

審議結果報告書

令和 8 年 3 月 3 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] ミムリット皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
[申 請 者 名] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月 25 日

[審 議 結 果]

令和 8 年 3 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] ミムリット皮下注用
 [一 般 名] 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
 [申 請 者] 第一三共株式会社
 [申請年月日] 令和 6 年 3 月 25 日

令和 8 年 2 月 18 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																																				
6	表 3	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 10%;">製法</th> <th style="width: 10%;">ロット数</th> <th style="width: 10%;">保存条件</th> <th style="width: 10%;">実施期間</th> <th style="width: 10%;">保存形態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">長期保存試験</td> <td style="text-align: center;">製法 D</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">5±3℃</td> <td style="text-align: center;">■ カ月^{b) c)}</td> <td style="text-align: center;">ブチルゴム栓及びガラス製バイアル</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">光安定性^{d)}</td> <td style="text-align: center;">製法 B</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²</td> <td style="text-align: center;">ブチルゴム栓及びガラス製バイアル</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 試験項目は、水分と■■■■のみ b) ■ カ月まで継続中 c) ■ カ月時点は■■■■及び■■■■のみ d) 市販包装形態（紙箱）、完全遮光及び露光の 3 条件で実施</p>		製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	長期保存試験	製法 D	3	5±3℃	■ カ月 ^{b) c)}	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル	光安定性 ^{d)}	製法 B	1	120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		ブチルゴム栓及びガラス製バイアル	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 10%;">製法</th> <th style="width: 10%;">ロット数</th> <th style="width: 10%;">保存条件</th> <th style="width: 10%;">実施期間</th> <th style="width: 10%;">保存形態</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">長期保存試験</td> <td style="text-align: center;">製法 D</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">5±3℃</td> <td style="text-align: center;">■ カ月^{b) c)}</td> <td style="text-align: center;">ブチルゴム栓及びガラス製バイアル</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">光安定性^{d)}</td> <td style="text-align: center;">製法 B</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td colspan="2" style="text-align: center;">120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m²</td> <td style="text-align: center;">ブチルゴム栓及びガラス製バイアル</td> </tr> </tbody> </table> <p>a) 試験項目は、水分と■■■■のみ b) ■ カ月まで継続中 c) ■ カ月時点は■■■■及び■■■■のみ d) 市販包装形態（紙箱）、完全遮光及び露光の 3 条件で実施</p>		製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態	長期保存試験	製法 D	3	5±3℃	■ カ月 ^{b) c)}	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル	光安定性 ^{d)}	製法 B	1	120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		ブチルゴム栓及びガラス製バイアル
	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態																																		
長期保存試験	製法 D	3	5±3℃	■ カ月 ^{b) c)}	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル																																		
光安定性 ^{d)}	製法 B	1	120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		ブチルゴム栓及びガラス製バイアル																																		
	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態																																		
長期保存試験	製法 D	3	5±3℃	■ カ月 ^{b) c)}	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル																																		
光安定性 ^{d)}	製法 B	1	120 万 lx・h 及び総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ²		ブチルゴム栓及びガラス製バイアル																																		
36	4	<p>これは、発売以来出荷された 10 万本あたり 0.004 人の報告割合に相当する。接種から無菌性髄膜炎発現までの期間の報告は少ないが、報告された被接種者における発現までの期間の中央値〔範囲〕は <u>21</u> [1, 2556] 日であった。</p>	<p>これは、発売以来出荷された 10 万本あたり 0.004 人の報告割合に相当する。接種から無菌性髄膜炎発現までの期間の報告は少ないが、報告された被接種者における発現までの期間の中央値〔範囲〕は <u>25.5</u> [1, 2556] 日であった。</p>																																				

(下線部変更・取消線部削除)

以上

審査報告書

令和 8 年 2 月 18 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] ミムリット皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月 25 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（AIK-C 株）を 6,600 FFU 以上、弱毒生ムンプスウイルス（RIT4385 株）を 5,000 FFU 以上、弱毒生風しんウイルス（高橋株）を 1,200 FFU 以上含有する用時溶解注射剤
[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] 迅速審査（令和 7 年 11 月 7 日付け医薬薬審発 1107 第 5 号）
[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、おたふくかぜ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、以下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。本品目は生物由来製品に該当し、原体弱毒生ムンプスウイルス RIT4385 株及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能又は効果]

麻しん、おたふくかぜ及び風しんの予防

[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、その 0.5 mL を 1 回皮下に注射する。

[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7年12月22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] ミムリット皮下注用
[一般名] 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
[申請者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和6年3月25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（AIK-C株）を5,000 FFU以上、弱毒生ムンプスウイルス（RIT4385株）を5,000 FFU以上、弱毒生風しんウイルス（高橋株）を1,000 FFU以上含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

麻しん、おたふくかぜ、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回皮下に注射する。

[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	3
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	8
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	45
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	45

[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

麻しんは、麻しんウイルスによって引き起こされる感染症であり、発症すると発熱、カタル症状（鼻汁、咳）、発疹等の症状が認められる。重症例では脳炎が発症し、死亡に至らない場合でも脳障害や精神運動発達遅延となることがある。

おたふくかぜは、ムンプスウイルスによって引き起こされる感染症であり、発症すると片側性又は両側性の耳下腺炎が認められる。合併症として精巣・精巣上体炎及び髄膜炎が高い頻度で報告されており、発現頻度は低いものの、脳炎や難聴が発症した場合は予後が悪いことが知られている。

風しんは、風しんウイルスによって引き起こされる感染症であり、発症すると発疹を伴う発熱が認められ、関節痛や関節炎を併発することもある。妊婦が感染した場合、出生児に白内障、心疾患、感音性難聴、精神運動発達遅延等の先天性異常が認められる可能性がある。

麻しん、おたふくかぜ及び風しん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、本邦では、麻しん風しん（MR）ワクチン、麻しんワクチン、おたふくかぜワクチン及び風しんワクチンが用いられている。1989年から4年間は、国内で開発されたムンプスウイルスのワクチン株（占部株）を含む麻しんおたふくかぜ風しん（MMR）ワクチンが小児の予防接種に使用されたものの、接種後に無菌性髄膜炎が高頻度に発生したことから、使用中止となり、その後現在に至るまで本邦で製造販売承認されている MMR ワクチンはない。海外では、過去に本邦で製造販売されたワクチンとは異なる MMR ワクチンが定期接種ワクチンとして使用されており、定期接種を行っている海外諸国において、おたふくかぜの発生件数が減少していることが報告されている（Bull World Health Organ 1999; 77: 3-14）。一方で、本邦における近年の調査では、国内のおたふくかぜワクチンの接種率は30～40%程度と低く、数年ごとにおたふくかぜの流行が報告されている（日本耳鼻咽喉科学会会報 2018; 121: 1173-80）。

本剤は、既承認のはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の弱毒生麻しんウイルス（AIK-C 株）及び弱毒生風しんウイルス（高橋株）と、GSK 社が海外で製造販売している MMR ワクチン（販売名：Priorix）に含まれる Jeryl-Lynn 株由来の RIT4385 株を弱毒生ムンプスウイルスとして混合した MMR ワクチンである。Jeryl-Lynn 株及び Jeryl-Lynn 株由来の RIT4385 株は、無菌性髄膜炎の発現頻度が低いことから安全性の高いムンプスウイルス株として、海外では広く小児の定期接種の MMR ワクチンに使用されている。

MMR ワクチンは、2013年7月に開催された第3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において、おたふくかぜワクチンについて、国民に対して広く接種機会を提供する場合には、ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクを比較衡量し、有効性は劣ったとしてもより高い安全性が期待できるワクチン又はワクチン株の承認が前提であり、新たな MMR ワクチンの開発が望まれる旨の議論がなされた¹⁾。これを受けて、2013年12月厚生労働省健康局結核感染症課長名にて一般社団法人日本ワクチン産業協会宛に開発要請が発出された²⁾。2018年5月には、小児科／産婦人科／耳鼻咽喉科等学会が参加する予防接種推進専門協議会から「おたふくかぜワクチンの定期接種化に関する要望」が厚生労働省健康局に提出されている³⁾。以上の状況を踏まえ、本剤の臨床試験が2015年10月より開始され、今般、申請者は、健康小児を対象とした国内第Ⅲ相

¹⁾ <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000028151.html>（最終確認日：令和7年12月22日）

²⁾ 開発優先度の高いワクチンの研究開発について（平成25年12月16日付け健感発1216第1号）

³⁾ https://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/180514_request_for_regular-inoculation_of_mumps-vaccine.pdf（最終確認日：令和7年12月22日）

試験（J301 試験）等の結果から、麻しん、おたふくかぜ及び風しんに対する本剤の有効性は期待でき、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。

2025 年 12 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。

なお、本剤は、製剤のプロセス・バリデーションにおいて、ムンプスウイルス力価において判定基準の逸脱が認められ、原因調査及び原因調査結果を踏まえた変更の上でプロセス・バリデーションを再度実施したため（2.2.3 項及び 2.R 項）、総審査期間の延長を来たした。

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、弱毒生麻しんウイルス（AIK-C 株）、弱毒生風しんウイルス（高橋株）及び弱毒生ムンプスウイルス（RIT4385 株）を含む 3 種混合生ワクチンである。

2.1 原薬

本剤の原薬は、乾燥弱毒生麻しんワクチン原薬、乾燥弱毒生風しんワクチン原薬及び乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン原薬からなる。

2.1.1 原薬（乾燥弱毒生麻しんワクチン原薬及び乾燥弱毒生風しんワクチン原薬）

乾燥弱毒生麻しんワクチン原薬、及び乾燥弱毒生風しんワクチン原薬は、申請者が製造販売している乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン（販売名：はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」）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（乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン原薬）

乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン原薬は、GSK 社が海外において製造販売している MMR ワクチン（販売名：Priorix）に含まれる Jeryl-Lynn 株由来の弱毒生ムンプスウイルス（RIT4385 株）であり、 により MF 登録番号 として登録されている。

2.1.2.1 ウイルスシードの調製及び管理

別添のとおりである。

2.1.2.2 製造方法

別添のとおりである。

2.1.2.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料として、MS 及び WS の調製、並びに原薬の製造工程において SPF 発育鶏卵及び FBS が、MS 及び WS の調製においてブタ膵臓トリプシンが使用されている。SPF 発育鶏卵及び原薬の製造工程で使用されている FBS は、生物由来原料基準に適合している。MS 及び WS の調製において使用されている FBS 及びブタ膵臓トリプシンは、生物由来原料基準の制定前に製造・使用されており、当該基準への適合性が確認できなかった。しかしながら、FBS 及びブタ膵臓トリプシンの製造において一部の外来性感染性物質を低減する工程が含まれていること、WS に対して実施された外来性感染性物質に対する試験のいずれにおいても陰性の結果が得られていること、「ウシ等由来原材料を使用した医薬品、医療用具等の一部変更承認申請等におけるリスク評価等の取扱いについて」（平成 15 年 8 月 1 日付け薬食

審査発第 0801001 号、薬食安発第 0801001 号) に示された事項に対する考察からプリオン物質が混入する蓋然性が低いことから、外来性感染性物質に対する安全性に問題はないと説明されている。なお、本原薬を用いて製造された Priorix の累積出荷数 [REDACTED] ドーズ以上において、これまでに感染症による有害事象は報告されていない。

MS 及び WS について、純度試験として外来性感染性物質が評価された。また、原薬の中間体製造において、無菌試験、マイコプラズマ否定試験、結核菌培養否定試験及び外来性ウイルス等否定試験が実施された。実施された試験項目の範囲で、WS において逆転写酵素活性試験により逆転写酵素活性が検出されたものの、感染性レトロウイルスの存在は確認されず、MS 及び WS のいずれにおいてもウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。なお、原薬の中間体における上記の試験は、工程内管理試験として設定されている。

2.1.2.4 製造工程の開発の経緯

別添のとおりである。

2.1.2.5 特性

2.1.2.5.1 構造及び特性

原薬の製造工程を通じた RIT4385 株の遺伝的安定性について、表 1 に示す特性解析が実施された。

表 1 各継代数の RIT4385 株における特性解析

	継代数 ^{a)}	試験項目
MS	[REDACTED]	[REDACTED] 及び [REDACTED] ^{b)} の配列解析、次世代シーケンサーによる [REDACTED] の配列解析
WS	[REDACTED]	次世代シーケンサーによる [REDACTED] の配列解析
原薬ロット	[REDACTED]	[REDACTED] 及び [REDACTED] の配列解析、サンガー法による [REDACTED] の配列解析
過継代ロット	[REDACTED]	[REDACTED] 及び [REDACTED] の配列解析

a) [REDACTED] からの継代数

b) [REDACTED] 及び [REDACTED] の各遺伝子領域

2.1.2.5.2 製造工程由来不純物

別添のとおりである。

2.1.2.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、細網内皮症ウイルス否定試験 ([REDACTED])、ウシ血清アルブミン含量 (酵素結合免疫吸着法 (ELISA))、無菌及び力価 (感染価測定法) が設定されている。

2.1.2.7 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は表 2 のとおりである。

上記の同等性／同質性評価を踏まえ、[]及び[]の[]を決定するための[]試験を[]と同一にすること、及び[]の[]並びに[]における[]を設定することが導入された製法Cが開発された。製法Cについてプロセス・バリデーションが実施されたものの、ムンプスウイルス力価において同等性／同質性の判定基準の逸脱が認められた。FMEAを用いたリスクアセスメントを踏まえた当該逸脱の原因調査が行われ、その結果、[]の[]等が変更された。変更後の製造方法を製法Dとしてプロセス・バリデーションが実施され、評価中である(2.R項)。

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験([])、浸透圧比、pH、水分、エンドトキシン、製剤均一性、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、麻しんウイルス力価(FFU法)、ムンプスウイルス力価(FFU法)及び風しんウイルス力価(FFU法)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

	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法A	3 ^{a)}	5±3℃	[]カ月	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル
	製法B	3	5±3℃	[]カ月 ^{b)}	
	製法C	3	5±3℃	[]カ月 ^{b)}	
	製法D	3	5±3℃	[]カ月 ^{b)}	
加速試験	製法A	3	25±2℃、60±5%RH	6カ月	ブチルゴム栓及びガラス製バイアル
	製法B	3	25±2℃、60±5%RH		
光安定性 ^{c)}	製法B	1	120万lx・h及び総近紫外放射エネルギー200W・h/m ²		ブチルゴム栓及びガラス製バイアル

a) 試験項目は、水分と[]のみ

b) []カ月まで継続中

c) 市販包装形態(紙箱)、完全遮光及び露光の3条件で実施

長期保存試験では、[]及び[]の[]、[]の[]が認められた。それ以外の品質特性に明確な変化は認められなかった。

加速試験では、[]の[]、[]の[]及び[]の[]が認められた。

光安定性試験では、露光条件下で[]、[]及び[]の[]が認められたものの、市販包装形態(紙箱)では品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用い、遮光下、5±3℃で保存するとき、[]カ月とされている。

2.3 品質の管理戦略

製剤のCQAとして、性状(外観)、再溶解時間、浸透圧比、pH、水分、無菌性、製剤均一性、不溶性微粒子及び力価(麻しんウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルス)が特定された。

工程パラメータ及び品質特性のリスク評価において、各工程パラメータ及び品質特性のリスクのランク付けが行われ、CQA及び工程性能に重要な影響を及ぼす重要工程パラメータの特定がなされた。

工程パラメータ及び性能特性の管理、工程内管理並びに規格及び試験方法の組合せによる製剤の品質特性の管理方法が策定され、品質の管理戦略が構築された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

商用製法である製法 D の開発までに導入された製造方法の変更には、██████████に基づく██████████の変更が含まれる (2.2.3 項)。██████████及び██████████の██████████は長期保存条件下で██████████する特性を有する (2.2.5 項)。そのため、製法 D の妥当性を判断するためには、製法 D で製造された製剤の安定性試験の結果も確認した上で、製法 A で製造された製剤及び製法 D で製造された製剤の品質の同等性/同質性を評価することが必要と考える。

製法 D における品質管理戦略に関する審査の概略は、現在実施中の製法 D のプロセス・バリデーション評価結果を踏まえて審査報告 (2) で述べる。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、アミノ酸混合物、L-シスチン及び塩化カルシウム水和物が使用されている。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

アミノ酸混合物については、██████████により MF 登録番号██████████として登録されている。機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

L-シスチン及び塩化カルシウム水和物については、いずれも日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

機構は、提出された資料を踏まえ、本製剤におけるアミノ酸混合物、L-シスチン及び塩化カルシウム水和物の使用に、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

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

3.1 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験として本剤の薬理試験は実施されていない。

3.2 安全性薬理試験

本剤の独立した安全性薬理試験は実施されていないが、カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1) の一般症状観察及び機能観察総合検査 (FOB 法) 等より、本剤に起因する心血管系、呼吸系及び中枢神経系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

申請者は、本剤の効力を裏付ける試験を実施しないことについて以下のように説明している。

本剤に含まれる麻疹ウイルス及び風疹ウイルスは、国内既承認のはしか風疹混合生ワクチン「第一三共」と同一であり、サルにおける免疫原性が既に確認されている。また、ムンプスウイルスは、サルにおける免疫応答が低く、サルを用いた薬理試験において免疫原性の適切な評価は困難と考えた。なお、カニクイザルを用いた単回皮下投与毒性試験（CTD 4.2.3.1-1）において、臨床用量の10倍量の本剤を投与した際のムンプスウイルスに対する抗体価は高値であり、本剤の免疫原性を確認している。

機構は、本剤の効力を裏付ける試験は実施されていないものの、申請者の説明に加え、臨床試験における本剤の免疫原性の評価を踏まえ、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。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の単回投与毒性試験の成績及び本剤に含まれる新添加剤（アミノ酸混合物）の局所刺激性試験の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤のカニクイザルを用いた単回投与毒性試験が実施された（表4）。死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

表4 単回投与毒性試験

試験系	投与経路	用量 (mL/kg)	主な所見 ^{c)}	概略の致死量 (mL/kg)	添付資料 CTD
雌雄 カニクイザル	皮下 ^{a)}	生理食塩液又は本剤 ^{b)} 0.5	本剤群（雌雄）：投与部位の皮下組織における軽度の単核細胞浸潤 ^{d)}	>0.5	4.2.3.1-1

a) 背部皮下に投与。

b) 本剤1バイアル当たり0.7mLの注射用水で溶解した溶液が用いられた。

c) 投与27日後に麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風疹ウイルスに対する抗体価の高値が確認された。

d) 投与28日後に行われた病理組織学的検査で認められた所見。

5.2 反復投与毒性試験

本剤の臨床における用法は単回接種のため、本剤に関する反復投与毒性試験は実施されていない。

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。

本剤の生殖発生毒性評価及び添付文書での注意喚起について、申請者は、以下のように説明している。

- 本剤には風しんウイルスが含まれ、ヒトでは風しんウイルスにより先天性風しん症候群を引き起こすことが知られるため⁵⁾、本剤は催奇形性を有すると判断した。
- 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合者に設定し、妊娠可能な女性には、ワクチン接種前約1カ月間及びワクチン接種後約2カ月間は妊娠しないよう注意喚起する。

5.6 局所刺激性試験

本剤の皮下接種時の局所刺激性は、カンクイザルを用いた単回投与毒性試験(5.1項)の結果から評価された。また、本剤に含まれるアミノ酸混合物について、ウサギを用いた局所刺激性試験が実施され(表5)、局所刺激性は認められなかった。以上を踏まえ、本剤の皮下接種時の忍容性は良好であると判断された。

