(2) 試験成績

1) 被験者の内訳

治験に先立ち、同意・説明文書に基づいて被験者の代諾者(保護者)に十分に説明し、治験の内容に理解を得たうえで代諾者の自由意思による同意を文書で得た。

試験に組み入れられた被験者は21例で、うち2例については原資料の保存不備がみられたため、有効性及び安全性の評価対象から除外した。集計対象例19例中で、中止・脱落例はなく、全例が完了例であったが、TMR接種前6ヵ月以内にガンマグロブリンの投与を受けた逸脱例が1例みられた(被験者番号：3-4)*。この1例の症例及び症例データについては、ガンマグロブリンの投与量が少ないこと、接種後長期間経過していることから、治験総括医師の判断により、有効性及び安全性の評価に組み入れた。集計対象例19例中、麻しん1例、風しん2例は接種前抗体陽性例であった。これら接種前抗体陽性例は有効性評価ができないので、有効性評価から除外した。

したがって、有効性評価例数は麻しん18例、風しん17例であった。また、安全性評価は19例全例を評価対象とした。

2) 被験者背景

19例の被験者背景を表2.7.6.2-5に示す。男女の割合は男性47.4%(9/19例)、女性52.6%(10/19例)であり、ほぼ同数であった。月齢の平均は20.5±12.5ヵ月であった。

表2.7.6.2-5　被験者背景

性別	男性	9例(47.4%)
	女性	10例(52.6%)
月齢(ヵ月)		20.5±12.5 (12～58)
身長(cm)		81.1± 9.5 (72～106)
体重(kg)		10.7± 2.4 (8.2～17.5)

上段：平均値±標準偏差
下段：最小値～最大値

＊ 本被験者(被験者番号：3-4)はTMR接種の101日前に麻しん予防のためにガンマグロブリン40 mg/kgを投与された。治験担当医師は「ガンマグロブリン(通常量)投与は3ヵ月以上経過しているので問題なし」と判断し、TMRを接種した。本被験者の有効性、安全性の成績は以下のとおり。なお、ガンマグロブリンの大量療法とは「川崎病の治療等に使う200 mg/kg以上」をさす[注)]。

有効性：麻しんHI抗体価(log_2)は接種前4、接種後4であり、接種前抗体が陽性であったため麻しんの有効性評価からは除外された。風しんHI抗体価(log_2)は接種前<3、接種後8であった。
安全性：因果関係なしの軽度の発熱がTMR接種25日後に1日みられたのみで、副反応はみられなかった。

注) 予防接種ガイドライン：日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会　監修．厚生労働省保健医療局エイズ結核感染症課　1998年改編

3）有効性

TMR 接種後の抗体反応を表 2.7.6.2-6 に示した。

集計対象例 19 例中、接種前麻しん抗体陰性例は 18 例、風しん抗体陰性例は 17 例であった。

TMR 接種後の抗体陽転率は麻しん及び風しんとも 100％（それぞれ 18/18 例、17/17 例）であり、平均 HI 抗体価（log_2）は、麻しん 4.6、風しん 7.9 であった。

抗体価の分布を図 2.7.6.2-1 に示した。麻しんの HI 抗体価（log_2）は 4 が最も多く、風しんの HI 抗体価（log_2）は 8 が最も多く、共に一峰性の分布を示していた。

表 2.7.6.2-6　抗体反応

	例　数	抗体陽転率*1	平均 HI 抗体価（log_2）*2
麻しん	18 例	100％（18/18 例）	4.6±1.1
風しん	17 例	100％（17/17 例）	7.9±1.0

