

審議結果報告書

令和 6 年 8 月 16 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミールビックⅡ皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者 名] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 令和 5 年10月30日

[審 議 結 果]

令和 6 年 8 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は、生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書の修正表

[販 売 名] ミールビックⅡ皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日

令和 6 年 7 月 17 日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
3	29	個 体 別 細 胞 培 養 工 程 で MRC-5 細胞	個 体 別 細 胞 培 養 工 程 で MRR-5 細胞

*審査報告書別紙

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和 6 年 7 月 17 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Ⅱ皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日
[剤形・含量] 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解したとき、その 0.5 mL 中に弱毒生麻しんウイルス田辺株を 9.6×10^3 PFU 以上、弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株を 3.7×10^3 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、（2）新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の麻しん及び風しんの予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

麻しん及び風しんの予防

[用法及び用量]

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解し、通常、その 0.5 mL を 1 回皮下に接種する。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和 6 年 5 月 31 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販 売 名] ミールビックⅡ皮下注用
- [一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
- [申 請 者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
- [申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアルを添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解したとき、その 0.5 mL 中に弱毒生麻しんウイルス田辺株を 9.6×10^3 PFU 以上、弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株を 3.7×10^3 PFU 以上含有する皮下注用凍結乾燥製剤

[申請時の効能・効果]

麻しん及び風しんの予防

[申請時の用法・用量]

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解し、通常、その 0.5 mL を 1 回皮下に接種する。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略.....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	29
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	29

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

麻疹は、麻疹ウイルスの感染によって起こる急性熱性発疹性の感染症である。感染から約 10～12 日間の潜伏期間を経て発症し、発熱、カタル症状（鼻汁、咳）、発疹等の症状が認められ、肺炎、中耳炎等を合併することが多く、脳炎を併発することもある。麻疹ウイルスは空気感染、飛沫感染、接触感染により伝播し、感染力は極めて強い。2015 年、WHO 西太平洋地域事務局（WHO WPRO）により日本は麻疹の排除状態にあることが認定されたが（「Brunei Darussalam, Cambodia, Japan verified as achieving measles elimination」、<https://www.who.int/westernpacific/news/item/27-03-2015-brunei-darussalam-cambodia-japan-verified-as-achieving-measles-elimination>（最終確認日：2024 年 5 月 30 日））、海外では麻疹の流行が継続又は再流行している国も多く、国内において、海外からの輸入症例や輸入症例を契機とした感染伝播事例の増加が懸念されることについて注意喚起されている（「麻疹の国内伝播事例の増加に伴う注意喚起について（再周知）」（令和 6 年 2 月 26 日付け厚生労働省健康・生活衛生局 感染症対策部感染症対策課・予防接種課連名事務連絡））。

風疹は、風疹ウイルスの感染によって起こる急性熱性発疹性の感染症である。感染から 2～3 週間の潜伏期間の後、主な症状として発熱、発疹、リンパ節腫脹が認められるが、これらの 3 主症状を認めるのは約半数であり、不顕性感染が 15～30%程度存在する。一般に症状は軽症で、予後は良好であるが、血小板減少性紫斑病、急性脳炎等の合併症が発生することがある。妊娠 20 週頃までの女性が感染した場合には、出生児が先天性風疹症候群（先天性心疾患、難聴、白内障等）を発症する可能性が高い。

麻疹及び風疹のいずれに対しても特異的な治療法はなく、症状に応じた対症療法が行われる。これらの疾患はワクチンによる予防が可能であり、本邦においてはこれらの疾患に対する予防ワクチンとして MR ワクチン、麻疹ワクチン及び風疹ワクチンが用いられており、MR ワクチンとしては乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン（販売名：ミールビック、乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン「タケダ」、はしか風疹混合生ワクチン「第一三共」）が製造販売されている。

本剤は、申請者が製造販売する MR ワクチンであるミールビックと同一の有効成分である弱毒生麻疹ウイルス田辺株と、ミールビックの有効成分である弱毒生風疹ウイルス松浦株の製造に用いるウイルス株と同一のウイルス株を用い、より安定した原材料調達のため、その培養基材をミールビックの製造で用いているウズラ胚培養細胞からヒト二倍体細胞株（MRC-5 細胞）に変更して製造した弱毒生麻疹ウイルス松浦/J16 株を含有する MR ワクチンである。

本剤の臨床開発は 2018 年 9 月より開始され、今般、申請者は、小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（L0131 試験）等の結果から、麻疹及び風疹に対する本剤の予防効果は期待でき、安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

2024 年 5 月時点で、本剤はいずれの国又は地域においても承認されていない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、有効成分として、弱毒生麻疹ウイルス田辺株及び弱毒生風疹ウイルス松浦/J16 株を含む乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチンである。

2.1 原薬

2.1.1 原薬（弱毒生麻疹ウイルス田辺株）

弱毒生麻疹ウイルス田辺株は、申請者が製造販売しているミールビックに用いられている原薬と製造方法及び管理が同一である。

2.1.2 原薬（弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株）

2.1.2.1 細胞基材の調製及び管理

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の製造に用いる細胞基材として、ATCC の細胞供給機関より入手した MRC-5 細胞を基に MCB 及び WCB が調製された。なお、MRC-5 細胞は、申請者が製造販売している乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」の製造において長年の使用実績を有している。

MCB 及び WCB について、特性解析及び純度試験が実施され、染色体に異常が認められないこと、造腫瘍性が認められないこと、遺伝的安定性及び外来性感感染性物質が評価された。実施された試験項目の範囲においてウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった（2.1.2.4 参照）。

MCB 及び WCB は液体窒素中に保管される。MCB 及び WCB は在庫量に応じて更新される。

2.1.2.2 ウイルスシードの調製及び管理

ミールビックの原薬である風しんウイルス松浦株の MS を製造用株とし、製造用株を MRC-5 細胞で継代して MS が、MS を MRC-5 細胞で継代して WS が調製された。

MS 及び WS について、特性解析及び純度試験が実施され、抗原性、神経毒力（WS のみ）、弱毒マーカー（温度感受性）、ウイルス含量及び外来性感感染性物質が評価された。実施された試験項目の範囲においてウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった（2.1.2.4 参照）。

MS 及び WS は -80°C で保管される。MS の更新予定はないが、WS は在庫量に応じて更新される。

2.1.2.3 製造方法

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の製造工程は、個体別細胞培養、個体別ウイルス培養、個体別ウイルス浮遊液調製、ろ過前ウイルス浮遊液調製、精製ウイルス浮遊液調製及び原液調製工程からなる。

重要工程は、個体別細胞培養、個体別ウイルス培養及び原液調製工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.1.2.4 外来性感感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、MCB 及び WCB の調製においてウシ胎仔血清及び 2.5%トリプシン、MS の製造工程でウシ胎仔血清、2.5%トリプシン及び MRC-5 細胞、WS の製造工程でウシ胎仔血清、2.5%トリプシン及び MRC-5 細胞、個体別細胞培養工程で MRC-5 細胞、ウシ胎仔血清及び 2.5%トリプシン、個体別ウイルス培養工程で MRC-5 細胞及びウシ胎仔血清が用いられており、いずれも生物由来原料基準への適合が確認されている。

MCB、WCB、MS 及び WS について、外来性感感染性物質に対して表 1 の試験が実施され、ウイルス性及び非ウイルス性の外来性感感染性物質は検出されなかった。

表1 弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の製造に用いる MCB、WCB、MS 及び WS で実施された
外来性感染性物質に係る試験及び特性解析

試験項目	MCB	WCB	MS	WS
外来性感染性物質否定試験				
無菌試験	○	○	○	○
マイコプラズマ否定試験	○	○	○	○
結核菌培養否定試験	○	○	○	○
成熟マウス接種試験	○	○	○	○
乳のみマウス接種試験	○	○	○	○
モルモット接種試験	○	○	—	—
モルモット脳内接種試験	—	—	○	○
ウサギ接種試験	○	○	—	—
ニワトリ卵接種試験	○	○	○	—
アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験	○	○	○	○
ヒト培養細胞接種試験	○ ^{a)}	○ ^{a)}	○ ^{b)}	○ ^{b)}
血球吸着ウイルス否定試験	○	○	—	—
培養観察	○	○	—	—
特性解析				
ニワトリ胚初代培養細胞接種試験	—	—	○	—
ウズラ胚初代培養細胞接種試験	—	—	○	—
ニワトリ腎初代培養細胞接種試験	—	—	○	—

○：実施した項目、—：実施していない項目

a) HEL 細胞、b) FL 細胞

2.1.2.5 製造工程の開発の経緯

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の開発過程における製造方法の主な変更は、製造場所及び製造スケールの変更である（変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする）。臨床試験（第Ⅰ相試験及び第Ⅲ相試験）には変更前製法の原薬を用いて製造された製剤が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性／同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性／同質性が確認されている。

2.1.2.6 特性

2.1.2.6.1 構造及び特性

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株について、特性解析として遺伝子解析、温度感受性確認及び弱毒マーカー（温度感受性）試験が実施された。

2.1.2.6.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質関連物質は、抗原性を有する非感染性ウイルスとされた。目的物質由来不純物は、特定されていない。

2.1.2.6.3 製造工程由来不純物

血清由来物質、エンドトキシン及び細胞由来物質が製造工程由来不純物とされた。血清由来物質及びエンドトキシンについては、製造工程で十分に除去されることが確認されている。細胞由来物質は、原薬中の総タンパク質含量及び DNA 濃度の評価結果から、製造工程において一定の濃度以下となると申請者は説明している。

2.1.2.7 弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の管理

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の規格及び試験方法として、無菌試験、成熟マウス接種試験、乳のみマウス接種試験、モルモット脳内接種試験、ヒト培養細胞接種試験、アフリカミドリザル腎培養細胞接種試験、同定試験、マーカー試験及びウイルス含量試験が設定されている。

2.1.2.8 弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の安定性

弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の主要な安定性試験は、表 2 のとおりである。

表 2 弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の主要な安定性試験の概略

	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	■ ± °C	■ カ月	ポリカーボネート及びポリプロピレン製栓で施栓したポリエチレン製容器
	申請製法	3	■ ± °C	■ カ月 ^{a)}	

a) ■ カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株の有効期間は、ポリカーボネート及びポリプロピレン製栓で施栓したポリエチレン容器を用いて、■ °C 以下で保存するとき、■ カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (2 mL) あたり有効成分として弱毒生麻しんウイルス田辺株を 1.3×10^4 PFU 以上及び弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株を 5.1×10^3 PFU 以上含有する凍結乾燥製剤である。0.7 mL の溶解液で溶解し、そのうちの 0.5 mL を接種する。製剤には、精製白糖、D-ソルビトール、L-グルタミン酸ナトリウム水和物、リン酸水素ナトリウム水和物、リン酸二水素ナトリウム水和物、リン酸二水素カリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム及び精製ブドウ糖が添加剤として含まれる。製剤には溶解液として注射用水 (容器入り) が添付される。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、最終バルク調製、充填、凍結乾燥、巻締及び検査工程からなる。

重要工程は、充填及び凍結乾燥工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更は、製造スケールの変更である (変更前後の製法を、それぞれ変更前製法及び申請製法とする)。臨床試験 (第 I 相試験及び第 III 相試験) には変更前製法による製剤が使用された。製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含湿度試験、無菌試験、力価試験 (麻しんウイルス及び風しんウイルス)、不溶性微粒子試験、不溶性異物検査、pH 試験、性状確認試験、質量偏差試験、浸透圧試験及び表示確認試験が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 3 のとおりである。

表 3 製剤の主要な安定性試験の概略

	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	変更前製法	3	■ $\pm$ ■℃	■カ月	ガラスバイアル 及び塩素化ブチルゴム栓
	申請製法	3		■カ月 ^{a)}	
加速試験	変更前製法	3	25 $\pm$ 2℃	■カ月	
苛酷試験	変更前製法	1	37 $\pm$ 2℃	■週間	
光安定性	変更前製法	1	照度 1,500 $\pm$ 200 lx、 25 $\pm$ 2℃/60 $\pm$ 5%RH	■日	

a) ■カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、麻しんウイルス力価及び風しんウイルス力価の低下が認められた。

