

再審査報告書

平成 27 年 4 月 3 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミールビック
有効成分名	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
承認の 効能・効果	麻しん及び風しんの予防
承認の 用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL で溶解し、通常、その 0.5mL を 1 回皮下に注射する。
承認年月日	平成 17 年 7 月 25 日
再審査期間*1	8年
備 考	*1「新有効成分含有医薬品の再審査期間について」（平成 19 年 4 月 1 日付薬食発第 0401001 号）に基づき再審査期間は 6 年から 8 年に延長された。

1. 製造販売後調査全般について

ミールビック（以下、本剤）について、以下の使用成績調査及び製造販売後臨床試験が実施された。

使用成績調査			
目 的	本剤の 1 回目 ^{a)} 及び 2 回目 ^{b)} 接種の使用実態下における以下の要因を把握する。 ・ 本剤の使用実態下における副反応の発生状況の把握 ・ 本剤接種後の未知の副反応の把握 ・ 本剤接種後の安全性に影響を与えると考えられる要因の把握		
調査方式	連続調査方式	観 察 期 間	30 日間
<1 回目接種>			
施設 数	205 施設	収 集 例 数	3,115 例
目 標 例 数	3,000 例		
調 査 期 間	平成 17 年 11 月～平成 20 年 10 月		
<2 回目接種>			
施設 数	234 施設	収 集 例 数	3,103 例
目 標 例 数	3,000 例		
調 査 期 間	平成 17 年 11 月～平成 24 年 7 月		
製造販売後臨床試験			
目 的	本剤 1 回目接種について、以下の項目について検討する。 1) 有効性 ・ 麻しんウイルスに対する中和法及び HI 法による抗体価及び抗体陽転率 ・ 風しんウイルスに対する HI 法による抗体価及び抗体陽転率 2) 安全性 ・ 有害事象の発現割合及び重症度		
試験デザイン	多施設オープンラベル試験	観 察 期 間	6～8 週間
試 験 期 間	平成 18 年 6 月～平成 19 年 2 月		
対 象	生後 12 か月以上 24 か月未満の健康小児		
施設 数	9 施設	収 集 例 数	218 例
目 標 例 数	220 例		

a) 過去に麻しんワクチン、風しんワクチン又は麻しん風しん混合ワクチンの接種歴がない者。

b) 過去に麻しんワクチン、風しんワクチン若しくは麻しん風しん混合ワクチンの接種歴がある者、又は麻しん若しくは風しんの罹患歴のある者。

2. 使用成績調査の概要

2-1 安全性

①1回目接種例

収集された3,115例から計57例（契約未締結（2回目接種例として契約し、実際は1回目接種のみ行った者）34例、有害事象の有無が不明（観察表未回収又は有害事象欄未記載）10例、接種回数が不明5例、連続証明書未回収（登録の連続性が確認できない）5例、他社製品を接種2例、重複して登録1例）を除外した3,058例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は34.6%（1,059/3,058例）であった。当該副反応発現割合は、承認時までの試験の副反応発現割合41.5%（85/205例）と比較して高くなる傾向は認められなかった。発現した器官別大分類別における主な副反応（5%以上）の発現割合は、一般・全身障害及び投与部位の状態26.3%（805/3,058例）、呼吸器・胸郭及び縦隔障害12.5%（382/3,058例）、皮膚及び皮下組織障害6.7%（205/3,058例）、並びに胃腸障害5.0%（152/3,058例）であった。発現した主な副反応は、発熱531件、注射部位紅斑305件、鼻漏301件、咳嗽228件及び発疹188件であり、承認時までの試験から得た副反応のプロファイルと同様であった。重篤な副反応は5例5件（発熱2件、咳嗽、痙攣、ネフローゼ症候群各1件）であり、転帰はいずれも回復又は軽快であった。死亡例はなかった。なお、安全性解析対象除外例57例から有害事象の有無が不明な10例を除いた47例のうち、13例において25件の副反応が認められた。このうち喘息の1件は重篤な副反応であったが、転帰は軽快であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、既往歴の有無、アレルギー等体質の有無、合併症の有無、痙攣の経験の有無及び添付文書の「接種要注意者」への該当の有無について、副反応発現割合との関連が検討された。その結果、「年齢」において有意差が認められた（フィッシャーの直接確率法、 $p<0.001$ ）。これについて、申請者は以下の旨を説明した。

副反応発現割合は1歳未満16.7%（1/6例）、1歳35.4%（1,051/2,969例）、2歳以上8.4%（7/83例）であり、2歳以上で有意に低かった。しかしながら、2歳以上の92.8%（77/83例）が5歳以上であり、一般に年齢が高くなるにつれて偶発的に発現する事象（紛れ込み症例）が減少すると考えられることから、新たな対応は不要と考える。

