

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

おたふくかぜワクチン作業チーム報告書（案）

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会
おたふくかぜワクチン作業チーム

「ファクトシート追加編」

(1) おたふくかぜワクチンの費用対効果

① 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の社会経済的影響

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は学校保健安全法で第二種の学校感染症に挙げられ、耳下腺腫脹が消失するまで学校への出席を停止とするよう定められている。そのため、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）がもたらす社会経済的影響には、治療に必要な医療費のほかに、家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担（生産性損失）が考えられる。

治療に必要な医療費のうち、外来診療費は平成 16-18 年に某地方都市（人口 10 万人）で行われた質問紙調査から 1 人平均 10,477 円¹⁾、入院診療費は平成 6-10 年愛知県ウイルス感染対策事業調査から 1 人平均 270,080 円²⁾であったと報告されている。

② おたふくかぜワクチンの費用対効果

ア 文献レビュー

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に対する施策としておたふくかぜワクチンの皆接種制度（定期接種化）を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。PubMed に掲載された最近 10 年間に先進諸国で行われた研究を表 1 に示した。費用対効果は、罹患に係る負担（医療費、QOL [quality of life, 生活の質] への影響、家族の看護の負担など）の減少と予防接種に係る費用（予防接種費、家族の付添の負担など）の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比や 1 QALY [quality adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用などにより評価する。その際、分析の視点は、1) 支払者の視点（保健医療費のみで評価する）と 2) 社会の視点（保健医療費と非保健医療費と生産性損失の合計で評価する）に分けられる。いずれの研究とも、「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比が 1 より大きく、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れているという結果であった。

1 表1 おたふくかぜワクチンの費用対効果に関する研究結果

国 筆頭著者, 年	ワクチン 接種スケジュール	分析期間	罹患接種費用比 ①支払者の視点 ②社会の視点
アメリカ Zhou F, 2004 ³⁾	MMR ワクチン 12-15 ヶ月+4-6 歳	40 年間	① 13.2 ※ ② 24.9 ※
日本 菅原, 2007 ⁴⁾	おたふくかぜワクチン 1 歳	生涯	① - ② 5.2 †

2 罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

3 ※文献から得られた数値をもとに計算した

4 † 調査時点の接種状況との比較

5

6 イ 厚生労働科学研究班による分析

7 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班（班長 池田俊也）は、「ワ
8 クチン接種の費用対効果推計法」を作成し、その方針にしたがい、おたふくかぜワク
9 チンの定期接種化の費用対効果を評価した。この研究では、平成 21 年 0 歳人口によ
10 る出生コホート（107.8 万人）を対象に、おたふくかぜワクチンを任意接種で実施し
11 た場合と定期接種で実施した場合に生じ得る、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に係
12 る損失 QALY および費用、ならびに予防接種に係る損失 QALY および費用を推計した。
13 定期接種の接種スケジュールは 1 歳時に 1 回接種した場合と 2 回接種した場合を検討
14 した。

15 疫学データは厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイ
16 エンス総合研究事業）「予防接種の効果的実施と副反応に関する総合的研究（平成 9-12
17 年度、研究代表者 竹中浩治）」「安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合的
18 研究（平成 13-15 年度、研究代表者 竹中浩治）」（新興・再興感染症研究事業）「水痘、
19 流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関す
20 る研究（平成 15-17 年度、研究代表者 岡部信彦）」「予防接種で予防可能疾患の今後
21 の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（平成 18-20 年度、研究代表者 岡部信
22 彦）」研究報告書と関連の論文を参照した。流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に係る
23 損失 QALY のうち後遺症による損失分は、難聴について QOL を表わす効用値 0.9 とし
24 て計算した。中枢神経合併症による長期障害についても検討したが、発生率のデータ
25 を得られず、たとえ考慮しても費用対効果に有意な影響を与えないと考えられたこと
26 から、ゼロとして計算した（難聴以外の後遺症による損失を考慮しないことは予防接
27 種にとってはむしろ控えめな評価になる）。流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に係る
28 医療費は前述の金額を診療報酬改定率で平成 22 年水準に補正した金額、予防接種費

1 はワクチン代と接種代を合わせて1回6,900円(消費税5%を含む)とした。生産性
2 損失は平成21年賃金構造基本統計調査の一般労働女性の賃金平均月額228,000円を
3 基に、罹患時の看護に0-3歳児で6日、4-14歳児で8日(接種後罹患者については6
4 日)、接種時の付添に0.5日を費やすと仮定して計算した。割引率は費用効果とも年
5 率3%とした。

6 基本条件での推計結果を表2に示した。予防接種費1回6,900円で2回接種した場
7 合にも、社会の視点の分析で罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上
8 まわり、費用対効果に優れているという結果であった。

9 費用対効果への影響が大きい予防接種費と割引率に関する感度分析を表3に示した。
10 予防接種費1回10,000円で2回接種した場合にも、社会の視点の分析で罹患に係る
11 費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわり、費用対効果に優れているという
12 結果であった。

13 総じて、おたふくかぜワクチンの定期接種化は医療経済的観点から導入の根拠があ
14 ると考えられた。

15

1

2

表2 おたふくかぜワクチンの費用対効果—基本条件での推計結果

	任意接種	定期接種	
		1回接種	2回接種
罹患数	737,242	150,623	57,455
死亡数	0	0	0
後遺症数	738	58	48
流行性耳下腺炎に係る損失 QALY	2,028	161	134
流行性耳下腺炎に係る総費用 (万円)	4,472,077	794,158	335,934
保健医療費	897,722	150,408	67,345
生産性損失	3,574,355	643,750	268,589
接種数	322,490	1,014,133	2,028,266
副反応数	108	344	344
予防接種に係る損失 QALY	0	0	0
予防接種に係る総費用 (万円)	327,236	1,081,150	2,155,066
保健医療費	213,981	706,986	1,406,738
生産性損失	113,255	374,164	748,329
支払者の視点			
増分費用 (万円)	-	-254,309	362,380
罹患接種費用比	-	1.52	0.70
1QALY 獲得費用 (万円)	-	-	191.3
社会の視点			
増分費用 (万円)	-	-2,924,005	-2,308,312
罹患接種費用比	-	4.88	2.26
1QALY 獲得費用 (万円)	-	-	-

3

基本条件：予防接種費1回6,900円、割引率 年率3%

4

罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

5

増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

6

7

1

表3 予防接種費と割引率に関する感度分析

予防接種費 1回	割引率 年率		1回接種		2回接種	
			支払者の視点	社会の視点	支払者の視点	社会の視点
6,900円	3%	増分費用(万円)	-254,309	-2,924,005	362,380	-2,308,312
		罹患接種費用比	1.52	4.88	0.70	2.26
	0%	増分費用(万円)	-363,886	-3,442,911	241,800	-2,876,701
		罹患接種費用比	1.75	5.62	0.80	2.57
	5%	増分費用(万円)	-191,177	-2,627,712	431,818	-1,984,382
		罹患接種費用比	1.38	4.46	0.64	2.09
5,000円	3%	増分費用(万円)	-393,738	-3,063,434	30,265	-2,640,427
		罹患接種費用比	2.11	5.99	0.96	2.77
	0%	増分費用(万円)	-500,410	-3,579,435	-87,409	-3,205,910
		罹患接種費用比	2.45	6.88	1.10	3.14
	5%	増分費用(万円)	-332,351	-2,768,887	97,958	-2,318,242
		罹患接種費用比	1.93	5.48	0.89	2.55
10,000円	3%	増分費用(万円)	-40,162	-2,709,858	890,908	-1,779,785
		罹患接種費用比	1.06	3.80	0.48	1.76
	0%	増分費用(万円)	-154,588	-3,233,613	765,479	-2,353,022
		罹患接種費用比	1.22	4.39	0.55	2.00
	5%	増分費用(万円)	25,905	-2,410,630	963,281	-1,452,919
		罹患接種費用比	0.96	3.47	0.44	1.62

2 罹患接種費用比：「罹患に係る費用減少額／予防接種に係る費用増加額」比

3 増分費用＝予防接種に係る費用増加額－罹患に係る費用減少額

4

5

1 参考文献

- 2 1) 大日康史, ほか. ムンプスの疾病負担と定期接種化の費用対効果分析. 厚生労働
3 科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌
4 による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(主任研究者 岡部
5 信彦)」平成 15-17 年度総合研究報告書: p144-154, 2006.
- 6 2) 浅野喜造, 吉川哲史. 水痘帯状疱疹ウイルス感染症及び水痘ワクチンの臨床的研
7 究. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)「水痘、流行性耳下腺
8 炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究(主任
9 研究者 岡部信彦)」平成 15 年度総括分担研究報告書: p16-24, 2004.
- 10 3) Zhou F, et al. Economic evaluation of the 7-vaccine routine childhood
11 immunization schedule in the United States, 2001. Arch Pediatr Adolesc Med 2005;
12 159(12): 1136-1144.
- 13 4) 菅原民枝, ほか. ムンプスワクチンの定期接種化の費用対効果分析. 感染症学雑
14 誌 2007; 81(5): 555-361.

15

16

17 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班

18 赤沢 学 (明治薬科大学 公衆衛生・疫学)

19 ◎池田 俊也 (国際医療福祉大学 薬学部)

20 五十嵐 中 (東京大学大学院 薬学系研究科)

21 小林 美亜 (国立病院機構本部総合研究センター)

22 佐藤 敏彦 (北里大学医学部附属臨床研究センター)

23 白岩 健 (立命館大学 総合理工学院)

24 ○須賀 万智 (東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座)

25 杉森 裕樹 (大東文化大学 スポーツ・健康科学部)

26 田倉 智之 (大阪大学 医学部)

27 種市 摂子 (早稲田大学 教職員健康管理室)

28 平尾 智広 (香川大学 医学部)

29 和田 耕治 (北里大学 医学部)

30

31 (◎班長、○おたふくかぜワクチン担当)

1 **1. 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による死亡報告数**

2 1995年～2009年の人口動態統計によると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）によ
3 る死亡者数は1997年が4名と最多で、1999、2004、2007-2008年を除いて毎年1～2
4 名の死亡報告があった。

5
6 **2. おたふくかぜワクチンの有効性・安全性**

7 国内では現在、星野株おたふくかぜワクチンと鳥居株おたふくかぜワクチンがそれ
8 ぞれ単味のおたふくかぜワクチンとして市販され、任意接種として接種が行われてい
9 る。一方、過去に国内で使用された実績がある阪大微研会のUrabeAM9 おたふくかぜ
10 ワクチンと、化血研の宮原株おたふくかぜワクチンは2010年10月現在、国内使用は
11 なされていない。また、化血研が輸入販売申請中のMerck Sharp & Dohme社の
12 Jeryl-Lynn株おたふくかぜワクチンを含むMMRワクチンは臨床治験を終了している
13 が、2010年10月現在国内での製造販売承認はなされていない。

14 以上のことからこれらのワクチンの有効性ならびに安全性について、おたふくかぜ
15 ワクチンに関するファクトシート（以下、ファクトシート）に記載がなされていない
16 ファクトについて、ワクチン添付文書ならびに学術論文に掲載された内容を記述する。

17
18 **1) 星野株・鳥居株おたふくかぜワクチン共通の副反応等発現状況（ワクチン添付文
19 書より）**

20 ワクチン添付文書に記載されている副反応等発現状況の概要としては、以下のものが挙
21 げられている。（まれに：0.1%未満、ときに：0.1～5%未満、副詞なし：5%以上又は頻度
22 不明）

23 **1. ショック、アナフィラキシー様症状**

24 まれにショック、アナフィラキシー様症状（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）。

25 **2. 無菌性髄膜炎**

26 接種後、ワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が、まれに発生。乾燥弱毒生麻し
27 んおたふくかぜ風しん混合ワクチンでは、接種後3週間前後に、おたふくかぜワクチンに由
28 来すると疑われる無菌性髄膜炎が、1,200人接種あたり1人程度発生^{18, 28, 29}）。

