

審査報告書

平成 17 年 5 月 12 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ミールビック
[一 般 名]	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者]	財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日]	平成 15 年 5 月 20 日 (製造承認申請)
[剤型・含量]	本剤 1 バイアルを添付の溶剤(日本薬局方 注射用水)0.7mL で溶解した時、0.5mL 当たり、弱毒生麻しんウイルス(田辺株)を 5,000 PFU 以上、弱毒生風疹ウイルス(松浦株)を 1,000 PFU 以上、含有する皮下注用凍結乾燥製剤
[申請区分]	医療用医薬品(1)新有効成分含有医薬品
[特記事項]	迅速審査 生物学的製剤基準(案)「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」が提出されている
[審査担当部]	生物系審査部

審査結果

平成 17 年 5 月 12 日

[販 売 名] ミールピック
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者] 財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 20 日 (製造承認申請)
[審 査 結 果]

- 1) 提出された資料に基づき、審査を行った結果、本剤の有効性及び安全性は示されたものと判断する。
- 2) 有効性について、主要評価項目である麻しんの中和抗体陽転率 (\log_2 が 2 以上を陽性) は 100%、風しんの HI 抗体陽転率 (\log_2 が 3 以上を陽性) は 98.0% であったものの、麻しんの HI 抗体陽転率 (\log_2 が 3 以上を陽性) は 89.8% であり、申請者が承認を取得し市販されている麻しん単味ワクチン (99.4%) 及び MMR ワクチン (95.7%) に比べ低かった。しかしながら、中和抗体価 (\log_2 が 3 以上を陽性とした場合) の抗体陽転率は 98.0% であったことより、本剤の有効性は担保されるものと判断した。ただし、HI 抗体陽転率が低かった原因が試験のばらつきによるものであるか否かを確認する目的で市販後に再度 HI 抗体陽転率を確認する必要があると考える。
- 3) 麻しんワクチンと風しんワクチンを混合することによる副反応の増加及び増強は認められなかった。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 麻しん及び風しんの予防
[用法・用量] 本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告(1)

平成 17 年 2 月 15 日

・申請品目

- [販 売 名] ミールビック
- [一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
- [申 請 者] 財団法人阪大微生物病研究会
- [申請年月日] 平成 15 年 5 月 20 日 (製造承認申請)
- [剤型・含量] 本剤 1 バイアルを添付の溶剤(日本薬局方 注射用水)0.7mL で溶解した時、0.5mL 当たり、弱毒生麻しんウイルス(田辺株)を 5,000 PFU 以上、弱毒生風疹ウイルス(松浦株)を 1,000 PFU 以上、含有する皮下注用凍結乾燥製剤
- [申請時効能・効果]
本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。
- [申請時用法・用量]
本剤を添付の溶剤(日本薬局方注射用水)0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。
- [特記事項] 迅速審査
生物学的製剤基準(案)「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」が提出されている

・提出された資料の概略及び機構における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

麻しんは、麻しんウイルス感染による発熱と発疹を呈する急性伝染性疾患である。感染後約 10 日間の潜伏期を経て、発熱及びカタル症状が始まり、コプリック斑(頬粘膜に形成された巨細胞)が出現、2~3 日発熱が続いてから、高熱とともに発疹が発現し、3~4 日で色素沈着を残して消失する。感染力は極めて強く、今日でも死亡例をみる小児にとって重要な疾患である。麻しんに伴って、2,000~3,000 人に 1 人の割合で脳炎を併発し、肺炎、中耳炎、その他の合併症もある。また、極めてまれ(約 10 万人に 1 人)ではあるが、麻しんウイルスの脳内持続感染により、罹患数年後に亜急性硬化性全脳炎を起こすことがある。麻しんに対する特異的な治療法は存在せず、麻しんウイルスの感染・発病に対する予防手段としては麻しんワクチンが有効とされている。

風しんは、風しんウイルスが上気道に飛沫感染することによって発症し、発疹、発熱、リンパ節腫張を症状とする急性疾患である。幼児、学童を中心に罹患し、通常は軽症の感染症であるが、妊娠早期に罹患すると先天性風しん症候群(白内障、心奇形、難聴など)と呼ばれる先天異常児を出産する可能性が高い。こうした先天異常の発生を防止するために、妊娠前に免疫を付しておくことが重要とされている。

現在、乾燥弱毒生麻しんワクチン(「ビケン CAM」、乾燥弱毒生麻しんワクチン「XXXXXXXXXX」)、はしか生ワクチン「XXXXXXXXXX」)、乾燥弱毒生風しんワクチン(乾燥弱毒生風しんワクチン「XXXXXXXXXX」)

ケン」、乾燥弱毒生風しんワクチン「 」、乾燥弱毒生風しんワクチン「 」、乾燥弱毒生風しんワクチン（ ）はそれぞれ単味のワクチンとして承認、販売され、定期の予防接種としては、麻しんワクチンの接種後に風しんワクチンの接種を行なうことが原則とされている。

1回の接種で3つの疾患（麻しん、おたふくかぜ及び風しん）に対して免疫を付与できる麻しん・おたふくかぜ・風しん三種混合ワクチン（MMR ワクチン）の実用化が1971年に米国で始まり、我が国では、1989年4月、国産MMR ワクチンが麻しんの定期接種時に使用可能となったが、ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発症が問題となり、1993年4月、接種見合わせとなった。なお、無菌性髄膜炎の発症はMMR ワクチン中のおたふくかぜウイルスに起因するものと考えられている（予防接種の手引き（第9版）近代出版 178-187, 2003、小児保健研究 52: 425-428, 1993）。現在、定期予防接種として麻しんワクチン、風しんワクチンはいずれも生後12～90ヵ月未満の小児に対して個別に使用されているが、これら2種類のワクチンを個別に接種するより、混合ワクチンとして1回接種とする方が、被接種者の負担が軽減されること、接種する医師及び被接種者双方にとって労力及び時間の節約を図ることなどから予防対策における有用性は高いと判断され、麻しん風しん混合ワクチンの開発がなされたものである。

本剤は、申請者が承認を取得し、市販されている『ビケンCAM』（乾燥弱毒生麻しんワクチン（田辺株））と『乾燥弱毒風しんワクチン「ビケン」』（松浦株）の原液を各ワクチンの力価と同等になるよう混合したものであり、『微研株MMR ワクチン』から、おたふくかぜワクチンを除いたものと同じものである（以下の文中では、『ビケンCAM』『乾燥弱毒風しんワクチン「ビケン」』を、それぞれ、既存の『麻しん単味ワクチン』『風しん単味ワクチン』とする）。

本剤と同一ウイルス株での混合生ワクチンの製造、販売実績はない。

なお、平成16年11月24日に厚生労働省健康局結核感染症課により開催された「第2回 予防接種に関する検討会」において、わが国において麻しん及び風しんを排除（elimination）するためには、麻しん及び風しんワクチンをそれぞれ2回接種することが妥当であろうとの結論が出されている（<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2004/11/txt/s1124-5.txt>）。

機構は、（上記検討会が開催される前の段階において）麻しん及び風しんワクチン接種後、長期間経過すると抗体価が低下して感染を防御できなくなる（secondary vaccine failure）可能性があることから、長期間にわたって抗体価を調べたデータがあれば提出し、抗体価が低下した場合、追加投与の必要性がないか申請者の見解を説明するよう求めた。

それに対し、申請者は、以下のような見解を述べている。

麻しんについては、中和抗体価（ \log_2 ）が2（つまり $2^2 = 4$ 倍）あれば感染はするが発症は防御できること、低値の抗体価でも麻しんの暴露が無い状況で5年間は抗体価が維持される（Biken J. 24: 119-122, 1981、Biken J. 17: 11-20, 1974、予防接種に関する文献集 財団法人予防接種リサーチセンター 28: 35-45, 1998）ことからワクチン接種後数年間は再接種の必要性はないと考えている。しかし、現実にはsecondary vaccine failureの問題も起こっているため、今後のサーベイランスの結果にもよるが、数年から10年の間で追加投与の必要性があると考えられる。

2. 品質に関する資料

1) 提出された資料の概略

本剤を構成する乾燥弱毒生麻しんウイルスは、1982年3月に製造承認されたビケン「CAM」に用いられた弱毒生麻しんウイルス(田辺株)であり、乾燥弱毒生風しんウイルスは、1975年10月に製造承認された乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」に用いられた弱毒生風しんウイルス(松浦株)である。各ワクチン原液は、生物学的製剤基準医薬品各条の乾燥弱毒生麻しんワクチン及び乾燥弱毒生風しんワクチンに準じた製造方法により製造され、これを混合、希釈・調製して最終バルクとする。これをガラス製容器(バイアル)に分注し、凍結乾燥する。本剤の各ウイルス株含量(力価)は、麻しん 5,000 PFU 以上/0.5mL 及び風しん 1,000 PFU 以上/0.5mL であり、ビケン「CAM」及び乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」と同じである。

(1) 麻しんワクチン原液

麻しんワクチン原液の製造に用いる田辺株の種ウイルス(ワーキングシード)は適当と認められたウイルス株(マスターシード)より代継代したものが用いられている。また、原液の製造に用いられる生物起源の原材料は、生物由来原料基準をみたく他、一定の条件に基づいて選定されたものを用いることとされている。

個体別細胞培養工程：ウイルスの培養に用いる個体別細胞培養液は、SPF発育鶏卵から胚を取り出し、トリプシンで消化した後、採取した細胞を子牛血清●%、硫酸カナマイシン $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及びラクトビオン酸エリスロマイシン μ/mL を添加したMEMに浮遊させた後、 37 ± 1 で●日間静置培養したものである。

個体別ウイルス培養工程：個体別培養細胞に種ウイルス(ワーキングシード)を接種した後、子牛血清●%、炭酸水素ナトリウム●%、硫酸カナマイシン $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及びラクトビオン酸エリスロマイシン $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加したMEM中で、●±● で●~●日間ウイルスを培養する。その後、培養液を硫酸カナマイシン $\mu\text{g}/\text{mL}$ 及びラクトビオン酸エリスロマイシン $\mu\text{g}/\text{mL}$ を添加したTCM-199に交換し、●±● で●~●日間ウイルスを培養する。

なお、種ウイルスを接種しない個体別培養細胞を対照培養細胞とし、種ウイルスを接種した日から14日後まで製造用細胞と同条件で培養する。これの培養細胞について、ニワトリ胚培養細胞試験として、培養観察及び培養細胞による試験(外来性ウイルス等否定試験)が設定されている。

ウイルス採取工程：ウイルス(培養液及び感染細胞)を採取し、D-ソルビトールを● w/v%となるよう添加し、ウイルス採取液とする。これを、個体別ウイルス浮遊液調製工程まで-60以下で凍結保存する。

個体別ウイルス浮遊液調製工程：ウイルス採取液を融解して、個体別ウイルス浮遊液とする。個体別ウイルス浮遊液の試験として無菌試験、外来性ウイルス等否定試験(培養細胞接種試験)及びウイルス含量試験が設定されている。

ろ過前ウイルス浮遊液調製工程：個体別ウイルス浮遊液をプールして、ろ過前ウイルス浮遊液とする。ろ過前ウイルス浮遊液の試験として、無菌試験が設定されている。

精製ウイルス浮遊液工程：ろ過前ウイルス浮遊液を遠心及びろ過(孔径● μm のフィルター)し、細胞夾雑物を除き、精製ウイルス浮遊液とする。これを原液調製工程まで-60

以下で凍結保存する。

原液調製工程：精製ウイルス浮遊液を融解し、プールしたものを原液とする。これを小分けし、最終バルク調製工程まで-60 以下で凍結保存する。なお、小分けした原液を最終バルク濃度に希釈し、原液の試験及び国家検定に用いる。原液の試験として、染色試験、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験（動物接種試験、培養細胞接種試験及びニワトリ卵接種試験）、弱毒確認試験、同定試験及びウイルス含量試験が設定されている。

（２）風しんワクチン原液

風しんワクチン原液の製造に用いる松浦株の種ウイルス（ワーキングシード）は適当と認められたウイルス株（マスターシード）より \blacksquare 代継代したものが用いられている。また、原液の製造に用いられる生物起源の原材料は、生物由来原料基準をみたす他、一定の条件に基づいて選定されたものを用いることとされている。

個体別細胞培養工程：ウイルスの培養に用いる個体別細胞培養液は、SPF 発育ウズラ卵から胚を取り出し、トリプシンで消化した後、採取した細胞を子牛血清 $\blacksquare\%$ 、硫酸カナマイシン $\blacksquare\mu\text{g/mL}$ 及びラクトピオン酸エリスロマイシン $\blacksquare\mu\text{g/mL}$ を添加したMEMに浮遊させて調製した後、 37 ± 1 で \blacksquare 日間静置培養したものである。

個体別ウイルス培養工程：個体別培養細胞培養に種ウイルス（ワーキングシード）を接種した後、子牛血清 $\blacksquare\%$ 、精製白糖 $\blacksquare\%$ 、硫酸カナマイシン $\blacksquare\mu\text{g/mL}$ 及びラクトピオン酸エリスロマイシン $\blacksquare\mu\text{g/mL}$ を添加した \blacksquare 倍濃度TCM-199中、 $\blacksquare\pm\blacksquare$ で $\blacksquare\sim\blacksquare$ 日間ウイルスを培養する。その後、子牛血清を含まない培養液に交換し、 $\blacksquare\pm\blacksquare$ で $\blacksquare\sim\blacksquare$ 日間ウイルスを培養する。

なお、種ウイルスを接種しない個体別培養細胞を対照培養細胞とし、種ウイルスを接種した日から14日後まで製造用細胞と同条件で培養する。この培養細胞について、個体別培養細胞試験として、培養観察及び培養細胞による試験（外来性ウイルス等否定試験）が設定されている。

ウイルス採取工程：ウイルス（培養液）を採取し、乳糖を $\blacksquare\text{w/v}\%$ となるよう添加し、ウイルス採取液とする。これを、個体別ウイルス浮遊液調製工程まで-60 以下で凍結保存する。