表5 局所刺激性試験

試験系	適用箇所	試験方法	主な所見	添付資料 CTD
雄ウサギ (Japanese White)	皮下	生理食塩液又はアミノ酸混合物 ^{a)} 0.5 mL を、同一動物の右又は左背部皮下にそれぞれ投与し、投与2及び14日後に投与部位の肉眼的観察及び病理組織学的検査を実施。	なし	4.2.3.7.7-1

a) 本剤に含まれるアミノ酸混合物濃度の約3倍(45 mg/mL)の濃度を適用。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、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、7.R.2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資料として、表6に示す臨床試験成績が提出された。

⁵⁾ <https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou11/01-05-10.html> (最終確認日：令和7年12月22日)

表 6 主な臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
評価	国内	JVC-001-P12-01 (jRCT208 0222978)	I / II	12 カ月齢以上 24 カ月齢未満 の健康小児	本剤群 50 例 対照群 50 例	本剤群 ^{a)} : 本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種 対照群 : おたふくかぜワクチン ^{b)} 及び MR ワクチン ^{c)} それぞれ 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
	国内	VN0102-A-J301 (jRCT208 0225026)	III	12 カ月齢以上 24 カ月齢未満 の健康小児	本剤群 429 例 対照群 433 例	本剤群 ^{a)} : 本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種 対照群 : おたふくかぜワクチン ^{b)} 及び MR ワクチン ^{c)} それぞれ 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
	国内	VN0102-A-J302 (jRCT208 0225025)	III	12 カ月齢以上 24 カ月齢未満 の健康小児	低力価製剤群 49 例 高力価製剤群 53 例	低力価製剤群 ^{a)} : 低力価の本剤 ^{d)} 0.5 mL を 1 回皮下接種 高力価製剤群 ^{a)} : 高力価の本剤 ^{d)} 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
	国内	VN0102-A-J303 (jRCT208 0225022)	III	5 歳以上 7 歳未満 の健康小児	100 例	本剤 ^{a)} 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性
参考	海外	MMR-157 PRI (NCT008 61744)	II	12 カ月齢以上 15 カ月齢以下 の健康小児	MMR_1 群 304 例 MMR_2 群 305 例 MMR_3 群 305 例 対照群 310 例	MMR_1 群 : MMR_1 ^{e)} 0.5 mL を 1 回皮下接種 MMR_2 群 : MMR_2 ^{e)} 0.5 mL を 1 回皮下接種 MMR_3 群 : MMR_3 ^{e)} 0.5 mL を 1 回皮下接種 対照群 : M-M-RII ^{f)} 0.5 mL を 1 回皮下接種	安全性 免疫原性

a) 有効成分 : 弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)、弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)、弱毒生風しんウイルス (高橋株)

b) 有効成分 : 弱毒生ムンプスウイルス (星野株) (販売名 : おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」(JVC-001-P12-01) / おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」(VN0102-A-J301))

c) 有効成分 : 弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)、弱毒生風しんウイルス (高橋株) (販売名 : はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」(JVC-001-P12-01) / はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」(VN0102-A-J301))

d) 各有効成分の力価は表 17 を参照

e) MMR_1 : 10^{4.8} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン (海外販売名 : Priorix (国内未承認))

MMR_2 : 10^{4.1} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン

MMR_3 : 10^{3.7} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン

f) M-M-RII : 10^{4.8} CCID₅₀ の Jeryl-Lynn 株を含む MMR ワクチン (海外販売名 : M-M-RII (国内未承認))

7.1 国内第 I / II 相試験 (CTD5.3.5.1-1 : JVC-001-P12-01 試験、実施期間 : 2015 年 10 月 ~ 2016 年 3 月)

麻疹ウイルス、ムンプスウイルス又は風しんウイルスの含まれるワクチンの接種歴がない、かつ麻疹、おたふくかぜ及び風しんの既往歴がない 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児 (目標被験者数 100 例 : 本剤群及び対照群各 50 例) を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種 (本剤⁶⁾ 群) 又はおたふくかぜワクチン⁷⁾ 及び MR ワクチン⁸⁾ それぞれ 0.5 mL を 1 回皮下に同時接種する (対照群) こととされた。

無作為化された 100 例 (本剤群 50 例及び対照群 50 例) 全ての被験者に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。また、無作為化された 100 例のうち本剤群 1 例⁹⁾ を除く 99 例 (本剤群 49 例及び対照群 50 例) が免疫原性の主要な解析対象集団である PPS とされた。

免疫原性について、主要評価項目とされた治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法) 及び抗風しんウイルス抗体 (HI 法) の抗体陽転率及び GMT、並びに抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT 法) の抗体陽転率、GMT 及び抗体応答率は表 7 及び表 8 のとおりであった。

⁶⁾ 有効成分 : 弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)、弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)、弱毒生風しんウイルス (高橋株)

⁷⁾ 有効成分 : 弱毒生ムンプスウイルス (星野株) (販売名 : おたふくかぜ生ワクチン「北里第一三共」(JVC-001-P12-01) / おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」(VN0102-A-J301))

⁸⁾ 有効成分 : 弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)、弱毒生風しんウイルス (高橋株) (販売名 : はしか風しん混合生ワクチン「北里第一三共」(JVC-001-P12-01) / はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」(VN0102-A-J301))

⁹⁾ 除外理由は規定来院日からの逸脱であった。

表7 抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) 及び抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenhanced PRNT 法) の GMT (PPS)

		本剤群 (49 例)		対照群 (50 例)	
		測定例数	GMT ^{a)} [95%CI] (倍 ^{b)} 又は ED ₅₀ ^{c)}	測定例数	GMT ^{a)} [95%CI] (倍 ^{b)} 又は ED ₅₀ ^{c)}
抗麻疹ウイルス抗体	接種前	49	2.0 [-, -]	50	2.0 [-, -]
	接種後 43 日目	49	43.1 [37.4, 49.6]	50	39.9 [33.1, 48.2]
抗風しんウイルス抗体	接種前	49	4.0 [-, -]	50	4.0 [-, -]
	接種後 43 日目	49	91.2 [77.0, 107.8]	50	76.6 [64.2, 91.5]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	接種前	45	1.25 [-, -]	48	1.25 [-, -]
	接種後 43 日目	43	32.1 [19.6, 52.4]	48	31.4 [19.6, 50.5]

a) 接種前の GMT の算出は、カットオフ値 (抗麻疹ウイルス抗体:4 倍、抗風しんウイルス抗体:8 倍、抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体:2.5 ED₅₀) 未満の抗体価が得られた被験者が対象、接種後 43 日目の GMT の算出は、接種前カットオフ値未満の被験者が対象とされた。

b) 抗麻疹ウイルス抗体及び抗風しんウイルス抗体

c) 抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体

表8 抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法) 及び抗風しんウイルス抗体 (HI 法) の抗体陽転率 並びに抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenhanced PRNT 法) の抗体陽転率及び抗体応答率 (PPS)

		本剤群 (49 例)		対照群 (50 例)	
		該当例数/測定例数	抗体陽転率等 [両側 95%CI] (%)	該当例数/測定例数	抗体陽転率等 [両側 95%CI] (%)
抗麻疹ウイルス抗体	抗体陽転率 ^{a)}	49/49	100 [94.1, 100] ^{a)}	50/50	100 [94.2, 100] ^{a)}
抗風しんウイルス抗体	抗体陽転率 ^{a)}	49/49	100 [94.1, 100] ^{a)}	50/50	100 [94.2, 100] ^{a)}
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	抗体陽転率 ^{a) c)}	39/43	90.7 [77.9, 97.4] ^{a)}	46/48	95.8 [85.7, 99.5] ^{a)}
	抗体応答率 ^{b) c)}	38/43	88.4 [74.9, 96.1] ^{b)}	42/48	87.5 [74.8, 95.3] ^{b)}

a) 抗体陽転率: 接種前の抗体価がカットオフ値未満の被験者のうち、接種後 43 日目の抗体価がカットオフ値以上の被験者の割合

b) 抗体応答率: 接種前の抗体価が 2.5 ED₅₀ 未満の被験者のうち、接種後 43 日目の抗体価が 4.0 ED₅₀ 以上の被験者の割合

c) 本剤群及び対照群の接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体の抗体陽転率及び抗体応答率は、PPS のうち接種前の抗体価がカットオフ値以上であった被験者及び抗ムンプスウイルス抗体価の測定値が Invalid Result (IR) であった被験者、並びに接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス抗体価の測定値が IR であった被験者以外を対象に算出した。

安全性の主な収集項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後 1~4 日目の注射部位の特定有害事象 (紅斑、疼痛及び腫脹)
- 治験薬接種後 1~43 日目の全身性の特定有害事象 (発熱 (腋窩体温で 37.5°C 以上)、麻疹/風疹様発疹 (斑状皮疹又は斑状丘疹状皮疹で皮膚表面の隆起又は陥没のない斑、変色した小斑又は斑点が認められる)、その他の発疹 (紅色汗疹、おむつ皮膚炎等)、耳下腺/唾液腺腫脹、無菌性髄膜炎が疑われる兆候 (熱性痙攣又は中枢神経症状 (嘔吐、項部硬直又は羞明))
- 治験薬接種後 1~43 日目の特定外有害事象 (上記の注射部位及び全身性特定有害事象を除く全ての有害事象)
- 治験薬接種後 1~43 日目の重篤な有害事象

治験薬接種後に認められた特定有害事象及び副反応の発現割合は、表 9 及び表 10 のとおりであった。

表9 治験薬接種後 1~4 日目の注射部位特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副反応		
	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)		本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)	
		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側
全体	42.0 (21)	46.0 (23)	42.0 (21)	42.0 (21)	46.0 (23)	42.0 (21)
紅斑	38.0 (19)	46.0 (23)	40.0 (20)	38.0 (19)	46.0 (23)	40.0 (20)
腫脹	10.0 (5)	16.0 (8)	18.0 (9)	10.0 (5)	16.0 (8)	18.0 (9)
疼痛	10.0 (5)	6.0 (3)	6.0 (3)	10.0 (5)	6.0 (3)	6.0 (3)

% (例数)、MedDRA version 19.0

表 10 治験薬接種後 1～43 日目の全身性特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)
全体	76.0 (38)	72.0 (36)	36.0 (18)	24.0 (12)
発熱	70.0 (35)	66.0 (33)	30.0 (15)	16.0 (8)
麻疹／風疹様発疹	4.0 (2)	6.0 (3)	4.0 (2)	6.0 (3)
その他の発疹	20.0 (10)	22.0 (11)	2.0 (1)	4.0 (2)
耳下腺／唾液腺腫脹	0	0	0	0
無菌性髄膜炎が疑われる兆候	0	0	0	0

% (例数)、MedDRA version 19.0

注射部位特定外有害事象及び副反応の発現割合は、表 11 のとおりであった。いずれかの群で 5%以上に発現した全身性特定外有害事象及び副反応の発現割合は表 12 のとおりであった。

表 11 治験薬接種後 5～43 日目の注射部位特定外有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副反応		
	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)		本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)	
		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側
全体	8.0 (4)	4.0 (2)	10.0 (5)	8.0 (4)	2.0 (1)	6.0 (3)
注射部位硬結	6.0 (3)	0	2.0 (1)	6.0 (3)	0	2.0 (1)
注射部位内出血	2.0 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)	2.0 (1)
注射部位紅斑	2.0 (1)	0	4.0 (2)	2.0 (1)	0	0
注射部位腫脹	2.0 (1)	0	2.0 (1)	2.0 (1)	0	0
紅斑	0	2.0 (1)	2.0 (1)	0	0	2.0 (1)

% (例数)、MedDRA version 19.0

表 12 治験薬接種後 1～43 日目のいずれかの群で 5%以上に発現した全身性特定外有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)
全体	68.0 (34)	76.0 (38)	4.0 (2)	2.0 (1)
上気道の炎症	26.0 (13)	30.0 (15)	0	2.0 (1)
鼻咽頭炎	14.0 (7)	14.0 (7)	0	0
鼻漏	6.0 (3)	14.0 (7)	0	0
胃腸炎	6.0 (3)	10.0 (5)	2.0 (1)	0
気管支炎	6.0 (3)	8.0 (4)	0	0
結膜炎	6.0 (3)	4.0 (2)	0	0
鼻炎	6.0 (3)	2.0 (1)	0	0
インフルエンザ	4.0 (2)	14.0 (7)	0	0
中耳炎	4.0 (2)	6.0 (3)	0	0

% (例数)、MedDRA version 19.0

死亡、重篤な有害事象又は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 (CTD5.3.5.1-2 : VN0102-A-J301 試験、実施期間 : 2020 年 2 月～2020 年 11 月)

麻疹ウイルス、ムンプスウイルス又は風しんウイルスの含まれるワクチンの接種歴がない、かつ麻疹、おたふくかぜ及び風しんの既往歴がない 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児 (目標被験者数 840 例 : 本剤群及び対照群各 420 例¹⁰⁾) を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内 33 施設で実施された。

¹⁰⁾ 国内第Ⅰ / Ⅱ相試験 (JVC-001-P12-01 試験) の成績を参考に、主要評価項目である麻疹ウイルス、風しんウイルス、及びムンプスウイルスに対する抗体保有率の期待値を各群ともに 95%、95%及び 85%とした。非劣性マージンを 10%とし、各群 400 例とすると、非劣性の同時検出力は 97.5%となった。中止・脱落等を考慮して目標被験者数は各接種群 420 例と設定された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種（本剤群）又はおたふくかぜワクチン⁷⁾ 及び MR ワクチン⁸⁾ それぞれ 0.5 mL を 1 回皮下に同時接種する（対照群）こととされた。

無作為化¹¹⁾ された 862 例（本剤群 429 例、対照群 433 例）のうち、対照群 1 例¹²⁾ を除く 861 例（本剤群 429 例、対照群 432 例）の被験者に治験薬が接種され、安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団（FAS）とされた。

免疫原性について、治験薬接種後 43 日目の抗麻しんウイルス抗体（CPE-NT 法）、抗風しんウイルス抗体（HI 法）及び抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体（unenanced PRNT 法）の抗体保有率が主要評価項目とされ、評価の多重性を考慮するために、主要評価項目である各ウイルスに対する抗体保有率の群間差の両側 95%CI 下限値がいずれも -10% を下回らないことが確認できた場合に本剤の対照薬に対する非劣性が検証されたと判断することとされた。各ウイルス抗体の抗体保有率は表 13 のとおりであり、抗麻しんウイルス抗体（CPE-NT 法）及び抗風しんウイルス抗体（HI 法）の抗体保有率の群間差の両側 95%CI 下限値（ともに -1.3%）は非劣性限界値（-10%）を上回り、本剤の対照薬に対する非劣性の評価基準を満たしたものの、抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体の抗体保有率の群間差の両側 95%CI 下限値（-12.5%）は非劣性限界値（-10%）を下回り、本剤の対照薬に対する非劣性の評価基準を満たさなかった。したがって、主要評価項目について本剤の対照薬に対する非劣性は検証されなかったと結論付けられた。

表 13 治験薬接種後 43 日目の抗麻しんウイルス抗体（CPE-NT 法）、抗風しんウイルス抗体（HI 法）及び抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体（unenanced PRNT 法）の抗体保有率（FAS）

	本剤群 (429 例)		対照群 (432 例)		群間差 [両側 95%CI] ^{b)} (%)
	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	
抗麻しんウイルス抗体	428/429	99.8 [98.7, 100]	432/432	100 [99.1, 100]	-0.2 [-1.3, 0.7]
抗風しんウイルス抗体	427/429	99.5 [98.3, 99.9]	430/432	99.5 [98.3, 99.9]	0.0 [-1.3, 1.3]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	329/408	80.6 [76.5, 84.4]	370/420	88.1 [84.6, 91.0]	-7.5 [-12.5, -1.9]

a) 各接種群の FAS での治験薬接種後 43 日目の各抗体価が利用可能である被験者を分母とした場合の、治験薬接種後 43 日目の抗体価がカットオフ値（抗麻しんウイルス抗体価：4 倍、抗風しんウイルス抗体価：8 倍、抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体価：4.0 ED₅₀）以上の被験者の割合

b) 正確な無条件信頼区間（Biometrics. 1999; 55: 1202-9）

安全性の主な収集項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位の特定有害事象（紅斑、疼痛及び腫脹）
- 治験薬接種後 1～43 日目の全身性の特定有害事象（発熱（腋窩体温で 37.5℃以上）、麻疹様発疹、風疹様発疹、耳下腺腫脹、唾液腺腫脹及び髄膜炎）
- 治験薬接種後 1～43 日目の特定外有害事象（上記の注射部位及び全身性特定有害事象を除く全ての有害事象）
- 同意取得時～治験薬接種後 43 日目の重篤な有害事象

治験薬接種後に認められた特定有害事象及び副反応の発現割合は、表 14 及び表 15 のとおりであった。

¹¹⁾ 治験実施医療機関を因子とした層別割付

¹²⁾ 除外理由は同意取得前 27 日以内に生ワクチン（水痘ワクチン）を接種していたため。

表 14 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象			副反応		
	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)		本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	
		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側		おたふくかぜ ワクチン側	MR ワクチン側
全体	22.1 (95)	16.4 (71)	16.7 (72)	21.9 (94)	15.5 (67)	15.7 (68)
紅斑	19.8 (85)	13.0 (56)	14.1 (61)	19.1 (82)	12.0 (52)	13.0 (56)
腫脹	6.3 (27)	5.1 (22)	5.1 (22)	6.3 (27)	5.1 (22)	5.1 (22)
疼痛	3.0 (13)	3.2 (14)	3.7 (16)	3.0 (13)	3.2 (14)	3.7 (16)

% (例数)、MedDRA version 23.1

表 15 治験薬接種後 1～43 日目の全身性特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)
全体	64.8 (278)	70.8 (306)	38.7 (166)	43.3 (187)
発熱	64.6 (277)	70.8 (306)	38.5 (165)	43.3 (187)
麻疹様発疹	0.2 (1)	0.5 (2)	0.2 (1)	0.5 (2)
耳下腺腫脹	0	0.2 (1)	0	0.2 (1)
風疹様発疹	0	0	0	0
唾液腺腫脹	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0

% (例数)、MedDRA version 23.1

いずれかの群で 2%以上に発現した特定外有害事象及び副反応の発現割合は表 16 のとおりであった。

表 16 治験薬接種後 1～43 日目のいずれかの群で 2%以上に発現した全身性特定外有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)
全体	66.7 (286)	69.7 (301)	14.9 (64)	12.3 (53)
上気道の炎症	21.7 (93)	19.9 (86)	0.5 (2)	0.2 (1)
上咽頭炎	10.5 (45)	12.7 (55)	1.6 (7)	2.3 (10)
湿疹	5.8 (25)	6.3 (27)	1.6 (7)	1.4 (6)
突発性発疹	5.4 (23)	9.0 (39)	0	0
節足動物刺傷	4.2 (18)	3.9 (17)	0	0
胃腸炎	3.7 (16)	4.6 (20)	0	0
おむつ皮膚炎	3.7 (16)	3.9 (17)	0	0
注射部位紅斑	3.7 (16)	2.3 (10)	3.3 (14)	1.6 (7)
気管支炎	3.5 (15)	3.5 (15)	0	0
下痢	3.3 (14)	3.5 (15)	0.5 (2)	0.5 (2)
発熱	3.0 (13)	4.6 (20)	0.2 (1)	0.2 (1)
咽頭炎	3.0 (13)	3.2 (14)	0	0
中耳炎	2.8 (12)	3.9 (17)	0	0.2 (1)
汗疹	2.3 (10)	3.9 (17)	0	0
膿痂疹	2.3 (10)	0.9 (4)	0	0
注射部位内出血	2.1 (9)	4.6 (20)	1.6 (7)	2.8 (12)
接触皮膚炎	2.1 (9)	0.9 (4)	0	0
結膜炎	1.9 (8)	3.0 (13)	0	0.2 (1)
喘息	1.9 (8)	2.3 (10)	0	0
鼻漏	1.6 (7)	2.8 (12)	0.5 (2)	0.2 (1)
ウイルス性発疹	0.9 (4)	2.3 (10)	0	0.2 (1)