＊1：集計対象例 19 例中、麻しん 1 例、風しん 2 例は接種前抗体陽性のためそれぞれの麻しん及び風しんの有効性評価から除外した。

＊2：HI 抗体価（log_2）の平均値±標準偏差

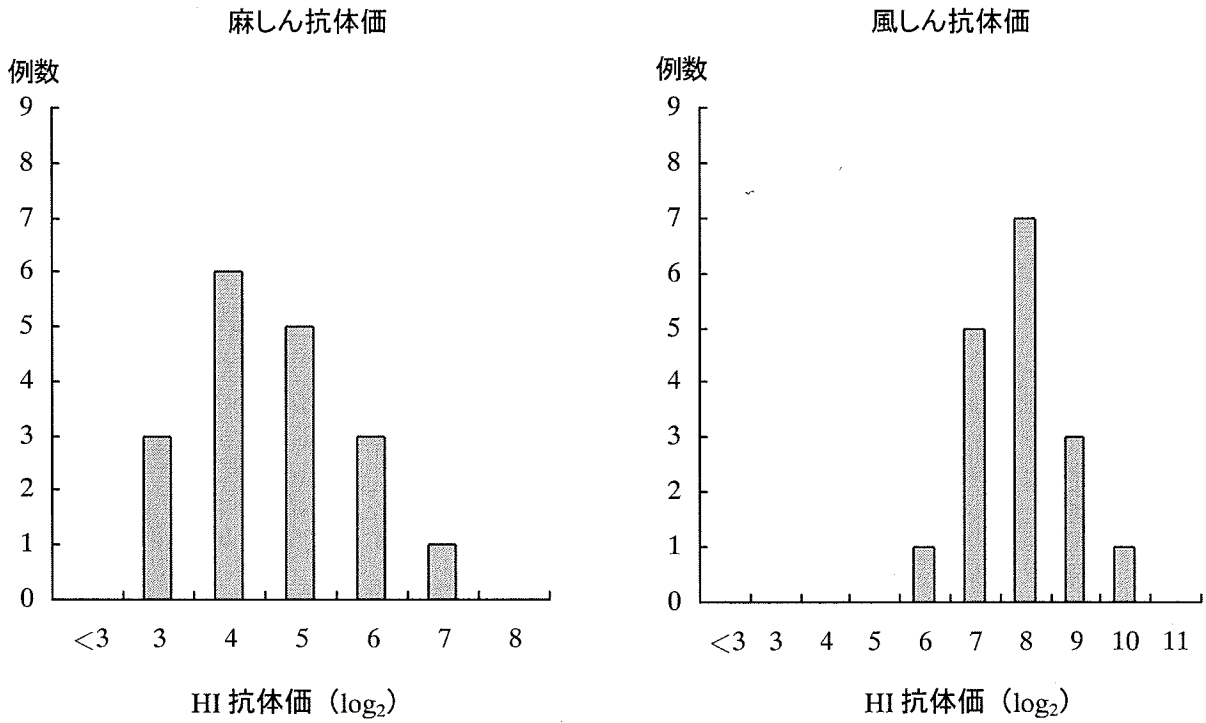

図 2.7.6.2-1　抗体価分布

集計対象除外例 2 例は、いずれも TMR 接種前麻しん抗体陰性例であり、接種後、麻しん抗体が陽転していた。風しん抗体については、2 例のうち 1 例は TMR 接種前風しん抗体陰性例であり、接種後、風しん抗体が陽転していた。また、もう 1 例は TMR 接種前風しん抗体陽性例であった。上記 2 例を除外しない場合の平均抗体価（HI 抗体価：log_2）は麻しんで 4.7、風しんで 7.9 であり、これら 2 例を除外しても抗体陽転率及び平均抗体価に変化はなく、有効性の結論には影響はなかったと考える。

4）安全性

安全性データの解析に当たっては、TMR を接種した 21 例のうち原資料の保存不備がみられた 2 例を除く 19 例を解析対象集団とした。

第Ⅱ相試験の安全性成績の集計に使用した有害事象名は、J-ART に準拠して読み替えた。

ⅰ）有害事象

有害事象を表 2.7.6.2-7 に示した。

有害事象の発現率は 89.5％（17/19 例）であった。主な有害事象は発熱 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。

ⅱ）副反応

副反応を表 2.7.6.2-8 に示した。

副反応の発現率は 31.6％（6/19 例）であった。主な副反応は発熱 26.3％（5/19 例）、発疹 21.1％（4/19 例）、鼻汁 10.5％（2/19 例）であった。副反応の程度は、高度の発熱（39.1℃）が 1 例（被験者番号：2-4）にみられたが、他はすべて軽度～中等度であった。

