

## 審査報告 (2)

平成 17 年 7 月 12 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」  
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン  
[申 請 者] 武田薬品工業株式会社  
[申請年月日] 平成 16 年 6 月 25 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) 力価試験 (ウイルス含量試験) について

申請当初、麻しん及び風しん共に力価 (ウイルス含量) が TCID<sub>50</sub> で示されていたことから、平成 16 年 3 月 30 日 (厚生労働省告示第 155 号) に改正・公示された「生物学的製剤基準」に合わせて CCID<sub>50</sub> に訂正するよう求めた。また、審査報告 (1) においては麻しん及び風しん共に力価を CCID<sub>50</sub> で示した。しかしながら、実際の試験方法を確認したところ、原液を製造する工程で実施される試験ではそれぞれ単味ワクチンと同様に CPE 法 (麻しん) 及びプラーク法 (風しん) でウイルス含量を測定していること、また、麻しん及び風しんウイルスが共存する最終バルク及び小分製品では、形成されたプラークを各ウイルスに対する特異抗体を用いた免疫染色により選択して計測していることが明らかとなったことから、風しん原液を製造する工程で実施される試験については PFU、製剤化工程で実施される試験については FFU にウイルス含量の単位が訂正された。

製剤化工程 (最終バルク及び小分製品) における力価試験のバリデーションについては、以下のような検討を行った。

申請者は、力価試験結果の直線性を検討するため、力価試験の検体を麻しんでは [ ] 倍から [ ] 倍の範囲で 2 倍段階希釈、風しんでは [ ] 倍から [ ] 倍の範囲で 2 倍段階希釈を行い、形成されるプラーク数を 1 希釈倍率につき 4well で検討した。その結果、麻しんでは [ ] 倍 ( [ ] 個/well) から [ ] 倍 ( [ ] 個/well) の範囲で、風しんでは [ ] 倍 ( [ ] 個/well) から [ ] 倍 ( [ ] 個/well) の範囲で直線性が観察されたことから、麻しん及び風しんウイルスの定量範囲は [ ] 個/well のプラーク数であると説明した。しかしながら、力価試験の実施実態を確認したところ、標準業務手順書 (SOP) では [ ] つの希釈系列につきそれぞれ [ ] well におけるプラーク数の平均から 1 検体の力価を算出することとされているものの、プラーク数が約 [ ] 個/well 以上又は約 [ ] 個/well 以下の場合には、その well で計測されたプラーク数は力価の算出に用いられておらず、1 希釈系列からしか力価が算出されていない等、SOP に基づいた試験が適切に実施されていないことが確認された。

これに対し、機構は、[ ] 個/well 以上のプラーク数では頭打ちが示唆されていることから、

定量範囲の上限については妥当と判断するが、1wellあたりのプラーク数が少ない場合、試験結果のばらつきが大きくなることを踏まえて定量範囲の下限を適切に設定するとともに、力価試験が標準業務手順書どおり実施されるように体制を整備するよう申請者に求めたところ、いずれについても適切な対応がなされた。

機構は、力価試験の信頼性を保証するためには、標準品又は参照品等、既にウイルス含量が判明している試料をコントロールとして同時測定することが必要と考えられることから、標準品又は参照品を設定するとともに力価試験成立の判定基準を定めるよう申請者に求めた。その結果、自家参照品及び力価試験の成立要件として以下のように定められた。

- ・ 自家参照品：現時点で最新のロットであり、承認前検査に供したロット( ) (小分製品)を自家参照品に設定する。保存は、 $-60^{\circ}\text{C}$ 以下とする。
- ・ 試験成立要件：自家参照品の力価を同一の希釈倍率で( )回以上測定して算出された平均値と、力価試験の併行精度及び室内再現精度から管理幅を設定する。力価試験毎にコントロールとして自家参照品の力価を同時測定し、管理幅内にあることを以て、試験成立とする。
- ・ 更新方法：自家参照品の在庫量は、力価試験約( )回分に相当することから、現時点では自家参照品の更新時期を定めてはいない。自家参照品を更新する必要が生じた場合には、新たな自家参照品について試験成立要件の為の管理幅を設定するとともに、従来の自家参照品との力価の比を確認する。

