

市販直後調査

販売開始後 6ヵ月間

2025年12月作成（第2版）

日本標準商品分類番号

876369

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類混合製剤

生物学的製剤基準

乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン

ミールビックII皮下注用

MEARUBIK II Subcutaneous Injection

剤形	凍結乾燥注射剤（溶解液付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬 処方箋医薬品 ^注 注）注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解したとき、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。 弱毒生麻疹ウイルス田辺株 9.6×10^3 PFU 以上 弱毒生風疹ウイルス松浦/J16株 3.7×10^3 PFU 以上
一般名	和名：乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン 洋名：Freeze-dried Live Attenuated Measles, Rubella Combined Vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年9月24日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：一般財団法人阪大微生物病研究会 販売元：田辺ファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	田辺ファーマ株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル 0120-753-280 受付時間 9:00～17:30（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.tanabe-pharma.com/

本IFは2025年12月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき作成した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目 1	5. 臨床成績..... 9
1. 開発の経緯..... 1	(1) 臨床データパッケージ..... 9
2. 製品の治療学的特性..... 1	(2) 臨床薬理試験..... 9
3. 製品の製剤学的特性..... 1	(3) 用量反応探索試験..... 13
4. 適正使用に関して周知すべき特性..... 2	(4) 検証的試験..... 14
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項..... 2	(5) 患者・病態別試験..... 30
6. RMPの概要..... 2	(6) 治療的使用..... 30
II. 名称に関する項目 3	(7) その他..... 30
1. 販売名..... 3	VI. 薬効薬理に関する項目 31
2. 一般名..... 3	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 31
3. 構造式又は示性式..... 3	2. 薬理作用..... 31
4. 分子式及び分子量..... 3	VII. 薬物動態に関する項目 32
5. 化学名（命名法）又は本質..... 3	1. 血中濃度の推移..... 32
6. 慣用名、別名、略号、記号番号..... 3	2. 薬物速度論的パラメータ..... 32
III. 有効成分に関する項目 4	3. 母集団（ポピュレーション）解析..... 32
1. 物理化学的性質..... 4	4. 吸収..... 32
2. 有効成分の各種条件下における安定性..... 4	5. 分布..... 32
3. 有効成分の確認試験法、定量法..... 4	6. 代謝..... 33
IV. 製剤に関する項目 5	7. 排泄..... 33
1. 剤形..... 5	8. トランスポーターに関する情報..... 33
2. 製剤の組成..... 5	9. 透析等による除去率..... 33
3. 添付溶解液の組成及び容量..... 5	10. 特定の背景を有する患者..... 33
4. 力価..... 6	11. その他..... 33
5. 混入する可能性のある夾雑物..... 6	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 34
6. 製剤の各種条件下における安定性..... 6	1. 警告内容とその理由..... 34
7. 調製法及び溶解後の安定性..... 6	2. 禁忌内容とその理由..... 34
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）..... 6	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 34
9. 溶出性..... 6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 34
10. 容器・包装..... 6	5. 重要な基本的注意とその理由..... 35
11. 別途提供される資材類..... 6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意..... 35
12. その他..... 7	7. 相互作用..... 37
V. 治療に関する項目 8	8. 副作用..... 39
1. 効能又は効果..... 8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響..... 40
2. 効能又は効果に関連する注意..... 8	10. 過量投与..... 40
3. 用法及び用量..... 8	11. 適用上の注意..... 40
4. 用法及び用量に関連する注意..... 8	12. その他の注意..... 40
	IX. 非臨床試験に関する項目 41
	1. 薬理試験..... 41
	2. 毒性試験..... 42

X. 管理的事項に関する項目	43
1. 規制区分	43
2. 有効期間	43
3. 包装状態での貯法	43
4. 取扱い上の注意	43
5. 患者向け資材	43
6. 同一成分・同効薬	43
7. 国際誕生年月日	43
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	43
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加 等の年月日及びその内容	43
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容	43
11. 再審査期間	43
12. 投薬期間制限に関する情報	44
13. 各種コード	44
14. 保険給付上の注意	44
X I. 文献	45
1. 引用文献	45
2. その他の参考文献	45
X II. 参考資料	46
1. 主な外国での発売状況	46
2. 海外における臨床支援情報	46
X III. 備考	47
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたっての参考情報	47
2. その他の関連資料	47

略語表

略語	略語内容	
	英語	日本語
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
HI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集阻止
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	国際医薬用語集日本語版
MR ワクチン	—	乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン
PFU	Plaque forming unit	プラーク形成単位
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PT	Preferred term	基本語
SAF	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SOC	System organ class	器官別大分類

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

ミールビックⅡ皮下注用（以下、本剤）は、ミールビック*の有効成分の一つである弱毒生風しんウイルス松浦株の培養基材及び添加剤の組成を変更した、麻しん及び風しんの予防に使用するワクチンであり、ミールビックの後継品として開発された。