29 **3. 急性血小板減少性紫斑病**

30 まれに（100万人接種あたり1人程度）急性血小板減少性紫斑病。通常、接種後数日から
31 3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等。

32 **4. 難聴**

33 まれに、ワクチン接種との関連性が疑われる難聴。通常一側性のため、出現時期等の確認
34 が難しく、特に乳幼児の場合注意深い観察が必要。

35 **5. 精巣炎（睾丸炎）**

36 まれにワクチンに由来すると疑われる精巣炎（睾丸炎）。通常接種後3週間前後に精巣腫
37 脹等が、特に思春期以降の男性にみられる。

6. その他の副反応

1) 過敏症

まれに接種直後から数日中に過敏反応として、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、発熱。

2) 全身症状

感受性者の場合、接種後2～3週間ごろ、発熱、耳下腺腫脹、嘔吐、咳、鼻汁等。しかし、これらの症状は自然感染に比べ軽度であり、かつ、一過性で、通常、数日中に消失。

3) 局所症状

接種局所に発赤、腫脹を認めることがあるが³⁰⁾、通常、一過性で2～3日中に消失。

2) 星野株おたふくかぜワクチン

1. 有効性 (ワクチン添付文書²⁵⁾より)

(1) 流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 発症阻止効果

本剤を接種した乳幼児 241 例を対象に、流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) 発症阻止効果 (接種後 1～12 年) の調査を行った結果、接種後に流行性耳下腺炎 (おたふくかぜ) を発症した症例は 1 症例だけであり、高い発症阻止効果が確認された。¹⁵⁾

(2) 抗体産生

接種前ムンプスウイルスに対する抗体陰性者 56 例 (1～11 歳) に対して接種 4～6 週後に採血し、抗体陽転率と抗体価について調査を行った。56 症例中 51 症例でムンプス HI 抗体が陽転し、抗体陽転率は 91.1%、平均抗体価は $2^{4.0}$ という結果が得られた。

²⁰⁾

2. 安全性

ア. ワクチン添付文書²⁵⁾より

おたふくかぜワクチン (星野株) を接種した 218 症例について、その臨床反応の調査を行った結果、ワクチン接種後 1 か月以内に耳下腺腫脹 6 例、発熱 2 例が認められた。耳下腺腫脹は接種後 18～22 日目の間に認められた。全例とも臨床反応は軽微であり、腫脹、圧痛、発熱も一過性で一両日中に消退を見ている。¹⁵⁾

イ. 星野株おたふくかぜワクチン接種後の副反応報告 (市販後調査)

製造販売会社 (北里研究所) による市販後サーベイランスによると、1994 年 4 月～2004 年 12 月までに報告されたおたふくかぜワクチン接種後の副反応は、153 万出荷数あたり脳炎、ADEM、急性小脳失調、血小板減少性紫斑病が各 1 人報告されたが、脳炎と ADEM の症例の髄液からはエンテロウイルス遺伝子が検出され、ムンプスウイルス遺伝子はいずれの患者からも検出されなかった。

また、134 人の無菌性髄膜炎が報告されたが、この内 55 人の髄液について検討したところ、40 人からムンプスウイルス遺伝子が検出され、35 人がワクチン株、5 人は野生株と同定さ

1 された。以上のことから星野株おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度は推定
2 10,000 人接種に 1 人と見積もられており³¹⁾、上記添付文書に記載されている MMR ワクチン
3 後の無菌性髄膜炎の頻度より低い。

4 5 3) 鳥居株おたふくかぜワクチン

6 1. 有効性(ワクチン添付文書²⁶⁾より)

7 (1) 感染防御効果

8 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)流行時、家族内小児同胞237例を対象に、ワクチン接種
9 群及び未接種群の家族内二次感染・発病阻止調査が行われた¹⁹⁾。家族内二次感染・発
10 症率は、ワクチン接種群で4.2%、また未接種群では73.8%となり、家族内二次感
11 染防御(発病阻止)について算定したワクチンの予防効果率は、94.3%であった。

12 13 (2) 抗体産生

14 生後12か月以上の健康小児を対象に臨床試験を行った結果¹⁵⁾、本剤0.5mLを1
15 回皮下に注射した後、6~8週後に採血し、獲得抗体価を測定した。本剤接種前ムンプ
16 ス抗体陰性の小児、497例中477例で抗体が陽転し、抗体陽転率は90%以上、平均抗
17 体価は5.2(log₂)の成績が得られた。

18 19 2. 安全性

20 接種前ムンプス抗体陰性の健康者を対象に、承認時まで477例、市販後628例につ
21 いて、ワクチン接種後の臨床反応を調査した結果^{16,17)}、接種後1~3週間ごろ、特に
22 10~14日を中心として37.5℃以上の発熱が数%に、軽度の耳下腺腫脹が1%未満に
23 認められた。発熱の程度は38℃台で、平均有熱期間は約2日、耳下腺腫脹の持続日数
24 は3日間程度であった。

25 また、本剤市販後に無菌性髄膜炎の発生が報告され²⁾、その発生頻度は12,000人接
26 種あたり1人程度とされている。

27 28 4) Jeryl-Lynn 株 MMR ワクチン(ワクチン添付文書²⁷⁾より)

29 1. 有効性

30 MMR ワクチン導入前と導入後(1995年)の患者数は、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に
31 ついては、152,209人(1968年:導入前)と840人(1995年:導入後)であり、99.45%減少した
32 と報告された²¹⁾。麻疹、風疹、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に対してすべて抗体陰性で
33 あった11か月から7歳の284人について、MMR II ワクチンを1回接種したところ、96%で
34 中和抗体の陽転が認められた。予防接種後の抗体の維持について、NT, HI, ELISA
35 (enzyme linked immunosorbent assay) 法で確認したところ、初回接種から11~13年経過し
36 た時点でも多くの被接種者について抗体が検出された^{22,24)}。

2. 接種時の注意

1) 接種不相当者(禁忌)

- ・ワクチンに含まれている成分(ゼラチンを含む)に対して過敏性を有するもの
- ・妊婦
- ・ワクチン接種後3か月間は妊娠を避ける
- ・ネオマイシンでアナフィラキシーあるいはアナフィラキシー様反応をおこしたことがあるもの
- ・発熱性の呼吸器疾患あるいは他の発熱性疾患に罹患中のもの(※ただし、ACIPでは下痢、軽い上気道感染症、微熱性疾患のように軽症疾患の場合は投与可能としている)
- ・免疫抑制療法を受けているもの
- ・造血機能障害、白血病、リンパ腫、骨髄あるいはリンパ組織に影響を及ぼす悪性腫瘍
- ・先天性・後天性免疫不全症(AIDS、細胞性免疫不全、低 γ グロブリン血症、 γ グロブリン異常症)
- ・先天性免疫不全症の家族歴のあるもの(免疫機能が証明されるまで)

2) 警告

- ・脳損傷の既往のあるもの
- ・痙攣の既往あるいは痙攣の家族歴のあるもの
- ・発熱によるストレスを避けなければならないもの
- ・麻疹とおたふくかぜ生ワクチンはニワトリ胚細胞で培養して製造されているため、卵でじんましん、口唇の腫脹、呼吸困難、血圧低下、ショックを起こしたことがある場合は、注意が必要であるが、米國小児科学会は卵でアナフィラキシーの既往がある小児のほとんどがMMRワクチンで予期しない反応を起こすことはないとしている。
- ・現在、血小板減少を認める場合は、接種後により重篤な血小板減少を引き起こす可能性がある。MMRⅡワクチンの初回接種で血小板減少症を認めたものは、2回目の接種でも血小板減少を認める可能性があるため抗体検査などで追加接種の必要があるかどうかを評価する。

3. 安全性

MMR ワクチン接種との因果関係に関係なく収集された接種後の有害事象は、以下の通りである。(なお、これらには麻疹、風疹、おたふくかぜのそれぞれのワクチン株によって発生しうる症状がすべて含まれているため、おたふくかぜワクチン株によって起こったもののみを示しているわけではない。また、更に詳細な説明は、参考資料を参照のこと。)

1. 全身反応: 脂肪織炎、異型麻疹、発熱、失神、頭痛、めまい、倦怠感、易刺激性
2. 心血管系: 血管炎
3. 消化器系: 膵炎、下痢、嘔吐、耳下腺炎、吐気
4. 内分泌系: 糖尿病
5. 血液リンパ組織系: 血小板減少、紫斑、所属リンパ節腫脹、白血球増加

- 1 **6. 免疫系:** アナフィラキシー、アナフィラキシー様反応
2 **7. 筋骨格系:** 関節炎・関節痛(通常一過性で慢性化は稀、成人女性で頻度が高い)、
3 筋肉痛、多発性神経炎、知覚異常
4 **8. 神経系:** 脳炎、脳症、麻疹封入体脳炎(MIBE)、SSPE、ギランバレー症候群、熱性痙攣、
5 無熱性痙攣、失調、多発性神経炎、多発性神経障害; 眼筋麻痺、知覚障害
6 ※1975年以降、米国での8000万回接種以上の麻疹生ワクチン接種の経験から、
7 ワクチン接種30日以内の脳炎・脳症が麻疹ワクチンと関連していた例は極
8 めて稀であり、ワクチンが原因であると認められた症例はない。麻疹含有ワクチン
9 によるこれらの重篤な神経学的な異常は麻疹の自然感染に伴って発生する
10 脳炎・脳症よりはるかに頻度は低い。2億回以上の市販後調査でも脳炎・脳症
11 のような重篤な副反応報告は稀である。
12 ※占部株おたふくかぜワクチンと無菌性髄膜炎の関連は証明されているが、
13 Jeryl Lynn株おたふくかぜワクチンと無菌性髄膜炎の関連は証明されてい
14 ない。
15 **9. 呼吸器系:** 肺炎、咽頭痛、咳、鼻炎
16 **10. 皮膚:** スティーブンス・ジョンソン症候群、多型滲出性紅斑、蕁麻疹、紅斑、
17 麻疹様発疹、掻痒症
18 **11. 局所反応:** 接種局所のヒリヒリ感/チクチク感、膨疹、発赤、腫脹、硬結、圧痛、
19 小水疱形成
20 **12. 特殊感覚器:** 神経性難聴、中耳炎、網膜炎、視神経炎、視神経乳頭炎、
21 球後視神経炎、結膜炎
22 **13. 泌尿器系:** 精巣上体炎、精巣炎(睾丸炎)

23 参考文献

- 24
25 1) Hviid A, Rubin S, Muhlemann K: Mumps. Lancet 371:932-44, 2008
26 2) Plotkin SA, Rubin SA: Mumps vaccine. In Vaccines 5th eds edited by Plotkin
27 SA, Orenstein WA, Offit PA, 435-465, 2008 Saunders, Philadelphia PA
28 3) Bonnet M, Dutta A, Weinberger C, et al: Mumps vaccine virus strain and aseptic
29 meningitis. Vaccine 24:7037-7045, 2006
30 4) WHO: Mumps vaccine. <http://www.who.int/vaccines/en/mumps.shtml>
31 5) WHO: Mumps virus vaccine. Weekly Epidemiological Record 7:51-60, 2007
32 6) Kutty PK, Kruzon-Moran DM, Dayan GH, et al: Seroprevalence of antibody to
33 mumps virus in the US population, 1999-2004. J Infect Dis 202:667-674, 2010
34 7) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study
35 of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine 25:570-576, 2007
36 8) 庵原俊昭: ムンプスー再感染と vaccine failure. 小児内科 41:1012-1016, 2009
37 9) 庵原俊昭: おたふくかぜの再感染と Vaccine Failure の臨床. 臨床とウイルス
38 36:50-54, 2008.
39 10) Fine PEM: Herd immunity: History, Theory, Practice. Epidemiologic Reviews