個体別ウイルス浮遊液調製工程：ウイルス採取液を融解して、個体別ウイルス浮遊液とする。個体別ウイルス浮遊液の試験として、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験（培養細胞接種試験）及びウイルス含量試験が設定されている。

ろ過前ウイルス浮遊液調製工程：個体別ウイルス浮遊液をプールして、ろ過前ウイルス浮遊液とする。ろ過前ウイルス浮遊液の試験として、無菌試験が設定されている。

精製ウイルス浮遊液工程：ろ過前ウイルス浮遊液をろ過（孔径： $\blacksquare\mu\text{m}$ 及び $\blacksquare\mu\text{m}$ のフィルター）し、細胞夾雑物を除き、精製ウイルス浮遊液とする。これを原液調製工程まで-60 以下で凍結保存する。

原液調製工程：精製ウイルス浮遊液を融解し、プールして原液とする。これを小分けし、最終バルク調製工程まで-60 以下で凍結保存する。なお、小分けした原液を最終バルク濃度に希釈し、原液の試験及び国家検定に用いる。原液の試験として、染色試験、無菌試験、外来性ウイルス等否定試験（動物接種試験、培養細胞接種試験及びニワトリ卵接種試験）、同定試験、神経毒力試験、マーカー試験及びウイルス含量試験が設定されている。

(3) 製剤

麻しんワクチン原液、風しんワクチン原液及び添加剤混合液を混合し、最終バルクを製造する。この最終バルクをバイアルに分注し、凍結乾燥することにより小分製品を製造する。各原液及び添加剤混合液の混合量は、最終バルクのウイルス含量が麻しんウイルス $\times 10^6$ PFU/mL、風しんウイルス $\times 10^6 \sim \times 10^7$ PFU/mL、乳糖がw/v%、D-ソルビトールがw/v%、L-グルタミン酸ナトリウムがw/v%、1/15mol/Lリン酸緩衝液がvol%、TCM-199 がvol%となるよう調製する。なお、最終バルクについて、染色試験、無菌試験、ウイルス含量試験、異常毒性否定試験及び異種血清蛋白質含量試験が設定されている。また、小分製品については、含湿度試験、無菌試験、力価試験、不溶性微粒子試験及び不溶性異物検査、最終製剤については表示確認試験が設定されている。

(4) 標準品及び標準物質

国立感染症研究所より分与された麻しんワクチンの標準品（シュワルツ株）及び自家参照品麻しんウイルス（麻しんワクチンの小分け製品）が麻しんワクチンの力価試験（ウイルス含量試験）において試験成立条件の指標として使用されている。標準品についてはウイルス含量が基準値内であり、プラーク法とCPE（Cytopathic Effect/細胞変性効果）法によるウイルス含量の差が10以下であることが試験成立の条件であり、参照品についてはウイルス含量が基準値内であることが試験成立の条件とされている。なお、標準品及び自家参照品は-60 で保存されている。

風しんワクチンの標準品は存在しないが、自家参照品風しんウイルス（風しんワクチンの小分け製品）が風しんワクチンの力価試験（ウイルス含量試験）において試験成立条件の指標として使用されており、参照品のウイルス含量が基準値内であることが試験成立の条件とされている。なお、自家参照品は-60 で保存されている。

(5) 試験方法のバリデーション

麻しんウイルス含量試験、風しんウイルス含量試験及び異種血清蛋白質含有試験のバリデーションが実施され、精度（併行精度、室内再現精度）、真度、直線性、定量範囲、特異性が評価されている。

(6) 不純物

製造工程由来不純物として、細胞培養の際に子牛血清が用いられており、最終バルク中の血清アルブミン含量は1用量当たりng未満であることが異種血清蛋白質含有試験において確認されている。

2) 審査の概略

(1) 製造方法について

機構は、各製造工程の容量、培養液量及び凍結保存の有無等、具体的な製造方法を説明するよう申請者に求め、これに対し申請者から説明がなされた。

機構は、麻しん及び風しんワクチン原液の製造に用いる種ウイルスの更新条件、現在庫量等、種ウイルスの管理方法を説明するよう申請者に求めたところ、申請者は以下のよう

に回答した。

麻しん及び風しんウイルスともに、マスターシードは更新せず、種ウイルス（ワーキングシード）は在庫量が数年間分のワクチン製剤生産量を製造するために必要と考えられる量まで減少した場合に更新することとしている。現在（20●●年●●月●●日時点）使用している麻しん種ウイルスは19●●年に更新したものであり、継代数は●●代、在庫量はワクチン約●●●●本に相当する。風しん種ウイルスは、19●●年に調製後更新しておらず、継代数は●●代、在庫量はワクチン約●●●●本に相当する。

機構は、種ウイルスの管理方法の妥当性については、専門協議を踏まえて検討したいと考える。

（２）規格及び試験方法について

機構は、生物学的製剤基準は品質担保の為に最低限必要な試験を示したものであり、乾燥弱毒生麻しんワクチン及び乾燥弱毒生風しんワクチンの生物学的製剤基準に記載されている項目に加えて、品質担保の為に必要と考えられる試験を設定する必要があると考えるため、性状、pH試験、浸透圧試験、質量偏差試験を規格として設定するよう求めた。

申請者は、性状、pH試験、浸透圧試験、質量偏差試験を小分製品の規格として設定することを了承した。

機構は、プラーク法及びCPE法によるウイルス含量試験において、両測定法ともにウイルスの培養日数に最大●●日間の許容範囲を設定していることに対し、この培養日数の差が試験の結果に及ぼす影響について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

プラーク数の計数に最適なプラークサイズが得られる日数、及びCPEが容易に観察できる時期を得るために要する日数は、試験の材料（細胞のロット、培養に用いる試薬、血清のロット等）に依存して微妙に変化するため、最大●●日間の幅を設けている。両測定法ともに標準品又は自家参照品を同時に測定し、その値が一定の範囲内であることを確認しており、培養日数の違いは試験結果に影響しないと考えている。

機構は、麻しんウイルス含量試験にプラーク法、CPE法の二通りの試験方法を設定している理由及び二つの試験結果の間に齟齬が生じた際の取扱いについて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

プラーク法はCPE法に比べて試験精度が高いため、申請時点の生物学的製剤基準に記載されているCPE法に加えてプラーク法も設定し、二つの試験結果の間に齟齬が生じた場合は、両試験共に適合した時のみ、適合と判定することとしていた。なお、平成16年3月30日に改正された生物学的製剤基準ではプラーク法も併記されたため、今後は精度の高いプラーク法のみに変更したいと考えている。

機構は、二通りの試験方法が設定された理由は理解するが、麻しんウイルス含量試験をプラーク法のみに変更することの妥当性を判断するにはさらなる検討が必要と考えており、詳細については専門協議を踏まえ検討することとしたい。

（３）生物由来原料について

機構は、生物由来原料について、供給元規格及び自社受け入れ規格等、具体的な管理方法を説明するよう申請者に求め、これに対し申請者から説明がなされた。

機構は、細胞培養に、生物由来原料基準に適合しないアメリカ合衆国産のウシ由来原材料を使用することとされていることから、低リスク国へのウシ由来原材料へ切替えるとともにこれらの安全性についての見解を求めたところ、申請者は以下のように回答した。

麻しん及び風しんウイルス原液の製造に用いるウシ由来原材料については、実生産では低リスク国産（ニュージーランド産及びオーストラリア産）に切替えて製造した製品を市場に供給する予定である。また、個体別ウイルス培養工程で使用する子牛血清及びラクトビオン酸エリスロマイシンは、その後の工程の培養液の交換、洗浄、希釈により製品中では $\blacksquare \times 10 \blacksquare \text{ mL}/0.5\text{ mL}$ 以下及び $\blacksquare \mu\text{ g}/0.5\text{ mL}$ 以下に希釈されると算出した。

機構は、トリプシン及び子牛血清は、実生産では線照射した原材料を使用する予定とされていることについて、線照射した原材料を用いることによる影響について説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

線照射、非照射トリプシンを用い、細胞シートの剥がれに要する時間、継代培養後の細胞形態及び増殖性を比較した結果、何れの成績においても差異は認められなかった。また、線照射子牛血清（市販品）と線非照射子牛血清（自家調製）を用い、ニワトリ胚細胞の培養とそれを用い麻しんウイルスの培養を行った結果、ニワトリ胚細胞の状態、麻しんウイルス CPE 及びウイルス収量に差異は認められなかった。

機構は、開発段階ではヒト又は動物由来 \blacksquare 、並びに動物由来の \blacksquare 、 \blacksquare 及び \blacksquare を使用しているが、実生産では \blacksquare については動物由来のみに変更し、他の原料については植物由来に変更する予定としていることについて、これらの原材料の起源を変更することにより本剤の品質に影響がないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように説明した。

これらの原材料は、何れも脂肪酸エステルやアミノ酸の高度精製品であり、物質構造が明らかになっていることから、原材料の起源が変更された場合でも、そこから精製される原材料の機能は変わらないと考えられる。

機構は以上について了承した。

（４）不純物について

機構は、製造工程に由来する不純物及び目的物質由来不純物について検討が必要と考えているが、詳細については専門協議を踏まえて検討することとしたい。

３）安定性

麻しんワクチン原液及び風しんワクチン原液は、それぞれ麻しん及び風しん各単味ワクチン原液と同じものであり、これらの長期保存試験（-60℃以下）において、両原液ともに \blacksquare ヵ月間はウイルス含量の低下がみられないことが確認されていることから、本申請のために新たな安定性試験は実施されていない。

製剤の安定性試験について、パイロットスケールの小分製品 3 ロットを用いた長期保存試験 [5 ± 1 / 遮光 / 18 ヶ月] 加速試験 [20 ± 1 / $75 \pm 5\% \text{ RH}$ / 遮光 / 6 ヶ月] 及び苛酷試験 [37 ± 1 / $90 \pm 5\% \text{ RH}$ / 遮光 / 4 週] が実施され、力価試験、含湿度試験、pH 試験、性状及び無菌試験が試験項目とされた（性状及び無菌試験は長期保存試験のみ実施）。その結果、

苛酷試験において麻しん及び風しんウイルスの力価が、加速試験において麻しんウイルスの力価が経時的に低下した。長期保存試験において、麻しんウイルスの力価が9ヵ月で約 \log_{10} PFU/mL 低下したが、その後は18ヵ月まで安定であり、風しんウイルスの低下はほとんど認められなかった。また、全ての試験項目は規格の範囲内であった。以上より、申請者は、小分製品は5以下で1年間は安定であると結論した。なお、今後、実生産スケールで製造されたロットについて、長期安定性試験を実施する予定としている。

小分製品の溶解後の安定性について検討がなされ、 5 ± 1 で4時間、 25 ± 1 で2時間保存したとき、力価の低下は認められなかった。また、光照射による影響も認められなかった (25 ± 1 、1,510Lux)。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績

効力を裏付ける試験 (*in vitro* 試験) として、本剤に含まれる麻しんウイルス及び風しんウイルスについて、生物学的製剤基準の「乾燥弱毒生麻しんワクチン」及び「乾燥弱毒生風しんワクチン」の力価試験がそれぞれアフリカミドリザル腎臓培養細胞 (Vero 細胞) 及びウサギ腎臓培養細胞 (RK-13 細胞) を用いて実施され、連続して製造した5ロットの小分け製品は、それぞれ力価試験に適合することが確認された。また、*in vivo* 試験としては、麻しんワクチン原液について、生物学的製剤基準のサルを用いた弱毒確認試験結果が提出され、連続して製造した5ロットの原液が本基準に適合し、21日後の麻しんの血中抗体は全頭陽性であることが確認された。

安全性薬理試験として、本剤の無麻酔ラットの一般状態・行動及び呼吸機能に及ぼす影響について検討がなされた。臨床投与量 (0.5mL/body) の約10倍に相当する0.5mL/kgを皮下接種したところ、一般状態・行動及び呼吸機能に影響は認められなかった。

副次的薬理試験及び薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

なお、本剤を用いた *in vivo* 試験は実施されておらず、麻しん及び風しん各単味ワクチン原液を混合することによる影響について直接検討がなされていないものの、混合することにより有効性の低下及び副反応の増強が起こる可能性について、申請者は以下のように説明している。

本剤のウイルス含量試験 (*in vitro* 力価試験) のバリデーション (特異性) 結果から、麻しん及び風しんウイルスを混合することによりウイルス間で干渉は起こらないことを確認した (注: 機構は、本検討は試験の際に共存する他のウイルスが測定に影響しないことを確認したにすぎないとする)。また、過去のMMRワクチン (統一株、微研株とも) の製造承認申請書添付資料中で、MMRワクチンの臨床試験の結果と各単味ワクチンの試験結果との historical な比較がなされており、麻しん及び風しんワクチンを含む3種類のワクチンを混合しても、ウイルス間の干渉作用や相互作用による有効性の低下及び副反応の増強が起こらないことが確認されていることから、本剤においても麻しん及び風しん各単味ワクチン原液を混合することにより、有効性の低下や副反応の増強は起こらないと推測した。

機構は、風しんワクチン原液についても免疫原性試験成績を提出するよう求めた。

申請者は、風しんワクチン原液の生物学的製剤基準のサルを用いた神経毒力試験の結果、

ほぼ全てのサルにおいて風しんウイルスに対する抗体の産生が認められたと回答した。

機構は、安全性薬理試験の試験項目の中から、特に呼吸機能に及ぼす影響について検討した理由について説明を求めた。

申請者は、類薬である麻しん単味ワクチン及び風しん単味ワクチンに共通の重大な副反応は、アナフィラキシー様症状と急性血小板減少性紫斑症である。アナフィラキシーは、特に急性期において重篤な呼吸困難を特徴とすることから、本剤の呼吸機能に及ぼす影響について検討したと回答した。

2) 薬物動態試験

麻しん及び風しんウイルスに対して、サル以外に適切な感染モデルがないことを理由に、薬物動態試験は実施されていないが、本剤接種後の麻しん及び風しんウイルスの体内動態について、野生株の麻しん及び風しんウイルスによる自然感染をもとに、以下のような説明がなされている。

