

ずに、独自のチェック表を用いて実施した)に関する対策として、直接閲覧の際には SOP に定められているように症例報告書の写しを用いることとした。第Ⅲ相試験 (OCT-003) においては、実際に症例報告書の写しを用いて直接閲覧が行われたことを確認し、実施の記録として保存している。

機構は、第Ⅲ相試験 (OCT-003) においては、上記の信頼性に関する対策が立てられ、確認が成されたと判断し、申請者の回答を了承した。

## (2) 有効性の指標について

機構は、有効性の指標として HI 抗体価のみを測定し、中和抗体価を測定しなかった理由を説明するように求めたところ、申請者は以下のように回答した。

感染防御能を示す指標の抗体測定法において、HI 抗体はウイルス感染後、中和抗体よりも早期から検出可能であり、その後の数年間、長期にわたり検出されること (医科ウイルス学 (改訂第 2 版) 南江堂 269-289, 2000)、HI 抗体の測定で陽性と判定された検体は、より感度に優れた中和抗体の測定でも陽性と判定されること (臨床検査 MOOK 金原出版 28: 17-24, 1988)、すなわち、HI 抗体陽性であることの方が中和抗体陽性であることに比べて、獲得された抗体の絶対量が多いことから、麻しん及び風しんの発症予防の指標としてより確実であると考えられた。また、長期間検出可能であり、より簡便で測定結果の再現性が高く、使用する血清量も少なく済むことから、一般的に行われている HI 抗体の測定のみでよいと考え、有効性の指標として HI 抗体価を採用した。

さらに、機構は、抗体陽転は麻しん、風しんとも HI 抗体価  $\log_2$  が接種前 3 未満 (8 倍未満) から接種後 3 以上 (8 倍以上) に変化することで判定しているが、この値で発症防御に必要な免疫が獲得されていると言えるか説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

風しんの HI 抗体価は、ワクチンの接種後、約 4 週でピークに達し (臨床検査 MOOK 金原出版 28: 129-136, 1988)、1~2 年間最高値を維持したのち下降し始める。HI 抗体価 ( $\log_2$ ) の下降速度は、始めはやや急であるが、次第に緩やかになり、5~10 年以後では極めて緩やかに 3 まで (8 倍まで) 下降しながら数十年間維持され、その間、発症が予防されると報告されている (臨床検査 MOOK 金原出版 28: 129-136, 1988)。また、麻しんについても、一旦免疫を獲得すると 10 数年抗体は保持され、その際の判定基準は HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 3 以上 (8 倍) とされている (小児科 MOOK 金原出版 23: 120-128, 1982)。したがって、本治験では HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が接種前 3 未満 (8 倍未満) から接種後 3 以上 (8 倍以上) に変化することを抗体陽転とし、本剤が有効であったと判定した。

なお、MMR ワクチン承認申請時に各社が実施した臨床試験においても、麻しん及び風しん抗体価は HI 抗体価 ( $\log_2$ ) で測定され、抗体陽転の基準は 3 (8 倍) が用いられていた (臨床とウイルス 15: 543-552, 1987、臨床とウイルス 16: 381-392, 1988、臨床とウイルス 17: 221-226, 1989)。

機構は、有効性の指標として HI 抗体価のみしか測定していないこと及び HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 3 以上 (8 倍以上) により感染予防効果が得られたと判定することは妥当と考えられるものの、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。

機構は、第Ⅱ相試験（OCT-001）と第Ⅲ相試験（OCT-003）で麻しんの抗体価の分布が異なって見える理由を考察するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

第Ⅱ相試験（OCT-001）及び第Ⅲ相試験（OCT-003）の麻しんの平均 HI 抗体価（ $\log_2$ ）はそれぞれ 4.7、6.8 と差はあるものの、いずれの試験においても一峰性の分布を示している。両試験でみられた平均 HI 抗体価の差の原因としては、①両試験に用いられた製剤の製造時力価、②製造から接種までの期間、③被接種者の背景が考えられるが、①製造時力価については、OCT-001 で  $\log_{50} \text{CCID}_{50}$ 、OCT-003 で  $\log_{50} \text{CCID}_{50}$  であり、OCT-001 の方が製造時力価が高かったこと、②製造から接種までの期間は OCT-001 では約 7～10 ヶ月間、OCT-003 では約 4～8 ヶ月間であり、両試験で大きな差は認められなかったこと、③被接種者の性、月齢に大きな差はなかったことから、抗体価分布が異なって見える理由は明らかではない。しかしながら、過去の承認申請時の臨床試験における麻しんの平均 HI 抗体価（ $\log_2$ ）は、麻しん単味ワクチンで 5.3、MMR ワクチン（武田株）では MRM-Ⅲロットで 4.8、MRM-Ⅳロットで 4.6 であり、本剤と同様に、試験間で若干のばらつきがみられ（注：試験間のばらつきというよりも、むしろワクチンの種類による違いとも考えられる）、本剤の第Ⅱ相試験（OCT-001）と第Ⅲ相試験（OCT-003）の平均 HI 抗体価の差についても、試験間のばらつきによるものと考えられる。