麻疹（はしか）は、麻疹ウイルスの感染によって起こるヒトの急性ウイルス疾患であり、発熱、発疹、カタル症状を主徴とし、中耳炎や肺炎など細菌性の合併症を引き起こすこともある。麻疹ウイルスは空気感染、飛沫感染、接触感染によって伝播するウイルスであり、感染力は極めて強く、不顕性感染はほとんどない。風疹（三日ばしか）は、風疹ウイルスの感染によって起こるヒトの急性ウイルス疾患であり、発熱、発疹、リンパ節腫脹を主徴とする。風疹ウイルスは飛沫感染によって伝播するウイルスであり、不顕性感染が15%～30%程度存在し、小児では通常軽症で経過するが、年長児や成人では症状が重症化することも少なくない。特に妊娠前期の女性が感染した場合には、先天性心疾患、先天性白内障などを伴った先天性風疹症候群児を出産する危険性がある。いずれも、特異的な治療法はなく対症療法のみであり、国内では生ワクチンが感染予防に用いられている。

本剤は、弱毒生風しんウイルス松浦株の培養基材を、従来のウズラ胚培養細胞からヒト二倍体細胞（MRC-5）に変更した。MRC-5はウズラ胚培養細胞と異なり、一定の品質で管理された細胞株であることから、これまでより安定的にワクチンの生産及び供給が可能になることが期待される。なお、本剤に含まれる麻しんワクチン原液（培養基材）はミールビックと同じものを使用している。本剤は、臨床試験においてミールビックとの有効性の非劣性、及び安全性が確認され、2024年9月に製造販売承認を取得した。

*：一般財団法人阪大微生物病研究会が2005年に承認を取得したMRワクチン（一般名：乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン）

2. 製品の治療学的特性

1. 本剤は、弱毒生麻しんウイルス田辺株及び弱毒生風しんウイルス松浦/J16株を有効成分とする。（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）
2. 生後12か月以上24か月未満の日本人健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験（L0131試験、実薬*対照）において、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルスHI抗体の抗体保有率を評価し、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
3. 5歳以上7歳未満の日本人健康小児（本剤群91例、対照薬群30例）を対象とした国内第Ⅲ相試験（L0132試験、実薬*対照）において、麻しんウイルス中和抗体、風しんウイルスHI抗体のGMT及びGMT変化率は共に両群間で同程度であった。（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）
4. 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、血小板減少性紫斑病、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、脳炎・脳症、けいれん（熱性けいれんを含む）があらわれることがある。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

*：ミールビックを使用

3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は凍結乾燥注射剤である（「IV. 1. (1) 剤形の区別」の項参照）
2. 本剤は、ミールビックの製造に用いる弱毒生風しんウイルス松浦株の培養基材及び添加剤の組成を変更したMRワクチンである（「IV. 2. 製剤の組成」の項参照）

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

- (1) 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）
- (2) 流通・使用上の制限事項
該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー 血小板減少性紫斑病 急性散在性脳脊髄炎（ADEM） 脳炎・脳症 痙攣（熱性痙攣を含む）	なし	なし
有効性に関する検討事項		
長期の免疫原性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要 通常の医薬品安全性監視活動 追加の医薬品安全性監視活動 ・市販直後調査 有効性に関する調査・試験の計画の概要 ・L0131 試験参加者を対象とした、第2期定期予防接種前の麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する抗体価を確認する製造販売後臨床試験		リスク最小化計画の概要 通常のリスク最小化活動 追加のリスク最小化活動 ・市販直後調査による情報提供

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

- (1) 和名
ミールビックⅡ皮下注用
- (2) 洋名
MEARUBIKⅡ Subcutaneous Injection
- (3) 名称の由来
成分である麻疹ウイルス「Measles」、風疹ウイルス「Rubella」の頭音及び製造販売元の略称「BIKEN」の語頭による。また、本剤は従来のミールビックの後継品であることから、販売名の区別のために“Ⅱ”を付記した。

2. 一般名

- (1) 和名（命名法）
乾燥弱毒生麻疹風疹混合ワクチン（生物学的製剤基準）
- (2) 洋名（命名法）
Freeze-dried Live Attenuated Measles, Rubella Combined Vaccine
(Minimum Requirements for Biological Products)
- (3) ステム（stem）
該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名、別名：MR ワクチン
開発番号：BK1601

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

- (1) 外観・性状
該当資料なし
- (2) 溶解性
該当資料なし
- (3) 吸湿性
該当資料なし
- (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点
該当資料なし
- (5) 酸塩基解離定数
該当資料なし
- (6) 分配係数
該当資料なし
- (7) その他の主な示性値
該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

生物学的製剤基準「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」の「表示確認試験」「力価試験」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

