

2024(令和6)年6月20日

## おたふくかぜワクチンについて

## 本日も議論いただきたい内容

テーマ	内容
【1】おたふくかぜワクチンについて	(1) これまでの経緯及び前回の議論
	(2) 企業ヒアリング
	(3) おたふくかぜの発生動向、ワクチンに係る知見等
	(4) 今後の方針

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

### (1) これまでの経緯及び前回の議論

### (2) 企業ヒアリング

### (3) おたふくかぜの発生動向、ワクチンに係る知見等

### (4) 今後の方針

## 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。
- 2024(令和6)年1月 第23回小委で、単味のおたふくかぜワクチンに関する研究班報告に関する議論や、MMRワクチンの開発状況等について議論した。

## 前回（第23回小委員会（令和6年1月24日開催））のご議論

### 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

- 研究班からの報告によると、前向きにフォローした症例において鳥居株・星野株ワクチンの添付文書に記載されていた発生頻度よりも低い髄膜炎・脳炎等の発生頻度であった。一方で、以前の議論と同様に、Jeryl-Lynn株よりも安全性が高いとは言えないのではないか。
- 低年齢層における無菌性髄膜炎の発生頻度は、高年齢層に比べると相対的に低いことが改めて確認されたと考えられる。
- 前向きにフォローした症例において、副反応の出現は接種1回目に多かった。

### 論点2 MMRワクチンの開発動向について

- 第一三共にてMMRワクチンの第3相試験が終了したという報告があったが、1社供給となってしまうことにより安定供給に対する懸念があり、供給に関して企業ヒアリングを行う必要があるのではないか。
- MMRワクチンであれば、麻しん、風しんの点からも情報収集が必要ではないか。

### 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

- 研究班からの報告の結果を受けて、定期接種に位置づけるに当たっての安全性に係る懸念を払拭したとは言いにくく、平成25年7月に基本方針部会で決定された方針を覆すには至らないのではないか。
- おたふくかぜの流行周期やMMRワクチンの薬事承認等にかかる時間を留意すべき。
- 仮に、MMRワクチンを位置づける場合は、生ワクチンのうち定期接種で使える株を限定するなど、法令上の規定について検討が必要ではないか。
- 現在開発、臨床試験が行われているMMRワクチンの開発動向について、開発企業も含めてヒアリングを行う等、必要な情報収集を進めていく。

