した群 (n=308)

各年齢での抗体価に大きな違いはみられず、結論として著者らはワクチンの接種時期を後ろ倒しする利点は認められなかったと述べている。



おたふくかぜワクチン接種時期による有効性の違い

- 日本におけるおたふくかぜ罹患者の60%程度は3～6歳の幼児が占める。
- また、ワクチン1回接種者におけるおたふくかぜ罹患年齢は平均6.3歳であったと報告されている。



参考:おたふくかぜワクチンに関するファクトシート:平成22年7月7日版(国立感染症研究所)

(小児科を標榜する医療機関からの定点報告に基づき集計)

厚生労働科学研究費補助金「ワクチンにより予防可能な疾患に対する予防接種の科学的根拠の確立及び対策の向上に関する研究」

技術的な検討課題

以上を踏まえ、仮によりおたふくかぜワクチンを広く接種する場合における以下の論点について、ご審議いただきたい。

1. 接種対象年齢
2. 接種回数
3. 標準的な接種期間
4. キャッチアップの要否とその実施方法
5. その他

おたふくかぜワクチンの選定について

おたふくかぜワクチン選定に当たって

- おたふくかぜワクチンに使用されているワクチン株は、世界で10種類以上あり、それぞれ有効性と安全性に差がある。特に、無菌性髄膜炎の発生は、ワクチン株ごとに大きく異なることが報告されている。
- したがって、おたふくかぜワクチンの選定に当たっては、ワクチンの有効性・安全性とともに疾病の疫学的考察等を踏まえて総合的に判断する必要がある。

国内で製造販売の承認を受けているワクチン(株)

■ 生おたふくかぜワクチン

一般名：乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン

	北里第一三共ワクチン 株式会社製	武田薬品工業株式会社製
販売開始	1982年5月	1983年1月
ウイルス株	星野株	鳥居株
遺伝子型	B型	B型
抗体陽転率	91.1%	90%以上