- (1) 剤形の区別
凍結乾燥注射剤
- (2) 製剤の外観及び性状
白色または微黄白色の乾燥製剤。
添付の溶剤を加えると、速やかに溶解して、無色または微赤色の澄明な液剤となる。
- (3) 識別コード
該当しない
- (4) 製剤の物性
pH：6.4～7.6
浸透圧比：1.0±0.2（生理食塩液に対する比）
- (5) その他
バイアル内の気体は窒素ガスである。
バイアル内は無菌である。

2. 製剤の組成

- (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤
本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解したとき、液剤0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	ミールビックⅡ皮下注用
有効成分	弱毒生麻しんウイルス田辺株 9.6×10 ³ PFU 以上 弱毒生風しんウイルス松浦/J16株 3.7×10 ³ PFU 以上
添加剤	精製白糖 21mg 未満 D-ソルビトール 0.8mg 未満 L-グルタミン酸ナトリウム水和物 0.2mg リン酸水素ナトリウム水和物 1.6mg リン酸二水素ナトリウム水和物 0.4mg リン酸二水素カリウム 0.1mg 塩化ナトリウム 1.7mg 未満 塩化カリウム 0.01mg 精製ブドウ糖 0.1mg 未満

ウイルス培養工程由来のカナマイシン硫酸塩、エリスロマイシンラクトビオン酸塩及びフェノールレッドの含有量は、それぞれ、11µg（力価）以下、3.2µg（力価）以下及び0.54µg以下である。

- (2) 電解質等の濃度
該当しない
- (3) 熱量
該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mL

4. 力価

生物学的製剤基準「乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン」の「力価試験」により測定したとき、0.5mL 中、弱毒生麻しんウイルス田辺株は 9.6×10^3 PFU 以上、弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株は 3.7×10^3 PFU 以上である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

本剤は製造工程で、ニワトリ胚培養細胞、ヒト二倍体細胞、ウシの血液由来成分（血清）及びブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

また、1981 年に作製した弱毒生麻しんウイルス田辺株のマスターシードに、動物種及び原産国が明らかでない生物由来原料（ゼラチン加水分解物）を使用している。

6. 製剤の各種条件下における安定性

本剤

試験の種類	保存条件			保存期間	保存形態	試験項目	結果
	温度	湿度	光				
長期保存試験	8℃	—	遮光	24 か月	ガラスバイアル及び塩素化ブチルゴム栓	力価試験	規格内

7. 調製法及び溶解後の安定性

本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用する。（「Ⅷ. 11. 適用上の注意」の項参照）

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

コアリング防止のため、針刺し時はゴム栓の中心部に針を垂直に挿入すること。

(2) 包装

バイアル 1人分 1本

溶剤（日本薬局方注射用水） 0.7mL 1本添付

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

バイアル	無色ホウケイ酸ガラス
ゴム栓	塩素化ブチルを主成分とする
キャップ	内キャップ（アルミニウム）、外キャップ（ポリプロピレン）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

製法の概要

本剤は、弱毒生麻疹ウイルス田辺株を伝染性の疾患に感染していないニワトリ胚培養細胞で増殖させ、また、弱毒生風疹ウイルス松浦/J16株をヒト二倍体細胞（MRC-5）で増殖させ、それぞれ得られたウイルス液を精製して混合し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。なお、本剤は製造工程でウシの血液由来成分（血清）及びブタ由来成分（トリプシン）を使用している。

また、1981年に作製した弱毒生麻疹ウイルス田辺株のマスターシードに、動物種及び原産国が明らかでない生物由来原料（ゼラチン加水分解物）を使用している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

麻しん及び風しんの予防

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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回皮下に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤は、ミールビックに含まれる風しんワクチン原液を、これまでウズラ胚培養細胞を用いて作製していた方法から、ヒト二倍体細胞（MRC-5）を用いた方法に改良し、麻しんワクチン原液と混合した生ワクチンである。

主要な検証的試験とした L0131 試験及び L0132 試験はミールビックと同様の用法及び用量を設定しており、これらの試験における有効性及び安全性の結果に基づき用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4)検証的試験」の項参照）

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

7.1.1 定期の予防接種

- (1) 第1期 生後12月から24月に至るまでの間にある者。
- (2) 第2期 5歳以上7歳未満の者であって、小学校就学の始期に達する日の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（小学校就学前の1年間にある者）。

7.1.2 任意の予防接種

任意接種として、性、年齢に関係なく接種できる。

7.2 輸血及びガンマグロブリン製剤投与との関係

輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、通常、3か月以上間隔を置いて本剤を接種すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法において200mg/kg以上投与を受けた者は、6か月以上間隔を置いて本剤を接種すること。[10.2 参照]

7.3 他の生ワクチン（注射剤）との接種間隔

他の生ワクチン（注射剤）の接種を受けた者は、通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。[10.2 参照]