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

(1) これまでの経緯及び前回の議論

### (2) 企業ヒアリング

(3) おたふくかぜの発生動向、ワクチンに係る知見等

(4) 今後の方針

# MMRワクチンの開発状況等について

**第一三共株式会社 ご説明**

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

(1) これまでの経緯及び前回の議論

(2) 企業ヒアリング

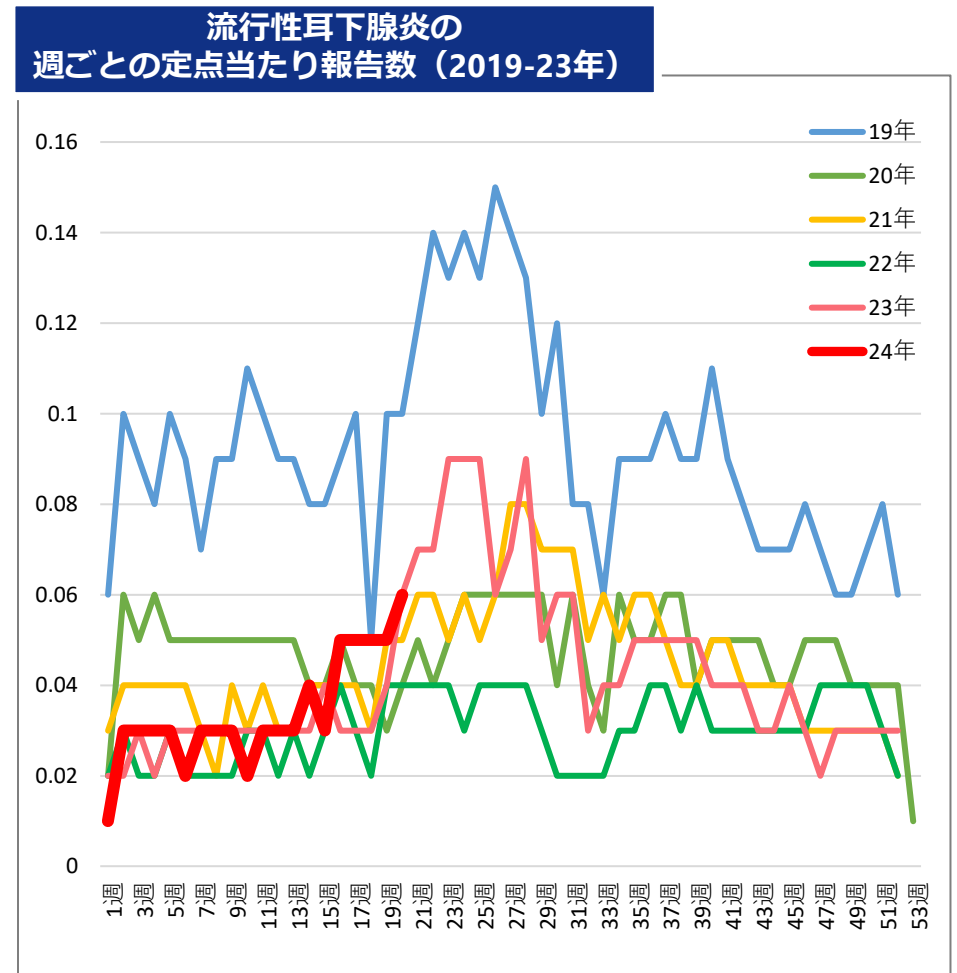
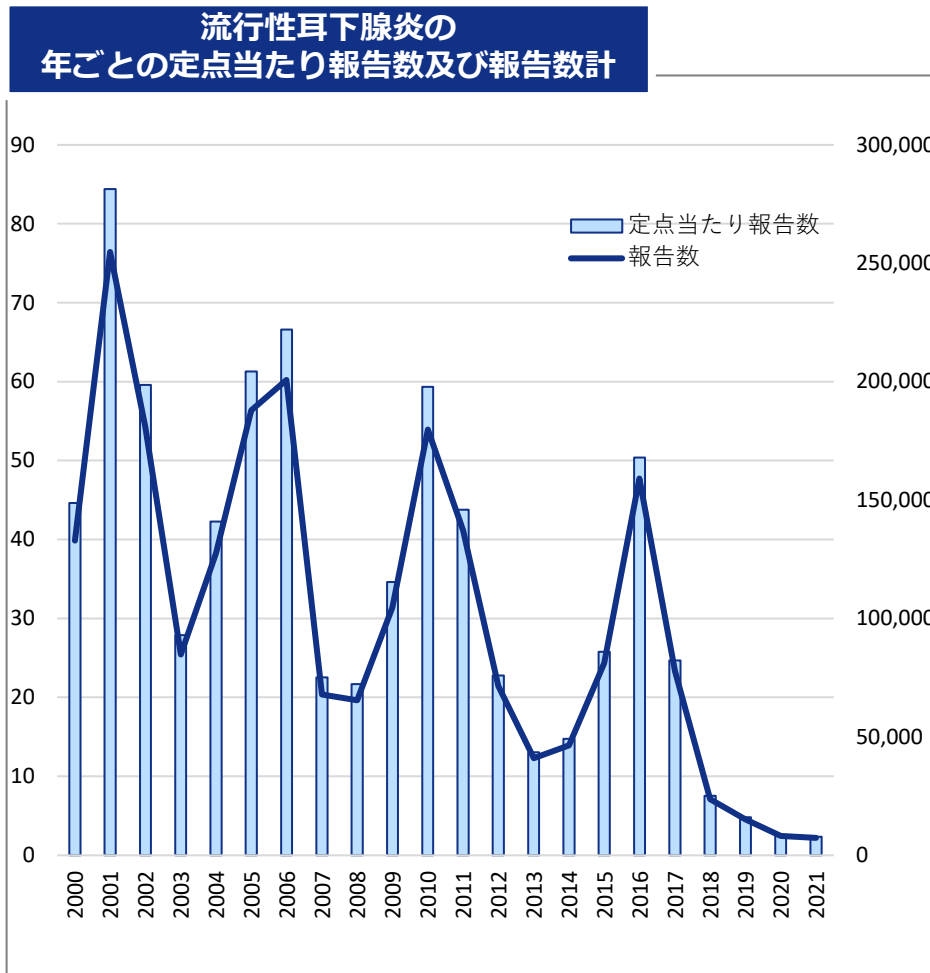
**(3) おたふくかぜの発生動向、ワクチンに係る知見等**