加速試験では、麻しんウイルス力価及び風しんウイルス力価の低下が認められた。

苛酷試験では、長期保存試験及び加速試験と同様の変化が認められた。

光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及び塩素化ブチルゴム栓を用い、紙箱で遮光下、8℃以下で保存するとき、24 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 製剤の管理について

機構は本剤の力価試験の規格（麻しんウイルス力価及び風しんウイルス力価）の設定について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように説明した。

本剤のウイルス力価の規格下限値は、ロット分析結果及び保存期間中に想定される力価の低下を踏まえて統計学的な処理を行い、それぞれ 9.6×10^3 PFU/0.5 mL（麻しん）、 3.7×10^3 PFU/0.5 mL（風しん）と設定した。その結果、本剤のウイルス力価の規格下限値は、ミールビックのウイルス力価の規格下限値（ 5.0×10^3 PFU/0.5 mL（麻しん）、 1.0×10^3 PFU/0.5 mL（風しん））とは異なる。一方、有効性及び安全性を評価した非臨床試験及び臨床試験では、本剤のウイルス力価はそれぞれ ■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/0.5 mL（麻しん）■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/0.5 mL（風しん）、ミールビックのウイルス力価は ■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/0.5 mL（麻しん）、■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/0.5 mL（風しん）で同程度であった。また、市販製剤の製造工程中の最終バルクの目標力価は、保存に伴う力価低下を考慮し、本剤では ■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/mL（麻しん）、■ $\times 10^4 \sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/mL（風しん）、ミールビックでは ■ $\sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/mL（麻しん）、■ $\times 10^4 \sim$ ■ $\times 10^4$ PFU/mL（風しん）で同程度である。したがって、本剤及びミールビックのウイルス力価の規格下限値の設定は異なるが、ウイルス力価が同程度の本剤及びミールビックを用いて臨床試験等で有効性及び安全性が比較されており、また、市販製剤としてウイルス力価がミールビックと同程度の本剤が製造される。

機構は、申請者の説明を了承した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験として、カニクイザルを用いた免疫原性試験、安全性薬理試験としてカニクイザルを用いた心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響を評価した試験の成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1.1)

カニクイザル (雄 6 例/群) に、本剤¹⁾又はミールビック 0.5 mL が 6 週間間隔で 2 回皮下投与された。初回投与日から 2 回目投与後 2 週間まで 1 週間間隔で血清中の麻しんウイルスに対する HI 抗体価及び中和抗体価、並びに風しんウイルスに対する HI 抗体価が測定された。その結果、初回投与後、いずれの群においても各抗体価の上昇が認められ、本剤群の抗体価はいずれもミールビック群の抗体価と同程度であった。また、2 回目投与後 1 週間以降の各抗体価はいずれの群においても 1 回目投与後の値より上昇し、本剤群の抗体価はミールビック群の抗体価と同程度又はそれ以上であった。

3.2 安全性薬理試験

3.2.1 中枢神経系に及ぼす影響

本剤の中枢神経系に及ぼす影響は、カニクイザルを用いた反復皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.1-1～3 : 5.2 参照) の一般症状観察及び機能観察総合検査 (FOB 法等) から評価され、本剤に起因する中枢神経系への影響は認められなかった (5.R.1 参照)。

3.2.2 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響 (CTD 4.2.1.3.1～2)

カニクイザル (雄 4 例) に、本剤¹⁾5 mL/kg が 6 週間間隔で 2 回皮下投与された。各投与後 24 時間まで心血管系パラメータ (血圧、心拍数、体温及び心電図) (テレメトリー法) 及び呼吸系パラメータ (呼吸数、1 回換気量及び 1 分間あたりの換気量) (Whole body plethysmograph 法) が評価され、本剤投与による心血管系及び呼吸系パラメータへの影響は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料により、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン (WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005) 及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について (改訂) (令和 6 年 3 月 27 日付け医薬審発 0327 第 1 号) において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

¹⁾ 乾燥製剤を注射用水で溶解した溶液が用いられ、本溶液 0.5 mL あたり、添加剤として精製白糖 21 mg、D-ソルビトール 0.8 mg、L-グルタミン酸ナトリウム水和物 0.18 mg、リン酸水素ナトリウム水和物 1.6 mg、リン酸二水素ナトリウム水和物 0.43 mg、リン酸二水素カリウム 0.14 mg、塩化ナトリウム ■■■ mg、塩化カリウム 0.01 mg 及び TCM-199 ■■■ vol% を含有。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性に関する試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1-1～3）での初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

カニクイザルを用いた本剤¹⁾の反復投与毒性試験が実施された（表 4）。5 mL/kg 群の雄 1 例において、3 回目投与後に、自発運動の低下、間代性痙攣等の一般状態の異常及び昏睡状態、散瞳等の機能観察総合評価における異常（以下、「一般状態等の異常」）が一過性に認められた。また、当該動物では肝毒性を示唆する所見（血清中 ALAT・ASAT の高値、肝細胞の単細胞壊死・びまん性空胞化）が認められた。

表 4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 (mL/kg)	主な所見 ^{b)}	無毒性量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下	57 日間（3 回 ^{a)} ）	生理食塩液、本剤 ¹⁾ 1.25、2.5 又は 5	雄動物 5 mL/kg 群 ^{c)} ：体重減少、一般状態等の異常 ^{d)} （自発運動の低下・間代性痙攣・昏睡状態・散瞳等）、体温低下 ^{d)} 、血清中 ALAT・ASAT の高値、肝細胞の単細胞壊死・びまん性空胞化 雌動物：なし	雄：2.5 雌：5	4.2.3.2.1-1～3

a) 試験開始 1、43、57 日目に 0.5 mL/site で上腕部皮下（1 カ所）に、残りの投与液を背部皮下（1 カ所）に投与。

b) 試験開始 71 日目まで観察し、試験開始後 71 日目に剖検及び病理組織学的検査を実施。

c) 1/3 例のみに認められた所見。

d) 3 回目投与 3～6 時間後に一過性に認められた所見。当該動物では 3 回目投与後の所見が認められた後、追加で血液学・血液生化学検査が実施され、好中球数の高値、血清中 ALAT・ASAT・乳酸脱水素酵素・クレアチンキナーゼ・尿素窒素の高値及び血清中グルコース・トリグリセライド低値が認められた。

5.3 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本剤に関する生殖発生毒性試験は実施されていない。

申請者は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、雌雄生殖器官への影響は認められず、予防接種法施行規則において、麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者のうち、妊娠していることが明らかな者は、予防接種の対象から除外されていることを踏まえ、本剤に関する生殖発生毒性試験の実施は不要と判断している。なお、本剤の添付文書において、妊娠していることが明らかな者を接種不適当者に設定し、妊娠可能な女性には、ワクチン接種前後に一定期間の避妊期間を設けるよう注意喚起する予定である旨を申請者は説明している。

5.6 局所刺激性試験

本剤の皮下投与時の局所刺激性は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1-1～3）の結果から評価された。申請者は、反復投与毒性試験における投与部位の観察及び病理組織学的検査の結果から局所刺激性は認められていないこと、反復投与毒性試験に用いた製剤及び本剤における局所刺激性に影響を及ぼす可能性のある品質特性は類似していることから、本剤が局所刺激性を示す可能性は低い旨を説明している。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討に基づき、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

5.R.1 反復投与毒性試験で認められた所見について

機構は、カニクイザルを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.1-1～3）において、5 mL/kg 投与群の雄 1 例に一般状態等の異常が認められたことについて、当該所見の発現機序及び本剤の臨床使用時の安全性に関する申請者の説明を求め、申請者は以下のように説明した。

カニクイザルで認められた一般状態等の異常は、被験物質 3 回目投与数時間後に一過性に認められたことから、被験物質の免疫原性に起因する可能性は低いと考える。当該所見確認後、3 回目投与 3 時間後に実施した血液学的検査及び 3 回目投与 5 時間後に実施した血液生化学的検査においてアナフィラキシーショックに関連するパラメータの変化は認められなかった。当該所見はヒトで低血糖時に認められる症状（脱力、痙攣、昏睡等）と類似しており、3 回目投与 5 時間後の血清中グルコース濃度は試験実施施設の背景データ（平均値 $\pm$ 2 $\times$ 標準偏差：53.3 mg/dL）と比較して低値（45 mg/dL）であったこと、カニクイザルで低血糖時（血清中グルコース濃度：54 mg/dL 未満）に活動低下、振戦等が認められると報告されていること（J Toxicol Pathol 2014; 42: 696-708）から、低血糖に起因するものと考えられた。なお、当該動物では体重減少及びストレス負荷時に認められる所見（胸腺の小型化等）が認められており低血糖を引き起こす一因となった可能性が考えられた。また、当該動物においてのみ血清中 ASAT・ALAT の高値を伴う肝細胞の単細胞壊死が認められたが、単細胞壊死は軽微で散在性の変化であり、ASAT 及び ALAT の上昇の程度も高度なものではなく、回復可能な所見と考える。

本剤の臨床試験（L0111 試験、L0131 試験及び L0132 試験）においては、カニクイザルで認められた一般状態等の異常に関連する所見（低血糖、アナフィラキシー等）や肝機能検査値異常等は認められておらず、当該所見がヒトでの安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、本剤の「生物薬剤学試験及び臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。本申請において提出された臨床試験における免疫原性評価の測定方法については、必要に応じて 7 項に記載する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 5 に示す臨床試験成績が提出された。

表 5 有効性及び安全性に関する臨床試験一覧

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	L0111	I	20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性	60 例	本剤又は対照薬（ミールビック） 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
国内	L0131	III	生後 12 カ月以上 24 カ月未満の健康小児	コホート 1 30 例 コホート 2 346 例	本剤又は対照薬（ミールビック） 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
国内	L0132	III	MR ワクチンの定期接種第 1 期の接種歴のある 5 歳以上 7 歳未満の健康小児	121 例	本剤又は対照薬（ミールビック） 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性

7.1 国内第 I 相試験（CTD 5.3.5.1.1 : L0111 試験、実施期間：2018 年 9 月～2018 年 11 月）

20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性（目標被験者数 60 例：本剤群及び対照群各 30 例）を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検²⁾実薬対照並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又は対照薬（ミールビック）0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた。

無作為化された 60 例（本剤群 30 例、対照群 30 例）全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、60 例のうち、対照群の 1 例（治験薬接種後の抗体価なし）を除く 59 例（本剤群 30 例、対照群 29 例）が FAS とされ、免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後における麻しんウイルスに対する中和抗体（中和法、以下「麻しんウイルス中和抗体」）及び風しんウイルスに対する HI 抗体（HI 法、以下「風しんウイルス HI 抗体」）の GMT 変化率並びにこれらの抗体の抗体保有率（抗体陽性（麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の割合）は表 6 及び表 7 のとおりであった。

表 6 治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の GMT 変化率（L0111 試験、FAS）

		本剤群（30 例）		対照群（29 例）	
		GMT [両側95%CI]	GMT変化率	GMT [両側95%CI]	GMT変化率
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	38.1 [25.0, 57.8]	1.87	54.1 [39.9, 73.4]	1.52
	治験薬接種後	71.0 [55.6, 90.8]		82.3 [63.2, 107.0]	
風しんウイルス HI 抗体	治験薬接種前	37.6 [24.4, 58.0]	1.55	33.6 [21.6, 52.1]	1.40
	治験薬接種後	58.4 [40.3, 84.5]		46.9 [33.1, 66.5]	

