

再審査報告書

平成 28 年 1 月 18 日
医薬品医療機器総合機構

販売名	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」
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	武田薬品工業株式会社
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 10 月 11 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

乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」（以下、本剤）について、以下の特定使用成績調査が実施された。

特定使用成績調査					
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と考えられる要因の把握				
調査方式	中央登録方式	観察期間	28 日間		
<1 回目接種>					
施設数	152 施設	収集例数	3,493 例	目標例数	3,000 例
調査期間	平成 18 年 2 月～平成 21 年 4 月				
<2 回目接種>					
施設数	147 施設	収集例数	3,331 例	目標例数	3,000 例
調査期間	平成 19 年 3 月～平成 23 年 2 月				

- 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、風しんワクチン又は麻しん風しん混合ワクチンの接種歴がある者。

2. 特定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 3,493 例から計 124 例（接種日以外の有害事象欄未記載 60 例、登録期間外の登録 53 例、有害事象の有無が不明（調査票未回収又は有害事象欄未記載）11 例）を除外した 3,369 例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は 35.1%（1,184/3,369 例）であった。当該副反応発現割合は、承認時までの臨床試験の副反応発現割合 33.9%（111/327 例）と同様であった。

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 22.7%（764/3,369 例）、呼吸器、胸郭及び縦隔障害 14.9%（502/3,369 例）、皮膚及び皮下組織障害 10.1%（341/3,369 例）、並びに胃腸障害 6.6%（224/3,369 例）であった。発現した主な副反応は、発熱 638 件、鼻漏 436 件、発疹 318 件、咳嗽 308 件及び下痢 178 件であり、承認

時までの臨床試験から得た副反応の種類と同様であった。重篤な副反応は7例15件（発熱5件、痙攣3件、発疹2件、突発性発疹、川崎病、咳嗽、白血球数増加、CRP増加各1件）であり、転帰は、不明の1例（発熱、発疹、川崎病、咳嗽、白血球数増加及びCRP増加を発現）を除き、いずれも回復又は軽快であった。死亡例はなかった。なお、安全性解析対象から除外された例124例については、有害事象の有無が不明の11例を除いた113例のうち、12例において17件の副反応が認められた。いずれの副反応も非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、過敏性素因の有無、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬の有無、添付文書の「接種要注意者」への該当の有無及びワクチン接種歴（麻しんワクチン、風しんワクチン及び麻しん風しん混合ワクチンを除く）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、性別、過敏性素因の有無、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬の有無及び「接種要注意者」への該当の有無において有意差が認められた（ χ^2 検定、 $p<0.05$ ）。これらについて、申請者は以下の旨を説明した。

性別については、女性（33.3%）より男性（36.9%）で副反応発現割合が高かったが、男性で特徴的な副反応は認められず、重篤な副反応の発現状況は異ならなかった。また、過敏性素因、合併症、既往歴、併用薬及び「接種要注意者」への該当については、背景因子を有しない集団（過敏性素因：34.4%、合併症：34.0%、既往歴：34.0%、併用薬：34.7%、「接種要注意者」への該当：34.8%）より背景因子を有する集団（過敏性素因：44.6%、合併症：48.4%、既往歴：45.1%、併用薬：43.4%、「接種要注意者」への該当：43.8%）で副反応発現割合が高かった。過敏性素因、合併症及び「接種要注意者」への該当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」にて注意喚起している。また、既往歴及び併用薬については、既往疾患や併用薬の種類に特徴的な副反応の発現は認められず、重篤な副反応に関する発現割合は、背景因子の有無で同様であった。以上から、当該背景因子に関して、新たな対応は不要と考える。