製法の概要：

弱毒生ムンプスウイルスを伝染性の疾患に感染していないニワトリ胚初代培養細胞で増殖させ、得たウイルス液を精製し、安定剤を加え分注した後、凍結乾燥したものである。

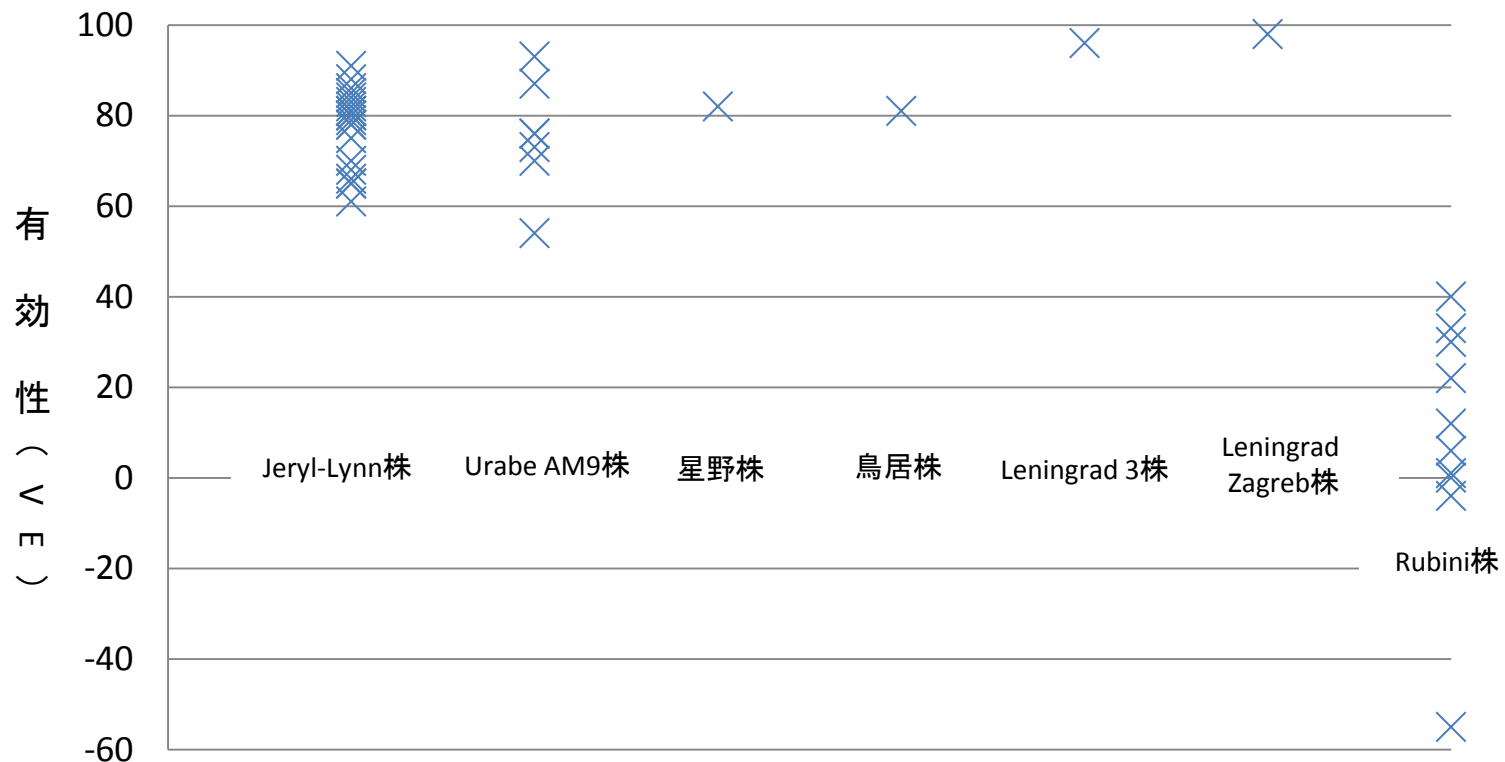
その他の主なワクチン(株)の概要

ワクチン株	遺伝子型	抗体陽転率	主な使用国	概要
Jeryl-Lynn	A	80－100%	世界各国	1967年に米国で開発され、これまでに1.3億人以上の方が接種を受けているワクチンである。有効性は国産ワクチン株に劣るが、安全性は高い。
Rubini	A	38－95%	ヨーロッパ	1985年にスイスで開発され、安全性に優れているが、効果が極めて低い又は認められなかったため、現在、WHOは使用を推奨していない。
Urabe-AM9	B	92－100%	世界各国	1979年に日本で開発され、これまでに6千万人以上の方が接種を受けているワクチンである。有効性が高く、安価であることから多くの国で使用されたが、無菌性髄膜炎が一定の頻度で見られるため1990年代に使用を中止する国がみられた。
Leningrad-3	D	89－90%	ロシア	1974年にソビエト連邦で開発された。無菌性髄膜炎の発生が問題となりドイツで治験が中止されたこと、水平感染を起こす可能性が示唆されたことから旧共産圏以外ではあまり注目されなかった。
Leningrad-Zagreb	D	89－98%	東ヨーロッパ 南アメリカ インド	1976年に、クロアチアで開発された。Leningrad-3株をさらに弱毒化したもので、無菌性髄膜炎の発生が心配されたが、重大な懸念はないと考えられている。

参考: Vaccines 6th Edition . Lara-Sampablo et al. Studies on the Association of Meningitis and Mumps Virus Vaccination
Galazka et al. Mumps and mumps vaccine: a global review. Bulletin of the World Health Organization, 1999, 77(1)
Peltola et al. Mumps outbreak in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccines
おたふくかぜワクチン作業チーム報告書(予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)

ワクチン株ごとの有効性(流行時のVaccine Effectiveness)の比較

- Jeryl-Lynn株については61~91%、Urabe AM9株については54~93%の範囲で有効性(Vaccine Effectiveness)が報告されている。
- Rubini株については、有効性が劣ることが多くの報告で指摘されている。
- 国産ワクチン株については、80%以上の有効性があると報告されている。
- その他のワクチン株では、有効性に関する報告は少なく、十分に評価することは難しい。

