

響を、風しんウイルスは光の影響を受け、経時的に力価が低下したが、遮光保存の長期保存試験においては13~15ヵ月間保存しても全ての試験項目は規格の範囲内であった。また、加速試験の結果、2ロットの麻しんウイルス力価が保存●ヵ月で規格を下回ったが、他の試験項目は規格の範囲内であった。以上より、申請者は、小分製品は二次包装の紙箱中で遮光保存することにより、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最初の3ロットについて、長期保存試験及び加速試験を実施する予定としている。

機構は、製剤の長期安定性試験において、15ヵ月保存した場合、●log CCID₅₀/0.5mL程度の麻しんウイルスの力価の減少が認められたことから、力価の低下が有効性及び安全性に与える影響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。

麻しんウイルスを12ヵ月間保存した場合の力価の低下を●log CCID₅₀/0.5mL、風しんウイルスについては●log CCID₅₀/0.5mLと推定し、治験薬製造時の力価から投与時力価を推定した。その結果、麻しんウイルスで投与時力価が最も低いと推定される場合は第Ⅲ相試験(OCT-002、参考資料)においてHAS非添加製剤を製造●ヵ月後に投与した場合の●log CCID₅₀/0.5mLで、風しんウイルスでは第Ⅱ相試験(OCT-001)において製造●ヵ月後に投与した場合の●log CCID₅₀/0.5mLである。これら投与時力価が低いと推定された製剤を投与した場合に獲得された平均HI抗体価(log₂)は、麻しん5.7、風しん7.9(それぞれ2^{5.7}倍、2^{7.9}倍)であり、投与時の力価がこれらより高いと推定される製剤を投与した場合と比較して、獲得した平均HI抗体価に大きな差はみられていない。

一方、過去に麻しん単味ワクチンの一部変更承認申請を行った際に実施した臨床試験において、治験開始時の力価が●log CCID₅₀/0.5mL、●log CCID₅₀/0.5mL又は●log CCID₅₀/0.5mLである麻しん単味ワクチンを接種した場合に獲得された平均HI抗体価(log₂)は、それぞれ●、●、●であった。実際には、この麻しん単味ワクチンの治験期間は●ヵ月間であったため、治験後半の投与時力価は治験開始時力価に比べて約●~●log CCID₅₀/0.5mL低下していたと推定される。

以上の結果から、麻しんウイルスについては、製造時力価が●log CCID₅₀/0.5mLであれば、確実に抗体陽転すると考えられる。

また、安全性に関しては、第Ⅲ相試験(OCT-003)において同一のロットを製造●ヵ月後に投与した15例と製造●ヵ月後に投与した15例について、主な副反応である発熱及び発疹の発現率を比較した結果、大きな差はみられなかった。

機構はこの回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験

効力を裏付ける試験として、麻しんワクチンと風しんワクチンを混合したことによる影響を確認するために、生物学的製剤基準の乾燥弱毒生麻しんワクチンの弱毒確認試験を準用したサル接種試験が実施され、これと過去に実施した麻しん及び風しん各単味ワクチン原液の成績が比較された。

カニクイザル1匹当たり本剤を計2.25mL（麻しんウイルス47,208CCID₅₀/0.5mL、風しんウイルス5,517 CCID₅₀/0.5mLを含有）接種し、麻しん及び風しん抗体価を測定した結果、接種7日後の平均HI抗体価（log₂）はいずれも3未満（つまり2³=8倍未満）であったが（n=2）、接種21日後の平均HI抗体価（log₂）は麻しんで7.0、風しんで6.3となり、抗体陽転率はいずれも100%であった（n=4）。

過去に実施した各単味ワクチン原液のサル接種試験では、接種21日後の平均HI抗体価（log₂）は麻しんで6.8、風しんで7.2であり、抗体陽転率はいずれも100%で（それぞれn=53）、本剤の成績と差は認められなかった。

副次的薬理試験及び安全性薬理試験は、i）本剤は多くの使用実績を有する麻しん及び風しん単味ワクチンの原液を混合、希釈、小分け分注、凍結乾燥したものであること、ii）生物学的製剤基準医薬品各条に準じて実施したサル、モルモット、ウサギ及びマウスに対する本剤の接種試験において、麻しんワクチンと風しんワクチンを混合したことによる免疫原性の変化、ウイルス毒力の復帰、異常な症状・病変の発現は認められなかったことから、実施されていない。