% (例数)、MedDRA version 23.1

重篤な有害事象は、本剤群 1/429 例 (0.2%) (熱性痙攣) 及び対照群 4/432 例 (0.9%) (肛門周囲膿瘍、突発性発疹、喘息性気管支炎の悪化及び急性ウイルス性気管支肺炎各 1 例) に認められたものの、いずれも投薬又は無処置で回復し、治験薬との因果関係なしと判断された。

死亡又は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 (CTD5.3.5.1-3 : VN0102-A-J302 試験、実施期間 : 2020 年 2 月～2020 年 8 月)

麻疹ウイルス、ムンプスウイルス又は風しんウイルスの含まれるワクチンの接種歴がない、かつ麻疹、おたふくかぜ及び風しんの既往歴がない 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児を対象に、低力価又は高力価の本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内 7 施設で実施された。

本試験では、表 17 に示す低力価及び高力価製剤が用いられた。

表 17 治験薬 (0.5 mL 中) の各ウイルス量

製剤	弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)	弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	弱毒生風しんウイルス (高橋株)
低力価	10 ^{4.1} FFU	10 ^{3.9} FFU	10 ^{3.2} FFU
高力価	10 ^{5.6} FFU	10 ^{5.6} FFU	10 ^{4.1} FFU
(参考) J301 試験/J303 試験の本剤	10 ^{5.3} FFU	10 ^{4.9} FFU	10 ^{3.9} FFU

FFU: フォーカス形成単位

用法・用量は、低力価又は高力価製剤 0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた。

無作為化¹¹⁾された 102 例 (低力価製剤群 49 例、高力価製剤群 53 例) のうち、2 例¹³⁾ (低力価製剤群及び高力価製剤群各 1 例) を除く 100 例 (低力価製剤群 48 例、高力価製剤群 52 例) の被験者に治験薬が接種され、安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団 (FAS) とされた。

免疫原性について、主要評価項目とされた治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) 及び抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT 法) の抗体保有率は表 18 のとおりであった。

表 18 治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) 及び抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT 法) の抗体保有率 (FAS)

	低力価製剤群 (48 例)		高力価製剤群 (52 例)	
	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)
抗麻疹ウイルス抗体	47/48	97.9 [88.9, 99.9]	52/52	100 [93.2, 100]
抗風しんウイルス抗体	48/48	100 [92.6, 100]	52/52	100 [93.2, 100]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	45/47	95.7 [85.5, 99.5]	49/52	94.2 [84.1, 98.8]

a) 各接種群の FAS での治験薬接種後 43 日目の各抗体価が利用可能である被験者を分母とした場合の、治験薬接種後 43 日目の抗体価がカットオフ値 (抗麻疹ウイルス抗体価 : 4 倍、抗風しんウイルス抗体価 : 8 倍、抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体価 : 4.0 ED₅₀) 以上の被験者の割合

安全性の主な収集項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位の特定有害事象 (紅斑、疼痛及び腫脹)
- 治験薬接種後 1～43 日目の全身性の特定有害事象 (発熱 (腋窩体温で 37.5°C 以上)、麻疹様発疹、風疹様発疹、耳下腺腫脹、唾液腺腫脹及び髄膜炎)
- 治験薬接種後 1～43 日目の特定外有害事象 (上記の注射部位及び全身性特定有害事象を除く全ての有害事象)
- 同意取得時～治験薬接種後 43 日目の重篤な有害事象

治験薬接種後に認められた特定有害事象及び副反応の発現割合は、表 19 及び表 20 のとおりであった。

¹³⁾ いずれも除外理由は、静脈が細いため採血できず治験薬接種を中止したため。

表 19 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)
全体	16.7 (8)	30.8 (16)	16.7 (8)	30.8 (16)
紅斑	12.5 (6)	25.0 (13)	12.5 (6)	25.0 (13)
疼痛	2.1 (1)	9.6 (5)	2.1 (1)	9.6 (5)
腫脹	2.1 (1)	5.8 (3)	2.1 (1)	5.8 (3)

% (例数)、MedDRA version 23.1

表 20 治験薬接種後 1～43 日目の全身性特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)
全体	62.5 (30)	65.4 (34)	33.3 (16)	40.4 (21)
発熱	62.5 (30)	65.4 (34)	33.3 (16)	40.4 (21)
麻疹様発疹	0	0	0	0
風疹様発疹	0	0	0	0
耳下腺腫脹	0	0	0	0
唾液腺腫脹	0	0	0	0
髄膜炎	0	0	0	0

% (例数)、MedDRA version 23.1

いずれかの群で 5%以上に発現した特定外有害事象及び副反応の発現割合は表 21 のとおりであった。

表 21 治験薬接種後 1～43 日目のいずれかの群で 5%以上に発現した全身性特定外有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)
全体	62.5 (30)	61.5 (32)	2.1 (1)	13.5 (7)
上気道の炎症	10.4 (5)	13.5 (7)	0	0
気管支炎	10.4 (5)	7.7 (4)	0	0
上咽頭炎	8.3 (4)	7.7 (4)	0	0
発熱	6.3 (3)	7.7 (4)	0	0
突発性発疹	6.3 (3)	3.8 (2)	0	0
胃腸炎	6.3 (3)	1.9 (1)	0	0
結膜炎	6.3 (3)	0	0	0
蕁麻疹	6.3 (3)	0	0	0
注射部位硬結	0	7.7 (4)	0	7.7 (4)
注射部位内出血	0	5.8 (3)	0	3.8 (2)
おむつ皮膚炎	0	5.8 (3)	0	0

% (例数)、MedDRA version 23.1

死亡、重篤な有害事象又は治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.4 国内第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.2-1 : VN0102-A-J303 試験、実施期間 : 2020 年 1 月～2020 年 11 月)

12 カ月齢以上 4 歳未満の時期に麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルスを含むワクチンを 1 回接種したことが明らかな 5 歳以上 7 歳未満の健康小児を対象に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした非盲検単群試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた。

登録された 100 例全ての被験者に治験薬が接種され、安全性解析対象集団及び有効性の主要な解析対象集団 (FAS) とされた。

免疫原性について、主要評価項目とされた治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) 及び抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenhanced PRNT 法) の抗体保有率は表 22 のとおりであった。

表 22 治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風疹ウイルス抗体 (HI 法) 及び抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT 法) の抗体保有率 (FAS)

	本剤接種例 (100 例)	
	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)
抗麻疹ウイルス抗体	100/100	100 [96.4, 100]
抗風疹ウイルス抗体	100/100	100 [96.4, 100]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	99/99	100 [96.3, 100]

a) 各接種群の FAS での治験薬接種後 43 日目の各抗体価が利用可能である被験者を分母とした場合の、治験薬接種後 43 日目の抗体価がカットオフ値 (抗麻疹ウイルス抗体価: 4 倍、抗風疹ウイルス抗体価: 8 倍、抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体価: 4.0 ED₅₀) 以上の被験者の割合

安全性の主な収集項目及び観察期間は、以下のとおりとされた。

- 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位の特定有害事象 (紅斑、疼痛及び腫脹)
- 治験薬接種後 1～43 日目の全身性の特定有害事象 (発熱 (腋窩体温で 37.5°C 以上)、麻疹様発疹、風疹様発疹、耳下腺腫脹、唾液腺腫脹及び髄膜炎)
- 治験薬接種後 1～43 日目の特定外有害事象 (上記の注射部位及び全身性特定有害事象を除く全ての有害事象)
- 同意取得時～治験薬接種後 43 日目の重篤な有害事象

治験薬接種後に認められた特定有害事象及び副反応の発現割合は、表 23 及び表 24 のとおりであった。

表 23 治験薬接種後 1～8 日目の注射部位特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	本剤接種例 (100 例)	
	有害事象	副反応
全体	34.0 (34)	34.0 (34)
紅斑	24.0 (24)	24.0 (24)
疼痛	14.0 (14)	14.0 (14)
腫脹	14.0 (14)	14.0 (14)

% (例数)、MedDRA version 23.1

表 24 治験薬接種後 1～43 日目の全身性特定有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	本剤接種例 (100 例)	
	有害事象	副反応
全体	29.0 (29)	13.0 (13)
発熱	29.0 (29)	13.0 (13)
麻疹様発疹	0	0
風疹様発疹	0	0
耳下腺腫脹	0	0
唾液腺腫脹	0	0
髄膜炎	0	0

% (例数)、MedDRA version 23.1

いずれかの群で 2%以上に発現した特定外有害事象及び副反応の発現割合は表 25 のとおりであった。

表 25 いずれかの群で 2%以上に発現した全身性特定外有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

	本剤接種例 (100 例)	
	有害事象	副反応
全体	48.0 (48)	7.0 (7)
上咽頭炎	8.0 (8)	0
上気道の炎症	7.0 (7)	0
胃腸炎	6.0 (6)	0
アレルギー性結膜炎	5.0 (5)	0
湿疹	4.0 (4)	1.0 (1)
注射部位内出血	2.0 (2)	2.0 (2)
注射部位そう痒症	2.0 (2)	2.0 (2)
適用部位紫斑	2.0 (2)	1.0 (1)
発熱	2.0 (2)	0
外耳炎	2.0 (2)	0
中耳炎	2.0 (2)	0
レンサ球菌感染	2.0 (2)	0
アレルギー性鼻炎	2.0 (2)	0
接触皮膚炎	2.0 (2)	0
蕁麻疹	2.0 (2)	0
挫傷	2.0 (2)	0
口内炎	2.0 (2)	0

% (例数)、MedDRA version 23.1

死亡、重篤な有害事象又は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 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下のように説明している。

本剤の有効性は、12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児を対象とした本剤の国内第Ⅲ相試験 (J301 試験) において、各抗原に対する抗体保有率を評価指標として、本剤の国内既承認の麻しん風しん混合ワクチン及びおたふくかぜワクチンに対する非劣性を検証することとした。J301 試験では、主要評価項目である治験薬接種後 43 日目の各抗体の抗体保有率について、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体では群間差 (本剤群 - 対照群) の両側 95%CI の下限値が事前に規定した非劣性限界値 (-10%) を上回ったものの、ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体では群間差の両側 95%CI の下限値が事前に規定した非劣性限界値 (-10%) を下回り、本剤の対照薬に対する非劣性は検証できなかった。ムンプスウイルスに対する免疫原性について非劣性基準を満たさなかった明確な要因は特定されなかったこと、及びおたふくかぜの発症予防効果の指標となる免疫学的指標が確立されていないことを踏まえると、おたふくかぜに対する有効性の評価方法として、おたふくかぜの発症予防効果を検証する臨床試験を追加で実施することが適切と考える。しかしながら、現在の本邦におけるおたふくかぜの流行は数年周期であり今後の流行時期の予測が困難である状況を踏まえると、おたふくかぜの発症予防効果に関する検証的試験の実施は実現性に乏しい。そのため、J301 試験の結果のみでは、本剤の有効性を説明することは難しいものの、本邦における本剤のおたふくかぜに対する有効性及び臨床的意義については、以下の点を踏まえて、12~15 カ月の健康小児を対象に実施された Priorix の海外第Ⅱ相試験 (MMR-157 試験) (表 6) で得られた Priorix 及び M-M-RⅡ のムンプスウイルスの免疫原性と、J301 試験で得られた本剤のムンプスウイルスの免疫原性を比較することで考察可能と考えた。

- Priorix は、本剤とは異なる麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチンではあるものの、本剤に含有される RIT4385 株をムンプスウイルスとして含有している。また、MMR-157 試験の治験薬として用

いられた Priorix 及び M-M-RII は、海外で製造販売承認されているワクチンであり、いずれも海外臨床試験等によっておたふくかぜに対する発症予防効果が確認されていること。

- 本剤に含有される RIT4385 株を含む Priorix は、1997 年にドイツで承認され、令和 7 年 12 月時点で、100 以上の国又は地域で承認され使用されている。1997 年以降、世界中で [REDACTED] 本以上が出荷されており、国によって有効性が大きく異なる等の報告はなく、内因性及び外因性民族的要因が RIT4385 株の有効性に与える影響は小さいと考えられること。
- J301 試験は、MMR-157 試験を参考に計画され、両試験の免疫原性の評価時期、評価項目及び組み入れられた被験者の背景情報（月齢等）は同様である。また、ムンプスウイルス（Genotype D）に対する免疫原性は、両試験で同一の試験方法を用いて評価していることから、J301 試験と MMR-157 試験のムンプスウイルスに対する免疫原性は比較可能と考えること。

また、本剤の国内第 I / II 相試験（P12-01 試験）及び国内第 III 相試験（J302 試験）では、12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児を対象に、本剤を接種したときの麻しんウイルス、ムンプスウイルス（Genotype D）及び風しんウイルスに対する免疫原性を評価した。さらに、本剤の国内第 III 相試験（J303 試験）では、5 歳以上 7 歳未満の健康小児を対象に、本剤を 2 期接種として接種したときの麻しんウイルス、ムンプスウイルス（Genotype D）及び風しんウイルスに対する免疫原性を評価した。

本剤の安全性は、J301 試験を中心に、評価資料として提出した国内 4 試験（P12-01 試験、J301 試験、J302 試験及び J303 試験）で評価した。

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性を説明する主たる試験は J301 試験であるものの、J301 試験の 3 つの主要評価項目のうち、ムンプスウイルス（Genotype D）中和抗体の抗体保有率の群間差の両側 95%CI 下限値が事前に規定した非劣性限界値を下回ったことから、本剤の対照薬に対する非劣性が示されなかった。おたふくかぜの発症予防効果に関する検証的試験の実施可能性が低いことを踏まえると、本剤の臨床試験成績に加えて、本剤と同じ RIT4385 株を含む Priorix の有効性（発症予防効果）の情報、及び J301 試験における本剤の免疫原性と MMR-157 試験における Priorix の免疫原性の比較結果から、本剤の有効性を考察すると申請者の考えはやむを得ないと考える。

本剤の安全性については評価資料として提出された国内 4 試験の結果を中心に評価し、本剤と同じ麻しんウイルス及び風しんウイルスのワクチン株を含む国内既承認のはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」、並びに本剤と同じムンプスウイルスのワクチン株（RIT4385 株）を含む Priorix の製造販売後の安全性情報についても確認することとする。

7.R.2 有効性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討より、本剤は、麻しん、おたふくかぜ及び風しんに対する有効性は期待できるものと考ええる。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

申請者は、有効性の評価項目について、以下のように説明している。

本剤の麻しん及び風しんに対する有効性は、J301 試験において、発症予防効果の代替指標となる免疫学的指標を用いて、本邦で既承認のはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」に対する免疫原性の非劣

性を検証することとした。一方、おたふくかぜに対する有効性は、発症予防効果の代替指標となる免疫学的指標は確立していないものの、抗ムンプスウイルス抗体価と発症予防との関係が示唆されている報告があること（J Infect Dis 2011; 204: 1413-22）、本邦でのおたふくかぜの流行状況等を踏まえると、臨床的イベント発生を指標とした発症予防効果の検証的試験の実施は困難と考えることから、本邦既承認のおたふくかぜワクチン「第一三共」に対する免疫原性の非劣性を検証する方針とした。

J301 試験の主要評価項目は、治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体、抗風疹ウイルス抗体及び抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体の抗体保有率とした。抗体保有率は、治験薬接種後 43 日目の抗体価が利用可能な被験者のうち、抗体価が表 26 のカットオフ値以上の被験者の割合と定義した。

表 26 抗体保有率算出のための各ウイルス抗体価カットオフ値

評価項目	測定方法	カットオフ値
抗麻疹ウイルス抗体	CPE-NT 法	4 倍
抗風疹ウイルス抗体	HI 法	8 倍
抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体	unenanced PRNT 法	4.0 ED ₅₀
抗ムンプスウイルス（IgG）抗体	酵素免疫測定法（EIA）	4 倍

主要評価項目の評価指標、抗体の測定方法、抗体価のカットオフ値、並びに評価時期の設定根拠は以下のとおり。

① 主要評価項目の評価指標について

主要評価項目の評価指標は、以下に示す理由から抗体保有率を選択した。

- 抗体価上昇の評価指標は、抗体保有率の他に抗体陽転率（ワクチン接種前のウイルス抗体価がカットオフ値未満からワクチン接種後にカットオフ値以上になった被験者の割合）も考えられる。この場合、治験薬接種前のウイルス抗体価がカットオフ値以上であった不顕性感染者は無作為化後に解析対象集団から除外する必要がある。風疹及びおたふくかぜは不顕性感染が知られているものの、J301 試験では生後 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児を対象としており負担軽減のため抗体保有者を除外するための検査（採血）を実施しないことから、不顕性感染者を臨床試験開始前に完全に除外することは困難であり、抗体保有者が一定数組み入れられることが想定される。そのため、抗体陽転率を主要評価項目とすることは適切ではないと考えたこと。
- J301 試験の対象である生後 12 カ月齢以上 24 カ月齢未満の健康小児では、治験薬接種前に抗体価測定を実施することは被験者への負担が大きく、実臨床でも当該年齢においてワクチン接種前の抗体価測定は一般的には行われていないため、事前に抗体価測定を要さない抗体保有率は臨床実態を反映した評価指標であると考えたこと。

② 抗体の測定方法について

抗麻疹ウイルス抗体及び抗風疹ウイルス抗体の測定法は、本邦で市販されている MR ワクチンの臨床試験で用いられた方法を採用した。抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体は、抗体の感染防御活性を直接反映する中和抗体法である unenanced PRNT 法を用いて測定した。unenanced PRNT 法は、GSK 社によってムンプスウイルス株 Genotype D を測定抗原に用いて確立された測定法である。unenanced PRNT 法での測定抗原株は、流行している株の遺伝子型ではなく、測定法確立当時に英国国立生物学的製剤研究所（NIBSC）から入手可能であったムンプスウイルス株である MU90/LO1 株が採用された。Jeryl-Lynn 株を用いた MMR ワクチン被接種者の血清は、Genotype G を含む複数の遺伝子型のムンプスウイルス株に対して中和活性を示した報告（J Virol 2012; 86: 615-20）、並びに星野株で免疫したヒト血

清を用いて Genotype B、G、J 及び L に対する中和抗体価を CPE-NT 法で測定した結果、遺伝子型間に差は認められなかったとする報告（診断と治療 2009; 97: 2109-13）があるように、ムンプスウイルスには複数の遺伝子型があるものの、血清型は 1 つであるため（病原微生物検出情報（IASR） 2016; 37: 185-6）、他の遺伝子型に対しても交差反応性を示すと考えられる。したがって、Jeryl-Lynn 由来株である RIT4385 株を含む本剤によって産生誘導された抗体は、流行株を含む複数の遺伝子型のムンプスウイルスに対しても交差反応性を有すると考える。なお、unenanced PRNT 法は、海外臨床試験での測定実績（約 5,000 名）があること、MMR-157 試験においても用いられていること、MMR-157 試験を含む GSK 社が実施した Priorix の臨床試験と同一の測定方法かつ測定機関で実施されることから、日本人健康小児を対象とした臨床試験での免疫原性を MMR-157 試験の結果と比較することが可能であり、本剤の臨床試験の抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体の測定法として用いることとした。