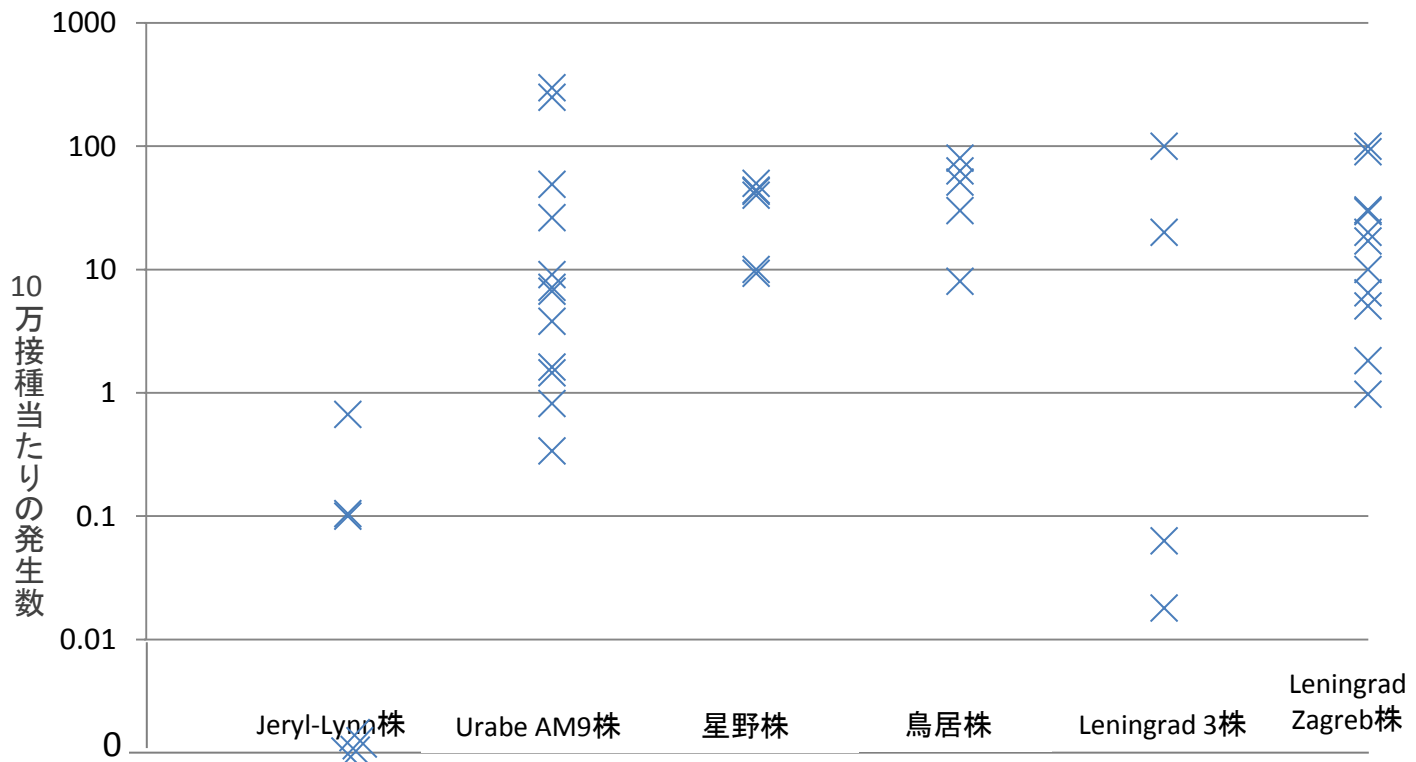


おたふくかぜワクチンの有効性 (ワクチン導入前後の罹患数の比較)

国	ワクチン導入前		ワクチン導入後		
	年	発生率 (10万人当たり)	年	発生率 (10万人当たり)	減少率
2回接種					
デンマーク	1997-79	726	1993-95	1	>99
フィンランド	1997-79	223	1993-95	<1	>99
ノルウェー	1997-79	371	1993-95	11	97
スロベニア	1997-79	410	1993-95	4	>99
スウェーデン	1997-79	435	1993-95	<1	>99
1回接種					
アルメニア	1983-85	280	1993-95	16	94
クロアチア	1983-85	101	1993-95	12	88
英国	1983-85	40	1993-95	5	88
イスラエル	1983-85	102	1993-95	10	90
ラトビア	1983-85	141	1993-95	3	98

ワクチン株ごとの無菌性髄膜炎発生頻度の比較

- 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 6th 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)

仮におたふくかぜを国民に対して広く接種機会を提供する場合に 考えられるワクチン(株)の選択肢

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.