機構は以上について了承した。

## (2) 小分製品の力価について

機構は、臨床試験に用いられた小分製品の力価(麻しん： $( ) \sim ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 、風しん： $( ) \sim ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ )は生物学的製剤基準で定められた力価(麻しん： $3.7 \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 以上、風しん： $3.0 \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 以上)よりもはるかに高いことから、市販製剤において臨床試験で認められた有効性・安全性を担保するために、小分製品の力価を踏まえ工程管理値を設定し、これを承認申請書上で規定するよう申請者に求めた。

これに対し、小分製品の麻しん及び風しんウイルスの力価の工程管理規格はそれぞれ $( ) \pm ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 及び $( ) \pm ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ と設定され、承認書製造方法欄の記載が適切に改められた。

また、機構は、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、麻しんウイルスについては $( ) \sim ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 、風しんウイルスについては $( ) \sim ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 程度力価が低下していることから、最終バルクにおける麻しんウイルス $3.7 \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 以上及び風しんウイルス $3.0 \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 以上という規格は不適切であり、実際の製造工程管理に基づいて規格を設定するよう申請者に求め、最終バルク工程のウイルス含量試験の規格が、それぞれ $( ) \pm ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ 及び $( ) \pm ( ) \log \text{FFU}/0.5\text{mL}$ に改められた。

機構は以上について了承した。

## (3) 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、pH 試験、浸透圧試験、質量偏差試験等を規格として設定するよう申請者に求めた。

これに対し、pH 試験、重量偏差試験、不溶性異物検査及び不溶性微粒子試験が小分製品の規格として設定され、          試験が工程内規格として設定された。

#### (4) 原液の安定性について

麻しんワクチン原液及び風しんワクチン原液の長期保存試験は実施されていないものの、その安定性については、各単味ワクチン原液の保存実績に基づきそれぞれ $-60^{\circ}\text{C}$ 以下で          年及び          年間は安定である旨の説明がなされていることから、有効期間を承認申請書上で規定するよう求めた。

申請者は、①ワクチン原液は使用の都度、ウイルス含量試験、無菌試験等を実施し、品質を確認していること、②種ウイルスから製造された原液の一部が次継代の種ウイルスとして保存され、こうした種ウイルスを用いてワクチン原液が製造されているが、種ウイルスについては、管理試験（ウイルス含量試験及び無菌試験）結果が規格に適合することを確認するとして有効期間は設定されていないことから、種ウイルスと同一である原液についても有効期間を設定することは適切でないと回答した。

しかしながら、原液の製造に用いられる種ウイルスは、それを用いて原液を製造した際、再度、原液の規格への適合が確認されるのに対し、ワクチン原液はそのまま小分製品製造に用いられるため、上記の理由を以て無期限にワクチン原液の有効期間を延長することは適切ではないと判断し、麻しんワクチン原液については          年間、風しんワクチン原液については          年間は暫定的にリテスト期間とした上で、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よう申請者に求め、申請者はこれを了解した。