(4) 今後の方針



# 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3,000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。



# ムンプスワクチンに関するWHOポジションペーパー（2024年3月改訂）

- ムンプスを含むワクチンの接種は、ムンプス関連の疾病を予防する上で最も効果的かつ確立された手段であり、WHOは、MRワクチンの接種対象及び目標にあわせて（in accordance with the coverage targets recommended for MR vaccination）、MMRワクチンの使用を推奨する。
- WHOが事前認定したムンプスワクチン株は、Jeryl-Lynn株、RIT 4385株及びLeningrad-Zagreb株である。
- ムンプス含有ワクチンの有効率は、2回接種で88%（中央値。範囲：66-95%）であり、また安全性の観点では、WHOが事前認定したおたふくかぜワクチンは、予防接種プログラムとして接種が許容される（※）としている。

※Leningrad-Zagreb株を含むワクチンを使用する場合は、無菌性髄膜炎のサーベイランス等を実施する必要があると記載。

## 主な記載

- ・ おたふくかぜは、ワクチンが導入される前は小児ウイルス性疾患であったが、ワクチン導入後に小児に対するワクチン接種率が80%未満である場合は、おたふくかぜ関連の合併症のリスクが高い成人の疾病発症が増える可能性がある。このため、MMRワクチンの接種率を継続的に80%以上維持できる場合にのみ、ムンプスワクチンを導入するべきである。
- ・ ムンプスを含むワクチンを導入し2回接種の接種率が高い国では、おたふくかぜの発症率は人口10万人あたり約100～1,000人から人口10万人あたり1人未満に減少している。
- ・ WHOが事前認定したムンプスワクチン株は、Jeryl-Lynn株、RIT 4385株及びLeningrad-Zagreb株である。
- ・ 有効性の観点では、ムンプス含有ワクチンの有効率の中央値は、2回接種で88%（範囲：66-95%）である。
  - ※ Jeryl-Lynn株を含むMMRワクチンの2回接種の有効率は、約86%（RR: 0.12; 95% CI: 0.04-0.35）。
  - ※ 2020年のシステマティックレビューでは、Jeryl-Lynn株とRIT4385株の間で接種後の抗体陽転率に有意差はなかった。
- ・ 安全性の観点では、WHOが事前承認したムンプスワクチンは、予防接種プログラムとして接種が許容される。
  - ※ 一部の研究では、Leningrad-Zagreb株を含むワクチンで無菌性髄膜炎の発症が非接種者と比較して増加したことから、Leningrad-Zagreb株を含むワクチンを使用する場合は、無菌性髄膜炎のサーベイランス等を実施する必要がある。
- ・ ムンプスワクチンの接種スケジュールは、麻疹ワクチンに係る2017年のWHOのポジションペーパーで推奨されているスケジュールに準じるべきである。

## 【Measles vaccines: WHO position paper】

- ・ 麻疹の感染が継続しており、乳児の死亡リスクが依然として高い国では、生後9か月で1回目接種、生後15～18か月で2回目の接種を行う必要がある。MCV1とMCV2は最低4週間あけることとされている。
- ・ 1回目の接種率が高く（>90%）、就学率も高い（>95%）場合、就学時に2回目を接種することは、高い接種率を達成し、学校での流行を防ぐための効果的な戦略となる可能性がある。