また、本剤は基本的に他のワクチンと混合接種されることはないことから、薬力学的薬物相互作用試験は実施されていない。

機構は、本剤の風しん抗体価が風しん単味ワクチン原液と比較して低い理由について説明を求めた。

申請者は、過去に実施した風しん単味ワクチン原液をサルに単独接種した時の平均HI抗体価（log₂）は5.6～7.9であり、HI抗体価の最も低いロット（平均HI抗体価（log₂）5.6）あるいは最も高いロット（平均HI抗体価（log₂）7.9）と本剤の平均HI抗体価（log₂）6.3との間に有意差は認められず、本剤を接種して得られた各抗体価及び抗体陽転率は、各ワクチン原液を単独接種したときと同等であると考えられる。また、MMRワクチン（統一株）で実施したサル接種試験成績においても、風しん単味ワクチンとMMRワクチンの風しん平均HI抗体価（log₂）に差は認められていないことから、風しん単味ワクチンと比較した時の本剤の風しん抗体価の減少は、麻しんワクチンと混合したことによる影響ではないと考えたと回答した。

また、ヒトにおいてワクチン接種により感染防御に有効とされているHI抗体価（log₂）は、麻しんワクチン及び風しんワクチンでいずれも3以上（つまり8倍以上）とされており、本剤及び過去に実施した各単味ワクチンにおけるサル接種試験では、いずれの場合も感染防御に必要な抗体は産生されていることから、本剤を構成する麻しんワクチン及び風しんワクチンを混合してサルに接種しても免疫原性において干渉作用を受けることはなく、それぞれを単独で接種したときと同等の免疫原性を有するものと判断したことが説明されている。

機構は、提出された資料について大きな問題はないと判断した。

2) 薬物動態試験

本剤に含まれるウイルスの血液中及び全身組織への移行は極めて少量であり、検出不可能であることを理由に実施されていない。

機構は、本剤接種後のウイルスの体内動態について、野生株ウイルスの知見等を踏まえ、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。

一般に麻しんに自然感染した場合、まず野生株ウイルスを含む飛沫が呼吸器系粘膜などに付着することによって経気道感染を起こし、侵入したウイルスは上気道の局所リンパ節で増殖した後、感染3日後には血流を通じて全身に広がる（一次ウイルス血症）。さらに感染5～7日後には扁桃、リンパ節、脾臓、肺などの細網内皮系臓器で多核巨細胞が形成され、そこでウイルスが大量に増殖し、血中に放出される（二次ウイルス血症）。これにより、全身臓器に感染は拡大され、発熱、発疹などの臨床症状が発現することが知られている。なお、風しんの場合も麻しんとほぼ同様の経過をたどるとされている。

以上より、本剤を接種すると、皮下に接種された麻しん及び風しんウイルスは野生株と同様に、血流を通じて全身に運ばれ、全身のリンパ節や臓器で増殖すると推察される。

3) 毒性試験

単回投与毒性試験は、マウスを用いて皮下投与により実施された。投与量は、ヒトに対する体重換算比で約800倍に相当する40mL/kgとされた。死亡例は認められず、一般状態等でも投薬に起因すると考えられる異常はみられなかったため、概略の致死量は40mL/kg以上と推察された。

反復投与毒性試験は、臨床使用では（現段階では）単回投与であることから実施されていない。

遺伝毒性試験及びがん原性試験は、多数の臨床使用実績を有する麻しん及び風しん各単味ワクチンにおいて遺伝毒性あるいはがん原性を示唆する知見は得られていないこと等の理由により実施されていない。

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おり、さらに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ヵ月間避妊をした後接種すること、及び接種後約2ヵ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から実施されなかった。また、マウス単回投与試験では剖検時の肉眼観察において生殖器に異常は認められなかった。

局所刺激性試験は実施されなかったが、マウス単回投与試験において投与部位の肉眼観察で異常のないことが確認された。

機構は、申請者に対し、①マウスのみで単回投与試験を実施しているが、非げっ歯類を使用した試験の必要性について、②単回投与試験にて本剤の局所刺激性を判断しているが、その他の動物種を使用した局所刺激性試験の必要性について説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

麻しん及び風しん各単味ワクチンは多数の臨床使用実績を有しており、それぞれのワクチンの安全性は確認されていると考えている。また、本剤に含まれる麻しん及び風しん各ワクチンの量はそれぞれに含まれている量と同じであり、新たな添加物も含まれていない。