②2回目接種例

収集された3,331例から計106例（接種日以外の有害事象欄未記載46例、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38例、有害事象の有無が不明（調査票未回収又は有害事象欄未記載）14例、登録期間外の登録8例）を除外した3,225例が安全性解析対象とされた。副反応発現割合は18.3%（590/3,225例）であり、本調査及び承認時までの臨床試験における1回目接種での副反応発現割合（35.1%及び33.9%）と比較して低かった。なお、承認時の臨床試験では2回目接種の検討を行っておらず、本調査と承認時の臨床試験における2回目接種間での副反応発現割合の比較は検討されていない。

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12.7%（410/3,225例）並びに呼吸器・胸部及び縦隔障害5.6%（181/3,225例）であった。発現した主な副反応は、注射部位紅斑214件、発熱162件、鼻漏127件、咳嗽123件、注射部位腫脹122件であり、承認時までの臨床試験から得た1回目接種における副反応の種類と同様であった。重篤な副反応は1例2件（痙攣、てんかん各1件）であり、転帰は回復であった。死亡例はなかった。なお、安全性解析対象から除外された例106例については、有害事象の有無が

不明の 14 例を除いた 92 例のうち、9 例において 19 件の副反応が認められた。いずれの副反応も非重篤であった。

安全性に影響を及ぼす背景因子として、性別、年齢、過敏性素因の有無、合併症の有無、既往歴の有無、併用薬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、過敏性素因の有無、合併症の有無、既往歴の有無及び併用薬の有無において有意差が認められた (χ^2 検定、 $p<0.05$)。これらについて、申請者は以下の旨を説明した。

過敏性素因、合併症、既往歴及び併用薬については、背景因子を有しない集団（過敏性素因：17.1%、合併症：17.3%、既往歴：17.6%、併用薬：17.7%）より背景因子を有する集団（過敏性素因：27.0%、合併症：30.6%、既往歴：22.1%、併用薬：29.7%）で副反応発現割合が高かった。過敏性素因及び合併症の背景因子を有する者への投与に関しては、添付文書の「接種不適当者」及び「接種要注意者」にて注意喚起している。また、既往歴及び併用薬については、既往疾患や併用薬の種類に特徴的な副反応の発現は認められず、重篤な副反応に関する発現割合は、背景因子の有無で同様であった。以上から、当該背景因子に関して、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 2 回目接種時の副反応発現状況について、申請者は以下の旨を説明した。

2 回目接種時の副反応発現割合は、1 回目接種時のワクチンが麻しんワクチンのみの場合 15.6% (7/45 例)、風しんワクチンのみの場合 6.3% (1/16 例)、単抗原の麻しんワクチン及び風しんワクチンの両方を接種した場合 18.9% (531/2,816 例)、並びに麻しんワクチン風しんワクチン混合ワクチンを接種した場合 14.7% (51/348 例)であった。いずれも有意差は認められず、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、当該 2 回目接種時の副反応発現割合は、いずれのワクチンを 1 回目に使用した場合も、1 回目接種時の副反応発現割合 (35.1%) 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、「3. 副反応及び感染症」の項に記載する。

2-2 有効性

実施された特定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。

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、特定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 7 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・授乳婦及び肝機能障害を有する者の接種例は収集されなかった。また、本調査の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. 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、特定使用成績調査から 171 例 208 件、自発報告から 116 例 160 件、文献情報から 12 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 17 例 22 件の計 316 例 404 件であり、感染症報告はなかった。

重篤な副反応は 91 例 116 件であり、転帰は、回復 57 件、軽快 34 件、未回復 2 件、後遺症 6 件及び不明 17 件であった。2 件以上認められた重篤な副反応は、発熱 12 件、特発性血小板減少性紫斑病 10 件、痙攣 7 件、血小板減少性紫斑病、脳症及び川崎病各 6 件、アナフィラキシー反応及び多形紅斑各 4 件、アナフィラキシーショック、脳炎、小脳性運動失調、熱性痙攣及び発疹各 3 件、並びに無菌性髄膜炎、脊髄炎、麻疹、第 7 脳神経麻痺、下痢、肝機能異常及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各 2 件であった。また、死亡に至った症例はなかった。