副反応がみられた被験者の一覧表を表 2.7.6.2-9 に示した。被験者番号 2-4 の高度の発熱は接種後 9～10 日にみられており、発現後 2 日で回復した。

副反応はすべて接種後 6～10 日に発現し、発現後 1～8 日で消失しており、高度の副反応を含め臨床上特に問題となる副反応はみられなかった。

以上の成績から、安全性に対する総合評価は、19 例全例とも「問題なし」であった（表 2.7.6.2-10）。

集計から除外された 2 例において、副反応として発熱、発疹、鼻汁、不機嫌、嘔吐がそれぞれ 1 例に、因果関係が否定された有害事象として発熱、咳、鼻汁、食欲不振、不機嫌が 2 例ともにみられたが、いずれも重篤なものではなく、臨床上問題となるものではなかった。上記 2 例を含めた有害事象発現率は 90.5％（21 例中 19 例）、副反応発現率は 33.3％（21 例中 7 例）であり、これら 2 例を除外しても有害事象発現率及び副反応発現率に大きな変化はなく、安全性の結論には影響がなかったと考える。

表 2.7.6.2-7　有害事象（器官分類別、症状別、程度別の発現例数、発現件数）

	発現例数※				発現件数			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
解析対象例数	19 例							
一般的全身障害								
発熱	5 (26.3)	5 (26.3)	3 (15.8)	13 (68.4)	6	8	6	20
皮膚・皮膚付属器障害								
発疹	5 (26.3)	2 (10.5)	1 (5.3)	8 (42.1)	6	2	1	9
呼吸器系障害								
咳	5 (26.3)	2 (10.5)		7 (36.8)	7	2		9
鼻汁	6 (31.6)	4 (21.1)	1 (5.3)	11 (57.9)	12	5	1	18
消化管障害								
食欲不振	3 (15.8)	2 (10.5)	2 (10.5)	7 (36.8)	6	3	2	11
嘔吐	2 (10.5)			2 (10.5)	3			3
嘔気	1 (5.3)			1 (5.3)	1			1
軟便	2 (10.5)			2 (10.5)	3			3
下痢	2 (10.5)			2 (10.5)	2			2
耳下腺腫大			1 (5.3)	1 (5.3)			1	1
精神障害								
不機嫌	6 (31.6)	1 (5.3)	2 (10.5)	9 (47.4)	8	3	6	17
筋・骨格系障害								
関節痛			1 (5.3)	1 (5.3)			1	1
白血球・網内系障害								
リンパ節腫脹	1 (5.3)			1 (5.3)	1			1
血小板・出血凝血障害								
鼻血	1 (5.3)			1 (5.3)	1			1
合　　計	発現例数合計			17 (89.5)	発現件数合計			97

( )内：%

※：同一症例で同一の有害事象が複数回認められた場合は、以下の優先順位で算入する。

1) 治験薬との因果関係が否定できないもの（因果関係①～③）

2) 程度の高いもの

治験薬との因果関係

①：明らかに関連あり　②：多分関連あり　③：関連ないともいえない　④：関連なし

表 2.7.6.2-8　副反応（器官分類別、症状別、程度別の発現例数、発現件数）

	発現例数※				発現件数			
	軽度	中等度	高度	合計	軽度	中等度	高度	合計
解析対象例数	19 例							
一般的全身障害								
発熱	3 (15.8)	1 (5.3)	1 (5.3)	5 (26.3)	3	1	1	5
皮膚・皮膚付属器障害								
発疹	3 (15.8)	1 (5.3)		4 (21.1)	3	1		4
呼吸器系障害								
咳		1 (5.3)		1 (5.3)		1		1
鼻汁	2 (10.5)			2 (10.5)	2			2
精神障害								
不機嫌	1 (5.3)			1 (5.3)	2			2
合　　計	発現例数合計			6 (31.6)	発現件数合計			14