① 非げっ歯類を使用した試験の必要性について、通常の医薬品に関しては医薬品毒性試験ガイドライン（平成元年9月11日付 薬審1第24号通知）で単回投与毒性試験は通常2種以上の動物を用いて実施することとされているが、ワクチンに関しては我が国には非臨床試験に関するガイドラインはないため、EMAのガイドライン（NOTE FOR GUIDANCE ON PRECLINICAL PHARMACOLOGICAL AND TOXICOLOGICAL TESTING OF VACCINES. CPMP/SWP/465/95, 17 December 1997）を参考にした。EMAのガイドラインでは、単回投与毒性試験は「最低限1種の動物を用いてヒトでの臨床用量から勘案して十分な量を投与して行う」とされている。本剤では毒性試験に使用する実験動物として背景データが豊富なマウスを選択し、体重換算比でヒト臨床用量の約800倍に相当する用量を投与してその毒性を検討したが、特に危惧すべき毒性は認められなかったことから、他の動物種を用いた更なる毒性試験は不要と判断した。

② その他の動物種を使用した局所刺激性試験の必要性について、i) マウス単回投与試験にて、投与局所あたりの臨床投与量（0.5mL/site）の約2倍（0.98～1.18mL/site）を投与しても対照群と差はなく、投薬に起因すると考えられる異常は認められなかったこと、ii) 参考資料ではあるが、生物学的製剤基準の医薬品各条に準じて実施したモルモット、ウサギ及びマウスの各接種試験において、臨床投与量（0.5mL/site）の2倍（モルモット、ウサギ）あるいは同量（マウス）を皮下接種し同部位の外観観察及び剖検時の肉眼観察を行ったが、本剤に起因すると考えられる異常は認められなかったことから、本剤には危惧すべき局所刺激性はないと考え、更なる局所刺激性試験は不要と判断した。

機構としては、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情報収集する必要があるものと考え。

4. 臨床に関する資料

1) 提出された資料の概要

本申請にあたり、健康成人男子を対象とした第Ⅰ相試験（CPH-001）、健康小児男女を対象とした第Ⅱ相試験（OCT-001）、小児男女を対象とした第Ⅲ相試験（OCT-003）の3試験が評価資料として提出された。また、第Ⅲ相試験（OCT-003）に先立って実施されたものの、GCP上問題のあった第Ⅲ相試験（OCT-002）が参考資料として提出された。いずれの試験も非盲検非対照で実施された。なお、第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験及び参考資料として提出された第Ⅲ相試験（OCT-002）の開始当初に用いられた69例分の製剤にはヒト血清アルブミン（HSA）が添加されていたが、第Ⅲ相試験（OCT-002）の実施期間中にHSA無添加の製剤に切替えられ、同試験の残り280例と第Ⅲ相試験（OCT-003）の全例には、市販予定製剤同様のHSA無添加の製剤が接種された。また、有効性の主要評価項目は抗体陽転率とされ、抗体陽転は麻しん、風しんともHI抗体価（log₂）が接種前陰性（3未満（8倍未満））から接種後陽性（3以上（8倍以上））に変化することで判定された。安全性に関して、副反応は、有害事象のうち本剤と因果関係が否定できないものとされた。

(1) 第Ⅰ相試験（CPH-001）（評価資料、資料番号5.3.5.2-1）

第Ⅰ相試験は、健康成人男子10例、平均年齢22.7歳（20～25歳）を対象に、19■■年■■

月より●月の間、国内1施設において行われ、本剤0.5mL単回皮下接種時の安全性が検討された。安全性評価のため、自覚症状の評価及び体温測定は、接種直前から接種後28日まで毎日、生理学的検査（血圧測定、脈拍測定）は、接種直前、接種1、3、8、24時間後及び7週後に、心電図、血液一般、血液生化学的検査及び尿検査は、接種直前、接種24時間後及び7週後に行なわれた。

有害事象は5例7件に認められ、発現率は50.0%（5/10例）で、その内訳は、咳20.0%（2/10例）、鼻汁10.0%（1/10例）、咽頭痛20.0%（2/10例）、尿潜血陽性10.0%（1/10例）、嘔吐10.0%（1/10例）で、いずれも本剤との因果関係は否定された。また、重篤な有害事象は認められなかった。

有効性に関して、本剤接種前の麻しん抗体価陰性の1例、風しん抗体価陰性の3例は、本剤接種7週後にいずれも抗体陽転し、麻しんHI抗体価（log₂）は6（64倍）に、風しんHI抗体価（log₂）は、1例が5（32倍）、2例が7（128倍）に上昇した。