②2回目接種例

収集された3,103例から計23例（有害事象の有無が不明19例、連続証明書未回収（登録の連続性が確認できない）2例、契約未締結（1回目接種例として契約し、実際は2回目接種のみ行った者）1例、重複して登録1例）を除外した3,080例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は25.6%（787/3,080例）であった。当該副反応発現割合は、本調査及び承認時までの1回目接種における副反応発現割合（34.6%及び41.5%）と比較して高くなる傾向は認められなかった。なお、承認時には2回目接種の試験を行っておらず、副反応情報は得られていない。発現した器官別大分類別における主な副反応（5%以上）の発現割合は、一般・全身障害及び投与部位の状態20.0%（615/3,080例）、並びに呼吸器・胸郭及び縦隔障害6.3%（193/3,080例）であった。発現した主な副反応は、注射部位紅斑468件、注射部位腫脹317件、鼻漏129件、発熱123件及び咳嗽111件であり、承認時までの試験から得た1回目接種における副反応のプロファイルと同様であっ

た。重篤な副反応又は死亡例はなかった。なお、安全性解析対象除外例 23 例から有害事象の有無が不明な 19 例を除いた 4 例中、1 例において 1 件の副反応（気分変化）が認められたが、非重篤であり、転帰は回復であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、1回目接種例と同様の因子について副反応発現割合との関連が検討された。その結果、「アレルギー等体質の有無」及び「合併症の有無」において有意差が認められた（フィッシャーの直接確率法、それぞれ $p<0.001$ 及び $p<0.05$ ）。これら有意差が認められた項目について、申請者は以下の旨を説明した。

アレルギー等体質の有無については、アレルギー等体質を有する者の副反応発現割合33.1%（187/565例）が、アレルギー等体質を有しない者における副反応発現割合23.8%（593/2,487例）に比べて高かった。アレルギー等体質を有する者で多く認められた副反応は、注射部位発赤、鼻汁、咳嗽及び発熱であったことから、いずれも本剤接種によるアレルギー反応の可能性が考えられた。鼻汁及び咳嗽については元々有するアレルギー症状が接種後に偶発的に発現した可能性も考えられた。合併症の有無については、合併症を有する者の副反応発現割合32.5%（82/252例）が、合併症を有しない者の副反応発現割合25.0%（703/2,816例）に比べて高かった。合併症を有する者のうち、66.3%（167/252例）がアレルギー等体質を有する者であったことから、アレルギー等体質を有する者の結果が影響していることが推察された。1回目接種例での検討においてアレルギー等体質の有無又は合併症の有無による副反応発現割合の有意な差が認められなかったのは、1回目接種例の副反応発現割合が2回目接種例と比較して高く、アレルギー等体質又は合併症の有無による影響が相対的に小さくなったためと考えられる。なお、アレルギー等体質を有する者への投与に関しては、添付文書の「接種不相当者」及び「接種要注意者」にて、アナフィラキシー及びアレルギーの既往のある者に対して注意喚起していることに加え、「重大な副反応」の項に「ショック、アナフィラキシー」を記載していることから、新たな対応は不要と考える。

また、安全性に影響を及ぼす背景因子として、1回目接種時に使用したワクチンの種類に基づく副反応発現状況について、申請者は以下の旨を説明した。

副反応発現割合は、1回目接種時のワクチンが麻しんワクチンのみの場合 18.8%（13/69例）、風しんワクチンのみの場合 16.7%（3/18例）、麻しんワクチンと風しんワクチンの両方を接種した場合（同時接種か否かは不明）26.0%（462/1,778例）であった。また、1回目接種時のワクチンが本剤の場合 28.4%（211/744例）、他社の麻しん風しん混合ワクチンの場合 22.4%（85/379例）であった。これらの結果から、1回目接種時のワクチンの種類に基づく副反応発現割合に大きな差はないと考える。また、発現した副反応の種類にも差異は認められなかった。加えて、いずれのワクチンを使用した場合も、副反応発現割合は1回目接種例の副反応発現割合（34.6%）より低かった。以上から、1回目接種時のワクチンの種類について、新たな対応は不要と考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、以上の申請者の説明を了承した。なお、本剤の安全性に係る新たな対応の必要性については、「4. 副反応及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