( )内：%

※：同一症例で同一の副反応が複数回認められた場合は、程度の高いものを優先して算入

表 2.7.6.2-9　副反応一覧表

被験者番号	年齢 性別	身長(cm) 体重(kg)	副反応	程度 a)	発現日 b)	持続日数(日)	因果関係 c)	安全性に対する総合評価
[redacted]	1歳4ヵ月 男性	79 12	発疹 咳	中等度 中等度	10 10	3 1	② ②	問題なし
[redacted]	1歳9ヵ月 男性	84 12	発熱(37.5℃)	軽度	6	1	②	問題なし
[redacted]	1歳1ヵ月 女性	75 10	発熱(38.0℃) 発疹 鼻汁 不機嫌 不機嫌	軽度 軽度 軽度 軽度 軽度	7 6 6 6 10	1 5 8 1 3	② ② ③ ③ ③	問題なし
[redacted]	1歳2ヵ月 女性	74 9	鼻汁 発熱 (37.5～38.0℃) 発疹	軽度 軽度 軽度	7 7 8	1 2 3	② ② ②	問題なし
[redacted]	4歳10ヵ月 女性	106 17.5	発熱 (39.0～39.1℃)	高度	9	2	③	問題なし
[redacted]	1歳0ヵ月 女性	72 9.5	発熱 (38.1～38.7℃) 発疹	中等度 軽度	7 9	3 1	② ②	問題なし

a) 程度：症状持続中で程度が違う場合、持続期間中の最も重い程度を表示
b) 発現日：接種日を0日後として表示
c) 因果関係：①明らかに関連あり、②多分関連あり、③関連ないともいえない

表 2.7.6.2-10　概括安全度（安全性に対する総合評価）

問題なし	やや問題あり	かなり問題あり	非常に問題あり	判定不能
19例	0例	0例	0例	0例

(3) 結論

小児における最初の試験として、健康小児（麻しん及び風しんの定期接種対象者のうち、予防接種実施要領に規定された接種要注意者を除いた小児）21 例に TMR 0.5 mL を皮下に単回接種し、原資料の保存不備がみられた 2 例を除く、19 例について TMR の有効性及び安全性を予備的に検討した。

その結果、有効性については、麻しん及び風しんとも抗体陽転率 100％であった。

安全性については、31.6％（6/19 例）に副反応がみられた。主な副反応は発熱 26.3％（5/19 例）、発疹 21.1％（4/19 例）であったが、臨床上特に問題となる副反応はみられなかった。

以上より、TMR 単回接種時の健康小児に対する有効性、安全性が確認できたと判断し、小児（麻しん及び風しんの定期接種対象者）を対象に規模を拡大した第Ⅲ相試験への移行は妥当と判断した。

2.7.6.3 多数例の小児を対象としたTMRの単回接種時における有効性及び安全性の確認・検証（第Ⅲ相　検証的試験：OCT-003）

……………………………………………資料番号：5.3.5.2-3

第Ⅱ相試験で少数の健康小児に対する有効性、安全性を確認できたため、規模を拡大して、第Ⅲ相試験（OCT-002）を実施した。しかしながら、第Ⅲ相試験（OCT-002）は重篤な有害事象の治験責任医師からの報告遅延、モニターの教育履歴の不備など、GCP上の問題があったため、医療機関及び治験責任医師を再選定し、また、モニター教育を十分に実施するなど、再発防止策を講じて本治験を再度実施し、多数例の小児を対象にTMR 0.5 mLを皮下単回接種した時の有効性及び安全性を確認・検証した。