- 1 15:265-302, 1993.
- 2 12) Anderson RM and May RM: Lancet 335:641-645, 1990.
- 3 13) Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK : Duration of humoral immunity to common
4 viral and vaccine antigens. N Engl J Med 357: 1903-15, 2007.
- 5 14) Plotkin SA: Clin Vac Immunol 17: 1055-65, 2010.
- 6 15) 岡 秀、他. 日本医事新報 ; 2973 : 27-30, 1981.
- 7 16) 宍戸 亮、他 : 臨床とウイルス 9(3):108-114, 1981.
- 8 17) おたふくかぜワクチン添付文書より 武田薬品集計, 1985 年
- 9 18) 丸山 浩他:臨床とウイルス, 22(1), 77-82, 1994.
- 10 19) 深見重子他:小児保健研究, 52(1), 35-40, 1993.
- 11 20) Makino S. et al. Kitasato Arch Exp Med; 49 (1-2): 53-62 , 1976.
- 12 21) Monthly immunization Table, MMWR 45(1):24-25, 1996.
- 13 22) Weibel, R.E., et al: Live Attenuated Mumps Virus Vaccine 1. Vaccine Development,
14 Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. 123:768-775, 1966.
- 15 23) Unpublished data from the files of Merck Research Laboratories.
- 16 24) Watson, J.C, Pearson J.S., Erdman D.D., et al: An Evaluation of Measles Revaccination
17 Among School-Entry Age Children. 31st Interscience Conference on Antimicrobial Agents
18 and Chemotherapy. Abstract#268, 143, 1991.
- 19 25) 星野株おたふくかぜワクチン添付文書(医薬品医療機器総合機構 HP
20 <http://www.pmda.go.jp/>より)
- 21 26) 鳥居株おたふくかぜワクチン添付文書(医薬品医療機器総合機構 HP
22 <http://www.pmda.go.jp/>より)
- 23 27) Jeryl-Lynn 株 MMR II ワクチン添付文書(U.S. National Library of Medicine, National
24 Institutes of Health DailyMed HPより)
- 25 28) Yamada A. et al. Virology; 172: 374-6, 1989
- 26 29) 厚生省保健医療局疾病対策課 結核・感染症対策室長通知. (平成3年6月21日付健
27 医感発第49号)
- 28 30) 宮津光伸: 新・予防接種のすべて, 診断と治療社(東京), 1997. pp. 108.
- 29 31) Nakayama T, Onoda K: Vaccine adverse events reported in post-marketing study of the
30 Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine. 25:570-576, 2007
- 31 32) 庵原俊昭: 流行性耳下腺炎(ムンプス). 日本臨床増刊号 新感染症学下. 380-383,
32 2007
- 33 33) Asatryan A, et al: Live attenuated measles and mumps viral strain-containing
34 vaccines and hearing loss: Vaccine adverse event reporting system (VARES),
35 United States, 1990-2003. Vaccine 26: 1166-1172, 2008
- 36 34) Schattner A: Consequence or coincidence? The occurrence, pathogenesis and
37 significance of autoimmune manifestations after viral vaccine. Vaccine 23

- 1 3876-3886, 2005
- 2 35) Makela A, et al: Neurologic disorders after measles-mumps-rubella
- 3 vaccination. Pediatrics 110: 957-963, 2002
- 4

作樂中

「評価・分析編」

※以下の文章に含まれる図表の番号と引用文献番号は、おたふくかぜワクチンに関するファクトシートあるいは「ファクトシート追加編」中の図表番号あるいは参考文献番号である。また、正式な病名は流行性耳下腺炎であるが、国内では通称おたふくかぜであるため、病名は両者併記としたが、ワクチン名は正式名がおたふくかぜワクチンであるため、これで統一した。なお、原因ウイルスを記載する場合は、英語表記でムンプスウイルスとし、一般に病名として使用されているムンプス難聴やムンプス脳炎はそのまま使用した。

1 対象疾病の影響について

(1) 対象疾病の個人及び社会に対する影響はどうか

① 臨床症状

流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の主な症状は、発熱と耳下腺の腫脹・疼痛である。発熱は通常1-6日間続く。耳下腺腫脹は通常まず片側耳下腺が腫脹し、1-2日に対側耳下腺が腫脹する。発症後1-3日にピークとなり、3-7日で消退する。腫脹部位に疼痛があり、唾液分泌により増強する。頭痛、倦怠感、食欲低下、筋肉痛、頸部痛を伴うことがある。

合併症としては、無菌性髄膜炎の頻度が高い(10-1%)が、予後は一般に良好である。ムンプス難聴(0.5-0.01%)とムンプス脳炎・脳症(0.3-0.02%)は少なくない合併症であり、重篤な後遺症を残し予後不良である。思春期以降に罹患すると精巣炎(睾丸炎)(40-20%)や卵巣炎(5%)を合併する。精巣炎(睾丸炎)を合併した患者には様々な程度の睾丸萎縮を伴い、精子数は減少するが、不妊症の原因となるのはまれである。その他、膵炎、関節炎、甲状腺炎、乳腺炎、糸球体腎炎、心筋炎、心内膜線維弾性症、血小板減少症、小脳失調症、横断性脊髄炎などの合併が知られている。

② 疫学状況

ア わが国におけるまん延の状況、患者数

➤ 患者数

流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)は5類感染症定点把握疾患に位置付けられており、小児科定点医療機関からの報告により疾患の発生動向が把握されている。乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン(MMRワクチン)が導入される1989年以前には、定点からの年間報告数が20万人前後となる流行が3~4年周期でみられていた。しかし、MMRワクチンが導入された1989年から1993年の期間には3~4年周期の鋭いピークが認められなかった。ワクチン接種が中止された1993年以降には、2001-2002年、2005-2006年に定点からの報告数が20万人を超える流行ピークがあり、ワクチン導入以前と同程度の流行が見られた(ファクトシート5頁:図2、図3)。

定点報告数から全国年間患者数を推定した研究によると(2002~2007年)、報告数

1 の多い2005年の全国年間患者数は135.6万人[95%信頼区間：127.2～144.0万人]、
2 報告数の少ない2007年では43.1万人[35.5～50.8万人]と推定されている¹²⁾。患者
3 は0歳で少ないが、年齢とともに増加する。発症年齢のピークは4～5歳であり、3～
4 6歳で全患者の約60%を占める（ファクトシート5頁：図3）。

6 ▶ 不顕性感染の感染者数

7 発熱や耳下腺腫脹・疼痛は必発症状ではなく、明らかな症状のない不顕性感染例が約
8 30%に存在する。不顕性感染の割合は乳児で多く、年齢とともに低下する¹⁾。

10 ▶ 死亡者数（致命率）

11 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）患者が死亡することは稀であるが⁸⁾、1995年～2009
12 年の人口動態統計によると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による死亡者数は1997
13 年が4名と最多で、1999、2004、2007-2008年を除いて毎年1～2名が死亡と報告され
14 ていた。

15 また、脳炎の合併率は0.02%～0.3%、脳炎例の致命率は1.4%であり、この数字から
16 求められる致命率は、発症者10万人あたり3～45人である。

18 ▶ 重症者数（重症化率）、後遺症数

19 厚生労働科学研究費補助金新興・再興感染症研究事業「水痘、流行性耳下腺炎、肺
20 炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究（平成15-17
21 年度）（研究代表者：岡部信彦）」（岡部班）の調査で、全国約20,000の内科、泌尿器
22 科、皮膚泌尿器科、皮膚科、小児科、産科・産婦人科、耳鼻咽喉科を対象としたアン
23 ケート調査によると（回収率40.9%）、2004年1年間に1,624人の入院例が報告され
24 ている¹³⁾。2005年の同調査では（回収率37.3%）、2,069人の入院例が報告された。
25 回収割合から推定された全国の年間入院患者数は約5,000人であった¹³⁾。いずれの調
26 査においても、入院例の年齢ピークは4～5歳で、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）
27 の発症年齢ピークと一致していた。2年間の同調査で死亡例は報告されていない。入
28 院理由で最も多かったものは、合併症の併発であった¹³⁾。

29 合併症の発生頻度は、精巣炎（睾丸炎）（20～40%）、卵巣炎（5%）、睪炎（4%）、
30 無菌性髄膜炎（1～10%）、ムンプス脳炎（0.02～0.3%）、ムンプス難聴（0.01～0.5%）
31 などである³⁾。ムンプス難聴については、数百人に一人の割合で合併するという報告
32 もある^{4, 5, 6, 7)}。精巣炎（睾丸炎）を合併した患者は睾丸萎縮を伴い、精子数が減
33 少するが、不妊症の原因となるのは稀である。また、無菌性髄膜炎の予後は一般に良
34 好であるが、ムンプス脳炎やムンプス難聴の予後は不良である²⁾。ムンプス難聴は片
35 側性の場合が多いが、時に両側難聴となり、人工内耳埋込術などが必要となる場合も
36 ある。また、妊娠3ヶ月期（第一三半期）の妊婦が罹患すると、25%が自然流産すると
37 されるが、先天性奇形は報告されていない³²⁾。

イ 感染源・感染経路・感染力（基本再生産数）

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）はムンプスウイルスによる感染症で、主な感染経路は唾液を介した飛沫や接触によるヒト-ヒト感染である。

1人の感染者から感染期間内に生じる2次感染者数を示す基本再生産数(R_0)が疾患の感染力を示す数値としてよく使われる。ムンプスウイルス感染者の R_0 については、多少ばらつきがあり Nokes ら(1990)の推定で9~15、Anderson RM and May RM(1990)の推定で6~7、Kanaan と Farrington(2005)による推定で4~31、Edmunds ら(2000)の推定で3~4、AndersonLJ らの推定で10~12、Fine らの報告では4~7と推定されており感染力は比較的強い。

不顕性感染でも唾液中にウイルスを排泄しており、感染源になる。したがって、発症者の隔離のみで流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の感染拡大防止は困難で、流行阻止にはワクチンによる予防が必須である。不顕性感染例でも唾液中にウイルスを排出しており、感染源となる⁸⁾。

③ 対象疾病の治療法

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）に特異的な治療法はなく、解熱鎮痛剤や患部の冷却などの対症療法を行うことが多い。通常は1~2週間で軽快する。無菌性髄膜炎や精巣炎（睾丸炎）などの合併症を併発した場合には、入院加療を行う場合が多い。

2 予防接種の効果・目的・安全性等について

(1) おたふくかぜワクチンについて

世界最初の生ワクチン株は、Hillemann らによって開発された Jeryl-Lynn 株（ファクトシート8頁:表5）であるが、この株は1967年米国で承認され、現在では麻しん、風しんワクチンとあわせたMMRワクチンとして世界で最も広く用いられている。

わが国では1972年から試作ワクチンが検討された¹⁹⁾。ヒト胎児腎細胞を用いて患者より分離後、アフリカミドリザル腎細胞で継代し、さらに発育鶏卵羊膜腔(Am)を経てニワトリ胚細胞に馴化させた占部-AM9株が一般財団法人阪大微生物病研究会(以下、微研)で使われている(ファクトシート8頁:表5)。

発育鶏卵羊膜腔で分離後、牛腎細胞に継代し、ニワトリ胚細胞に馴化させた鳥居株²⁰⁾は武田薬品工業(以下、武田)、発育鶏卵羊膜腔で分離後、低温のニワトリ胚細胞に馴化させた星野-L32株²¹⁾が学校法人北里研究所(以下、北里)、アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離後、ニワトリ胚細胞に馴化させた宮原株²²⁾が化学及血清療法研究所(以下、化血研)で使われている。アフリカミドリザル腎細胞を用いて分離し、ニワトリ胚細胞とカニクイザル腎細胞で継代後、再びニワトリ胚細胞に馴化させたNK-M46株²³⁾が千葉血清研究所で使われたが、研究所が解散され使用されていない。

国内では2010年10月現在、星野株おたふくかぜワクチンと鳥居株おたふくかぜワ

クチンがそれぞれ単味のおたふくかぜワクチンとして市販され、任意接種として接種が行われている。一方、過去に国内で使用された実績がある微研の占部 AM9 株おたふくかぜワクチンと、化血研の宮原株おたふくかぜワクチンは 2010 年 10 月現在、国内使用はなされていない。また、化血研が輸入販売申請中の Merck Sharp & Dohme 社の Jeryl-Lynn 株おたふくかぜワクチンを含む MMR ワクチンは臨床治験を終了し、輸入販売を申請中であるが、2010 年 10 月現在国内承認には至っていない。