以上より、本剤の成人に対する安全性に問題はないと考えられたこと、及び小児における麻しん及び風しん各単味ワクチンの副反応の発現率は成人と同程度かそれ以下であるとの報告がある（日本医事新報 3274: 33-34, 1987、臨床とウイルス 13: 507-511, 1985、周産期医学 6: 1005-1012, 1976）ことを考慮し、小児を対象とした第Ⅱ相試験への移行は妥当と判断された。

（2）第Ⅱ相試験（OCT-001）（評価資料、資料番号5.3.5.2-2）

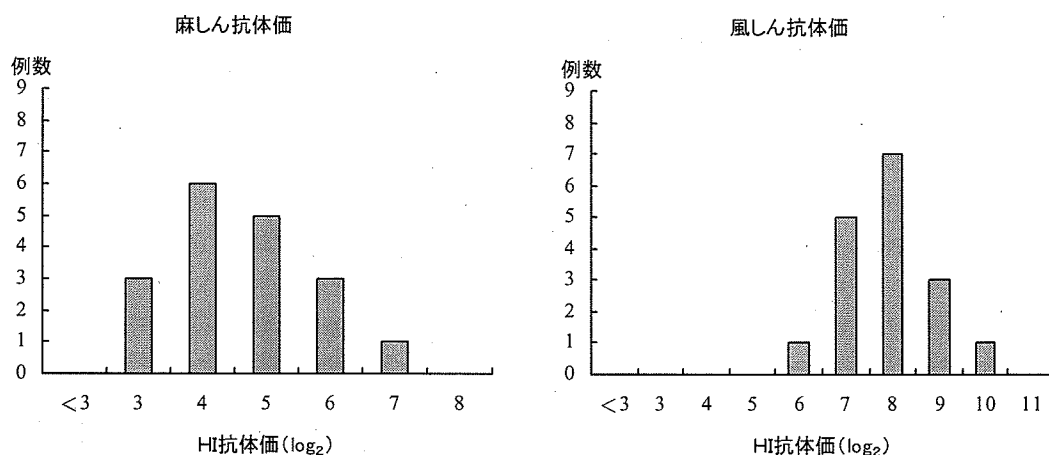
第Ⅱ相試験は、麻しん、風しんの既往歴及びワクチン接種歴のない健康小児（接種要注意者を含まない生後12～90ヵ月未満齢の男女）を対象に、19●年●月から●月の間、国内4施設において行われた。本試験は健康小児を対象とする最初の試験であり、有効性及び安全性を予備的に検討するために必要な例数として、計画被験者数は20例と設定された。

組み入れられた被験者21例のうち2例がGCP不適合のため削除されたことから、評価対象は19例で、男性47.4%（9/19例）、女性52.6%（10/19例）、月齢平均±標準偏差は20.5±12.5ヵ月（12～58ヵ月）、身長平均±標準偏差81.1±9.5cm、体重平均±標準偏差10.7±2.4kgであった。

有効性評価のための抗体価の測定は、接種後約8週（許容範囲6～10週）に行われ、実施例数19例中、接種前の麻しん抗体価が陽性であった1例、風しん抗体価が陽性であった2例を除いた解析集団での抗体陽転率は、いずれも100%（麻しん18/18例、風しん17/17例）で、平均HI抗体価（log₂）±標準偏差は麻しん4.6±1.1、風しん7.9±1.0であった。

本剤接種後の、麻しん及び風しんのHI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（第Ⅱ相試験：OCT-001）



安全性評価のため、体温は、接種直前から接種後 28 日までは毎日、それ以降接種後約 8 週（6～10 週）までは発熱時に測定された。また、自覚症状は、接種直前から接種後約 8 週間（6～10 週）、被験者の保護者が記入した健康記録を参考に、治験責任医師又は分担医師が評価した。本試験における有害事象発現率は 89.5%（17/19 例）であり、主なものは発熱 68.4%（13/19 例）、鼻汁 57.9%（11/19 例）、不機嫌 47.4%（9/19 例）、発疹 42.1%（8/19 例）、咳 36.8%（7/19 例）、食欲不振 36.8%（7/19 例）であった。重篤な有害事象は認められなかった。また、副反応発現率は 31.6%（6/19 例）であり、その内訳は、発熱 26.3%（5/19 例）、発疹 21.1%（4/19 例）、鼻汁 10.5%（2/19 例）、不機嫌 5.3%（1/19 例）、咳 5.3%（1/19 例）であった。副反応のうち、発熱の程度は、軽度（37.5～38.0℃）15.8%（3/19 例）、中等度（38.1～39.0℃）5.3%（1/19 例）、高度（39.1℃～）5.3%（1/19 例）で、平均発現日は接種後 7.2 日（6～9 日）であった。発疹の程度は、軽度（パラパラ程度）15.8%（3/19 例）、中等度（全身に多数）5.3%（1/19 例）、高度（全身に密集・融合）0%（0/19 例）で、平均発現日は接種後 8.3 日（6～10 日）であった。これらの副反応は、いずれも一過性のものであり、高度の発熱例を含め、臨床上特に問題となる副反応はなかったとされた。