# Jeryl-Lynn株を用いたMMRワクチンの有効性

- Cochrane Reviewにて、Jeryl-Lynn株を用いた麻疹・風疹・おたふくかぜワクチン(以下MMRワクチン)、麻疹・風疹・おたふくかぜ・水痘ワクチン(以下MMRVワクチン)及びMMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種において、おたふくかぜに対する有効性を検討したメタアナリシスでは、ワクチン有効率は1回接種で72%、2回接種で86%であり、家庭内での接触例においては84%であった。

## Di Pietrantonj C et al<sup>1</sup> (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020)

**研究方法：** 健康な15歳以下の小児に対してMMRワクチン・MMRVワクチン、MMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種した者を対象とした研究を、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinical Trials.gov を用いて2019年5月2日までの報告または登録された論文を対象とした。それらを二人の独立した著者が確認し、138本を解析した。うち51本はワクチンの有効性に関連し、87本は安全性に関連していた。

それらにおいておたふくかぜワクチンとしてJeryl-Lynn株をワクチン株として用いたワクチン接種例におけるワクチン有効率(Vaccine Effectiveness : VE)を検討したメタアナリシスを実施した。

### 研究結果：

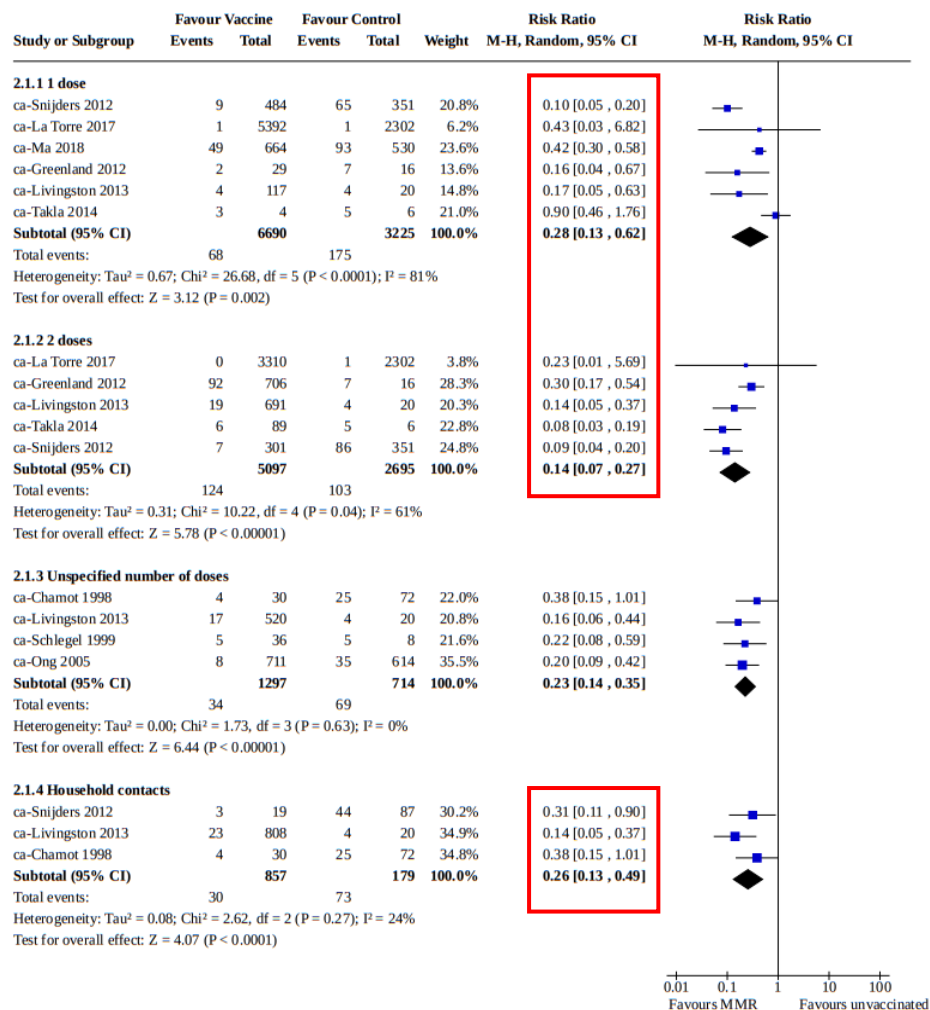
Jeryl-Lynn株を用いたMMRワクチン・MMRVワクチン、MMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種において