本剤の接種により、麻しん及び風しんウイルスは局所に分布するリンパ系細胞に感染し、リンパ節での増殖を繰り返して、静脈血中に入る（第1次ウイルス血症）。ウイルスに感染したリンパ系細胞は心臓を経て動脈血流に乗り、全身のリンパ組織、呼吸器等の組織で増殖する。増殖したウイルスはリンパ系の細胞に感染した状態で再び血液中に入る（第2次ウイルス血症）。麻しん及び風しんウイルスに対して細胞性及び体液性免疫が獲得されると、通常は、両ウイルスの増殖は阻止され、マクロファージなど免疫細胞による捕食などで体内から排除される。なお、ワクチンウイルスは野生株から弱毒されており、体内でのワクチンウイルスの増殖力は野生株に比較して低下していると考えられる。

本剤に使用する麻しんワクチン原液については、生物学的製剤基準の弱毒確認試験で、麻しんワクチン原液を接種した動物から同居させた対照動物への感染を起こさないことが確認されている。また、麻しん（単味）ワクチンをヒトに接種した場合、被接種者の体内で増殖したワクチンウイルスが他のヒトへ二次感染したという報告もない。

風しんウイルスについても、野外株をモルモット及びウサギに接種すると発症はしないものの感染し、風しんウイルスに対する抗体産生が認められるが、我が国で開発された風しんワクチンは温度感受性を有しており、モルモット及びウサギに接種した場合、ほとんど抗体産生が認められない（Arch Virol 83: 217-227, 1985）。また、風しん（単味）ワクチンをヒトに接種した場合も、ワクチンウイルスによる二次感染を起こさないことが認められている（Jpn. J Med Sci Biol. 29: 227-253, 1976）。

3) 毒性試験

申請時の当該資料として、生物学的製剤基準に準じた試験のみが提出されていたが、機構の指摘に基づき、申請者は単回投与毒性試験、遺伝毒性試験、局所刺激性試験を実施している。

単回投与毒性試験は、ラット及びイヌを用いて皮下投与により実施された。投与量は、臨床用量の10及び100倍量である0.5及び5 mL/kgの2用量とされた。各動物種において死亡は認められなかったことから、本剤の概略の致死量はそれぞれ5 mL/kgを上回ると推察された。また、一般状態の変化等も認められなかった。

遺伝毒性試験は、細菌を用いた復帰突然変異試験が実施され、結果は陰性と考えられた。

局所刺激性試験は、ウサギを用いて実施され、本剤 0.5 mL (臨床投与量)、陰性対照として生理食塩液 0.5 mL、陽性対照として 0.425% 又は 1.7% 酢酸 1.0 mL が後肢大腿部筋肉内に投与された。肉眼的観察では、本剤投与部位に変化は認められなかったが、生理食塩液投与部位に軽度の充血 (1 例) が認められた。また、病理組織学的検査では、本剤投与部位にマクロファージを主体とする炎症性細胞浸潤 (2 例)、出血 (1 例) 及び水腫 (1 例) が認められ、生理食塩液投与部位では、本剤投与部位で認められた変化に加えて壊死を含む筋線維の変性 (1 例)、再生 (2 例) 及び線維化 (1 例) が認められたものの、いずれも軽度の変化であると考えられた。以上の結果から、本剤の筋肉組織に対する局所刺激性は生理食塩液と同等か、あるいはそれよりも弱いと判断された。

機構は、申請者に対し、反復投与毒性試験等、新有効成分含有医薬品の承認申請に必要な試験を実施しなかった理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

反復投与毒性試験は、本剤は (現段階では) 単回接種であることから実施しなかった。

生殖発生毒性試験は、麻しん及び風しん各単味ワクチンともに妊婦は接種不適当者とされていること、風しんワクチンについては添付文書の重要な基本的注意に「妊娠可能な婦人においては、あらかじめ約 1 ヶ月間避妊をした後接種すること、及び接種後約 2 ヶ月間は妊娠しないよう注意させること」とされており、本剤も同様の扱いとなること、麻しん及び風しん各単味ワクチンの臨床使用において、これまで生殖能への影響を示唆する報告はないこと等の理由により実施しなかった。

がん原性試験も、同様に、麻しん及び風しん各単味ワクチンの長年の臨床使用実績において、がん化に関係するという報告はないことから実施しなかった。

機構は、本剤の安全性について麻しん及び風しん各単味ワクチンの臨床使用実績を一つの根拠とすることは理解できることから、申請者の回答は概ね了承できるものの、市販後において十分な安全性情報を収集する必要があるものとする。

4. 臨床に関する資料

1) 提出された資料の概略

本申請にあたり、国内における第 Ⅲ 相試験 (BK-MR/001) 1 試験が評価資料として提出された。

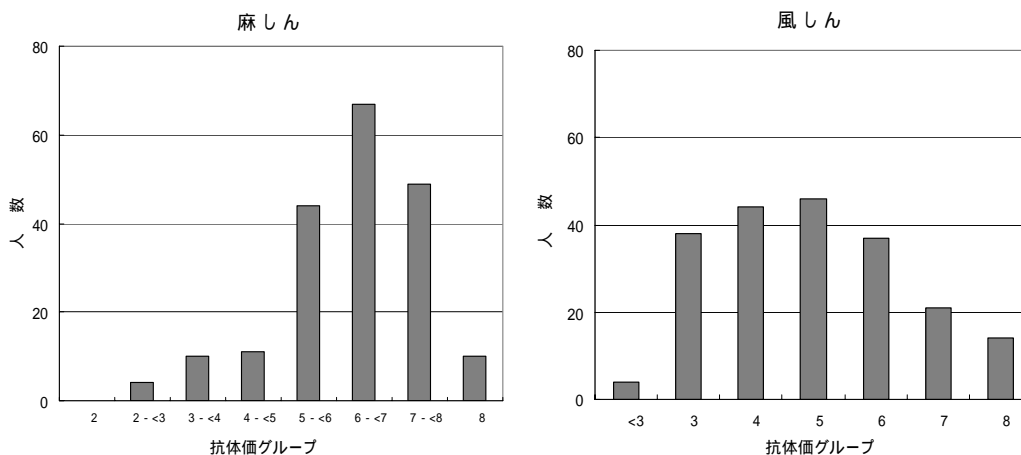
検証的試験 (評価資料、公表文献なし)

本剤の健康小児 (生後 12 ヶ月以上 90 ヶ月未満) における有効性及び安全性を検証する目的で、非盲検非対照試験が 20 年 月 から 20 年 月 まで、国内 22 施設において実施された。治験開始時の目標症例数は 250 例であったが、中間検討により 200 例に再設定された。治験に組み入れられた被験者は 207 例であったが、他の治験との重複及び他の治験終了 12 日後に本治験に参加した 2 例が除外され、205 例が評価対象とされた。評価対象のうち同意の撤回による中止で接種後の抗体価の測定が未実施の 1 例を除く 204 例が Full Analysis Set (FAS) 解析対象、さらに併用禁止薬 (副腎皮質ステロイド剤) 使用の 5 例

を除いた 199 例が Per Protocol Set (PPS) 解析対象とされた。

有効性について、麻しん及び風しんウイルスに対する抗体陽転率（接種後に抗体陽性に転化した症例数/当該ウイルスに対する接種前抗体陰性者数）が主要評価項目とされた。抗体価の測定は 6～8 週間後にな行なわれ、麻しんウイルスは中和法で抗体価（log₂）2 以上（4 倍以上）、風しんウイルスは HI 法で抗体価（log₂）3 以上（8 倍以上）が陽性と判定された。接種前抗体陰性者数は、FAS 204 例中麻しん 195 例、風しん 204 例、PPS 199 例中麻しん 191 例、風しん 199 例であった。FASにおける抗体陽転率は、麻しんウイルス 100.0%（95%信頼区間 98.1～100.0%）（195/195 例）、風しんウイルス 98.0%（95%信頼区間 95.1-99.5%）（200/204 例）であった。PPSにおける抗体陽転率は、麻しんウイルス 100.0%（95%信頼区間 98.1～100.0%）（191/191 例）、風しんウイルス 98.0%（95%信頼区間 94.9～99.4%）（195/199 例）であった。また、麻しん及び風しんウイルスに対する抗体が共に陽転した率は 98.5%（95%信頼区間 95.6～99.7%）（192/195 例）であった。副次評価項目の麻しん及び風しんウイルスに対する抗体価（log₂）の平均±標準偏差（最小値～最大値）はFAS、PPSともに麻しん 6.1±1.3（2.0～8.5）、風しん 5.0±1.5（3.0～8.0）であった。本剤接種後の、麻しん及び風しんの抗体価は、以下のようにいずれも一峰性の分布を示した。

抗体価分布



安全性の主要な集計・解析は、既承認の麻しん及び風しん各単味ワクチンで副反応(副作用)はほぼ 30 日までに発現するとされていること、予防接種後健康状況調査 で接種後の調査期間は 28 日間に設定されていることから、本剤接種 30 日後までとされた。有害事象は 93.2%（191/205 例）の症例に 795 件、副反応は 41.5%（85/205 例）の症例に 162 件発現した。有害事象のうち 5%以上認められたものは、鼻汁 72.7%、発熱 64.4%、咳嗽 56.1%、

予防接種後健康状況調査

定期接種のワクチン個々について、あらかじめ各都道府県単位で報告医を決めておき、接種前に接種予定数を報告医毎に決め、接種後、それぞれのワクチン毎に一定の観察期間を通じ、健康状況調査を実

施するもの（前方視的調査）通常の副反応、極めて稀に起こり得る副反応、予防接種による副反応と考えられていない接種後の症状を報告することとされている。

下痢 44.9%、咽頭発赤 25.9%、発疹 24.4%、嘔吐 17.1%、食欲不振 9.3%、注射部位発赤 7.8%くしゃみ 5.9%であった。副反応の内訳は、発熱 27.3%、発疹 12.2%、鼻汁 9.3%、咳嗽 7.8%、注射部位発赤 7.3%、注射部位腫脹 2.9%、下痢 2.9%、咽頭発赤 2.4%、リンパ節腫脹 1.0%、眼脂 1.0%、不機嫌 1.0%、くしゃみ 1.0%、口内炎 0.5%、嘔吐 0.5%、全身倦怠感 0.5%、食欲不振 0.5%、泣き 0.5%、鼻閉 0.5%であった。主な有害事象及び副反応（発熱、鼻汁、咳嗽、注射部位発赤）の発現時期は、有害事象では発熱が 1～9 日、鼻汁・咳嗽が 1～3 日、注射部位発赤が 0～3 日に多く認められ、副反応では発熱が 4～12 日、注射部位発赤・腫脹が 0～3 日に多く認められた。重篤な有害事象は 5 例（症例番号 92、117、131、204、205）に認められ、内容はそれぞれ痙攣発作、発熱・下痢・嘔吐・咳・発熱（接種後 6 日後）・中耳炎、下痢、ヘルペス性歯肉口内炎、喘鳴・嘔吐・下痢であり、いずれも回復した。高度の有害事象は下痢（症例番号 131）、発熱（症例番号 117）の 2 件であった。接種後 6 日後に認められた高度な発熱（症例番号 117）のみ、担当医師により関連があるかもしれないとされ、それ以外の有害事象については本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 5 例（症例番号 92、117、131、204、205）に認められ、内容はそれぞれ痙攣発作、発熱・下痢・嘔吐・咳・発熱（接種後 6 日後）・中耳炎、下痢、ヘルペス性歯肉口内炎、喘鳴・嘔吐・下痢であり、いずれも回復した。

死亡例は認められなかった。

2) 審査の概略

(1) 臨床薬理試験及び探索的臨床試験を実施しなかった理由について

申請者は、臨床薬理試験及び探索的臨床試験を行わなかった理由を以下のように説明している。

本剤は、既承認の麻しんワクチン原液と風しんワクチン原液を各単味ワクチンの力価と同等になるよう混合したものであり、MMR ワクチン（微研株）から、その構成成分の 1 つであるおたふくかぜワクチンを除いたものである。MMR ワクチンの臨床試験などにおいて麻しんワクチンと風しんワクチンを混合した場合でも、ウイルスの干渉作用及び相乗効果によると考えられる副反応の増加あるいは重症化はないことが示唆されている。以上のことから、本剤の安全性及び有効性は担保されていると考え、成人における安全性試験（臨床薬理試験）及び用量設定試験などの探索的臨床試験は実施しなかった。

機構は、MMR ワクチン（微研株）の開発時（1970 年代）の研究において、麻しんワクチン（田辺株）と風しんワクチン（松浦株）の混合により干渉現象は認められておらず、副反応に関しても顕著な変動が認められていないこと、さらに今回用いる株も同じ株であることから本剤の安全性及び有効性が担保されるとする申請者の見解を概ね了承する。しかし、ワクチンは健康小児に接種されるものであり、かつ接種対象者数が非常に多いことに鑑み、慎重に安全性評価を行うことが重要と考えるため、市販後において十分情報収集する必要があるものとする。

(2) 中間検討後目標症例数を再設定した根拠について

機構は、検証試験において治験開始時の目標症例数 250 例を、中間検討により 200 例に再設定した理由の説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

本治験の目的は、麻しんワクチンと風しんワクチン両者の抗体陽転率が 90%以上であることを検証（有意水準 片側 2.5%）することである。開始時の目標症例数設定に際し、過去に実施された当該ウイルスを含むワクチンの臨床試験のうち、試験規模の大きい MMR ワクチン（微研株）の臨床試験での抗体陽転率が麻しん 95.8%（1,193/1,246 例）、風しん 98.1%（1,222/1,246 例）であった（製造承認申請書添付資料）ことから、これを当該治験の推定陽転率とした。陽転率の低い方の麻しん 95.8%に基づき、検出力を 80%として例数設計を行うと、必要な被験者数は 171 例となる。このとき、風しんの陽転率を 98.1%とすると、検出力は 99.97%（正規近似）となる。必要な被験者数を 171 例とし、接種前陽性率 15%（MMR ワクチン臨床試験における接種前の麻しんウイルスに対する抗体陽性率の数値より）、脱落率 15%を見込むと必要被験者数は 237 例となるため、登録被験者数は 250 例と設定した。