## 2) 臨床に関する資料

### (1) 有効性評価の妥当性について

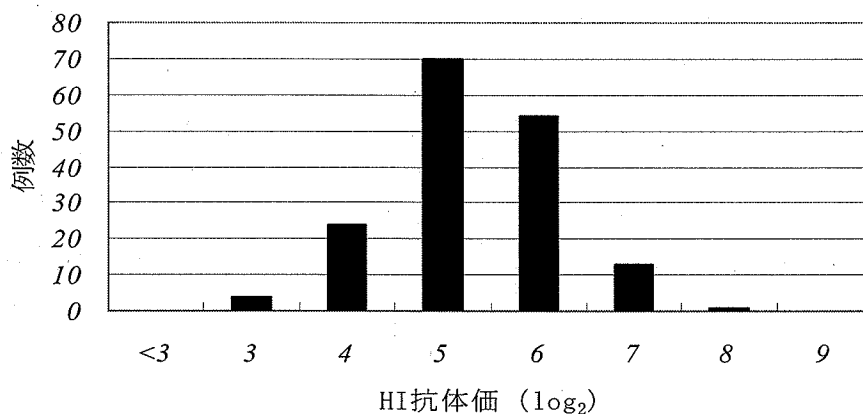
有効性の評価項目として、麻しん、風しんともに HI 抗体価を測定し、それぞれ接種前 HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 3 未満 (8 倍未満) から接種後 3 以上 (8 倍以上) になることを抗体陽転とすることについては、専門協議において特段の問題はないとされ、本剤により麻しん及び風しん発症防御効果が得られることは示されていると判断した。しかしながら、第 II 相試験 (OCT-001)、第 III 相試験 (OCT-003) 及び第 III 相試験 (OCT-002) の試験間で、接種後の麻しん HI 抗体価の分布が異なる (審査報告 (1) 4. 臨床に関する資料 1) 提出された資料の概要の項 p15、p16、p18 参照) ことから、各臨床試験の際に採取された血清が保存されているのであれば、同一条件下で抗体価の再測定を行ない、その原因を明らかにすることが望ましいとの意見が出された。機構は、申請者に対し、用いた試薬等、抗体価の分布に差が生じる要因がなかったか検討するとともに、可能であれば抗体価の再測定を行い確認するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

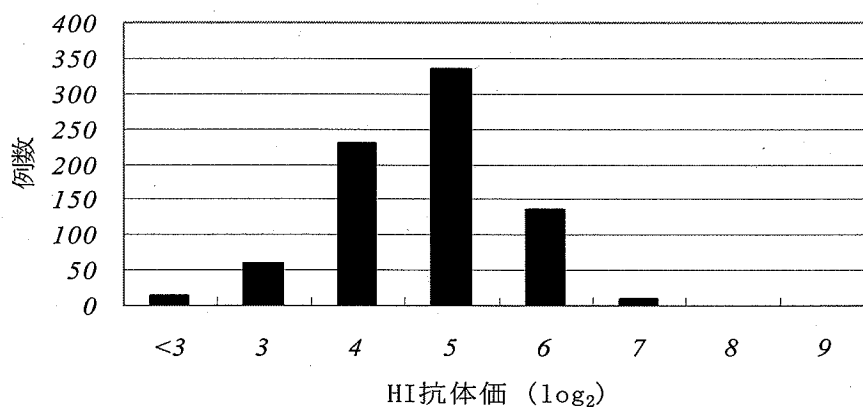
麻しんの平均 HI 抗体価 ( $\log_2$ ) の低い第 II 相試験 (OCT-001 :  $4.6 \pm 1.1$ ) 及び高い第 III 相試験 (OCT-003 :  $6.8 \pm 1.06$ ) について、それぞれ保存されていた血清を用いて麻しん HI 抗

抗体価を再測定した結果、第Ⅱ相試験の麻しん HI 抗体価の分布は、再測定したときに抗体価が高い傾向があったが、申請時の測定結果と比較して明らかな差は認められず（F 検定）、第Ⅲ相試験については、再測定したときに抗体価が高い傾向は認められなかった。また、再測定に際し、測定結果に影響する可能性が考えられる HI 抗体価測定用 HA 抗原を 2 ロット用いて同時測定を行ったが、HA 抗原間による差も認められなかった。

