

## 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会報告

## おたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査報告

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会<sup>1)</sup>, 日本医療研究開発機構 (AMED) 研究班 (AMED 鈴木班 (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: ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランス及びワクチン効果の評価に関する研究)<sup>2)</sup>, AMED 菅班 (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: ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究)<sup>3)</sup>, 国立感染症研究所感染症疫学センター<sup>4)</sup>, 西藤小児科こどもの呼吸器・アレルギークリニック<sup>5)</sup>, 川崎医科大学小児科<sup>6)</sup>, 国立病院機構三重病院小児科<sup>7)</sup>, JA 静岡厚生連静岡厚生病院小児科<sup>8)</sup>, ゆたかこどもクリニック<sup>9)</sup>, 国立感染症研究所品質保証・管理部<sup>10)</sup>, 福岡看護大学基礎・基礎看護部門<sup>11)</sup>, 大阪市立総合医療センター小児救急・感染症内科<sup>12)</sup>, 沖縄県立中部病院小児科<sup>13)</sup>, 千葉大学真菌医学研究センター<sup>14)</sup>, 国立成育医療研究センター感染症科<sup>15)</sup>, 聖マリアンナ医科大学小児科<sup>16)</sup>, 金沢市福祉健康局金沢市保健所<sup>17)</sup>, たかのこどもクリニック<sup>18)</sup>, 札幌医科大学小児科<sup>19)</sup>, 江南厚生病院こども医療センター<sup>20)</sup>, 大阪母子医療センター新生児科<sup>21)</sup>, 帝京大学ちば総合医療センター小児科<sup>22)</sup>, 産業医科大学小児科<sup>23)</sup>, 福島県立医科大学小児科<sup>24)</sup>, 国立病院機構高知病院小児科<sup>25)</sup>, 福岡市立こども病院感染症科<sup>26)</sup>, 小児科内科三好医院<sup>27)</sup>, 藤田医科大学小児科<sup>28)</sup>, 金沢大学小児科<sup>29)</sup>, 国立がん研究センター中央病院感染症部<sup>30)</sup>, 川崎医療福祉大学<sup>31)</sup>, 埼玉医科大学総合医療センター小児科<sup>32)</sup>, 長崎大学小児科<sup>33)</sup>, 福岡市社会福祉事業団<sup>34)</sup>, 浜松医科大学小児科<sup>35)</sup>, 日本大学小児科<sup>36)</sup>, 岡山大学小児科<sup>37)</sup>, 新潟大学小児科<sup>38)</sup>, 神奈川県衛生研究所<sup>39)</sup>

神谷 元 <sup>1)2)3)4)</sup>	西藤 成雄 <sup>2)5)</sup>	中野 貴司 <sup>1)2)3)6)</sup>	菅 秀 <sup>1)2)3)7)</sup>	奥山 舞 <sup>2)4)</sup>
田中 敏博 <sup>2)8)</sup>	中村 豊 <sup>2)9)</sup>	森野紗衣子 <sup>2)4)</sup>	高梨さやか <sup>2)4)</sup>	新井 智 <sup>2)4)</sup>
木所 稔 <sup>2)10)</sup>	岡田 賢司 <sup>1)2)3)11)</sup>	天羽 清子 <sup>1)12)</sup>	荒木かほる <sup>1)13)</sup>	石和田稔彦 <sup>1)14)</sup>
大宜見 力 <sup>1)15)</sup>	勝田 友博 <sup>1)16)</sup>	越田 理恵 <sup>1)17)</sup>	高野 智子 <sup>1)18)</sup>	津川 毅 <sup>1)19)</sup>
富樫 篤生 <sup>1)19)</sup>	西村 直子 <sup>1)20)</sup>	野崎 昌俊 <sup>1)21)</sup>	菱木はるか <sup>1)22)</sup>	保科 隆之 <sup>1)23)</sup>
細矢 光亮 <sup>1)24)</sup>	前田 明彦 <sup>1)25)</sup>	水野 由美 <sup>1)26)</sup>	宮崎 雅仁 <sup>1)27)</sup>	吉川 哲史 <sup>1)28)</sup>
和田 泰三 <sup>1)29)</sup>	岩田 敏 <sup>1)30)</sup>	尾内 一信 <sup>1)31)</sup>	是松 聖悟 <sup>1)32)</sup>	清水 直樹 <sup>1)16)</sup>
森内 浩幸 <sup>1)33)</sup>	宮崎 千明 <sup>1)34)</sup>	宮入 烈 <sup>1)35)</sup>	森岡 一朗 <sup>1)36)</sup>	塚原 宏一 <sup>1)37)</sup>
	齋藤 昭彦 <sup>1)38)</sup>	多屋 馨子 <sup>1)2)39)</sup>		

## 要 旨

おたふくかぜワクチン接種8週間後までの副反応が疑われる症状に関して, 原則として, 接種医師を対象に Web にて情報収集を行った. ワクチンの接種期間は, 2020年1月1日から2023年3月31日までとし, 接種の対象は1歳以上就学前の小児とした. 前向きに8週間フォローできた44,708例のうち, 無菌性髄膜炎発生例は6例(疑い例2例を含む)で, 頻度は10万接種あたり13.4であった. 頻度は低いものの, 急性脳炎, けいれん重積を認めた症例もあった. 症状出現時の検体を収集できた無菌性髄膜炎(疑い例1例を含む)3例について病原体診断を実施したところ, 2例からおたふくかぜワクチン株遺伝子が検出され, うち1例からワクチン株ウイルスが分離された. 頻度の解釈には十分留意する必要があるが, ムンプス罹患後の無菌性髄膜炎の発生頻度に比べると低いものの, 1回目接種後には, 頭痛, 嘔吐などの髄膜炎を疑う症状が一定の頻度で発生していたこと, 無菌性髄膜炎6例(疑いを含む)のうち5例が1回接種後に発生していたことから, 特に1回目接種を実施する際は, 注意が必要である.

## 背 景

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン(以下, おたふくかぜワクチン)は, 多くの海外諸国で子どもたちへの接種が推奨され, わが国でも定期接種化が検討されている. ただし, かつてMMR(乾燥弱毒生麻疹おたふくかぜ風しん混合)ワクチン接種後に副反応として無菌性髄膜炎が多発したという懸念事項があり, 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(複数の疾患に対する効率的な免疫の付与)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、2017年に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、ムンプスの疾病負担が改めて認識された。ムンプスは、無菌性髄膜炎(発生頻度1~10%)、脳炎(同0.02~0.3%)、聴力障害(0.1~0.25%)、精巣炎(思春期以降の発症で20~40%)など合併症の多い小児期に好発する疾患である<sup>1)</sup>。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。1歳になったら早期に接種することで、年長児への接種と比較して副反応である無菌性髄膜炎の発生頻度を低下させることができる可能性や、昨今はエンテロウイルス属による無菌性髄膜炎の流行が認められず紛れ込み症例(誤分類症例)が少ない可能性なども指摘されている。