③ 抗体保有率算出のための抗体価のカットオフ値について

発症予防効果と抗体価との関連について、麻しんは、PRNT 抗体価が 120 mIU/mL を超えれば発症を予防できるとする報告がある（J Infect Dis 1990; 162: 1036-42）。麻しんウイルス PRNT 抗体価 120 mIU/mL は NT 抗体では $2^{1.6}$ 倍に相当し、NT 抗体を用いたときの発症予防レベルは 4 倍（ 2^2 ）となる（IRYO 2006; 60: 483-8）。風しんは、米国での米国臨床検査標準委員会によると、疫学調査の結果から WHO 国際単位 10~15 IU/mL を発症予防レベルとしており、15 IU/mL は HI 抗体価 8~10 倍に相当する（Am J Clin Pathol 1996; 106: 170-4）。また、日本環境感染症学会の「医療関係者のためのワクチンガイドライン（第 4 版）」では、麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する予防接種が必要と判断する際のカットオフ値として、臨床データを基に麻しん 4 倍、風しん 8 倍と設定したことが記載されている。ムンプスウイルスについて、発症予防効果を示すカットオフ値として明確な基準はないため、GSK 社では unenanced PRNT 法の測定範囲の下限値を 2.1 ED₅₀ と設定し、95%信頼区間の上限値が 4.0 ED₅₀ であったことを踏まえ、抗ムンプスウイルス（Genotype D）抗体価のカットオフ値は 4.0 ED₅₀ と設定した。

④ 抗体保有率の評価時期について

麻しんワクチン接種後の抗体反応は、ワクチン接種後 5~7 日頃にワクチン株の増殖がピークとなり、2 週間後から抗体が出現し、6~8 週後に抗体価がピークになると報告されており、このワクチン接種後の抗体反応は、風しんワクチン、おたふくかぜワクチンについてもほぼ同様と考えられている（環境感染誌 2017; 32(Suppl): S3、Microbiol. Immunol 1990; 34: 497-508）。はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」（麻しんウイルス AIK-C 株、風しんウイルス高橋株）の国内臨床試験では、ワクチン接種 6~8 週後の麻しんウイルスに対する中和抗体及び風しんウイルスに対する HI 抗体の陽転率で有効性が評価された（はしか風しん混合生ワクチン「北研」 審査報告書（平成 22 年 10 月 8 日付け））。また、おたふくかぜワクチン接種後の抗体反応は、ワクチン接種後数日以内に IgM が検出され、2 週間後には IgG と中和抗体が検出され、1~3 カ月後にピークに達するとされている（Vaccines 7th ed Elsevier; 2018: 663-88）。1965 年に実施された Jeryl-Lynn 株の最初の免疫原性試験では、ワクチン接種後 6~8 週の中和抗体価が評価された（Vaccines 7th ed Elsevier; 2018: 663-88）。乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（星野株）及び乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン（鳥居株）の国内臨床試験での免疫原性評価時期は、それぞれワクチン接種後 4~6 週及び 6~8 週であった（おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」添付文書、乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」添付文書）。以上より、本剤の国内第Ⅲ相試験（J301 試験、J302

試験及び J303 試験) の免疫原性の評価時期は、過去に実施された MR ワクチンやおたふくかぜワクチンの臨床試験を参考に、また、本剤と同じ RIT4385 株を含む Priorix の臨床試験での設定と同様に、治験薬接種後 43 日目とした。

機構は、申請者が説明する麻しんウイルス中和抗体、ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体を評価指標とした免疫原性の評価結果に基づいて本剤の有効性を評価する方針、J301 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、抗体の測定方法、抗体価のカットオフ値及び評価時期は受入れ可能と考える。

7.R.2.2 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。

J301 試験において、主要評価項目である治験薬接種後 43 日目の抗体保有率について、群間差 (本剤群 - 対照群) の両側 95%CI の下限値が、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体では、事前に規定した非劣性限界値 (-10%) を上回ったが、ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体では、事前に規定した非劣性限界値 (-10%) を下回り、本剤の対照薬に対する非劣性が検証できなかった (7.2 項)。しかしながら、以下のとおり本剤の有効性は期待できると考える。

① 麻しん及び風しんに対する有効性について

J301 試験の主要評価項目である治験薬接種後 43 日目における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した非劣性限界値を上回った (7.2 項)。また、副次評価項目である治験薬接種後 43 日目の抗麻しんウイルス中和抗体及び抗風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率及び GMT は表 27 及び表 28 のとおりであり、本剤群及び対照群で明らかな群間差はなかった。したがって、麻しん及び風しんに対する有効性について、対照薬である国内既承認の MR ワクチン⁸⁾ と同程度の免疫原性を有し、同程度の効果が期待できると考える。

表 27 治験薬接種後 43 日目の抗麻しんウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) の抗体陽転率 (J301 試験、FAS)

	本剤群 (429 例)		対照群 (432 例)		群間差 [両側 95%CI] (%)
	陽転例数/ 測定例数	抗体陽転率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	陽転例数/ 測定例数	抗体陽転率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	
抗麻しんウイルス抗体	427/427	100 [99.1, 100]	432/432	100 [99.1, 100]	- [-, -]
抗風しんウイルス抗体	427/429	99.5 [98.3, 99.9]	429/431	99.5 [98.3, 99.9]	0.0 [-1.3, 1.3]

a) 各接種群の FAS での、抗麻しんウイルス抗体は治験薬接種前に抗体価が 4 倍未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4 倍以上の被験者の割合、抗風しんウイルス抗体は治験薬接種前に抗体価が 8 倍未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 8 倍以上の被験者の割合

表 28 抗麻疹ウイルス抗体 (CPE-NT 法)、抗風しんウイルス抗体 (HI 法) の GMT (J301 試験、FAS)

		本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	群間比 [両側 95%CI]
抗麻疹ウイルス抗体	接種前	測定例数	429	432
		GMT [両側 95%CI]	2.0 [2.0, 2.0]	2.0 [2.0, 2.0]
	接種後 43 日目	測定例数	429	432
		GMT [両側 95%CI]	35.1 [32.6, 37.7]	36.2 [33.7, 38.9]
抗風しんウイルス抗体	接種前	測定例数	429	432
		GMT [両側 95%CI]	4.0 [4.0, 4.0]	4.0 [4.0, 4.1]
	接種後 43 日目	測定例数	429	432
		GMT [両側 95%CI]	71.1 [66.5, 76.0]	77.8 [73.1, 82.9]

② おたふくかぜに対する有効性について

J301 試験では、主要評価項目である治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体保有率は、群間差 (本剤群 - 対照群) の両側 95%CI の下限値が事前に規定した非劣性限界値を下回った (7.2 項)。また、副次評価項目であるムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体応答率、ムンプスウイルス (Genotype G) に対する抗体保有率及び抗体陽転率並びに抗ムンプスウイルス IgG 抗体の抗体保有率及び抗体陽転率は表 29 のとおりであった。

表 29 ムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体応答率、ムンプスウイルス (Genotype G) に対する抗体保有率及び抗体陽転率並びに抗ムンプスウイルス IgG 抗体の抗体保有率及び抗体陽転率 (J301 試験、FAS)

	本剤群 (429 例)		対照群 (432 例)		群間差 [両側 95%CI] (%)
	該当例数/ 測定例数	抗体応答率等 [両側 95%CI] (%)	該当例数/ 測定例数	抗体応答率等 [両側 95%CI] (%)	
抗体応答率 ^{a)} (Genotype D)	286/356	80.3 [75.8, 84.3]	310/356	87.1 [83.1, 90.4]	-6.7 [-12.2, -0.9]
抗体保有率 ^{b)} (Genotype G)	324/427	75.9 [71.5, 79.9]	355/432	82.2 [78.2, 85.7]	-6.3 [-11.8, -0.5]
抗体陽転率 ^{c)} (Genotype G)	321/424	75.7 [71.3, 79.7]	351/428	82.0 [78.0, 85.5]	-6.3 [-11.8, -0.6]
抗体保有率 ^{d)} (IgG 抗体)	224/429	52.2 [47.4, 57.0]	250/432	57.9 [53.1, 62.6]	-5.7 [-12.3, 1.1]
抗体陽転率 ^{e)} (IgG 抗体)	222/426	52.1 [47.3, 56.9]	244/425	57.4 [52.6, 62.2]	-5.3 [-12.0, 1.4]

a) 各接種群の FAS の被験者のうち、治験薬接種前に抗体価が 2.5 ED₅₀ 未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4.0 ED₅₀ 以上の被験者の割合

b) 各接種群の被験者を分母として治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4 倍以上の被験者の割合

c) 各接種群の FAS の被験者のうち、治験薬接種前に抗体価が 4 倍未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4 倍以上の被験者の割合

d) 各接種群の FAS の被験者を分母としたときの治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4.0 以上の被験者の割合

e) 各接種群の FAS の被験者のうち、治験薬接種前に抗体価が 4.0 未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4.0 以上の被験者の割合

J301 試験において、主要評価項目である治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体保有率について、本剤群と対照群の差 (本剤群 - 対照群) の両側 95%CI の下限値が非劣性限界値を下回った要因を以下のとおり検討したが、明確な要因は不明であった。

J301 試験に用いた治験薬について、試験期間中に温度逸脱の連絡は数件確認されたが、保管した治験薬が使用不可となるような逸脱は認められなかった。また、J301 試験及び J303 試験の同一ロットの製剤について、出荷時と試験終了時の製剤中のムンプスウイルスの力価測定を行った結果、それぞれ 10^{4.9} FFU/dose 及び 10^{4.8} FFU/dose であり、大きな違いは認められなかった。以上より、J301 試験でムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体保有率が他の試験より低かった原因は、試験期間中の治験薬の品質に起因するものではないと考えられた。

J301 試験における治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体保有率について、性別、接種時月齢別及び出生時体重別のサブグループ解析の結果は表 30 のとおりであり、出生時体重 2,500 g 未満のサブグループの本剤群で 71.9%、月齢 18 カ月以上 24 カ月未満のサブグループの対照群で 75.0%と低い傾向が認められたが、被験者数が少なく解釈が困難であった。

表 30 治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率の背景因子別の結果 (J301 試験、FAS)

背景因子		本剤群 (429 例)		対照群 (432 例)		群間差 [両側 95%CI] (%)
		保有例数/ 測定例数	抗体保有率 [両側 95%CI] (%)	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 [両側 95%CI] (%)	
性	男性	172/216	79.6 [73.6, 84.8]	187/210	89.0 [84.0, 92.9]	-9.4 [-16.4, -1.8]
	女性	157/192	81.8 [75.6, 87.0]	183/210	87.1 [81.8, 91.4]	-5.4 [-12.7, 1.8]
治験薬接種時の満月齢	12 カ月以上 18 カ月未満	313/392	79.8 [75.5, 83.7]	358/404	88.6 [85.1, 91.5]	-8.8 [-14.0, -3.3]
	18 カ月以上 24 カ月未満	16/16	100 [79.4, 100]	12/16	75.0 [47.6, 92.7]	25.0 [2.1, 52.6]
出生時体重	2500 g 未満	23/32	71.9 [53.3, 86.3]	33/38	86.8 [71.9, 95.6]	-15.0 [-35.2, 4.4]
	2500 g 以上	306/376	81.4 [77.1, 85.2]	337/382	88.2 [84.6, 91.3]	-6.8 [-12.0, -1.2]

なお、J301 試験と同意取得時の月齢が同一の P12-01 試験及び J302 試験も含めて被験者背景 (月齢、体重、在胎週数、出生時体重) について検討を行ったが、いずれの試験でも被験者背景に偏りは認められず、J301 試験で本剤接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体価が低かった原因は被験者背景の差異によるものではないと考えられた。また、P12-01 試験及び J301 試験の本剤群において特定の被験者背景でムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体価に影響を及ぼす因子があるかを探るため、本剤接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体価の対数変換値を目的変数としたロジスティック回帰分析を実施し検討したものの、明確な因子を特定することはできなかった。

本剤に含まれるムンプスウイルスは Genotype A に属する RIT4385 株である一方、P12-01 試験及び J301 試験の対照薬は国内既承認のおたふくかぜワクチン⁷⁾であり、ムンプスウイルスとして Genotype B に属する星野株を含有している。MMR-157 試験では、被験薬に本剤と同じ RIT4385 株のムンプスウイルス (Genotype A) を含む Priorix、対照薬に Jeryl-Lynn 株のムンプスウイルス (Genotype A) を含む M-M-R-II が用いられた。RIT4385 株は、世界初のおたふくかぜ生ワクチンのワクチン株である Jeryl-Lynn 株の派生株である。本剤の臨床試験以外に RIT4385 株と国内で開発され承認されたおたふくかぜ生ワクチンのワクチン株 (占部株、鳥居株、星野株、宮原株及び NK-M46 株) を比較した試験はないものの、Jeryl-Lynn 株と国内で開発された占部株 (財団法人阪大微生物病研究会) を比較した試験でのムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体陽転率は、それぞれ 90.0%及び 96.6%であり、占部株を含むワクチンの抗体陽転率が高い傾向であったことが報告されている (J Med Virol 1986; 18: 69-79)。また、本邦で開発され承認されたおたふくかぜ生ワクチンのワクチン株 (占部株、鳥居株、星野株、宮原株及び NK-M46 株) は、いずれもほぼ同様の性状を示すことが報告されており¹⁴⁾、英国とカナダで行われた調査では、上記の報告と同様に、Jeryl-Lynn 株よりも占部株を含む MMR ワクチンの方が高い抗体陽転率を示すことが報告されている (Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 590-6)。さらに、治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体陽転率は、MMR-157 試験の被験薬 (Priorix を含む RIT4385 株含有 MMR

¹⁴⁾ おたふくかぜワクチンに関するファクトシート (平成 22 年 7 月 7 日版、国立感染症研究所)
<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000351730.pdf> (最終確認日: 令和 7 年 12 月 22 日)

ワクチン) 群で 73.6~85.4%、対照 (M-M-RII) 群で 81.4%、J301 試験の本剤群で 80.1%、対照群で 87.5% (MMR-157 試験と同じ定義で解析した結果) であり、MMR-157 試験の被験薬群及び対照群と J301 試験の本剤群の結果は同程度であり、J301 試験の対照群の方が高い結果であった (表 31)。以上のことから、J301 試験の対照薬として用いた国内既承認のおたふくかぜワクチン (星野株) に対する本剤群 (RIT4385 株) の免疫原性での非劣性基準を満たさなかった原因の 1 つとして、ムンプスウイルスワクチン株自体の免疫原性に差がある可能性は否定できないと考える。

表 31 治験薬接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT) の抗体陽転率^{a)} 及び GMT (J301 試験 (FAS) 及び MMR-157 試験 (反応期の免疫原性解析の ATP コホート))

試験名	接種群 (ムンプスウイルス株)	治験薬接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体		
		陽転例数/ 測定例数	抗体陽転率 ^{b)} [両側 95%CI] (%)	GMT ^{c)} [両側 95%CI] (ED ₅₀)
J301 試験	本剤群 (RIT4385 株)	302/377	80.1 [75.7, 84.0]	15.1 [13.3, 17.1]
	対照群 (星野株)	335/383	87.5 [83.7, 90.6]	29.8 [25.8, 34.6]
MMR-157 試験	MMR_1 ^{a)} 群 (RIT4385 株)	67/91	73.6 [63.3, 82.3]	12.5 [9.2, 16.8]
	MMR_2 ^{a)} 群 (RIT4385 株)	76/89	85.4 [76.3, 92.0]	20.3 [15.1, 27.4]
	MMR_3 ^{a)} 群 (RIT4385 株)	76/93	81.7 [72.4, 89.0]	14.1 [10.7, 18.6]
	M-M-RII 群 (Jeryl-Lynn 株)	83/102	81.4 [72.4, 88.4]	16.3 [12.1, 21.8]

ATP : according-to-protocol

a) MMR_1 : 10^{4.8} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン (海外販売名 : Priorix (国内未承認))

MMR_2 : 10^{4.1} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン

MMR_3 : 10^{3.7} CCID₅₀ の RIT4385 株を含む MMR ワクチン

b) 治験薬接種前の抗体価が 4.0 ED₅₀ 未満であった被験者を分母とした場合の治験薬接種後 43 日目の抗体価が 4.0 ED₅₀ 以上の被験者の割合、J301 試験については MMR-157 試験の定義に合わせて再解析

c) 全被験者の幾何平均抗体価

RIT4385 株の免疫原性が国内で開発されたおたふくかぜ生ワクチンのワクチン株より低い可能性は否定できないものの、以下の点を踏まえると、本剤のおたふくかぜに対する有効性は期待できると考える。

- J301 試験において、本剤接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体陽転率 (80.1%) 及びムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の GMT (15.1 ED₅₀) は、おたふくかぜの発症予防効果が確認されている海外既承認の MMR ワクチンである Priorix (RIT4385 株を含む) 及び M-M-RII (Jeryl-Lynn 株を含む) の MMR-157 試験の成績と比べて同程度であった (表 31)。両試験のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の測定方法は同一であることから、両試験成績を比較することは可能であり、異なる混合ワクチン間の比較ではあるものの、本剤に含まれる RIT4385 株と海外既承認の MMR ワクチンに含有される RIT4385 株や Jeryl-Lynn 株の有効性は同程度と考えること。
- RIT4385 株を含む Priorix のおたふくかぜに対する発症予防効果は、1 期接種のみで 66.7%、2 期接種完了で 86.5%と報告されており (Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 590-6)、Jeryl-Lynn 株を含むワクチン接種によるおたふくかぜに対する発症予防効果は、1 回接種では 72.8~91.0%、2 回接種では 91.6%と報告されている (Clin Infect Dis 2008; 47: 1458-67)。国内既承認のおたふくかぜワクチンのおたふくかぜに対する発症予防効果を評価した臨床研究では、含まれる株を問わないおたふくかぜワクチン全体のおたふくかぜに対する発症予防効果は 83.0%であり、株別では星野株ワクチンで 82.2%、鳥居株で 81.4%であり、株による大きな差はなく (小児科臨床 2007; 60: 489-94)、RIT4385 株、Jeryl-Lynn 株及び国内で開発されたおたふくかぜワクチン株のおたふくかぜに対する発症予防効果に関する報告では、大きな差は認められていないこと。
- RIT4385 株を含む Priorix は 1997 年にドイツで承認され、現在、米国、EU、カナダ等 100 以上の国又は地域で承認されており、含まれる RIT4385 株のウイルス力価は共通で、接種方法も共通である。

Priorix が承認されている国・地域間で有効性が大きく異なる等の報告はなく、内因性及び外因性民族的要因が RIT4385 株の有効性に与える影響は少ないと考えられること。

- 現在、世界中で流行しているおたふくかぜの遺伝子型は Genotype G であり、当面 Genotype G が流行の主流となる可能性が高いと考えられる。本剤のムンプスウイルスのワクチン株は Genotype A であるが、異なる遺伝子型であるムンプスウイルス (Genotype G) に対しても中和抗体の上昇が確認され、その抗体保有率は 75.9%であったことから (表 29)、ムンプスウイルス (Genotype G) によるおたふくかぜに対する発症予防効果が期待できること。なお、Jeryl-Lynn 株や RIT4385 株の遺伝子型は Genotype A であるが、海外での調査において、調査時期に流行した遺伝子型に関わらず、おたふくかぜに対する高い発症予防効果が報告されている (Clin Infect Dis 2008; 47: 1458-67)。
- J302 試験及び J303 試験では、本剤のムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率はほぼ 95%以上であったこと。

