Column

薬事温故知新

第24回

MMRワクチン副作用問題

厚生省指導によるMMRワクチンの製造と承認の背景

MMRワクチンの接種による無菌性髄膜炎の副作用（ワクチンでは「副反応」と呼ぶこともある）問題は，ワクチンに対する国民の信頼性を大きく失墜させ，ひいては，ワクチンの接種率を大きく低下させた大きな事件である．欧米では広く使われているMMRワクチンがわが国では接種が中止され，国民の不安につながり，その後の単独ワクチンの接種率の低下を招き，麻しんの流行につながったという，大きな副作用事件である．

MMRワクチンとは，麻しん（Measles），おたふくかぜ（Mumps），風しん（Rubella）の予防生ワクチンを混合したものである．従来各々単独で用いられていた生ワクチンを，一度に予防接種ができるよう，利便性を向上させるために混合したものである．既に百日咳，ジフテリア，破傷風の予防ワクチンを混合した三種混合ワクチンがあったことから，それに対して，MMRワクチンは新三種混合ワクチンとも呼ばれた．

1988年4月に，厚生省の公衆衛生審議会伝染病予防部会予防接種委員会が「早急に現行の麻しん定期接種時にMMRワクチンを接種できるように積極的にすすめるべきである」との意見書をまとめた．それを受けて，同年12月に厚生省は，麻しんワクチンの定期接種にあたって，MMRワクチンを使うことが出来るよう予防接種実施規則を改正し，翌年4月からは，MMRワクチンの接種が開始された．

MMRワクチンには，ワクチンメーカー3社が独自に開発した，麻しん，おたふくかぜ，風しん各々3種類のワクチン株を用いた「独自株ワクチン」が承認されていた．しかしながら，厚生省は定期接種への独自株ワクチンの使用を認めず，新たに厚生省が指導してワクチンメーカー3社に，麻しん，おたふくかぜ，風しんについて各々各社が1種類のワクチン原液を作り，3社で交換して混ぜ合わせて製造する「統一株ワクチン」を製造させた．定期接種の対象としては統一株以外の使用は認めなかった．

ワクチンは貿易管理令の対象品目として，輸入が規制されている．ワクチンについては，原則的には国産でまかなうという哲学からこのような規制が戦後導入されたのだと思われる．現在，一部のワクチンは輸入が許可されているが，基本な考え方は現在でも変わっていない．したがって，問題となったMMRワクチンはすべて国産である．

無菌性髄膜炎発生報告への対応策

MMRワクチンの接種が始まった1989～1993年にかけて，ワクチンを接種した子供達に，発熱，嘔吐，痙攣等を伴う無菌性髄膜炎が発生し大きな社会問題になった．

まず1989年9月に，厚生省は都道府県からの報告等に基づき，関係業者に対して添付文書の改訂等を指示した．内容は，「副反応」の項に，①「おたふくかぜワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が，極めてまれに（10万人から20万人接種当たり1人程度）発生するとの報告がある」旨記載すること，②ワクチン由来が疑われる無菌性髄膜炎の症例調査を含め，市販後の監視を強化することである．

同年10月には，厚生省はその後の報告等に基づき，

[redacted]

無菌性髄膜炎の発生率は数千人から3万人接種当たり1人であり，MMR接種は慎重に行うよう都道府県等に通知した．更に，12月には，厚生省は保護者からの申し出がある時に限りMMRを接種するよう都道府県等に通知した．

翌1990年1月には，厚生省は関係業者に対し，添付文書の改訂等を再び指示した．その内容は，「副反応」の項の記載を，「接種後3週間前後に，おたふくかぜワクチンに由来すると疑われる無菌性髄膜炎が，数千人接種当たり1人程度発生するとの報告がある」と改訂することである．すなわち，わずか半年足らずの間に，無菌性髄膜炎の発生頻度が10倍以上も上がったことになる．

その後，1991年4月には，厚生省は小児科関係団体の要望を受け，10月から統一株ワクチンだけではなく，自社株ワクチンも定期接種に使用できる旨都道府県等に通知した．更に同年8月には，関係業者に対し，添付文書の更なる改訂等を指示した．その内容は，「副反応」の項に，①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するとの報告があることを明記すること，②無菌性髄膜炎の発生頻度を，1200人接種当たり1人程度発生と改めることである．

すなわち，無菌性髄膜炎の発生頻度は更に高まったということである．定期接種に自社株ワクチンが使えるようになったことを受けて，1992年には関係企業3社は統一株ワクチンに加えて，自社株ワクチンの販売を開始したが，1993年4月には，厚生省はMMRワクチンの接種を当分の間見合わせることを決定し，MMRワクチンはわが国から事実上なくなった．

副作用発生の原因は，製造工程変更

1993年4月になり，おたふくかぜワクチン原液を製造し，統一株ワクチン製造他社へも原液を供給していた企業が，1989年1月からワクチンの効き目を高めるために，本来であれば細胞培養法のみで製造すべきものを，製造方法に関する一部変更承認を得ることなく，細胞培養法及び羊膜培養法により製造した各々原液を混合する方法に変更していたことが明らかになった．すなわち，製造業者の段階で安易に製造方法が変更されるなど，生物由来製剤の製造管理が徹底していないことが明らかになった．

このような変更が無断で行われた場合，国家検定において製造方法の変更等を検定試験で発見することは困難である．MMRワクチンについては，検定項目は，①含湿度試験，②無菌試験，③力価試験のみであり，国家検定の目的が品質確保を目的としているため，特に重要な検定項目に限って試験が行われている．

製造工程の変更等は，むしろGMPによる査察で違反を見つけることになる．MMRワクチンの薬事法違反の場合にも，緊急のGMP査察で違反が発見されている．ワクチンのような生物由来製品は，最終製品による品質チェックのみではなく，原料から最終製品までの製造工程全般に対する管理が極めて重要な製品群である．その後に行われた薬事法改正では，そのような考え方が十分に取り込まれた規制が導入されている．

統一株では，MMRワクチンの原料液（麻しん，おたふくかぜ，風しん）を別々の企業が製造し，それをお互いに交換・混合して「統一株」として製造するため，他社が製造した原料液についての品質管理等がどうしても困難になりがちである．すなわち，1種のみは自社原料であるが，残り2種は他社が製造した原料を使わざるを得なかった，他社が違反をしても分からなかったわけである．

MMR事件の教訓としては，まず，ワクチンは感染症の予防には非常に高い効果があるが，頻度は低くても副作用の発生は避けられないということである．副作用の頻度が低いということは，開発段階や治験段階で副作用の全体像をつかむことが大変難しいということである．したがって，ワクチンについては，接種開始後の副作用の迅速な収集と評価，医療現場への迅速な情報提供が重要である．予防接種による副作用報告は，任意接種については原則として企業報告として安全対策部局に，定期接種による副作用は都道府県経由で予防接種担当部局に報告されるが，任意接種についても予防接種担当部局にのみ報告され，安全対策部局には伝わらないことが多いなど，副作用の完全な把握が困難であるという問題も明らかになった．これについては，現在は医療機関から企業が収集し，すべての情報を安全対策部局に報告することが徹底されている．

（土井　脩　医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団理事長）