そこで、おたふくかぜワクチン接種後の健康状態について、十分に信頼できる情報が収集できる体制で、多数例に対する調査を実施する必要性が指摘された。副反応を疑う症状が出現した場合には、その症状経過や検査所見の精査により、可能な限り副反応か、あるいは偶発的な有害事象かの評価を行って解析することが重要である。ムンプスウイルスが検出された場合は野生株かワクチン株かの区別も不可欠である。さらには、ワクチンによる無菌性髄膜炎の頻度に加えて、その重症度に関する情報や、脳炎や脳症など、より重篤な副反応が発生するリスクについても検討することが必要とされた。

以上の経緯から、現在国内で承認使用されている2種類(星野株、鳥居株)のおたふくかぜワクチンについて、日本小児科学会は日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development(以下、AMED))研究班(AMED 鈴木班、AMED 菅班)と共同で調査研究を計画した。計数万例以上の1回目、2回目、3回目以上のおたふくかぜワクチン被接種者について、接種後の健康状態を調査し、副反応が疑われる症例についてはさらに精査した。過去の安全性評価に関する既報告についても再度レビューし、本研究の結果と比較した。おたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎を含む副反応の発生頻度と重篤度について評価し、定期接種化に関する技術的検討を行うための知見とすることが、本研究の目的である。

## 方 法

全ての日本小児科学会会員に当調査を周知し、協力を依頼した。調査に協力する医師(原則として、接種

医)が、おたふくかぜワクチン被接種者の接種後4週間、ならびに5~8週間の被接種者の健康状態を保護者に確認し、基本情報とともに、副反応が疑われる症状の発生の有無について協力医がWeb入力を行い、情報収集した(一次調査)。届出した医師はおたふくかぜワクチンの副反応とは考えていないが、上記期間に発生し、備考欄に記載されていた症状についても検討対象とした。また、Web入力が困難な調査協力医には、FAXや書類の送付にて研究班で代行入力も行った。

一次調査で登録された無菌性髄膜炎など中枢神経系の副反応が疑われる症状を発症した症例については、二次調査として、症状の経過や検査所見、転帰の情報などを収集した。さらに、症状出現時に実施された検査の残余検体(髄液、血液、便、尿、呼吸器由来検体)を用いて、国立感染症研究所において病原体検索を実施した。なお、診療の一環として各医療機関でのみ病原体検索を実施した症例も含まれている。研究実施期間は、日本小児科学会理事会承認日(2020年12月20日)から2024年3月31日までとし、接種日は2023年3月31日までとした。

### ①情報登録への協力要請

本調査用の専門Webサイト「Mumps Vaccine Safety Database(以下Mu-VSD)」を構築し(URL:<https://mumps.children.jp>)(図1)、2021年3月21日から日本小児科学会会員に当調査を周知し、協力を依頼した。なお、対象とするおたふくかぜワクチンの接種期間は2020年1月1日~2023年3月31日まで、Mu-VSDへの入力は、2021年3月21日から2023年6月24日まで可能とした。

本調査の調査協力医の募集は、日本小児科学会雑誌第125巻第3号(2021年3月)に同封された案内冊子、リマインドとして、日本小児科学会の全会員への郵送による調査協力依頼(2023年2月)や、日本外来小児科学会、日本小児科医会、日本プライマリ・ケア連合学会、日本医師会、地方の小児科医会、NPO法人VPDを知って、子どもを守ろうの会などの会員への通達にて行われた。

### ②情報収集の方法と収集した情報の項目

おたふくかぜワクチンを接種した医師から、被接種者の接種時の基本情報と接種後4週間まで、ならびに5~8週間の副反応が疑われる症状の発生の有無について情報をMu-VSDを用いて収集した。副反応が疑われる症状の発生がなかった場合にも報告を求めた(図1)。なお、接種4週間と8週間の時点での健康状態については、医師が全被検者の保護者に電話、対面等で確認した。



※ 8週間後副反応報告も同じ項目で調査

図1 おたふくかぜワクチン被接種例情報の収集に特化した Web サイト「Mumps Vaccine Safety Database (Mu-VSD)」 URL : https://mumps.children.jp

・ 一次調査として収集した情報は以下の通り

【接種時の被接種者の基本情報】

接種日, 接種時年月齢, 性別, 接種回数, ワクチンメーカー

【接種 4 週間経過時の副反応を疑う症状の有無の報告】

接種後 4 週間以内に発生した副反応を疑う症状の有無, 同期間の入院の有無, 同時接種の有無, 同時接種した場合に接種したワクチン, 同期間に発症したエピソード (耳下腺炎・顎下腺炎, 無菌性髄膜炎, 脳炎・脳症, 精巣炎・卵巣炎, 難聴, 急性膀胱炎), 生じた症状の詳細

【接種後 5~8 週間の間の副反応を疑う症状の有無の報告】

接種後 5~8 週間の間に発生した副反応を疑う症状の有無, 同期間の入院の有無, 同時接種の有無, 同時接種した場合に接種したワクチン, 同期間に発症したエピソード (耳下腺炎・顎下腺炎, 無菌性髄膜炎, 脳炎・脳症, 精巣炎・卵巣炎, 難聴, 急性膀胱炎), 生じた症状の詳細

なお, 各報告例に関して, 医師がおたふくかぜワクチンの副反応による症状と判断しているか否か, についても報告を求めており, 副反応と判断されていない場合であっても備考欄に症状が記載されている場合は検討対象とした。

・ 二次調査として収集した情報, ならびにウイルス学的な解析方法は以下の通りである。

【収集した情報】

ワクチン接種日, 接種ワクチン, 接種したワクチンのロット番号, 副反応疑い症状 (発熱, 嘔吐, 頭痛,

意識障害, けいれん, 耳下腺/顎下腺の腫脹/疼痛, 精巣炎/卵巣炎, 急性膀胱炎)の有無, 臨床症状の経過, 検査所見, 重症度と予後, 検体採取日

【ウイルス学的検討】

FTD Respiratory pathogens 21, FTD Viral meningitis, FTD Viral gastroenteritis のキットを用いて, real time PCR 法により, 下記の病原体検索を実施した。

具体的には, インフルエンザウイルス A, インフルエンザウイルス B, ライノウイルス, コロナウイルス NL63, コロナウイルス 229E, コロナウイルス OC43, コロナウイルス HKU1, 新型コロナウイルス, パラインフルエンザウイルス 1, パラインフルエンザウイルス 2, パラインフルエンザウイルス 3, パラインフルエンザウイルス 4, ヒトメタニューモウイルス A/B, ボカウイルス, 肺炎マイコプラズマ, RS ウイルス A/B, アデノウイルス, エンテロウイルス, パレコウイルス, 単純ヘルペスウイルス 1, 単純ヘルペスウイルス 2, 水痘・帯状疱疹ウイルス, ムンプスウイルス, ノロウイルス G1, ノロウイルス G2, アストロウイルス, ロタウイルス, サポウイルスの検索を行った。