約半数の被験者で接種前抗体陽性率が判明した時点で被験者数の再設定を行うよう規定していたことから、中間検討を実施した（20██年██月██日）。その結果、麻しん及び風しんウイルスに対する本剤接種前の抗体陽性率は、麻しんウイルスに対して約 5%（麻しん：中和法で 4.7%（7/149 例）、HI 法で 3.4%（5/149 例）、風しんウイルスに対して HI 法で 0%（0/149 例）であったこと、有効性の解析対象に対する疑義症例の取扱いについて検討した結果、有効性解析除外となる可能性のある疑義症例は 4 例（4%）と考えられたことより、治験終了時点での解析除外症例の率を 10%と見積もった。解析必要例数 171 例を確保するための最低必要例数は 190 例となるため、目標被験者数を 200 例と再設定した。

機構は、申請資料中の評価資料は本試験のみであることから、被験者数を減らす際には、安全性評価の面からも問題がないか検討を行なうべきであったと考える。しかしながら、本剤については単味ワクチンとしての経験があること、治験下での安全性に関わる情報収集には限界があると考えられること、市販後の対策も取られること等から、中間検討会の会議録を確認した上で、申請者の回答を了承した。

(3) 有効性について

1) 本試験に用いた各ウイルスにおける抗体価の測定法について

機構は、本試験に用いた抗体価の測定法を選択した理由について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

麻しんウイルスはより感度の高い中和抗体法を採用し、風しんウイルスは中和法による測定が技術的に困難であるため HI 法を採用した。また、麻しんウイルスにおいては、既存ワクチンの臨床データが HI 法で測定されているため、比較検討のため HI 法での測定も併せて実施した。

2) HI法と中和法による麻しん抗体価の相関について

機構は、本試験での麻しん抗体価について、HI法と中和法の相関について説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤接種後のHI法と中和法による麻しんウイルスに対する抗体価を測定した結果、相関係数は $r=0.861$ であり良好な相関を示した。中和法はHI法に比して感度がよく、中和抗体価はHI抗体価 (\log_2) よりも平均で2~4倍程度高値となった。しかし、HI抗体価 (\log_2) が3以下 (8倍以下) の陰性例でも、中和抗体価 (\log_2) は臨床現場で有効とされる値を示しており (5及び5.5が3例、4及び4.5が4例、3及び3.5が9例、2及び2.5が4例) このようなHI抗体価と中和抗体価の乖離は文献的においても比較的よく報告されている (臨床とウイルス 25: 134-140, 1997、J. Clin. Microbiol. 40: 1733-1738, 2002、臨床とウイルス 25: 129-133, 1997)。

機構は、両検査法において比較的良好な相関関係が見られたことは了承するが、HI抗体価と中和抗体価が乖離する理由を説明するよう求めた。

これに対し、申請者は以下のように回答した。

HI法では、赤血球凝集素 (hemagglutinin, H蛋白) に対する抗体価を測定しているが、中和法ではH蛋白に対する抗体も融合蛋白 (F蛋白) に対する抗体もウイルスの増殖を阻止 (中和) することから、いずれも中和抗体として測定され、F蛋白に対する抗体が測定される分、感度が高いことになる。また、HI法では種々のインヒビターや非特異的な凝集素を除去する処理を行なうが、完全に除去できない場合がある。一方、中和法はインヒビターや凝集素の影響を受けないことから、HI抗体価と中和抗体価が乖離する場合がある。

このように中和法の方が感染防御レベルの判定に優れているが、HI法の方が細胞培養の必要がなく簡便なため広く普及している。

3) 麻しん発症予防に必要な中和抗体価について

さらに、機構は、風しんについては過去の臨床試験においても発症防御に必要なHI抗体価 (\log_2) が3以上 (8倍以上) とされていたが、麻しんについては臨床試験で中和抗体価を測定した経験がなく、発症防御に必要な中和抗体価 (\log_2) を2以上 (4倍以上) とした根拠として引用された文献が十分でなかったことから、その根拠を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下の3編の文献を引用し、回答した。

臨床とウイルス 25: 129-133, 1997

麻しんワクチン (AIK-C株) 接種にてHI抗体価 (\log_2) が3以下 (8倍以下) かつ中和抗体価 (\log_2) が2 (4倍) の小児 (2症例) が麻しんの流行に暴露されたが、経過は無症状で、抗体価のブースター反応が認められた (HI抗体価 (\log_2) が7 (128倍) 中和抗体価 (\log_2) が9 (512倍) と7 (128倍))。

Biken J. 9: 97-101, 1966

小児に不活化麻しんワクチンを接種後、弱毒生麻しんワクチンを接種し、抗麻しん中和抗体価と臨床症状 (発熱及びその持続日数) を観察した試験において、中和抗体価 (\log_2) が2以上 (4倍以上) の小児では臨床症状の発現がなかった。また、0.5以上2未満 ($2^{0.5}$ 倍以上 4倍未満) では大半の小児で臨床症状発現がないものの、一部において比較的低い

臨床スコアで症状を認めた症例があった。一方、抗体陰性ではそのほとんどに臨床症状が認められた。

Biken J. 8: 73-79, 1965

小児に不活化麻しんワクチンを接種後、弱毒生麻しんワクチンを接種し、抗麻しん中和抗体価と臨床症状（発熱）を観察した試験において、中和抗体価（ \log_2 ）が 1.5 以上の小児では発熱症状が認められなかった。

以上 3 編の文献より、獲得抗体価（ \log_2 ）が 2 以上（4 倍以上）であれば、麻しんの発症を防御できると考えられる。なお、麻しん及び風しんウイルスはヒト以外に自然宿主がほとんど存在せず、動物実験での感染防御抗体レベルの検証は不可能であり、また、小児での感染防御レベルを検証する臨床試験は倫理上実施不可能である。

機構は、及びの文献は資料として古く、また野生株に対する防御をみたものでないことから根拠として十分ではなく、の文献は、野生株に暴露した場合、中和抗体価（ \log_2 ）が 2 以上（4 倍以上）あれば症状が出現しないことを裏付ける一助になるものの、症例数が十分ではないことから、この点については専門協議を踏まえ検討することとしたい。

（４）安全性について

1) 臨床検査を実施しなかった理由について

機構は、治験において臨床検査を観察項目として設定しなかった理由について、過去のワクチンの使用成績などを示し説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

既存の麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン（微研株）の臨床試験及び市販後調査において発現した副反応は発熱、発疹、嘔吐、耳下腺腫脹、熱性痙攣及び局所反応であった。これらの副反応において臨床検査を必要とするものは認められていないため、これらワクチンの市販後調査においても臨床検査は調査項目とされていない。また、平成 13 年 3 月まで、厚生労働省保健局結核感染症課によって「予防接種後健康状況調査」が実施され、麻しん単味ワクチン及び風しん単味ワクチンについても、発熱、ひきつけ、局所反応、その他の臨床症状を調査しているが、臨床検査を必要とする項目は設定されていない。さらに、ワクチン対象者の多くが 1 歳児（体重約 10kg）と想定されることから採血手技の難易性等により、小児においては軽度の臨床検査値異常の臨床的意義を特定することが困難な場合がある。

以上に加え、治験実施計画書に有害事象発現時には必要に応じて臨床検査を実施することを明記し、必要な臨床検査が実施される対応を行っていたこと、過去のワクチンの安全性を判断する上で、臨床検査を必要とする副反応が少ないことなどを考慮すると、小児において全被験者を対象とし、侵襲の多い臨床検査を実施しなくとも被験者の安全性は確保できると判断し、本治験においては臨床検査を設定しなかった。

機構は、臨床試験等の厳密な観察下で臨床検査等を実施して慎重に情報を収集し、安全性を評価した後、対象を拡大するという段階を経ることは、仮に何らかの問題が発生した場合に、対象を拡大する前の早い段階で情報を収集し、速やかな対応を講じる上で重要であると考え。しかしながら、申請者の主張を否定するに足る安全性上の懸念は現時点では見うけられず、申請者の責任において市販後のモニタリングが慎重に行われるとの状況も鑑み、臨床検査を実施しなかったことに特段の問題はないものと判断する。

2) 副反応及び有害事象の発現時期について

機構は、本剤が麻しん及び風しんウイルスを含有している生ワクチンであり、ウイルスは弱毒化されているが体内で増殖して薬理作用を示す製剤であることから、副反応及び有害事象を早期及び遅延性にわけて評価するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

麻しんワクチンでは、主に接種後 3～12 日の潜伏期の後にワクチンウイルスの増殖による軽度の感染症としての症状（発熱、麻しん様発疹）を発現することが知られている。風しんワクチンでは、これらの副反応はほとんど問題とされていない。一方、注射部位の発赤や腫脹などの局所症状は炎症性の反応であり、接種当日から数日以内に発現するとされている（予防接種の手引き（第 9 版）近代出版 169-170, 2003、予防接種の手引き（第 9 版）近代出版 192, 2003）。

従って、本剤の有害事象及び副反応も、接種後 3 日までを早期（炎症性副反応期）、4～12 日までをウイルス増殖期、13 日以降を遅延期として区別して評価した。主な有害事象と副反応の発現時期を、下表に示す。

	早期				ウイルス増殖期				遅延期				累積件数	
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象 件	副反応 件
	件	%	件	%	件	%	件	%	件	%	件	%		
発熱(全)	35	12.8	5	7.9	90	33.0	49	77.8	148	54.2	9	14.3	273	63
発熱(中等度以上)	14	9.1	1	2.6	51	33.1	32	82.1	89	57.8	6	15.4	154	39
発熱(高度)	4	6.0	0	0.0	22	32.8	9	64.1	41	61.2	5	35.7	67	14
注射部位発赤	12	75.0	12	80.0	2	12.5	2	13.3	2	12.5	1	6.7	16	15
注射部位腫脹	3	50.0	3	50.0	3	50.0	3	50.0	0	0.0	0	0.0	6	6
発疹	14	19.2	7	26.9	28	38.4	15	57.7	31	42.5	4	15.4	73	26
鼻汁	44	15.6	4	20.0	69	24.4	13	65.0	170	60.1	3	15.0	283	20
咳嗽	31	14.2	4	22.0	50	22.8	11	61.1	138	63.0	3	16.7	219	18

(%：発現時期別件数/累積件数)

< 発熱 >

接種当日から 3 日後までに副反応と判断された発熱は 5 件みられており、本剤による炎症性反応の可能性が考えられるが、全例、中等度以下であり高度の発熱は認められなかった。また、同期間に有害事象の発熱は 35 件みられた。この期間には鼻汁や咳嗽の発現頻度も高いことから、他のウイルスや細菌による感染症を併発した症例が多かったのではないかと想像された。

接種後 4～12 日間の副反応の発熱は、主として麻しんウイルスの増殖に引き続いて起こった症状と考えられる。接種後 4～12 日間の発熱の副反応発現件数は、49 件であった。この期間には、高度の発熱も 9 件発現した。

< 発疹 >

発疹（有害事象、副反応とも）も、ウイルス増殖期の発現件数が高く、この期間の発疹（副反応）は麻しん様発疹の可能性が考えられる。副反応としての発疹の程度は主に軽度（パラパラ程度）～中等度（全身に多数）であるが、高度（全身に密集）の発疹も 2 件認められている。

接種当日から 3 日後にも発疹（有害事象、副反応とも）が見られており、発現の機序は明らかではな

いが、本剤によるアレルギー反応の可能性も考えられる。なお、これらの多くは軽度であった。

<注射部位の発赤・腫脹>

注射部位の発赤・腫脹は、接種3日後までの発現が多数であり、全ての発現症例は副反応と判断された。接種4日後以降に発現した注射部位の発赤は有害事象4件、副反応3件であった。これらは、本剤に含まれる成分やワクチンウイルスの増殖による炎症反応と考える。

<鼻汁、咳嗽>

鼻汁、咳嗽の副反応は接種後7～12日に多くみられた。この期間はワクチンウイルスの増殖時期と重なることより、麻しんウイルスの増殖によるカタル症状が発現した可能性が考えられる。

有害事象としての鼻汁、咳嗽は、観察期間のいずれの時期においても認められ、接種当日より3日以内に発現頻度が高くなり、副反応はそのうちの10%程度であった。本治験の被験者は1～3歳の小児が主であり、この年齢の小児は上気道感染症や感染性胃腸炎に罹患しやすく、鼻汁、咳嗽の多くは併発した上気道感染症等による症状と治験責任（分担）医師によって判断されている。

上記の症状（発熱、発疹、局所症状、鼻汁、咳嗽）は全て、弱毒生麻しんワクチンあるいは弱毒生風しんワクチンの添付文書において、【接種上の注意】の副反応の項に記載されている症状である。

機構は、これらの副反応及び有害事象の発現時期に関して、早期には注射部位に関連した事象、ウイルス増殖期には発熱、発疹、鼻汁、咳嗽が多いことを確認した。これらは、既存の麻しんあるいは風しん単味ワクチンの【接種上の注意】の副反応の項に発現時期も含めた形で記載されているものの、本剤の添付文書（案）ではこれら単味ワクチンの副反応の発現時期等についての記載はなされていないことから、発現時期についても併せて情報提供すべきと考える。

3) 発熱について（発熱の層別化）

申請者は、副反応発現率に関して、CTD第2部では発熱の評価を37.5以上、39.0以上で行っているが、治験実施計画書の発熱の基準は、37.5～38.0で「軽度」、38.1～39.0で「中等度」、39.1以上で「高度」となっていることから、機構は、発熱反応を37.5以上、38.1以上、39.1以上に層別して評価するよう申請者に求めた。また、発現した発熱について、治験薬との関連なし（副反応でない）と判断した際の基準及びその妥当性についても説明するよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

副反応とされた発熱の発現率は、37.5以上の全発熱が27.3%（56/205例）、中等度以上（38.1以上）が17.6%（36/205例）、高度（39.1以上）5.9%（12/205例）であった。37.5以上の全発熱症例56例を程度別に区分すると、軽度20例（9.8%）、中等度24例（11.7%）、高度12例（5.9%）であり、全発熱症例の約20%が高度の発熱であった。