機構は、両試験間で認められた麻しんの平均 HI 抗体価及び抗体価分布の差が、有効性に大きな影響を及ぼす可能性は少ないと考えられるものの、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。

### （3）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、第Ⅱ相試験以降、臨床検査を実施しなかった理由を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。

本剤は既に市販されている麻しん及び風しん各単味ワクチンの混合製剤であり、本剤接種により危惧される副反応は、両単味ワクチンでみられた発熱、発疹などの自覚症状であると考えられることから、本剤接種後の有害事象は、自覚症状の有無により評価可能であると考えた。また、本剤の含有成分に関しては、これまで十分に使用実績があり、抗生物質の含有量も極めて微量であるため、本剤接種による臨床検査値異常変動が発現する可能性は極めて低いと考えた。さらに、小児、特に第Ⅱ相試験（OCT-001）以降の主たる対象者である生後 12～24 ヶ月の被験者からの採血は困難であり、かつ採血量も最小限にとどめるべきであると判断した。なお、麻しん及び風しん各単味ワクチンの製造承認申請時の臨床試験においても、臨床検査は実施されていない。念のため、健康成人を対象として実施した第Ⅰ相試験（CPH-001）で接種前と接種後 7 週で臨床検査値を測定した結果、10 例中 1 例で因果関係が否定された尿潜血陽性がみられた以外には、臨床検査値異常変動は 1 例もみられなかった。以上より、第Ⅱ相試験以降の安全性評価において、臨床検査を実施しなかった。

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

あると考える。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。

第Ⅲ相試験 (OCT-003) で認められた下痢、嘔吐、発熱、食欲不振、不機嫌、咳嗽、鼻漏、咽頭紅斑、発疹の9症状について、治験薬との因果関係別に発現日別発現例数/発現日別発現件数を算出した。発現時期の区分については、市販されている乾燥弱毒生麻しんワクチン「タケダ」の添付文書の副反応の記載に準じて、接種後0～4日(5日間)を早期、接種後5～14日(10日間)をウイルス増殖期、接種後15日以降を遅延期とし、遅延期の平均発現件数は、接種後15日から、症状の有無を健康記録に毎日記録することとされていた接種後28日までの14日間を対象期間とした。

因果関係ありとされた有害事象(副反応)は、早期には発熱、発疹などの一部の症状が少数にみられ、ウイルス増殖期には各症状とも最も多く発現し(嘔吐以外)、遅延期にはほとんどみられなかった。各症状ごとの結果は以下のとおりである。

〔下痢〕発現した下痢はすべて治験薬との因果関係が否定され、早期で平均4.2件/日、ウイルス増殖期で平均4.4件/日の頻度で発現し、遅延期で平均2.3件/日であった。

〔嘔吐〕因果関係ありとされた嘔吐は、接種3日後に発現した1件のみであり、因果関係なしとされた嘔吐は、早期で平均1.0件/日、ウイルス増殖期で平均0.9件/日、遅延期で平均0.9件/日であり、一定の頻度で発現していた。

〔発熱〕因果関係ありとされた発熱は、早期で7件(平均1.4件/日)、ウイルス増殖期で67件(平均6.7件/日)にみられ、接種9日後の13件をピークとした一峰性の分布を示したが、遅延期では接種15日後及び19日後に各1件発現したのみであった。また、因果関係なしとされた発熱は、早期で平均8.0件/日、ウイルス増殖期で平均5.6件/日にみられ、接種7日後及び8日後の10件をピークとした一峰性の分布を示し、遅延期で平均6.8件/日にみられた。

〔食欲不振〕因果関係ありとされた食欲不振は、早期では接種当日及び接種3日後に各1件、ウイルス増殖期で9件(平均0.9件/日)にみられた。因果関係なしとされた食欲不振は、早期で平均2.8件/日、ウイルス増殖期で平均2.0件/日にみられ、遅延期では平均1.1件/日であった。