③ 免疫原性の持続性について

J303 試験では、5 歳以上 7 歳未満の健康小児を対象とし、本剤を 2 期接種として使用した場合の麻疹ウイルス、風しんウイルス及びムンプスウイルスに対する免疫原性を検討した。過去に接種したワクチンの種類ごとの 2 期接種前の麻疹ウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体価を表 32 に、ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体価を表 33 に示す。麻疹ウイルス中和抗体について、2 期接種前の抗体価がカットオフ値 (4 倍) 未満であった被験者の割合は、FAS で 2.0% (2/100 例)、過去に本剤を接種した被験者で 0% (0/20 例) であり、FAS の 98.0%及び過去に本剤を接種した被験者の 100%が 2 期接種前に麻疹ウイルス中和抗体を保有していた。また、2 期接種前の抗体価の分布について、ワクチンの種類による違いは認められなかった。風しんウイルス HI 抗体について、2 期接種前の抗体価がカットオフ値 (8 倍) 未満であった被験者の割合は、FAS で 3.0% (3/100 例)、過去に本剤を接種した被験者で 0% (0/20 例) であり、FAS の 97.0%及び過去に本剤を接種した被験者の 100%が 2 期接種前に風しんウイルス HI 抗体を保有していた。また、2 期接種前の抗体価の分布について、ワクチンの種類による違いは認められなかった。ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体について、2 期接種前の抗体価がカットオフ値 (4.0 ED₅₀) 未満であった被験者割合は、FAS で 12.0% (12/100 例)、過去に本剤を接種した被験者で 5.0% (1/20 例) であり、FAS の 88.0%及び過去に本剤を接種した被験者の 95.0%が 2 期接種前にムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体を保有していた。また、2 期接種前の抗体価の分布について、ワクチンの種類による違いが認められ、おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」(星野株) 及び乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」(鳥居株) と比較して本剤 (RIT4385 株) を接種した被験者で高い抗体価に分布する傾向が認められた。過去に本剤を接種した日からの日数を踏まえると、本剤の麻疹ウイルス、ムンプスウイルス (Genotype D) 及び風しんウイルスに対する免疫原性は 4 年以上の持続性が期待できると考える。

表 32 過去に接種したワクチンの種類ごとの 2 期接種前の麻疹ウイルス中和抗体価及び風しんウイルス HI 抗体価 (J303 試験、FAS)

	1 期接種時の麻疹及び風しんウイルスに対するワクチン			
	はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」(40 例)	乾燥弱毒生麻疹風しん混合ワクチン「タケダ」(19 例)	ミールビック (21 例)	本剤 (20 例)
過去に接種した日からの日数 平均値 [範囲]	1638.2 [1471, 2031]	1634.8 [1312, 2011]	1661.3 [1361, 2065]	1517.0 [1469, 1616]
抗麻疹ウイルス抗体価 (倍)				
4 未満	2.5 (1)	5.3 (1)	0	0
4 以上 8 未満	17.5 (7)	5.3 (1)	4.8 (1)	0
8 以上 16 未満	27.5 (11)	5.3 (1)	28.6 (6)	35.0 (7)
16 以上 32 未満	32.5 (13)	42.1 (8)	9.5 (2)	35.0 (7)
32 以上 64 未満	17.5 (7)	36.8 (7)	28.6 (6)	10.0 (2)
64 以上 128 未満	2.5 (1)	5.3 (1)	19.0 (4)	15.0 (3)
128 以上 256 未満	0	0	9.5 (2)	5.0 (1)
256 以上	0	0	0	0
抗風しんウイルス抗体価 (倍)				
8 未満	0	0	14.3 (3)	0
8 以上 16 未満	2.5 (1)	0	4.8 (1)	5.0 (1)
16 以上 32 未満	17.5 (7)	10.5 (2)	38.1 (8)	10.0 (2)
32 以上 64 未満	32.5 (13)	15.8 (3)	28.6 (6)	50.0 (10)
64 以上 128 未満	47.5 (19)	57.9 (11)	9.5 (2)	25.0 (5)
128 以上 256 未満	0	15.8 (3)	4.8 (1)	10.0 (2)
256 以上 512 未満	0	0	0	0
512 以上	0	0	0	0

% (例数)

表 33 過去に接種したワクチンの種類ごとの 2 期接種前のムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体価 (J303 試験、FAS)

	1 期接種時のムンプスウイルスに対するワクチン		
	おたふくかぜ生ワクチン「第一三共」(51 例)	乾燥弱毒生おたふくかぜワクチン「タケダ」(29 例)	本剤 (20 例)
過去に接種した日からの日数 平均値 [範囲]	1618.4 [734, 2065]	1568.5 [1025, 1924]	1517.0 [1469, 1616]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体価 (ED ₅₀)			
2.5 未満	6.1 (3)	7.4 (2)	5.0 (1)
2.5 以上 4 未満	10.2 (5)	3.7 (1)	0
4 以上 8 未満	14.3 (7)	14.8 (4)	0
8 以上 16 未満	18.4 (9)	18.5 (5)	0
16 以上 32 未満	24.5 (12)	22.2 (6)	25.0 (5)
32 以上 64 未満	8.2 (4)	11.1 (3)	15.0 (3)
64 以上 128 未満	6.1 (3)	7.4 (2)	10.0 (2)
128 以上 256 未満	8.2 (4)	7.4 (2)	20.0 (4)
256 以上	4.1 (2)	7.4 (2)	25.0 (5)
データなし ^{a)}	2	2	0

% (例数)

a) ED₅₀ が算出できなかった又はサンプル不足のためデータなし

また、2 期接種として本剤接種後 43 日目の麻疹ウイルス中和抗体、風しんウイルス HI 抗体及びムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体保有率は、いずれも 100%であった (表 22)。したがって、本剤を 2 期接種として接種することにより、いずれのウイルスに対しても、2 期接種として本剤接種前の抗体価がカットオフ値未満であった全ての被験者で、カットオフ値以上の抗体価の上昇が確認された。

J301 試験に参加した被験者を対象に、各ウイルス抗体価の追跡調査を目的とした特定臨床研究 VN0102-033 試験 (以下、「033 試験」) が実施された。J301 試験で本剤又は対照薬を接種した 861 例のうち同意が得られた 502 例が登録され、本研究に不適格と判定された 2 例を除く 500 例 (本剤群 244 例、

対照群 256 例) が主要な解析対象集団とされた。このうち抗体価測定のための採血ができた被験者は 446 例 (本剤群 216 例、対照群 230 例) であった。J301 試験で治験薬接種後から 033 試験開始時まで麻しん、おたふくかぜ又は風しんを発症¹⁵⁾した被験者は、本剤群及び対照群のいずれでも確認されなかった。なお、被験者周辺 (家族、保育園や幼稚園等) での麻しん、おたふくかぜ又は風しんの発症者について、麻しん及び風しんは確認されなかったものの、おたふくかぜは本剤群の 1 例及び対照群の 7 例で確認された。J301 試験で治験薬接種日から 033 試験での採血までの期間 (平均値±SD) は、本剤群で 44.57±1.998 カ月、対照群で 44.52±2.078 カ月であった。主たる解析対象集団における各ウイルスに対する抗体保有率及び GMT は表 34 及び表 35 のとおりであった。

表 34 麻しんウイルス、風しんウイルス及びムンプスウイルス (Genotype D 及び Genotype G) に対する抗体保有率 (J301 試験、033 試験)

		本剤群 (216 例)		対照群 (230 例)	
		保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] (%)
抗麻しんウイルス 抗体	J301 試験 治験薬接種前	1/216	0.5 [0.0, 2.6]	0/230	0 [-, -]
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	215/216	99.5 [97.4, 100]	230/230	100 [-, -]
	033 試験	202/216	93.5 [89.4, 96.4]	204/230	88.7 [83.9, 92.5]
抗風しんウイルス 抗体	J301 試験 治験薬接種前	0/216	0 [-, -]	1/229	0.4 [0.0, 2.4]
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	215/216	99.5 [97.4, 100]	228/229	99.6 [97.6, 100]
	033 試験	213/216	98.6 [96.0, 99.7]	227/229	99.1 [96.9, 99.9]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	J301 試験 治験薬接種前	4/187	2.1 [0.6, 5.4]	3/186	1.6 [0.3, 4.6]
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	157/190	82.6 [76.5, 87.7]	176/193	91.2 [86.3, 94.8]
	033 試験	187/204	91.7 [87.0, 95.1]	183/198	92.4 [87.8, 95.7]
抗ムンプスウイルス (Genotype G) 抗体	J301 試験 治験薬接種前	0/216	0 [-, -]	2/230	0.9 [0.1, 3.1]
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	164/216	75.9 [69.7, 81.5]	185/230	80.4 [74.7, 85.4]
	033 試験	192/216	88.9 [83.9, 92.7]	201/230	87.4 [82.4, 91.4]

a) 各評価時点の抗体価が下記のカットオフ値以上の被験者の割合

抗麻しんウイルス抗体 (CPE-NT) : 4 倍、抗風しんウイルス抗体 (HI) : 8 倍、抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenhancedPRNT) : 4.0 ED₅₀、抗ムンプスウイルス (Genotype G) 抗体 (CPE-NT) : 4 倍

表 35 麻しんウイルス、風しんウイルス及びムンプスウイルス (Genotype D 及び Genotype G) に対する GMT (J301 試験、033 試験)

		本剤群 (216 例)		対照群 (230 例)	
		GMT [両側 95%CI] (倍)		GMT [両側 95%CI] (倍)	
抗麻しんウイルス 抗体	J301 試験 治験薬接種前	2.0 [2.0, 2.0]		2.0 [-, -]	
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	35.0 [31.6, 38.8]		34.3 [31.1, 37.8]	
	033 試験	8.7 [7.8, 9.7]		7.1 [6.4, 7.9]	
抗風しんウイルス 抗体	J301 試験 治験薬接種前	4.0 [-, -]		4.1 [3.9, 4.2]	
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	70.5 [64.1, 77.4]		77.9 [71.4, 85.0]	
	033 試験	51.5 [46.1, 57.4]		54.8 [46.8, 60.4]	
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	J301 試験 治験薬接種前	2.6 [2.5, 2.7]		2.5 [2.5, 2.6]	
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	16.6 [13.8, 20.1]		33.4 [27.1, 41.1]	
	033 試験	45.0 [36.4, 55.6]		30.9 [25.3, 37.8]	
抗ムンプスウイルス (Genotype G) 抗体	J301 試験 治験薬接種前	2.0 [2.0, 2.0]		2.0 [2.0, 2.0]	
	J301 試験 治験薬接種後 43 日目	9.3 [8.0, 10.9]		10.5 [9.1, 12.2]	
	033 試験	32.0 [26.6, 38.5]		25.7 [21.3, 30.9]	

各ウイルス抗体価の持続効果 (J301 試験での治験薬接種後約 45 カ月目) について、麻しんウイルス抗体価は、本剤群及び対照群いずれも、カットオフ値 (4 倍) を維持していたもののカットオフ値近辺まで低下していた。風しんウイルス抗体価は、本剤群及び対照群のいずれも J301 試験での治験薬接種後 43 日目と比較して低下したものの、32~64 倍と高い抗体価を維持していた。ムンプスウイルス (Genotype

¹⁵⁾ おたふくかぜは、「ムンプス (おたふくかぜ) と診断され、その時に 38℃以上の発熱と耳下腺腫脹 (片側、両側間わず) が 3 日以上続いた場合、又はムンプス (おたふくかぜ) と診断され、その時にウイルス学的検査 (遺伝子検査等) や抗体測定結果が陽性であった場合」と定義した。麻しん及び風しんの診断は、被験者の周囲での麻しん及び風しんの流行状況を踏まえて医師の判断とされた。

G) 抗体価は、本剤群及び対照群のいずれも J301 試験での治験薬接種後 43 日目と比較して高い値を示した。治験薬接種後 43 日目以降の測定時点において抗体価が高い値を示すことは Priorix の臨床試験 (MMR-157 試験) と同様の傾向であるものの、その理由は不明である。なお、033 試験では初回接種から約 45 カ月間のおたふくかぜ罹患状況を確認しており、また SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) の流行によって国内でのおたふくかぜの発症が少なかったことを考えると、今回確認されたムンプスウイルス (Genotype G) 抗体価の持続性については、ムンプスウイルスの自然感染による抗体価上昇の可能性は低いと考える。

なお、本剤初回接種から 2 期接種後までの 4 年間の長期にわたり経時的に抗麻疹ウイルス抗体価、抗ムンプスウイルス抗体価及び抗風しんウイルス抗体価を測定し、本剤の免疫原性やその持続性を検討するための製造販売後臨床試験を計画している。

機構は、以下のように考える。

麻疹及び風しんに対する有効性について、J301 試験における主要評価項目である治験薬接種後 43 日目の抗麻疹ウイルス抗体及び抗風しんウイルス抗体の抗体保有率は、本剤群の対照群に対する非劣性基準を満たしたと、並びに副次評価項目である抗麻疹ウイルス抗体及び抗風しんウイルス抗体の抗体陽転率及び GMT は、本剤群と対照群との明らかな群間差は認められなかったことから、本剤は、対照薬である国内既承認の MR ワクチンと同程度の免疫原性を有し、同程度の有効性が期待できると判断した。

おたふくかぜに対する有効性について、J301 試験における主要評価項目である治験薬接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体の抗体保有率は、本剤群の対照群に対する非劣性基準を満たさず、副次評価項目である抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体の抗体応答率、抗ムンプスウイルス (Genotype G) 抗体の抗体保有率及び抗体陽転率、並びに抗ムンプスウイルス IgG 抗体の抗体保有率及び抗体陽転率のいずれも対照群と比較して低い傾向が示された。非劣性基準を満たさなかった原因について、申請者によって様々な要因分析がなされたが特定には至っていない。しかしながら、J301 試験において、本剤群 (RIT4385 株) の抗体保有率よりも対照群 (星野株) の抗体保有率が高い結果であったことは、以下の点を踏まえると、申請者の説明のとおり、RIT4385 株と星野株の株そのものの免疫原性に差があることに起因している可能性がある。

- 治験薬接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 中和抗体の抗体陽転率は、J301 試験の本剤群、MMR-157 試験の本剤と同じ RIT4385 株を含む MMR ワクチン (MMR_1~3) 群及び Jeryl-Lynn 株を含む M-M-R-II 群で同程度であったこと。
- 本剤の臨床試験の他に RIT4385 株と星野株の免疫原性を直接比較した臨床試験はないものの、本邦で開発され承認されたおたふくかぜ生ワクチンのワクチン株 (占部株、鳥居株、星野株、宮原株及び NK-M46 株) はいずれもほぼ同様の性状を示すこと¹⁴⁾、並びに英国とカナダで行われた調査でも Jeryl-Lynn 株よりも占部株を含む MMR ワクチンの方が高い抗体陽転率を示すことが記載されていること。

以上のとおり、本剤のおたふくかぜに対する有効性は、国内既承認のおたふくかぜ生ワクチン (星野株) と比較して低い可能性は否定できないこと、おたふくかぜの発症予防効果の代替指標となる免疫学的指標が確立されていないことを踏まえると、本来は、おたふくかぜの発症予防効果に関する検証的試験を改めて計画することが適切と考える。しかしながら、現在の本邦におけるおたふくかぜの流行は数

年周期であり今後の流行時期の予測が困難な状況を鑑みると実施可能性の観点から当該試験の実施は実現性に乏しいという申請者の考えは理解可能である。前述のとおり J301 試験及び MMR-157 試験の結果から本剤並びに RIT4385 株又は Jeryl Lynn 株を含む MMR ワクチンの免疫原性は同程度であったことに加えて、本剤に含まれるムンプスウイルス RIT4385 株は、WHO が事前認定したムンプスウイルスワクチン株 3 つ (Jeryl-Lynn 株、RIT4385 株及び Leningrad-Zagreb 株) のうちの 1 つであること (Mumps virus vaccines; WHO Position Paper, March 2024)、以下のとおりいずれのムンプスウイルスワクチン株においても発症予防効果が認められていることから、RIT4385 株を含む本剤も、おたふくかぜに対して一定の有効性は期待できる。

- RIT4385 株を含む Priorix のおたふくかぜに対する発症予防効果は、1 回接種後では 66.7%、2 回接種後では 86.5%と報告されていること (Pediatr Infect Dis J 2021; 40: 590-6)。
- Jeryl-Lynn 株を含む MMR ワクチンのおたふくかぜに対する発症予防効果は、1 回接種後では 76%、2 回接種後では 86%と報告されていること (Lancet Infect Dis 2021; 21:286-95)。
- 国内既承認ワクチンのおたふくかぜに対する発症予防効果は、2 回接種後において、星野株ワクチンで 82.2%、鳥居株では 81.4%と報告されていること (小児科臨床 2007; 60: 489-94)。

以上を踏まえ、機構は、本剤の麻しん、おたふくかぜ及び風しんに対する有効性は期待できると判断した。なお、製造販売後にも本剤の免疫原性やその持続性を検討する製造販売後臨床試験を実施し、臨床的有効性を考察することは有用と考える (7.R.6 項)。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.3 安全性について

機構は、7.R.3.1～7.R.3.2 の検討より、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.3.1 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

P12-01 試験並びに J301 試験、J302 試験及び J303 試験における安全性の概要は表 36 及び表 37 のとおりであった。

表 36 安全性の概要 (安全性解析対象集団、P12-01 試験)

	本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)
全ての有害事象	94.0 (47)	92.0 (46)
重度の有害事象	22.0 (11)	28.0 (14)
注射部位特定有害事象	42.0 (21)	Mu : 46.0 (23)
		MR : 42.0 (21)
全身性特定有害事象	76.0 (38)	72.0 (36)
注射部位特定外有害事象	8.0 (4)	Mu : 4.0 (2)
		MR : 10.0 (5)
全身性特定外有害事象	68.0 (34)	76.0 (38)
全ての副反応	62.0 (31)	58.0 (29)
重度の副反応	0	2.0 (1)
注射部位特定副反応	42.0 (21)	Mu : 46.0 (23)
		MR : 42.0 (21)
全身性特定副反応	36.0 (18)	24.0 (12)
注射部位特定外副反応	8.0 (4)	Mu : 2.0 (1)
		MR : 6.0 (3)
全身性特定外副反応	4.0 (2)	2.0 (1)
重篤な有害事象	0	0
重篤な副反応	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0
死亡	0	0

% (例数)

収集期間：治験薬接種日から治験薬接種後 43 日目まで (注射部位の特定有害事象の収集期間は治験薬接種後 4 日目まで)

Mu：おたふくかぜワクチン側、MR：麻しん風しんウイルスワクチン側

表 37 安全性の概要 (安全性解析対象集団、J301 試験、J302 試験及び J303 試験)

	J301 試験		J302 試験		J303 試験
	本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)	本剤 (100 例)
全ての有害事象	85.8 (368)	86.6 (374)	89.6 (43)	90.4 (47)	70.0 (70)
重度の有害事象	19.6 (84)	25.7 (111)	12.5 (6)	9.6 (5)	8.0 (8)
注射部位特定有害事象	22.1 (95)	Mu : 16.4 (71)	16.7 (8)	30.8 (16)	34.0 (34)
		MR : 16.7 (72)			
全身性特定有害事象	64.8 (278)	70.8 (306)	62.5 (30)	65.4 (34)	29.0 (29)
特定外有害事象	66.7 (286)	69.7 (301)	62.5 (30)	61.5 (32)	48.0 (48)
全ての副反応	59.0 (253)	59.7 (258)	47.9 (23)	63.5 (33)	40.0 (40)
重度の副反応	2.6 (11)	4.2 (18)	0	0	1.0 (1)
注射部位特定副反応	21.9 (94)	Mu : 15.5 (67)	16.7 (8)	30.8 (16)	34.0 (34)
		MR : 15.7 (68)			
全身性特定副反応	38.7 (166)	43.3 (187)	33.3 (16)	40.4 (21)	13.0 (13)
特定外副反応	14.9 (64)	12.3 (53)	2.1 (1)	13.5 (7)	7.0 (7)
重篤な有害事象	0.2 (1)	0.9 (4)	0	0	0
重篤な副反応	0	0	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0	0	0
死亡	0	0	0	0	0

% (例数)

収集期間：治験薬接種日から治験薬接種後 43 日目まで (注射部位の特定有害事象の収集期間は治験薬接種後 8 日目まで)

Mu：おたふくかぜワクチン側、MR：麻しん風しん混合ワクチン側

重度の注射部位特定有害事象¹⁶⁾について、J301 試験では、注射部位紅斑が本剤群で 0.2% (1/429 例)、注射部位腫脹が対照群のおたふくかぜワクチン側で 0.2% (1/432 例) に認められた。P12-01 試験、J302 試験及び J303 試験では、認められなかった。