7.4 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

（解説）

7.2 「Ⅷ. 7. 相互作用」の項参照

7.4 「定期接種実施要領」第1 総論 18 (2) 「2種類以上の予防接種を同時に同一の接種対象者に対して行う同時接種(混合ワクチン・混合トキソイドを使用する場合は、1つのワクチンと数え、同時接種としては扱わない。)は、医師が特に必要と認めた場合に行うことができること。」に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

相試験番号	デザイン	対象	被験者数	試験内容	資料区分
国内第Ⅰ相 L0111	単施設、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験	健康成人男性 20歳以上40歳未満	60例（本剤群 30例、対照薬群 30例）	ミールビックを対照とした本剤の安全性及び免疫原性の検討	評価
国内第Ⅲ相 L0131	多施設共同、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験	定期接種第1期の健康小児 治験薬接種時、生後12か月以上24か月未満	コホート1：30例（本剤群 15例、対照薬群 15例） コホート2：345例（本剤群 171例、対照薬群 174例）	ミールビックを対照とした本剤の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率のミールビックに対する非劣性の検証及び安全性の評価	評価
国内第Ⅲ相 L0132	多施設共同、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験	定期接種第2期の健康小児 5歳以上7歳未満	121例（本剤群 91例、対照薬群 30例）	ミールビックを対照とした本剤の免疫原性及び安全性の検討	評価

(2) 臨床薬理試験

<国内第Ⅰ相試験（L0111）の概要¹⁾>

試験の種類	単施設、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験
試験の目的	本剤を日本人健康成人男性に1回皮下接種した際の安全性及び免疫原性を検討する。
治験方法	<p>本剤群及び対照薬群*に対し、治験薬をそれぞれ添付の溶剤0.7mLで溶解し、その0.5mLを上腕伸側に1回皮下接種した。</p> <p>風しんワクチンの免疫原性を検討するため、スクリーニング時の風しんウイルス HI 抗体価を層別因子（8倍未満、8倍以上32倍未満、32倍以上）とする層別ランダム化法により、被験者をいずれかの接種群に割り付けた。手順に則り、治験薬管理者、治験薬調製者及び接種者を除く全ての関係者（実施医療機関の各担当者、被験者及び治験依頼者）を盲検化した。</p> <p>本治験は、スクリーニング期間（最大21日間）並びに安全性及び免疫原性の評価を行うためのデータを収集する観察期間（43日間）から構成された。治験スケジュールを下図に示した。</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph LR A[同意取得] --- B[Day -21 ~ -1] B --- C[Visit 1 スクリーニング] C --- D[Day 1] D --- E[Visit 2 治験薬接種] E --- F[Day 43] F --- G[Visit 3 診察・検査] D --- H[観察期間] H --- G </pre> </div> <p>*対照薬群のMRワクチンは、ミールビックを使用している。</p>

組入れ基準	<p>選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とした。</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 同意取得時の年齢が、20歳以上40歳未満の日本人健康^a成人（男性） a：治療及び／又は経過観察を要する活動性疾患（急性疾患、慢性疾患、若しくは慢性進行性疾患の悪化）に罹患していない状態 2. スクリーニング検査の結果、治験責任（分担）医師が本治験の対象として適格と判断した者 <p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 風しん、麻しんいずれかの既往を有する者 2. 風しんワクチン、麻しんワクチンのいずれか、又はその両方の有効成分を含むワクチンの接種を12歳以上で受けたことがある者 3. スクリーニング検査前1か月以内に風しん、麻しんいずれかの罹患者と接触がある者 4. 食品、医薬品などによって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 5. 重大^aな心臓・血管系疾患、血液疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、消化器系疾患、代謝性疾患、神経精神疾患の既往歴又は現病歴のある者 a：健康状態が非常に悪く、長期に渡る治療や治療後の経過観察が必要な状態 6. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者 7. 過去に免疫不全の診断がなされている者又は近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 8. 予防接種で接種後2日以内に発熱の見られた者及び全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 9. 過去にけいれんの既往のある者（小児期の熱性けいれんは除く） 10. 治験薬の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者 11. 治験薬接種前3か月以内に輸血若しくはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は6か月以内にガンマグロブリン製剤の大量療法（200mg/kg以上）を受けた者
被験者数	<p>目標被験者数（計画時）： 60例（本剤群30例、対照薬群30例）</p> <p>設定根拠： 本剤の免疫原性の検討を行うことが可能と考えられる被験者数を設定した。</p> <p>登録された被験者数（解析時）： 60例（本剤群30例、対照薬群30例）</p> <p>解析対象例数： SAF： 60例（本剤群30例、対照薬群30例）</p> <p>免疫原性解析対象集団： FAS：59例（本剤群30例、対照薬群29例）</p>