発現した発熱と治験薬との関連性については、治験責任（分担）医師が臨床経験により判断することとした。発熱や発疹などの副反応については接種後日数を限定して注視する、たとえばウイルス増殖期を念頭において関連性を判断する等の手法も考えられたが、治験薬との関連性を公正に判断するためには、被験者の総合的な臨床症状を以って治験責任（分担）医師が臨床経験により判断することが妥当と考えた。また、小児科医の間では、それ

ぞれの単味ワクチンとしての副反応については十二分に周知されていることから、これらの使用経験も関連性の判断材料の一つとされたと考えられる。

その結果、有害事象としての発熱の発現率は 64.4% (132/205 例) で、そのうち関連性が否定されず副反応とされた発熱の発現率が 27.3% (56/205 例) であった。

4) 重篤な有害事象について

重篤な有害事象が 5 例に認められている (症例番号 92、117、131、204、205) ことから、機構は経過の詳細等を説明するよう求めたところ、以下のような説明がなされた。

症例 1 (症例番号 92) 52 ヶ月の男児「けいれん発作 (局所性脳炎の疑い) 急性脳症」発現例: 治験責任 (分担) 医師は、本被験者の症状及び検査からは、炎症を示す所見に乏しく、脳炎とは言い難く、痙攣、脳波の slow wave focus、頭部 MRI 所見等から局所性の脳症と考えられ、経過などから総合的に判断すると、本剤との関連はないと考える、とした。また追跡調査において、治験終了後に再び痙攣が出現し、入院加療を要したが 10 日後には痙攣は消失し退院した。治験ワクチンとの関連性について関連なしとされた。

症例 2 (症例番号 117) 14 ヶ月の女児「発熱 (2 回)、咳、嘔吐、下痢、中耳炎」発現例: 治験責任 (分担) 医師は、治験ワクチンを接種した日の夜から発熱、嘔吐、下痢及び咳が出現していること、治験ワクチン接種から症状発現までの時間、その症状及び周囲のウイルス性疾患の流行状況から考えて、治験ワクチンとの因果関係はないと判断した。接種後 6 日目から出現した発熱については中耳炎と診断され、治療により軽快しており、治験ワクチンとの因果関係は否定できないが、その関与はほとんどないと考える。中耳炎に関しては、呼吸器疾患に起因していると考えられ、治験ワクチンとの因果関係はないと判断された。

症例 3 (症例番号 131) 18 ヶ月の男児「胃腸炎」発現例: 治験責任 (分担) 医師の所見は、接種後 12 日目に発熱、嘔吐、下痢などの胃腸炎と思われる消化器症状が出現しているが、白血球数 23,700/ μ L、CRP 7.7mg/dL と炎症反応が高く、この時期、感染性胃腸炎が流行していたこと及び全体の症状より、流行中の感染性胃腸炎と考えられる、であった。また、治験ワクチン投与と症状発現時期に約 2 週間のタイムラグがあることから、治験ワクチンとの因果関係はないと判断された。

症例 4 (症例番号 204) 12 ヶ月の女児「単純疱疹性歯肉口内炎」発現例: 治験責任 (分担) 医師は、歯肉口内炎は臨床的に単純ヘルペス 型初感染によるものであり、治験薬による副作用とは考えられない、とした。

症例 5 (症例番号 205) 24 ヶ月の男児「喘息、嘔吐下痢症」発現例: 治験責任 (分担) 医師の所見は、喘息については、今回の入院は既往歴の喘息によるもので、感冒の経過中に喘息が悪化したと考えられ、治験ワクチンとの因果関係はないと思われる、であった。嘔吐下痢症については、嘔吐下痢症が流行しており、前室に嘔吐下痢症の患者が入院していたため、院内感染の可能性も考えられ、治験ワクチンとの因果関係はないと思われる、とされた。

本剤との関連性や有害事象の重要性を鑑み、5 症例のうち症例番号 92 (けいれん発作) 及び症例番号 117 (発熱) の事象について症例検討会 (治験薬安全性検討会) が実施された。検討会において、症例番号 92 (けいれん発作) は治験薬との因果関係が否定されるとした治験責任医師の判断は妥当であり、副作用ではないと判断されたが、症例番号 117 (発熱) は呼吸器系疾患に加え、本剤による発熱が重複した可能性も否定できないと判断されている。

機構は、「関連があるかもしれない」とされた発熱は、既知の副反応であり既に添付文書にも記載されていることから、特段の対応は必要ないと考えるものの、この点については専門協議を踏まえ判断することとしたい。

5) 無菌性髄膜炎の症状の検出について

機構は、過去に MMR ワクチンにおいて無菌性髄膜炎が高頻度に出現したことについて、有効成分中のおたふくかぜウイルス（占部株）に由来するものとされている（予防接種の手引き（第9版）近代出版 178-187, 2003、小児保健研究 52: 425-428, 1993）が、本剤に含まれる弱毒生麻疹ウイルス、弱毒生風疹ウイルスとの相互作用、あるいは本剤に含まれるワクチンウイルス間の相互作用が原因であった可能性を否定する根拠は示されていないことから、臨床試験において髄膜炎症状及びその他の神経症状・所見を重点項目として設定する必要がなかったか、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

髄膜炎症状及びその他の神経症状・所見に対する麻疹ワクチンと風疹ワクチンとの相互作用の問題については、

海外では本剤とは異なるウイルス株ではあるが、MMR ワクチンが長期にわたって使用されており、MMR ワクチンにおいてこのような麻疹ワクチンと風疹ワクチンとの相互作用の問題は示唆されていない。

本剤での髄膜炎症状の発現の可能性は低く、本治験において髄膜炎症状及び神経症状がみられる可能性は少ないと考えられる。

髄膜炎症状や神経症状の発現がみられた場合には、保護者は容易に異常に気づき、小児科医も適切な診断・処置を行なうと考えられる。

以上より、本治験において髄膜炎症状及びそのほかの神経症状・所見の発現の可能性は非常に低く、もし発現した場合には重点項目としなくとも検出されることから、重点項目として特に設定する必要はないと考えた。

なお、無菌性髄膜炎はおたふくかぜウイルス感染症に特徴的な合併症であり、おたふくかぜの罹患時には、無菌性髄膜炎は1～3%の頻度で発症するといわれている。弱毒したおたふくかぜワクチンにおいても無菌性髄膜炎の副反応がみられ、過去に承認を取得した統一株 MMR ワクチン（おたふくかぜワクチンとして占部株を含有）において接種後に無菌性髄膜炎を発症した患者の髄液から有効成分中のおたふくかぜワクチンウイルスが同定されており（Vaccine 8: 553-557, 1990、臨床とウイルス 23: 341-352, 1995）、おたふくかぜワクチンウイルスが起因したと考えられている。

機構は、過去の MMR ワクチン接種時に見られた無菌性髄膜炎の多発がおたふくかぜワクチンウイルスによるものであるという推測は最も蓋然性が高いと考えるものの、それ以外の可能性を否定する検証はなされていないことから、本剤の臨床試験においても容易に無菌性髄膜炎の症状を検出できるようにすべきと考える。機構は、本剤の臨床試験で用いられた有害事象の検出方法（健康観察日誌など）を確認したところ、髄膜炎症状及びその他の神経症状・所見は重点項目とされてはいないものの、無菌性髄膜炎の症状を検出するものであったと判断し、申請者の説明を了承した。

(5) 接種要注者における副作用の発現について

1) アレルギー性疾患患者

本剤成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者は、治験実施計画書において、<治験参加の判断を行うに際し、注意を要する者>とされており、既承認の麻しんワクチン及び風しんワクチンでは、ワクチン成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者は「接種要注意者」とされている。申請者は、本治験の安全性評価対象集団について、本剤接種30日後までに発現した副反応の発現率を、アレルギー性疾患の有無別に集計した。その結果、

アレルギー性疾患「無」の181例における副反応発現率は42.0% (76/181例)であり、発現件数は142件であった。最も多く発現した副反応は、発熱27.1%であり、次いで発疹12.7%、鼻汁8.8%、注射部位発赤7.2%、咳嗽7.2%が比較的多く発現した。その他の副反応はいずれも5%以下であった。

アレルギー性疾患「有」の被験者は24例で、アトピー性皮膚炎及び喘息が多数であった。アレルギー性疾患「有」の被験者集団における副反応発現率は37.5% (9/24例)であり、発現件数は20件であった。最も多く発現した副反応は、発熱29.2%であり、次いで咳嗽12.5%、鼻汁12.5%、注射部位発赤8.3%、発疹8.3%が比較的多く発現し、その他の副反応はいずれも5%以下であった。

以上、アレルギー性疾患の有無によって、比較的発現率が高い副反応に大きな相違は認められなかったと説明している。

機構は、アレルギー性疾患の有無によって有害事象・副反応発現率に差が無いか、既承認の麻しん及び風しん単味ワクチン並びにMMRワクチンと比較し考察するよう求めたが、既承認の麻しん及び風しん単味ワクチン並びにMMRワクチンの臨床試験において、アレルギー性の基礎疾患の有無に層別しての有効性及び安全性の検討は実施されていなかった。

なお、申請者は、本治験における被験者数は少ないために十分な考察はできないものの、本剤はアレルギーを生じる可能性のあるゼラチン等を含含有しておらず、アレルギー性の基礎疾患を有する児において安全性が低下する可能性は低いとしている。

2) 免疫抑制剤使用患者

機構は、併用禁止薬の免疫抑制剤を使用した症例が含まれていることについて、申請者に経緯を尋ねた。

申請者は以下のように回答した。

免疫抑制剤を使用した症例は5例で、その内訳は、喘息4例、上気道炎1例であり、用量はプレドニゾロン換算で1.875~50mg、1~5日間の投与であった。使用されたこれら5例については症例検討会において、安全性及び有効性のFASには含め、PPSからは除外することとした。なお、上記5例のステロイド剤の使用量は、米国のワクチン接種諮問委員会 (ACIP) 及び米国家庭医学会 (AAFP) が公表しているワクチン接種に対するガイドライン (MMWR Vol.51 RR-2) で、生ワクチンの安全性及び有効性に影響を及ぼさないとされている量であると考えられる。

機構は、免疫抑制剤の使用の有無によって、副反応の発現率に差がなかったか説明を求めた。

申請者は、免疫抑制剤投与と副反応の発現とに関連性が否定できない症例は5例中1例

であり、免疫抑制剤の使用により本剤の安全性が低下する可能性は低いが、症例数が少ないため評価は困難であると回答した。(なお、有効性に関して、差は認められていない。)

機構は、接種要注意者に関して、アレルギー性疾患「有」の被験者ではアレルギー性疾患「有」と比し、比較的発現率が高い副反応に大きな相違は認められなかったこと、添付文書(案)の接種上の注意の項には、「被接種者が次のいずれか(注：接種要注意者の基準を指す)に該当すると認められる場合は、接種時の健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること」と記載されていることから、現時点で新たに特別の注意喚起を記載する必要はないと考える。

(6) 麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチンとの比較

1) 有効性に関する比較

申請者は、本剤と既存の麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン(微研株)の臨床試験成績を比較し、有効性の違いについて以下のようなデータを示している。

麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチンとの有効性の比較

ワクチン	本剤		麻しん	風しん	MMR ワクチン	
	麻しん	風しん			麻しん	風しん
ウイルス	麻しん	風しん	麻しん	風しん	麻しん	風しん
例数	197	204	164	141	1,246	1,246
抗体陽転率(%)	89.8 ¹⁾	98.0 ²⁾	99.4 ¹⁾	95.0 ²⁾	95.7 ¹⁾	98.1 ²⁾
平均抗体価 ³⁾ (±標準偏差)	4.5 (±1.1)	5.0 (±1.5)	5.1	5.6	5.1 (±1.1)	6.8 (±1.4)

¹⁾麻しん抗体陽転：HI抗体価(Log₂)3以上、²⁾風しん抗体陽転：HI抗体価(Log₂)3以上、³⁾Log₂

また、MMR ワクチン(微研株)の市販後調査における抗体陽転率は、麻しんが 97.8% (353/361 例)、風しんが 100% (372/372 例)であることが示された。

機構は、本試験における HI 法による麻しん抗体陽転率を申請者が実施した既存の麻しん単味ワクチン及び MMR ワクチンの臨床試験結果(麻しん単味ワクチン：99.4%、MMR ワクチン：95.7%)と比較した場合、本剤の抗体陽転率が 89.9%と低かった点について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

今回の試験で得られた麻しんワクチン接種後の HI 抗体価(log₂)の平均値は 4.5 であり、MMR ワクチンの臨床試験時の平均値 5.1 よりも 1.5 倍低く、抗体陽転率も約 6~9%低かった。しかし、中和抗体価(log₂)の平均値は 6.1 で、抗体陽転率は 100%であり、良好な結果が得られている。今回の試験において HI 抗体価が低かった理由としては、既に資料中で、測定資材等の若干の変動により見かけ上数値に違いが認められたことを説明しているが、それに加え、今回の臨床試験の被験者の年齢層と麻しん単味ワクチン及び MMR ワクチンの臨床試験時の被験者の年齢層が若干異なる(本剤：(1~2 歳)94.6%、麻しん単味ワクチン：(0~2 歳)77.7%、MMR ワクチン：(0~2 歳)91.0%)ことにより差が生じた可能性も考えられた。

機構は、測定に用いた対照血清などが異なるため見かけ上数値に違いが生じた可能性は否定しないが、本剤の麻しん抗体価の上昇そのものが低い可能性がないか考察するよう求めた。

申請者は、麻しん単味ワクチン（田辺株）及び麻しんワクチン（AIK-C 株）接種後の抗体価を調査した成績を示し、本剤の麻しん抗体価の上昇の程度が既存の麻しん単味ワクチン及び MMR ワクチンよりも低い可能性はないと考えると回答した。

機構は、この回答は本剤そのものの有効性を説明したものではないが、本試験において HI 抗体価 (\log_2) が 3 未満 (8 倍未満) で陰性と判定された 20 例全例で、中和抗体価 (\log_2) は 2 以上 (4 倍以上) で陽性であった (HI 法と中和法による麻しん抗体価の相関についての項参照) ことから、HI 法で既存のワクチンより陽転率が低い数値を示してはいるものの、臨床上の有効性は担保できるものと考ええる。なお、この点については、専門協議を踏まえて検討することとしたい。