更に in house の検査系で麻疹ウイルス, 風疹ウイルス, ムンプスウイルスのゲノム検出, およびムンプスウイルスの分離培養を行い, ウイルスが分離された場合には次世代シーケンシングによる詳細解析を行った。

③報告の定義

【一次調査】本調査の対象は, 保護者によるオプトアウトがなく, 2020 年 1 月 1 日から 2023 年 3 月 31 日までに, 国産のおたふくかぜワクチンを接種した 1 歳以上小学校就学前までの児とした (一部, 6 歳で小学校

1年生の児童を含む)。接種後副反応が疑われる症状の有無や1回目接種あるいは2回目以降接種を問わず、接種した全ての小児を対象とし、ワクチン接種との因果関係が明らかでなくても、ワクチン接種後に発生した症状や転帰については全て報告してもらうこととした。ただし、報告は、エピソード(耳下腺炎・顎下腺炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、精巣炎・卵巣炎、難聴、急性腭炎)とそれ以外に分けて報告を求め、また各報告例に関して、医師がおたふくかぜワクチンの副反応による症状と判断しているか否かについても報告を求めた。

【二次調査】一次調査で副反応が疑われる症状が出た者のうち、文書による説明に基づき保護者から同意が得られた者とした。

なお、報告対象を接種後8週目までとした理由は、おたふくかぜワクチンは生ワクチンであるため、接種後にワクチン株(ウイルス)は被接種者に感染し、体内で複製されるが、接種後4~6週間経過すると、被接種者の中にムンプスウイルスに対する免疫が獲得され<sup>2)</sup>、ワクチン株(ウイルス)の複製は抑制されることから、8週目以降に出現した症状は、おたふくかぜワクチンとは関連のない症状と考えられるためである。

#### ④データクリーニングと集計

登録例のうち、接種後4週間、8週間の時点で、副反応を疑う症状の発生の有無の報告がともに確認できていない例、4週間での副反応を疑う症状の発生の有無の報告が確認できていない例については集計から除外した。ただし、髄膜炎の報告は“詳細”欄への記述内容と、“エピソード”欄へのチェックの整合性を確認した。また、医師に副反応と判断されていない場合であっても備考欄に症状が記載されている場合は検討対象とした。なお、本研究では、医師が本研究への参加を希望し協力医としてMu-VSDへ登録(氏名、施設名、メールアドレス等)を行った日を研究参加登録日、研究対象者におたふくかぜワクチンを接種した日を接種日とし、研究参加登録日より接種日が後のものを前向きフォロー例、研究参加登録日より接種日が前のものを過去接種例として分類した。

ムンプスと関連する診断(耳下腺炎、顎下腺炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、精巣炎・卵巣炎、難聴、急性腭炎)についてはエピソードとして報告を求め、件数を数えた。さらに、おたふくかぜワクチン接種後の報告で詳細欄に記載があれば以下に分類し件数を数えた。

・発熱(体温記載がある場合は37.5℃以上、体温記載のない「微熱」を含む)

・嘔吐・吐き気

・頭痛

・けいれん

・不機嫌

・耳下腺部の腫脹・疼痛(頬の腫脹・疼痛を含む)

・皮膚症状(発疹、蕁麻疹)

・接種部位反応(接種部位の発赤、腫脹)

・感冒症状(咳、鼻水、咽頭痛)、上気道炎(クループ症候群を含む)

・下痢(胃腸炎を含む)

報告医が副反応ありと回答した症例と症状あるも報告医が副反応なしと回答した症例に分けて集計した。集計には、4週間、8週間の両方、または4週間のみに記録があった症例を含めた。4週間、8週間の両方に副反応ありと記載のあったものについては記録を確認し、全く同じ事象を報告していると判断できた場合は4週間に認めた事象として集計に用いた。データの集計にはExcelを用いた。なお、接種4週間および8週間の症状有無確認が未回答の場合は、報告医にメールで情報の確認と入力 of 要請を行い、未回答を減らすように努めた。

#### ⑤倫理面での配慮

本調査は一次調査に関しては日本小児科学会倫理委員会と必要に応じて各施設の倫理委員会において、二次調査は日本小児科学会倫理委員会、国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会と必要に応じて各施設の倫理委員会において承認されている。日本小児科学会倫理委員会(受付番号35-修正-06)、国立感染症研究所人を対象とする生命科学・医学系研究倫理審査委員会(受付番号1548)。

なお、報告医は医療機関において、院内掲示や自施設のホームページ等によりオプトアウトを行った。

## 結 果

メールアドレスを元に数えると919名の医師から本調査協力の登録があった。1件以上の接種例登録があった報告医は472名であった。

#### 【全体像】

調査期間中にWebサイトに登録された被接種例は62,671例であった。このうち接種後4週間フォローできたのは、接種日に7歳以上であった32例、4週間、8週間共に追跡不能であった3,057例、4週間のみ追跡不能であった9例を除く59,573例であり、前向きフォロー例が45,474例、過去接種例が14,099例となった(図2)。同様に、接種後8週間フォローできたのは、4週間フォローできたものから8週間までのフォローができなかった790例を除いた58,783例で、前向きフォロー例が44,708例、過去接種例が14,075例となった(図3)。前向きフォロー例、過去接種例それぞれに関する接種時年齢別1回目接種、2回目接種(3回目以上接