(1) 試験方法

試験方法の概要を表2.7.6.3-1に示した。

表2.7.6.3-1　試験方法の概要

項　目	内　容
試験の種類	オープン（非盲検）試験、検証的試験
試験の目的	小児を対象としたTMRの単回接種時における有効性及び安全性の確認・検証
対象者	予防接種法に基づく麻しんワクチン及び風しんワクチン定期接種の対象者 選択基準： ①生後12ヵ月以上90ヵ月未満齢の小児（男女不問） ②麻しん、風しんに対する既往歴のない者 ③麻しんワクチン、風しんワクチンの接種歴のない者 ④性別；不問 ⑤診療区分；外来 除外基準： ①明らかな発熱を呈している者（接種直前の検温で37.5℃以上の小児） ②重篤な急性疾患に罹患している者 ③TMR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）によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 ④明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制を来す治療を受けている者 ⑤1ヵ月以内に麻しん、風しん、水痘又はおたふくかぜ罹患者と接触したことが明らかな者 ⑥4週間以内に生ワクチン又は1週間以内に不活化ワクチンを接種した者 ⑦3ヵ月以内に輸血あるいはガンマグロブリンの投与を受けた者又は6ヵ月以内にガンマグロブリンの大量投与（200 mg/kg以上）を受けた者 ⑧過去3ヵ月以内に他の治験に参加した者 ⑨その他、予防接種を行うことが不適当な状態にある者 接種要注意者： 下記に該当する場合は、接種可とした判断理由を症例報告書のコメント欄に記載した。 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過去にけいれんの既往がある者 ④過去に免疫不全の診断がなされている者 ⑤TMR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）によりアレルギーを呈するおそれのある者
被験者数	計画被験者数　；　300例 主要評価項目の評価可能被験者数　；　有効性300例、安全性300例 実施被験者数　；　327例 主要評価項目の評価例数　；　有効性　麻しん326例、風しん327例、安全性327例

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（つづき）

項　　目	内　　容
被　験　薬	TMR（ロット番号：[redacted]）*溶解後 0.5 mL 中、 弱毒生麻しんウイルス（シュワルツ FF-8 株）　5,000 FFU 以上含有 弱毒生風しんウイルス（TO-336 株）　1,000 FFU 以上含有 本試験で用いた TMR の成分及び含量の詳細は表 2.7.6.3-2 に示した。なお、本試験で用いた TMR の成分及び含量は第Ⅰ相試験で用いた被験薬の成分及び含量（表 2.7.6.1-2）から安定剤の一成分である人血清アルブミン（HSA）を除去したものである。
用　法　・　用　量	添付の溶剤（日本薬局方　注射用水）0.7 mL で溶解し、その 0.5 mL を皮下に単回接種した。
併　用　薬	①TMR 接種後 6 週の来院時までは他の生ワクチン又は不活化ワクチンを接種しない。 ②医学的に緊急性を要する場合を除き、TMR 接種後 6 週の来院時まで有効性及び安全性に影響を及ぼす薬剤（ガンマグロブリン、ステロイド等）の投与、処置（放射線療法等）を行わない。ただし、TMR の有効性及び安全性に影響を及ぼさない、ステロイドの少量 2 週間以内の投与、少量の隔日投与、生理的維持量の継続投与あるいはステロイド等の外用（軟膏、吸入）は可能とする。
接種・観察期間	接種期間：単回接種 観察期間：接種直前から接種後約 6 週の事後診察までの期間
検査・観察項目	予　　診：予診票、開始連絡票での確認と診察（問診、視診、聴診等） 体　　温：腋窩温 自他覚症状：接種局所症状、全身症状 抗体測定：麻しん HI 抗体価、風しん HI 抗体価 事後診察：健康記録の確認と診察（問診、視診、聴診等）
検査・観察時期	予　　診：接種直前 体　　温：接種直前、接種当日～28 日後までは毎日、 接種 29 日～約 6 週後の事後診察日までは発熱時 自他覚症状：接種当日～約 6 週後 抗体測定：接種直前、約 6 週後 事後診察：接種約 6 週後 これらの検査時期については表 2.7.6.3-3 に示した。
評価方法及び評価基準	予　　診： 接種直前に、予診票、開始連絡票を用いて被験者としての適否を調査するとともに診察（問診、視診、聴診等）により接種に問題のないことを確認した。 体温、自他覚症状： 被験者の保護者は接種直前から接種後約 6 週の事後診察日まで、表 2.7.6.3-4 の評価基準に従って、体温、自他覚症状を毎日観察・判定した。その成績を接種後 28 日までは毎日、それ以降は症状があった時に健康記録に記入し、事後診察時に治験責任医師又は治験分担医師に提出した。治験責任医師又は治験分担医師は、健康記録を参考に、問診により確認の上、自他覚症状の症状名、程度、発現日、処置及び消失までの経過を症例記録に記入するとともに治験薬との因果関係を表 2.7.6.3-5 の判定基準に従って 4 分類で判定した。 事後診察及び健康記録の確認： 接種後約 6 週の採血時に治験責任医師又は治験分担医師は①被験者を事後診察（問診、視診、聴診等）し、異常がないことを確認した。②健康記録の記入内容を被験者の代諾者（保護者）に確認した。 抗体測定： 抗体測定方法及び抗体陽転の判定基準は第Ⅰ相試験（表 2.7.6.1-1）と同じである。