以上の健康小児における本剤の有効性と安全性の予備的な検討結果より、第Ⅲ相試験に移行することは妥当と判断された。

（3）第Ⅲ相試験（OCT-003）（評価資料、資料番号 5.3.5.2-3）

第Ⅲ相試験は、麻しん、風しんの既往歴及びワクチン接種歴のない小児（接種要注意者を含む生後 12～90 ヶ月未満の男女）を対象に、20●●年●●月から●●月の間、国内 17 施設において行われた。なお、ここで言う接種要注意者とは、①心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患及び発育障害等の基礎疾患を有することが明らかな者、②これまでの予防接種で 2 日以内に発熱のみられた者、又は全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、③過去に痙攣の既往がある者、④過去に免疫不全の診断がなされている者、⑤本剤の成分（カナマイシン、エリスロマイシン、ニワトリ胚成分等）や食物（卵等）によりアレルギーを呈する恐れのある者をさす。

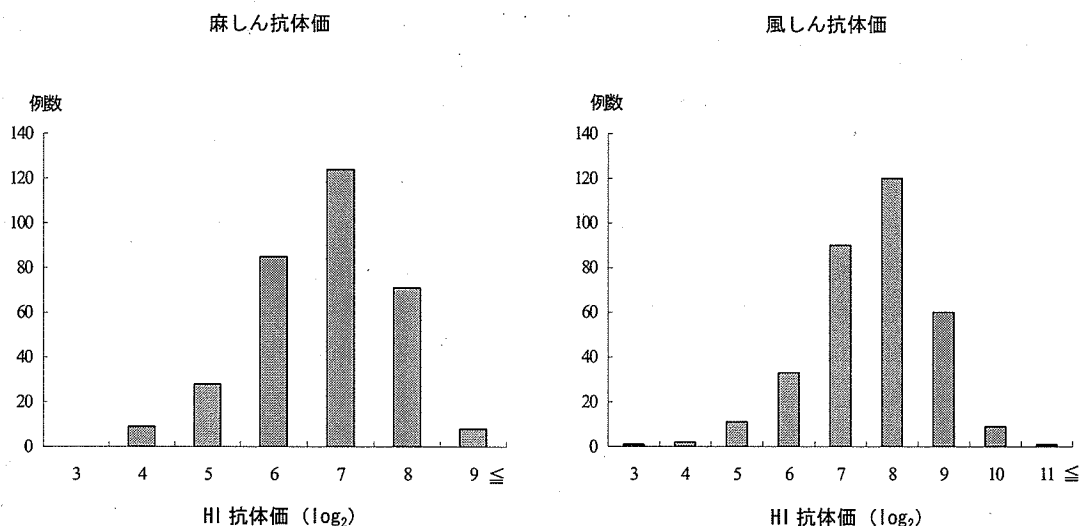
本試験は本剤の有効性及び安全性を検証するための試験であり、評価可能被験者数は、以下の根拠により 300 例とされた。i) 有効性に関して、過去に実施された麻しん及び風しん各単味ワクチンの臨床試験成績から、本剤接種で期待される抗体陽転率は 95%以上であり、抗体陽転率が 90%以下であれば問題があると考え、1 標本二項検定問題としてとらえると、帰無作業仮説：抗体陽転率=90%、対立作業仮説：抗体陽転率=95%として、有意水準：5%（両側）、検出力：90%のもとで、必要被験者数は 301 例となる。ii) 安全性に関して、発現率が 1%の副反応を 95%以上の確率で 1 例以上検出するための必要被験者数は 298 例である。

組み入れられた被験者（中止・脱落なし）は 327 例で、男性 52.3%（171/327 例）、女性 47.7%（156/327 例）、月齢平均±標準偏差は 18.0±13.25 ヲ月（12~86 ヲ月）、接種要注意者に非該当 91.1%（298/327 例）、該当 8.9%（29/327 例）であった。