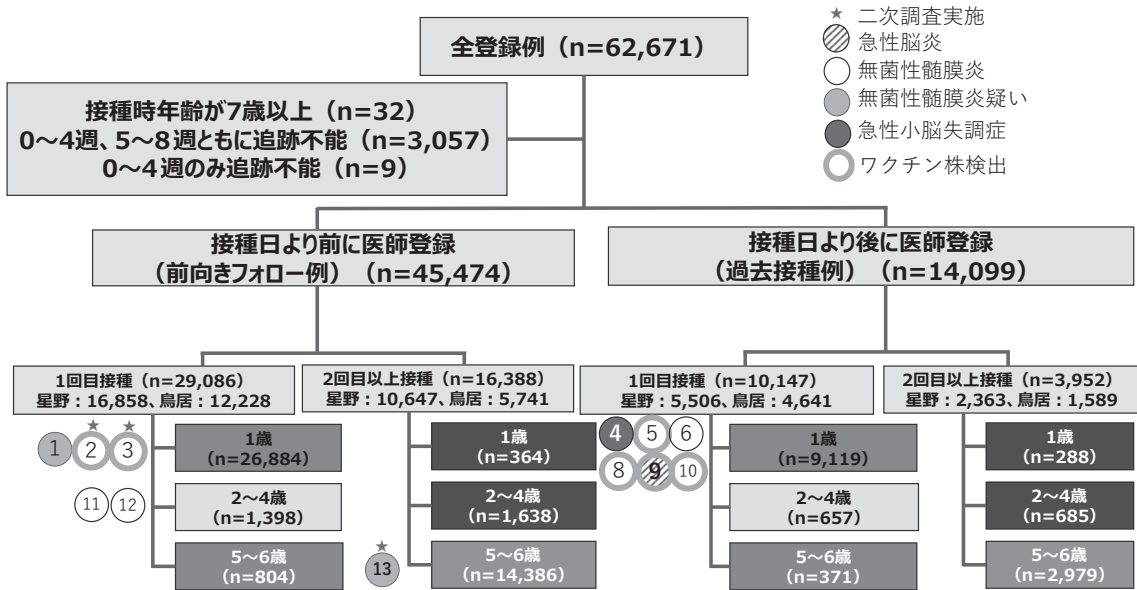


図2 接種後4週間フォローできた接種例の副反応疑い調査

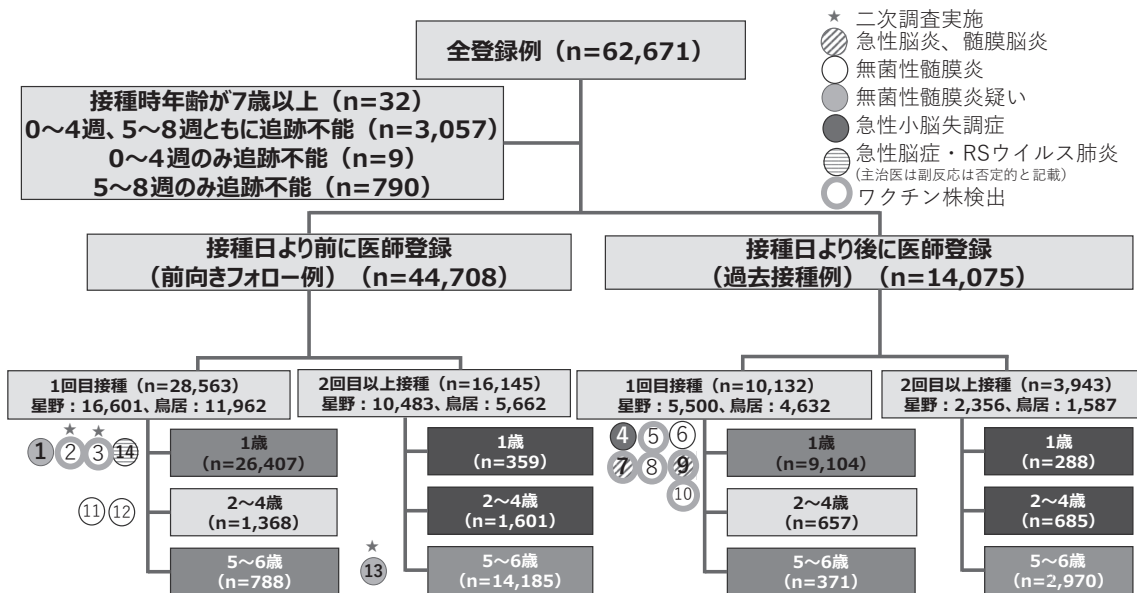


図3 接種後8週間フォローできた接種例の副反応疑い調査

種 17 例を含む) の人数は図 2, 3 のとおりである。

【報告医により副反応と判断された症状 (表 1-1, 1-2)】

おたふくかぜワクチン接種後 4 週間以内に副反応を認めたと報告された症例は 460 例でこれは 10 万回接種あたり 772 例に該当する。一方 5~8 週間以内に副反応を認めたと報告された症例は 311 例 (0~8 週間に副反応を認めたと報告された症例 771 例から、0~4 週間に副反応を認めたと報告された症例 460 例の差) で、これは 10 万回接種あたり 529 例となる。

副反応の発生報告頻度は 1 歳児の初回接種が最も多く、その症状として最も多く認められたのは接種後 4 週間

まで、8 週間までの報告ともに発熱で、次に感冒症状や上気道炎症状であった。また、4 週間までと 8 週間までに報告された症状の出現割合は類似しており、いずれも 1 歳児の初回接種において報告が多くなっていった。

【報告医に副反応とは判断されていないが、備考欄に記載されていた症状 (表 2-1, 2-2)】

おたふくかぜワクチン接種後 4 週間以内に副反応が疑われる症状を認めたとの報告医が副反応と判断していないのは 516 例でこれは 10 万回接種あたり 866 例に該当する。一方 5~8 週間以内に副反応が疑われる症状を認めたとの報告医が副反応と判断していない症例数は 302 例 (0~8 週間に副反応が疑われる症状を

表1-1 報告医により副反応と判断された症状の集計表 (接種後0～4週間)

接種回数	年齢	総数	接種後0～4週間の症状 (報告医が副反応と診断)																	
			人数割合	10万人接種当たり	10万人接種当たり	件数割合	10万人接種当たり	件数割合	10万人接種当たり	件数割合	10万人接種当たり	件数割合	10万人接種当たり							
			副反応：ありと判断—その症状の記載より																	
			発熱 (体温記載がある場合は37.5℃以上、体温記載のない「微熱」を含む)																	
			嘔吐・吐き気																	
			頭痛																	
			けいれん																	
			不機嫌																	
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	26,884	321	1.19%	1,194	275	1.02%	1,022.9	16	0.06%	59.5	0	0.00%	0.0	13	0.05%	48.4	3	0.01%	11.2
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	1,398	20	1.43%	1,430.6	12	0.86%	858.4	1	0.07%	71.5	2	0.14%	143.1	1	0.07%	71.5	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	804	12	1.49%	1,492.5	4	0.50%	497.5	1	0.12%	124.4	1	0.12%	124.4	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	364	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	1,638	9	0.55%	549.5	8	0.49%	488.4	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.06%	61.1	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	14,386	62	0.43%	431.0	37	0.26%	257.2	0	0.00%	0.0	3	0.02%	20.9	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	9,119	31	0.34%	339.9	24	0.26%	263.2	5	0.05%	54.8	0	0.00%	0.0	2	0.02%	21.9	1	0.01%	11.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	657	2	0.30%	304.4	2	0.30%	304.4	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	371	3	0.81%	808.6	2	0.54%	539.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	2,979	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		59,573	460	0.77%	772.2	364	0.61%	611.0	23	0.04%	38.6	6	0.01%	10.1	17	0.03%	28.5	4	0.01%	6.7
			副反応：ありと判断—その症状の記載より																	
			皮下腺部の腫脹・疼痛(頰の腫脹・疼痛を含む)																	
			皮膚症状(発疹, 麻疹)																	
			接種部位反応(接種部位の発赤, 腫脹)																	
			感冒症状(咳, 鼻水, 咽頭痛, 上気道炎(クループを含む))																	
			下痢(胃腸炎を含む)																	
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	26,884	321	1.19%	1,194	13	0.05%	48.4	23	0.09%	85.6	10	0.04%	37.2	47	0.17%	174.8	12	0.04%	44.6
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	1,398	20	1.43%	1,430.6	4	0.29%	286.1	0	0.00%	0.0	3	0.21%	214.6	1	0.07%	71.5	1	0.07%	71.5
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	804	12	1.49%	1,492.5	5	0.62%	621.9	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.12%	124.4	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	364	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	1,638	9	0.55%	549.5	2	0.12%	122.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.06%	61.1	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	14,386	62	0.43%	431.0	9	0.06%	62.6	7	0.05%	48.7	4	0.03%	27.8	8	0.06%	55.6	2	0.01%	13.9
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	9,119	31	0.34%	339.9	2	0.02%	21.9	0	0.00%	0.0	1	0.01%	11.0	4	0.04%	43.9	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	657	2	0.30%	304.4	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	371	3	0.81%	808.6	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.27%	269.5	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	2,979	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		59,573	460	0.77%	772.2	35	0.06%	58.8	30	0.05%	50.4	19	0.03%	31.9	63	0.11%	105.8	15	0.03%	25.2