表 7 治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の抗体保有率（L0111 試験、FAS）

		本剤群（30 例）		対照群（29 例）	
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側95%CI] ^{a)}	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側95%CI] ^{a)}
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	27/30	90.0 [73.5, 97.9]	29/29	100 [88.1, 100]
	治験薬接種後	30/30	100 [88.4, 100]	29/29	100 [88.1, 100]
風しんウイルス HI 抗体	治験薬接種前	28/30	93.3 [77.9, 99.2]	27/29	93.1 [77.2, 99.2]
	治験薬接種後	29/30	96.7 [82.8, 99.9]	28/29	96.6 [82.2, 99.9]

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の数

a) Clopper-Pearson法により算出

安全性について、治験薬接種から治験薬接種 42 日後まで（接種日を含む 43 日間）に発現した有害事象が収集された。有害事象の収集には健康観察日誌が用いられ、健康観察日誌における有害事象の収集は、事象名が日誌に記載された注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻漏、咳嗽及び発疹については自覚症状の有無を、それ以外の事象については発現した症状を、被験者が健康観察日誌に記入することにより行

²⁾ 治験実施施設における治験薬管理者、治験薬の調製者及び接種者が非盲検とされ、その他の全ての関係者は盲検化された。

われた³⁾。治験責任／分担医師により、治験薬との因果関係が「関連あり」（治験薬との因果関係について少なくとも合理的な可能性があり、因果関係を否定できない）と判断された有害事象が副反応とされた。

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群で 46.7% (14/30 例) 及び 26.7% (8/30 例)、対照群で 43.3% (13/30 例) 及び 26.7% (8/30 例) であった。治験薬接種部位に発現した有害事象及び副反応は本剤群で 16.7% (5/30 例) 及び 16.7% (5/30 例)、対照群で 10.0% (3/30 例) 及び 10.0% (3/30 例) であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副反応は表 8 のとおりであった。

表 8 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及びその副反応の発現割合 (L0111 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (30 例)	対照群 (30 例)	本剤群 (30 例)	対照群 (30 例)
全体	46.7 (14)	43.3 (13)	26.7 (8)	26.7 (8)
上咽頭炎	16.7 (5)	13.3 (4)	0	0
咳嗽	13.3 (4)	10.0 (3)	3.3 (1)	6.7 (2)
注射部位紅斑	13.3 (4)	6.7 (2)	13.3 (4)	6.7 (2)
注射部位腫脹	10.0 (3)	3.3 (1)	10.0 (3)	3.3 (1)
発熱 ^{a)}	6.7 (2)	3.3 (1)	6.7 (2)	3.3 (1)
頭痛	6.7 (2)	3.3 (1)	3.3 (1)	3.3 (1)
注射部位内出血	6.7 (2)	0	6.7 (2)	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 21.1

a) 37.5℃以上 (腋窩体温)

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.2 : L0131 試験、実施期間 : 2019 年 8 月～2020 年 8 月)

生後 12 カ月以上 24 カ月未満の健康小児 (目標被験者数 374 例 (コホート 1 : 本剤群及び対照群各約 15 例、コホート 2 : 本剤群及び対照群各約 172 例⁴⁾)) を対象に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検⁵⁾実薬対照並行群間比較試験が国内 23 施設で実施された。

本試験はコホート 1 及びコホート 2 より構成され、コホート 1 において小児における本剤の安全性及び免疫原性を少数例で確認し、試験継続の判断がなされた後にコホート 2 における検討が実施された。

用法・用量は、本剤又は対照薬 (ミールビック) 0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた。なお、他のワクチンとの同時接種は可能とし、接種部位は治験薬と反対側の腕又は大腿部とされた。

<コホート 1>

無作為化された 30 例 (本剤群 15 例、対照群 15 例) 全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及び FAS とされた。

免疫原性について、治験薬接種 42 日後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は表 9 のとおりであった。

³⁾ 治験薬接種 28 日後までは腋窩体温及び症状の有無を毎日記入することとされ、治験薬接種 29 日後以降は症状を認めた場合に記入することとされた。

⁴⁾ 過去に実施した既承認薬である MR ワクチン (ミールビック) の臨床試験成績を参考に、主要評価項目である治験薬接種後の抗体保有率について、本剤群及び対照群で等しく、麻しんウイルス中和抗体で 97%、風しんウイルス HI 抗体で 93%と見積もられた。非劣性マージン 10%、有意水準 2.5% (片側)、被験者数 326 例 (各群 163 例) とした場合、本剤群の対照群に対する非劣性を示す検出力は、麻しんウイルス中和抗体で 99.4%、風しんウイルス HI 抗体で 90.7%となり、両者の同時検出力は 90%以上となる。5%の脱落を考慮して、目標被験者数は 344 例 (各群 172 例) と設定された。

⁵⁾ 治験薬接種者が非盲検とされ、治験薬接種者を除く実施医療機関の各担当者 (盲検スタッフ)、被験者、代諾者 (親権者) 及び治験依頼者は盲検化された。

表 9 治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の抗体保有率 (L0131 試験コホート 1、FAS)

		本剤群 (15 例)		対照群 (15 例)	
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	0/14	0	0/14	0
	治験薬接種後	15/15	100	15/15	100
風しんウイルス HI 抗体	治験薬接種前	0/15	0	0/15	0
	治験薬接種後	15/15	100	11/15	73.3

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価4倍以上、風しんウイルスHI抗体価8倍以上）である被験者の数

安全性について、治験薬接種から治験薬接種 42 日後まで（接種日を含む 43 日間）に発現した有害事象が収集された。有害事象の収集は、治験責任／分担医師による診察及び問診並びに健康観察日誌により行われた。健康観察日誌における有害事象の収集は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻漏、咳嗽及び発疹（注射部位又は全身）の有無を代諾者が記録することにより行われた⁶⁾。治験責任／分担医師により、治験薬との因果関係が「関連あり」（有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できる）と判断された有害事象が副反応とされた。

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群で 86.7% (13/15 例) 及び 46.7% (7/15 例)、対照群で 80.0% (12/15 例) 及び 60.0% (9/15 例) であった。接種部位に発現した有害事象及び副反応は本剤群で 13.3% (2/15 例) 及び 6.7% (1/15 例)、対照群で 6.7% (1/15 例) 及び 6.7% (1/15 例) であった。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及びその副反応は表 10 のとおりであった。

表 10 いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象及びその副反応 (L0131 試験コホート 1、安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (15 例)	対照群 (15 例)	本剤群 (15 例)	対照群 (15 例)
全体	86.7 (13)	80.0 (12)	46.7 (7)	60.0 (9)
発熱 ^{a)}	46.7 (7)	53.3 (8)	40.0 (6)	53.3 (8)
鼻漏	40.0 (6)	13.3 (2)	26.7 (4)	13.3 (2)
上気道の炎症	26.7 (4)	20.0 (3)	0	0
上咽頭炎	20.0 (3)	20.0 (3)	0	0
咳嗽	20.0 (3)	13.3 (2)	20.0 (3)	13.3 (2)
中耳炎	13.3 (2)	6.7 (1)	0	0
気管支炎	13.3 (2)	6.7 (1)	0	0
注射部位紅斑	13.3 (2)	0	6.7 (1)	0
突発性発疹	13.3 (2)	0	0	0
皮膚炎	13.3 (2)	0	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 22.1

a) 37.5℃以上（前額部体温）

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

<コホート 2>

無作為化された 346 例（本剤群 172 例、対照群 174 例）のうち、治験薬が接種されなかった本剤群の 1 例を除く 345 例（本剤群 171 例、対照群 174 例）が安全性解析対象集団及び FAS とされ、FAS が免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、主要評価項目は、治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率（抗体陽性（麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の割合）とされた。

⁶⁾ 治験薬接種 27 日後までは前額部体温及び症状の有無を毎日記録することとされ、治験薬接種 28 日後以降は症状を認めた場合に記録することとされた。

治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後における各抗体の抗体保有率は表 11 のとおりであり、治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体のいずれについても、本剤群と対照群の抗体保有率の差（本剤群－対照群）の両側 95%CI の下限値が事前に規定された非劣性限界値（-10%）を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された。

表 11 治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の抗体保有率（L0131 試験コホート 2、FAS）

		本剤群（171 例）		対照群（174 例）		抗体保有率の差 （本剤群－対照群） [両側 95%CI] ^{b)}
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側 95%CI] ^{a)}	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側 95%CI] ^{a)}	
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	0/171	0 [0.0, 2.1]	3/173	1.7 [0.4, 5.0]	－
	治験薬接種後	171/171	100 [97.9, 100]	171/174	98.3 [95.0, 99.6]	1.7 [-3.1, 6.6]
風しんウイルス HI 抗体	治験薬接種前	0/171	0 [0.0, 2.1]	1/173	0.6 [0.0, 3.2]	－
	治験薬接種後	170/171	99.4 [96.8, 100]	162/174	93.1 [88.3, 96.4]	6.3 [0.5, 12.1]

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の数、－：該当なし

a) Clopper-Pearson 法により算出

b) Farrington Manning 法により算出

安全性について、有害事象はコホート 1 と同様に収集された。有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群で 74.9%（128/171 例）及び 26.9%（46/171 例）、対照群 82.2%（143/174 例）及び 28.7%（50/174 例）であった。接種部位に発現した有害事象及び副反応は本剤群で 10.5%（18/171 例）及び 9.9%（17/171 例）、対照群で 15.5%（27/174 例）及び 14.9%（26/174 例）であった。いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及びその副反応は表 12 のとおりであった。

表 12 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象及びその副反応（L0131 試験コホート 2、安全性解析対象集団）

	有害事象		副反応	
	本剤群 (171 例)	対照群 (174 例)	本剤群 (171 例)	対照群 (174 例)
全体	74.9 (128)	82.2 (143)	26.9 (46)	28.7 (50)
発熱 ^{a)}	27.5 (47)	25.9 (45)	12.9 (22)	10.9 (19)
上気道の炎症	24.0 (41)	20.7 (36)	1.8 (3)	0.6 (1)
注射部位紅斑	9.9 (17)	13.2 (23)	9.4 (16)	12.6 (22)
上咽頭炎	8.8 (15)	9.2 (16)	2.3 (4)	0
突発性発疹	7.6 (13)	4.6 (8)	0	0
節足動物刺傷	6.4 (11)	8.0 (14)	0	0
鼻漏	5.3 (9)	6.9 (12)	1.8 (3)	1.7 (3)
汗疹	5.3 (9)	6.3 (11)	0	0
湿疹	5.3 (9)	4.0 (7)	0	0.6 (1)
発疹	5.3 (9)	4.0 (7)	1.8 (3)	1.7 (3)
胃腸炎	4.7 (8)	5.7 (10)	0	0
咽頭炎	3.5 (6)	6.3 (11)	0	0.6 (1)

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 22.1

a) 37.5℃以上（前額部体温）

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.3 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3 : L0132 試験、実施期間：2020 年 4 月～2020 年 8 月）

MR ワクチンの定期接種第 1 期の接種歴のある 5 歳以上 7 歳未満 ⁷⁾ の健康小児（目標被験者数 120 例：本剤群 90 例、対照群 30 例）を対象に、MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象者における本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化評価者盲検 ⁵⁾ 実薬対照並行群間比較試験が国内 14 施設で実施された。

⁷⁾ 5 歳以上 7 歳未満かつ小学校入学前の 1 年間にある者が接種対象とされた。

用法・用量は、本剤又は対照薬（ミールビック）0.5 mL を1回皮下接種することとされた。なお、他のワクチンとの同時接種は可能とし、接種部位は治験薬と反対側の腕又は大腿部とされた。

無作為化された121例（本剤群91例、対照群30例）全例に治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団及びFASとされ、FASが免疫原性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性について、治験薬接種前及び治験薬接種42日後のGMT変化率及び抗体保有率は表13及び表14のとおりであった。