実施された使用成績調査の目的は、使用実態下での安全性の検討であり、有効性に関する検討

は実施されなかった。なお、本剤接種前後の麻しんウイルスに対する抗体価、風しんウイルスに対する抗体価等の有効性の評価は、本調査と並行して実施された製造販売後臨床試験において行われた。（「3. 製造販売後臨床試験の概要」の項参照）

2-3 特別な背景を有する者

特別な背景を有する者として、使用成績調査で収集された接種例の中から、腎機能障害を有する者 6 例及び肝機能障害を有する者 1 例が抽出され、安全性について検討が行われた。いずれの接種例にも副反応は認められなかった。なお、本調査において高齢者、妊産婦・授乳婦の接種例は収集されなかった。また、本剤の主な接種対象は小児であることから、本項における小児に関する検討は行われなかった。

機構は、以上の申請者の説明から、検討された特別な背景を有する者の安全性について、新たな対応が必要な問題はないと判断した。

3. 製造販売後臨床試験の概要

麻しんウイルスに対する赤血球凝集抑制（以下、HI）法による抗体陽転率（以下、HI 抗体陽転率）について、本剤の第 III 相試験における結果は 89.8%であり、既承認の乾燥弱毒生麻しんワクチン（販売名：「ビケン CAM」）及び乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン（販売名：乾燥弱毒生麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン「ビケン」、以下、「ビケン」、平成 26 年 3 月に承認整理）のそれぞれの臨床試験における結果（99.4%及び 95.7%）と比較して低かった。当該結果を踏まえ、本試験は計画された。

登録された 220 例から本剤の接種を受けていない 2 例を除いた 218 例が安全性解析対象とされた。このうち、接種後に試験中止となり、接種後の抗体測定ができなかった 2 例（除外基準への抵触 1 例、被験者の自主的な中止 1 例）を除いた 216 例が Full Analysis Set（FAS）とされ、有効性解析対象とされた。

安全性について、本剤の有害事象（接種後 30 日以内）は 91.7%（200/218 例）に認められ、主なもの（5%以上）は発熱 41.7%（91/218 例）、上気道の炎症 28.0%（61/218 例）、鼻咽頭炎 22.5%（49/218 例）、鼻漏 18.3%（40/218 例）、下痢 15.1%（33/218 例）、発疹 12.8%（28/218 例）、注射部位紅斑 10.1%（22/218 例）、咳嗽 7.8%（17/218 例）、紅色汗疹 6.9%（15/218 例）、胃腸炎 6.4%（14/218 例）、膿痂疹 6.0%（13/218 例）、不機嫌 6.0%（13/218 例）及び結膜炎 5.0%（11/218 例）であった。一方、本剤の副反応（接種後 30 日以内）は 52.8%（115/218 例）に認められ、主なもの（5%以上）は発熱 32.6%（71/218 例）、鼻漏 11.5%（25/218 例）、注射部位紅斑 9.2%（20/218 例）、発疹 8.7%（19/218 例）、下痢 6.0%（13/218 例）及び咳嗽 5.0%（11/218 例）であった。

観察期間（本剤接種後 6～8 週間）を通して、重篤な有害事象は細菌性肺炎の 1 例であった。転帰は回復であり、接種後 4 週間を経過してからの発症であったことから、本剤との因果関係は否定された。また、死亡例はなかった。

有効性について、麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する抗体陽転率（接種前に陰性であった者のうち、接種後に陽性になった者の割合）が評価された。抗体価の測定には、麻しんウイ

ルスについては中和法及び HI 法、風しんウイルスについては HI 法が用いられ、本剤の接種前及び接種 6～8 週間後に抗体価が測定された。本剤の承認時に実施された第 III 相試験と同様に、麻しんウイルスに対する中和法による抗体価が 4 倍以上、麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する HI 法による抗体価が 8 倍以上の者が陽性とされた。結果は下表のとおりであった。

表 麻しん及び風しんウイルスに対する抗体陽転率 (FAS)

	抗体価測定法	接種前抗体価陰性者数	陽転者数	抗体陽転率 (%) [95%信頼区間]
麻しん	中和法	215	213	99.1 [96.7～ 99.9]
	HI 法	216	211	97.7 [94.7～ 99.2]
風しん	HI 法	215	214	99.5 [97.4～100.0]

申請者は、本試験の結果について、以下の旨を説明した。

本剤接種後の麻しんウイルスに対する HI 抗体陽転率は、「ビケン CAM」の臨床試験における HI 抗体陽転率 (99.4%) 及び「ビケン」の臨床試験における HI 抗体陽転率 (95.7%) と同程度であった。また、安全性について、有害事象及び副反応の発現割合は本剤の第 III 相試験と大きく異ならなかった。