有効性評価のための抗体価の測定は、接種後約 6 週（許容範囲 4~20 週）に行われ、実施例数 327 例中、麻しんの既往歴を有し、接種前の麻しん抗体価が陽性であった 1 例を除いた解析集団での抗体陽転率は、麻しん 99.7%（325/326 例）、風しん 100%（327/327 例）で、平均 HI 抗体価（log₂）±標準偏差は麻しん 6.8±1.06、風しん 7.6±1.16 であった。抗体陽転率について、1 標本二項検定（帰無仮説：90%陽転率、有意水準：両側 5%）を行なったところ、いずれも有意であった（いずれも両側 p≤0.0001）。

本剤接種後の、麻しん及び風しんの HI 抗体価の分布は、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（第Ⅲ相試験：OCT-003）



安全性評価のため、体温は、接種直前から接種後 28 日までは毎日、それ以降接種後約 6 週（4~20 週）までは発熱時に測定された。また、自覚症状は、接種直前から接種後約 6 週間（4~20 週）、被験者の保護者が記入した健康記録を参考に、治験責任医師又は分担医師が評価した。

本試験における有害事象発現率は 92.0%（301/327 例）であり、主なものは発熱 63.0%

(206/327 例)、鼻漏 63.0% (206/327 例)、咳嗽 49.5% (162/327 例)、発疹 38.5% (126/327 例)、咽頭紅斑 32.4% (106/327 例)、下痢 27.5% (90/327 例)、不機嫌 25.7% (84/327 例)、食欲不振 19.3% (63/327 例)であった。また、副反応発現率は 33.9% (111/327 例)であり、その内訳は、発熱 22.3% (73/327 例)、発疹 8.6% (28/327 例)、注射部位紅斑 5.8% (19/327 例)、不機嫌 4.9% (16/327 例)、食欲不振 3.4% (11/327 例)、鼻漏 3.1% (10/327 例)、咳嗽 2.8% (9/327 例)、注射部位硬結 1.5% (5/327 例)、リンパ節症 1.2% (4/327 例)、注射部位腫脹 1.2% (4/327 例)、眼脂 0.9% (3/327 例)、掻痒症 0.6% (2/327 例)、嘔吐 0.3% (1/327 例)、扁桃炎 0.3% (1/327 例)、睡眠驚愕 0.3% (1/327 例)、くしゃみ 0.3% (1/327 例)、痰貯留 0.3% (1/327 例)、皮下出血 0.3% (1/327 例)であった。

副反応のうち、発熱の程度は、軽度 (37.5~38.0℃) 12.2% (40/327 例)、中等度 (38.1~39.0℃) 7.6% (25/327 例)、高度 (39.1℃~) 2.4% (8/327 例)で、平均発現日は接種後 8.3 日 (0~15 日)であった。高度の発熱の持続日数は 1~3 日で、8 例中 3 例が発疹を併発した。発疹の程度は、軽度 (パラパラ程度) 6.7% (22/327 例)、中等度 (全身に多数) 1.8% (6/327 例)、高度 (全身に密集・融合) 0% (0/327 例)で、平均発現日は接種後 8.6 日 (0~16 日)であった。中等度の発疹 6 例のうち、接種後 3 日以内に出現したアレルギー性の発疹は 1 例、接種後 4 日以降に発現したワクチンウイルス由来の発疹は 6 例 (アレルギー性の発疹の出現した 1 例ではワクチンウイルス由来の発疹も出現した)であった。

接種要注意者における副反応発現率は 48.3% (14/29 例)で、非該当者では 32.6% (97/298 例)であった。接種要注意者のうち、予防接種により発熱又は全身性発疹等アレルギーを疑う症状を呈したことがある被験者中、75.0% (6/8 例)に発熱などの副反応が認められた。なお、接種要注意者で認められた副反応について、臨床上特に問題となるものは認められなかった。

重篤な有害事象として、観察期間に出現した右下顎骨急性顎炎の 1 例、事後診察終了後に発現した急性気管支炎の 1 例が報告されたが、いずれも本剤との因果関係は否定された (右下顎骨急性顎炎については、治験担当医師により、接種後 3 週以上経過して発現していることから偶発的な合併症の増悪と判断されている。急性気管支炎については、治験責任医師により、接種後 2 ヶ月以上経過しており、偶発的な発症と考えられている。)。麻しん及び風しん各単味ワクチンの添付文書に重大な副反応として記載されているショック、アナフィラキシー様症状 (蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等)及び急性血小板減少性紫斑病の発現は認められなかった。