表1-2 報告医により副反応と判断された症状の集計表 (接種後0~8週間)

接種回数	年齢	総数	接種後0~8週間の症状 (報告医が副反応と診断)																	
			人数割合	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり	10万人接種当たり								
			副反応：ありと判断—その症状の記載より																	
			発熱 (体温記載がある場合は37.5℃以上、体温記載のない「微熱」を含む)																	
			嘔吐・吐き気																	
			頭痛																	
			けいれん																	
			不機嫌																	
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	26,407	541	2.05%	2,048.7	394	1.49%	1,492.0	19	0.07%	72.0	0	0.00%	0.0	13	0.05%	49.2	3	0.01%	11.4
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	1,368	23	1.68%	1,681.3	14	1.02%	1,023.4	1	0.07%	73.1	2	0.15%	146.2	1	0.07%	73.1	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	788	12	1.52%	1,522.8	4	0.51%	507.6	1	0.13%	126.9	1	0.13%	126.9	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	359	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	1,601	10	0.62%	624.6	9	0.56%	562.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.06%	62.5	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	14,185	133	0.94%	937.6	65	0.46%	458.2	2	0.01%	14.1	6	0.04%	42.3	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	9,104	45	0.49%	494.3	31	0.34%	340.5	8	0.09%	87.9	0	0.00%	0.0	3	0.03%	33.0	1	0.01%	11.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	657	3	0.46%	456.6	3	0.46%	456.6	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	371	4	1.08%	1,078.2	2	0.54%	539.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	2,970	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		58,783	771	1.31%	1,311.6	522	0.89%	888.0	31	0.05%	52.7	9	0.02%	15.3	18	0.03%	30.6	4	0.01%	6.8
			副反応：ありと判断—その症状の記載より																	
			皮下腺部の腫脹・疼痛(頰の腫脹・疼痛を含む)																	
			皮膚症状(発疹, 麻疹)																	
			接種部位反応(接種部位の発赤, 腫脹)																	
			感冒症状(咳, 鼻水, 咽頭痛, 上気道炎(クループを含む))																	
			下痢(胃腸炎を含む)																	
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	26,407	541	2.05%	2,048.7	13	0.05%	49.2	28	0.11%	106.0	10	0.04%	37.9	194	0.73%	734.7	38	0.14%	143.9
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	1,368	23	1.68%	1,681.3	5	0.37%	365.5	0	0.00%	0.0	3	0.22%	219.3	1	0.07%	73.1	1	0.07%	73.1
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	788	12	1.52%	1,522.8	5	0.63%	634.5	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.13%	126.9	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	359	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	1,601	10	0.62%	624.6	2	0.12%	124.9	1	0.06%	62.5	0	0.00%	0.0	1	0.06%	62.5	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	14,185	133	0.94%	937.6	10	0.07%	70.5	8	0.06%	56.4	4	0.03%	28.2	47	0.33%	331.3	6	0.04%	42.3
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	9,104	45	0.49%	494.3	2	0.02%	22.0	1	0.01%	11.0	1	0.01%	11.0	10	0.11%	109.8	3	0.03%	33.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	657	3	0.46%	456.6	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	371	4	1.08%	1,078.2	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	2	0.54%	539.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	1回目	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
研究参加登録日より接種日(前向き)以降	2回目以降	2,970	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		58,783	771	1.31%	1,311.6	37	0.06%	62.9	38	0.06%	64.6	20	0.03%	34.0	255	0.43%	433.8	48	0.08%	81.7

表2-1 報告医により副反応とは判断されていない症状の集計表（接種後0～4週間）

接種回数	年齢	総数	接種後0～4週間の症状（報告医が副反応でない）と診断																	
			副反応：なしと判断 —その症状の記載よ り	発熱（体温記載があ る場合は37.5℃以 上、体温記載のない 「微熱」を含む）	嘔吐・吐き気	頭痛	けいれん	不機嫌												
			人数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり			
研究参加登 録日より接 種日（前向 きフォロー 例）	1回目	26,884	385	1.43%	1,432.1	288	1.07%	1,071.3	15	0.06%	55.8	1	0.00%	3.7	4	0.01%	14.9	6	0.02%	22.3
	2～4歳	1,398	11	0.79%	786.8	9	0.64%	643.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	804	5	0.62%	621.9	2	0.25%	248.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	364	1	0.27%	274.7	1	0.27%	274.7	1	0.27%	274.7	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	1,638	6	0.37%	366.3	4	0.24%	244.2	2	0.12%	122.1	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	14,386	87	0.60%	604.8	49	0.34%	340.6	4	0.03%	27.8	4	0.03%	27.8	1	0.01%	7.0	1	0.01%	7.0
研究参加登 録日より接 種日（前の 症例 （過去接種 例）	1回目	9,119	20	0.22%	219.3	14	0.15%	153.5	2	0.02%	21.9	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	657	1	0.15%	152.2	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	371	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	2,979	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		59,573	516	0.87%	866.2	368	0.62%	617.7	24	0.04%	40.3	5	0.01%	8.4	5	0.01%	8.4	7	0.01%	11.8
研究参加登 録日より接 種日（後の 症例（前向 きフォロー 例）	1回目	26,884	385	1.43%	1,432.1	288	1.07%	1,071.3	27	0.10%	100.4	7	0.03%	26.0	161	0.60%	598.9	43	0.16%	159.9
	2～4歳	1,398	11	0.79%	786.8	9	0.64%	643.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	4	0.29%	286.1	0	0.00%	0.0
	5～6歳	804	5	0.62%	621.9	2	0.25%	248.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.12%	124.4	0	0.00%	0.0
	1歳	364	1	0.27%	274.7	1	0.27%	274.7	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	1,638	6	0.37%	366.3	4	0.24%	244.2	3	0.02%	20.9	7	0.05%	48.7	40	0.28%	278.0	4	0.03%	27.8
	5～6歳	14,386	87	0.60%	604.8	49	0.34%	340.6	3	0.03%	32.9	7	0.05%	48.7	10	0.11%	109.7	3	0.03%	32.9
研究参加登 録日より接 種日（前の 症例 （過去接種 例）	1回目	9,119	20	0.22%	219.3	14	0.15%	153.5	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0
	2～4歳	657	1	0.15%	152.2	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	371	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	2,979	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		59,573	516	0.87%	866.2	368	0.62%	617.7	33	0.06%	55.4	14	0.02%	23.5	218	0.37%	365.9	50	0.08%	83.9