(2) おたふくかぜワクチンの効果

おたふくかぜワクチン接種後の中和抗体陽転率は 90~100%であり、時間の経過とともに抗体価は減衰する。接種 4 年後の中和抗体陽性率は 81~85%である^{1, 2)}。1 歳過ぎに 1 回目の接種を受け、4~5 年後に 2 回目を接種すると抗体陽性率は 86%から 95%に上昇し、12 歳時に 2 回目の接種を受けると抗体陽性率は 73%から 93%に上昇する^{1, 2, 3, 4)}。米国の抗体陽性率の調査では、自然感染世代 93.4%、1 回接種世代 85.7%、2 回接種世代 90.1%と、1 回接種世代は低率である⁵⁾。

スイスにおける流行時のおたふくかぜワクチン 1 回接種後の有効率は、占部株 73.1~75.8%、Jeryl-Lynn 株 61.6~64.7%と占部株の方が優れている。株を定めずに国内で使用されているおたふくかぜワクチンの有効率を検討すると 75~90%であり、小学校流行時の調査では星野株の有効率 82.2%、鳥居株の有効率 81.4%と株ごとの差を認めていない。近年米国ではムンプスウイルスを含むワクチンを 2 回接種していても、大学で流行時に流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を発症する例がある。しかし、2 回接種例の有効率は 88%と、1 回接種例の有効率 69%と比べ高率である。

効果的なワクチンを高い接種率で接種すると、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発症者数が減少する。ムンプスウイルスを含むワクチンを 1 回定期接種している国では流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）発症者数が 88%減少し、2 回定期接種している国では 99%減少している。高い接種率で 2 回の定期接種を 14 年間行ったフィンランドは、1996 年野生株の排除を宣言すると同時に、おたふくかぜワクチンによる重篤な後遺症例や死亡例がなかったことを示している。更にその後も高い接種率を維持することで、輸入症例の発症はあるものの、その症例からの二次発症例を認めていない。

ワクチン接種例が自然に流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）を発症したとしても、唾液からのウイルス分離率は、ワクチンを受けていない症例の約 1/2 であり、しかも分離される期間も短期間のため、周囲への感染リスクは、ワクチン歴がなく発症した人と比べ低率である。また、ワクチン接種例の流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）例では、多くは片側の腫脹であり、しかも耳下腺腫脹期間はワクチンを受けていない人よりも 2 日間ほど短期間である。また、無菌性髄膜炎を発症するリスクは 1/10 に低下する。

(3) おたふくかぜワクチンの目的

流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）による症候性髄膜炎の頻度は 1~10%と比較的頻度

1 は高いものの予後は良好な合併症であり、脳炎の合併を除くと、流行性耳下腺炎（お
2 たふくかぜ）は比較的生命予後が良好な感染症である。脳炎の合併率は0.02%~0.3%、
3 脳炎例の致命率は1.4%であり、この数字から求められる致命率は、発症者10万人あ
4 たり3~45人である。難聴も予後の悪い合併症であり、多くは片側であるが両側例も
5 報告されている。早い時期に片側の難聴が出現すると、その後の言語の発達に悪影響
6 を及ぼす危険性がある。本邦の調査では難聴の発症率は0.1%~0.25%である。

7 おたふくかぜワクチンは、死亡を予防するよりも重篤な合併症を予防するワクチン
8 である。世界保健機関(WHO)は、ワクチンにより麻疹および先天性風疹症候群のコ
9 ントロールができた国は、流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）をコントロールすること
10 を勧めている。多くの先進国ではMMRワクチンの2回接種を行っている。

11 12 (4) おたふくかぜワクチンの安全性

13 不活化おたふくかぜワクチンは米国で承認されて利用されたが、防御効果が低く、
14 抗体持続期間も短かったため、それに代わって生ワクチンが世界で広く使用されてい
15 る。おたふくかぜワクチン接種後の耳下腺腫脹は接種後20日頃に認められ、その頻
16 度は2~3%である。唾液からワクチン株が分離されるのは、腫脹例の58%と報告され
17 ている。ワクチン後の耳下腺腫脹例から周囲への感染は極めてまれである。

18 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）自然感染者では50%に髄液細胞数の増多を認め、
19 ムンプスウイルスは神経親和性が高いウイルスである。おたふくかぜワクチンで問題
20 となるのは無菌性髄膜炎の合併である。世界で広く使用されているワクチン株の無菌
21 性髄膜炎合併率は、Jeryl-Lynn株0.1~1/10万接種、占部株1.3~100/10万接種で
22 Jeryl-Lynn株の無菌性髄膜炎の合併率は低率である。ただし、免疫原性は占部株の
23 方がJeryl-Lynn株よりも優れており、わが国の他のワクチン株（鳥居株、宮原株、
24 星野株）は、占部株とほぼ同等の免疫原性を有する。

25 本邦のワクチン株では、添付文書に1,200接種に1人(0.083%)の髄膜炎合併率と記
26 載されているが、その後の調査では、無菌性髄膜炎の発症頻度は星野株44/10万接種、
27 鳥居株51/10万接種と報告されている⁴³⁾。また、Nakayamaらは市販後調査の結果
28 から、星野株おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度は推定10,000人接種に1
29 人と見積もっており³¹⁾、いずれの頻度も添付文書に記載されているMMRワクチン後の無菌
30 性髄膜炎の頻度より低い。おたふくかぜワクチンによる髄膜炎は、通常1週間以内に改
31 善する予後良好な合併症である。

32 海外の報告によると、MMRワクチンの脳炎合併率は100万接種に1.8以下とされ
33 ^{34, 35)}、同じくMMRワクチンによる難聴は600万~800万接種に1の割合と報告され
34 ている³³⁾。いずれも自然感染に比べ、発症頻度は極めて低率である。思春期以降の成
35 人におたふくかぜワクチンを接種した時のワクチンによる精巣炎(睾丸炎)、乳腺炎、
36 卵巣炎の頻度は極めてまれであり、膵炎の合併率も極めてまれである。

37 星野株おたふくかぜワクチンを接種した218症例について、接種後の臨床反応の調

1 査が行なわれた結果、ワクチン接種後1か月以内に耳下腺腫脹6例、発熱2例が認め
2 られた。耳下腺腫脹は接種後18～22日目の間に認められたが、全例とも臨床反応は
3 軽微であり、腫脹、圧痛、発熱も一過性で一両日中に消退を見た報告されている¹⁵⁾。
4 また、星野株市販後調査による接種後の有害事象は、耳下腺腫脹2～3%、無菌性髄膜炎
5 9.3/10万接種、難聴0.15/10万接種である。なお、ワクチン後無菌性髄膜炎を発症した134
6 人の内55人の髄液について検討したところ、40人からムンプスウイルス遺伝子が検出され、
7 35人がワクチン株、5人は野生株と同定されている³¹⁾。星野株が直接関係する脳炎例は1例
8 も報告されていない。思春期以降に接種された例数は不明であり、由来株の同定は行われ
9 ていないが、精巣炎(睾丸炎)が9例報告されている(在庫数137万本)。卵巣炎および膀胱炎
10 は報告されていない。

11 鳥居株おたふくかぜワクチンについては、接種前ムンプス抗体陰性の健康者を対象
12 に、承認時まで477例、市販後は628例について、ワクチン接種後の臨床反応が調査
13 された^{16)、17)}。接種後1～3週間ごろ、特に10～14日を中心として37.5℃以上の発
14 熱が数%に、軽度の耳下腺腫脹が1%未満に認められた。発熱の程度は38℃台で、平
15 均有熱期間は約2日、耳下腺腫脹の持続日数は3日間程度であった。また、市販後に
16 無菌性髄膜炎の発生が報告され¹⁸⁾、その発生頻度は12,000人接種あたり1人程度と
17 されている。

18 化血研はおたふくかぜワクチンを含むMMRワクチン(Merck Sharp & Dohme、
19 M-M-R™ II)の国内販売を目指し、承認申請を行っている。ワクチン中のムンプスウ
20 イルス Jeryl-Lynn 株に起因する無菌性髄膜炎の発生頻度は国産ワクチンに比べて格
21 段に低い。しかし、M-M-R™ II ワクチン添付書類には、接種後に麻疹ウイルス株
22 に由来する発熱が伴うと記載されている。米国で行われた試験では、39.0℃以上の発
23 熱が6%に認められ、わが国で行われた化血研による健康小児を対象に行った
24 M-M-R™ II ワクチンの臨床第II層試験でも、37.5℃以上の発熱が56.4%程度、その
25 うち39.0℃以上の発熱は23.8%に認められた。一方、国産の武田製麻疹あるいはMR
26 ワクチン接種後の発熱はワクチン添付書類によると接種後5～14日を中心として37.5℃以
27 上が20%程度、39.0℃以上の発熱は3%程度と記載され、厚生労働省が集計した予防
28 接種後健康状況調査集計報告書平成19年度前期分には2,708人を対象に接種後7～13
29 日に37.5℃以上の発熱が8.4%(227例)、同後期分には2,450人を対象に接種後7～13
30 日に37.5℃以上の発熱が6.9%(169例)と報告され、いずれの場合もM-M-R™ II ワク
31 チンより低い。

32

33 (4) おたふくかぜワクチンの費用対効果

34 流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)に対する施策としておたふくかぜワクチンの皆接
35 種制度(定期接種化)を導入した場合の費用対効果を評価する研究が行われている。
36 費用対効果は、罹患に係る負担(医療費、QOL[quality of life, 生活の質]への影響、
37 家族の看護の負担など)の減少と予防接種に係る費用(予防接種費、家族の付添の負

1 担など)の増加を比較して、「罹患に係る費用減少額/予防接種に係る費用増加額」
2 比や1 QALY [quality adjusted life year, 質調整生存年] 獲得費用などにより評価す
3 る。家族が看護や付添で仕事や家事を休むことによる負担(生産性損失)を含めた「社
4 会の視点」の分析結果はいずれも、「罹患に係る費用減少額/予防接種に係る費用増
5 加額」比が1より大きく、おたふくかぜワクチンは費用対効果に優れているという結
6 果であった。厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班(班長 池田
7 俊也)が統一の方針に基づいて分析した結果からも、予防接種費1回10,000円で2
8 回接種した場合にも、罹患に係る費用減少額が予防接種に係る費用増加額を上まわ
9 ると推計された。総じて、おたふくかぜワクチンの皆接種制度(定期接種化)は流行性
10 耳下腺炎(おたふくかぜ)に対する施策として費用対効果に優れていると考えられる。

11 12 **3 予防接種の実施について**

13 **(1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か**

14 **① 対象疾患の感染力**

15 感染力はインフルエンザよりは強いが、麻疹よりは弱く、ほぼ風疹に匹敵する感染力を持
16 つ。詳細は、1.②疫学状況イ 感染源・感染経路・感染力(基本再生産数)の項参照の
17 こと。

18 19 **② 予防接種の感染拡大防止効果(集団免疫効果)**

20 おたふくかぜワクチンの集団免疫効果について、英国で行われた Anderson ら
21 (1987)の調査・計算結果が詳しく論じている。ワクチン接種率が30~60%のときは
22 ムンプスウイルスが部分的に排除され、初罹患年齢が高年齢側にシフトする。接種率
23 が85~90%になると罹患危険率が0になり、ムンプスウイルスの流行が終息する。こ
24 のモデルが正しいことは、1987年以降ワクチンの2回接種を実施した米国、1982年
25 からワクチンを導入したフィンランドのワクチン接種率と国内発生件数の減少から
26 も実証されている。ムンプスウイルスの R_0 の最低値が4、最高値が31であることか
27 ら導かれる感染拡大防止に必要な集団免疫率は、75.0~96.8%となる。状況証拠等を
28 加味すると、ムンプスウイルスの流行は、抗体保有者が85~90%になると herd
29 immunityにより阻止できると予測される。