2) 安全性 (副反応) に関する比較

申請者は、本剤と既存の麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン (微研株) の臨床試験成績を比較し、副反応の違いについて以下のような説明をしている。

麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチンとの安全性 (副反応) の比較

ワクチン	本剤	麻しん	風しん	MMR
例数	205	206	141	1,152
発熱 (37.5 以上) 発現率 (%)	27.3	31.6	0.0	31.8
発熱 (39.0 以上) 発現率 (%)	5.9	7.8	0.0	9.5
発疹発現率 (%)	12.2	9.7	0.0	9.2

主な副反応である発熱 (37.5 以上)、発熱 (高度: 39.0 以上) 及び発疹について、各副反応の発現率は、本剤、麻しん単味ワクチン、MMR ワクチンの順に、発熱は 27.3%、31.6%、31.8%、発熱 (高度) は 5.9%、7.8%、9.5%、発疹は 12.2%、9.7%、9.2% であり、各ワクチン間で発現率に大きな差は認められなかった。また、MMR ワクチン (微研株) の市販後調査における副反応の発現率は、発熱が 27.9% (1,505/5,402 例)、発疹が 11.8% (640/5,402 例) であった。風しんワクチンの過去の臨床試験の成績では、解析対象症例 141 例においてすべての副反応の発現率は 0% であった。以上より、本剤接種後の発熱及び発疹の副反応の多くは麻しんワクチンに起因するものと考えられる。なお、麻しん単味ワクチンの添付文書において、発熱は接種後 7~12 日を中心として発現する副反応として記載されているが、本剤においても接種後 7~9 日後に最も多く発現している。

また、局所症状については、麻しん単味ワクチンの添付文書において「まれに: 0.1% 未満」と記載されており、風しん単味ワクチンでは「5% 以上又は頻度不明」とされているが、本剤の接種部位における発赤の発現率は 7.3% であった。これについて、申請者は、本治療では保護者が記録する接種後健康記録表 (健康観察日誌) に接種部位の反応を記載する欄を設定したが、過去の臨床試験では接種後健康記録表に接種部位の反応を記載する欄が設定されていなかったため、局所症状が実際より低い発現率になった可能性が考えられると

している。

機構は、上記の説明を概ね了承する。しかし、局所症状については観察者の関心に差があった可能性はあるものの、本剤で多く認められていることから、市販後において十分調査する必要があると考える。

(7) 市販後調査計画について

申請者は、市販後調査計画の中で以下の内容を示している。

- ・ 目標症例数は 1,000 例とする。
- ・ 納入先、納入累積数等部署ごとに把握可能な体制をとる。
- ・ 問題が生じた場合の対応策を設け医療現場に迅速な対応を行う。
- ・ 副反応について十分な調査体制をとる。

機構は、通常の医薬品の場合、臨床試験及び市販後調査で（特段の理由がある場合を除き）数千例規模で安全性の確認が行なわれているにもかかわらず、本剤においては 1,000 例しか収集されないこととされていたことから、申請者に調査例数を追加する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

平成 8 年度から 14 年度までの予防接種後健康状況調査集計報告書中のデータを集計し、本剤の発熱、発疹及び局所反応の発現率を麻しん及び風しん各単味ワクチンの調査成績と比較した結果、単味ワクチンでの副反応発現率が混合することにより高くなる傾向は認められなかった。また、MMR ワクチンの臨床試験及び使用成績調査においても同様の傾向は認められず、本剤の安全性プロファイルは、麻しん及び風しん各単味ワクチンの使用経験と副反応発現頻度から、ほぼ把握できていると考える。ただし、本剤において重大な副反応として予想されるものの臨床試験では検出されなかった「熱性けいれん（発現頻度 1.5% 以下）が検出可能となるような例数を使用成績調査で収集する必要があると考えた。MMR ワクチンの臨床試験（発現頻度 0.3%）、使用成績調査（0.11%）、予防接種後健康状況調査（麻しん単味ワクチン：0.27%、風しん単味ワクチン：0.13%、麻しん風しん混合ワクチンとしての推定発現率：約 0.4%）の結果から、本剤接種後の「熱性けいれん」発現率を 0.3%と予測し、本事象を 95%の信頼度で検出できる症例数として 1,000 例を調査することとした。

機構は、現在、「予防接種に関する検討会」で麻しん及び風しんワクチンの2回接種の導入が妥当とされていることから、2回接種時の市販後調査/市販後臨床試験の骨子を示すよう申請者に求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤の 2 回接種時の調査とは、既に麻しん又は風しんウイルスに対する免疫を保有する可能性のある者に本剤を接種した時の有効性及び安全性に係る調査とし、安全性調査は約 200 症例、有効性調査は約 50 症例とする。ただし、本調査は、その実施時期として、麻しんワクチン及び風しんワクチンの 2 回接種導入の実施、並びに本剤が定期接種ワクチンとして使用できるようになった後でなければ、症例の収集が極めて困難であると考えている。

機構は、調査項目、必要症例数、市販後に有効性を確認することの必要性、定期接種に組み入れられるまでの調査方法、2 回目接種時の調査の妥当性等については、専門協議を踏まえ判断することとしたい。

また、機構は、何らかの問題が報告された際にその時点で何名の対象者に接種が行われたのかを正確に把握しうる調査ができないか検討するように求めた。

申請者は、納入した施設ごとに納入本数、ロット番号等を把握することが可能であり、何らかの問題が報告された際には、その時点における全施設への累積納入数から接種者数を推定できると考えていると回答した。

さらに、機構は、調査の過程で問題が発見された場合に、どのようにその情報を臨床現場に伝える予定であるのか、経時的な情報伝達の方法・手順を具体的に提示するように求めた。

申請者は、「調査体制・情報収集評価伝達フロー」に従い、常に収集した個々の情報の評価を行ないながら問題点がないか検討し、調査の過程で問題が発見された場合、症例評価等を実施後、Fax等により迅速に情報を現場に伝達すると回答した。また、これまで販売提携先との委受託契約により、()副反応が発生した場合は担当MR等による迅速な対応により調査票等での適正使用情報を収集し、適切に処理していること、()収集した適正使用調査から添付文書の改訂を要する事例が発生した場合は、納入先に対して適正使用情報伝達を実施していることから、適正使用情報の収集及び伝達体制は確立していると考えたと説明した。

機構は、提示された回答が、適切な対応が可能な調査体制であるか専門協議を踏まえて判断することとしたい。

・医薬品機構による資料適合性調査結果及び機構の判断

1) 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合があったが、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する機構の判断

GCP 実地調査を実施した結果、特に重大な違反等認められず、適合とされ、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

・総合評価

機構では、提出された資料について以上のような検討を行った結果、麻しんについては中和法で抗体価 (\log_2) 2 以上 (4 倍以上)、風しんについてはHI法で抗体価 (\log_2) 3 以上 (8 倍以上) を陽転としたとき、麻しん 100.0%、風しん 98.0% の抗体陽性率を示したことから有効性は示されていると考える。安全性については、副作用は既存の麻しん及び風しん各単味ワクチンと同程度であったことから、専門協議において特に問題がない限り、本剤を承認して差し支えないと判断する。ただし、市販後調査計画については、専門協議での議論を踏まえ、更に検討する必要があると考える。

審査報告(2)

平成 17 年 5 月 12 日

1. 申請品目

[販売名] ミールビック
[一般名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申請者] 財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 平成 15 年 5 月 20 日(製造承認申請)

2. 審査の概略

専門協議における検討を踏まえ、以下の点が確認され、必要な対応が行われた。

1) 品質に関する資料

(1) 種ウイルスの管理方法について

麻しん及び風しんの種ウイルスについて、麻しん及び風しん各単味ワクチンの生物学的製剤基準では「本剤に含まれるウイルスは、その株が適当と求められた後、定められた培養条件の下で継代を行い、かつ、その継代数が 5 代を超えてはならない」とされていることから、機構は、麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに本剤の製造に用いられた種ウイルスについて「適当と認められたウイルス株」(=マスターシード)からの継代歴を図示し説明するよう求めたところ、今まで用いられた麻しんの種ウイルスの継代数は■~■代で、風しんの種ウイルスの継代数は■代である旨の説明がなされた。しかしながら、承認申請書では「種ウイルスはマスターシードから■継代以内のものを使用する」こととされており、これは生物学的製剤基準を満たさない(機構注:製造に際して1代継代されるため)ことから、承認申請書の記載を改めるよう求めたところ、種ウイルスとして4継代以内のものを使用すると改められた。

なお、麻しん及び風しん種ウイルスともに、その在庫量が数年間分のワクチン製剤生産量を製造するために必要と考えられる量まで減少した場合に更新することとされているが、両種ウイルスの在庫量はそれぞれワクチン製剤約■本分及び■本分に相当しており、現時点では種ウイルスの更新は想定されていない。種ウイルスを更新する必要が生じた場合には、所定の方法により種ウイルスを調製し、-60以下で保存することとされている。また、両種ウイルスの製造工程には各原液の製造方法に準じた規格試験が設定されている。

機構は、保存された種ウイルスを今後長期に亘り使用することが想定されるため、種ウイルス保存中の安定性を保証し得る管理方法を説明するよう求めたところ、保存期間中は種ウイルスの再小分け時に■試験及び■試験を管理項目として実施する旨の回答がなされ、これを了承した。

(2) 力価試験(ウイルス含量試験)について

麻しんウイルス含量試験の試験方法を、プラーク法のみに変更することについて、申請

者から、19■■年以降に製造された乾燥弱毒生麻しんワクチンの小分製品■■ロット（各ロット■■バイアル）計■■バイアルについて行われたプラーク法と CPE 法による力価試験の結果が示され、両試験による測定結果に相関性が認められた（相関係数：0.716、危険率 0.1%）こと、また、CPE 法に比べプラーク法の試験精度が優ることが説明されたことから、機構は本剤の麻しんウイルス含量試験をプラーク法のみで行うことについて、試験結果の信頼性及び品質の恒常性担保の観点から問題となる点は認められないと判断した。

ウイルス含量試験及び力価試験における試験成立条件の指標として使用する自家参照品の管理方法については、以下の説明がなされた。

- ・ 調製方法：麻しん及び風しん単味ワクチンの小分製品の一部を分取して自家参照品とし、- 60 以下で保存する。
- ・ 規格：麻しん、風しん共に小分製品の規格値を満たす。自家参照品として使用する際には、ウイルス含量試験法に従い■■回以上測定した測定値から平均値 $\pm 2SD$ を算出し、試験成立条件の為の基準値を制定する。
- ・ 有効期間：有効期間は設定していないが、年度毎に得られたウイルス含量値を集計し、問題となる変化のないことを視察的に確認する。
- ・ 更新方法：自家参照品の在庫が■■本程度になる前に新たな自家参照品を調製し、試験成立条件の為の基準値を制定するとともに、使用中の自家参照品と同時に感染価を測定して両者のウイルス含量比を確認する。

機構は、以上について特に問題はないと判断した。

（３）ウイルス含量について

本剤の小分製品の力価規格は、麻しん及び風しん単味ワクチンの生物学的製剤基準を準用した本剤の生物学的製剤基準（案）に準じた下限値（麻しん：5,000PFU/0.5mL 以上、風しん：1,000 PFU/0.5mL 以上）しか設定されていないが、非臨床試験、臨床試験及び安定性試験に用いられた小分製品の力価は、当該力価規格（下限値）よりもはるかに高いことから、臨床試験で認められた有効性・安全性を市販製剤においても担保するという観点で、力価の上限値、下限値を承認申請書上で規定するよう申請者に求めた。

申請者は、小分製品は最終バルクを充填、凍結乾燥したもので、最終バルクのウイルス含量については、麻しんワクチン原液は■■ $\times 10^{\square}$ ~ ■■ $\times 10^{\square}$ PFU/mL、風しんワクチン原液は■■ $\times 10^{\square}$ ~ ■■ $\times 10^{\square}$ PFU/mLとSOP上で規定していることから、小分製品の上限値、下限値を設定する必要はないと回答した。

しかしながら、承認申請書上の最終バルクの規格は麻しんワクチン原液で■■ $\times 10^{\square}$ PFU/mL以上、風しんワクチン原液で■■ $\times 10^{\square}$ PFU/mL以上とされていたため、これを改めるよう求めたところ、承認書の記載が適切に改められたことから、機構は、以上について了承した。

（４）不純物について

不純物として、最終バルク中の子牛血清の残存量についての説明しかなされていなかったことから、その他の工程由来不純物や目的物質由来不純物について説明するよう求めたところ、血清由来物質及び細胞由来物質について以下の説明がなされた。

- ・ 血清由来物質

個体別ウイルス培養工程で添加された子牛血清は、麻しんワクチン原液、風しんワクチン原液共に個体別ウイルス培養工程の培養液の交換時に血清除去の目的で、洗浄するため、約[]に希釈されると考えられる。

また、本剤の異種血清蛋白質含量試験の結果、最終バルク中の濃度は、[] ~ [] $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、生物学的製剤基準「乾燥弱毒生麻しんワクチン」及び「乾燥弱毒生風しんワクチン」2.1.3 培養液「1 用量当たり 50ng 未満」に適合することを確認している

- ・ 細胞由来物質

麻しんウイルスの培養にはニワトリ胚培養細胞が使用される。細胞由来物質は精製ウイルス浮遊液調製工程において、約[] $\times\text{g}$ で遠心して細胞を沈殿させ、その遠心上清を更に孔径[] μm のフィルターでろ過し、細胞破片等を除去している。なお、麻しんワクチン原液の卵アルブミン量は検出限界（[] ng/mL ）以下であった。

風しんウイルスの培養にはウズラ胚培養細胞が使用される。細胞由来物質は精製ウイルス浮遊液調製工程において、孔径[] μm のフィルターでろ過し、細胞破片等を除去し、更に孔径[] μm のフィルターでろ過している。なお、風しんワクチン原液の卵アルブミン量は検出限界（[] ng/mL ）以下であった。