〔不機嫌〕因果関係ありとされた不機嫌は、早期では接種当日に1件、ウイルス増殖期では14件(平均1.4件/日)にみられ、遅延期では接種15日後に1件発現した。因果関係なしとされた不機嫌は、早期で平均5.0件/日、ウイルス増殖期で平均2.8件/日にみられ、遅延期では平均1.8件/日であった。

〔咳嗽〕因果関係ありとされた咳嗽は、早期で接種3日後のみに2件発現し、ウイルス増殖期では7件(平均0.7件/日)にみられた。因果関係なしとされた咳嗽は、早期で平均9.4件/日、ウイルス増殖期で平均6.4件/日の頻度で発現し、遅延期では平均6.1件/日であった。

〔鼻漏〕因果関係ありとされた鼻漏は、早期で接種3日後のみに1件発現し、ウイルス増殖期では9件（平均0.9件/日）であった。因果関係なしとされた鼻漏は、早期で平均12.8件/日、ウイルス増殖期で平均8.0件/日の頻度で発現し、遅延期では平均7.6件/日であった。

〔咽頭紅斑〕発現した咽頭紅斑はすべて治験薬との因果関係が否定され、早期で平均1.6件/日、ウイルス増殖期で平均4.9件/日の頻度で発現し、遅延期では平均3.1件/日であった。

〔発疹〕因果関係ありとされた発疹は、早期で5件（平均1.0件/日）、ウイルス増殖期で22件（平均2.2件/日）にみられ、接種10日後の8件をピークとした一峰性の分布を示し、遅延期では接種15日後及び16日後に各1件に発現したのみであった。因果関係なしとされた発疹は、早期で平均5.8件/日、ウイルス増殖期で平均5.9件/日にみられ、接種9日後の13件をピークとした分布を示し、遅延期では平均3.7件/日にみられた。

以上のように、因果関係が否定されなかった有害事象（副反応）の発現は、ウイルス増殖期（接種後5～14日）が最も多く、このことは生ワクチンである本剤の特性を示す結果と考える。

機構は、上記の症状のうち、発熱、食欲不振、不機嫌、咳嗽、鼻漏、咽頭紅斑、発疹等は、既存の麻しんあるいは風しんワクチンの添付文書において、【接種上の注意】の副反応の項に発現時期も含めた形で記載されており、本剤の添付文書（案）の副反応の項もそれに準じた記載となっているが、臨床試験で認められた副反応の内訳も記載すべきと考える。

### 3) 発疹の発現率について

機構は、第Ⅱ相試験 OCT-001（安全性解析対象例数21例）の発疹発現率は23.8%で、第Ⅲ相試験 OCT-003（安全性解析対象例数327例）の発疹発現率8.6%、麻しん単味ワクチン（安全性解析対象例数166例）の発疹発現率13.9%（臨床とウイルス 10: 245-253, 1982）、風しん単味ワクチン（安全性解析対象例数434例）の発疹発現率0.2%（周産期医学 6: 1005-1012, 1976）、MMR ワクチン（武田株、MRM-Ⅲロット）（安全性解析対象例数540例）の発疹発現率8.5%（臨床とウイルス 15: 543-552, 1987）に比べ高いことから、その理由を説明するよう求めた。

申請者は、①第Ⅱ相試験の例数は他の試験に比べて著しく少ないため、一律に比較することは困難であること、②第Ⅱ相試験でみられた発疹の程度は、5例中4例が軽度、1例が中等度だったが、中等度の発疹は翌日には軽度になり、発現後3日で消失し、軽度の発疹も発現後1～5日で消失しており、いずれも臨床上特に問題ないと考えられたこと、③第Ⅲ相試験（OCT-003）と麻しん単味ワクチンの発疹発現率を比較したところ、それぞれ8.6%及び13.9%であり、本剤による発疹発現率は麻しん単味ワクチンより低い値を示したことより、本剤において、麻しん単味ワクチンと風しん単味ワクチンの混合による発疹発現率の上昇はないと考えられると回答した。

機構は、副反応の発疹の発現率が、第Ⅱ相試験（OCT-001）で高かった理由は明らかでないものの、評価資料の第Ⅲ相試験（OCT-003）及び参考資料の第Ⅲ相試験（OCT-002）における発現率は、各単味ワクチンやMMR ワクチンに比し高いとはいえないことより、本剤において、麻しん単味ワクチンと風しん単味ワクチンの混合による発疹発現率の上昇はないものと考え、申請者の回答を了承した。