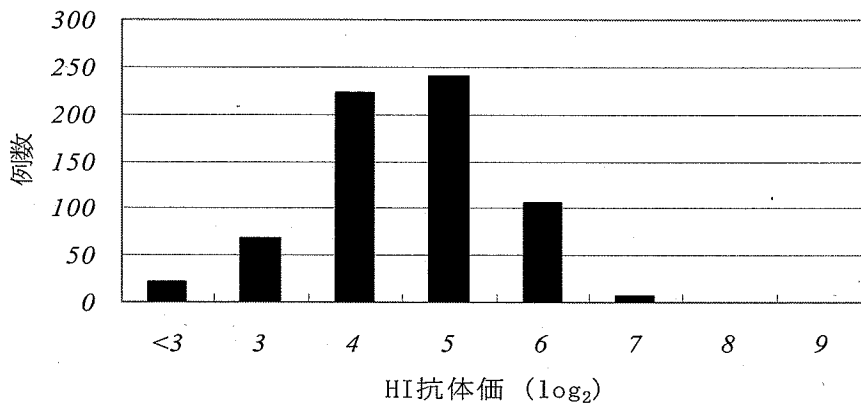
さらに、機構は、麻しん単味ワクチン並びに MMR ワクチンの臨床試験及び市販後調査時の麻しんの HI 抗体価の分布を示すように求めたところ、申請者は以下の成績を提示した。



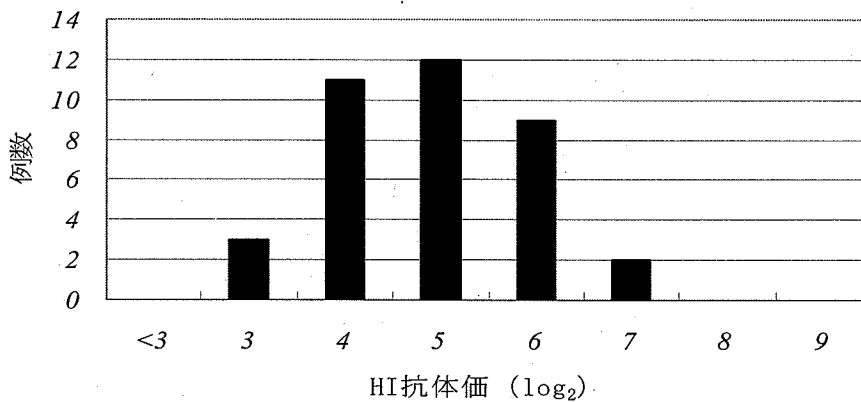
麻しん単味ワクチン（シュワルツ FF-8 株：申請時臨床試験）抗体価



MMR ワクチン（MRM-III：申請時臨床試験）麻しん抗体価



MMR ワクチン (MRM-IV : 申請時臨床試験) 麻しん抗体価



MMR ワクチン (MRM-IV : 市販後調査) 麻しん抗体価

機構は、本剤の臨床開発における各試験間で麻しんの抗体価の分布に相違が認められているが、①過去の単味ワクチン及びMMRワクチンの成績においても麻しん HI 抗体価にはばらつきがあり、その上で大多数の被験者において麻しんの発症予防効果が得られるとされる HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 3 以上) を示していること、②低い HI 抗体価分布を示した第 II 相試験は小規模な被験者集団を対象としたものであり、第 III 相試験 (OCT-003) 及び第 III 相試験 (OCT-002) においては、HI 抗体価 ( $\log_2$ ) が 3 を十分に上回る HI 抗体価分布を示していることから、本剤の臨床的な有効性に懸念を与えるものではないと判断した。

(2) 副反応について

<接種要注意者に関して>

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% (14/29

例))が非該当者(32.6%(97/298例))よりも高く、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」、「本剤成分によりアレルギーを呈するおそれのある者」及び「本剤成分によりアレルギーを呈するおそれのある者」の категорияにおいて、接種要注意者の副反応発現率が非該当者の副反応発現率より高い可能性が示唆されたが、少数の被験者集団における成績から明確に結論を導くことはできなかった。機構は、接種要注意者にみられた各々の副反応の程度は非該当者と同程度であること、また、添付文書(案)の接種上の注意の項で、「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」と注意喚起されていることから、更なる注意喚起をするよりも、市販後調査において接種要注意者における副反応の発現状況を十分に把握することが適切と判断し(審査報告(1)「接種要注意者における副作用の発現について」の項参照)、この判断は専門委員に支持された。