表13 治験薬接種前及び治験薬接種42日後のGMT変化率（L0132試験、FAS）

		本剤群（91例）		対照群（30例）	
		GMT [両側95%CI]	GMT変化率	GMT [両側95%CI]	GMT変化率
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	64.5 [55.1, 75.4]	1.70	52.0 [36.4, 74.2]	2.05
	治験薬接種後	109.9 [99.6, 121.3]		106.4 [86.4, 131.1]	
風しんウイルス HI抗体	治験薬接種前	27.1 [21.7, 33.7]	3.49	25.4 [16.7, 38.7]	3.32
	治験薬接種後	94.4 [83.1, 107.2]		84.4 [68.4, 104.2]	

表14 治験薬接種前及び治験薬接種42日後の抗体保有率（L0132試験、FAS）

		本剤群（91例）		対照群（30例）	
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側95%CI] ^{a)}	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率（%） [両側95%CI] ^{a)}
麻しんウイルス 中和抗体	治験薬接種前	91/91	100 [96.0, 100.0]	30/30	100 [88.4, 100.0]
	治験薬接種後	91/91	100 [96.0, 100.0]	30/30	100 [88.4, 100.0]
風しんウイルス HI抗体	治験薬接種前	82/91	90.1 [82.1, 95.4]	26/30	86.7 [69.3, 96.2]
	治験薬接種後	91/91	100 [96.0, 100.0]	30/30	100 [88.4, 100.0]

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価4倍以上、風しんウイルスHI抗体価8倍以上）である被験者の数

a) Clopper-Pearson法により算出

安全性について、治験薬接種から治験薬接種42日後まで（接種日を含む43日間）に発現した有害事象が収集された。有害事象の収集は、治験責任／分担医師による診察及び問診並びに健康観察日誌により行われた。健康観察日誌における有害事象の収集は、注射部位紅斑、注射部位腫脹、鼻漏、咳嗽及び発疹（注射部位又は全身）の有無を代諾者が記録することにより行われた⁶⁾。治験責任／分担医師により、治験薬との因果関係が「関連あり」（有害事象の原因が治験薬であることが合理的に説明できる）と判断された有害事象が副反応とされた。

有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群67.0%（61/91例）及び30.8%（28/91例）、対照群53.3%（16/30例）及び30.0%（9/30例）であった。接種部位に発現した有害事象及び副反応は本剤群で20.9%（19/91例）及び20.9%（19/91例）、対照群で13.3%（4/30例）及び13.3%（4/30例）であった。いずれかの群で5%以上に認められた有害事象及びその副反応は表15のとおりであった。

表15 いずれかの群で5%以上に発現した有害事象及びその副反応（L0132試験、安全性解析対象集団）

	有害事象		副反応	
	本剤群 (91例)	対照群 (30例)	本剤群 (91例)	対照群 (30例)
全体	67.0 (61)	53.3 (16)	30.8 (28)	30.0 (9)
注射部位紅斑	16.5 (15)	6.7 (2)	15.4 (14)	6.7 (2)
節足動物刺傷	14.3 (13)	6.7 (2)	0	0
発熱 ^{a)}	9.9 (9)	20.0 (6)	8.8 (8)	16.7 (5)
上気道の炎症	9.9 (9)	6.7 (2)	1.1 (1)	3.3 (1)
注射部位腫脹	7.7 (7)	10.0 (3)	7.7 (7)	10.0 (3)
上咽頭炎	6.6 (6)	6.7 (2)	0	0
咳嗽	5.5 (5)	3.3 (1)	2.2 (2)	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 23.0

a) 37.5℃以上（前額部体温）

死亡例、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1～7.R.1.2 の検討より、本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 有効性の評価方法について

申請者は、本剤の有効性の評価方法について、以下のように説明している。

本剤は、既承認のミールビックの有効成分と同一の弱毒生麻しんウイルス田辺株と、ミールビックの有効成分である弱毒生風しんウイルス松浦株の製造に用いるウイルス株と同一の株を用い、その培養基材をミールビックでのウズラ胚培養細胞からヒト二倍体細胞株（MRC-5 細胞）に変更した弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株を含む MR ワクチンである。

本剤の有効性は、「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 5 号）⁸⁾を踏まえ、各抗原に対する抗体価を代替指標として評価することとした。本剤の臨床試験において評価指標に用いる抗体価の測定法は「医療関係者のためのワクチンガイドライン 第 2 版」（環境感染誌 2014; 29: Suppl.III）（以下、「医療関係者のためのワクチンガイドライン」）において陽性基準が定められている測定法から選択し、麻しんウイルスに対する抗体についてはウイルスの感染や増殖を阻害する機能的な抗体を評価可能な方法である中和法を、風しんウイルスに対する抗体については既承認の MR ワクチンの臨床試験で用いられた測定法である HI 法を用いることとした。医療関係者のためのワクチンガイドラインに定められた各抗体価の陽性の基準及びミールビックの臨床試験で用いた基準を踏まえ、麻しんウイルス中和抗体価は 4 倍以上、風しんウイルスに対する HI 抗体価は 8 倍以上を抗体陽性の基準とした。また、対照薬は既承認製剤のミールビックとした。

2003 年～2016 年のうち風しんが全国的に流行した年では風しんワクチン接種歴のない 1 歳児の風しん抗体保有率（抗体保有の基準：8 倍以上）が 20%を超えていたこと（厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所感染症情報センター感染症流行予測調査報告書（2003 年度～2016 年度）：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/y-reports/669-yosoku-report.html>（最終確認日：2024 年 5 月 30 日））、主要な検証的試験である L0131 試験を実施した 2020 年は東京オリンピック開催が予定されており風しんの持込みリスクが高くなる恐れがあったこと等から、治験薬接種前の抗体陽性率が高くなることが懸念された。そのため、L0131 試験においては、ミールビックの開発時に実施した臨床試験で主要評価項目とした抗体陽転率ではなく、治験薬接種前の抗体陽性者を解析対象から除外せず評価が可能である抗体保有率を主要評価項目に設定し、ミールビックに対する本剤の非劣性を検証する計画とした。

機構は、麻しんウイルス中和抗体価及び風しんウイルス HI 抗体価を評価指標とした免疫原性の評価結果に基づき本剤の有効性を評価する方針、並びに L0131 試験の主要評価項目として各抗原に対する抗体保有率を設定したことは受入れ可能と考える。

7.R.1.2 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

⁸⁾ 開発当時におけるガイドライン。令和 6 年 3 月 27 日に改訂されている（「「感染症予防ワクチンの臨床試験ガイドライン」について（改訂）」（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬品審査発 0327 第 4 号））。

① MR ワクチンの定期接種第 1 期の対象者における免疫原性

生後 12 カ月以上 24 カ月未満の健康小児を対象とした L0131 試験のコホート 2 において、主要評価項目である治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率はいずれも、本剤群と対照群の差(本剤群－対照群)の両側 95%CI の下限値が事前に規定された非劣性限界値(−10%)を上回り、本剤群の対照群に対する非劣性が検証された(7.2 参照)。

また、副次評価項目として評価した、治験薬接種 42 日後における各抗体の抗体陽転率(治験薬接種前に抗体陰性である被験者のうち、治験薬接種後に抗体陽性(麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上)となった被験者の割合)及び GMT は表 16 及び表 17 のとおりであり、本剤群における各抗体の抗体陽転率及び GMT は対照群と比較して同程度又はそれ以上であった。

表 16 治験薬接種後の抗体陽転率 (L0131 試験コホート 2、FAS)

	本剤群			対照群		
	抗体測定 例数	接種後陽転例数/ 接種前陰性例数	抗体陽転率 (%) [両側95%CI] ^{a)}	抗体測定 例数	接種後陽転例数/ 接種前陰性例数	抗体陽転率 (%) [両側95%CI] ^{a)}
麻しんウイルス中和抗体	171	171/171	100 [97.9, 100.0]	173	167/170	98.2 [94.9, 99.6]
風しんウイルス HI 抗体	171	170/171	99.4 [96.8, 100.0]	173	160/172	93.0 [88.1, 96.3]

接種後陽転例数：治験薬接種前に抗体陰性であり、治験薬接種後に抗体陽性(抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上)となった被験者の数

a) Clopper-Pearson法により算出

表 17 治験薬接種前後の GMT (L0131 試験コホート 2、FAS)

		本剤群		対照群	
		抗体測定例数	GMT [両側95%CI]	抗体測定例数	GMT [両側95%CI]
麻しんウイルス中和抗体	治験薬接種前	171	2.0 [2.0, 2.0]	173	2.1 [2.0, 2.2]
	治験薬接種後	171	62.0 [55.0, 69.8]	174	70.6 [62.1, 80.1]
風しんウイルス HI 抗体	治験薬接種前	171	4.0 [4.0, 4.0]	173	4.0 [4.0, 4.1]
	治験薬接種後	171	50.4 [44.3, 57.4]	174	20.7 [18.2, 23.6]

② MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象者における免疫原性

5 歳以上 7 歳未満 ⁷⁾の健康小児を対象とした L0132 試験において免疫原性の主要な解析に設定した治験薬接種前後の各抗体の GMT 変化率及び治験薬接種後の抗体保有率について、GMT 変化率は対照群と本剤群とで同程度であり、抗体保有率はいずれの抗体も両群ともに 100%であった(7.3 参照)。

麻しんウイルス中和抗体の接種前陰性者が 0 例であったため治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体の抗体陽転率は両群において算出しておらず、治験薬接種 42 日後の風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率は本剤群で 100% (9/9 例)、対照群で 100% (4/4 例)であった。

定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン (*製品A
*製品B、ミールビック)

別の治験薬接種 42 日後の GMT 変化率及び治験薬接種後の抗体保有率は表 18 及び表 19 のとおりであった。治験薬接種前における両抗体の GMT 及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンによって異なる傾向が認められたが、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンによらず、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体のいずれにおいても治験薬接種後の GMT は上昇し、抗体保有率は 100%であった。

表 18 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の GMT 変化率 (L0132 試験、FAS)

		本剤群 (91 例)			対照群 (30 例)		
		抗体測定 例数	GMT [両側95%CI]	GMT 変化率	抗体測定 例数	GMT [両側95%CI]	GMT 変化率
麻疹ウイルス中和抗体							
*製品A	治験薬接種前	30	68.6 [53.8, 87.5]	1.45	13	62.3 [42.3, 91.7]	2.11
	治験薬接種後	30	99.3 [81.2, 121.4]		13	131.5 [101.1, 171.0]	
*製品B	治験薬接種前	30	67.8 [52.8, 87.1]	1.82	4	76.1 [17.7, 327.4]	1.68
	治験薬接種後	30	123.6 [105.7, 144.7]		4	128.0 [81.6, 200.8]	
ミールビック	治験薬接種前	31	57.9 [41.4, 80.9]	1.87	13	38.6 [18.9, 78.7]	2.11
	治験薬接種後	31	108.2 [91.9, 127.5]		13	81.4 [55.3, 119.7]	
風しんウイルスHI抗体							
*製品A	治験薬接種前	30	52.0 [40.6, 66.5]	2.14	13	46.5 [25.3, 85.3]	2.11
	治験薬接種後	30	111.4 [90.5, 137.2]		13	98.0 [68.1, 141.1]	
*製品B	治験薬接種前	30	34.3 [23.4, 50.2]	2.64	4	45.3 [10.9, 188.0]	2.00
	治験薬接種後	30	90.5 [72.4, 113.1]		4	90.5 [47.9, 171.1]	
ミールビック	治験薬接種前	31	11.4 [8.5, 15.4]	7.32	13	11.6 [7.0, 19.2]	6.13
	治験薬接種後	31	83.7 [65.7, 106.7]		13	71.2 [50.9, 99.6]	

*製品A :

*製品B:

表 19 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の治験薬接種前及び治験薬接種 42 日後の抗体保有率 (L0132 試験、FAS)