30 31 **③ 予防接種の効果の持続期間**

32 おたふくかぜワクチン接種後の抗体の持続期間については、ベルギーで行われた
33 Vandermeulenら(2004)の調査結果が詳しく論じている。ワクチン接種後の経過時間
34 と、流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)罹患者の割合を調査したところ、1年後に約2%(ワ
35 クチン接種によって100%の小児に抗体を付与できるわけではないので、ワクチンを
36 接種しても流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)罹患率は0%にはならない)、4年後に約
37 4%、8年後に約8%とおおよそ4年で患者数が倍々に増える。これは、抗体の半減期が約

1 4年ということを示している。この一方で、Amanna ら(2007)は、ムンプス抗体の半
2 減期は4年であるが、それはワクチン接種後数年間の半減期であり、より長期に渡っ
3 て観察するとその後抗体価はプラトーに近い状態になるとしている。

4 わが国のおたふくかぜワクチン接種後、抗体陽転者(接種後6週目)の平均中和抗体
5 価は、 $2^{3.9-4.8}$ 概ね 2^4 であり、ムンプス中和(NT)抗体価2が感染防御の陽性と陰性
6 のカットオフ値と考えられている。半減期4年から逆算すると、ワクチン接種後の抗
7 体持続時間はおよそ12年(3半減期)ということになる。ムンプスNT抗体価2を発症
8 予防レベルと言い切るには問題があるとの考えもあり、一概には言えないものの、わ
9 が国では、3~6歳児が全患者数の約60%を占め、1歳になったらワクチンを接種する
10 ことで十分に予防でき、ムンプスウイルス流行の連鎖を断ち切れると予想される。も
11 し、抗体の半減期がある一定期間以降ではプラトーになるとする考えが正しければブ
12 ースター効果を狙った追加接種の必要はないが、そうでないならば、2回目の追加接
13 種を行わないと、より高年齢で流行性耳下腺炎(おたふくかぜ)の流行が発生すると
14 予想される。米国では1977年から1歳児を対象として1回定期接種が開始され、1989
15 年からは4~6歳児を対象に加え2回定期接種体制になっている。MMRワクチンを利用
16 する国の多くは、この例に倣っている。少なくとも12歳の中学校入学前までには追
17 加接種をした方がよい。

18 (2) ワクチンは導入可能か

19 ① 需給状況

20 ア 国内/海外で承認されているワクチンの有無

21 2010年現在、わが国で製造承認を受けているおたふくかぜワクチンには、武田、北
22 里、化血研、微研の4製剤がある。それに加えて、化血研はMerck Sharp & Dohme
23 社のMMRワクチン(M・M・R™ II)の輸入販売を申請中である(ファクトシート8頁:表4)。
24 M・M・R™ IIは世界72ヶ国に供給され、4億ドーズ(4億人)以上の接種実績をもっている。

25 国産MMRワクチンは武田、北里、微研が承認を得て1989年から利用された。し
26 かし、無菌性髄膜炎の発生頻度の問題から、1993年以降は利用が中止され、その後、
27 武田と北里は承認書を返納した。微研のおたふくかぜ単味及びMMRワクチンは品質管
28 理上の理由により製造が中止されている。

29 イ 供給体制(需要見込み、国内の供給状況等)

30 国内ではおたふくかぜワクチンが任意接種のワクチンとして年間におよそ40万~
31 60万本が出荷されている。製造販売業者によると、2009年度約61.3万本(実績)、
32 2010年度約68万本(見込み)である。

33 ② 勧奨される具体的な実施要領

34 ア 対象者(定期およびキャッチアップ)

1 国内のおたふくかぜワクチンの添付文書から抜粋すると、本ワクチンの対象者は
2 「生後 12 月以上のおたふくかぜ既往歴のない者であれば性、年齢に関係なく使用で
3 きる。ただし、生後 24 月から 60 月の間に接種することが望ましい。」とされている。

4 今後わが国で定期接種に導入された場合のスケジュールとしては、次のような考え
5 方がある。第 1 期(生後 12 月から生後 24 月にある者)および第 2 期(5 歳以上 7 歳未満
6 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
7 前日までの間に有る者、あるいは 12 歳に達する前の者)

8 9 **イ 用量・用法**

10 本ワクチンは凍結乾燥製剤であり、添付の溶解液（日本薬局方注射用水）0.7 mL
11 で溶解し、その内 0.5 mL を皮下に注射する。

12 13 **ウ 接種スケジュール**

14 わが国では定期接種に導入されていないこともあって接種率は低い、生後 12 か
15 月以上で接種が行われている。今後推奨されるスケジュールとしては、第 1 期および
16 第 2 期の 2 回接種とし、接種時期は上記ア 対象者の欄に記載。

17 18 **エ 接種間隔（最短間隔、同時接種可能なワクチン 等）**

19 不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上の間隔を置いて接種すること。
20 接種前 3 か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3 か月以上
21 すぎるまで接種を延期する。他の生ワクチンの接種を受けた者は、通常 27 日以上
22 の間隔を置いて接種すること。

23 24 **オ 接種禁忌者(接種不相当者)**

- 25 (1)明らかに発熱を呈している者(通常、接種前の体温が 37.5℃以上の場合)
26 (2)重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
27 (3)ワクチンの成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
28 (4)明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受け
29 ている者
30 (5)妊娠していることが明らかな者
31 (6)上記に掲げる者のほか、予防接種を行う事が不適當な状態にある者

32 33 **4 総合的な評価**

34 流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）は小児の軽症疾患であるという認識がその予防に
35 大きな障害となっている。罹患後の難聴は片側性が多いとはいえ両側性の難聴も報告
36 されており、不可逆性であり生涯その聴力は回復しない。また、合併する脳炎や精巢
37 炎（睾丸炎）、膵炎等は決して軽症とはいえず、死亡者は年間数名と少ないものの重

1 症化例ならびに後遺症例の頻度は決して許容できるものではない。

2 おたふくかぜワクチンは日本では1989年～1993年に国産MMRワクチンとして麻
3 疹の定期接種の際に選択可能となったが、その時期の患者発生数は前後の時期より少
4 なく、ワクチンで流行を抑制できることは既に国内で証明済みである。しかし、国産
5 MMRワクチン接種後の髄膜炎発生が多数に上ったことから、現在おたふくかぜワク
6 チンとして任意接種で用いられているが接種者数は少なく4～5年に一度大規模な全
7 国流行を繰り返している。

8 ワクチン接種後の副反応と罹患後の合併症を同時に評価し、国内外のワクチンの性
9 状を正しく理解する必要がある。また、定期接種化により看護のための社会的損失を
10 減少させるのみならず、おたふくかぜワクチンの定期接種化は流行性耳下腺炎（おた
11 ふくかぜ）に対する施策として医療経済性にも優れているとの研究成果が報告されて
12 いる。

13 世界に目を向けると、2009年時点で118か国がMMRワクチンを定期接種に導入
14 し、ほとんどの国で2回接種が行われていることから、世界的に流行性耳下腺炎（お
15 たふくかぜ）の発生件数は激減し、現在もなお流行を繰り返しているのはエジプト、
16 リビア以外のアフリカ諸国と日本を含む東アジア地域の一部の国だけに限られてい
17 るのが現状である。

18 おたふくかぜワクチンならびにMMRワクチンに関する数多くの研究で証明され
19 ているワクチンの有効性と安全性を流行性耳下腺炎（おたふくかぜ）の疾病としての
20 重症度とともに正しく理解し、重症化例が毎年数千人の単位で発生している現状を一
21 刻も早く解消すべく、おたふくかぜワクチンの定期接種化を求めるものである。定期
22 接種化に際しては、受けやすい環境作りも重要であることから、他のワクチンとの接
23 種スケジュールを調整するとともに、発症予防をより確実なものとするためには、2
24 回接種の実施が望ましい。

25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37

作成担当者(五十音順)

氏名	所属・職名
庵原 俊昭	国立病院機構三重病院 院長
大藤さとし	大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 講師
加藤 篤	国立感染症研究所 ウイルス第三部 室長
須賀 万智	東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授
○ 多屋 馨子	国立感染症研究所 感染症情報センター 室長
細矢 光亮	福島県立医科大学小児科 教授

○ とりまとめ担当

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28

ポリオワクチン作業チーム報告書（案）

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

ポリオワクチン作業チーム

「ファクトシート追加編」

1. 対象疾患の影響

急性灰白髄炎（ポリオ）は、ポリオウイルスの中枢神経への感染により引き起こされる急性ウイルス感染症で、典型的な麻痺型ポリオ症例では、運動神経細胞の不可逆的障害により弛緩性麻痺を呈する。ポリオウイルスは、経口感染後、腸管等で増殖し、一般的には感染性を有する糞便材料を介した経口感染により、ヒトからヒトへ伝播する。

現在、地域固有の野生株ポリオウイルス伝播がいまだに継続しているポリオ常在国は4ヶ国となっているが、近い将来にポリオフリーを達成できるか予断を許さない。日本では1960年代に、ポリオ流行はほぼ終息し、1981年以降、国内では野生株によるポリオ症例は報告されていない。近年確認されている国内のポリオ患者は、二次感染症例も含め、すべて現行の経口生ポリオワクチン（oral poliovirus vaccine; OPV）の副反応によるワクチン関連麻痺（vaccine-associated paralytic poliomyelitis; VAPP）症例である。ポリオに対する治療薬は存在しないため、ポリオワクチンによる予防接種がポリオ発症予防および流行制御の基本戦略となっている。

2. ワクチンの種類・特性（ワクチンの効果・安全性等）

2種類のポリオワクチン、OPV および不活化ポリオワクチン（inactivated poliovirus vaccine; IPV）は、1950-1960年代に導入されて以来、世界中で長年の使用実績を有する。3種類の血清型の弱毒化ポリオワクチン株を含むOPVは、多くのユニークな特性（安い価格、集団接種が容易であること、ウイルス伝播の制御効果、等）を持つ、安全性、有効性、および利便性に優れたワクチンである。我が国では現在、予防接種法による一類疾病としてOPVによる定期予防接種が実施され、接種率は一貫して高く維持されている。そのため、我が国では、1981年以降、野生株ポリオフリーを維持しており、ポリオウイルス分離により確認されたポリオ症例は、二次感染を含むVAPP症例のみである。経口生ポリオワクチン添付文書によると、OPV被接種者から麻痺患者が出た割合は約486万接種当たり1例とされているが、約200万接種あたり1例という報告もある。OPV内服歴や臨床経過からVAPPが疑われる症例から分離されるポリオウイルスは、親株であるOPV株との間で大きな遺伝子変異は認められない場合が多い（カプシドVP1領域で0-1.0%）。一方、ポリオウイルス分離株のカプシドVP1全領域の塩基配列が、親株と比較し1.0-15%異なっていればワクチン由来ポリオウイルス（vaccine-derived poliovirus: VDPV）とされ、ワクチン由来株の長期的伝播、あるいは、持続感染によるワクチン株の長期的排泄の可能性があるため、VDPVによるポリオ流行コントロールのための対応が必要となる。

IPVは、3種類の血清型のポリオウイルスをホルマリン処理した不活化ウイル

1 ス抗原を含有する。IPV 製剤の種類は、その国・地域の予防接種政策により異なる
2 るが、多くの国で、IPV と百日せきジフテリア破傷風(DPT)抗原(DPT-IPV)を含む
3 様々な混合ワクチン製剤を導入している。IPV 含有ワクチンの有効性と安全性は、
4 混合ワクチン製剤の種類、ワクチン接種スケジュール等により異なる。一般的
5 には、DPT-IPV 含有ワクチンの場合、接種部位における局所反応等、比較的軽度
6 な副反応は認められるが、重篤な副反応の頻度は低い。中和抗体誘導能等を指
7 標にした有効性評価によると、複数回(3~4回)のIPV含有ワクチン接種により、
8 十分な中和抗体誘導効果があると報告されている。我が国では現在、従来のIPV
9 とは異なる、弱毒化ポリオウイルス株を不活化した抗原を含有する
10 DPT-IPV(Sabin-IPV)を含む複数のIPV含有ワクチンの開発が進められている。
11 国内で開発中のDPT-IPVについては、現在、臨床試験中であり、海外で実用化
12 されているIPV含有ワクチンとの有効性および安全性の比較は、現時点では困
13 難である。