#### 4) 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、無菌性髄膜炎が多発したことについて、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、弱毒生風しん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、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。

無菌性髄膜炎の病因ウイルスとしては、一般的にエンテロウイルス群とムンプスウイルスが圧倒的に多く、2000 年の急性神経系疾患実態調査成績では推定原因がムンプスウイルスによるものが 18.9%（416/2,189 例）を占めていた（予防接種の手引き（第九版）近代出版 78-92, 2003）。MMR ワクチンで問題となった無菌性髄膜炎の主な症状は、頭痛、嘔吐、発熱の 3 つであり、接種後 20 日ごろを中心として発症がみられた（予防接種の手引き（第九版）近代出版 78-92, 2003）。本剤の臨床試験では接種当日から接種後 28 日までは自覚症状の評価及び体温測定を毎日行ない、有害事象の有無、その内容等をすべて健康記録に記載することとし、接種後 28 日以降も何らかの有害事象がみられれば健康記録に記載することとしたため、上記の主な症状は、本治験で用いた健康記録により検出することが十分可能であり、髄膜炎症状及びその他の神経症状・所見をあえて重点項目として設定する必要はないと考えた。

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注意を払うべきと考える。機構は、本剤の治験で用いられた健康記録を確認したところ、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。

#### （4）接種要注意者における副作用の発現について

機構は、第Ⅲ相試験（OCT-003）において、接種要注意者における副反応発現率（48.3%）が非該当者（32.6%）よりも高かったことから、接種要注意者における安全性の評価において、非該当者と比べて各々の副反応の程度が重くなる傾向は見られていないか考察するように求めた。

申請者は、OCT-003 で最も頻度が高かった副反応である発熱の発現率は、接種要注意者 41.4%（12/29 例）、非該当者 20.5%（61/298 例）であったが、接種要注意者 12 例の持続日数は平均 1.58 日（1～5 日）で、いずれも速やかに消失し、臨床的に特に問題となるものではなかった。また、本試験における接種要注意者は 327 例中 29 例と少なく、現在得られている成績からは、接種要注意者の副反応発現率は非該当者のそれよりやや高いものの、大きな差はないと考えたと回答した。

機構は、OCT-003 における他の副反応について、申請者の示したデータを精査し、接種要注意者が非該当者より発現率が高かった発疹＜接種要注意者 10.3%（3/29 例）、非該当者

8.4% (25/298 例) >、食欲不振<接種要注意者 6.9% (2/29 例)、非該当者 3.0% (9/298 例) >、掻痒症<接種要注意者 10.3% (3/29 例)、非該当者 0.0% (0/298 例) >、咳嗽<接種要注意者 10.3% (3/29 例)、非該当者 2.0% (6/298 例) >、不機嫌<接種要注意者 10.3% (3/29 例)、非該当者 4.4% (13/298 例) >においても、接種要注意者において、重症化する傾向が認められないことを確認した。

また、機構は、OCT-002 試験において、接種要注意者、非該当者間で副反応発現率に差が見られなかった理由を説明するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

OCT-003 での接種要注意者、非該当者別の副反応発現率はそれぞれ 48.3% (14/29 例)、32.6% (97/298 例) で、OCT-002 ではそれぞれ 21.9% (7/32 例)、23.7% (75/317 例) で、OCT-003 では接種要注意者の方が高い副反応発現率値を示した。この原因として、OCT-003 では、接種要注意者のうち「前回の予防接種で 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」の категорияにおいて、接種要注意者の副反応発現率が 75.0% (6/8 例) と非該当被験者での発現率 32.9% (105/325 例) より高く、この項目の 8 例中 6 例を占める副反応発現頻度が全体の副反応発現率に影響していることが考えられる。一方、OCT-002 では上記 category に層別される接種要注意者がいなかったことから、接種要注意者と非該当者で副反応発現率に差がみられなかったと考えると回答した。

機構は、接種要注意者のうち「本剤成分によりアレルギーを呈するおそれのある者」の categoria においても、OCT-003 では接種要注意者の副反応発現率が 57.1% (4/7 例) と非該当者の副反応発現率 33.4% (107/320 例) より高く、OCT-002 ではこの categoria に層別される接種要注意者がいなかったことも確認し、申請者の回答を了承した。