機構は、以上について特に問題はないと判断した。なお、最終バルクから分注、凍結乾燥を経て小分製品を製造する過程で麻しん及び風しん力価が低下すること、また、小分製品の保存時に経時的に麻しん及び風しん力価が低下することから判るように、本剤中には、感染力を失ったウイルスが存在すると考えられるが、臨床試験において、本剤の有効性及び安全性に影響を及ぼすことは示唆されておらず、特段の規格を設定しなくとも有効性及び安全性を担保する上で問題ないと判断した。

（５）原液の安定性について

麻しん及び風しんワクチン原液の長期保存試験結果 [- 60 以下、13 ヶ月] を踏まえ、各原液の使用期限を規定する必要性について申請者の見解を求めた。

これに対し、申請者は、当該長期保存試験について 18 ヶ月以降 30 ヶ月迄の結果を示し、麻しん及び風しんワクチン原液は - 60 以下の保存条件において 30 ヶ月間安定であること、また、両ワクチン原液ともに国家検定の際に最終バルク製造時の希釈倍率が規定され、最終バルク製造毎にウイルス含量試験を実施し、規格への適合を確認することから、保存期間中の原液の安定性は実生産において担保されると回答した。

機構は、麻しんワクチン原液の長期保存試験において、試験開始時に約[] $\log\text{PFU}/\text{mL}$ であったウイルス含量測定値が、保存期間[] ヶ月まで経時的に低下した後、保存期間[] ヶ月には室内再現精度（変動係数：[] ~ [] %）を [] 約[] $\log\text{PFU}/\text{mL}$ 上昇し、その後ほぼ一定の値を示している原因を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

麻しんワクチン原液の長期保存試験において、ウイルス含量試験に用いられた試薬及び細胞について調査したが、測定値に影響を及ぼす事象は認められなかった。また、麻しんウイルス自家参照品のウイルス含量測定値（19[]年 ~ 20[]年）から年度毎の測定値のばらつきを求めたところ、 $\pm 3\text{SD}$ は [] ~ [] $\log\text{PFU}/\text{mL}$ であり、[] $\log\text{PFU}/\text{mL}$ と

いう変動幅は何らかの試験誤差として起こりうる範囲であると考えられると回答した。

機構は、長期保存試験に用いたロットの異なる 3 検体全てについて同様の推移を示していること、2 バイアルを混合した試料を 2 系列で測定した値から算出している自家参照品のウイルス含量測定値のばらつきに比べ、3 検体をそれぞれ 2 系列で測定した値から算出している長期保存試験のウイルス含量測定値のばらつきは小さくなると考えられることから、長期保存試験における約■■■■logPFU/mL というウイルス含量の上昇を試験誤差とする申請者の説明は、明らかに科学的妥当性に欠けるものであり、当該長期保存試験結果から麻しんワクチン原液の安定性を保証することはできないと判断した。また、麻しんウイルス含量測定値の信頼性に疑問が呈された状況では、最終バルクについてのウイルス含量試験の結果を以て、原液の安定性を担保することも困難であると判断し、ワクチン原液の安定性を担保し得る当該試験結果以外の情報を示した上で、ワクチン原液の有効期間あるいはリテスト期間を設定するよう申請者に求めた。

これに対し、申請者は、既承認の麻しんワクチン及び風しんワクチンの最終バルク製造実績から、麻しんワクチン原液については■■年■■ヵ月間、風しんワクチン原液については■■年■■ヵ月間安定であると説明した。また、この結果を踏まえ、リテスト期間を麻しんワクチン原液は■■年■■ヵ月、風しんワクチン原液は■■年■■ヵ月と設定し、リテスト期間を超えて使用する際には、原液の規格試験に適合することを確認すると回答した。

機構は、長期保存試験においてウイルス含量測定値の信頼性に疑問を呈す結果が得られた原因は依然として不明であるが、麻しん単味ワクチンの最終バルク製造実績は、麻しんワクチン原液の安定性を否定し得るものではないことを踏まえ、麻しんワクチン原液のリテスト期間を暫定的に長期保存試験が行われた■■ヵ月と設定した上で、今後、実生産する原液について経時的にウイルス含量試験を実施し、保存時の安定性を担保する必要があると判断した。また、風しんワクチン原液については、長期保存試験において安定性が確認された■■ヵ月をリテスト期間と設定することが妥当と判断した。

2) 臨床に関する資料

(1) 有効性について

本剤の臨床試験における麻しんHI抗体陽転率（抗体価 8 倍 = (\log_2) が 3 以上を陽性）は 89.8% であり、既存の単味ワクチン（99.4%）及びMMRワクチン（95.7%）に比べ低かったものの、HI抗体価が陰性の 20 例全例で中和抗体価は陽性（抗体価 4 倍 = (\log_2) が 2 以上を陽性）であったことから、临床上の有効性は担保できると考えることについて、専門委員からHI抗体価が 89.8%では、麻しんを予防するには低すぎるとの指摘があった。また、中和抗体陽転率は 100%であったが、中和抗体価が 4 倍では、完全に中和できない株も存在するとの報告がある（小児感染免疫 15: 79-82, 2003）との指摘がなされたことから、機構は申請者に対し中和抗体価が 8 倍以上を陽性としたときの抗体陽転率を示すよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

本剤接種前の麻しん中和抗体価が 8 倍未満の症例は FAS 評価症例 204 例中 196 例で、接種後抗体陽転を 8 倍以上とした場合、抗体陽転率は 98.0%（192/196 例）、95%信頼区間は 94.9~99.4%であった。接種後 HI 抗体価陰性（8 倍未満）20 例における HI 抗体価と中和抗体価を比較したところ、接種後中和抗体価が 8 倍未満であった症例 4 例は HI 抗体

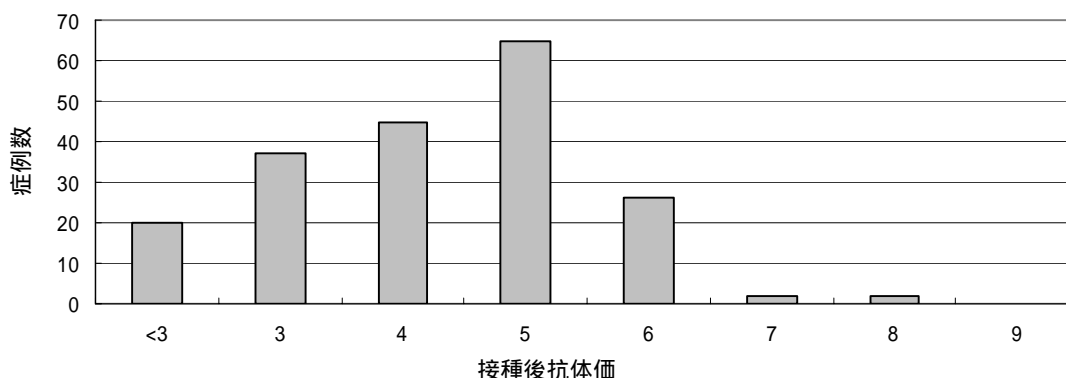
価も 8 倍未満であったが、残り 16 例の中和抗体価はいずれも 8 倍以上であり、測定方法によって抗体価に乖離が認められた。背景因子別の抗体陽転率については、性別、月齢、基礎疾患・合併症の有無、アレルギー性疾患合併の有無、免疫抑制剤使用の有無について比較したが、背景因子による抗体陽転率への影響は特に認められなかった。

機構は、麻しん HI 抗体価陽転率は 89.8%と低いものの、中和抗体価 8 倍以上の陽転率が 98.0%であったことより、本剤の有効性は担保されるものと判断した。

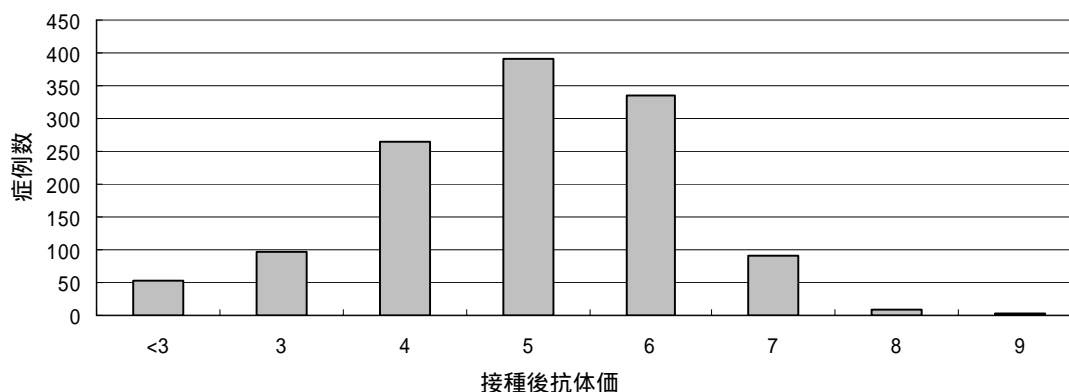
また、専門委員の指摘を踏まえ、本剤、麻しん単味ワクチン及び MMR ワクチンの臨床試験及び市販後調査時の麻しん HI 抗体価の分布を示すよう求めたところ、申請者から以下のようなデータが示された。

麻しん単味ワクチン臨床試験時のHI抗体価分布については個別データはないが、文献（Biken Journal 14,253-258,1971）では、164 例の麻しんHI抗体価の幾何平均値 (\log_2) は 5.1 で一峰性の分布を示した。MMRワクチン再審査の臨床試験時における 1,246 例の麻しんHI抗体価 (\log_2) は 5 をピークとした一峰性の分布を、MMRワクチン再審査の市販後調査時における 361 例の麻しんHI抗体価 (\log_2) は 5~6 をピークとした一峰性の分布を示した（下図参照）。

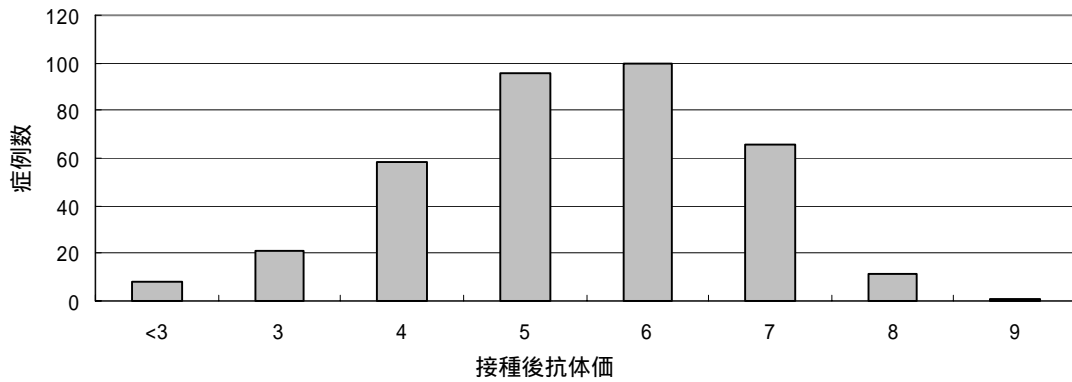
麻しんHI抗体価分布(本剤の臨床試験時)



麻しんHI抗体価分布(MMRワクチンの臨床試験時)



麻疹HI抗体価分布 (MMRワクチン再審査の市販後調査)



麻疹HI抗体価分布 (麻疹単味ワクチン臨床試験時*)

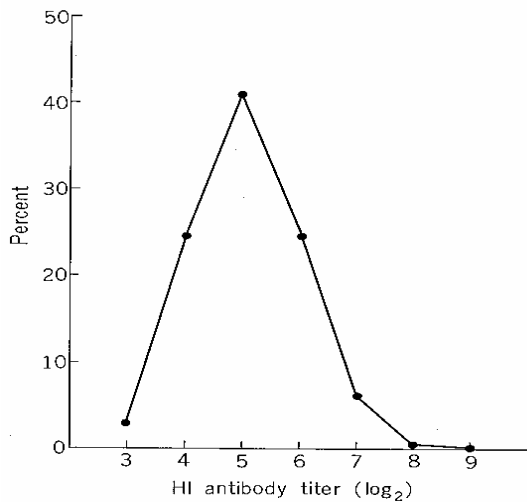


FIGURE 4. Distribution of HI antibody titers of children one month after immunization with CAM-70 measles virus vaccine.