14

15

16 3. 予防接種の実施

17

18 病原性復帰変異株によるVAPPのリスクは、きわめて小さいが、OPV接種を継
19 続している限り、一定の頻度でVAPP発症のリスクが存在する。ワクチン接種の
20 現場では被接種者の健康状態の把握などに細心の注意を払ってはいるが、VAPP
21 発生を予防することは不可能であり、実施関係者にとっては常に重圧となっ
22 ている。何よりも、麻痺患者には極めて深刻で、終生回復することのない身体的
23 ハンデイキャップを負わせることになる。近年、欧米各国を始め、多くの国々
24 が、この問題の重要性に鑑み、IPV含有ワクチンに移行しており、2008年の報
25 告によると、欧米諸国を中心に、30ヶ国がIPVのみ、9ヶ国がIPVとOPVの併
26 用によるポリオ予防接種を実施している。30年近くにわたり野生株によるポリ
27 オ症例が報告されていない我が国において、重篤なVAPPが発生することは、き
28 わめて重大な問題である。一刻も早くスムーズなIPVへの移行を達成できるよ
29 う、IPV含有ワクチンの定期予防接種導入に向けた関係機関、組織の最善の努力
30 が必要とされる。

31

32

33

34

35

36

37

38

39

「評価・分析編」

1. 対象疾患の影響について

現在、国内では野生株ポリオウイルス伝播は認められず、30年近くにわたり野生株ポリオウイルスによるポリオ症例は発生していない。しかし、依然として外国では、野生株ポリオウイルスおよびVDPVによるポリオ流行が継続している。そのため、輸入症例あるいはVDPV伝播に伴う国内でのポリオ流行発生のリスクが常に存在している事を念頭に入れ、ポリオワクチン接種率の維持に留意する必要がある。

2. ワクチンの種類・特性

現在国内で開発中のIPV含有ワクチンの有効性と安全性について現時点では評価できない。海外で実用化されているIPV含有ワクチンの場合、複数回の接種により十分な有効性を示し、接種部位における局所反応等、比較的軽度な副反応は認められるが、重篤な副反応の発生頻度は低い。IPVを定期接種に導入する目的は、個人および集団に対する免疫を付与することにより、国内のポリオフリー状態を維持しつつ、VAPPを含めた、ワクチン接種者自身のポリオ発症のリスクを出来る限り除去することにある。ポリオフリーの維持には、野生株ウイルスの輸入に伴う国内流行の阻止とVDPVによるポリオ発生防止が含まれる。野生株ウイルスおよびVDPVによるポリオ流行のリスクは、予防接種率が低下した場合に上昇する。

3. 予防接種の実施について

開発中のIPV含有ワクチンの効果が不明なため、ポリオフリーを維持するための接種率を示すのは困難である。しかし、接種率の低い人口集団があると野生株ウイルスやVDPVによるポリオ流行のリスクが高まるため、全ての地域・年齢群において十分な接種率を確保する必要がある。また、OPVの特徴である接触者及びコミュニティーに伝播することによる集団免疫の付与がIPVでは認められないことを考慮すると、現在の集団免疫効果を維持するためには、IPV含有ワクチンの接種率を現在のOPVと同程度には保つ事が望ましい。その際、IPV含有ワクチンの短期的及び長期的効果を流行予測調査事業（血清疫学調査）等により評価することが重要である。

IPVの接種スケジュールに関しては、DPT-IPVの生産量、異なるDPT-IPV製剤導入のタイミング、OPV接種継続の必要性、DPTやポリオワクチン接種状況に応じたきめ細かい対応を行うのか、等の要素を考慮する必要がある。大きく分けると、IPV含有ワクチンのみによる予防接種とIPV含有ワクチンの接種後にOPV

1 を接種する併用法の二つの選択枝がある。DPT-IPV のみの場合は DPT を置き換え
2 ることになり、現行 DPT と同じ接種スケジュールとなる。IPV は最低 2 回接種後
3 であれば OPV による VAPP のリスクを低下させるため、IPV、OPV 併用の場合は、
4 現行 DPT1 期接種のうち 2 回以上を DPT-IPV で置換し、その後 OPV 接種となると
5 考えられる。

6
7 いずれの接種スケジュールを採用する場合でも、DPT-IPV 導入時期には、接種
8 対象者が現行 DPT を接種されている場合、DPT-IPV 接種の場合、未接種である場
9 合などで、個別に接種スケジュールが異なることが想定され、接種スケジュー
10 ルの複雑化による接種率の低下が懸念される。また、IPV 含有ワクチン導入前
11 には、現行 DPT や OPV の接種控えも懸念される。導入に際しては、被接種者の不
12 利益や現場の混乱の発生を防止し、接種率の低下が起こらないよう十分に配慮
13 することが必要である。IPV-OPV 併用期間を設けず、IPV 含有ワクチンのみによ
14 る予防接種を導入する場合には、単味 IPV 使用が可能であることが望ましいが、
15 単味 IPV を国内で開発するか外国産ワクチンの緊急輸入を可能とするかについ
16 ての検討が必要である。

17
18 また、複数の DPT-IPV が導入された場合、接種スケジュールの互換性に関し
19 て混乱を避けるための接種現場に対する事前調整および適切な情報交換が求め
20 られる。

21
22 DPT-IPV 導入後、定期外接種として、定期接種未完了者が接種を求める時、ポ
23 リオ発生国への海外渡航時や国内アウトブレイク発生の際に、OPV の必要性が考
24 えられる。海外ではアウトブレイク対応のためワクチン備蓄が必要とされており、
25 国内でもワクチンの備えが必要である。DPT-IPV は、DPT 成分が成人用に最
26 適化されていないため、この目的で使用するのは不適當であり、単味 IPV ある
27 いは OPV が必要である。そのため、単味 IPV を国内で開発するか外国産ワクチ
28 ンの緊急輸入を可能とするかについて事前の検討が必要である。OPV の場合は、
29 検定済製剤を速やかに調達する必要があるため、製剤化した OPV の使用期限を
30 延長するか、国内生産ラインを維持するか、緊急輸入は可能か等について、
31 DPT-IPV 導入以前に検討する必要がある。

32
33 VAPP の被害を速やかに取り除くためには、一刻も早い IPV 導入が求められる
34 が、それまではポリオサーベイランスを徹底することで VAPP 発生状況の把握に
35 努めるとともに、OPV 接種率のモニタリングを継続する必要がある。

36
37 IPV 導入後は、現行の公的システムや市販後調査等を通して接種率、副反応発
38 生状況を注意深く監視するとともに、流行予測調査事業等による有効性のモニ
39 タリングが必要である。

40
41 OPV 接種に対する接種不適當者には、妊娠していることが明らかな者、免疫機
42 能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者、重

1 度の下痢症患者が含まれているが、IPV 接種においてはその限りになく、通常の
2 不活化ワクチンと同様となる。

3
4 Sabin 株に由来する IPV の供給体制に関しては、将来的な世界的ポリオ根絶達
5 成に伴う、弱毒株を含めたポリオウイルス培養施設のバイオセキュリティーレ
6 ベルの厳格化 (BSL2 あるいは BSL3 相当) の可能性に留意する必要がある。

9 4. 総合的な評価

10
11 日本は、定期予防接種法の一類疾病として OPV の接種率を高く維持すること
12 でポリオフリーを保っており、国内をポリオの脅威から守るためにはポリオワ
13 クチンは極めて重要であり、今後も定期予防接種として高い接種率を維持する
14 必要がある。その一方、VAPP のリスクを除去するため IPV の導入は不可避であ
15 り、できるだけ速やかな IPV 含有ワクチン導入が必須である。DPT との混合ワク
16 チンである DPT-IPV の導入に際し、一時的な混乱による接種率の低下が懸念さ
17 れ、十分な準備により接種率を高く保つ必要がある。近年、小児期の予防接種
18 の増加に伴ない、接種スケジュールは過密かつ複雑化してきている。外国では
19 多くの混合ワクチンが導入され、予防接種スケジュールの簡略化に寄与してい
20 る。日本においても、被接種者の負担を軽減し接種率を向上させるために、積
21 極的な混合ワクチンの導入は歴史の必然である。速やかな安全性と有効性の評
22 価により、混合ワクチン導入を推進する体制を構築することが強く求められる。

23 24 25 26 ポリオ作業チーム

27 国立感染症研究所 ウイルス第二部室長	清水 博之
28 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官	中島 一敏
29 川崎医科大学 小児科学教授	中野 貴司
30 博慈会記念総合病院 (日本小児感染症学会)	田島 剛
31 札幌医科大学医学部 公衆衛生学講座講師	大西 浩文

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29

百日せきワクチン作業チーム報告書（案）

予防接種部会 ワクチン評価に関する小委員会

百日せきワクチン作業チーム

「ファクトシート追加編」

医療経済学的な観点

(1) 文献レビュー

近年の研究では、成人への百日せきワクチン接種について、生存年数 (LY) あるいは質調整生存年数 (QALY) を健康アウトカム指標とする費用効果分析がなされている。

Lee ら¹⁾は、米国での成人への百日せきワクチン接種についての費用効用分析を実施した。ワクチン非接種・20-64歳の成人に1回のみ接種・10年ごとに接種の三つの戦略について、成人百日咳の重症度・ワクチン副反応の発生・集団免疫を組み込んで解析している。社会の視点からコストを収集し、保健医療費と生産性損失の双方を組み込んでいる。罹患率(10万人あたり)を変動させたときの結果を、以下に示す。なお「総コスト」は、ワクチン接種にかかるコストから百日咳罹患関連のコストを差し引いた金額である。

罹患率	総コスト (1回)	総コスト (10年ごと)	ICER
10	20億ドル	45億ドル	dominated
360	6.7億ドル	16億ドル	8-9,000ドル/QALY
500	4.2億ドル	11億ドル	4-5,000ドル/QALY

1QALY 獲得当たりの ICER は、罹患率 10 人の場合はワクチン非接種に対し dominated (ワクチンを接種すると獲得 QALY は減少するうえに、コストがかかる) となる。罹患率が 360 人以上の場合には、一般的な基準 (1QALY あたり 50,000 ドル) を下回っており、「ワクチン接種が費用対効果に優れる」と結論している。

Lee らは、同様の分析をドイツでも実施している²⁾。同じモデルを使った分析により、罹患率が 250 人以上の場合にはワクチン接種が dominant (ワクチン接種によって獲得 QALY は増加するとともに医療費は削減される) になることが示されている。

Lee らのモデルでは、非保健医療費や生産性費用をも組み込んだ上で 1QALY 当たりの ICER を計算している。本来「1QALY 獲得あたり 50,000 ドル」の閾値を用いる場合には、保健医療費のみを考慮に入れることが望ましく、とくに生産性費用を組み込むことには問題も多い。文献中では医療費のみの推計結果は示されていないため、保健医療費のみを算入した ICER の評価は困難である。

一方で、Coudeville ら (2009)³⁾ は、米国における百日せきワクチンの費用対効果を、1) 幼児期のみ、2) 幼児期+12歳児、3) 幼児期+12歳児+新生児の両親、4) 幼児期+12歳児+新生児の両親+40歳成人単回、5) 幼児期+12歳児+成人10年ごと、の5戦略で比較しており、なおかつ保健医療費と生産性費用とを分けて算出している。生産性費用を組み込んだ場合も、保健医療費のみの場合も、戦略4が戦略1-3に対して、コストは削減されて獲得生存年数は増加する dominant となり、最も費用対効果に優れていることが示される。

近年の費用効果分析研究の結果からも、百日せきワクチンの成人への接種が費用対効果に優れるか否かは、ベースラインの罹患率に大きく依存することが示唆される。罹患率と集団免疫効果について仮定を設定した上での、日本の状況にあったモデル分析が求められる。