また、専門委員より、第Ⅲ相試験(OCT-003)において、本剤の成分にアレルギーを呈するおそれのある被験者が7例含まれていたことから、それぞれの成分にアレルギーを呈するおそれがあったのか確認すべきとの意見が出され、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤の原材料として鶏卵を使用していることから、卵アレルギーの既往歴・合併症がある被験者7例を本剤の成分にアレルギーを呈するおそれがある者として扱い、卵アレルギーの程度を検討するとともに、プリックテストを行うなど、接種適否の判定を慎重に行った上で接種が行われた。この7例における安全性評価に関しては、4例に副反応がみられ、内訳は、発疹2例2件、掻痒症1例1件、発熱3例3件、鼻漏1例1件、不機嫌1例1件、食欲不振1例1件、咳嗽1例1件であった。これらの副反応のうち本剤接種の翌日に発疹及び掻痒症を発現した1例以外は全て接種後7~12日に発現しており、本剤によるアレルギー症状と考えられた当該1例についても、両症状とも発現後1日で処置なく消失しており、臨床上特に問題のあるものではなかった。麻しん原液製造に用いたニワトリ胚細胞は、ろ過工程にて完全に除去されることから、実際には卵アレルギーに対応する成分は本剤には含まれておらず、卵アレルギーの既往・合併症のある患者に本剤を接種することに問題はないと考えられる。

機構は、第Ⅲ相試験(OCT-003)の結果からは、卵アレルギーの既往・合併症のある者に本剤を接種することの危険性を示す情報はないと判断した。なお、専門協議では、現在の麻しんワクチンは高度に精製されていることから、卵アレルギー患者に接種することは問題ないとされており、現在の知見の範囲では、むしろ卵アレルギーがあることを理由に麻しんワクチン接種を控えてしまうことの方が問題であるとの意見が出されており、機構は(卵アレルギーに対応する成分の完全な除去はありえないものの)同じ麻しんワクチン原液から製造される本剤においても添付文書において卵アレルギーの既往・合併症のある患者についての特段の注意喚起をする必要はないと判断した。

#### <発疹の発現率について>

なお、機構は、副反応としての発疹の発現率が、第Ⅱ相試験(OCT-001:21.1%)で高く、

その理由は明らかでないものの、評価資料の第Ⅲ相試験（OCT-003：8.6%）及び参考資料の第Ⅲ相試験（OCT-002：6.3）における発現率は、各単味ワクチン（麻しん：13.9%、風しん：0.2%）やMMR ワクチン（8.5%）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判断し、この判断は専門委員に支持された。

#### <添付文書の記載内容について>

専門協議において、添付文書（案）に「まれに接種直後から数日中に過敏症状として、発疹、蕁麻疹、紅斑、発熱、ときに瘙痒等があらわれることがある。」とされているが、今回の臨床試験における接種後早期の副反応発現率のみならず、予防接種後健康状況調査集計報告書においても麻しん及び風しんワクチン接種後早期の副反応発現率は「まれ」という表記の基準である0.1%未満ではなく、より高い頻度で副反応と考えられる症状が発現しているため、接種直後～早期に発現する副反応についても適切に情報提供することが必要と結論された。機構は、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に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

生ワクチンの副反応は、ワクチン接種後一定の潜伏期間をおいて発現するワクチン株ウイルスの病原性由来のもの、接種直後から遅くとも48時間以内に発現する安定剤、抗生物質などの成分によるアレルギー反応（過敏症状）とに大別される。今回の第Ⅲ相試験（OCT-003）でみられた副反応について、接種当日及びその翌日に発現した副反応を過敏症状、接種5～14日後に発現した副反応をウイルス増殖期の症状として、接種2～4日後に発現した副反応とともに集計した結果、本剤接種による過敏症状として発熱、発疹、掻痒症などがみられ、ウイルス増殖期には、発熱、発疹、リンパ節症、眼脂、食欲不振、不機嫌、咳嗽、鼻漏などがみられた。発熱と発疹はウイルス増殖期に多くみられた（発熱：全発現例数73例中65例、発疹：全発現例数28例中22例）が、過敏症状としても（発熱：全発現例数73例中3例、発疹：全発現例数28例中2例）、接種2～4日後（発熱：全発現例数73例中4例、発疹：全発現例数28例中2例）においても発現していた。なお、注射部位紅斑、注射部位硬結、注射部位腫脹については、接種当日及び翌日に比較的多く認められたが、この時期にみられたものであっても過敏症状によるものとは限らないため、局所症状として添付文書に記載した。以上の結果を踏まえ、今回の第Ⅲ相試験（OCT-003）で発現した主な副反応について、添付文書の副反応の項に、接種直後から翌日にみられる過敏症状、接種後5～14日を中心としてみられる全身症状、接種直後から翌日にみられる局所症状について、発現頻度とともに記載した。

