

再審査報告書

令和2年2月12日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」*
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	第一三共株式会社**
承認の 効能・効果	本剤は、麻しん及び風しんの予防に使用する。
承認の 用法・用量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7 mL で溶解し、通常、その0.5 mL を1回皮下に注射する。
承認年月日	平成23年1月14日
再審査期間	8年
承認条件	なし
備考	*「はしか風しん混合生ワクチン「北研」」として平成23年1月14日に承認されたが、平成23年4月1日及び平成31年4月1日の製造販売承認の承継に伴い変更された。 **本剤の製造販売承認は、平成23年4月1日付けで学校法人北里研究所から北里第一三共ワクチン株式会社へ、さらに、平成31年4月1日付けで第一三共株式会社へ承継された。

提出された資料から、本品目について、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（別紙参照）。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」(以下、「本剤」)については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」 使用成績調査	
目的	本剤の未知の副反応を把握するとともに、既知の副反応の発生状況及び安全性に影響を与えると考えられる要因を把握すること。
調査方法	中央登録方式
対象者	第 1 期：予防接種法に基づく、麻しん及び風しんの第 1 期の予防接種として本剤を接種した者（生後 12 月から 24 月に至るまでの間にある者） 第 2 期：予防接種法に基づく、麻しん及び風しんの第 2 期の予防接種として本剤を接種した者（5 歳以上 7 歳未満の者であって、小学校就学前の 1 年間にある者）
実施期間	平成 23 年 7 月 1 日～平成 24 年 12 月 31 日
目標例数	6,000 例 第 1 期：3,000 例 第 2 期：3,000 例
観察期間	本剤接種 28 日後まで
実施施設数	459 施設
収集例数	6,845 例 第 1 期：3,441 例 第 2 期：3,404 例
安全性解析対象例数	6,665 例 第 1 期：3,355 例 第 2 期：3,310 例
備考	

3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 使用成績調査

第 1 期の安全性解析対象における副反応発現割合は 16.2% (543/3,355 例) であり、承認時までの臨床試験の副反応発現割合 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。また、第 2 期の安全性解析対象における副反応発現割合は 11.3% (373/3,310 例) であった。なお、承認時までには第 2 期接種例を対象とした臨床試験を実施しておらず、副反応情報は得られていない。本調査において報告された主な副反応の発現状況は、表 2 のとおりであった。第 1 期で認められた重篤な副反応は熱性痙攣 1 例 1 件及び発熱 1 例 1 件であり、転帰はそれぞれ回復及び軽快であった。また、第 2 期で認められた重篤な副反応は熱性痙攣 1 例 1 件であり、転帰は軽快であった。死亡例はなかった。

表2 使用成績調査における主な副反応発現状況
(第1期又は第2期のいずれかにおいて基本語で0.1%以上)

副反応名	発現件数*1 (発現割合 (%))	
	第1期 (3,355 例)	第2期 (3,310 例)
精神障害	16 (0.48)	3 (0.09)
気分変化	16 (0.48)	3 (0.09)
神経系障害	1 (0.03)	6 (0.18)
頭痛	-	5 (0.15)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	58 (1.73)	30 (0.91)
咳嗽	34 (1.01)	17 (0.51)
鼻漏	52 (1.55)	13 (0.39)
くしゃみ	4 (0.12)	-
胃腸障害	27 (0.80)	17 (0.51)
下痢	19 (0.57)	7 (0.21)
嘔吐	8 (0.24)	12 (0.36)
皮膚および皮下組織障害	124 (3.70)	31 (0.94)
発疹	115 (3.43)	24 (0.73)
蕁麻疹	4 (0.12)	5 (0.15)
一般・全身障害および投与部位の状態	464 (13.83)	335 (10.12)
注射部位内出血	4 (0.12)	3 (0.09)
注射部位紅斑	237 (7.06)	240 (7.25)
注射部位硬結	18 (0.54)	16 (0.48)
注射部位疼痛	-	15 (0.45)
注射部位そう痒感	-	27 (0.82)
注射部位発疹	7 (0.21)	3 (0.09)
発熱	238 (7.09)	86 (2.60)
注射部位腫脹	5 (0.15)	21 (0.63)

*1: 器官別大分類は発現例数

MedDRA/J version (16.0)