(2) 厚生労働科学研究班による分析

1 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班は、医療経済評価の指
2 針を作成し、その指針に従い、先行研究を参考として百日せきワクチンの医療経済
3 性を評価した。

4 青年および大人の百日せきワクチンの医療経済性については、罹患率に代表される
5 ような疫学データが十分に整備されていないこと、ワクチン接種によって得られるメ
6 リットの多くの部分を集団免疫効果（乳幼児の発症減少）が占めていることもあり、
7 データの不確実性が大きい。全数サーベイランスなどを用いた基礎的データの整備が
8 待たれるところであるが、今回の解析では、海外データなどを参考にして「乳幼児死
9 亡の削減」をアウトカム指標にとって推計した。この際の費用増加分は、ワクチン代
10 の上乗せ分（DT: 1300円 DTaP: 1400-1450円、DTaP導入に控えめな推計のためによ
11 り高額の1450円を採用）として1人あたり150円とした。オーストラリア⁴⁾⁵⁾および米国
12 ⁶⁾のデータを参考に、費用対効果の推計を実施した。データの得られた死亡新生児数
13 減少効果ならびに獲得QALY（平均余命まで生存と仮定）を計算した。

14 現状のデータでは、罹患率を新生児10万人あたり268としたとき（オーストラリア
15 のデータ）、青年へのワクチン導入によって入院新生児数を185人・死亡新生児数を6.3
16 人減少できるとともに、198QALYを獲得できる。一方で接種費用は、DTワクチンの場
17 合1人あたり4097円として48.9億円、DTaPワクチンの場合1人4,247円として50.7億円
18 となり、1QALY獲得あたりのICERは(50.7億円-48.9億円)÷198=90.3万円/QALYとなり、
19 費用対効果は良好と考えられた。一般的な費用対効果の閾値を500万円/QALYとしたと
20 き、罹患率が10万人あたり49人以上であれば、DTaPワクチンの費用対効果は良好と考
21 えられる。一方、DT→DTaPの投与変更に伴って、ワクチンそのもののコスト以外にも
22 コストがかかると考えたときも、それらのコストが8.1億円以下であれば、やはりDTaP
23 ワクチンの費用対効果は良好と考えられた。

24 もっとも、百日咳発症が十分に捕捉されていない現状に加え、乳幼児以外への集団
25 免疫効果など、解析に組み込めていないデータは多い。全数サーベイランスなどを基
26 本にデータを整備が望まれる。

27 28 参考文献

- 29 1. Lee GM, Murphy T V, Lett S, Cortese M M, Kretsinger K, Schauer S, Lieu T
30 A. Cost effectiveness of pertussis vaccination in adults. *American Journal*
31 *of Preventive Medicine* 2007; 32(3): 186-193
- 32 2. Lee GM, Riffelmann M, Wirsing von Konig CH. Cost-effectiveness of adult
33 pertussis vaccination in Germany. *Vaccine* 2008; 26(29-30): 3673-3679
- 34 3. Coudeville L, Van Rie A, Getsios D, Caro JJ, Crepey P, Nguyen VH. Adult
35 vaccination strategies for the control of pertussis in the United States:
36 an economic evaluation including the dynamic population effects. *PLoS ONE*
37 2009; 4(7):e6284.
- 38 4. Health outcomes information statistical toolkit of New South Wales Health
39 Department.
- 40 5. Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates
41 -an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004 Jul 29; 22
42 (21-22): 2953-64.

- 1 6. Bisgard KM, Pascual FB, Ehresmann KR, et al. Infant pertussis: who was the
2 source? *Pediatr Infect Dis J* 2004 Nov; 23(11): 985-9.
3

作樂中

1
2
3 **疾病・ワクチンの評価・分析**

4 **1. 対象疾患の影響について**

5 **(1) 対象疾病の個人及び社会に対する影響**

6 **①疫学状況**

7 **ア. わが国におけるまん延の状況**

8 わが国では、1948年に百日せきワクチンが導入される以前は、乳幼児を中心に年
9 間10万例以上の患者が発生し、そのうちの約10%が死亡していたが¹⁾、ワクチン
10 の普及とともに患者は激減し、最も少なかった2006年では1.0万人と推計された。
11 ところが、2002年以降、小児科定点報告疾患であるにもかかわらず20歳以上の成
12 人例の割合が年々増加し、2007年には大学などで大規模な集団感染事例が複数報告
13 された。2007年以降は発生報告数そのものも増加に転じ、全国罹患数は2.4万人と
14 推計された。百日咳は、ワクチン未接種の乳幼児が感染すると重篤化し易く、わが
15 国では罹患した約半数の乳児が呼吸管理のため入院加療となっている。症例報告さ
16 れた重症百日咳の多くは生後3か月未満の発症で、感染源は家族内が多く死亡例が
17 多い。一方、成人が罹患した場合、その症状は軽く、脳症や死亡例といった重篤症
18 例はきわめて稀である(0.1%以下)。百日咳菌の感染力は非常に強く、一人の患者
19 が16~21人の他者に感染させると見積もられ、ワクチン未接種児では約90%が感
20 染する²⁾とされている。小児が感染した場合、家族内の感染率は約5割程度とされ、
21 そのうち14~49%が不顕性感染者と見積もられている。成人が感染した場合の家族
22 への二次感染率は12.6%とする報告がある³⁾。健常成人における不顕性感染の割合
23 は不明である。

24 近年見られる青年・成人層の感染増加の要因として感染が生涯免疫を誘導しえな
25 いこと、現行ワクチンの免疫持続期間は4~12年とされること、がある。青年・成
26 人層の患者については、2週間以上の長引く咳と発作性の咳だけなど非典型的のこ
27 とが多く、診断が困難なため、青年・成人保菌者が気付かないうちに乳幼児の感染
28 源となることが問題である。乳児期早期の重症化や死亡を防ぐには、まずは全体の
29 患者数を減少させる対策が必要である。従来の定期接種である乳児期の接種徹底は
30 もちろん、検査診断体制の充実と成人層を含めたサーベイランスの強化、成人の患
31 者数を減少させるための予防接種施策が必要である。

32
33 **イ. 感染源・感染経路**

34 近年では他の多くの先進国同様、症状が非典型的なことが多い青年・成人層の百
35 日咳患者増加が新たな問題となっており、重症化しやすい乳幼児の感染源となるこ
36 とが指摘されている。この新たな感染源に対する対応が急務である。

37 また百日咳菌は、患者の上気道分泌物による飛沫や直接接触により感染する(飛
38 沫感染、接触感染)。百日咳菌が狭い空間を長時間共有するような環境に侵入すると
39 感染は容易に拡大し、家族内感染や施設内感染を引き起こす。

40
41 **②対象疾病の治療法**

42 治療はマクロライド系抗菌薬の投与が有効であり、治療開始後5日以内に菌培養
43 検査は陰性となることが多い。乾性咳嗽が激しくなる痙咳期(3~6病週)になると
44 咳の改善効果は期待できないが、他者への二次感染防止を目的に抗菌薬は重要であ

1 る。

2 わが国では2000年以降キノロン系抗菌薬に低感受性を示す百日咳菌が分離されて
3 いる。今後、キノロンに対する高度耐性化が進む可能性があるため、その分離状況
4 には注意が必要である。

5

6 2. 予防接種の効果・目的・安全性等について

7 (1) 予防接種の効果

8 百日咳はワクチン予防可能疾患の一つであり、ワクチン接種による免疫防御が最
9 も効果的な疾患である。家族内などの濃厚な接触では、症状は軽いもののワクチン
10 既接種者においても二次感染が認められることがある。一般にワクチン既接種者の
11 症状は非典型的であり、百日せきワクチンの接種は感染リスクの軽減のみならず、
12 重症化防止と発症予防に貢献しているといえる。また、百日咳の流行防止には集団
13 免疫が有効であり、1975～80年に見られたワクチン接種率低下に伴う患者数増加は
14 集団免疫の必要性を指摘する。4～12年と見積もられる百日せきワクチンの免疫持
15 続期間から、わが国では小学校高学年で免疫効果が消失すると考えられる。事実、
16 近年では中学校、高校、大学などで百日咳集団感染事例が散発している。11～12歳
17 頃に百日せきワクチンの追加接種を行った場合、青年期まで免疫効果が持続するこ
18 とから、狭い空間を共有する学校などでの集団感染は減少するものと期待される。
19 また、青年層から小児への感染が減少し、乳幼児、特に重症化し易い乳児の罹患を
20 減らすことが期待できる。

21

22 (2) この予防接種の目的

23 ワクチン既接種者の青年・成人は百日咳に対する感受性者であり、11～12歳頃に
24 百日せきワクチンの追加接種を行うことで、以降の青年・成人期に至る学校などで
25 の感染を減少させる目的がある。また、家族から致死率の高い生後3カ月未満児へ
26 の直接的な感染伝播を抑制し、集団効果 (herd immunity) も期待できること、など
27 により、乳児期早期の重症化や死亡を防ぐ目的を達成出来る。マクロライド耐性百
28 日咳菌への対策もその目的の一つとして考慮されるべきである⁴³⁾。未接種の乳幼児
29 への感染防御、医療関連感染予防のために、両親、医療従事者などの成人への追加
30 接種による対策に向けた研究の推進も必要である。

31

32 (3) 予防接種の安全性

33 現在、わが国で生後3か月から接種されている百日せきワクチンは、副反応を
34 引き起こす菌体成分を除いた精製ワクチンであり、百日咳菌I相菌東浜株の培養上
35 清から分離精製されジフテリア・破傷風トキソイドと混合したDTaPが使用されてい
36 る。全菌体ワクチンに比較して高い安全性が確認されており、ワクチン接種後の副
37 反応、特に発赤・発熱が著しく軽減された。過去に実施された野外臨床試験では、
38 全菌体ワクチンによる発熱 ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) が接種者の41%に認められたのに対し、現行
39 の精製ワクチンでは4.3～7.2%にまで減少した。アナフィラキシー反応は100万接
40 種に1例程度、その他重篤な副反応も数100万に接種1例以下の頻度である⁴⁾。

41 成人百日咳の増加に対処するために厚生労働省研究班ならびに日本ワクチン学会
42 の主導のもとに11～12歳児へのDTaPワクチン接種における臨床試験が実施された。

1 臨床試験では、国内で製造された DTaP を 11~12 歳児 551 例に接種し、免疫原性と
2 安全性について解析が行われた。接種量として DT 0.1 mL、DTaP 0.2 mL、DTaP 0.5
3 mL の 3 群で検討され、安全性に関しては、発熱などの全身反応の出現率には接種量
4 との相関は認められていない。なんらかの局所反応の出現頻度は DTaP 0.2 mL 接種
5 は DT 0.1 mL 接種と有意差は認めなかったが、0.5 mL 接種後の疼痛、熱感などとい
6 った局所反応は DT 0.1 mL 接種の 1.6 倍出現頻度が高くなる傾向が認められている
7 ⁵⁾。

9 (4) 医療経済的評価

10 海外では、青年・成人向け百日咳ワクチン投与の費用対効果を評価する研究は複数
11 報告されている。ワクチンを投与した場合としない場合において、本人への効果と乳
12 幼児への集団免疫効果をアウトカムとして、モデル分析により評価を実施している。
13 最終結果への影響が大きいのは、乳幼児への集団免疫効果である。研究によって、費
14 用便益比を算出しているものと、さまざまな視点から費用効果分析を実施した上で
15 質調整生存年 (QALY) 獲得あたり費用を算出したものの双方がある。現状では、ワク
16 チン投与は費用対効果に優れると結論している研究が多い。ただし、分析結果は集団
17 免疫効果の程度やベースラインの罹患率に大きく依存するため、基礎データの整備が
18 不可欠であることが示唆されている。