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。

#### <保護者に対する情報提供について>

専門委員より、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行い、ワクチンによる副反応についての保護者の理解を深める必要があるとの意見が出された。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」を作成するように求めた。

これに対し、申請者から、本剤接種時に保護者に提供するパンフレット（説明文書）（案）及び市販後調査のための[ ]依頼文書（案）が提示され、接種を行う医師に内容を説明した上で、保護者へ渡すよう依頼する予定であると回答した。機構は、提示されたパンフレット（説明文書）（案）及び市販後調査のための[ ]依頼文書（案）が、保護者に必要と考えられる情報の記載がなされ、理解し易い内容であることを確認し、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に求めた。

- i) 1 回目接種時の安全性の評価可能例として、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 例は必要と考える。
- ii) 接種要注意者における副反応の発現状況を把握するとともに、接種時や早期に認められる局所反応や発疹等の副反応も把握できるような計画が必要と考えられる。
- iii) 自然感染によるブースター効果が期待できない状況では、接種後の長期間にわたる抗体価の推移を確認することも重要と考える。
- iv) 予防接種法により、定期接種として麻しん及び風しんワクチンの 2 回接種が導入された場合には、2 回目接種に用いた際の有効性及び安全性を確認することも重要と考えられる。

申請者は、以下のように回答した。

- i) 本剤の市販後調査として、1 回目接種例での特別調査 I として 2,000 例、2 回目接種例での特別調査 II として 1,000 例を予定していたが、特別調査 I として 1 回目接種例の対象を 3,000 例として情報収集することとした。
- ii) 接種要注意者における副反応の発現状況を把握できる計画として、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前回の予防接種で 2 日以内に発熱の認め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過去にけいれんの既往のある者、④過去に免疫不全の診断がなされている者、⑤本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者、に関する有無の欄を調査票に設け、担当医師にチェックしてもらうこととした。また、接種時や接種後早期に認められる局所反応や発疹等の副反応も把握できる計画として、[ ]表を用いて保護者等から情報収集し、併せて担当医師には接種直後の異常所見を調査表に記載してもらうこととした。
- iii) 長期間にわたる抗体価の推移を確認することの重要性は理解している。本剤接種後の抗体価の推移を確認するためには、理論的には TMR 第Ⅲ相試験（OCT-003）で TMR 接種を受けた被験者を対象として、2 回接種が定期接種として導入された後に、2 回目接種を行い、その前後で抗体価を測定することにより、接種から数年経過後の抗体価のデータを得る方法等が考えられる。しかしながら、TMR 第Ⅲ相試験（OCT-003）で TMR 接種を受けた被験者のうちどの程度の割合で数年後に同じ医療機関で 2 回目接種を受けるのか予測できないこと、また、被験者が同じ医療機関を受診しても担当医師



が、本検討の対象者であることを見逃す可能性や、被験者の同意が得られない可能性があり、同一被験者で長期間経過後の抗体価を測定することは現実的に困難と考えられる。加えて、日常診療下でワクチン接種後に採血を行うことはないため、使用成績調査として実施することは困難と考えられる。

- iv) 予防接種法により、定期接種として麻しん及び風しんワクチンの 2 回接種が導入された場合には、2 回目接種に用いた際の安全性について、「まれに生じる重い副反応」よりも高率に発現する副反応等については検出及び比較検討できるよう、1 回目接種と同様の 3,000 例規模の調査を実施する予定である。2 回目接種の有効性については、上記 iii) に記載した方法によって接種前後の抗体価を測定することが考えられるが、その実施は現実的に困難と考えられる。