		本剤群		対照群	
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)
麻疹ウイルス中和抗体					
*製品A	治験薬接種前	30/30	100	13/13	100
	治験薬接種後	30/30	100	13/13	100
*製品B	治験薬接種前	30/30	100	4/4	100
	治験薬接種後	30/30	100	4/4	100
ミールビック	治験薬接種前	31/31	100	13/13	100
	治験薬接種後	31/31	100	13/13	100
風しんウイルス HI 抗体					
*製品A	治験薬接種前	30/30	100	12/13	92.3
	治験薬接種後	30/30	100	13/13	100
*製品B	治験薬接種前	29/30	96.7	4/4	100
	治験薬接種後	30/30	100	4/4	100
ミールビック	治験薬接種前	23/31	74.2	10/13	76.9
	治験薬接種後	31/31	100	13/13	100

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻疹ウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の数

*製品A :

*製品B:

③ 健康成人における免疫原性

20 歳以上 40 歳未満の健康成人男性を対象とした L0111 試験において、治験薬接種後の各抗体の GMT 変化率及び抗体保有率はいずれの抗体においても対照薬であるミールビックと比較して本剤で同程度であった (7.1 参照)。

④ 他のワクチンとの同時接種による免疫原性への影響

小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (L0131 試験及び L0132 試験) では、治験薬接種後から治験薬接種 27 日後まで治験薬以外の生ワクチン、不活化ワクチン及びトキソイドの接種を禁止したが、治験薬との同時接種は可能とした。

L0131 試験コホート 2 における他のワクチンとの同時接種の有無別の抗体保有率及び GMT の結果を表 20 及び表 21 に示す。Hib ワクチン、PCV、DPT-IPV、水痘ワクチン又はおたふくかぜワクチンとの同時接種について、本剤群における治験薬接種後の麻疹ウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は、比較が可能な部分集団間では、いずれのワクチンとの同時接種においても、同時接種

の有無に関わらず同程度であった。本剤群における治験薬接種後の各抗体の GMT についても抗体保有率と同様に、同時接種の有無に関わらず同程度であり、また、本剤群における各部分集団の GMT は、対照群と比較して低い傾向はなく、同程度であった。

表 20 他のワクチンとの同時接種の有無別の治験薬接種後の抗体保有率 (L0131 試験コホート 2、FAS)

		本剤群 (171 例)		対照群 (174 例)	
		抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)	抗体保有例数/ 抗体測定例数	抗体保有率 (%)
麻しんウイルス中和抗体					
Hib ワクチン	同時接種なし	134/134	100	137/138	99.3
	同時接種あり	37/37	100	34/36	94.4
PCV	同時接種なし	133/133	100	138/139	99.3
	同時接種あり	38/38	100	33/35	94.3
DPT-IPV	同時接種なし	154/154	100	158/159	99.4
	同時接種あり	17/17	100	13/15	86.7
水痘ワクチン	同時接種なし	37/37	100	41/41	100
	同時接種あり	134/134	100	130/133	97.7
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	0/0	—	1/1	100
	同時接種あり	171/171	100	170/173	98.3
風しんウイルス HI 抗体					
Hib ワクチン	同時接種なし	133/134	99.3	129/138	93.5
	同時接種あり	37/37	100	33/36	91.7
PCV	同時接種なし	132/133	99.2	130/139	93.5
	同時接種あり	38/38	100	32/35	91.4
DPT-IPV	同時接種なし	153/154	99.4	148/159	93.1
	同時接種あり	17/17	100	14/15	93.3
水痘ワクチン	同時接種なし	37/37	100	38/41	92.7
	同時接種あり	133/134	99.3	124/133	93.2
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	0/0	—	1/1	100
	同時接種あり	170/171	99.4	161/173	93.1

抗体保有例数：抗体陽性（抗体陽性の基準：麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上）である被験者の数、—：該当なし

表 21 他のワクチンとの同時接種の有無別の治験薬接種後の GMT (L0131 試験コホート 2、FAS)

		本剤群 (171 例)		対照群 (174 例)	
		抗体測定例数	GMT	抗体測定例数	GMT
麻しんウイルス中和抗体					
Hib ワクチン	同時接種なし	134	64.7	138	78.0
	同時接種あり	37	53.1	36	47.9
PCV	同時接種なし	133	64.3	139	78.3
	同時接種あり	38	54.3	35	46.6
DPT-IPV	同時接種なし	154	63.1	159	75.4
	同時接種あり	17	52.2	15	35.1
水痘ワクチン	同時接種なし	37	71.6	41	75.8
	同時接種あり	134	59.5	133	69.0
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	0	—	1	16.0
	同時接種あり	171	62.0	173	71.2
風しんウイルス HI 抗体					
Hib ワクチン	同時接種なし	134	49.4	138	20.8
	同時接種あり	37	54.1	36	20.6
PCV	同時接種なし	133	49.6	139	20.9
	同時接種あり	38	53.3	35	19.9
DPT-IPV	同時接種なし	154	49.7	159	21.1
	同時接種あり	17	56.6	15	17.5
水痘ワクチン	同時接種なし	37	51.1	41	23.6
	同時接種あり	134	50.2	133	19.9
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	0	—	1	8.0
	同時接種あり	171	50.4	173	20.8

—：該当なし

L0132 試験における他のワクチンとの同時接種の有無別の各抗体の GMT 及び GMT 変化率の結果を表 22 に示す。おたふくかぜワクチン、DPT 又は IPV との同時接種について、本剤群における治験薬接

種後の麻しんウイルス中和抗体の GMT 変化率は、比較が可能な部分集団間では、いずれのワクチンとの同時接種においても、同時接種の有無に関わらず同程度であった。本剤群における治験薬接種後の風しんウイルス HI 抗体の GMT 変化率は、おたふくかぜワクチン又は DPT との同時接種については同時接種の有無に関わらず同程度であった。本剤群における IPV との同時接種については、同時接種ありの集団において同時接種なしの集団と比較して治験薬接種前後ともに風しんウイルス HI 抗体の GMT が高値であり GMT 変化率が低値であったが、被験者数が 4 例と少なく、うち 2 例の GMT（治験薬接種前後ともに 256）が大きく影響を及ぼしたと考えられた。また、本剤群における各部分集団の GMT は、IPV との同時接種ありの集団を除き、対照群と比較して低い傾向はなく同程度であった。治験薬接種後の抗体保有率は、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体ともに、本剤群及び対照群のいずれにおいても、同時接種ワクチンの種類及び同時接種の有無に関わらず 100%であった。

表 22 他のワクチンとの同時接種の有無別の治験薬接種後の GMT 及び GMT 変化率 (L0132 試験、FAS)

		本剤群 (91 例)			対照群 (30 例)		
		抗体測定 例数	GMT	GMT 変化率	抗体測定 例数	GMT	GMT 変化率
麻しんウイルス中和抗体							
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	16	117.4	1.68	8	94.5	1.83
	同時接種あり	75	108.4	1.71	22	111.1	2.13
DPT	同時接種なし	75	110.9	1.69	26	104.8	2.11
	同時接種あり	16	105.3	1.79	4	117.4	1.68
IPV	同時接種なし	87	109.6	1.71	30	106.4	2.05
	同時接種あり	4	117.4	1.54	0	—	—
風しんウイルス HI 抗体							
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	16	98.7	4.18	8	76.1	4.00
	同時接種あり	75	93.5	3.36	22	87.7	3.11
DPT	同時接種なし	75	94.4	3.17	26	81.4	2.90
	同時接種あり	16	94.5	5.42	4	107.6	8.00
IPV	同時接種なし	87	92.3	3.61	30	84.4	3.32
	同時接種あり	4	152.2	1.68	0	—	—

—：該当なし

以上の臨床試験の結果から、本剤の接種により、対照薬のミールビックと同様に、麻しん及び風しんの予防に対する本剤の有効性が期待できると考える。

また、小児を対象とした臨床試験において、他のワクチンとの同時接種の有無に関わらず、本剤の接種により麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体ともに GMT が上昇し、比較が可能な部分集団においては GMT 及び GMT 変化率は本剤群と対照群とで同程度であったことから、本邦の小児予防接種スケジュールにおいて本剤と他のワクチンとを同時接種した場合においても本剤の有効性は期待できると考える。本剤と他のワクチンとを同時接種した場合における安全性についても特段の懸念は認められなかった (7.R.2.1 参照)。本剤の臨床試験において本剤と同時接種した際の他のワクチンの有効性に関するデータは取得していないが、MR ワクチン第 1 期接種者を対象とした臨床研究において、MR ワクチンと水痘ワクチンの免疫原性はそれぞれ単独接種群と差がなかったこと (日本小児科学会雑誌 2013; 117: 1416-23)、異なるワクチン同士の同時接種は単独接種と有効性及び免疫原性に差はないとされていること (第 18 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会 (平成 29 年 4 月 27 日) 資料 4) から、本剤と同時接種した他のワクチンの有効性及び免疫原性に本剤が影響を及ぼす可能性は少ないと考える。以上より、本邦の小児予防接種スケジュールにおいて本剤と他のワクチンの同時接種は可能と考える。

なお、臨床試験において本剤の免疫原性とミールビックの免疫原性は同程度であることが確認されたことから、本剤接種後の有効性の持続性についてもミールビックと同様であると考えている。L0132 試

験において、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の治験薬接種前の両抗体の GMT 及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は、ミールビックを接種した被験者集団において、ミールビック以外の MR ワクチンを接種した被験者集団と比較して低い傾向が認められたが、治験薬接種後にはいずれも定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンの種類によらず上昇した（表 18 及び表 19）。2006 年に MR ワクチンの定期接種が 2 回とされて以降、一部の年（2012 年、2013 年、2018 年、2019 年）で風しんの流行がみられたものの、それらの年も含め、MR ワクチンの定期接種第 1 期から第 2 期の間の年代における風しんの罹患率は低く抑えられており、ミールビックを含めた MR ワクチンの定期接種第 1 期接種後の有効性の持続性については特段の懸念は認められていない。したがって、本剤の有効性の持続性について、特段の懸念はないと考える。

機構は以下のように考える。

MR ワクチン定期接種第 1 期の対象となる小児を対象とした L0131 試験コホート 2 において、本剤接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体に対する抗体保有率について、対照群に対する本剤の非劣性が検証された。また、成人を対象とした L0111 試験及び MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象となる小児を対象とした L0132 試験において本剤の免疫原性は既承認のミールビックと同程度であることが確認されたことから、麻しん及び風しんの予防に対する本剤の有効性が期待できるという申請者の説明は受入れ可能である。他のワクチンとの同時接種についても、現時点で得られている結果等から、本剤と他のワクチンとの同時接種において本剤の有効性は期待でき、同時接種されたワクチンの免疫応答に影響を及ぼす可能性は低いと考えられること、安全性に特段の懸念は認められないことから本邦の小児予防接種スケジュールにおいて本剤と他のワクチンとを同時接種することは可能との申請者の説明は受入れ可能である。本剤を MR ワクチンの定期接種第 1 期の対象者に接種した際の有効性の持続性については、臨床試験において本剤とミールビックとで同程度の免疫原性を示したこと、実臨床での使用経験からミールビックの有効性について特段の懸念は認められていないことから、本剤の有効性の持続性はミールビックと同程度であり特段の懸念はないとの申請者の説明は理解可能である。しかしながら、本剤の有効性の持続性については現時点で不明であることから、今後、本剤の有効性の持続性を懸念する情報が得られた場合には速やかに情報提供する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の検討より、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 本剤の安全性プロファイルについて

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明している。

① 臨床試験における有害事象の発現状況の概要

L0111 試験、L0131 試験及び L0132 試験における、安全性成績の概要は表 23 のとおりであった。

表 23 各試験における安全性成績の概要 (安全性解析対象集団)