* 個別の抗体価が不明な為、文献 (*Biken Journal Vol. 14, 253-258, 1971*) を引用した。分布図は、麻疹単味ワクチン臨床試験 206 症例の内、血清学的評価が可能であった麻疹ワクチン接種前後のペア血清採取 164 症例について作成された。

既存の麻疹単味ワクチン及びMMRワクチンでは抗体価 (\log_2) が 5 をピークとした分布を示し、本試験ではこれが低い方にシフトした可能性も考えられる。しかしながら、本剤の臨床試験は 1 試験しか実施されていないことから、HI抗体陽転率が低かった原因が測定方法等に起因するバラツキによるものか、あるいは麻疹単味ワクチンやMMRワクチンの臨床試験時よりもウイルスの免疫原性そのものが低下していることによるものか判断できない旨、専門委員より指摘があった。これを確認するために市販後に再度、本剤接種後

のHI抗体価の調査をすることとされた（市販後調査の項参照）。

以上、機構は、麻しん HI 抗体価陽転率は 89.8%と低いものの、麻しん発症抑制に必要とされる中和抗体価を 8 倍以上とした場合の抗体陽転率が 98.0%であったことより、本剤の有効性は担保されるものと判断した。しかしながら、HI 抗体陽転率が低かった原因を調査する目的で市販後に再度 HI 抗体陽転率を確認する必要があると考える（市販後調査計画についての項参照）。

（２）副反応について

<接種要注意者に関して>

接種要注意者に関して、アレルギー性疾患「有」の被験者ではアレルギー性疾患「無」と比し、比較的発現率が高い副反応に大きな相違は認められなかったこと、添付文書（案）の接種上の注意の項には、「被接種者が次のいずれか（注：接種要注意者の基準を指す）に該当すると認められる場合は、接種時の健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すること」と記載されていることから、接種要注意者に対して現時点で新たに特別の注意喚起を記載する必要はないと機構は判断し、この判断は専門委員に支持された。

<発疹等の発現時期について>

発疹の発現率は、過敏症としての発疹が 0.1%～5%未満、その他の発疹が 5%以上であることは添付文書に記載されていたが、ウイルス増殖期に発疹の発現率が高かったものの、早期にも認められていることから、専門協議において、その発現時期等について更なる情報提供をする必要がないか議論がなされた。専門委員より、発疹は、早期にもウイルス増殖期にも認められ、その性状・形態が異なることについて、情報提供する必要があること、また、発疹以外についても、ウイルス増殖期のみならず接種直後～早期に発現する副反応について、その発現時期も含め適切に情報提供することが必要であると指摘された。機構は、申請者に対し、接種後の『過敏症状』の定義、判断基準について申請者の見解を示すと共に、ウイルス増殖期と接種後早期の副反応症状が異なる場合には、それらの知見を添付文書上で情報提供するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「本剤による過敏症」としては、ウイルス増殖期より早期の「接種直後から 3 日後までに発現する、発疹、発熱、蕁麻疹、紅班、そう痒等」と定義するのが妥当と考える。本剤の臨床試験において、接種直後から 3 日後までに発熱 5 件及び発疹 7 件がみられたが、発熱は発現日翌日に、発疹は発現後 3 日までに全例において消失した。蕁麻疹、紅斑、そう痒の副反応はみられなかった。以上より、本剤の添付文書には、臨床試験において「接種後から数日中に過敏症と考えられる発疹、発熱があらわれることがあり、これらの症状は 1～3 日で消失した。」と記載するとともに、麻しん及び風しん各単味ワクチンにおける情報も併せて記載した。また、ウイルス増殖期に発現した発疹 15 件は軽度～高度であり、早期に発現した発疹 7 件は中等度までであったが、発現件数が少なく、発疹の性状や程度等に差があるかどうかは不明である。

機構は、以上の回答を了承するものの、今後、市販後に得られた情報等を踏まえ、より詳細な情報を適切に提供していく必要があると考える。

<発熱について>

機構は、本剤の臨床試験において、有害事象としての発熱が 64.4%の発現率であったのに対し、副反応とされた発熱は 27.3%であったことより、治験薬と発熱の因果関係の判定が適切に行われていたか、医師のコメント（否定できると判断した理由）の妥当性を含め説明するように求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の臨床試験の被験者は 1～3 歳の小児が主であり、この年齢の小児は上気道感染症や感染性胃腸炎の罹患が多く見られる。鼻汁、咳、咽頭発赤などが伴う発熱の場合は上気道感染症による発熱が、下痢、嘔吐を伴う場合には感染性胃腸炎による発熱が疑われ、症例報告書の「関連性なしの判定理由」として、これらの感染症が記載される症例が多く認められた。なお、保護者が記載する「健康観察日誌」には、治験薬に関連する可能性が考えられる症状（接種部位の反応、発疹、けいれん）の他に、感染症によってもみられる主な症状（鼻汁、咳、下痢）の有無及び程度を確認する欄を設けて、有害事象の収集に配慮している。以上より、治験責任（分担）医師は、発熱以外の症状や低年齢の小児に生理的な反応を考慮するとともに、種々ワクチン接種の臨床経験より関連性を判断した上で、因果関係を否定できると判断した理由を記載していると考えます。

機構は、症例報告書に記載された関連性について、医師のコメントを含めた発熱の接種後発現状況を確認し、申請者の回答を了承した。

また、「関連があるかもしれない」とされた重篤な有害事象として「発熱」が認められているが、これは既知の副反応であり、既に添付文書にも記載されていることから、特段の対応は必要ないと機構は判断し、この判断は専門委員に支持された。

<局所反応（発赤）について>

本剤の臨床試験における発赤の発現率（7.3%）は、それぞれ麻しん及び風しん単味ワクチンの添付文書に記載されている「まれに：0.1%未満」及び「5%以上又は頻度不明」よりも高く、申請者はこの理由を観察者の関心に差があったためとしている。これについて、専門委員は、例えば、以前の MMR の臨床試験の際にはウイルス増殖時のみに注目して副反応を観察していた経緯があることから、今回、医師及び保護者が投与後から関心をもって観察していたことから高くなったとする申請者の意見は理解できるとの意見が出された。機構は、発赤の発現率について市販後に調査するとともに、こうした情報を適切に添付文書に反映する必要があると判断し、申請者はこれに対し適切に対応した。

<保護者に対する情報提供について>

以上の議論を踏まえ、起こりうる副反応について保護者に対し十分な情報提供をし、保護者のワクチンによる副反応についての理解を深める必要があるとの意見が専門委員より出された。機構は、申請者に対し、保護者を対象とした「起こりうる副反応の症状、時期等が十分理解できるような説明文書」を作成するよう求めた。

申請者は、「説明文書（案）」を提示し、機構は、必要と考えられる情報の記載がなされ、保護者に理解し易い内容となっていることを確認し、申請者の回答を了承した。

(3) 市販後調査計画について

専門協議において、以下の議論がなされ、これを踏まえ、機構は申請者に対し、市販後調査計画を見直すよう求めた。

申請者は、1回目接種時の安全性を確認するために、本剤において重大な副反応として予想されるものの臨床試験では検出されなかった「熱性けいれん」が検出可能となるような例数を使用成績調査で収集する必要があると考え、本剤接種後の「熱性けいれん」の発現率を0.3%と予測し、これを95%の信頼度で検出できる症例数として1,000例を調査することとしていた。しかしながら、専門協議では、0.1%以上の頻度で発現する未知の副反応を95%以上の信頼度で検出するために、3,000例は必要とされ、これを踏まえ、申請者は1回目接種時の調査症例数を約3,000例に改めた。

専門協議では、臨床試験において、麻しんのHI抗体陽転率が89.8%と低い値を示し、当初目的とした基準を満たさなかったことから、市販後に、推定陽転率、満たすべき基準等に基づいて十分な被験者数を設定した上で、有効性を再度確認する必要があるとされた。申請者は、本剤の有効性の再確認については、200例を目標に市販後臨床試験を実施し、麻しんについてはHI抗体陽転率(8倍以上を陽性)及び中和抗体陽転率(8倍以上を陽性)、風しんについてはHI抗体陽転率(8倍以上を陽性)を確認すると回答した。

専門協議では、自然感染によるブースター効果が期待できない現状では、長期間にわたる抗体価の推移を市販後に確認する必要があるとの意見が出された。申請者は、長期にわたる抗体価の推移を確認するため、有効性評価症例のうち協力の同意が得られた症例について、一定期間経過した後、再来院の案内状を送付、あるいは他のワクチン接種等の用件で再来院した際に測定を行うことが考えられるが、十分な症例数の確保は困難と考える。実施可能性を考慮すると、公的機関主導で国民の感染症予防対策の一環として実施され、それに製造販売業者として参画することや、医師主導で行う自主研究に協力することは可能と考えるとの見解を示した。

専門協議では、接種要注意者における副反応の発現状況、及び接種時や早期に認められる局所反応、発疹等の副反応も把握できるような計画が必要であるとされた。これに対し、申請者は、接種要注意者における副反応の発現状況の調査は、3,000例を目標とした使用成績調査の中から該当者を層別解析することで可能であると考えたと回答した。機構は、使用成績調査票や保護者が記載する健康状況観察表(仮称)の項目がこれらを調査するために適切であることを確認した。

専門協議では、2回目接種時についても使用成績調査を実施することが必要との意見が出された。また、風しんについては2回目接種後の長期間にわたる抗体価の推移を確認することが重要との意見も出された。

申請者は、以下のように回答した。

2回目接種を、過去に本剤の他、麻しんワクチンあるいは風しんワクチン接種歴を有する被接種者を含むものとし、安全性調査例数を3,000例と設定した。3,000例の設定根拠は、2回目接種時の副反応は、1回目接種により抗体が獲得されていることより、ウイルスが増殖することによる症状が少ないと考えられているが、アレルギー症状が増

加する懸念も完全に否定できないこと、平成 8～14 年度の麻しん及び風しん各単味ワクチンの予防接種後健康状況調査結果及び本剤の臨床試験において、ウイルス増殖期（接種後 4～15 日）あるいは過敏症として（接種後 3 日以内）の発熱、発疹は、いずれも 1%以上の発現率であったものの、麻しんワクチンの添付文書に記載されている過敏症の発現率は 0.1%未満であり、1 回目の安全性調査症例数が 3,000 例であることから、0.1%以上の頻度で発現する未知の副反応を 95%以上の信頼度で検出するために、調査症例数を 3,000 例とすることとした。なお、風しんワクチンについて 2 回目接種後の長期間にわたる抗体価の推移を確認することの必要性は十分認識しているが、実施困難になることが予想され、これについては公的機関主導で実施されるべきと考える。その際、公的機関で実施されている年齢別の抗体保有状況調査が更に重要になると考える。

機構はこれらの回答を了承した。なお、専門協議では、本剤の市販後調査体制に関する申請者の説明については特段の問題はないとされた。

3. 総合評価

機構は、提出された資料について以上のような評価をおこなった結果、有効性について、主要評価項目である麻しんの中和抗体陽転率（ (\log_2) が 2 以上を陽性）は 100%、風しんの HI 抗体陽転率（ (\log_2) が 3 以上を陽性）は 98.0%であり、麻しんワクチンと風しんワクチンを混合することによる副反応の増加及び増強は認められなかったことから、以下の効能・効果、用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断する。しかしながら、麻しんの HI 抗体陽転率（ (\log_2) が 3 以上を陽性）が低かった（89.8%）ことから、市販後に再度 HI 抗体陽転率を確認する必要があると考える。なお、本剤は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 6 年とすることが適当と判断する。また、本剤は劇薬及び生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果] 麻しん及び風しんの予防

[用法・用量] 本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。

審査報告(1)の訂正

訂正箇所	後	前	備考
p3 .1 3行目	コプリック斑(頬粘膜に形成された白斑)	コプリック斑(頬粘膜に形成された巨細胞)	
p4 18行目 (3段落目)	『乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」』(松浦株)	『乾燥弱毒風しんワクチン「ビケン」』(松浦株)	
p4 20行目 (3段落目)	『乾燥弱毒生風しんワクチン「ビケン」』	『乾燥弱毒風しんワクチン「ビケン」』	
p5 1) 1行目及び 8行目	「 <u>ビケンCAM</u> 」	ビケン「CAM」	
p5(1) 5行目	…に用いる個別培養細胞	…に用いる個別細胞培養液	
p5(1) 7行目	…エリスロマイシン■ $\mu\text{g}/\text{mL}$	…エリスロマイシン■ μ/mL	
p5(1) 下より2 行目	精製ウイルス浮遊液調製工程	精製ウイルス浮遊液工程	
p6(2) 5行目	…に用いる個別培養細胞	…に用いる個別細胞培養液	
p6(2) 11行目	…カナマイシン■ $\mu\text{g}/\text{mL}$	…カナマイシン■ μ/mL	
p6(2) 下より8 行目	精製ウイルス浮遊液調製工程	精製ウイルス浮遊液工程	
p7(4) 2行目	(麻しんワクチンの小分製品)	(麻しんワクチンの小分け製品)	
p7(4) 4,5行目	プ ラ ー ク 法 及 び CPE (Cytopathic Effect/細胞変性効果)法によりウイルス含量を2系列の希釈で測定したとき、各系列のウイルス含量の差が10■以下であること	プ ラ ー ク 法 と CPE (Cytopathic Effect/細胞変性効果)法によるウイルス含量の差が10■以下であること	

p7(4) 5行目及び 10行目	自家参照品	参照品	
p7(4) 9行目	(風しんワクチンの小分製品)	(風しんワクチンの小分け製品)	
p7(5) 1行目	異種血清蛋白質含量試験	異種血清蛋白質含有試験	
p7(6) 2行目	異種血清蛋白質含量試験	異種血清蛋白質含有試験	
p8(2) 5行目	申請者は・・・重量偏差試験を小分製品の規格として設定することを	申請者は・・・質量偏差試験を小分製品の規格として設定することを	回答中では質量偏差試験を設定すると記載されていたが、実際には、生物学的製剤基準の重量偏差試験を設定するため。
p9 17～19 行目	機構は、開発段階ではヒト又は動物由来[]、並びに動物由来の・・・及び[]を使用し・・・、実生産では、[]については・・・	機構は、開発段階ではヒト又は動物由来[]、並びに動物由来の・・・及び[]を使用し・・・、実生産では、[]については・・・	
P10 1) 4,5行目	連続して製造した 6 ロットの 小分製品は	連続して製造した 5 ロットの 小分け製品は	申請当初は 5 ロットであったが、非臨床試験用に調製したロットを加えて 6 ロットとなった。
p13 4行目	・・・6～8 週間後に行われ、・・・	・・・6～8 週間後にな行われ、・・・	
p14 8～10行 と 13～ 16行		「重篤な有害事象は・・・いづれも回復した。」が重複	
p15 18行目	・・・疑義症例は 4 例 (3%) と・・・	・・・疑義症例は 4 例 (4%) と・・・	照会事項に対する回答の記載が間違っていたため

p17 (4) 1) 8行目	…厚生労働省健康局結核感 染症課…	…厚生労働省保健局結核感 染症課…	
p18 表中	発熱（高度）のウイルス増殖 期、副反応%： <u>64.3</u> 鼻汁の早期、有害事象%： <u>15.5</u> 咳嗽の早期、副反応%： <u>22.2</u>	発熱（高度）のウイルス増殖 期、副反応%： <u>64.1</u> 鼻汁の早期、有害事象%： <u>15.6</u> 咳嗽の早期、副反応%： <u>22.0</u>	
p22 下より 2 ~3行目	…アレルギー - 性疾患「有」 の被験者ではアレルギー - 性 疾患「無」と比し…	…アレルギー - 性疾患「有」 の被験者ではアレルギー - 性 疾患「有」と比し…	

なお、この訂正による審査結果の変更はない。