重度の全身性特定有害事象¹⁷⁾について、P12-01 試験では、本剤群及び対照群で重度の発熱がそれぞれ 22.0% (11/50 例) 及び 28.0% (14/50 例) に認められ、このうち対照群の 1 例を除き治験薬接種との因果関係なしと判断された。J301 試験では、重度の発熱が本剤群及び対照群でそれぞれ 19.1% (82/429 例) 及び 25.0% (108/432 例)、重度の麻しん様発疹が対照群で 0.5% (2/432 例) に認められた。重度の発熱のうち本剤群 10 例及び対照群 16 例、及び重度の麻しん様発疹のうち対照群 2 例は治験薬接種との因果関係は否定されなかった。本剤群及び対照群で認められた発熱はいずれの群でも無処置あるいは解熱鎮痛剤の投薬又は冷罨法によって発現後 2 週間以内に消失し、対照群で認められた重度の全身性特定副反応である麻しん様発疹は無処置あるいは投薬によって発現後 8 日以内に消失した。J302 試験では、重度の発熱が低力価群及び高力価群でそれぞれ 12.5% (6/48 例) 及び 9.6% (5/52 例) に認められ、接種したウイルス量が増加しても発現割合が増加する傾向はみられず、いずれの事象も治験薬接種との因果関係なしと判断された。J303 試験では、重度の発熱が本剤接種例 8% (8/100 例) に認められ、このうち 7 例は感冒を含むその他の感染に伴う事象であり、治験薬接種との因果関係なしと判断された。治験薬接種と関連ありと判断された 1 例は接種 12 日後に 39.5 度を呈し、発現 2 日後に解熱した。

重度の特定外有害事象について、P12-01 試験では、本剤群及び対照群で重度のインフルエンザがそれぞれ 2.0% (1/50 例) 及び 2.0% (1/50 例) に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係なしと判断された。J301 試験では、本剤群及び対照群で、重度の突発性発疹が 1.2% (5/429 例) 及び 0.9% (4/432 例)、重度の発熱が 0.2% (1/429 例) 及び 0.2% (1/432 例)、対照群で重度のウイルス性発疹が 0.2% (1/432 例)、重度の喘息が 0.2% (1/432 例) に認められ、いずれも投薬又は無処置で回復し、治験薬接種との因果関係なしと判断された。J302 試験では、低力価群で重度の突発性発疹が 2.1% (1/48 例) に認められ、治験薬接種との因果関係なしと判断された。J303 試験では、重度の特定外有害事象は認められなかった。

国内 4 試験で死亡は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象について、P12-01 試験、J302 試験及び J303 試験では認められなかった。J301 試験では、本剤群 1 例 (熱性痙攣) 及び対照群 4 例 (肛門膿瘍、突発性発疹、喘息及びウイルス性肺炎各 1 例) に認められ、いずれの事象も投薬又は無処置で回復し、治験薬接種との因果関係なしと判断された。

② 主な有害事象の発現時期及び持続期間について

P12-01 試験での注射部位の有害事象 (特定及び特定外を併合) の初回発現までの日数及び持続日数は、表 38 のとおりであり、本剤群及び対照群ともに、ほとんどの事象は接種当日又は翌日に発現し、発現後 7 日以内に消失し、接種群間で明らかな違いは認められなかった。発熱の初回発現までの日数の中央値 [範囲] は、本剤群 12.0 [0, 42] 日及び対照群 9.0 [0, 40] 日、持続日数の中央値 [範囲] は、本剤群 3.0 [2, 8] 日及び対照群 3.0 [2, 6] 日であり、接種群間で明らかな違いは認められなかった。

¹⁶⁾ 注射部位疼痛：注射した腕を動かす (動いているのを止める) と泣く (P12-01 試験、J301 試験及び J302 試験)、日常活動を不可能にする程度 (J303 試験)、注射部位腫脹、注射部位紅斑：長径が 50 mm 超 (P12-01 試験、J301 試験、J302 試験及び J303 試験)。

¹⁷⁾ 発熱：39°C 以上 (P12-01 試験、J301 試験、J302 試験及び J303 試験)、発疹：全身に発現している (151 カ所以上を目安とする) (P12-01 試験、J301 試験、J302 試験及び J303 試験)、耳下腺腫脹及び唾液腺腫脹：全身症状を伴う腫脹 (P12-01 試験)、機能を顕著に損ない、日常活動ができなくなる (J301 試験、J302 試験及び J303 試験)。

表 38 注射部位の有害事象（特定及び特定外を併合）の初回発現までの日数及び持続日数（P12-01 試験、安全性解析対象集団）

		本剤群 (50 例)	対照群 (50 例)
注射部位紅斑	発現例数	20	25
	初回発現までの日数	0.0 [0, 9]	0.0 [0, 11]
	持続日数 ^{a)}	3.5 [2, 11]	3.0 [2, 11]
注射部位腫脹	発現例数	6	11
	初回発現までの日数	0.0 [0, 7]	0.0 [0, 10]
	持続日数 ^{a)}	2.0 [2, 4]	3.0 [2, 5]
注射部位疼痛	発現例数	5	4
	初回発現までの日数	0.0 [0, 0]	0.0 [0, 0]
	持続日数 ^{a)}	2.0 [2, 3]	2.0 [2, 3]

中央値 [範囲]、MedDRA version 19.0

a) 同一被験者に同一有害事象が発現した場合は、発現時期について早い方、持続日数について長い方を採用した。

J301 試験での注射部位の特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数は表 39 のとおりであり、本剤群及び対照群ともに、ほとんどの事象は接種当日又は翌日に発現し、発現後 7 日以内に消失し、接種群間で明らかな違いは認められなかった。全身性特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数は表 40 のとおりであり、接種群間で明らかな違いは認められなかった。

表 39 注射部位特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数（J301 試験、安全性解析対象集団）

		本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)	
			MR ワクチン	おたふくかぜ ワクチン
注射部位紅斑	発現例数	85	61	56
	初回発現までの日数	0.0 [0, 7]	0.0 [0, 6]	0.0 [0, 5]
	持続日数 ^{a)}	4.0 [2, 35]	3.0 [2, 14]	4.0 [2, 21]
注射部位腫脹	発現例数	27	22	22
	初回発現までの日数	0.0 [0, 4]	0.5 [0, 5]	0.0 [0, 4]
	持続日数 ^{a)}	5.0 [2, 35]	3.0 [2, 19]	5.0 [2, 15]
注射部位疼痛	発現例数	13	16	14
	初回発現までの日数	0.0 [0, 1]	0.0 [0, 3]	0.0 [0, 2]
	持続日数 ^{a)}	2.0 [2, 3]	2.0 [2, 4]	2.0 [2, 4]

中央値 [範囲]、MedDRA version 23.1

a) 持続日数について、同一被験者に同一有害事象が発現した場合は、持続日数の長い方を採用した。

表 40 全身性特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数（J301 試験、安全性解析対象集団）

		本剤群 (429 例)	対照群 (432 例)
発熱	発現例数	277	306
	初回発現までの日数	6.0 [0, 42]	6.0 [0, 42]
	持続日数 ^{a)}	2.0 [1, 11]	2.0 [1, 14]
麻しん様発疹	発現例数	1	2
	初回発現までの日数	15.0 [-, -]	7.0 [7, 7]
	持続日数 ^{a)}	25.0 [-, -]	5.5 [3, 8]
耳下腺腫脹	発現例数	0	1
	初回発現までの日数	- [-, -]	24.0 [-, -]
	持続日数 ^{a)}	- [-, -]	19.0 [-, -]

中央値 [範囲]、MedDRA version 23.1

a) 持続日数について、同一被験者に同一有害事象が発現した場合は、持続日数の長い方を採用した。

J302 試験及び J303 試験での注射部位特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数は表 41 のとおりであり、ほとんどの事象が接種当日又は翌日に発現し、発現後 7 日以内に消失した。J302 試験での発熱の初回発現までの日数の中央値 [範囲] は、低力価製剤群 8.0 [0, 40] 日及び高力価製剤群 5.5 [0, 40] 日、持続日数の中央値 [範囲] は、低力価製剤群 2.0 [1, 7] 日及び高力価製剤群 2.0 [1, 8] 日であり、

接種群間で明らかな違いは認められなかった。J303 試験での発熱の初回発現までの日数の中央値〔範囲〕は、12.0 [0, 37] 日、持続日数の中央値〔範囲〕は、2.0 [1, 8] 日であった。

表 41 注射部位の特定有害事象の初回発現までの日数及び持続日数 (J302 試験及び J303 試験、安全性解析対象集団)

		J302 試験		J303 試験 (100 例)
		低力価製剤群 (48 例)	高力価製剤群 (52 例)	
注射部位紅斑	発現例数	6	13	24
	初回発現までの日数	0.0 [0, 1]	0.0 [0, 5]	0.0 [0, 3]
	持続日数 ^{a)}	1.5 [1, 5]	3.0 [2, 21]	3.0 [2, 10]
注射部位腫脹	発現例数	1	3	14
	初回発現までの日数	1.0 [-, -]	0.0 [0, 4]	0.5 [0, 3]
	持続日数 ^{a)}	4.0 [-, -]	2.0 [1, 6]	3.0 [2, 5]
注射部位疼痛	発現例数	1	5	14
	初回発現までの日数	0.0 [-, -]	0.0 [0, 2]	0.0 [0, 4]
	持続日数 ^{a)}	2.0 [-, -]	2.0 [2, 3]	2.0 [2, 4]

中央値〔範囲〕、MedDRA version 23.1

a) 同一被験者に同一有害事象が発現した場合は、最初に発現した事象の持続日数を採用した。

③ 免疫抑制剤等の薬物治療又は他のワクチンとの同時接種による安全性への影響について

副腎皮質ステロイド剤及び免疫抑制剤の長期若しくは大量投与を受けている者又は投与中止後 6 カ月以内の者は、免疫機能抑制下にあるため、ワクチンウイルスの感染を増強又は持続させる可能性がある。また、輸血及びガンマグロブリン製剤中に麻しんウイルス抗体、ムンプスウイルス抗体又は風しんウイルス抗体が含まれると、ワクチンウイルスが中和されて増殖の抑制が起こり、本剤の効果が得られないおそれがある。本剤の国内 4 試験では、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者、過去 6 カ月以内に 2 週間以上連続した免疫抑制剤（副腎皮質ステロイドの長期全身投与等）の治療を受けた者、輸血又は血液由来成分の投与を過去（治験薬接種 6 カ月以内）に受けた者、現在投与を受けている者等の免疫原性の評価に影響を与える可能性がある者を組入れから除外し、副腎皮質ステロイド（外用剤、点鼻、点眼及び吸入剤を除く）、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、輸血やガンマグロブリン製剤等の被験者の免疫応答に影響を与える可能性のある薬剤又は治療法は、治験薬接種後から接種後 43 日目まで併用を禁止し、やむを得ず使用する場合は薬剤名、投与経路、使用期間や使用理由等を記録することとした。

本剤の国内 4 試験では、4 例（J301 試験の本剤群 3 例、J303 試験の本剤接種例 1 例）に有害事象の治療のために副腎皮質ステロイドが投与されたものの、安全性に問題は認められなかった。副腎皮質ステロイド以外に、ガンマグロブリン製剤、免疫抑制剤、抗リウマチ剤、造血剤及びそれ以外の被験者の免疫応答に影響を与える可能性のある薬剤を使用した被験者はいなかった。

他の生ワクチン（注射剤）の干渉作用により本剤のウイルスが増殖せず免疫が獲得できないおそれがある。本剤の国内 4 試験では、同意取得前 27 日以内に生ワクチンを接種した被験者又は治験終了日までに生ワクチンを接種した被験者はいなかった。

また、ワクチン接種後 1 カ月以内は細胞性免疫の抑制が起こり、ツベルクリン反応が弱くなることもある。

副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤、輸血、ガンマグロブリン製剤、他の生ワクチン及びツベルクリン反応検査は、既承認のはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」及びおたふくかぜ生ワクチン「第一三共」の添付文書で併用禁忌又は併用注意とされており、本剤でも同様に添付文書で注意喚起する。

④ 製造販売後の安全性情報について

本剤は市販されていないが、本剤に含まれる弱毒生麻疹ウイルス（AIK-C 株）及び弱毒生風しんウイルス（高橋株）と同一のウイルス株を使用しているはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」は、日本で 2011 年 1 月 14 日に麻疹及び風しんの予防を効能・効果として製造販売承認されている。なお、日本以外の国又は地域では承認されていない。はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の再審査期間中（調査期間：2011 年 1 月 14 日～2019 年 1 月 13 日、出荷数量■■■■本）に実施された使用成績調査の結果及び再審査期間中に機構に報告した副作用・感染症症例報告に基づく安全性データの概要を以下に示す（はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」再審査報告書（令和 2 年 2 月 12 日付け））。

2011 年 7 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日に実施された使用成績調査では、調査票を収集した 6,845 名中 6,665 名（第 1 期 3,355 例、第 2 期 3,310 例）が安全性解析対象となった。副反応の発現割合は、第 1 期では 16.2%（543/3,355 例）であり、承認時までの臨床試験における発現割合 39.6%（168/424 例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。第 2 期では 11.3%（373/3,310 例）であった。なお、承認時までには第 2 期の接種を検討した臨床試験は実施していない。重篤な副反応は、第 1 期に 2 例（0.06%）（熱性痙攣及び発熱各 1 例）及び第 2 期に 1 例（0.03%）（熱性痙攣 1 例）認められた。いずれも「接種上の注意」から予測できる事象であり、転帰は回復又は軽快であった。死亡例は認められなかった。

再審査期間中（2011 年 1 月 14 日～2019 年 1 月 13 日）に、自発報告及び使用成績調査結果として機構に報告した重篤な副反応は、39 例 51 件で、このうち「接種上の注意」から予測できない副反応は 13 例 19 件、「接種上の注意」から予測できる副反応は 27 例 32 件であった。「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応 19 件の内訳は、脳炎、高カリウム血症、小脳性運動失調、意識消失、視神経炎、心肺停止、川崎病、肺水腫、腹部不快感、腸炎、急性肝炎、急性痘瘡状苔癬状粗糠疹、腋窩腫瘤、ネフローゼ症候群、脊髄小脳失調症、先天性 QT 延長症候群、死亡、C-反応性蛋白増加及び好中球数減少各 1 件であった。いずれの事象も発現件数が少ないこと、他の要因も考えられることから、再審査時点では「接種上の注意」への追記等の対応は行わず、今後も同様の事象の発現等について情報収集に努めることとした。なお、感染症報告はなかった。

ムンプスウイルスワクチン株として本剤と同じ RIT4385 株を含む Priorix は、1997 年にドイツで承認され、2025 年 12 月時点で米国、EU、カナダ等 100 以上の国又は地域で承認されており、1997 年以来、世界中で■■■■本以上が出荷されている。Priorix は、製造販売後調査において表 42 のような副反応がまれに確認されている。なお、各国の Priorix の実際の被接種者数について入手可能な情報には限りがありデータソースが不均一であること及び各副反応は被接種者数が不明な集団から自発的に報告されたものであることから、各副反応の発現頻度を正確に集計することは困難である。

表 42 製造販売後調査で報告された Priorix の副反応

器官別大分類	副反応
感染症及び寄生虫症	髄膜炎、麻疹様症候群、おたふくかぜ様症候群（精巣炎、精巣上体炎、耳下腺炎を含む）
血液及びリンパ系障害	血小板減少症、血小板減少性紫斑病
免疫系障害	アナフィラキシー反応
神経系障害	脳炎、小脳炎、小脳炎様症状（一過性歩行障害、一過性運動失調を含む）、ギラン・バレー症候群、横断性脊髄炎、末梢神経炎
血管障害	血管炎
皮膚及び皮下組織障害	多形紅斑
筋骨格系及び結合組織障害	関節痛、関節炎

また、Priorix について、1997 年の発売以来 2023 年 1 月 31 日までに [] の安全性データベースに報告された無菌性髄膜炎を発現した被接種者数は 19 人であった。これは、発売以来出荷された 10 万本あたり 0.004 人の報告割合に相当する。接種から無菌性髄膜炎発現までの期間の報告は少ないが、報告された被接種者における発現までの期間の中央値 [範囲] は 21 [1,2556] 日であった。また、報告された無菌性髄膜炎について、病歴、身体所見及び検査値に関する情報がほとんどの被接種者から得られていないため、診断の確実性には注意が必要であり、無菌性髄膜炎と Priorix との因果関係は、合併症や基礎疾患及び複数のワクチンの同時接種の影響も考えられるため判定は困難であった。

以上のとおり、本剤は国内 4 試験において、重篤な副反応は認められず、現在国内で使用されている MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと比較して安全性に大きな問題は認められなかった。また、本剤接種後に重篤なショック、アナフィラキシー、免疫性血小板減少症、急性散在性脳脊髄炎、脳炎・脳症及び痙攣（熱性痙攣を含む）の副反応は認められていない。しかしながら、国内におけるはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の製造販売後の安全性情報において、重篤なショック、アナフィラキシー、免疫性血小板減少症、急性散在性脳脊髄炎、脳炎・脳症及び痙攣（熱性痙攣）が疑われる症例の報告があり、はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の添付文書の「重大な副反応」において注意喚起されている。本剤は国内既承認のはしか風しん混合生ワクチンと同一の麻しんウイルス及び風しんウイルスを含有していること、これらの事象は発現すると生命を脅かす可能性があり、医学的介入が必要となることから、本剤でも同様に添付文書の「重大な副反応」において注意喚起する。なお、国内既承認のおたふくかぜ生ワクチン「第一三共」の添付文書では、無菌性髄膜炎、精巣炎、難聴及び急性膀胱炎が「重大な副反応」において注意喚起されているものの、本剤の国内 4 試験での発現は認められていないこと、Priorix の製造販売後において一定数の報告があるものの Priorix との明確な因果関係は確認されていないことから、本剤の添付文書の「重大な副反応」に記載し注意喚起する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内 4 試験の結果から、重篤な副反応は認められず、対照薬である MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと比較して安全性プロファイルに大きな違いは認められていない。また、J303 試験の結果、2 期接種においても安全性に重大な懸念は認められなかったことから、本剤の安全性は許容可能と判断する。しかしながら、本剤の国内 4 試験では発現が認められなかったものの、本剤と同一のウイルス株を使用しているはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の添付文書の「重大な副反応」において注意喚起されている各事象については、申請者の説明のとおり、本剤でも同様に注意喚起する必要がある。また、国内既承認のおたふくかぜ生ワクチンの添付文書で注意喚起されている無菌性髄膜炎、精巣炎、難聴及び急性膀胱炎についても、本剤とウイルス株は異なるものの機序を踏まえると本剤でも発現する可能性が否定できないことから、添付文書の「重大な副反応」において注意喚起する必要があると考える。無菌性髄膜炎については 7.R.3.2 項に記載する。

7.R.3.2 無菌性髄膜炎について

本邦では 1989 年 4 月から麻しんワクチンの定期接種時に MMR ワクチンを選択することが可能となり、当時接種実績のあるワクチン株として、おたふくかぜワクチンに財団法人阪大微生物病研究会¹⁸⁾の