	L0111 試験		L0131 試験 (コホート 1+2)		L0132 試験	
	本剤群 (30 例)	対照群 (30 例)	本剤群 (186 例)	対照群 (189 例)	本剤群 (91 例)	対照群 (30 例)
全ての有害事象	46.7 (14)	43.3 (13)	75.8 (141)	82.0 (155)	67.0 (61)	53.3 (16)
重症度高度の有害事象	0	0	6.5 (12)	2.1 (4)	0	0
治験薬接種部位の有害事象	16.7 (5)	10.0 (3)	10.8 (20)	14.8 (28)	20.9 (19)	13.3 (4)
治験薬接種部位以外の有害事象	40.0 (12)	36.7 (11)	72.6 (135)	79.4 (150)	57.1 (52)	50.0 (15)
副反応全体	26.7 (8)	26.7 (8)	28.5 (53)	31.2 (59)	30.8 (28)	30.0 (9)
重症度高度の副反応	0	0	0.5 (1)	0	0	0
治験薬接種部位の副反応	16.7 (5)	10.0 (3)	9.7 (18)	14.3 (27)	20.9 (19)	13.3 (4)
治験薬接種部位以外の副反応	20.0 (6)	16.7 (5)	21.5 (40)	19.0 (36)	12.1 (11)	20.0 (6)
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0
重篤な副反応	0	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0	0

発現割合 (発現例数)

収集期間 治験薬接種日 (治験薬接種後) から治験薬接種 42 日後まで

L0111 試験、L0131 試験及び L0132 試験について、いずれかの群で 5%以上又は 10%以上に発現した有害事象及び副反応は表 8、表 10、表 12 及び表 15 のとおりであった。有害事象、副反応、及び重篤な有害事象等の発現状況は本剤群と対照群とで同様の傾向であったが、本剤群における発現割合が対照群における発現割合と比較して 5%以上高い差が認められた副反応は、L0111 試験では注射部位紅斑、注射部位腫脹及び注射部位内出血、L0132 試験では注射部位紅斑であり、主要な検証的試験の対象となる L0131 試験コホート 2 では本剤群と対照群の間で 5%以上の差がある事象はなかった。

重症度が高度⁹⁾であった有害事象は L0131 試験でのみ認められ、その発現割合はコホート 1 の本剤群で 6.7% (1/15 例、上咽頭炎 1 例)、対照群で 0%、コホート 2 の本剤群で 6.4% (11/171 例、上気道の炎症 5 例、突発性発疹 3 例、胃腸炎、ウイルス性発疹、肺炎及び発熱各 1 例 (重複含む))、対照群で 2.3% (4/174 例、発熱 2 例、上咽頭炎、突発性発疹及び上気道炎の炎症各 1 例 (重複含む))であり、そのうち副反応と判断されたのはコホート 2 の本剤群における発熱 1 例のみであった。高度の有害事象の転帰は全て回復又は軽快であった。

② 発現時期別の有害事象の発現状況について

麻しんワクチンでは、主に接種 3～12 日後の潜伏期の後にワクチンウイルスの増殖による感染症の症状として発熱、麻しん様発疹等の軽度の症状を発現することが知られている。したがって、臨床試験で認められた有害事象を発現時期別 (早期 (接種当日～接種 3 日後まで)、ウイルス増殖期 (接種 4～11 日後) 及び遅延期 (接種 12 日後以降)) に評価するとともに、発熱及び発疹の発現状況については重症度についても確認した。

L0131 試験 (コホート 1 及びコホート 2 を併合) 及び L0132 試験においていずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現時期別の有害事象及び副反応の発現割合は表 24 及び表 25 のとおりであった。L0131 試験では、いずれの有害事象及び副反応も、発現までの期間に接種群間で大きな差はなかった。有害事象の発現は早期 (接種当日～接種 3 日後まで) 及びウイルス増殖期 (接種 4～11 日後) に比べて遅延期 (接種 12 日後以降) に多かったが、副反応の発現は遅延期に比べて早期及びウイルス増殖期で多

⁹⁾ L0111 試験：治験薬接種部位の有害事象 (発赤、腫脹：長径 10 cm 超、その他：重症又は医学的に重大である／日常生活ができない)、治験薬接種部位以外の有害事象 (発熱：39.0℃以上、発疹：疼痛／潰瘍／落屑を伴う、その他 (重症又は医学的に重大である／入院や侵襲的治療 (画像診断的介入治療、輸血、治療的内視鏡、手術等) を要する／日常生活ができない)。

L0131 試験及び L0132 試験：治験薬接種部位の発赤、治験薬接種部位の腫脹：長径 10 cm 超、発熱：40.0℃以上、その他：日常的活動が不能となる／臨床上重大な影響が認められる。

かった。L0132 試験においても各事象について発現までの期間に接種群間で大きな差はなく、本剤群及び対照群ともに有害事象の発現はウイルス増殖期に比べて早期及び遅延期で多かったものの、副反応の発現は早期で多く、ウイルス増殖期以降経時的に減少した。両試験とも、治験薬接種部位の反応（注射部位紅斑、注射部位腫脹）の有害事象及び副反応の発現は早期で多く、経時的に減少した。なお、これらの事象について、事象により持続日数の中央値は異なるものの（2.0～12.0 日）、いずれの事象も本剤群と対照群とで持続日数に大きな差はなかった。

表 24 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現時期別の有害事象及び副反応の発現頻度
(L0131 試験コホート 1+2、安全性解析対象集団)

	接種 3 日後まで (早期)				接種 4～11 日後 (ウイルス増殖期)				接種 12 日後～ (遅延期)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
解析対象例数	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例
全体	30.6 (57)	24.3 (46)	17.2 (32)	16.9 (32)	22.0 (41)	27.5 (52)	11.3 (21)	13.2 (25)	48.9 (91)	47.6 (90)	3.2 (6)	0.5 (1)
発熱 ^{a)}	13.4 (25)	11.1 (21)	7.0 (13)	7.4 (14)	11.3 (21)	12.7 (24)	9.1 (17)	9.5 (18)	13.4 (25)	12.7 (24)	1.6 (3)	0.5 (1)
上気道の炎症	6.5 (12)	1.6 (3)	1.1 (2)	0	2.7 (5)	5.3 (10)	0.5 (1)	0.5 (1)	18.3 (34)	16.9 (32)	0	0
注射部位紅斑	8.6 (16)	10.1 (19)	8.6 (16)	10.1 (19)	0.5 (1)	2.6 (5)	0.5 (1)	2.1 (4)	1.6 (3)	0	0.5 (1)	0
上咽頭炎	0.5 (1)	1.6 (3)	0.5 (1)	0	2.7 (5)	2.1 (4)	1.1 (2)	0	7.0 (13)	6.9 (13)	0.5 (1)	0
鼻漏	2.7 (5)	2.1 (4)	1.6 (3)	2.1 (4)	3.8 (7)	2.1 (4)	2.2 (4)	0.5 (1)	4.3 (8)	4.8 (9)	1.6 (3)	0
突発性発疹	0.5 (1)	0	0	0	0.5 (1)	1.1 (2)	0	0	7.0 (13)	3.2 (6)	0	0
節足動物刺傷	0.5 (1)	0.5 (1)	0	0	1.6 (3)	0.5 (1)	0	0	4.8 (9)	6.3 (12)	0	0
汗疹	0	0	0	0	0.5 (1)	1.1 (2)	0	0	4.8 (9)	5.3 (10)	0	0
胃腸炎	0.5 (1)	0	0	0	0.5 (1)	1.6 (3)	0	0	3.8 (7)	3.7 (7)	0	0
咽頭炎	0	0.5 (1)	0	0	1.1 (2)	2.6 (5)	0	0.5 (1)	2.7 (5)	2.6 (5)	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 22.1

a) 37.5℃以上（前額部体温）

表 25 いずれかの群で 5%以上に発現した有害事象の発現時期別の有害事象及び副反応の発現頻度
(L0132 試験、安全性解析対象集団)

	接種 3 日後まで (早期)				接種 4～11 日後 (ウイルス増殖期)				接種 12 日後～ (遅延期)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
解析対象例数	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例
全体	23.1 (21)	26.7 (8)	19.8 (18)	23.3 (7)	17.6 (16)	13.3 (4)	9.9 (9)	6.7 (2)	29.7 (27)	23.3 (7)	0	3.3 (1)
注射部位紅斑	13.2 (12)	6.7 (2)	12.1 (11)	6.7 (2)	3.3 (3)	0	3.3 (3)	0	0	0	0	0
節足動物刺傷	0	0	0	0	2.2 (2)	6.7 (2)	0	0	12.1 (11)	3.3 (1)	0	0
発熱 ^{a)}	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	3.3 (1)	4.4 (4)	3.3 (1)	3.3 (3)	10.0 (3)	0	3.3 (1)
上気道の炎症	1.1 (1)	0	0	0	2.2 (2)	3.3 (1)	1.1 (1)	3.3 (1)	8.8 (8)	6.7 (2)	0	0
注射部位腫脹	6.6 (6)	10.0 (3)	6.6 (6)	10.0 (3)	1.1 (1)	0	1.1 (1)	0	0	0	0	0
上咽頭炎	0	3.3 (1)	0	0	3.3 (3)	0	0	0	3.3 (3)	3.3 (1)	0	0
咳嗽	1.1 (1)	0	0	0	3.3 (3)	0	2.2 (2)	0	3.3 (3)	3.3 (1)	0	0

発現割合%（発現例数）、MedDRA version 23.0

a) 37.5℃以上（前額部体温）

発熱について、L0131 試験及び L0132 試験における重症度別¹⁰⁾、発現時期別の発現割合は表 26 及び表 27 のとおりであった。L0131 試験では、本剤群と対照群のいずれにおいても、有害事象としての発熱の発現割合は全ての期間で同程度であったが、副反応と判断された発熱は早期及びウイルス増殖期で多かった。中等度の発熱はウイルス増殖期に多く認められた。L0132 試験では、ほとんどが軽度の発熱であり、副反応と判断された発熱は、本剤群においては早期とウイルス増殖期に、対照群においては主に早期に発現が認められた。

表 26 発熱の発現時期別の有害事象及び副反応 (L0131 試験コホート 1+2、安全性解析対象集団)

	接種 3 日後まで (早期)				接種 4～11 日後 (ウイルス増殖期)				接種 12 日後～ (遅延期)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
解析対象例数	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例	186 例	189 例
発熱 (全体)	13.4 (25)	11.1 (21)	7.0 (13)	7.4 (14)	11.3 (21)	12.7 (24)	9.1 (17)	9.5 (18)	13.4 (25)	12.7 (24)	1.6 (3)	0.5 (1)
軽度	12.4 (23)	8.5 (16)	7.0 (13)	5.8 (11)	7.0 (13)	7.4 (14)	5.4 (10)	4.2 (8)	8.6 (16)	9.5 (18)	0.5 (1)	0
中等度	1.1 (2)	2.1 (4)	0	1.6 (3)	3.8 (7)	5.3 (10)	3.2 (6)	5.3 (10)	4.8 (9)	2.6 (5)	1.1 (2)	0.5 (1)
高度	0	0.5 (1)	0	0	0.5 (1)	0	0.5 (1)	0	0	0.5 (1)	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 22.1

表 27 発熱の発現時期別の有害事象及び副反応 (L0132 試験、安全性解析対象集団)

	接種 3 日後まで (早期)				接種 4～11 日後 (ウイルス増殖期)				接種 12 日後～ (遅延期)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群	本剤群	対照群
解析対象例数	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例	91 例	30 例
発熱 (全体)	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	3.3 (1)	4.4 (4)	3.3 (1)	3.3 (3)	10.0 (3)	0	3.3 (1)
軽度	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	13.3 (4)	4.4 (4)	3.3 (1)	4.4 (4)	3.3 (1)	2.2 (2)	10.0 (3)	0	3.3 (1)
中等度	0	0	0	0	0	0	0	0	1.1 (1)	0	0	0