機構は、予防接種法により、定期接種として麻しん及び風しんワクチンの 2 回接種が導入された場合には、医薬品製造業者の責務として、本剤を 2 回目接種に用いた際の一定の安全性情報を収集する必要があるものの、接種後長期間にわたる抗体価の推移及び 2 回目接種に用いた際の有用性の確認については、一医薬品製造業者が実施する市販後調査では、種々の実施可能性の問題が存在することに加え、実施した際に得られる情報も限られるため、感染症予防対策の一環として公的機関主導の下に、1 回目の接種もれや 1 回目接種に用いたワクチンの種類（製造元）にかかわらず、横断的に実施することが望ましいと考えられることから、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。

平成 17 年 4 月 1 日より改正薬事法が施行されたが、本申請は改正薬事法施行前の申請であり、本審査報告書では用語を改正前のものに統一した。

### 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、第Ⅲ相試験の主要評価項目である麻しんの HI 抗体陽転率（接種前抗体価 ( $\log_2$ ) 3 未満が接種後 3 以上に変化）は 99.7%、風しんの HI 抗体陽転率（接種前抗体価 ( $\log_2$ ) 3 未満が接種後 3 以上に変化）は 100%であり、副反応は既存の麻しん及び風しん各単味ワクチンとほぼ同程度であったことから、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。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
p 3 10 行目	弱毒生風しんウイルス (TO-366 株)	弱毒生風疹ウイルス (TO-366 株)	
p 4 34 行目	臨床とウイルス 25: 129-133, 1997	臨床とウイルス 15: 129-133, 1997	
p 6 21 行目	●±●℃で●●日間	●±●℃で●●日間	
p 6 23 行目	「硫酸カナマイシン」●●mg (力価) /mL 及び局外規「ラクトビオン酸エリスロマイシン」●●mg (力価) /mL を添加した TCM199 液	「硫酸カナマイシン」●●mg (力価) /mL を添加した TCM199 液	
p 6 23 行目	●±●℃で●●日間	●±●℃で●●日間	
p 6 25 行目	安定剤添加後 <u>個</u> 体別ウイルス浮遊液	安定剤添加後 <u>固</u> 体別ウイルス浮遊液	
p 6 37-38 行目	(動物接種試験及び培養細胞接種試験)	(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)	
p 6 38 行目	神経毒力試験、マーカー試験及びウイルス含量試験	神経毒力試験及びウイルス含量試験	
p 8 16 行目及び 20 行目	製剤 (小分製品) の	最終バルクの	
p 8 20 行目	風しんワクチン力価の目標値	麻しんワクチン力価の目標値	
p 10 15 行目	HSA 非添加製剤	HAS 非添加製剤	
p 14 3 行目	接種後 28 日まで毎日及び 7 週後	接種後 28 日まで毎日	
p 14 7 行目	咽頭痛 10.0% (1/10 例)	咽頭痛 20.0% (2/10 例)	
p 17 10 行目	軽度 (37.5~37.9℃)	軽度 (37.5~38.0℃)	
p 17 10-11 行目	中等度 (38.0~38.9℃)	中等度 (38.1~39.0℃)	
p 17 11 行目	高度 (39.0℃~)	高度 (39.1℃~)	

p 20 37 行目	感染 <u>防</u> 御効果	感染 <u>予</u> 防効果	
p 24 15 行目	近代出版 <u>178-187</u> , 2003)	近代出版 <u>78-92</u> , 2003)	
p 25 2 行目	接種要注意者 <u>6.9%</u> (2/29 例)	接種要注意者 <u>10.3%</u> (3/29 例)	
p 26 10 行目	安全性を比較するよう	安全性 <u>と</u> 比較するよう	
p 28 26 行目	<u>治</u> 験分担医師	<u>試</u> 験分担医師	

なお、この訂正による審査結果の変更はない。