おたふくかぜに対するワクチン有効率(Vaccine Effectiveness : VE)は

- ✓ 1回接種後で72%[95%CI 38~87%]
  - ✓ 2回接種後で86%[95%CI 83~93%]
- であり、

家庭内接触例でのVEは

- ✓ 接種回数指定はなく、84%[95%CI 51~87%]
- であった。



1) Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 22;11(11):CD004407.

# Jeryl-Lynn株を用いたMMRワクチンの安全性

- Cochrane Reviewにて、Jeryl-Lynn株を用いたMMRワクチン・MMRVワクチン、MMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種の症例における無菌性髄膜炎の発生頻度のオッズ比を検討したメタアナリシスでは有意差を認めなかった。

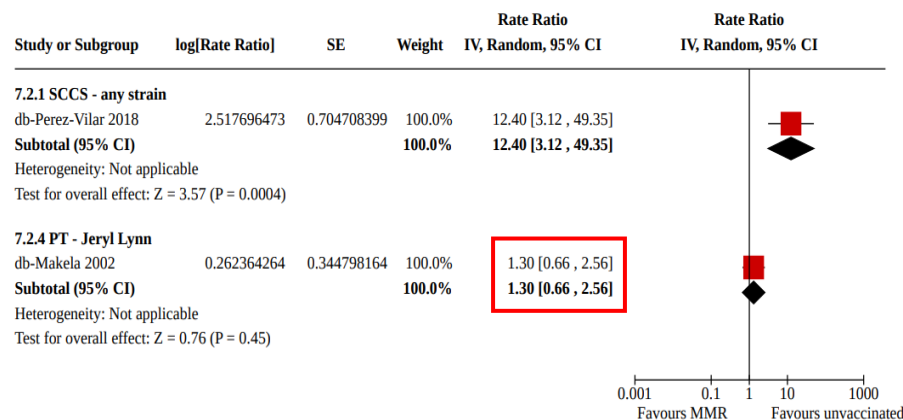
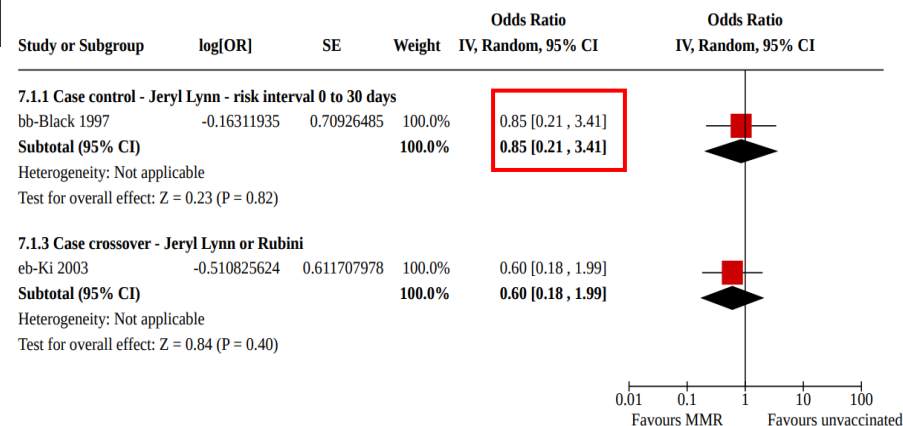
## Di Pietrantonj C et al<sup>1</sup> (Cochrane Database of Systematic Reviews, 2020)