¹⁸⁾ 現一般財団法人阪大微生物病研究所

占部株、麻しんワクチンに学校法人北里研究所¹⁹⁾の AIK-C 株、風しんワクチンに武田薬品工業株式会社の To336 株を含む統一株 MMR ワクチンの使用が始まった。定期接種での使用が始まるとともに無菌性髄膜炎の発生が報告されるようになり、その頻度は 0.16% (被接種者約 10 万人) に達し、ムンプスウイルス自然感染後の無菌性髄膜炎の発現頻度 (1%以上) と比較して低いものの、統一株 MMR ワクチンの使用が中止され、ワクチン製造販売会社独自の麻しん、おたふくかぜ及び風しんワクチンを混合した自社製 MMR ワクチンの使用が選択された。しかしながら、髄膜炎発現頻度は、おたふくかぜワクチンとして星野株を含む MMR ワクチン (学校法人北里研究所) 0.05% (被接種者約 21 万人)、鳥居株を含む MMR ワクチン (武田薬品工業株式会社) 0.08% (被接種者約 9 万人) であった。無菌性髄膜炎は麻しん単味ワクチンには無い副反応であったため混乱が生じ、ムンプスウイルス自然感染後の無菌性髄膜炎の発現頻度 (1%以上) と比較して低いものの、1993 年に国産 MMR ワクチンを定期接種ワクチンとして使用することは中止された¹⁴⁾。その後、おたふくかぜワクチンは単味ワクチンが任意接種として使用されている。2004 年に実施された厚生科学研究医薬品安全総合事業による副反応調査によると、おたふくかぜ単味ワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発現頻度は 0.03~0.06% であった (厚生労働科学研究 (医薬品等医療技術リスク評価研究事業) 平成 15 年度研究報告書 安全なワクチン確保とその接種方法に関する総合研究)。2012 年 5 月の厚生科学審議会感染症分科会予防接種部会における予防接種制度の見直しについて (第二次提言)²⁰⁾ の中で、おたふくかぜワクチンは広く接種を促進していくことが望ましいワクチンの 1 つとされた。また、2013 年 7 月の第 3 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において、おたふくかぜワクチンについて、国民に対して広く接種機会を提供する場合には、ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクを比較衡量し、有効性は劣ったとしてもより高い安全性が期待できるワクチン又はワクチン株の承認が前提であり、新たな MMR ワクチンの開発が望まれる旨の議論がなされた¹⁾。なお、海外でのムンプスウイルスを含むワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発現頻度は、調査方法、地域によっても差があるものの、概ね接種されたワクチン株によって決まっており、Jeryl-Lynn 株は 10 万人あたり 0~1 件程度 (被接種者 370 万人)、RIT4385 株は、10 万人あたり 0 件 (被接種者 150 万人)、Leningrad-3 株では 10 万人あたり 0.06 件 (被接種者 5,000 万人)、Leningrad-3 株から派生した L-Zagreb 株は 10 万人あたり 5~100 件 (被接種者 370 万人) と報告されており、その頻度は 0.001 以下~0.3% とされている¹⁴⁾。

以上の経緯から、ムンプスウイルスを含むワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発生は本邦における最大の懸念事項となっており、厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会等でこれまでに繰り返し議論が行われている。

2018 年 9 月に開催された第 11 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ワクチン評価に関する小委員会において、おたふくかぜワクチンの定期接種化に向けて、無菌性髄膜炎の発現頻度をどのように評価できるかが論点とされ、1 歳で接種されることが多くなったことによる近年の接種後無菌性髄膜炎の発現頻度の低下、無菌性髄膜炎の重症度に関する情報も含めたおたふくかぜワクチン接種後の無菌性髄膜炎の発現頻度に関する調査研究の必要性等について議論が行われた²¹⁾。また、2020 年 1 月に開催された同委員会において、接種年齢やワクチン株の変化等も踏まえつつ、ワクチン株による無菌性髄膜炎等の発現頻度について、信頼できるエビデンスを得るための研究を実施する必

¹⁹⁾ 現第一三共株式会社

²⁰⁾ <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002b6r0.html> (最終確認日: 令和 7 年 12 月 22 日)

²¹⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2/0000213473_00005.html (最終確認日: 令和 7 年 12 月 22 日)

要性が指摘された²²⁾。これを受けて、日本小児科学会が実施したおたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査報告（日本小児科学会雑誌 2024; 128: 92-104）では、2020年1月～2023年3月におたふくかぜワクチン（鳥居株又は星野株）を接種した1歳以上就学前の小児において、前向きに8週間フォローできた44,708例における接種8週間後までの無菌性髄膜炎発生例は6例（疑い例2例を含む）で、接種後の発現頻度は10万人あたり13.4人（0.013%）であった。また、発現頻度は少ないものの急性脳炎、痙攣重積を認めた症例もあった。おたふくかぜ自然罹患後の無菌性髄膜炎の発現頻度と比較して低いものの1回目接種後には、頭痛、嘔吐等の髄膜炎を疑う症状が一定の頻度で発生していたこと及び無菌性髄膜炎6例のうち5例が1回接種後に発生していたことから、特に1回目接種を実施する際は注意が必要であると報告された。なお、本調査では、接種後副反応を疑う症状として、精巣炎、卵巣炎、難聴及び急性膵炎は認められなかった。

申請者は、本剤の無菌性髄膜炎発現のリスクについて、以下のように説明している。

RIT4385株を含む本剤では、評価資料として提出した国内4試験の合計の安全性解析対象集団679例において、無菌性髄膜炎は認められなかった。また、本剤と同じくRIT4385株を含むPriorixの臨床試験では無菌性髄膜炎は認められておらず、1997年の販売以来2023年1月31日までに[]の安全性データベースに報告された無菌性髄膜炎を発現した被接種者数は19人であり、出荷された10万本あたり0.004人の報告率に相当する。また、米国で実施されたおたふくかぜの入院被験者を対象とした10年間のレトロスペクティブ研究では、Jeryl-Lynn株を含むMMRワクチンを生後12～32カ月の小児に10万回接種した場合の無菌性髄膜炎発症件数は1件のみであり、別の研究での無菌性髄膜炎発症件数は180万回接種あたり1件及び10万回接種あたり0.1件であった（Adverse events following measles, mumps and rubella vaccines. In Supplementary information on vaccine safety. Part2: Background rates of adverse events following immunization. Department of Vaccines and Biologicals WHO, 2000）。なお、国内で1989年から4年間小児の予防接種に使用されたものの使用中止となった占部株、鳥居株又は星野株のムンプスウイルスを含むMMRワクチンの無菌性髄膜炎の発現頻度は0.05～0.16%とされている¹⁴⁾。

以上のことから、RIT4385株を含む本剤は、無菌性髄膜炎の発現頻度は低いと考えられ、過去に本邦で使用中止となったMMRワクチンと比較して、より高い安全性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

無菌性髄膜炎は、前述のとおり、おたふくかぜワクチン接種後の副反応のうち、最も関心の高い事象として本邦では注目されてきた。日本小児科学会が実施したおたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査報告（日本小児科学会雑誌 2024; 128: 92-104）によると、2020年1月～2023年3月に本邦で承認済みのおたふくかぜワクチン（鳥居株又は星野株）では、接種後の無菌性髄膜炎の発現頻度は10万人あたり13.4人（0.013%）と報告され、それ以前の研究等における発現頻度は、日本小児科学会が実施した調査と比較すると高いものから低いものまで様々である。評価資料として提出された国内4試験においては、本剤群及び対照群ともに無菌性髄膜炎は認められなかった。本剤に含まれるムンプスウイルスRIT4385株は、WHOが事前認定したおたふくかぜワクチン株3つ（Jeryl-Lynn株、RIT4385株及びLeningrad-Zagreb株）のうちの1つに含まれ、安全性について、その得られているデータに基づき予防接種プログラムに用いることは許容できると結論付けられている（Mumps virus vaccines; WHO Position

²²⁾ https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_08940.html（最終確認日：令和7年12月22日）

Paper, March 2024)。また、本剤と同じ RIT4385 株を含む MMR ワクチンである Priorix に関する米国疾病予防管理センター (CDC) のレポートによると Jeryl-Lynn 株又は Jeryl-Lynn 株からの派生株を含む MMR ワクチンの文献では、ワクチン株が特定された無菌性髄膜炎は認められなかったと報告されている (MMWR November 18, 2022)。以上の状況及び申請者の説明から、RIT4385 株を含むワクチンは海外の複数の国々でこれまで使用され、無菌性髄膜炎の発症リスクについては一定の知見が蓄積されていると考える。MMR ワクチンとして混合される麻疹ウイルス及び風疹ウイルスのワクチン株の本剤と Priorix との違いを考慮しても、本剤に関連した無菌性髄膜炎の発症リスクは、海外で蓄積された RIT4385 株を含む MMR ワクチンにおける発症リスクと大きな違いはないと考えられる。しかしながら、本剤の無菌性髄膜炎の発症リスクについては、製造販売後にその発現状況を注視する必要があると考える (7.R.6 項)。

以上の 7.R.3.1 項及び 7.R.3.2 項の機構の判断については、専門協議で議論する。

7.R.4 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。

現在、本邦ではおたふくかぜの予防は乾燥弱毒生おたふくかぜワクチンが任意の予防接種、麻疹及び風疹の予防には、乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン、乾燥弱毒生麻疹ワクチン、又は乾燥弱毒生風疹ワクチンが定期の予防接種に用いられている。一方、海外では無菌性髄膜炎の発現頻度が低く、安全性に優れたムンプスウイルスのワクチン株であるとされる Jeryl-Lynn 株又は Jeryl-Lynn 株由来の RIT4385 株を含む MMR ワクチンが小児の定期接種ワクチン (ほとんどの国で 2 回接種) として広く使用されている (臨床とウイルス 2006; 34: 261-70、第 3 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²³⁾ 配布資料 5)。

有効性について、本剤は、同意取得時の月齢が生後 12 カ月以上 24 カ月未満の日本人健康小児に対して、1 回の皮下接種により、治験薬接種後 43 日目に麻疹ウイルス、ムンプスウイルス (Genotype D) 及び風疹ウイルスに対する十分な抗体保有率を示した。また、本剤を接種した被験者の多くは 5~6 歳時点で各ウイルスに対する抗体を保有しており、本剤の追加接種によって各ウイルス感染症に対する十分な免疫が付与されることが確認できた。これらのことから、本剤を 1 期又は 2 期接種することによって、麻疹、おたふくかぜ及び風疹に対する発症予防効果が期待できる。

安全性について、本剤は、国内で約 12 年間発売しているはしか風疹混合生ワクチン「第一三共」と、海外で 20 年以上広く使用されている Priorix に含有されるおたふくかぜワクチン (RIT4385 株) を有効成分とする MMR ワクチンであり、日本人健康小児を対象とした国内 4 試験の結果から、現在国内で使用されている MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと比較して、安全性に大きな問題はなく、許容可能と考える。

以上より、本剤の効能・効果を既承認のはしか風疹混合生ワクチン「第一三共」及びおたふくかぜ生ワクチン「第一三共」の効能・効果を踏まえ「麻疹、おたふくかぜ、風疹の予防」とすることは適切と考える。

²³⁾ <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r98520000036i0c.html> (最終確認日：令和 7 年 12 月 22 日)

また、おたふくかぜに対する有効な治療法はないが、WHOは「おたふくかぜは根絶可能な疾患」としており、おたふくかぜワクチンの積極的使用は世界の趨勢であり、世界の122カ国²⁴⁾でMMRワクチンの定期接種(ほとんどの国で2回接種¹⁾)が行われ、世界的におたふくかぜの発生件数は減少している(Bull World Health Organ 1999; 77: 3-14)。一方、本邦ではおたふくかぜワクチンは任意接種であり、その接種率の低さ(30~40%)に起因する流行が数年ごとに起こっているため(日本耳鼻咽喉科学会会報 2018; 121: 1173-80、IASR 2016: 37: 185-6)、ワクチン接種率向上のためにもおたふくかぜワクチンの定期接種化が望まれている²⁵⁾。しかしながら、近年、本邦では新規の乳幼児を対象としたワクチンの導入及び定期接種化に伴い、予防接種スケジュールが過密化しているため、予防接種スケジュールの簡素化に関する議論の側面からMMRワクチン開発の必要性が高まっている。本剤は、おたふくかぜワクチンを含むMMRワクチンであるため、MRワクチンとおたふくかぜワクチンを個別に接種することに比べ、利便性が高く、被接種者の侵襲的負担が軽減できることから、結果的におたふくかぜワクチンの接種率の向上が期待される。加えて、2013年7月に開催された第3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において、おたふくかぜワクチンについて、国民に対して広く接種機会を提供する場合には、ワクチン接種による予防効果とワクチン接種により無菌性髄膜炎等が発生するリスクを比較衡量し、有効性は劣ったとしてもより高い安全性が期待できるワクチン又はワクチン株の承認が前提であり、新たなMMRワクチンの開発が望まれる旨の議論がなされたこと¹⁾等を踏まえ、厚生労働省から新規MMRワクチンの開発要請(平成25年8月6日付け健感発0806第2号及び平成25年12月16日付け健感発1216第1号)が発出された。本剤は当該開発要請に対応したより高い安全性が期待できる新規MMRワクチンであると考ええる。

機構は、本剤の有効性に関する検討(7.R.2項)及び安全性に関する検討(7.R.3項)より、本剤の有効性は期待でき安全性は許容可能と考える。また、過去に本邦で販売されたムンプスウイルス(占部株)含有MMRワクチンより高い安全性が期待できるワクチンとして、麻しん、おたふくかぜ及び風しん予防の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

したがって、既承認のMRワクチン及びおたふくかぜワクチンの効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果を、申請時の効能・効果を記載整備の上、「麻しん、おたふくかぜ及び風しんの予防」とすることは可能と判断した。

7.R.5 用法・用量について

7.R.5.1 用法・用量について

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0.5 mLに含まれる各ウイルス量は表43のとおりである。P12-01試験での麻しんウイルス及び風しんウイルスのウイルス量は、国内で販売されているはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」のウイルス量(表示量として麻しんウイルス5,000 FFU以上及び風しんウイルス1,000 FFU以上)と同程度の用量を設定した。ムンプスウイルスのウイルス量は、Priorixに含まれているRIT4385株のウイルス量($10^{3.7}$ CCID₅₀以上)を基に設定した。Priorixを用いてRIT4385株の3用量($10^{3.7}$ 、 $10^{4.1}$ 及び $10^{4.8}$ CCID₅₀)の中和抗体価を測定した結果、用量反応性は認められず、いずれの接種量でも良好な安全性プロファイ

²⁴⁾ <https://www.who.int/news/item/10-10-2019-vaccines-in-national-immunization-programme-update> (最終確認日：令和7年12月22日)

²⁵⁾ https://vaccine-kyogikai.umin.jp/pdf/180514_request_for_regular-inoculation_of_mumps-vaccine.pdf (最終確認日：令和7年12月22日)

ルを示したこと及び一般的に MMR ワクチン製造時の麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルスは混合化による免疫干渉は起きないとされていること (Vaccine 6th edition 2013: 419-46) から、複数のウイルス量での検討は実施しなかった。

表 43 本剤の 1 回接種量 (0.5 mL) 中のウイルス量

ウイルス名	ウイルス量
弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)	6,600 FFU 以上
弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	5,000 FFU 以上
弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,200 FFU 以上

FFU: フォーカス形成単位

P12-01 試験で、本剤の免疫原性及び安全性が確認されたため、J301 試験及び J303 試験での麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルスのウイルス量は P12-01 試験と同程度のウイルス量を選択した。J301 試験では、本剤 (AIK-C 株、RIT4385 株及び高橋株の MMR ワクチン) と対照薬 (AIK-C 株及び高橋株の MR ワクチン+おたふくかぜワクチン (星野株) の同時接種) との免疫原性及び安全性を確認した。その結果、治験薬接種後 43 日目の麻疹ウイルス及び風しんウイルスに対する抗体保有率は、表 13 のとおり、それぞれ本剤群で 99.8%及び 99.5%、対照群で 100%及び 99.5%であり、本剤においてムンプスウイルス株の混合化による麻疹ウイルス (AIK-C 株) 及び風しんウイルス (高橋株) の免疫干渉は生じていないことが確認できた。一方、ムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率は、本剤群で 80.6%、対照群で 88.1%であり、本剤群の方が低かった。その原因は、AIK-C 株及び高橋株を混合した影響又は RIT4385 株自体の免疫原性のいずれであるか、この試験からは明確にはできなかった。しかしながら、J301 試験での本剤群のムンプスウイルス (Genotype D) に対する治験薬接種後 43 日目の抗体保有率 (80.6%) は、MMR-157 試験での各接種群の治験薬接種後 43 日目の抗体保有率 (表 44) と同程度の抗体保有率であることから、J301 試験の本剤群 (RIT4385 株) と対照群 (星野株) におけるムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率の差は、麻疹ウイルス (AIK-C 株) 及び風しんウイルス (高橋株) との混合によるウイルス干渉又は免疫干渉の影響ではなく、RIT4385 株自体の免疫原性の結果であると考えられる。

表 44 治験薬接種後 43 日目の抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体 (unenanced PRNT) の抗体保有率 (MMR-157 試験)

接種群	保有例数/ 測定例数	抗体保有率 ^{a)} [両側 95%CI] %
MMR-RIT-1	74/98	75.5 [65.8, 83.6]
MMR-RIT-2	80/93	86.0 [77.3, 92.3]
MMR-RIT-3	79/96	82.3 [73.2, 89.3]
M-M-RII	85/107	79.4 [70.5, 86.6]

a) カットオフ値 4 ED₅₀以上

J301 試験において、主要評価項目のうち治験薬接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率について本剤の対照薬に対する非劣性基準は満たさなかったものの、本剤群の接種後 43 日目のムンプスウイルス (Genotype D) に対する抗体保有率は 80.6%でありムンプスウイルスについても一定の有効性が示され、対照群と比較して明らかな違いは認められず、忍容性が示された (7.R.2 項及び 7.R.3 項)。また、J303 試験の結果、本剤の 2 期接種としての有効性及び安全性も確認された。

J302 試験では、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルスについて異なるウイルス量を混合した高力価製剤及び低力価製剤の 2 製剤での免疫原性及び安全性を確認した。その結果、治験薬接種後 43 日目の麻疹ウイルス、ムンプスウイルス及び風しんウイルスに対する抗体保有率は、それぞれ

高力価製剤群で 100%、94.2%及び 100%、低力価製剤群で 97.9%、95.7%及び 100%であり、ウイルス力価の違いによる抗体保有率に対する影響はほとんど認められなかった(表 45)。安全性について、高力価製剤群では低力価製剤群より高い有害事象発現割合を示したものの、いずれの接種群でも治験薬接種後の安全性に大きな懸念は認められず、忍容性が示された。したがって、J302 試験の結果からも、本剤におけるウイルス株の混合化によるウイルス干渉が本剤の有効性及び安全性に与える影響は大きくないと考える。

表 45 治験薬接種後 43 日目の麻疹ウイルス、ムンプスウイルス (Genotype D) 及び風しんウイルスに対する抗体保有率 (J302 試験、FAS)

	高力価製剤群 (52 例)	低力価製剤群 (48 例)
ウイルス量 (FFU)		
弱毒生麻疹ウイルス (AIK-C 株)	10 ^{5.6}	10 ^{4.1}
弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	10 ^{5.6}	10 ^{3.9}
弱毒生風しんウイルス (高橋株)	10 ^{4.1}	10 ^{3.2}
接種後 43 日目の抗体保有率 [95%CI] (%)		
抗麻疹ウイルス抗体	100 [93.2, 100]	97.9 [88.9, 99.9]
抗ムンプスウイルス (Genotype D) 抗体	94.2 [84.1, 98.8]	95.7 [85.5, 99.5]
抗風しんウイルス抗体	100 [93.2, 100]	100 [92.6, 100]

以上より、本剤の用法・用量は、P12-01 試験、J301 試験及び J303 試験で用いられた接種量、接種回数及び接種経路に基づき設定した。接種回数について、本邦で既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンともに用法・用量における接種回数は 1 回と設定されていること、また臨床試験においても 1 回接種後に十分な免疫応答が得られたことから、本剤の用法・用量における接種回数も 1 回とした。

機構は、有効性 (7.R.2 項) 及び安全性 (7.R.3 項) の検討結果並びに以上の申請者の説明から、本剤の用法・用量を、申請時の用法・用量を記載整備の上、「本剤を添付の溶剤 (日本薬局方注射用水) 0.7 mL で溶解し、その 0.5 mL を 1 回皮下に注射する」と設定することは可能と判断した。