検査・観察スケジュール	スクリーニング	治験薬接種			観察期間		中止	
	Visit	Visit 1	Visit 2			—		Visit 3
	Day	Day -21	Day 1			Day 2		Day 43
	(許容範囲)	~-1	接種前	接種	1 hr 後	~42		(+7 d)
同意取得	○ ^a							
背景調査	○							
診察	○	○		○		○	○	
生理学的検査	○	○		○		○	○	
心電図検査	○	○				○	○	
臨床検査	○	○				○	○	
免疫学的検査	○							
抗体価測定用採血	○ ^b	○				○ ^c	○ ^c	
治験薬接種			○					
健康観察日誌 ^d					←————→			
有害事象の調査				←————→			○	

a : スクリーニング検査前までに文書にて同意を取得する。
b : スクリーニング時に採取した検体からは、風しんウイルス HI 抗体価のみ測定する。
c : 治験参加中に風しん及び麻しんに罹患した場合は実施しない。
d : Visit 2 (帰宅後) から Day 29 までは、毎日、腋下体温及び症状を被験者に記入させる。Day 30 以降は症状を認めた場合に記入させる。

評価方法及び評価基準	<p>安全性の評価項目： Day1 (治験薬接種後) から Day43 までに発現した有害事象及び副反応</p> <p>免疫原性の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> 治験薬接種前後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体保有率 (評価対象者における抗体保有者の割合) 治験薬接種後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体陽転率 (接種前陰性者における抗体陽転者の割合) 治験薬接種後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の GMT 変化率
統計手法	<p>安全性の解析： 有害事象及び副反応の発現者数及び発現率を接種群ごとに算出した。また、発現率の両側 95%信頼区間を算出した。さらに、重症度別の発現率も接種群ごとに算出した。なお、有害事象及び副反応は、症例報告書に記載された事象名を ICH MedDRA/J Version 21.1 を用いて読み替え、SOC 及び PT で表した。</p> <p>免疫原性の解析： 各評価項目の解析方法は以下のとおりとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> 抗体保有率 治験薬接種前後 (Visit 2、Visit 3) の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体保有率を接種群ごとに算出した。また、二項確率に基づく正確な方法により両側 95%信頼区間を算出した。 抗体陽転率 治験薬接種後 (Visit 3) の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体陽転率を接種群ごとに算出した。また、二項確率に基づく正確な方法により両側 95%信頼区間を算出した。 GMT 及び GMT 変化率 治験薬接種前後 (Visit 2、Visit 3) の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の GMT を接種群ごとに算出した。また、風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の GMT 変化率を算出した。

結果

<安全性>

副反応の発現率は、本剤群で 26.7% (8/30 例)、対照薬群で 26.7% (8/30 例) であった。

いずれかの接種群で発現率が 10%以上であった副反応とその発現率は、本剤群及び対照薬群でそれぞれ、注射部位紅斑が 13.3% (4/30 例) 及び 6.7% (2/30 例)、注射部位腫脹が 10.0% (3/30 例) 及び 3.3% (1/30 例) であった。

死亡した被験者、重篤な有害事象、重要な有害事象（重篤な有害事象を除き、それにより治験を中止した有害事象）を発現した被験者はいなかった。

発現した副反応は以下のとおりであった。

[副反応の内訳 (SAF)]

SOC PT	本剤群		対照薬群	
	解析対象例数=30		解析対象例数=30	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全事象	8	26.7	8	26.7
治験薬接種部位	5	16.7	3	10.0
一般・全身障害および投与部位の状態	5	16.7	3	10.0
注射部位紅斑	4	13.3	2	6.7
注射部位腫脹	3	10.0	1	3.3
注射部位内出血	2	6.7	0	0.0
注射部位硬結	1	3.3	0	0.0
治験薬接種部位以外	6	20.0	5	16.7
神経系障害	1	3.3	1	3.3
頭痛	1	3.3	1	3.3
呼吸器、胸部および縦隔障害	2	6.7	3	10.0
咳嗽	1	3.3	2	6.7
口腔咽頭不快感	1	3.3	0	0.0
鼻漏	0	0.0	1	3.3
皮膚および皮下組織障害	1	3.3	0	0.0
顔面腫脹	1	3.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	10.0	2	6.7
発熱	2	6.7	1	3.3
倦怠感	1	3.3	1	3.3

MedDRA/J Ver.21.1

<有効性>

1) 治験薬接種前後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体保有率
[抗体保有率 (FAS)]