以上より、小児 (接種要注意者を含む)における本剤の有効性及び安全性の確認・検証がなされたと判断された。

(4) 第Ⅲ相試験 (OCT-002) (参考資料、資料番号 5.3.5.4-1)

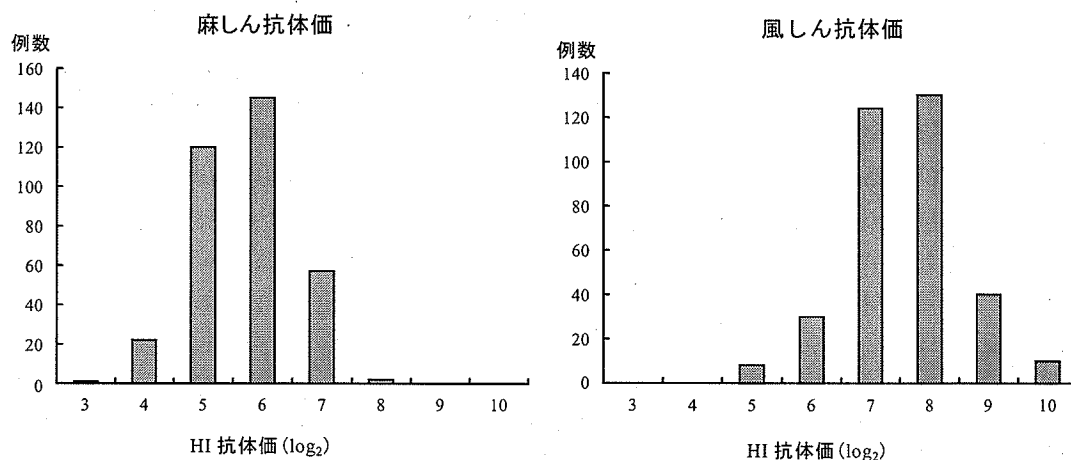
本試験は、第Ⅲ相試験 (OCT-003) に先立って、19●●年●●月から 20●●年●●月の間、国内 30 施設において実施されたが、①重篤な有害事象の報告の遅延、②モニター●名中 1 名の教育記録の不備、③治験薬製造依頼書・自家試験成績書 3 回中 1 回、原本の紛失、④治験実施計画書の関連部門への検討依頼書の紛失、⑤症例報告書データの直接閲覧における SOP 不遵守の問題より、「第Ⅲ相試験 (OCT-002) は品質保証の観点から信頼性に問題がある」と判断され、本試験成績は参考資料として位置付けられた。なお、本試験の試験デザイン等は、基本的に第Ⅲ相試験 (OCT-003) と同じである。

組み入れられた被験者（中止・脱落なし）は 349 例で、男性 50.7%（177/349 例）、女性 49.3%（172/349 例）、月齢平均±標準偏差は 20.4±13.24 カ月（12～89 カ月）、接種要注意者に非該当 90.8%（317/349 例）、該当 9.2%（32/349 例）であった。

有効性評価のための抗体価の測定は、接種後約 8 週（許容範囲 4～20 週）に行われ、接種前の麻しん抗体価が陽性であった 2 例と風しん抗体価が陽性であった 6 例を除いた解析集団での抗体陽転率は、麻しん 100%（347/347 例）、風しん 99.7%（342/343 例）で、平均 HI 抗体価（log₂）±標準偏差は麻しん 5.7±0.85、風しん 7.6±0.98 であった。抗体陽転率について、1 標本二項検定（帰無仮説：90%陽転率、有意水準：両側 5%）を行なったところ、いずれも有意であった（いずれも両側 p≤0.0001）。

本剤接種後の、麻しん及び風しんの HI 抗体価の分布は、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（第Ⅲ相試験：OCT-002）



安全性評価のため、体温は、接種直前から接種後 28 日までは毎日、それ以降接種後約 8 週（4～20 週）までは発熱時に測定された。また、自覚症状は接種直前から接種後約 8 週間（4～20 週）、被験者の保護者が記入した健康記録を参考に、治験責任医師又は分担医師が評価した。

本試験における有害事象発現率は 86.5%（302/349 例）であり、主なものは鼻汁 65.0%（227/349 例）、発熱 63.3%（221/349 例）、咳嗽 54.4%（190/349 例）、発疹 20.9%（73/349 例）、食欲不振 20.6%（72/349 例）、不機嫌 20.6%（72/349 例）、下痢 17.5%（61/349 例）であった。また、副反応発現率は 23.5%（82/349 例）であり、内訳は、発熱 16.6%（58/349 例）、発疹 6.3%（22/349 例）、注射部位発赤 4.0%（14/349 例）、鼻汁 3.4%（12/349 例）、咳嗽 3.2%（11/349 例）、食欲不振 2.6%（9/349 例）、不機嫌 2.3%（8/349 例）、注射部位硬結 1.7%（6/349 例）、注射部位腫脹 0.6%（2/349 例）、眼脂 0.3%（1/349 例）、嘔気 0.3%（1/349 例）、掻痒 0.3%（1/349 例）、蕁麻疹 0.3%（1/349 例）であった。