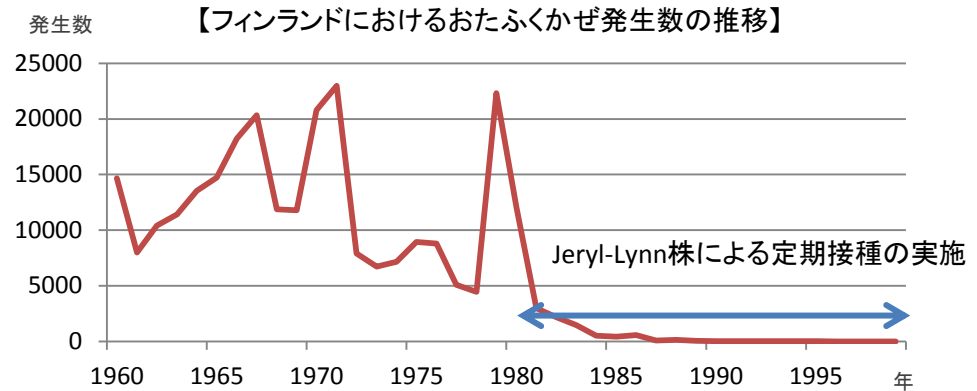
ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクについて比較衡量し、有効性は劣るもののより高い安全性が期待できるワクチン(株)が承認された時点で、費用対効果等を踏まえ、当該ワクチンを使用する。

両選択肢の比較(星野・鳥居株とJeryl-Lynn株を比較した場合)

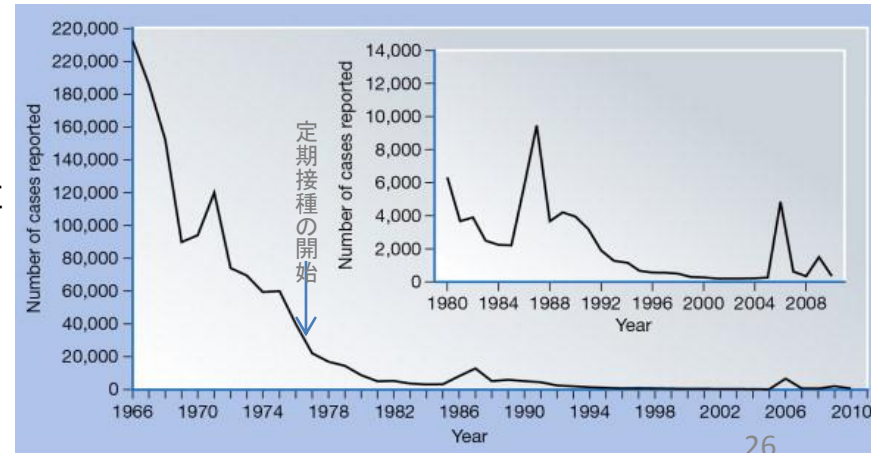
	選択肢 1 .	選択肢 2 .
利点	<ul style="list-style-type: none"> ○星野・鳥居株は、既に国内で薬事承認されているワクチンであり、迅速に導入し、罹患数を減少することが可能である。 ○星野・鳥居株は、Jeryl-Lynn株に比べて有効性が高いとされており、流行株であるG遺伝子型のウイルスに対してもB遺伝子型と同程度に中和することができると考えられる。 	<ul style="list-style-type: none"> ○Jeryl-Lynn株は、星野・鳥居株に比べて無菌性髄膜炎の合併率が低いと報告されている。 ○必要に合わせて、接種するワクチン及びその組み合わせ（2回接種とする場合）を選択することができる。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ○星野・鳥居株は、無菌性髄膜炎の合併率がJeryl-Lynn株のものに比べて高い。 	<ul style="list-style-type: none"> ○Jeryl-Lynn株は、現在、国内で薬事承認されていないワクチンである。 ○Jeryl-Lynn株は、星野・鳥居株に比べて有効性が劣るとされており、流行株であるG遺伝子型のウイルスに対する中和能はA遺伝子型に対するよりも劣ると考えられている。（ただし海外で発生を抑制した実績がある（参考資料1）。） ○Jeryl-Lynn株のMMRワクチンを輸入して使用した場合、ワクチンに含まれる麻疹株が異なるため、発熱の合併率が高い等、無菌性髄膜炎以外の副反応が増加する可能性がある。（参考資料2）