＊ TMR（ロット [redacted]）の製造時の感染価（log FFU/[redacted] mL）は麻しん [redacted]（[redacted] FFU）、風しん [redacted]（[redacted] FFU）

表 2.7.6.3-1　試験方法の概要（つづき）

項　　目	内　　容
統　計　手　法	主解析： ① 抗体反応；「最大の解析対象集団」を解析対象として、主要評価項目である麻しん、風しん各ウイルスの抗体陽転率を算出し、1 標本の二項検定を適用した。この場合の帰無仮説及び対立仮説は次のとおりである。 帰無仮説　抗体陽転率＝90％ 対立仮説　抗体陽転率＞90％ また抗体陽転率の両側 95％信頼区間を推定した。 ② 副反応；安全性データの解析対象集団に対して副反応の種類、発現率、程度、発現日、持続日数を集計・解析した。 副解析： ① 「Full Analysis Set」を解析対象集団とし、麻しん、風しん各ウイルスの平均 HI 抗体価、抗体価分布について集計・解析した。 ② 有害事象：安全性データの解析対象集団に対して有害事象の種類、発現率、因果関係、程度、発現日、持続日数を集計・解析した。
被験者の安全管理	TMR 接種後、被験者にアナフィラキシー等の異常がないことを確認した後、帰宅させた。接種後から接種後約 6 週の事後診察までの期間中に被験者の健康状態に異常が認められた場合には、保護者は直ちに治験責任医師又は治験分担医師に連絡し適切な指示を受けることとした。 治験責任医師又は治験分担医師は、重篤な有害事象の発現に際しては適切な救急処置を施し、専門医師による診断を行い原因究明に努めることとした。
医学専門家	[redacted]
実施医療機関	[redacted]　他 計 17 施設
試　験　期　間	20[redacted]年[redacted]月　～　20[redacted]年[redacted]月

・選択基準の設定根拠：

①、④；予防接種法施行令[1]に基づく麻しん及び風しん定期接種の年齢及び性別を対象とした。

②、③；有効性評価に影響を及ぼすため設定した。

⑤　；予防接種は被接種者の健康状態がよいときに接種されることとされており[2]、一般に外来で接種されるため、外来とした。

・接種要注意者の設定根拠：

予防接種実施要領[3]に、「接種の判断を行うに際し注意を要する者」と規定されていることに基づき設定した。

・除外基準の設定根拠：

①～③、⑨；予防接種実施規則[4]第6条に「予防接種を受けることが適当でない者」と規定されていることに基づき設定した。

④、⑦　；麻しん、風しん各単味ワクチンの添付文書で、④は接種不適当者と規定され、⑦は接種を延期することと記載されていることに基づき設定した。

⑤　；自然感染のまぎれ込みにより有効性及び安全性の評価に影響を及ぼすことを避けるため設定した。

⑥　；有効性及び安全性への配慮から、以前に接種したワクチンの影響を避けるため設定した。

予防接種ガイドライン[5]に、不活化ワクチンの場合は、1週間経てばワクチンによる反応がなくなるため1週間以上をあけて、生ワクチン接種の場合は、ウイルスの干渉を防止するため4週間以上間隔をあけて次のワクチンを接種する旨が記載されている。