19 厚生労働科学研究「ワクチンの医療経済性の評価」研究班 (班長 池田俊也) が定め
20 た費用対効果推計方法に基づき実施した分析では、現状の 11-12 歳児への DT ワクチン
21 投与を DTaP ワクチンに変更することについて、新生児死亡数をアウトカム指標にとっ
22 て費用効果分析により比較した場合に、費用対効果は良好であるとの結果を得た。今
23 後、全数サーベイランスの実施や、1 歳児以降への集団免疫効果の推計等、種々のデ
24 ータの整備が望まれる。

26 3. 予防接種の実施について

27 (1) 予防接種の目的を果たすためにどの程度の接種率が必要か

28 米国では、わが国と同じく 11~12 歳児に百日咳抗原を含んでいない DT 二種混合
29 ワクチンを接種していた。2005 年から DT に替わり乳幼児用の DTaP ワクチンからジ
30 フテリア、百日咳抗原量を減量した思春期・成人用の三種混合ワクチン (Tdap) が
31 開発され、欧米を中心に導入されている。百日咳の流行に際し、流行前 16.4% の Tdap
32 接種率を 68% と接種を拡大することで流行をコントロールできたことが報告され
33 ている ⁶⁾。また、百日咳流行時の Tdap 接種の効果を検討すると有効率は 65.6% と
34 報告されている ⁷⁾。オーストラリアの一部の州においては、Tdap 接種は高校生の予
35 防接種プログラムに組み込まれ、10 歳代の百日咳罹患率は減少し、有効率は 78% と
36 報告されている ⁸⁾。カナダ北西地域では 2001 年に Tdap を 14-16 歳に勧奨し接種率
37 は 84-89% と上昇し実験室診断された百日咳の罹患率は導入前の 7.2/10,000 が 2004
38 年には 0.2/10,000 まで減少した。加えて Tdap 導入前 1 歳未満の患者数減少 (間接
39 効果) が認められている ⁹⁾。

41 (2) ワクチンは導入可能か

42 ① 需給状況

1 青年・成人を接種対象とする Tdap ワクチンは国外で製造されており、米国では
2 ADACEL (Sanofi Pasteur) と BOOSTRIX (GlaxoSmithKline Biologicals) が承認され
3 ている。一方、国内では Tdap ワクチンは製造されていない。ただし、わが国では百
4 日せきワクチンの接種プログラムの見直しが進められ、11～12 歳児に接種されてい
5 る DT ワクチンに代わり DTaP ワクチンの導入が検討されている。思春期層への DTaP
6 ワクチン接種に関する臨床研究はすでに終了し、その有効性と安全性が確認されて
7 いる⁵⁾。DTaP ワクチンを 11～12 歳児に定期一類疾病予防接種として導入した場合、
8 約 100 万ドーズの需要が見込まれる。国内の供給状況は不確定な点が多いが、現行
9 の DT ワクチンを DTaP に置き換えた場合、国内メーカーによる生産・供給に特段問題
10 は発生しないと考えられる。現在、小児用 DTaP ワクチンは国内 4 製造所 (社) にお
11 いて製造されており、思春期層への追加接種は接種量の表示変更のみで供給可能で
12 ある。

13 ② 勧奨される具体的な実施要領

14 現行の定期 DT II 期を DTP II 期に置き換えた場合、青年・成人用 DTaP ワクチンの接
15 種対象者は 11 歳以上 13 歳未満の小児であり、標準的な接種年齢は現行の DT II 期と
16 同様に 11～12 歳が勧奨される。接種用量は 0.2 mL とし、現行の DT ならびに DTaP
17 ワクチンと同様に皮下に接種する。接種は単回接種とし、追加接種は行わない。明
18 らかな発熱または重篤な急性疾患が認められる者、過去に DTaP ワクチンに対しアナ
19 フィラキシーを呈した者には接種を控える。年齢的には麻疹・風疹混合ワクチン (第
20 3 期) や子宮頸がんワクチンとの同時接種を行う可能性が考えられる。

21 4. 総合的な評価

22
23 わが国を始め多くの先進国で百日咳の再興が青年・成人層に認められている。青
24 年・成人百日咳は不顕性感染から Whoop を伴う遷延性咳嗽、肋骨骨折の合併等の重
25 症例まで幅広い臨床症状を呈しており、潜在的にさらに多くの患者が存在するもの
26 と想定される。国外では新たな百日咳対策として青年層への Tdap ワクチン接種が実
27 施されている。Tdap の導入により国外では百日せきワクチンは 20 歳までに 5～6 回
28 接種されているのに対し、わが国では 2 歳までに 4 回接種されるにすぎず、接種回
29 数が欧米と比較して 1～2 回少ない現状も考慮すべきである。わが国でも青年・成人
30 に至る年代の免疫強化が望まれており、また、海外で使用されている Tdap の成分か
31 ら我が国で使用されている DTaP の減量接種で対応可能と考えられることから、具体
32 的には以下を提言する。

- 34 (1) 現行の 2 期定期接種 (DT 0.1 mL 接種) を DTaP (0.2 mL 接種) に変更する。
35 この変更によって、現在の集団発生の中心である青年・成人層の百日咳流行
36 への介入が可能となり、重症化しやすい 1 歳未満の患者数減少 (間接効果)
37 も認められる。
- 38 (2) 現行 DT から DTaP の変更によっては、新たな費用の発生がなく (初期投資
39 の必要性がなく)、政策としての実現性が非常に高いと考えられる。
- 40 (3) 未接種の乳幼児への感染防御、医療関連感染予防のために、両親や保健医
41 療従事者などの成人を対象に DTaP 0.2 mL を使用できる体制にむけた研究の
42 推進が必要である。

- 1 (4) 百日咳の全体像把握、ワクチンの有効性および医療経済性に関する知見を
2 収集・解析するために、サーベイランスの全数化が必要である。同時に、臨
3 床家が利用可能な精度の高い診断系の構築・普遍化も必要である。
4

5 参考文献

- 6 1. 厚生省伝染病統計・人口動態統計
7 2. WHO. Weekly epidemiological record 80: 31-39, 2005.
8 3. P.N. Baptista, V. Magalhães, L.C. Rodrigues The role of adults in household
9 outbraekes if pertussis. Int Infect Dis 14 (2010), pp. e-111-4
10 4. Nakayama T, Onoda K. Vaccine adverse events reported in post marketing study
11 of the Kitasato Institute from 1994 to 2004. Vaccine 2007; 25: 570-6.
12 5. Okada K, Komiya T, Yamamoto A, Takahashi M, Kamachi K, Nakanō T, Nagai T,
13 Okabe N, Kamiya H, Nakayama T. Safe and effective booster immunization using
14 DTaP in teenagers. Vaccine doi:10.1016/j.vaccine.2010.09.050.
15 6. CDC: Use of mass Tdap vaccination to control an outbreak of pertussis in
16 a high school-Cook County, Illinois, September 2006-January 2007. MMWR
17 2008;57:796-799.
18 7. Wei SC, Tatti K, Cushing K, Rosen J, Brown K, Cassiday P, Clark T, Olans
19 R, Pawloski L, Martin M, Tondella ML, Martin SW. Effectiveness of adolescent
20 and adult tetanus, reduced-dose diphtheria, and acellular pertussis vaccine
21 against pertussis. Clin Infect Dis 2010;51:315-321.
22 8. Rank CR, Quinn HE, McIntyre PB. Pertussis vaccine effectiveness after mass
23 immunization of high school students in Australia. Pediatr Infect Dis J
24 2009;28:152-153.
25 9. Kandola K, Lea A, White W, Santos M. A comparison of pertussis rates in the
26 northwest territories: Pre- and postacellular pertussis vaccine
27 introduction in children and adolescents. Can J Infect Dis Med Microbiol
28 2005;16:271-274.
29
30

31 作成担当者 (五十音順)

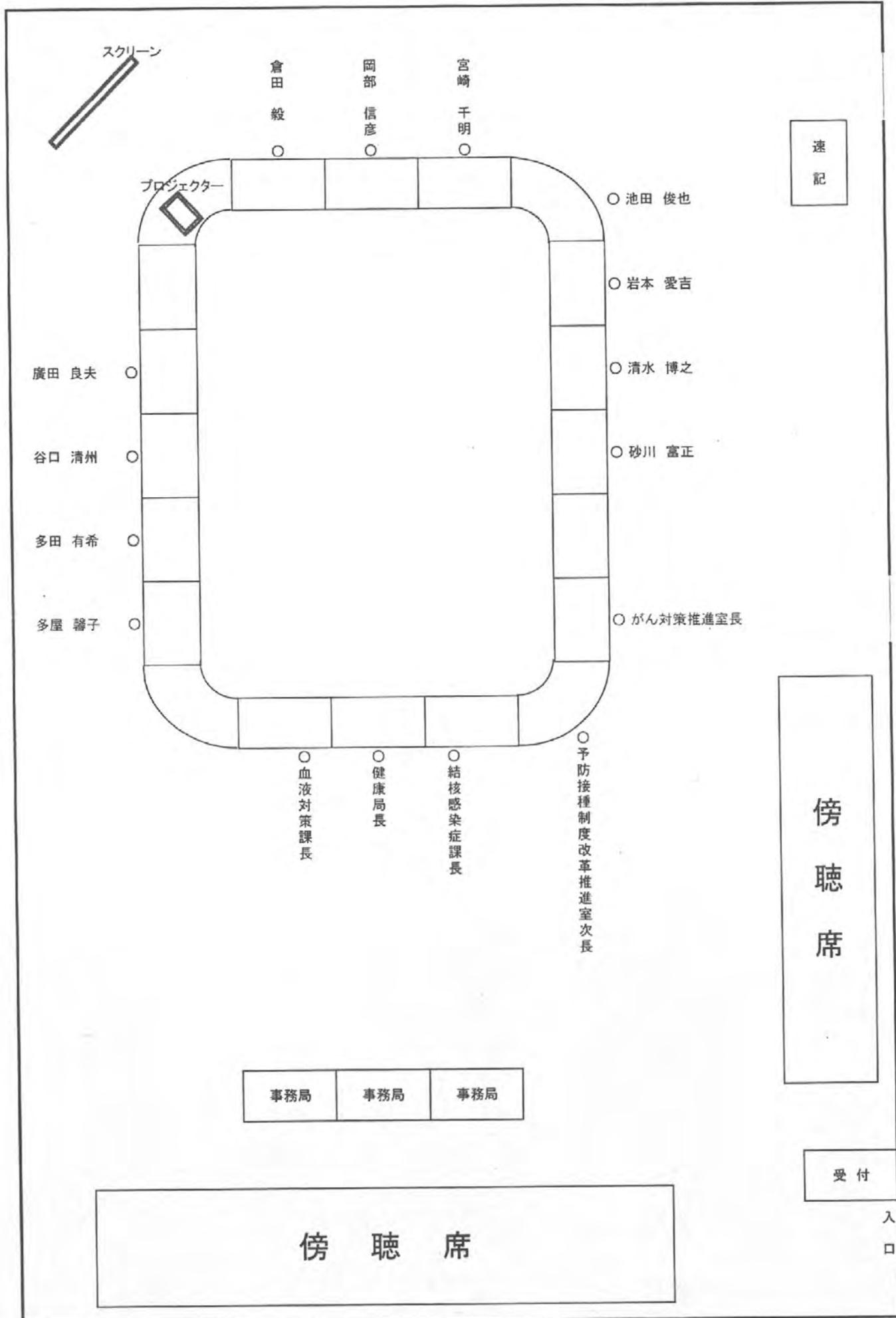
- 32 五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科 助教
33 岡田 賢司 国立病院機構福岡病院 総括診療部長
34 蒲地 一成 国立感染症研究所 細菌第二部室長
35 砂川 富正 国立感染症研究所 感染症情報センター主任研究官
36 中山 哲夫 北里生命科学研究所ウイルス感染制御学研究室 I 教授
37 原 めぐみ 佐賀大学医学部 社会医学講座予防医学分野 助教
38

39 7.

「第2回 厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会ワクチン評価に関する小委員会」座席図

日時:平成22年10月18日(月)17:00~19:00
会場:厚生労働省 省議室(9階)

日
比
谷
公
園
側



速記

傍聴席

受付

入口

事務局 事務局 事務局

傍聴席