**研究方法：**健康な15歳以下の小児に対してMMRワクチン・MMRVワクチン、MMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種した者を対象とした研究を、the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), MEDLINE, Embase, the WHO International Clinical Trials Registry Platform, Clinical Trials.gov を用いて2019年5月2日までの報告または登録された論文を対象とした。それらを二人の独立した著者が確認し、138本を解析した。うち51本はワクチンの有効性に関連し、87本は安全性に関連していた。それらにおいて、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症のオッズ比を検討したメタアナリシスを実施した。

### 研究結果：

Jeryl-Lynn株を用いたMMRワクチン・MMRVワクチン、MMRワクチンと水痘ワクチンの同時接種後の無菌性髄膜炎の発症のオッズ比は

- Case control studyでのメタアナリシスで、接種後30日まででは  
✓ 0.85[95%CI 0.21~3.41]
- Person-time-cohort studyのメタアナリシスでは  
✓ 1.30[95%CI 0.61~2.56]  
であり、いずれも有意差を認めなかった。



1) Di Pietrantonj C, et al. Vaccines for measles, mumps, rubella, and varicella in children. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Nov 22;11(11):CD004407.

# RIT 4385株を用いたMMRワクチンの有効性

- 国内外におけるMMRワクチンを1回又は2回接種した健康人に対して、接種後のセロコンバージョン陽性率を比較した報告のメタアナリシスにおいては、Jeryl-Lynn株とRIT 4385株を用いたワクチン株のセロコンバージョン陽性率に有意差を認めなかった。

**Julie S et al<sup>1</sup> (Lancet Infect Dis. 2021)**

## 研究方法：

MMRワクチンを1回又は2回接種した健康人に対して接種後のセロコンバージョン陽性率について評価しており、英文にて記載され、2019年12月31日までに登録された報告をPubMed, Web of Science, EMBASEを用いて検索した。それらを二人の独立した著者が確認し、62本を解析した。うち50本は免疫原性に係る、12本は持続性に係る報告であった。それらにおいて、セロコンバージョンになった症例の割合をワクチン株毎のメタアナリシスを実施した。また、セロコンバージョンの判定方法はELISAが最も多く47本であった。測定時期は論文によって様々であった。

## 研究結果：

Jeryl-Lynn株を用いた報告は23本、RIT 4385株を用いた報告は15本であった。MMRワクチンの1回又は2回接種後のセロコンバージョン陽性率は

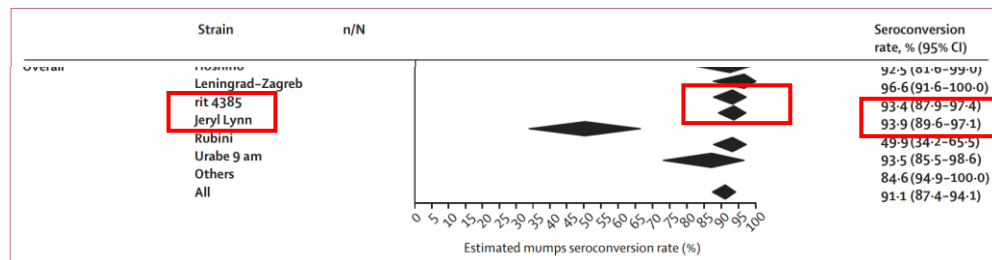
- ✓ Jeryl-Lynn株で93.9%[95%CI 89.6~97.1%]
- ✓ RIT 4385株で93.4%[95%CI 87.9~97.4%]