「接種上の注意」から予測できない副反応は 267 例 335 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、鼻咽頭炎 34 件、上気道の炎症 24 件、気管支炎 16 件、胃腸炎 12 件及び咽頭炎 12 件であり、本剤との関連が明確な副反応の集積はなかった。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 6 件、多形紅斑 4 件、小脳性運動失調 3 件、無菌性髄膜炎、脊髄炎、麻疹、第 7 脳神経麻痺、肝機能異常及びヘノッホ・シェーンライン紫斑病各 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。

川崎病は、先行感染が認められたこと及び発症時期が早いことから偶発的な発現の可能性が考えられ、いずれの症例も本剤との関連性は明確でないと考えられた。小脳性運動失調は、いずれの症例も小児における当該事象の好発年齢に近い年齢での発現であり、偶発的な発現の可能性が考えられた。無菌性髄膜炎 2 件のうち 1 件はウイルス感染による可能性が考えられ、2 件とも本剤との関連性は明確ではなかった。脊髄炎 2 件のうち 1 件は本剤以外の要因がないと考えられるが、残りの 1 件は本剤接種 3 年後に発現した接種例であり、本剤との関連性は明確でないと考えられた。麻疹 2 件のうち 1 件ではワクチン株が検出されたが、残り 1 件は自然感染の可能性が考えられた。第 7 脳神経麻痺 2 件のうち 1 件は併発する感染症に関連して発症した可能性があり、本剤との関連性は明確ではなく、残りの 1 件は情報が少なく、評価が困難であった。肝機能異常 2 件のうち 1 件は本剤接種後に服用した抗生剤等に関連して発現した可能性が考えられた。また、残り 1 件は情報が少なく、評価が困難であった。ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 2 件のうち 1 件は、詳細な情報が得られず、評価が困難であり、残りの 1 件は発現までの時間的關係から本剤との因果関係は否定できないが、偶発的な発現の可能性が考えられることから、本剤との関連性は明確ではなかった。以上から、本剤との関連が明確な副反応の集積はない事象については、現時点で新たな対応は不要と考えるが、今後の症例集積等に注視する。なお、多形紅斑については、本剤との因果関係の否定できない症例が集積したことを踏まえ、平成 25 年 10 月に添付文書の「接種上の注意」に追記し、注意喚起を行っている。

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 4 月 14 日までに報告された重篤な副反応は 19 例 23 件（免疫性血小板減少性紫斑病、熱性痙攣、痙攣各 3 件、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎、発熱及び肝機能異常各 2 件等）であり、転帰は、回復 13 件、軽快 8 件及び不明 2 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 26 例 31 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 7 例 9 件（発熱、肝機能異常各 2 件、注射部位疼痛、発疹、ジアノッティ・クロスティ症候群、急性好酸球性肺炎、流産各 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 4 月 14 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。

4. 相互作用

再審査期間中及び再審査期間終了後の平成 27 年 4 月 14 日までに、相互作用の疑われる副反応発現例や、相互作用に関する研究報告はなかった。

5. 重大な措置、海外からの情報

本剤は平成 27 年 4 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期間終了後の平成 27 年 4 月 14 日までに、緊急安全性情報の配布、回収等の重大な措置はなかった。

6. 研究報告

再審査期間中の平成17年に、ブタ由来原材料に関する報告1報が報告された（*日公衛誌*, 52 : 922, 2005）。本報告は、急性E型肝炎の発症と豚レバー等の摂取に関する報告であり、本剤に使用されるブタ由来原材料は生物由来原料基準に適合していることから、新たな対応は不要とされた。また、再審査期間終了後の平成27年に、海外の麻しんワクチンの安全性に関する内容の1報が報告された（*Vaccine*, 32 : 5468-5474, 2014）。本報告は、本剤と異なる有効成分の報告であることから、本剤について新たな対応の必要はないと申請者は説明し、機構はこれを了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性の評価に基づき、カテゴリ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