発現割合% (発現例数)、MedDRA version 23.0

発疹について、L0131 試験で発疹として報告された有害事象及び副反応の発現割合 (コホート 1 及びコホート 2 の併合) は本剤群 4.8% (9/186 例) 及び 1.6% (3/186 例)、対照群 3.7% (7/189 例) 及び 1.6% (3/189 例) であり、対照群の 1 例 (有害事象) が中等度であった以外の重症度は軽度であった。発現時期別の有害事象及び副反応の発現割合は、早期で本剤群 1.1% (2/186 例) 及び 1.1% (2/186 例)、対照群 0% 及び 0%、ウイルス増殖期で本剤群 0.5% (1/186 例) 及び 0.5% (1/186 例)、対照群 1.6% (3/189 例) 及び 0.5% (1/189 例)、遅延期で本剤群 3.2% (6/186 例) 及び 0%、対照群 2.1% (4/189 例) 及び 1.1% (2/189 例) であった。L0132 試験で発疹として報告された有害事象及び副反応の発現割合は本剤群 2.2% (2/91 例) 及び 2.2% (2/91 例)、対照群 0% (0/30 例) 及び 0% (0/30 例) であり重症度は全て軽度であった。本剤群に認められた 2 例の発現時期は、早期及びウイルス増殖期で各 1 例であった。

L0131 試験及び L0132 試験において認められた発疹の発現割合は低かった (5%未満) もの、副反応としての発熱及び発疹が治験薬接種後 4 日以降 (ウイルス増殖期以降) にも認められ、発現時期の傾向は本剤群と対照群とで大きく異ならなかったことから、これらの事象については、対照薬としたミールビックの添付文書と同様、接種から一定期間後に発現が認められることがある旨を添付文書において情報提供する。

¹⁰⁾ 軽度 : 37.5℃以上 38.5℃未満、中等度 : 38.5℃以上 40.0℃未満、高度 : 40.0℃以上

③ 他のワクチンとの同時接種による安全性への影響

L0131 試験及び L0132 試験における他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象の発現割合は表 28 及び表 29 のとおりであった。

L0131 試験では、本剤群と対照群とで有害事象の発現割合に大きな差はなく、同時接種の有無別の比較が可能であったおたふくかぜワクチン以外のワクチンで同時接種なしの集団よりも同時接種ありの集団で有害事象の発現割合が高い傾向がみられた。副反応の発現割合についても本剤群と対照群とで大きな差はなく Hib ワクチン、PCV 及び水痘ワクチンとの同時接種についてはいずれの接種群でも同時接種なしの集団よりも同時接種ありの集団で発現割合が高い傾向がみられ、DPT-IPV との同時接種については同時接種ありの集団よりも同時接種なしの集団で発現割合が高い傾向がみられた。

L0132 試験では、本剤群と対照群とで有害事象及び副反応の発現割合は大きく異ならず、同時接種の有無別の比較が可能であったワクチンについて、同時接種ありの集団での発現割合が同時接種なしの集団に比べて 10%以上高い有害事象又は副反応はなく、同時接種ありの集団において同時接種なしの集団と比較して有害事象及び副反応の発現割合が高い傾向は認められなかった。

表 28 他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象及びその副反応 (L0131 試験コホート 1+2、安全性解析対象集団)

		有害事象		副反応	
		本剤群	対照群	本剤群	対照群
Hib ワクチン	同時接種なし	72.8 (107/147)	79.9 (119/149)	25.2 (37/147)	30.9 (46/149)
	同時接種あり	87.2 (34/39)	90.0 (36/40)	41.0 (16/39)	32.5 (13/40)
PCV	同時接種なし	72.6 (106/146)	79.9 (119/149)	25.3 (37/146)	30.2 (45/149)
	同時接種あり	87.5 (35/40)	90.0 (36/40)	40.0 (16/40)	35.0 (14/40)
DPT-IPV	同時接種なし	74.0 (125/169)	81.6 (142/174)	29.6 (50/169)	33.3 (58/174)
	同時接種あり	94.1 (16/17)	86.7 (13/15)	17.6 (3/17)	6.7 (1/15)
水痘ワクチン	同時接種なし	60.0 (24/40)	68.3 (28/41)	22.5 (9/40)	24.4 (10/41)
	同時接種あり	80.1 (117/146)	85.8 (127/148)	30.1 (44/146)	33.1 (49/148)
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	— (0/0)	0 (0/1)	— (0/0)	0 (0/1)
	同時接種あり	75.8 (141/186)	82.4 (155/188)	28.5 (53/186)	31.4 (59/188)

発現割合% (発現例数/対象例数)

—: 該当なし

表 29 他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象及びその副反応 (L0132 試験、安全性解析対象集団)

		有害事象		副反応	
		本剤群	対照群	本剤群	対照群
おたふくかぜワクチン	同時接種なし	81.3 (13/16)	75.0 (6/8)	43.8 (7/16)	25.0 (2/8)
	同時接種あり	64.0 (48/75)	45.5 (10/22)	28.0 (21/75)	31.8 (7/22)
DPT	同時接種なし	65.3 (49/75)	61.5 (16/26)	30.7 (23/75)	34.6 (9/26)
	同時接種あり	75.0 (12/16)	0 (0/4)	31.3 (5/16)	0 (0/4)
IPV	同時接種なし	66.7 (58/87)	53.3 (16/30)	31.0 (27/87)	30.0 (9/30)
	同時接種あり	75.0 (3/4)	— (0/0)	25.0 (1/4)	— (0/0)

発現割合% (発現例数/対象例数)

—: 該当なし

④ 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンの種類別の有害事象の発現状況について

L0132 試験における、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の有害事象及び副反応の発現割合は表 30 のとおりであった。対照群においては定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンの種類により有害事象及び副反応の発現割合に差は認められなかったが、本剤群において、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンがミールビックの場合に、ミールビック以外の MR ワクチンを接種した場合に比べて有害事象及び副反応の発現割合が高かった。本剤群でのみ定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンにより有害事象及び副反応の発現割合が異なる傾向が認められた理由は定かではないものの、各集団の被験者数は限定的であることから、偶発的なばらつきによる可能性が考えられた。

表 30 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の有害事象及びその副反応 (L0132 試験、安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群	対照群	本剤群	対照群
*製品A	63.3 (19/30)	53.8 (7/13)	30.0 (9/30)	38.5 (5/13)
*製品B	63.3 (19/30)	50.0 (2/4)	20.0 (6/30)	25.0 (1/4)
ミールビック	74.2 (23/31)	53.8 (7/13)	41.9 (13/31)	23.1 (3/13)

発現割合% (発現例数/対象例数)

*製品A :

*製品B:

以上、臨床試験の結果から、本剤接種時の有害事象及び副反応の発現割合は対照薬のミールビック接種時と同程度であり、死亡例、重篤な有害事象、及び治験中止に至った有害事象はいずれの接種群においても認められておらず、本剤とミールビックとの間で安全性プロファイルに大きな差は認められなかった。また、有害事象の発現時期別及び他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象及び副反応についても、本剤とミールビックとの間で大きな差は認められず、同時接種時の安全性について懸念は認められなかった。L0132 試験の本剤群において、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の有害事象及び副反応の発現割合が異なる傾向が認められたことについては、各集団の被験者数が少ないことによる偶発的なばらつきによる可能性が考えられ、本剤接種における安全性の懸念はないと考えられる。したがって、本剤接種による安全性に重大な懸念はなく、忍容可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験の成績から、本剤接種時の安全性に重大な懸念は認められておらず、対照薬としたミールビックの安全性プロファイルと比較しても大きな違いは認められていない。また、他のワクチンとの同時接種の有無別の有害事象及び副反応についても本剤群と対照群とで大きな差は認められず、本剤と他のワクチンとの同時接種による安全性に懸念は認められていない。L0132 試験の本剤群において、MR ワクチンの定期接種第 1 期で接種したワクチンがミールビックである集団において他の MR ワクチンを接種した集団に比べて有害事象及び副反応の発現割合が高い傾向が認められた要因が偶発的なものによるかは不明である。しかしながら、L0132 試験において認められた有害事象は全て軽度又は中等度であり、いずれの集団における安全性も忍容可能と考える。また、提出された資料より、中等度の有害事象が一部の集団に偏る傾向は認められないことを確認した。以上より、MR ワクチンの定期接種第 2 期としての接種 (2 回目の接種) における本剤の安全性に特段の懸念はないと考える。

以上の安全性に関する検討結果を踏まえ、本剤の安全性は許容可能と判断した。

7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

本剤の承認後、既承認薬であるミールビックから本剤に置き換えることを想定している。本剤は、既承認のミールビックの有効成分と同一の弱毒生麻しんウイルス田辺株と、ミールビックの有効成分である弱毒生風しんウイルス松浦株の製造に用いるウイルス株と同一の株を用い、その培養方法を変更した弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株を含む MR ワクチンである。ミールビックの製造において用いているウズラ胚培養細胞 (SPF 発育ウズラ卵から調製) は供給不足のリスクがあり、本剤の製造において用いる MRC-5 細胞は一定の品質で管理された細胞株であることから、より安定した原材料調達並びにより安定した品質のワクチンの生産及び供給が可能になる。

近年、海外からの持込み株による感染症の流行が散発しており、2018 年及び 2019 年には麻しん罹患患者数、風しん罹患患者数がともに増加した¹¹⁾。麻しんウイルスは感染力が強く、空気感染するためワクチンによる予防が最も重要である。また、風しんウイルスについては、特に妊娠 20 週頃までの女性に感染が及ぶと、先天性心疾患、先天性白内障などを伴った先天性風しん症候群の児を出産する危険性がある。2017 年の風しんに関する特定感染症予防指針の改正により、妊娠を希望する女性及びその家族への抗体検査や予防接種の勧奨が行われ、また、2019 年より、風しんに関する追加的対策が行われ、抗体保有率が低い世代の男性（1962 年（昭和 37 年）4 月 2 日から 1979 年（昭和 54 年）4 月 1 日までの間に生まれた男性）を定期接種の対象とし、対象世代の抗体保有率を 2022 年 12 月までに 85%、2024 年度末までに 90%に引き上げることが目標とされている（「風しんに関する追加的対策の実施について」（平成 31 年 2 月 1 日付け厚生労働省保険局国民健康保険課事務連絡）、「昭和 37 年 4 月 2 日から昭和 54 年 4 月 1 日までの間に生まれた男性を対象に実施する風しんの抗体検査及び予防接種法第 5 条第 1 項の規定に基づく風しんの第 5 期の定期接種の実施に向けた手引き（第 4 版）」（2022 年 2 月 16 日改正 厚生労働省健康局）¹²⁾。したがって、MR ワクチンは小児における定期接種のみならず、主に成人が対象となる任意接種に用いるための需要もある。

本剤の臨床試験の結果から、本剤はミールビックと同様の臨床的位置づけの MR ワクチンとして用いることが可能であり、より安定的に MR ワクチンを供給することは臨床的意義があると考ええる。

また、有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）の検討から、本剤の効能・効果をミールビックと同じ「麻しん及び風しんの予防」とすることは適切と考える。

機構は、本剤の臨床試験成績より、ミールビックと同様の有効性が期待でき、安全性は許容可能であること、また、安定的な供給が期待されることも踏まえると、本剤を承認する意義はあると考える。

また、本剤の有効性に関する検討（7.R.1 参照）及び既存の MR ワクチンの効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果をミールビックと同様に「麻しん及び風しんの予防」とすることは適切と判断した。

7.R.4 用法・用量について

7.R.4.1 用法・用量について

本剤の申請用法・用量は以下のとおりである。

本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解し、通常、その 0.5 mL を 1 回皮下に接種する。

本剤の用法・用量について、申請者は、以下のように説明している。

本剤の有効成分について、弱毒生麻しんウイルス田辺株はミールビックと同一、弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株はミールビックの製造に用いるウイルス株と同一のウイルス株に由来することから、いずれの有効成分量もミールビックの有効成分量と同量とした。日本人健康成人男性を対象とした第 I 相試験（L0111 試験）の結果、本剤の 1 回皮下接種の免疫原性はミールビックと大きな差はなく、本剤の安全性が特に懸念される事象の発現は認められなかった。これらの結果から、本剤はミールビックと同程

¹¹⁾ 厚生労働省健康局結核感染症課・国立感染症研究所感染症情報センター感染症発生動向調査事業年報（2016 年～2020 年）：<https://www.niid.go.jp/niid/ja/allarticles/surveillance/2270-idwr/nenpo/10904-idwr-nenpo2020.html>（最終確認日：2024 年 5 月 30 日）