抗体価	抗体保有基準	接種群	時期	解析対象例数	抗体保有例数	抗体保有率 (%)	95%信頼区間
風しんウイルス HI 抗体価	8 倍以上	本剤群	治験薬接種前	30	28	93.3	77.9~99.2
			治験薬接種後	30	29	96.7	82.8~99.9
		対照薬群	治験薬接種前	29	27	93.1	77.2~99.2
			治験薬接種後	29	28	96.6	82.2~99.9
	32 倍以上	本剤群	治験薬接種前	30	21	70.0	50.6~85.3
			治験薬接種後	30	25	83.3	65.3~94.4
対照薬群	治験薬接種前	29	20	69.0	49.2~84.7		
	治験薬接種後	29	23	79.3	60.3~92.0		
麻しんウイルス中和抗体価	4 倍以上	本剤群	治験薬接種前	30	27	90.0	73.5~97.9
			治験薬接種後	30	30	100.0	88.4~100.0
		対照薬群	治験薬接種前	29	29	100.0	88.1~100.0
			治験薬接種後	29	29	100.0	88.1~100.0
	8 倍以上	本剤群	治験薬接種前	30	27	90.0	73.5~97.9
			治験薬接種後	30	30	100.0	88.4~100.0
		対照薬群	治験薬接種前	29	29	100.0	88.1~100.0
			治験薬接種後	29	29	100.0	88.1~100.0

抗体保有率 (%) : (抗体保有例数/解析対象例数) ×100

2) 治験薬接種後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の抗体陽転率

治験薬接種前に風しんウイルス HI 抗体が陰性 (抗体価 8 倍未満) の被験者での抗体陽転率 (接種後抗体価 8 倍以上の割合) は、本剤群及び対照薬群ともに 50% (1/2 例) であった。

治験薬接種前に麻しんウイルス中和抗体が陰性 (抗体価 4 倍未満) の被験者での抗体陽転率 (接種後抗体価 4 倍以上の割合) は、本剤群で 100% (3/3 例) であった。対照薬群では、治験薬接種前陰性の被験者はいなかった。

3) 治験薬接種後の風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の GMT 及び GMT 変化率

FAS での風しんウイルス HI 抗体及び麻しんウイルス中和抗体の GMT 及び GMT 変化率は以下の通りであった。

[GMT 及び GMT 変化率 (FAS)]

抗体価	接種群	時期	解析対象例数	GMT	GMT の 95%信頼区間	GMT 変化率
風しんウイルス HI 抗体価	本剤群	治験薬接種前	30	37.6	24.4~58.0	1.55
		治験薬接種後	30	58.4	40.3~84.5	
	対照薬群	治験薬接種前	29	33.6	21.6~52.1	1.40
		治験薬接種後	29	46.9	33.1~66.5	
麻しんウイルス中和抗体価	本剤群	治験薬接種前	30	38.1	25.0~57.8	1.87
		治験薬接種後	30	71.0	55.6~90.8	
	対照薬群	治験薬接種前	29	54.1	39.9~73.4	1.52
		治験薬接種後	29	82.3	63.2~107.0	

GMT 変化率 : 治験薬接種後 GMT / 治験薬接種前 GMT

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<国内第Ⅲ相試験（第1期対象者）（L0131）の概要²⁾>

試験の種類	多施設共同、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験
目的	健康小児を対象として、本剤を1回皮下接種した時のミールビックに対する非劣性の検証及び安全性を比較する。
試験方法	<p>コホート1及びコホート2より構成され、少数例のコホート1で小児における本剤の安全性及び免疫原性を確認し、治験継続の判断がなされた場合、多数例のコホート2へ移行した。</p> <p>各コホートでは、本剤群及び対照薬群*に対し、治験薬をそれぞれ添付の溶剤0.7mLで溶解し、その0.5mLを上腕伸側に1回皮下接種した。</p> <p>ブロック別ランダム化法により作成した治験薬ランダム割付表に従って、適格性が確認された被験者を本剤群又は対照薬群のいずれかに1:1の割合で割り付けた。免疫原性及び安全性の評価から独立した治験薬接種者が治験薬を接種することとし、治験薬接種者を除く実施医療機関の各担当者（盲検スタッフ）、代諾者（親権者）及び治験依頼者に対してできる限りバイアスを減らすために、手順に則り、評価者盲検を実施した。</p> <p>被験者ごとの治験期間は、同意取得から治験薬接種後43日間の約6週間を設定した。</p> <p>被験者ごとの治験スケジュールの概要図及び本治験全体の進め方の概要図を下記に示した。</p> <p>被験者ごとの治験スケジュールの概要図</p> <p>本治験全体の進め方の概要図</p> <p>合計約374例（本剤群：187例、対照薬群：187例）</p> <p>*対照薬群のMRワクチンは、ミールビックを使用している。</p>