⑧　；被験者の安全性確保の観点から、他の治験の影響がない者を選択するために設定した。

1) 予防接種法施行令：昭和23年7月31日政令第197号、最終改正：平成13年11月7日法律第116号

2) 厚生労働省：予防接種と子どもの健康. 財団法人　予防接種リサーチセンター. 東京都. 22（2002年改編第1版5刷）

3) 予防接種実施要領：平成6年8月25日健医発第962号通知「予防接種の実施について」

4) 予防接種実施規則：昭和33年9月17日厚生省令第27号、平成13年11月7日厚生労働省令第210号改正

5) 予防接種ガイドライン：日本小児科連絡協議会予防接種専門委員会　監修. 厚生労働省保健医療局エイズ結核感染課　1998年改編

・計画被験者数の設定根拠：

有効性；過去の臨床試験成績(注 1)を併合すると抗体陽転率は、麻しんワクチンでは 97.8%(1,624/1,661)［95%信頼限界：97.0%～98.4%］、風しんワクチンでは 98.5%(2,471/2,508)［95%信頼限界：98.0%～99.0%］である。このことから TMR においても、麻しん、風しんとも抗体陽転率は 95%以上であることが期待される。ちなみに TMR の抗体陽転率が 90%以下であれば問題があると考え、1 標本の二項検定問題としてとらえると、作業仮説を

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：80%及び 90%のときの必要被験者数は、それぞれ 239 例及び 301 例となる(注 2)。

安全性；真の発現率が 1%の副反応について、この副反応が 1 例以上検出できる確率を 95%以上にするための必要被験者数は 298 例である(注 3)。

・併用禁止治療の設定根拠：

①及び②は有効性評価、安全性評価ともに影響を及ぼす可能性があるため設定した。

(注 1) 過去の臨床試験成績

ワクチン		No.	抗体陽転率(%)		文　献
麻しん	シュワルツ FF-8 株	1	100	(166/166)	臨床とウィルス 10(3):p247,表 3,(1981)
		2	97.4	(38/ 39)	
	MRM-Ⅲ*	1	98.1	(774/789)	臨床とウィルス 15(4):p547,表 5,(1987)
	MRM-Ⅳ*	2	96.9	(646/667)	臨床とウィルス 15(4):p547,表 6,(1987)
風しん	TO-336 株	1	96.3	(125/134)	周産期医学 6(10):p1008,表 2,(1976)
		2	97.2	(367/377)	周産期医学 6(10):p1009,表 3,(1976)
		3	97.7	(424/434)	周産期医学 6(10):p1009,表 4,(1976)
	MRM-Ⅲ*	1	99.1	(804/811)	臨床とウィルス 15(4):p547,表 5,(1987)
	MRM-Ⅳ*	2	99.9	(751/752)	臨床とウィルス 15(4):p547,表 6,(1987)

＊ 武田株 MMR(TMR と同じシュワルツ FF-8 株、TO-336 株を含む)ワクチンで MRM-Ⅲと MRM-Ⅳは製造ロットを示す。

(注 2) 製薬協作成「臨床試験のための症例数算出プログラム」“BINOM”により算出

(注 3) Peace, K. E. 編、KR 研究会 訳：医薬統計学 545 頁、表 11、サイエンティスト社(1992)