機構は、本試験で得られた情報から、新たな対応が必要な問題はないと判断した。

4. 副反応及び感染症

再審査期間中に機構に報告された副反応は、使用成績調査から 112 例 123 件、製造販売後臨床試験から 6 例 6 件、自発報告から 120 例 165 件、文献情報から 11 例 14 件及びその他 (予防接種後副反応報告書又は医薬品安全性情報報告書の情報を厚生労働省又は機構を介して入手し、報告した症例) から 11 例 15 件の計 260 例 323 件であり、感染症報告はなかった。

重篤な副反応は 104 例 146 件であり、転帰は、回復 72 件、軽快 52 件、未回復 2 件、後遺症 8 件、死亡 2 件及び不明 10 件であった。2 件以上認められた重篤な副反応は、免疫性血小板減少性紫斑病 14 件、発熱 9 件、麻疹 8 件、急性散在性脳脊髄炎、痙攣、熱性痙攣及び発疹各 7 件、脳症及びショック各 5 件、血小板減少性紫斑病、アナフィラキシーショック及び脳炎各 4 件、アナフィラキシー反応、川崎病及び嘔吐各 3 件、並びに気管支炎、リンパ節症、好中球減少症、頭痛、蕁麻疹、注射部位紅斑及び血小板数減少各 2 件であった。

「接種上の注意」から予測できない副反応は 189 例 220 件であった。「接種上の注意」から予測できない副反応のうち、主な事象は、くしゃみ 30 件、鼻出血 18 件、泣き 11 件、感覚鈍麻 10 件及び口内炎 9 件であった。また、2 件以上認められた「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応は、川崎病 3 件並びに気管支炎及び好中球減少症各 2 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について、申請者は以下の旨を説明した。

川崎病については、発症機序が明らかではなく、3 件とも好発年齢である 1 歳での発現である。気管支炎及び好中球減少症については感染症による可能性も考えられることから、本剤との関連性は明確ではないと考える。したがって、現時点では新たな対応は不要と考えるが、今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

死亡に至った症例は2例3件（気管支炎・状態悪化、脳症各1例）であり、死亡例について、申請者は以下の旨を説明した。

気管支炎及び状態悪化を呈した1例は重度の障害を有する症例で、本剤接種後に喀痰増加及び高熱を発症し、DIC及び多臓器不全となり接種12日後に死亡した。症例経過から、本剤接種前後に気道感染に罹患した可能性が高いと考える。脳症の1例は、接種3時間後に発熱、翌日に全身性強直間代性痙攣を発症し、DIC、多臓器不全及び呼吸循環不全となり接種2日後に死亡した。脳症は、添付文書の「接種上の注意」に記載済みの症状であるが、致命的な転帰に至る旨の記載はない。しかし、本剤接種3時間後の症状発現は、ワクチン接種が契機となったと考えるには時間的に早すぎると考えられ、本剤との関連性が明確ではないことから、現時点で新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。

また、再審査期間終了後に機構に報告された副反応及び感染症の発現状況、並びに新たな対応の必要性について、申請者は以下の旨を説明した。

再審査期間終了日から平成27年3月6日までに報告された重篤な副反応は13例17件（脳炎、痙攣各2件等）であり、転帰は、回復5件、軽快5件、未回復2件及び不明5件であった。当該期間に報告された「接種上の注意」から予測できない副反応は、24例26件であり、「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応は横断性脊髄炎、小脳性運動失調、第7脳神経麻痺、振戦、脱髄及び肝障害の各1件であった。再審査期間終了後に報告された「接種上の注意」から予測できない重篤な副反応について、本剤との関連性が明確な症例はないことから、現時点では新たな対応は不要と考える。今後も情報収集に努め、必要に応じて対応を検討する。なお、再審査期間終了日から平成27年3月6日までに感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

5. 相互作用

再審査期間中に、本剤との相互作用によると思われる副反応として、外用ステロイド剤との併用時、本剤接種30分後にアナフィラキシーが発現したとの自発報告が1例なされた。申請者は、使用成績調査の44例及び製造販売後臨床試験の8例で外用ステロイド剤との併用が行われ、安全性上の問題は認められなかったことから、現時点で新たな対応は不要と考えると説明した。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の相互作用について新たな対応が必要な問題はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成27年3月時点で国内のみで承認、販売されている。再審査期間中及び再審査申請後の平成27年3月6日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はとられなかった。

7. 研究報告

再審査期間中及び再審査申請後の平成27年3月6日までに、本剤の安全性及び有効性に関する研究報告はなかった。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー1（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第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。

以上