接種回数	年齢	総数	副反応：なしと判断 —その症状の記載よ り																	
			皮下膿部の腫脹・疼 痛（頰の腫脹・疼痛 を含む）	皮膚症状（発疹、 麻疹）	接種部位反応 （接種部位の発赤、 腫脹）	感冒症状（咳、鼻水、 咽頭痛、上気道炎 （クループを含む）	下痢（胃腸炎を含む）													
			人数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり	件数	割合	10万人 接種当たり			
研究参加登 録日より接 種日（後の 症例（前向 きフォロー 例）	1回目	26,884	385	1.43%	1,432.1	112	0.08%	112.0	27	0.10%	100.4	7	0.03%	26.0	161	0.60%	598.9	43	0.16%	159.9
	2～4歳	1,398	11	0.79%	786.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	4	0.29%	286.1	0	0.00%	0.0
	5～6歳	804	5	0.62%	621.9	2	0.25%	248.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.12%	124.4	0	0.00%	0.0
	1歳	364	1	0.27%	274.7	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	1,638	6	0.37%	366.3	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.06%	61.1	0	0.00%	0.0
	5～6歳	14,386	87	0.60%	604.8	0	0.00%	0.0	3	0.02%	20.9	7	0.05%	48.7	40	0.28%	278.0	4	0.03%	27.8
研究参加登 録日より接 種日（前の 症例 （過去接種 例）	1回目	9,119	20	0.22%	219.3	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	10	0.11%	109.7	3	0.03%	32.9
	2～4歳	657	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.15%	152.2	0	0.00%	0.0
	5～6歳	371	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2～4歳	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5～6歳	2,979	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		59,573	516	0.87%	866.2	84	0.01%	84.0	33	0.06%	55.4	14	0.02%	23.5	218	0.37%	365.9	50	0.08%	83.9



表2-2 報告医により副反応と判断されていない症状の集計表 (接種後0~8週間)

接種回数	年齢	総数	副反応：なしと判断—その症状の記載より										不機嫌							
			人数	割合	10万人接種当たり	件数	割合	10万人接種当たり	件数	割合	10万人接種当たり	件数	割合	10万人接種当たり	件数	割合	10万人接種当たり			
研究参加登録日より接種種日(前向きフォロー例)	1回目	26,407	600	2.27%	2,272.1	385	1.46%	1,457.9	18	0.07%	68.2	2	0.01%	7.6	4	0.02%	15.1	6	0.02%	22.7
	2~4歳	1,368	14	1.02%	1,023.4	12	0.88%	877.2	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5~6歳	788	5	0.63%	634.5	2	0.25%	253.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	359	1	0.28%	278.6	1	0.28%	278.6	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2~4歳以降	1,601	7	0.44%	437.2	5	0.31%	312.3	2	0.12%	124.9	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5~6歳	14,185	155	1.09%	1,092.7	101	0.71%	712.0	9	0.06%	63.4	4	0.03%	28.2	1	0.01%	7.0	1	0.01%	7.0
研究参加登録日より接種種日(過去の接種例)	1回目	9,104	33	0.36%	362.6	24	0.26%	263.7	2	0.02%	22.0	2	0.02%	22.0	1	0.01%	11.0	0	0.00%	0.0
	2~4歳	657	2	0.30%	304.4	2	0.30%	304.4	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5~6歳	371	1	0.27%	269.5	1	0.27%	269.5	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	288	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2~4歳以降	685	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5~6歳	2,970	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		58,783	818	1.39%	1,391.6	533	0.91%	906.8	31	0.05%	52.7	8	0.01%	13.6	6	0.01%	10.2	7	0.01%	11.9
研究参加登録日より接種種日(過去の接種例)	1回目	26,407	600					18.9	32	0.12%	121.2	7	0.03%	26.5	321	1.22%	1,215.6	69	0.26%	261.3
	2~4歳	1,368	14					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	7	0.51%	511.7	1	0.07%	73.1
	5~6歳	788	5					253.8	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	1	0.13%	126.9	0	0.00%	0.0
	1歳	359	1					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2~4歳以降	1,601	7					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	2	0.12%	124.9	0	0.00%	0.0
	5~6歳	14,185	155					0.0	6	0.04%	42.3	8	0.06%	56.4	75	0.53%	528.7	10	0.07%	70.5
研究参加登録日より接種種日(過去の接種例)	1回目	9,104	33					0.0	3	0.03%	33.0	0	0.00%	0.0	13	0.14%	142.8	4	0.04%	43.9
	2~4歳	657	2					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	2	0.30%	304.4	0	0.00%	0.0
	5~6歳	371	1					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	1歳	288	0					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	2~4歳以降	685	0					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
	5~6歳	2,970	0					0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0	0	0.00%	0.0
合計		58,783	818					11.9	41	0.07%	69.8	15	0.03%	25.5	421	0.72%	716.2	84	0.14%	142.9

発熱(体温記載がある場合は37.5℃以上、体温記載のない「微熱」を含む)

副反応：なしと判断—その症状の記載より

皮膚症状(発疹、麻疹)

皮下腺部の腫脹・疼痛(頰の腫脹・疼痛を含む)

接種部位反応(接種部位の発赤、腫脹)

感冒症状(咳、鼻水、咽頭痛、上気道炎(クループを含む))

下痢(胃腸炎を含む)

認めたものの報告医が副反応と判断していない818例から、0~4週間に副反応が疑われる症状を認めたものの報告医が副反応と判断していない516例の差)で、これは10万回接種あたり514例となっている。

報告医に副反応とは判断されていない何らかの症状の発生報告頻度は1歳児の初回接種が最も多く、その症状として最も多く認めたのは接種後4週間まで、8週間までの報告ともに発熱で、次に感冒症状や上気道炎症状であった。また、4週間までと8週間までに報告された症状の出現割合は類似しており、いずれも1歳児の初回接種において報告が多かった。

#### 【中枢神経などに重篤/特異な症状を認めた症例】

一次調査においてワクチン接種後に中枢神経などに重篤/特異な症状を認めた症例(無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、急性小脳失調症)は14例であった(表3)。このうち接種後4週間以内に発症した症例は12例であった。なお、1例については主治医がワクチンの副反応ではないと報告している。診断名の内訳は無菌性髄膜炎が10例(疑い2例を含む)と最も多く、急性脳炎、急性脳症、髄膜脳炎、急性小脳失調症が1例ずつであった。無菌性髄膜炎疑いの1例を除き全例が入院していた。おたふくかぜワクチン株が検出されたと報告された症例は7例、これらに加えて1例はLAMP法でムンプスウイルスを検出しているものの、ワクチン株と野生株の判別はできていない。