・解析上のデータの取扱い：

有効性評価は「Full Analysis Set（FAS：最大解析対象集団）」を解析対象とし、安全性評価は「安全性データの解析対象集団」を解析対象とした。

①最大の解析対象集団（FAS）の定義　；

TMR を接種した被験者で、かつ、接種後 4～20 週に抗体測定が行われたすべての被験者から以下の項目に該当する被験者を除外した集団

(1) TMR 接種前の麻しん、風しん抗体が未測定の被験者

(2) TMR 接種前の麻しん、風しん抗体が陽性の被験者

(3) 以下の選択基準を満たさない被験者

・麻しん、風しんに対する既往歴のない被験者

・麻しん、風しんワクチンの接種歴のない被験者

②安全性データの解析対象集団の定義　；

TMR が接種されたすべての被験者

表 2.7.6.3-2　TMR 0.5 mL 中の成分及び含量

〔有効成分〕	弱毒生麻しんウイルス（シュワルツ FF-8 株）	5,000	FFU 以上（感染価）
	弱毒生風しんウイルス（TO-336 株）	1,000	FFU 以上（感染価）
〔安定剤〕	乳　　糖	25	mg
	L-グルタミン酸カリウム	0.24	mg
	D-ソルビトール	7.5	mg
〔緩衝剤〕	リン酸水素ナトリウム	0.3125	mg
	リン酸二水素カリウム	0.13	mg
〔抗生物質・着色剤・希釈剤〕			
	硫酸カナマイシン	0.0125	mg（力価）以下
	ラクトビオン酸エリスロマイシン	0.0075	mg（力価）以下
	フェノールレッド	0.005	mg*
	TCM-199	残量	

人血清アルブミン（HSA）を除去した理由：HSA を除去した製造方法を 1999 年に確立し、その安定性が保証できることが確認できたため、被験者の安全性を一層確実にする目的で第Ⅲ相試験（OCT-002）実施期間中に HSA 無添加の製剤に切り替えた。

表 2.7.6.3-3　検査・観察時期

	接種直前	接種時	接種後 当　日	接種後約 6 週間 （接種後採血まで）	接種後約 6 週 （接種後 4～20 週）
予　　診	○				
体　温　測　定	○		○	○*	
自他覚的（随伴）症状	○ ←				→
採血〔抗体検査〕	○（3 mL）				○（3 mL）
T M R　の 接 種		○			
事　後　診　察					○

＊接種後 1～28 日間は毎朝 1 回測定、29 日以後は発熱があった時に測定する。
発熱（37.5℃以上）がみられた時は 1 日 2 回以上測定し、その日の最高体温を記入する。

表 2.7.6.3-4　自他覚症状の評価基準

① 接種局所症状
- 発　赤：直径 1～5 cm 未満（軽度＋）、直径 5 cm 以上（中等度++）、直径 10 cm 以上（高度+++）
- 腫　脹：直径 1～5 cm 未満（軽度＋）、直径 5 cm 以上（中等度++）、直径 10 cm 以上（高度+++）
- 硬　結：少し触れる（軽度＋）、はっきり触れる（中等度++）、はっきり大きく触れる（高度+++）

② 全身症状
- 発　　熱：37.5℃～37.9℃（軽度＋）、38.0℃～38.9℃（中等度++）、39.0℃以上（高度+++）
- 発　　疹：パラパラ程度（軽度＋）、全身に多数（中等度++）、全身に密集・融合（高度+++）
- リンパ節腫脹：さわってわかる程度（軽度＋）、見てわかる程度（中等度++）、著明なはれ（高度+++）
- けいれん：持続時間 1 分未満（軽度＋）、1 分以上 5 分未満（中等度++）、5 分以上（高度+++）
- 関節痛
- 咳
- 鼻　　汁
- 食欲不振
- 不機嫌

　　軽度＋、中等度++、高度+++

③ その他の症状：上記①、②以外の症状
　　軽度＋、中等度++、高度+++

程度の定義：軽　度；一過性で容易に耐えられるもの
　　中等度；通常の活動に支障を来す程度のもの
　　高　度；通常の活動を不可能とする程度のもの

表 2.7.6.3-5　治験薬との因果関係及びその判定基準

① 明らかに関連あり：
時間的に明白な因果関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ下記のいずれかに該当する場合。
・偶然の再接種により同様の所見を認める場合
・薬剤感受性試験（皮膚テスト他）陽性の場合

② 多分関連あり：
時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、かつ原疾患、合併症、併用薬、併用処置など当該被験薬以外の要因がほぼ除外される場合

③ 関連あるかもしれない：
時間的に明白な相関関係（投与中止後の経過も含む）があり、原疾患、合併症、併用薬、併用処置など他の要因も推定されるが、当該被験薬による可能性も考えられる場合。

④ 関連なし：
時間的に相関関係がないと考えられる場合。原疾患、合併症、併用薬及び併用処置など他の要因によると考えられる場合