¹²⁾ <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000927414.pdf>（最終確認日：2024 年 5 月 30 日）

度の免疫原性及び安全性を期待できると想定されたことから、ミールビックと同一の用法・用量で小児を対象とした第Ⅲ相試験を実施することとした。

MR ワクチンの定期接種第 1 期の対象にあたる生後 12 カ月以上 24 カ月未満の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (L0131 試験) の結果、麻しん及び風しんウイルスに対する抗体の抗体保有率について、ミールビックに対する本剤の非劣性が示され、定期接種第 2 期の対象にあたる 5 歳以上 7 歳未満の健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験 (L0132 試験) において、本剤の免疫原性はミールビックと同程度であることが確認された。いずれの試験においても本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。

以上より、本剤の用法・用量は既承認のミールビックの用法・用量と同様に、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 1 回皮下接種と設定した。

機構は、有効性 (7.R.1 参照) 及び安全性 (7.R.2 参照) の検討結果並びに以上の申請者の説明から、本剤の用法・用量について、申請内容のとおり設定することは可能と判断した。

7.R.4.2 接種対象者について

申請者は、本剤の接種対象者について以下のように説明している。

現在、MR ワクチンの定期接種の対象者は、予防接種法施行令において、生後 12 カ月から生後 24 カ月に至るまでの者 (第 1 期)、5 歳以上 7 歳未満の者であって小学校就学始期に達する日の 1 年前の日から当該始期に達する日の前日までの間にあるもの (第 2 期)、1962 (昭和 37) 年 4 月 2 日から 1979 (昭和 54) 年 4 月 1 日生まれの男性¹³⁾ (第 5 期) とされている。本剤の主要な検証的試験である L0131 試験の対象は MR ワクチンの定期接種第 1 期の対象者とし、もう 1 つの第Ⅲ相試験である L0132 試験の対象は MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象者とし、これらの臨床試験の結果、本剤の免疫原性及び安全性が確認された。また、L0111 試験の対象は MR ワクチンの定期接種第 5 期の対象者ではないが、L0111 試験において、20 歳以上 40 歳未満の健康男性における免疫原性及び安全性が確認された。本剤の承認後はミールビックから本剤へ置き換えることを予定している。本剤とミールビックとの主な違いは風しんウイルスの培養方法であり、臨床試験において本剤の主な接種対象となる集団において本剤とミールビックとの間で免疫原性及び安全性プロファイルに大きな差は認められなかったことから、本剤の臨床試験の対象とはされなかった集団においても同様に、本剤とミールビックとの間で免疫原性及び安全性プロファイルに大きな差はなく、本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。したがって、本剤の接種対象者はミールビックの接種対象者と同様とし、定期の予防接種の対象となる者に加え、任意の予防接種として性・年齢に関係無く接種できる旨を添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項に記載する。

機構は、以下のように考える。

臨床試験の結果、本剤の免疫原性及び安全性はミールビックの免疫原性及び安全性と大きく異なっていないことが確認された。ミールビックは定期接種に加えて定期接種の対象者以外における任意接種においても使用されており、本剤とミールビックとの主な違いは風しんウイルスの培養方法であることを踏まえると、本剤の臨床試験成績から、本剤の臨床試験の対象とはされなかった集団においても同様に本剤

¹³⁾ 2019 年から「風しんの追加的対策」として行われ、令和 7 年 3 月 31 日までとされている。

の有効性は期待でき、安全性は許容可能との申請者の考えは受入れ可能である。したがって、本剤の接種対象者をミールビックと同一とすることは可能と判断した。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤の臨床試験成績から、本剤の安全性は許容可能であり、忍容性は良好であると考ええる。また、臨床試験で本剤群に認められた有害事象は、対照群（ミールビック接種群）で認められた有害事象と同様であり、本剤に特有の安全性の懸念は認められていない（7.R.2 参照）。

本剤の製造販売後の安全性検討事項には、既承認の MR ワクチンの重大な副反応として注意喚起されているショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、脳炎・脳症及び痙攣（熱性痙攣を含む）について、本剤接種後に発現する可能性が否定できない事象として設定する。臨床試験において、いずれの事象も認められておらず、また、既承認ワクチンでの発現状況を踏まえると発現頻度は非常に低いものと考えられることから、これらの安全性検討事項について、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等により情報収集することは困難である。また、本剤の臨床試験で確認された本剤とミールビックの類似性及びこれまでのミールビックの使用経験から得られている安全性情報から、本剤の安全性について製造販売後に明らかにすべき事項は現時点ではないと考えている。したがって、通常の医薬品安全性監視活動として、副反応症例情報、研究報告等により被接種者を限定しない広範囲な情報を積極的に収集し、引き続き製造販売後の安全性監視を行うこととする。

以上より、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査等の計画は不要と考えるが、今後、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動による情報収集及び評価を踏まえ、新たな安全性に係る検討が必要となった場合には、追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動の実施を改めて検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤と既承認薬のミールビックとの主な違いは風しんウイルスの培養方法であり、有効成分のうち弱毒生麻しんウイルスはミールビックの有効成分と同一である。また、臨床試験において認められた有害事象の重症度や重篤性を踏まえても、本剤の安全性プロファイルとミールビックの安全性プロファイルとの類似性が確認され、現時点で本剤特有の安全性の懸念は認められていない（7.R.2 参照）。ミールビックについてはその接種経験から広範な安全性情報が得られており、本剤とミールビックの安全性プロファイルは同様であること、本剤の安全性検討事項は既承認のミールビック等の MR ワクチンで特定されたリスクを参考に設定されており、いずれの事象も発現頻度が低いと考えられることを踏まえると、通常の医薬品安全性監視活動により情報収集し、得られた情報に基づき安全性対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を適切に行うことは可能と考える。したがって、本剤の製造販売後においては、発現頻度の低い副反応の発現状況等の安全性情報を評価するとともに、本剤の開発時には検討されていない免疫原性の持続等の本剤の有効性に関する情報についても、疫学情報等から可能な限り収集し、本剤のリスク・ベネフィットバランスが既承認の MR ワクチンと同様に良好であることを継続的に確認する必要がある。また、収集された情報に基づき、必要に応じた措置を講じるとともに、医療現場に必要な情報を提供することが重要である。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断する。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。ただし、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、治験依頼者において以下の事項が認められたため、治験依頼者に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

治験依頼者

- ・ 治験の依頼及び管理に係る業務の一部委託に関する契約の不備

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、麻しん及び風しんの予防に関する本品目の有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は既承認の MR ワクチンであるミールビックと同一のウイルス株を用いて製造され、風しんウイルスの培養方法を変更し、より安定した品質の製剤の生産及び供給が期待されるものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和 6 年 7 月 16 日

申請品目

[販 売 名] ミールビックⅡ皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
[申 請 者] 一般財団法人阪大微生物病研究会
[申請年月日] 令和 5 年 10 月 30 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.4 用法・用量について」に関する機構の判断は、専門委員から支持された。

1.1 有効性について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- L0132 試験において、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の治験薬接種前の風しんウイルス HI 抗体の GMT 及び抗体保有率は、ミールビックを接種した被験者集団においてミールビック以外の MR ワクチンを接種した被験者集団と比較して低い傾向が認められたことについて、対照薬としたミールビックの有効性(免疫原性)の持続について、懸念がないとはいえない。
- L0132 試験における治験薬接種 42 日後の抗体価を定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の集団間で比較し、定期接種第 2 期として本剤を接種したときの抗体価には定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンの種類による差がないことを確認しておくことは、MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象者における本剤の有効性を説明するに資する情報の 1 つとなると考える。
- 本剤接種後の抗体価の持続については現時点でデータがないことから、MR ワクチンの定期接種第 1 期として本剤を接種したときの有効性(免疫原性)の持続に関する懸念の有無を確認するためにも、今後のデータ収集が必要と考える。

機構は、L0132 試験の治験薬接種 42 日後の風しんウイルス HI 抗体価について、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の集団間の比較結果を提示するよう申請者に指示したところ、申請者から提示された結果は表 31 のとおりである。ワクチンの臨床試験における GMT の評価では非劣性マージン 0.5 が

用いられることがある。部分集団間の比較であり解釈に限界があるものの、風しんウイルス HI 抗体 GMT 比（ミールビック／ミールビック以外の製剤）の両側 95%CI の下限値はいずれも 0.5 を上回り、少なくとも、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンがミールビックである集団における本剤接種後の抗体価が、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチンがミールビック以外である集団における値と比較して大きく下回る結果ではないことが確認された。

表 31 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の風しんウイルス抗体価の比較 (L0132 試験、FAS)

	解析対象例数	GMT [両側 95%CI]	GMT 比 [両側 95%CI]
*製品A	30	111.4 [90.5, 137.2]	0.75 [0.55, 1.03]
*製品B	30	90.5 [72.4, 113.1]	0.92 [0.67, 1.28]
ミールピック	31	83.7 [65.7, 106.7]	

*製品A : [REDACTED]

*製品B: [REDACTED]

GMT 比：ミールビック接種集団の GMT / *製品A 又は *製品B 接種集団の GMT

また、機構は、MR ワクチン定期接種第 1 期の対象者に本剤を接種した際の免疫原性の持続に関する検討を行うよう申請者に指示し、申請者は、L0131 試験の被験者を対象に、MR ワクチン定期接種第 2 期の接種前に麻しんウイルス中和抗体価及び風しんウイルス HI 抗体価を測定し、本剤接種後の免疫原性の持続に関する情報を収集する旨を回答した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、専門委員より、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、有効性に関する意見と同様に、本剤の有効性(免疫原性)の持続に関するデータの収集が必要との意見が出された。

「1.1 有効性について」に記載したとおり、申請者は、L0131 試験の被験者を対象に、MR ワクチン定期接種第 1 期の対象者に本剤を接種した際の免疫原性の持続に関する情報を収集する旨を回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 32 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、及び表 33 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。なお、有効性に関する調査・試験として計画されている、L0131 試験参加者を対象とした、第 2 期定期予防接種前の麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する抗体価の調査は 2025 年度に実施される予定であるが、調査の概要は申請者から提示されていないことから、具体的な計画については引き続き議論する必要があると考える。

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・血小板減少性紫斑病 ・急性散在性脳脊髄炎（ADEM） ・脳炎・脳症 ・痙攣（熱性痙攣を含む）	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
長期の免疫原性		

表 33 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、
有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査	・L0131 試験参加者を対象とした、 第 2 期定期予防接種前の麻しんウ イルス及び風しんウイルスに対す る抗体価の調査	・市販直後調査による情報提供

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株及び製剤はいずれも劇薬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）0.7 mL で溶解し、通常、その 0.5 mL を 1 回皮下に接種する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALAT	Alanin aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASAT	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CI	Confidence interval	信頼区間
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DPT	Adsorbed Diphtheria-purified Pertussistetanus Combined Vaccine	沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン
DPT-IPV	Adsorbed Diphtheria-purified Pertussistetanus-inactivated polio Combined Vaccine	沈降精製百日せきジフテリア破傷風不活化ポリオ混合ワクチン
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FL 細胞	—	ヒト羊膜由来培養細胞
FOB	Functional Observational Battery	機能観察総合評価法
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HEL 細胞	—	ヒト胎児肺由来培養細胞
HI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b	ヘモフィルスインフルエンザ菌 b 型
IPV	Inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MR ワクチン	—	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
MRC-5	Medical research council cell strain 5	ヒト胎児肺由来二倍体細胞
MS	Master seed	マスターシード
PCV	pneumococcal conjugate vaccine	肺炎球菌結合型ワクチン
PFU	Plaque forming unit	プラーク形成単位
RH	Relative humidity	相対湿度
SPF	Specific pathogen free	特定病原体不在
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working seed	ワーキングシード
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	ミールビック II 皮下注用

以上