<p>組入れ基準</p>	<p>選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とした。接種要注意者のいずれかの基準に該当する場合は、診察及び治験参加の適否判断を慎重に行い、注意して接種した。</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬接種時の月齢が生後 12 か月以上 24 か月未満の日本人健康小児 2. 麻しん及び風しんに対するワクチンの接種歴のない者 <p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 麻しん、風しんいずれかの既往を有する者 2. 治験薬接種前 1 か月 (Day-28) 以内に麻しん、風しんいずれかの罹患者と接触がある者 3. 食品、医薬品などによって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 4. 重大*な心臓・血管系疾患、血液疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、消化器系疾患、代謝性疾患、神経精神疾患の既往歴又は現病歴のある者 *健康状態が非常に悪く、長期に渡る治療や治療後の経過観察が必要な状態 5. 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者 6. 治験薬接種前 3 か月 (Day-84) 以内に輸血若しくはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は 6 か月 (Day-168) 以内にガンマグロブリン製剤の大量療法 (200mg/kg 以上) を受けた者 7. 治験薬接種前 27 日 (Day-27) 以内に生ワクチン、又は 6 日 (Day-6) 以内に不活化ワクチン若しくはトキシノイドの接種を受けた者 <p>接種要注意者 (定期接種実施要領に準じて設定)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心臓・血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などの基礎疾患を有する者 2. 予防接種で接種後 2 日以内に発熱の見られた者及び全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 3. 過去にけいれんの既往のある者 4. 本治験薬の成分に対してアレルギーを呈する恐れのある者 5. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
<p>被験者数</p>	<p>目標被験者数 (計画時) : 約 374 例 (本剤群 187 例、対照薬群 187 例) コホート 1 : 約 30 例 (本剤群 15 例、対照薬群 15 例) コホート 2 : 約 344 例 (本剤群 172 例、対照薬群 172 例)</p> <p>設定根拠 :</p> <p>コホート 1 : 被験薬の安全性及び免疫原性が確認可能な例数として 1 群 15 例を目標被験者数とした。統計的仮説検定を実施するための被験者数とはしなかった。</p> <p>コホート 2 : 被験者数は、主要評価項目である麻しん及び風しんいずれの抗体保有率も、対照薬群に対して非劣性であることを検証することを目的として算出した。既に実施した臨床試験では、MR ワクチン接種後に本治験で定める抗体陽性基準を満たした被験者の割合は、麻しん 98.2% (56/57 例)、風しん 94.7% (54/56 例) であった。これより、本治験での対照薬群の抗体保有率を麻しん 97%、風しん 93%、本剤群での抗体保有率も同じとした場合、以下の条件で、Farrington-Manning の方法を用いて非劣性を検証するために必要な被験者数は 1 群 163 例 (合計 326 例) であり、検出力は麻しん 99.4%、風しん 90.7%、全体の検出力は 90%以上となる。脱落を 5%と想定し、目標被験者数を 1 群 172 例 (合計 344 例) に設定した。</p>

	<p>検出力：90%以上 抗体保有率の本剤群と対照薬群の非劣性マージン：10% 片側有意水準：2.5% 割付比：1/1</p> <p>割り付けられた被験者数（解析時）： コホート1：30例（本剤群15例、対照薬群15例） コホート2：346例（本剤群172例、対照薬群174例）</p> <p>解析対象例数： 有効性解析対象集団： FAS： コホート1：30例（本剤群15例、対照薬群15例） コホート2：345例（本剤群171例、対照薬群174例） PPS： コホート2：341例（本剤群169例、対照薬群172例） SAF： コホート1：30例（本剤群15例、対照薬群15例） コホート2：345例（本剤群171例、対照薬群174例） コホート1及びコホート2を併合した集団（以下、コホート1+2）：375例 （本剤群186例、対照薬群189例）</p>																																																																																		
<p>検査・観察スケジュール</p>	<table border="1" style="width:100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="4">Visit</th> <th colspan="3">治験薬接種</th> <th colspan="2">事後検査</th> <th rowspan="4">中止*1</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Visit 1</th> <th>—</th> <th>Visit 2</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Day 1</th> <th rowspan="2">Day 2～ 42</th> <th rowspan="2">Day 43</th> </tr> <tr> <th>接種前</th> <th>接種</th> <th>30分後</th> </tr> <tr> <th colspan="3">許容範囲</th> <th>—</th> <th>+14日</th> <th>+14日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>背景調査</td> <td>○*2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>体温測定</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>登録</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>抗体価測定用採血</td> <td>○*3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○*4</td> <td>○*4*5</td> </tr> <tr> <td>治験薬接種</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>健康観察日誌*6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2" style="text-align:center;">←————→</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2" style="text-align:center;">←————→</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1：治験薬接種後に中止する場合のみ実施する。 *2：同意取得～Day 1（当日を含む）までに実施する。 *3：治験薬接種日-14日（Day -14）～治験薬接種日（Day 1）の範囲で実施する。 *4：治験参加中に風しん及び麻しんに罹患した場合は実施しない。 *5：治験薬接種日+42日（Day 43）～+56日（Day 57）の範囲で実施する。 *6：Visit 1（帰宅後）からDay 28までは、毎日、被験者の体温及び症状を代諾者（親権者）に記録するように指導する。Day 29以降は症状を認めた場合に記録するように指導する。</p>	Visit	治験薬接種			事後検査		中止*1	Visit 1			—	Visit 2	Day 1			Day 2～ 42	Day 43	接種前	接種	30分後	許容範囲			—	+14日	+14日	背景調査	○*2						診察	○		○		○	○	体温測定	○		○		○	○	登録	○						抗体価測定用採血	○*3				○*4	○*4*5	治験薬接種		○					健康観察日誌*6				←————→		○	有害事象の調査				←————→		○
Visit	治験薬接種			事後検査		中止*1																																																																													
	Visit 1			—	Visit 2																																																																														
	Day 1			Day 2～ 42	Day 43																																																																														
	接種前	接種	30分後																																																																																
許容範囲			—	+14日	+14日																																																																														
背景調査	○*2																																																																																		
診察	○		○		○	○																																																																													
体温測定	○		○		○	○																																																																													
登録	○																																																																																		
抗体価測定用採血	○*3				○*4	○*4*5																																																																													
治験薬接種		○																																																																																	
健康観察日誌*6				←————→		○																																																																													
有害事象の調査				←————→		○																																																																													
<p>評価方法及び評価基準</p>	<p>免疫原性の評価項目：</p> <p>1. 主要評価項目 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率 【抗体陽性基準値】 麻しんウイルス：中和抗体価4倍以上 風しんウイルス：HI抗体価8倍以上</p> <p>2. 副次評価項目 1) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率 2) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT</p> <p>安全性の評価項目： Day 1（治験薬接種開始時）から Visit 2（Day 43）までに発現した有害事象及び副反応</p>																																																																																		