なお、二次調査において3例から検体が確保され、国立感染症研究所において解析を行った。1例(接種時年齢1歳1か月男児)は髄液と便からReal time PCR法でムンプスウイルス遺伝子が検出され、便からノロウイルス遺伝子が検出された。ウイルス分離でもムンプスウイルスが分離された。もう1例(接種時年齢1歳0か月男児)は急性期髄液のみサンプルが保存されており、ムンプスウイルスのみが検出され、その他の病原体は検出されなかった。ムンプスウイルスの野生株かワクチン株かの判定は、SH遺伝子領域、560~728 bp(ムンプスウイルスの6,130~6,689 bp周辺)の多様性領域のシーケンスにより確定し、2例から検出されたウイルスは接種したおたふくかぜワクチン株に完全一致していた。なお、2回目接種の6歳児(接種時年齢6歳2か月男児)では、髄液検査未実施のため急性期血清、尿、唾液および回復期血清について病原体検査を行ったが、検出された病原体はなかった。

#### 【精巣炎・卵巣炎、難聴、急性膀胱炎の報告】

接種後に副反応を疑う症状として、精巣炎・卵巣炎、難聴、急性膀胱炎の報告はなかった。

## 考 察

おたふくかぜワクチンの副反応で特に重要視されて

いるものは無菌性髄膜炎である。日本で現在市販されているおたふくかぜワクチンによる無菌性髄膜炎発症率は、添付文書の記載によると0.1%未満(2,300人接種あたり1人程度)(星野株)、0.1%未満(1,600人接種あたり1人程度)(鳥居株)とされている。Nagai<sup>3)</sup>らは21,465例を対象とした前方視的観察研究において、ウイルス学的に証明されたワクチン接種後の無菌性髄膜炎発症率は、0.04%(星野株)、0.06%(鳥居株)と報告している。Muta<sup>4)</sup>らはこのデータを基にワクチン接種後の無菌性髄膜炎発症率について年齢群別に検討を行い、3歳未満では0.018%、3歳以上では0.078%であり、年長児接種の方が有意に高いことを示した(相対リスク4.35、95%信頼区間1.05~18.2、p=0.04)。

近年、おたふくかぜワクチン接種後無菌性髄膜炎発症頻度が減少傾向であることを示唆する報告がなされている。中山<sup>5)</sup>らは、星野株ワクチン市販後調査報告に基づき、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の頻度は2014年以降では約3万接種で1例以下と報告している。Kumihashi<sup>6)</sup>らは、医療機関および企業からの報告による医薬品副作用データベースを用いて調査を行い、2004年から2015年における鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎は10万接種で1.3から4.4であったと報告している。Ohfujii<sup>7)</sup>らも企業からの副反応報告に基づく解析で、鳥居株ワクチン接種後の無菌性髄膜炎が、10万接種あたり7.90(1998~2000年)から2.78(2016~2018年)まで減少したことを示している。

今回の調査で4週間フォローできた59,573例における無菌性髄膜炎(8例)・急性脳炎(1例)・無菌性髄膜炎疑い(2例)の発生報告頻度は0.018%(10万接種あたり18.5)であった。また、8週間フォローできた58,783例における無菌性髄膜炎(8例)・急性脳炎(1例)・髄膜脳炎(1例)、無菌性髄膜炎疑い(2例)の発生報告頻度は0.020%(10万接種あたり20.4)であった。

先行研究における無菌性髄膜炎の発生報告頻度は、本研究と比較すると低いものから高いものまで様々であった。添付文書に引用されているNagaiらの報告<sup>3)</sup>より低かったのは、Nagaiらの報告では、接種年齢層が3歳以上の初回接種小児が多く含まれていたことが挙げられる。一方、市販後調査に比べると高い結果となったのは、おたふくかぜワクチンが任意接種のため、市販後調査への報告頻度が低かった可能性が考えられる。また、本研究のデザインとして接種後に副反応を認めた症例が報告されやすい点(特に過去接種例)にも留意が必要である。

前向きに8週間フォローできた44,708例について検討すると、無菌性髄膜炎を発症した症例は4例、無菌性髄膜炎疑い2例で、急性脳炎・髄膜脳炎症例はな

表3 髄膜炎、脳炎等の記載があった14症例の詳細

接種時年齢	性別	接種回数	接種年月	接種医登録と調査	概要	二次調査症例	ワクチン株検出の有無	入院の有無	同時接種	同時接種ワクチン
1 1歳0か月	男	1回目	2022年10月	前向き フォロー	25日目から5日間発熱、嘔吐6回、頭部硬直なし、ケルニツヒ兆候なし、全身状態が良好で嘔吐もすぐに治まったので、外来経過観察、無菌性髄膜炎疑い（髄液検査未実施）	★	●	あり	あり	MR, 水痘
2 1歳0か月	男	1回目	2023年3月	前向き フォロー	19日目から発熱、その後痙攣群発で入院、無菌性髄膜炎の診断、入院	★	●	あり	あり	MR, 水痘, その他
3 1歳1か月	男	1回目	2023年3月	前向き フォロー	20日目、後頭部打撲、その後発熱、嘔吐、21日目熱性けいれん、22日目も熱性けいれんあり、無菌性髄膜炎の診断で入院	★	●	あり	あり	MR, 水痘, その他
4 1歳2か月	女	1回目	2021年11月	過去接種例	23日目から嘔吐、立位困難、座位困難で入院、28日目には座位、立位可能となり退院、急性小脳失調症の診断		○	あり	あり	その他
5 1歳2か月	女	1回目	2020年9月	過去接種例	16日目から発熱、嘔吐、18日目に入院、髄液細胞数増加あり、無菌性髄膜炎の診断		○	あり	なし	
6 1歳3か月	男	1回目	2021年12月	過去接種例	16日目から発熱、嘔吐で入院、無菌性髄膜炎の診断		※	あり	なし	
7 1歳4か月	男	1回目	2021年11月	過去接種例	30日目から発熱、嘔吐、意識障害で入院、髄液細胞数増加あり髄膜炎の診断、明らかに神経学的後遺症は認めなかった		○	あり	あり	MR, 水痘
8 1歳7か月	男	1回目	2021年6月	過去接種例	21日目から発熱、嘔吐、24日目に紹介入院、無菌性髄膜炎と診断		○	あり	なし	
9 1歳9か月	男	1回目	2020年5月	過去接種例	2週間後から発熱、けいれん重積、脳MRI検査：拡散強調画像にて左側頭葉一頭頂葉の皮質下白質に高信号の所見、急性脳炎の診断、接種8週間後も入院継続		○	あり	なし	
10 1歳10か月	女	1回目	2021年6月	過去接種例	18日目から発熱、嘔吐で20日目に紹介入院、無菌性髄膜炎と診断		○	あり	なし	
11 3歳2か月	男	1回目	2022年12月	前向き フォロー	18日目から頭痛、19日目から微熱あり、35分間の無熱性けいれんで入院、無菌性髄膜炎と診断されるが、細菌性髄膜炎、ヘルペス脳炎否定できず抗菌薬、抗ウイルス薬投与			あり	なし	
12 3歳8か月	男	1回目	2022年2月	前向き フォロー	18日目から発熱、頭痛で入院、無菌性髄膜炎の診断、2年前に脳腫瘍と診断され、フォロー中			あり	なし	
13 6歳2か月	男	2回目	2023年1月	前向き フォロー	17日目から発熱、19日目から頭痛、20日目嘔吐、21日目軽度の頭部硬直を疑われ紹介入院、22日目に両耳下腺腫脹が明らかになるも、翌日には改善、無菌性髄膜炎疑い（髄液検査未実施）	★		あり	なし	
14 1歳0か月	男	1回目	2022年6月	前向き フォロー	29日目からけいれんで入院、けいれん重積で転院、16日間入院、急性脳症・RSウイルス肺炎の診断で副反応は否定的と主治医記載あり、その後後遺症なし			転院	あり	MR, 水痘, その他