参考資料1 : Jeryl-Lynn株ワクチンの有効性

- Jeryl-Lynn株については、流行時のVaccine Efficacyが61～91%であると報告されており、フィンランドでは14年間にわたって2回接種を実施した結果、国内発生件数0件を達成している。



- 一方、Jeryl-Lynn株の遺伝子型はA型であるが、A遺伝子型ワクチンにより誘導された抗体は、G遺伝子型ウイルスに対する中和能が若干落ちることが報告されている。
- 実際、米国ではJeryl-Lynn株のMMRを2回接種することで順調に患者数が減少していたが、近年、高率にワクチンを2回接種しているにも関わらず、おたふくかぜの流行がみられていることから、効果の減弱及び3回目接種の必要性について議論されている（一部の州では既に3回目の接種プログラムを実施している。）。



参考: Vaccines 6th Edition、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)、おたふくかぜワクチン作業チーム報告書(予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会)、Peltola et al. Mumps and Rubella Eliminated From Finland. JAMA. 2008;284:2643-2647

参考資料2:MMRワクチン(Jeryl-Lynn株)の安全性

- 日本では、一般に発熱率の高いワクチンに対して抵抗感があると言われており、現在のMRワクチンは発熱率を低く抑えられるように開発されている。

武田薬品工業株式会社製	39度以上の発熱：3%（接種5～14日を中心として発生）
北里第一三共ワクチン株式会社	38.1度以上の発熱：4%（接種5～14日を中心として発生）
一般財団法人阪大微生物病研究会	39.1度以上：5.9%（接種後30日間の発生）

- Jeryl-Lynn株を含むMerck Sharp & Dohme社のMMRワクチンについては、39度以上の発熱が6%程度にみられると報告されているが、日本国内で行われた化学及血清療法研究所による臨床第II相試験では、39度以上の発熱が23.8%にみられたと報告されている。
- 発熱は、接種後10日前後であることから、主にワクチンに含まれる麻疹ウイルスによると考えられているが、欧米と比較して、日本では熱性痙攣の発生が多いこともあり、注意が必要である。

参考資料3:MMRワクチンに関する過去の経緯(概要)

- 1988（昭和63）年9月の製造承認を受け、1989（平成元）年4月より、麻しんの定期接種対象者のうち希望者に対し、MMRワクチンの使用を開始。
- ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生が注目され、政府は使用上の注意の改訂の指示や都道府県を通じ接種時の留意事項等について周知するなど対応。（1989（平成元）年9月の公衆衛生審議会では、10～20万人に1人の割合で症例発生と報告→1992年（平成4）4月の同審議会では、約1,000人に1人の割合で症例発生と報告）
- 1993（平成5）年4月の「MMRワクチンについての当面の取扱いについて（意見）」（伝染病予防部会）において、阪大微研の自社株ワクチンに係る無菌性髄膜炎の発生頻度が他の株に比べ明らかに低く、報告漏れがないか調査を行う必要があり、また、占部株について二次感染の報告がなされており、他に同様の事例がないか調査する必要がある等とされたことを受け、接種を見合わせ。
- 1993（平成5）年5月、阪大微研の薬事法違反（製造方法の変更が未承認等）を確認、1994（平成6）年2月、同社を薬事法違反で行政処分。