であり、Jeryl-Lynn株とRIT 4385株のセロコンバージョン陽性率に有意差を認めなかった。

	Total (n=62)	Seroconversion studies (n=50)	Waning studies (n=12)
<b>Region</b>			
Europe	23 (37%)	15 (30%)	8 (67%)
Asia	17 (27%)	17 (34%)	0
North America	13 (21%)	9 (18%)	4 (33%)
Central America	2 (3%)	2 (4%)	0
South America	3 (5%)	3 (6%)	0
>1 region	3 (5%)	3 (6%)	0
Australia	1 (2%)	1 (2%)	0
<b>Study design</b>			
Clinical trial	14 (22%)	14 (28%)	0
Follow-up study	13 (21%)	2 (4%)	11 (92%)
Randomised trial	13 (21%)	12 (24%)	1 (8%)
Prospective study	11 (18%)	11 (22%)	0
Randomised controlled trial	11 (18%)	11 (22%)	0

	Administration route		
Subcutaneous	29 (47%)	28 (56%)	1 (8%)
Intramuscular	1 (2%)	1 (2%)	0
Other*	3 (4%)	3 (6%)	0
Not available	29 (47%)	18 (36%)	11 (92%)
<b>Vaccine (n=87)</b>			
MMR-II (Merck)	30 (34%)	20 (28%)	10 (62%)
Priorix	16 (18%)	15 (21%)	1 (6%)
Not available	12 (14%)	11 (16%)	1 (6%)
Triviraten	5 (6%)	5 (7%)	0
Trimovax	5 (6%)	5 (7%)	0
MMR-Vax	3 (4%)	3 (4%)	0
Serum MMR	3 (4%)	3 (4%)	0
Pluserix	2 (2%)	0	2 (13%)
Tresivax	2 (2%)	2 (3%)	0
MMR (Razi Institute)	2 (2%)	2 (3%)	0
Cadila MMR	2 (2%)	2 (3%)	0
Other†	5 (6%)	3 (4%)	2 (13%)



1) Julie S, et al. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2021 Feb;21(2):286-295

# RIT 4385株を用いたMMRワクチンの安全性

- 英国において、1998年5月から2001年6月までの期間に定期接種対象者(12~23月齢)に対してRIT 4385株を用いたMMRワクチン(以下 Priorix)を接種した1,612,360例のうち、Priorix接種後15日~35日の期間中に脳脊髄液中からムンプスウイルスが確認された髄膜炎(以下、ムンプス髄膜炎)を発症した症例はなかった。筆者らは、Urabe株含有ワクチンと比べて、Priorix接種後の無菌性髄膜炎は仮にあったとしてもリスクは有意に低いとしている。

## E. Miller et al<sup>1</sup> (American Journal of Epidemiology, 2007)

**背景:** 英国では1991年からUrabe株を使用したMMRワクチンが導入されたが、接種後の無菌性髄膜炎発症例の安全性が懸念され、1992年に中止された。その後RIT 4385株を用いたPriorixが1998年から導入されている。

**研究方法:** 1998年5月1日から2001年6月30日における北又は南テムズ地域の定期接種対象者(12~23月齢)においてPriorix接種後に無菌性髄膜炎発生例をNHSに所属する病院のICD-10に基づく記録を対象とした。いずれの記録も小児科医が確認した。

また、1992年10月から2004年6月30日のイングランド及びウェールズの定期接種対象者(12~23月齢)においてPriorix接種後にムンプス髄膜炎を発症した症例はThe Centre for Infectionsにて作成された報告より確認した。

各地域におけるMMR接種者数は1998年5月から2004年6月までのMMRワクチン接種率及び販売業者による製造分配記録より推計した。

### 研究結果:

研究対象期間中の間に定期接種対象者でPriorixを接種した症例のうち

- ✓ 無菌性髄膜炎を接種後15~35日に発症した症例は0/99,177例
- ✓ ムンプス髄膜炎を接種後15~35日に発症した症例は0/1,612,360例であった。

各発症率の95%信頼区間におけるリスクの上限値は

- ✓ 無菌性髄膜炎例 1/27,000
- ✓ ムンプス髄膜炎例 1/437,000

であった。

Case definition	Urabe population	No. of Urabe cases	No. of doses	Absolute risk	95% confidence interval
Aseptic meningitis	January 1991–September 1992, North and South Thames regions, England	4	49,585	1:12,400	1:45,000, 1:4,800
Laboratory-confirmed mumps-positive cerebrospinal fluid	October 1988–September 1992, England and Wales	16*	2,288,000*	1:143,000	1:250,000, 1:88,000