また、他の categoria については、「基礎疾患」では、OCT-003 試験で該当 50.0% (1/2 例)、非該当 33.8% (110/325 例)、OCT-002 試験で該当 10.0% (1/10 例)、非該当 23.9% (81/339 例) であった。「過去に免疫不全の診断」では、OCT-003 試験では該当者はなく、OCT-002 試験で該当 0.0% (0/1 例)、非該当 23.6% (82/348 例) で、いずれの categoria においても該当症例数が少なく、これらの categoria 該当者において副反応の発現率が高くなるか否かは、今回提出された資料では明らかにならなかった。「過去に痙攣の既往」の categoria では、OCT-003 試験で該当 23.1% (3/13 例)、非該当 34.4% (108/314 例)、OCT-002 試験では該当 25.0% (6/24 例)、非該当 23.4% (76/325 例) で、該当者で副反応発現率が高くなる傾向は認められなかったことが説明されている。

なお、麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン (武田株) では接種要注意者と非該当者に層別した成績がないことから、これらとの比較をすることは不可能であった。

以上を踏まえ、機構は、接種要注意者における副反応の発現状況の差異について、添付文書上で情報提供する必要がないか検討するよう求めた。

申請者は、①接種要注意者では非該当者と比較して、副反応の発現率が若干高い値を示したものの、大きな差とは考えられなかったこと、②各々の副反応の程度も非該当者と比較して重くなかったこと、③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」と記載していることから、新たに特別の注意喚起を記載する必要はないと考えたと回答した。

機構は、添付文書（案）の記載内容は予防接種実施要領に記載された接種要注意者への注意事項に準じて設定されていることより、申請者の回答を了承した。

（5）麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチンとの比較について

機構は、本剤の臨床試験結果と麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン（武田株）の臨床試験結果についての比較はなされているが、市販後調査結果、予防接種後健康状況調査報告<sup>※</sup>等を含めた比較はなされていないことから、これらを含めて本剤の有効性及び安全性と比較するよう求めた。

申請者は以下のように回答した。

1) 有効性に関する比較

抗体陽転率及び抗体価について、本剤と麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン（武田株）の申請時臨床試験及び市販後調査の成績を比較したところ、麻しん及び風しん抗体の陽転率は、いずれのワクチンでもほぼ 100%で、獲得した平均 HI 抗体価 (log<sub>2</sub>) は麻しんで 4.6~6.8、風しんで 6.2~7.6 であり、接種したワクチン間で大きな差は認められなかった。したがって、麻しんワクチンと風しんワクチンの混合により、抗体陽転率及び獲得される抗体価に低下は認められず、本剤一回接種で、麻しん及び風しんの両疾患に対する感染防御抗体が同時に獲得できると考えられた（なお、予防接種後健康状況調査報告には、有効性についての成績は記載されていない）。

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	TMR(OCT-003)		麻しん		風しん		MMR			
	申請時臨床試験		申請時臨床試験		申請時臨床試験 <sup>1)</sup>		申請時臨床試験 <sup>2)</sup>		市販後調査	
試験の種類	申請時臨床試験		申請時臨床試験		申請時臨床試験 <sup>1)</sup>		申請時臨床試験 <sup>2)</sup>		市販後調査	
ウイルス	麻しん	風しん	麻しん	風しん	麻しん	風しん	麻しん	風しん	麻しん	風しん
例数	326	327	166	434	789	811	667	752	37	40
抗体陽転率(%)	99.7	100	100	99.7	98.1	99.1	96.9	99.9	100	100
平均 HI 抗体価	6.8	7.6	5.3	6.9	4.8	6.5	4.6	7.1	4.9	6.2

<sup>1)</sup> 製造ロット MRM-III、<sup>2)</sup> 製造ロット MRM-IV

2) 安全性に関する比較

本剤と麻しん及び風しん各単味ワクチン並びに MMR ワクチン（武田株）の申請時臨床試験、市販後調査及び予防接種後健康状況調査報告を比較したところ、発熱については、風

※ 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。

しん単味ワクチンの申請時臨床試験で発現率が低かったが、これ以外の発熱の発現率は13.9～24.7%であった。また、発熱の程度は、いずれのワクチンでもほとんどが軽度～中等度であり、発現日、持続日数に大きな差は認められず、本剤の臨床試験でみられた副反応の発熱は、既存のワクチンとほぼ同様の成績であり、臨床上特に問題はないと考えられた。

発疹について、風しん単味ワクチンの申請時臨床試験及び健康状況調査において発現率が低かったが、これら以外の発疹の発現率は6.1～13.9%であった。また、発疹の程度は、いずれのワクチンでも高度のものではなく、発現日、持続日数に大きな差は認められず、本剤の臨床試験でみられた副反応の発疹は、既存のワクチンとほぼ同様の成績であることから、臨床上特に問題はないと考えられた。