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した重篤な副反応は、39例51件で、そのうち「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。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副反応のうち、再審査申請時の添付文書の「接種上の注意」から予測できない副反応のうち、主な副反応は表3のとおりであった。いずれも事象の発現件数が少ないこと、他の要因も考えられ本剤接種との因果関係が明確でないことから、現時点では「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。

表3 「接種上の注意」から予測できない主な副反応（総数が10件以上又は重篤例あり）

副反応等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	169	215	13	19	156	196
感染症および寄生虫症	79	88	1	1	78	87
脳炎	1	1	1	1*1	0	0
感染	7	10	0	0	7	10
上咽頭炎	22	22	0	0	22	22
ウイルス感染	12	12	0	0	12	12
代謝および栄養障害	2	2	1	1	1	1
高カリウム血症	1	1	1	1	0	0
神経系障害	7	7	3	3	4	4

小脳性運動失調	1	1	1	1	0	0
意識消失	1	1	1	1	0	0
視神経炎	1	1	1	1	0	0
心臓障害	1	1	1	1	0	0
心肺停止	1	1	1	1	0	0
血管障害	4	4	1	1	3	3
川崎病	2	2	1	1	1	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	50	55	1	1	49	54
肺水腫	1	1	1	1	0	0
上気道の炎症	37	40	0	0	37	40
胃腸障害	7	8	1	2	6	6
腹部不快感	1	1	1	1	0	0
腸炎	2	2	1	1	1	1
肝胆道系障害	2	2	1	1	1	1
急性肝炎	1	1	1	1	0	0
皮膚および皮下組織障害	5	8	1	1	4	7
急性痘瘡状苔癬状秕糠疹	1	1	1	1	0	0
筋骨格系および結合組織障害	3	3	1	1	2	2
腋窩腫瘍	1	1	1	1	0	0
腎および尿路障害	1	1	1	1	0	0
ネフローゼ症候群	1	1	1	1	0	0
先天性、家族性および遺伝性障害	2	2	2	2	0	0
脊髄小脳失調症	1	1	1	1	0	0
先天性 QT 延長症候群	1	1	1	1	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	22	23	1	1	21	22
死亡	1	1	1	1	0	0
臨床検査	3	3	2	2	1	1
C-反応性蛋白増加	1	1	1	1	0	0
好中球数減少	1	1	1	1	0	0

*1：致命的な転帰をたどったため、「接種上の注意」から予測できないと判断した。MedDRA/J version (21.0)

5. 有効性

使用成績調査において、本剤の有効性は検討されなかった。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置は実施していない。安定性モニタリング試験の結果、本剤の麻しんウイルス力価が有効期間内に承認規格値を下回る可能性があることが判明したため、平成 27 年 10 月より該当する 6 ロットを回収した。

再審査期間中に機構に報告した外国の措置報告は 2 件、研究報告は 3 件であった。それらの概要を表 4 に示すが、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可否等に係る検討を行い、現時点で新たに対応が必要な事案はない。

表 4 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	① 米国で承認されている麻しん、ムンプス、風しん及び水痘ウイルスに対する生ワクチンの添付文書の改訂（乳児急性出血性浮腫の追記）（平成 29 年 6 月） ② 米国で承認されている麻しん、ムンプス及び風しんウイルスに対する生ワクチンの添付文書の改訂（ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び乳児急性出血性浮腫の追記）に関する Approval letter の公開（平成 29 年 6 月）
研究報告	① 英国で不活化ワクチン接種後に標準力価麻しんワクチン接種を行った場合の死亡率と比較して、中力価又は高力価麻しんワクチン接種後に不活化ワクチン接種を行った場合の死亡率は、女兒において高いとの報告（平成 29 年 1 月）。

	<p>② フランスで過去に麻疹・ムンプス・風しんワクチンの接種を受けた原発性免疫不全症患者 9 例において、皮膚又は脾臓に出現した肉芽腫でワクチン株の風しんウイルス遺伝子が認められたこと及び肉芽腫内のマクロファージで風しんウイルス抗原の持続的な発現が認められたことから、風しんワクチンと肉芽腫出現との関連性が考えられるとの報告（平成 29 年 5 月）。</p> <p>③ 低所得国・中間所得国でのワクチンの安全性監視体制の強化を目的として WHO が選定した 16 カ国 26 ヶ所の拠点医療機関からの報告に基づき麻疹・ムンプス含有ワクチン接種後の有害事象を評価した結果についての報告（平成 30 年 1 月）。</p>
備考	

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

以上