Case definition	Priorix population	No. of Priorix cases	No. of doses	Upper 95% confidence limit of risk	p value (Urabe vs. Priorix)
Aseptic meningitis	May 1998–June 2004, North and South Thames regions, England	0	99,177	1:27,000	0.012
Laboratory-confirmed mumps-positive cerebrospinal fluid	May 1998–June 2004, England and Wales	0	1,612,360	1:437,000	<0.001

1) E Miller, et al. Risks of convulsion and aseptic meningitis following measles-mumps-rubella vaccination in the United Kingdom. Am J Epidemiol 2007 Jan 4;165(6):704-9.

## 【1】おたふくかぜワクチンについて

- (1) これまでの経緯及び前回の議論
- (2) 企業ヒアリング
- (3) おたふくかぜの発生動向、ワクチンに係る知見等
- (4) 今後の方針**

# 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前回の議論】

- 平成25年7月に開催された第3回予防接種・ワクチン分科会 予防接種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。」とされていた。
- 前回の議論では、単味のおたふくかぜワクチンに関する研究班報告に関する議論の上、平成25年7月に基本方針部会で決定された方針を覆すには至らないとされた。またMMRワクチンの開発状況等に対する議論の上で企業へのヒアリングの必要性が指摘された。

### 【企業からのヒアリング】

- 製造販売業者より既存のMRワクチンに、ムンプスワクチン株としてRIT 4385株を組み合わせた日本独自のMMRワクチンを開発しており、第Ⅲ相試験が終了し、薬事審査中であることが報告された。
- 薬事審査中であるMMRワクチンに含まれるムンプスワクチン株（RIT 4385株）は、Jeryl-Lynn株に含まれるJL-1株及びJL-2株のうち、JL-1株のみを選択して樹立した株である。
- RIT 4385株を含むMMRワクチンについては、英国及びドイツの報告において無菌性髄膜炎等の発症のリスクは低いとされている。

### 【ムンプスワクチンに係るWHOポジションペーパー、科学的知見】

- ムンプスを含むワクチンの接種は、ムンプス関連の疾病を予防する上で最も効果的かつ確立された手段であり、WHOは、MRワクチンの接種対象及び目標にあわせて、MMRワクチンの使用を推奨し、ワクチンの有効率や安全性の観点では、WHOが事前認定したムンプスワクチン（Jeryl-Lynn株、RIT 4385株を含む。）は、予防接種プログラムとして接種が許容されるとしている。
- 今般我が国で薬事審査中のRIT 4385株を含むMMRワクチンについては、海外の報告ではあるが、一定の知見が存在。特に、安全性については、英国からの報告で、RIT 4385株を含むMMRワクチン接種後の髄膜炎等の発症のリスクは低いとされている。

## 論点

- 現時点では、我が国においては、おたふくかぜワクチンとして、RIT 4385株を含むMMRワクチンが薬事審査中であり、薬事審査の状況を注視する必要があるものの、当該ワクチンを用いておたふくかぜワクチンの接種を行う場合、当該ワクチンに含まれるRIT 4385株の有効性や安全性に関する知見について、どのように考えるか。不足している知見等はあるか。
- おたふくかぜに対する予防接種としてのMMRワクチンについて、ワクチンの評価に必要な知見（※）が一定程度、集積していると考えられる場合は、本日のご議論も踏まえ、おたふくかぜワクチンに係るファクトシートに追記や修正を検討するよう国立感染症研究所に依頼し、それを踏まえて再度議論を行うこととしてはどうか。

※なお、現時点では、我が国におけるMMRワクチンは薬事審査中の段階であり、審査中のワクチンに係るデータを十分確認できていないことから、今後、更に情報収集を行った上で、適宜ファクトシートに情報を盛り込む必要がある。