麻しん及び風しん各単味ワクチン並びにMMRワクチンとの副反応の比較

ワクチン 試験の種類	TMR*	麻しん			風しん		MMR		
	申請時 臨床試験	申請時 臨床試験	市販後 調査	健康状況 <sup>1)</sup> 調査	申請時 臨床試験	健康状況 <sup>1)</sup> 調査	申請時 <sup>2)</sup> 臨床試験	申請時 <sup>3)</sup> 臨床試験	市販後 調査
例数	327	166	1,373	2,978	434	1,946	540	441	3,004
発熱の発現率	22.3	23.5	18.8	24.7	2.5	13.9	24.3	15.9	18.4
発疹の発現率	8.6	13.9	11.4	8.7	0.2	3.3	8.5	6.1	10.8

<sup>1)</sup> 平成14年度累計、<sup>2)</sup> 製造ロットMRM-III、<sup>3)</sup> 製造ロットMRM-IV

機構は、各単味ワクチン及びMMRワクチン（武田株）の臨床試験結果、市販後調査結果及び予防接種後健康状況調査報告と、本剤の臨床試験結果を比較した結果、臨床上特に問題となる差は認められないと判断し、申請者の回答を了承した。

#### (6) 市販後調査について

市販後には治験において検出困難であった副反応が発生する可能性が考えられること、及び本剤は多くの健康な小児に投与されることから、安全性にかかわる情報を迅速かつ正確に収集し、必要に応じて医療現場に還元できる体制を確立する必要があると考える。機構は、申請者に対し、「予防接種に関する検討会」において2回接種の導入が妥当であろうとされていることを踏まえ、市販後調査に必要な評価項目や調査方法をどのように考えているか説明するように求めた。

申請者は、副反応自発報告により未知の副反応を収集・把握するとともに、本剤の治験時の成績及び各単味ワクチンでの副反応発現状況を踏まえて、本剤の市販後の使用実態下における安全性を評価する目的で、1回目接種に使用される場合①と2回目接種に使用される場合②に分けて、特別調査を実施すると説明した。

- ① 1回目接種のみに使用される場合として、任意接種として接種される状況を想定して、「予防接種後健康状況調査」を参考に、発売開始後から2,000例を収集することを計画している。
- ② 2回目接種時のデータは、2回目接種が定期接種に導入された時点から、1,000例を収集することを計画している。

一方、有効性評価に関しては、2回目接種前後の抗体価を検討することも想定されるがprimary vaccine failureの例数はごく少数であり、またブースター効果を期待されるような被

験者（HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 4 以下（16 倍以下）も少ない（1～3%）ことから、大多数の被験者に採血の負担をかけるだけで、そこから得られる知見は限定的であると主張している。

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 回目接種の調査の妥当性等については、専門協議を踏まえ検討することとしたい。

また、機構は、何らかの有害事象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、接種者数については、使用成績調査の実施医療機関において接種者数を調査すること、出荷数量より全接種者数の推定を行うことを考えていると回答した。

さらに、機構は、調査の過程で有害事象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、①本剤発売時に「新生物学的製剤の接種上の注意の解説」を作成し、担当医師に適正使用情報の伝達を徹底した上で、有害事象が発現した場合には申請者に速やかに連絡することを依頼し、早期の情報収集を図ること、②使用成績調査及び自発報告で収集された有害事象は評価を行い、「接種上の注意」の改訂などの対応が必要であるかの検討を行うこと、③「接種上の注意」の改訂を行った場合には、改訂毎にMR（医薬情報担当者）を通じて医療機関に適時に伝達、また、DSU（医薬品安全対策情報）への掲載を行うことを説明した。

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検討することとしたい。

### III. 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、有害事象と治験薬との因果関係の判定に統一性が見られない症例が散見されたものの、個々の症例について治験責任医師又は試験分担医師の因果関係の判定根拠を確認したところ、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、XXXXXXXXXXで実施された第 II 相試験において、2 症例の診療記録が廃棄されていたことから、当該 2 症例については GCP 不適合と判断された。当該品目の GCP 評価結果は「条件付適合」とされたが、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。

### IV. 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、有効性については麻しん及び風しんいずれについてもほぼ 100%の抗体陽転率が示されていること、安全性に

については既存の麻しん及び風しん各単味ワクチンと比し臨床上特に問題となる差は認められていないことから、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。