7.R.5.2 接種対象者について

本剤の接種対象者について、申請者は、以下のように説明している。

既承認の MR ワクチンは、定期接種ワクチンとして、生後 12 カ月から生後 24 カ月に至るまでの間にある者 (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者 (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²⁶⁾ (第 5 期) を対象として接種が行われている。また、任意接種として、性、年齢に関係なく接種できるとされている。一方、おたふくかぜワクチンは定期接種ワクチンではなく、既承認のおたふくかぜワクチンの添付文書の接種対象者の項には、「生後 12 月以上のおたふくかぜ既往歴のない者であれば性、年齢に関係なく使用できる。接種年齢は、学会等の最新の情報を考慮して総合的に判断すること。」と記載されている。

本剤について、J301 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、J303 試験の対象は MR ワクチンの定期接種第 2 期の対象者とした。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。J301 試験では本剤と対照薬との間でムンプスウイルスの免疫原性については事前に規定した非劣性基準を満たさなかったものの、7.R.2 項で述べたとおり、本剤の主な接種対象となる集団にお

²⁶⁾ 2019 年から「風しんの追加的対策」として行われ、2025 年 3 月 31 日までとされている。

いて対照薬と同様に有効性は期待でき、安全性プロファイルについて大きな差は認められなかった。このため、本剤は、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと同様の接種対象者に接種されることを想定しており、本剤の臨床試験の対象とされなかった集団においても、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと同様に、本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。

なお、国内既承認の麻しんワクチン、風しんワクチン又はおたふくかぜワクチンの成人に対する使用状況については、明確な報告は確認できなかった。一方、一般社団法人日本環境感染症学会の「医療従事者のためのワクチンガイドライン（第4版）」及び「院内感染対策としてのワクチンガイドライン」では、医療機関での院内感染対策の一環として行う医療従事者への予防接種ワクチンに位置付けられていることから、既承認の麻しんワクチン、風しんワクチン及びおたふくかぜワクチンは一定数成人に接種されていると考えられる。したがって、成人に対して本剤が接種される可能性は十分にあると考えるものの、本剤の成人を対象とした臨床試験は実施していないため、成人における有効性及び安全性のデータはない。しかしながら、おたふくかぜワクチンとして RIT4385 株を含む Priorix は、1 回以上 MMR ワクチンを接種した 7 歳以上（成人を含む）の被験者を対象に 2 回目の MMR ワクチン接種時の免疫原性及び安全性を M-M-RII と比較した臨床試験が実施され、組み入れられた被験者の平均年齢は 25.7 歳であり、RIT4385 株を含む MMR ワクチンの 18 歳以上の成人に対する免疫原性と安全性が確認された (Hum Vaccine Immunother 2018; 14: 2624-31)。また、既承認の MR ワクチンと同じ麻しんウイルス株及び風しんウイルス株並びにおたふくかぜワクチンとして RIT4385 株を含む本剤は、前述のとおり本剤の臨床試験の対象とされなかった集団においても同様に有効性は期待でき安全性は認容可能と考えることから、成人に対しても有効性は期待でき安全性は認容可能と考える。

以上より、本剤の接種対象者については、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンの添付文書を参考に、また、現時点ではおたふくかぜワクチンが定期接種の対象ワクチンではないことを踏まえ、日本小児科学会や国立感染症研究所等が推奨する最新の予防接種スケジュールを参考に本剤を接種することが適当と考え、「生後 12 月以上の者であれば性、年齢に関係なく接種できる。接種年齢は、学会等の最新の情報を考慮して総合的に判断すること。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

既承認の MR ワクチンは、定期接種に加えて定期接種の対象者以外の任意接種（成人を含む）においても使用されている。また、既承認のおたふくかぜワクチンは任意接種であり、年齢制限なく使用されている。なお、これまでに、既承認の MR ワクチン又はおたふくかぜワクチンを定期接種の対象者以外の集団又は年齢制限なく接種した場合の有効性及び安全性に特に大きな懸念は報告されていない。

本剤も、本剤の臨床試験の対象となった集団に限らず、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンと同様の接種対象者に接種されることが想定される。本剤の有効性に関する検討 (7.R.2 項) 及び安全性に関する検討 (7.R.3 項) より、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチン、並びに RIT4385 株を含む MMR ワクチンと同様に本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能であることが確認されたことを踏まえると、本剤の臨床試験の対象とされなかった集団においても同様に本剤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、既承認の MR ワクチン及びおたふくかぜワクチンの添付文書を参考に、申請者の設定のとおり添付文書において接種対象者を設定することは可能と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、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。

本剤の製造販売後の安全性検討事項として、本剤と同一のウイルス株を用いた本邦既承認のMRワクチンにおいて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、脳炎・脳症及び痙攣（熱性痙攣を含む）、並びに本剤と異なる弱毒生ムンプスウイルス株を有効成分とする本邦既承認のおたふくかぜワクチンにおいて重大な副反応として認められている無菌性髄膜炎、精巣炎、難聴及び急性腭炎を設定する。臨床試験成績や研究報告等の情報を踏まえ、安全性検討事項としたいずれの事象も発現頻度が極めて低いと考えられることから、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これらの事象を情報収集することは困難である。一方で、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会等により、過去に本邦でMMRワクチン接種により無菌性髄膜炎の副反応が社会問題となったことを背景として、本邦既承認のおたふくかぜワクチンの無菌性髄膜炎の発現状況の調査報告（全国調査報告）が行われている²⁷⁾。このようなMMRワクチンに関する社会背景を踏まえると、本剤でも同様に無菌性髄膜炎の発現状況を調査し、得られた結果を適切に情報提供する必要があると考える。したがって、無菌性髄膜炎については、本剤接種後の発現状況を把握するための一般使用成績調査を計画しており、全国調査報告²⁷⁾で得られている本邦既承認のおたふくかぜワクチンでの無菌性髄膜炎の発現状況との比較を行う予定である。無菌性髄膜炎以外の安全性検討事項については、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する。

以上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。

また、本剤初回接種から2期接種後までの4年間の長期にわたり経時的に抗ムンプスウイルス、麻しんウイルス及び風しんウイルス抗体を測定し、本剤の免疫原性やその持続性を検討するための製造販売後臨床試験を計画している。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、臨床試験成績より、許容可能であると判断した（7.R.3項）。また、安全性検討事項について、製造販売後に継続的に安全性監視を行うとの申請者の方針は適切と考える。無菌性髄膜炎については、発現頻度は低いと考えられるものの、全国調査報告²⁷⁾の結果から、既承認のおたふくかぜワクチンでの発現状況に関する情報が得られており、本剤の一般使用成績調査の結果と比較することで、本剤の無菌性髄膜炎の発症リスクを考察することは、無菌性髄膜炎に関する情報提供の観点から重要である。その他の本剤の安全性検討事項は、いずれの事象も発現頻度が低いと考えられることから、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対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を行うことは可能と考える。

本剤の有効性について、臨床試験においておたふくかぜへの有効性に関して免疫原性の非劣性基準を満たさなかったことから、製造販売後臨床試験を実施し、本剤の免疫原性やその持続性を検討し、本剤の臨床的有効性を考察することは有用である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

²⁷⁾ おたふくかぜワクチン接種後の副反応に関する全国調査報告（日本小児科学会雑誌 2024; 128; 92-104）

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、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。

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、本品目の麻しん、おたふくかぜ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考える。また、原体弱毒生ムンプスウイルス RIT4385 株及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。本品目は既承認の MR ワクチンである「はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」」の弱毒生麻しんウイルス（AIK-C 株）及び弱毒生風しんウイルス（高橋株）と、海外既承認の MMR ワクチンである Priorix に含まれる RIT4385 株を弱毒生ムンプスウイルスとして混合した MMR ワクチンであり、過去に本邦で販売されたムンプスウイルス（占部株）含有 MMR ワクチンより高い安全性が期待できるワクチンとして、麻しん、おたふくかぜ及び風しんの予防の新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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 8 年 2 月 17 日

申請品目

[販 売 名] ミムリット皮下注用
[一 般 名] 乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
[申 請 者] 第一三共株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 3 月 25 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 用法・用量について」及び「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 有効性及びに臨床的位置付け及び効能・効果について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」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。

- 現在おたふくかぜワクチンは任意接種にとどまっているため接種率が低い。しかしながら、おたふくかぜは、無菌性髄膜炎、精巣炎及び難聴等の合併症を引き起こし、その疾病負担は決して小さくない。おたふくかぜワクチンの接種率の向上のために、本剤の早急な定期接種化を期待する。
- 本剤のおたふくかぜに対する有効性は期待できるものの、本剤の検証的試験 (J301 試験) において、ムンプスウイルスに対する本剤の免疫原性について、対照薬に対する非劣性基準を満たさなかったことを踏まえると、添付文書等において、本剤のおたふくかぜに対する有効性に関する適切な情報提供が必要である。

機構は、本剤が承認された後のおたふくかぜワクチンの接種率²⁸⁾向上を期待する意見を認識するとともに、専門協議での議論を踏まえ、本剤のおたふくかぜに対する有効性 (免疫原性) について、J301

²⁸⁾ 国立健康危機管理研究機構による 2024 年度感染症流行予測調査によると、2024 年のおたふくかぜワクチン接種率は 1~4 歳で 35~55%程度 (母集団に接種歴不明者を含む場合) であった。

(<https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/nesvpd/graph/2024/mumps/immunization/mu2024vaccine.pdf> (最終確認日: 令和 8 年 2 月 17 日))。

試験で非劣性基準を満たさなかったこと、非劣性基準を満たさなかったものの有効性が期待できる根拠等を医療現場に適切に情報提供するよう申請者に求め、申請者は了解した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における検討を踏まえ、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 46 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、並びに表 47、表 48 及び表 49 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。また、無菌性髄膜炎については、市販直後調査及び通常の医薬品安全性監視活動において本剤接種開始後の発現状況を注視することに加え、一般使用成績調査において、今後、適切な情報を提供する上で、本調査における無菌性髄膜炎の発現頻度をおたふくかぜワクチン接種後副反応に関する全国調査報告²⁷⁾における発現頻度と比較するように申請者に求め、申請者は了解した。

表 46 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック・アナフィラキシー ・ 免疫性血小板減少症 ・ 急性散在性脳脊髄炎（ADEM） ・ 脳炎・脳症 ・ けいれん（熱性けいれんを含む） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 無菌性髄膜炎 ・ 難聴 ・ 精巣炎 ・ 急性脾炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 本剤接種後の免疫持続性の検討 		

表 47 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
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査（使用実態下における無菌性髄膜炎の発現状況の検討） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造販売後臨床試験（本剤接種後の免疫持続性の検討） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供

表 48 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における無菌性髄膜炎の発現状況の検討
調査方法	中央登録方式
対象者	麻疹、おたふくかぜ及び風しんの予防目的で初めて本剤を接種した生後 12 カ月以降の者
観察期間	本剤接種日より 28 日間
予定症例数	50,000 例（安全性評価対象症例数として）
主な調査項目	被接種者背景（性別、接種時年齢、基礎疾患・合併症等）、無菌性髄膜炎の発現例数・発現割合、無菌性髄膜炎の診断根拠、重症度、転帰、髄液からのムンプスウイルス検出の有無等

表 49 製販後臨床試験計画の骨子（案）

目的	麻疹ウイルス、風しんウイルス及びムンプスウイルスに対する抗体価を、初回接種から 2 期（2 回目）接種後 43 日までの間で測定し、本剤の免疫持続性を確認する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験
対象者	生後 12 カ月から 24 カ月までの健康な小児で、麻疹ワクチン、風しんワクチン及びおたふくかぜワクチンのすべてを接種していない者
観察期間	本剤初回接種から 2 期（2 回目）接種後 43 日まで（4 年間）
予定症例数	300 例
評価項目	主要評価項目： 本剤初回接種から 2 期接種後までの麻疹ウイルス、風しんウイルス及びムンプスウイルス抗体価の推移の確認 副次評価項目： 本剤接種後の麻疹、風しん及びおたふくかぜの罹患状況の確認

1.3 品質について

審査報告(1)で評価中とされていた商用製法である製法Dにおける製剤のプロセス・バリデーションの評価結果及び製法Dで製造された製剤の■カ月までの長期保存試験成績が提出された²⁹⁾。

1.3.1 製剤のプロセス・バリデーション結果及び製剤の製造工程の開発における品質の同等性/同質性について

申請者は、以下のとおり説明している。

プロセス・バリデーションを実施した製剤3ロットについて、ムンプスウイルス力価及び風しんウイルス力価は、いずれも製法Aで製造された製剤との同等性/同質性基準に適合した。麻しんウイルス力価については、工程管理試験及び規格試験の判定基準それぞれに適合した結果が得られたものの、うち1ロットで製法Aで製造された製剤との同等性/同質性基準を下回った。当該結果についてFMEAを用いたリスクアセスメントを改めて行い、麻しんウイルス力価の同等性/同質性評価に用いた検体の保管条件が原因であることが特定された。なお、リスク低減策として当該検体を取り扱う際の■を設定した。また、製法Dで製造された製剤の麻しんウイルス力価の安定性挙動は、限られた結果ではあるものの、当該製剤の長期保存試験成績から製法Aで製造された製剤と同様であった。したがって、製法Dで製造された製剤の品質は製法Aで製造された製剤で確認された18カ月の保存期間中(審査報告(1)2.2.5項表3)において、製法Aで製造された製剤と同等/同質と評価可能と判断した。

以上を踏まえ、当該バリデーション結果から、製法Dにより意図した品質特性の製剤を恒常的に製造できることが確認された。

機構は、製法Dで製造された製剤の長期保存試験成績を確認し、申請者の説明を踏まえ、製法A及び製法Dで製造された製剤の品質は同等/同質であり、製剤の品質は適切に管理されていると判断する。ただし、製法Aから製法Dに至るまでに、長期保存条件下で■の認められる■及び■(審査報告(1)2.2.5項)に直接影響する変更が複数回導入されていること(審査報告(1)2.2.3項)を踏まえると、製法Dで製造された製剤の保存期間の安定性について、製法Dと異なる製造方法で製造された製剤の長期保存試験成績を利用して評価することは適切でないと考える。本検討を踏まえ、製剤の有効期間については1.3.2項で述べる。

1.3.2 製剤の有効期間の設定について

機構は、1.3.1項での検討を踏まえると、製剤の有効期間は、製法Dで製造された製剤の長期保存試験成績の実測値に基づいて設定することが適切と考える。

申請者は、機構の見解を踏まえ、以下のとおり説明している。

本剤の承認時点における製剤の有効期間として、製法Dで製造された製剤の長期保存試験成績における■及び■の1ロットあたりの測定回数²⁹⁾も踏まえ、一次容器としてブチルゴム栓及びガラス製バイアルを用い、遮光下、 $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存するとき、5カ月と設定する。

²⁹⁾ 製法Dで製造された製剤の長期保存試験の試験項目とされた■及び■は、測定値のばらつきを考慮して5カ月までは各測定時点で1ロットにつき複数回の測定が実施された■カ月の測定時点でも複数回の測定が計画されているものの、提出時点において測定が1回のみ実施されている。

なお、本剤の承認後も製法 D で製造された製剤の長期保存試験は継続中であり、今後得られる試験成績に基づき、有効期間を再設定する。

機構は、申請者の説明を了解した。

2. 審査報告 (1) の修正事項

本剤の申請時の有効成分量（各ウイルス量）は、既承認のはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」の弱毒生麻しんウイルス（AIK-C 株）及び弱毒生風しんウイルス（高橋株）の有効成分の表示量に基づいて記載されていたため、本剤の有効成分の規格値に基づいて、審査報告 (2) 作成時に、審査報告 (1) を以下のとおり修正した。なお、実際に本剤に含まれる各ウイルス量に変更はなく、本修正後も審査報告 (1) の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後																
40	34～ 35	本剤 0.5 mL に含まれる各ウイルス量は表 43 のとおりである。P12-01 試験での麻しんウイルス及び風しんウイルスのウイルス量は、国内で販売されているはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」のウイルス量（麻しんウイルス 5,000 FFU 以上及び風しんウイルス 1,000 FFU 以上）を基に同じ用量を設定した。	本剤 0.5 mL に含まれる各ウイルス量は表 43 のとおりである。P12-01 試験での麻しんウイルス及び風しんウイルスのウイルス量は、国内で販売されているはしか風しん混合生ワクチン「第一三共」のウイルス量（表示量として麻しんウイルス 5,000 FFU 以上及び風しんウイルス 1,000 FFU 以上）と同程度の用量を設定した。																
41	表 43	<p>表 43 本剤の 1 回接種量 (0.5 mL) 中のウイルス量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ウイルス名</th> <th>ウイルス量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)</td> <td>5,000 FFU 以上</td> </tr> <tr> <td>弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)</td> <td>5,000 FFU 以上</td> </tr> <tr> <td>弱毒生風しんウイルス (高橋株)</td> <td>1,000 FFU 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>FFU：フォーカス形成単位</p>	ウイルス名	ウイルス量	弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)	5,000 FFU 以上	弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	5,000 FFU 以上	弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,000 FFU 以上	<p>表 43 本剤の 1 回接種量 (0.5 mL) 中のウイルス量</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>ウイルス名</th> <th>ウイルス量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)</td> <td>6,600 FFU 以上</td> </tr> <tr> <td>弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)</td> <td>5,000 FFU 以上</td> </tr> <tr> <td>弱毒生風しんウイルス (高橋株)</td> <td>1,200 FFU 以上</td> </tr> </tbody> </table> <p>FFU：フォーカス形成単位</p>	ウイルス名	ウイルス量	弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)	6,600 FFU 以上	弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	5,000 FFU 以上	弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,200 FFU 以上
ウイルス名	ウイルス量																		
弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)	5,000 FFU 以上																		
弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	5,000 FFU 以上																		
弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,000 FFU 以上																		
ウイルス名	ウイルス量																		
弱毒生麻しんウイルス (AIK-C 株)	6,600 FFU 以上																		
弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株)	5,000 FFU 以上																		
弱毒生風しんウイルス (高橋株)	1,200 FFU 以上																		

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。また、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 年と判断する。

[効能・効果]

麻しん、おたふくかぜ及び風しんの予防

[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、その 0.5 mL を 1 回皮下に注射する。

[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

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
CCID	Cell Culture Infective Dose	細胞培養感染量
CI	Confidence Interval	信頼区間
CPE	Cytopathic Effect	細胞変性効果
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
ED ₅₀	50% virus neutralization endpoint dilution	50%ウイルス中和値
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FBS	Fatal Bovine Serum	ウシ胎児血清
FFU	Forcus Forming Unit	フォーカス形成単位
FMEA	Failure Mode Effects Analysis	欠陥モード影響解析
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMT	Geometric Mean Titers	幾何平均抗体価
GSK 社	GlaxoSmithKline Biologicals SA	グラクソ・スミスクライン社
HI	Hemagglutination Inhibition	赤血球凝集抑制
MF	Master File	原薬等登録原簿
MMR	Measles, Mumps, Rubella	麻しんおたふくかぜ風しん
M-M-RII	—	弱毒生ムンプスウイルス (Jeryl-Lynn 株) を含む海外既承認の麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
MR	Measles, Rubella	麻しん風しん
MS	Master Seed	マスターシード
NT	Nutralization Test	中和試験
PPS	Per Protocol analysis Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
Priorix	—	弱毒生ムンプスウイルス (RIT4385 株) を含む海外既承認の麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
PRNT	Plaque Reduction Neutralization Test	プラーク減少中和試験
RH	Relative Humidity	相対湿度
SPF	Specific Pathogen Free	特定病原体フリー
WHO	World Health Organaization	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	—	ミムリット皮下注用