○調査研究医の施設にてワクチン株が検出、●国立感染症研究所においてもワクチン株が検出、※ワクチン株・野生株の鑑別は不明、ムンプスウイルス遺伝子陽性（LAMP法）

かった。疑い例2例を含めた無菌性髄膜炎発生報告頻度は0.013%(10万接種あたり13.4)、1歳児の1回目接種の発生報告頻度は0.011%(10万接種あたり11.4)であった。特に1回目接種を実施する場合には、髄膜炎や脳炎・脳症などを疑う中枢神経症状に注意が必要と言える。ワクチン接種を行っていてもその後症状を認めなかった被接種例が追跡不能になっている場合や、重篤な症状を認めた医療機関が積極的に参加医療機関に加わるなど、偏りがある可能性があるため、頻度の解釈には十分留意する必要があると考えられる。しかしながら、頻度が低いとはいえ、おたふくかぜワクチン株が検出された症例において急性脳炎やけいれん重積を認めた症例が報告されている点は留意すべきである。なお、髄膜炎と報告された1例については、退院2か月後の外来で、明らかな神経学的後遺症は認めなかった。急性脳炎と報告された1例については、接種8週間後の時点では入院中であったが、現在は、リハビリを継続しながらフォローされている。また、エピソード(耳下腺炎・顎下腺炎、無菌性髄膜炎、脳炎・脳症、精巣炎・卵巣炎、難聴、急性膵炎)以外の副反応を疑う症状に関しては、1回目接種後に発熱や上気道症状が認められる点が接種後4週間、8週間時点での健康調査の結果で明らかになった。一方で2回目接種後に副反応を疑う症状の報告はほとんど認められていない。

医師が副反応と認めていないものの備考欄に症状が記載されていた症例についても詳細に検討したが、重篤な症例は1例のみ(表3最下段の症例で、急性脳症、RSウイルス肺炎の診断で報告医からは副反応否定的との記載あり)であり、その他髄膜炎等の重症報告はなかった。1歳児の発熱や皮膚症状(発疹、蕁麻疹)は副反応として報告された場合とほぼ同じ報告割合で認められており、副反応かどうかの判断は、報告した医師の判断で大きく変わることが示唆された。

本調査の制限として、報告医療機関で調査期間中の全接種例を登録できたかどうかを確認する手段がないため、エピソード等の正確な発生頻度は算出困難であること、ムンプスと強く関連があるとされる病名(エピソード)についてのチェックボックスを準備したが、それ以外の症状は自由記載としており、因果関係が明らかではない症状や事象も報告されていること、インターネット接続できない医療機関では報告しにくいこと、研究へ自発的に参加した報告医による調査であり、調査期間中に接種後に副反応を疑う症状の有無を全接種例に確認するのは困難なこと、現在国内で接種可能なおたふくかぜワクチン(鳥居株、星野株)のみに関する結果であること、などがある。しかし、全国919名の調査協力医のうち、472名から1例以上の接種例

登録があり、58,783例について、接種後8週間の健康観察を実施していることから、ある程度普遍的な情報が収集されていると考えている。

ムンプス罹患後の難聴の予後は不良であり、その発症リスクは極めて大きいことから、ムンプスの発症を予防するためのおたふくかぜワクチンは小児にとって重要なワクチンであると考えられる。一方、すべてのワクチンについて言えることであるが、接種後に一定の副反応が発生するリスクもある。日本小児科学会としては引き続きおたふくかぜワクチンの接種を推奨するとともに、接種について心配のある家族の意思決定の支援を行えるよう、家族と十分に相談し、おたふくかぜワクチン接種の意義を理解したうえで接種されるワクチンとなるように、引き続き努力していくことが重要であると考えられる。

謝辞 本調査にご協力いただいた全国の医療機関の先生方、ならびに疫学解析に関するご指導をいただいた佐賀大学医学部社会医学講座原めぐみ先生、調査の事務作業ならびにお問い合わせにご協力いただいた国立感染症研究所感染症疫学センターの三上純子様、日本小児科学会事務局富永真紀様、高相百里様、神奈川県衛生研究所関戸晴子様、最上恵美子様、大崎芳彦様、Webサイト「Mu-VSD」を構築して下さった株式会社エバーメディア吉永治彦先生、平島朋義様に深謝いたします。なお本調査はAMED 菅班(研究開発課題名: ワクチンの実地使用下における基礎的・臨床的研究及びワクチンの評価・開発に資する研究)、AMED 鈴木班(研究開発課題名: ワクチンで予防可能な疾病のサーベイランス及びワクチン効果の評価に関する研究)からの研究費の支弁を受けています。

## 文 献

- 1) 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. <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000351730.pdf>, (参照 2023-11-11)
- 2) Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, et al. Mumps vaccines. In : Plotkin's VACCINES 7<sup>th</sup> ed. Elsevier : 2017 : 663-688.
- 3) Nagai T, Okafuji T, Miyazaki C, et al. A comparative study of the incidence of aseptic meningitis in symptomatic natural mumps patients and monovalent mumps vaccine recipients in Japan. *Vaccine* 2007 ; 25 : 2742-2747. doi : 10.1016/j.vaccine.2005.11.068.
- 4) Muta H, Nagai T, Ito Y, et al. Effect of age on the incidence of aseptic meningitis following immunization with monovalent mumps vaccine. *Vaccine* 2015 ; 33 : 6049-6053. doi : 10.1016/j.vaccine.2015.09.068.
- 5) 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* 2018 ; 46 : 187-

- 192.
- 6) Kumihashi H, Kano M, Ohfuji S. Incidence of aseptic meningitis following the Torii strain-derived dried live attenuated mumps vaccine. *Jpn J Antibio* 2018 ; 71 : 157-170.
- 7) Ohfuji S, Tanaka T, Nakano T, et al. Annual trends in adverse events following mumps vaccination in Japan : A retrospective study. *Vaccine* 2022 ; 40 : 988-993. doi : 10.1016/j.vaccine.2022.01.008.
-