副反応のうち、発熱の程度は、軽度（37.5～38.0℃）6.6%（23/349 例）、中等度（38.1～39.0℃）6.3%（22/349 例）、高度（39.1℃～）3.7%（13/349 例）で、平均発現日は接種後 8.6 日（4～23 日）であった。発疹の程度は、軽度（パラパラ程度）4.6%（16/349 例）、中等度

(全身に多数) 1.4% (5/349 例)、高度 (全身に密集・融合) 0.3% (1/349 例) で、平均発現日は接種後 8.6 日 (1~16 日) であった。中等度以上の発疹 6 例のうち、アレルギー性 (接種後 3 日以内に発現) が 1 例、ワクチンウイルス由来 (接種後 4 日以降に発現) が 5 例であった。

接種要注意者における副反応発現率は 21.9% (7/32 例) であり、非該当者では 23.7% (75/317 例) であった。高度副反応例として高度発熱 13 例、高度発疹 1 例、高度鼻汁 2 例 (高度発熱 13 例中に高度発疹 1 例と高度鼻汁 2 例が含まれる) が認められた。高度発熱 13 例中発疹を併発したのは 3 例で、発疹の程度は高度が 1 例、軽度が 2 例であった。高度副反応 13 例のうち 2 例に HSA 添加の本剤、11 例に無添加の本剤が投与されており、高度副反応の発現には HSA 添加の有無による差はないと考えられた。

重篤な有害事象として 11 例が報告されたが、急性気管支炎、急性胃腸炎、中耳炎、肺炎などの偶発症、又は既往症の気管支喘息の悪化などによる入院であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。統計解析計画書に「重要な有害事象」として規定されているショック、アナフィラキシー様症状、痙攣などのうち、高度の痙攣が 1 例認められたが、接種後 31 日目に風邪による発熱と痙攣を発現したもので、治験責任医師により痙攣は良性的熱性痙攣であり、本剤との因果関係は「関連なし」と判定された。

2) 審査の概略

(1) 参考資料とされた第Ⅲ相試験 (OCT-002) について

機構は、OCT-002 試験が信頼性上問題ありとされた理由について、具体的な問題事象と問題回避のための対策を整理した上で、追加実施された第Ⅲ相試験 (OCT-003) において、各々の対策が適切に行われたことを、どのように確認したのか説明するように求めた。

申請者は以下のように回答した。

問題事象① 重篤な有害事象 (本剤と因果関係のない有害事象による入院 11 例) の報告の遅延 (治験責任医師からの報告遅延及びモニターによるその後の社内対応の遅延) に関する対策として、適切な医療機関及び治験責任医師を選定し、モニターは治験開始前のガイダンスなどで、重篤な有害事象発現時には発現を知り得てから 24 時間以内に治験依頼者に連絡することを改めて徹底することとした。さらに、入手した重篤な有害事象報告は、SOP に従い速やかに社内処理することをモニター間で徹底することとした。第Ⅲ相試験 (OCT-003) においては、モニタリング報告書などにより、以上の対応が正しく行なわれていることを確認した。

問題事象② モニター 1 名中 1 名の教育記録の不備に関する対策として、医薬開発本部のモニターが直接担当すること、及び担当モニター教育を十分に実施することとした。さらに、第Ⅲ相試験 (OCT-003) においては、それらの記録履歴を一元管理した。

問題事象③ 治験薬製造依頼書と自家試験成績書 3 回中 1 回にて原本の紛失 (写しは保管)、及び問題事象④ 治験実施計画書の関連部門への検討依頼書の紛失 (延べ 20 件中 2 件分) に関する対策として、品質管理及び監査をタイムリーに行い、各種必須文書の保存を確認することとした。第Ⅲ相試験 (OCT-003) においては、治験の進捗状況にあわせて、遅滞なく品質管理業務及び監査業務が行われ、書類などが適切に作成・保存されていることを確認した。

問題事象⑤ 症例報告書データの直接閲覧における SOP 不遵守 (症例報告書の写しを用い