統計手法	<p>信頼区間は両側信頼区間とし、信頼係数は 95%とした。抗体保有率、抗体陽転率、有害事象発現率などの 95%信頼区間は、二項確率に基づく正確な方法（Clopper-Pearson 信頼区間）を用いて算出した。</p> <p>免疫原性の解析：</p> <p>1. 主要評価項目：治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート 1 <p>FAS を対象に、治験薬接種前後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、抗体が測定された被験者数、抗体保有被験者数、抗体保有率^{*1}を算出した。</p> <p>※1：(抗体保有被験者／抗体が測定された被験者数) × 100</p> ・コホート 2 <p>FAS 及び PPS を対象に、治験薬接種前後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、抗体が測定された被験者数、抗体保有被験者数、抗体保有率及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の本剤群と対照薬群の抗体保有率の群間差について、Farrington Manning 法により検定及び推定を行った。非劣性マージンは 10%とし、有意水準は片側 2.5%（信頼区間は両側 95%）とした。</p> <p>2. 副次評価項目</p> <p>1) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート 1 <p>FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、治験薬接種前後の抗体が測定された被験者数、治験薬接種前陰性被験者数、治験薬接種後陽転被験者数、抗体陽転率^{*2}を算出した。</p> <p>※2：(治験薬接種後陽転被験者数／治験薬接種前陰性被験者数) × 100</p> ・コホート 2 <p>FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、治験薬接種前後の抗体が測定された被験者数、治験薬接種前陰性被験者数、治験薬接種後陽転被験者数、抗体陽転率及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、抗体陽転率の群間差及び非劣性マージンを 10%とした Farrington Manning 法によりその両側 95%信頼区間を算出した。</p> <p>2) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT</p> <ul style="list-style-type: none"> ・コホート 1 <p>FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、各時点の要約統計量を算出した。</p> ・コホート 2 <p>FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、各時点の要約統計量を算出した。GMT はその両側 95%信頼区間を算出した。また、治験薬接種後の本剤群と対照薬群の GMT 群間比（GMT 比）及びその両側 95%信頼区間を算出した。</p>
------	--

	<p>安全性の解析： コホート 1 を対象にした解析では、区間推定は実施しなかった。重要な有害事象は規定しなかった。</p> <p>1. 有害事象・副反応の発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> • コホート 1 接種群別及び重症度別接種群別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数、発現率を算出した。また、治験薬接種部位の有害事象、治験薬接種部位以外の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象についても、同様に算出した。 副反応についても、同様に集計した。 • コホート 2 接種群別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数、発現率及びその両側 95%信頼区間を算出した。また、治験薬接種部位の有害事象、治験薬接種部位以外の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象についても、同様に算出した。 重症度別接種群別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。治験薬接種部位の有害事象、治験薬接種部位以外の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象についても、同様に算出した。 コホート 1 及びコホート 2 を併合した集団（以下、コホート 1+2）についても、同様に算出した。 副反応についても、同様に集計した。 <p>2. SOC、PT ごとの有害事象・副反応の集計</p> <p>有害事象及び副反応は、症例報告書に記載された事象名を ICH MedDRA/J Version 22.1 を用いて読み替え、SOC 及び PT で表した。</p> <ul style="list-style-type: none"> • コホート 1、コホート 2 及びコホート 1+2 接種群別及び重症度別接種群別に、全体、治験薬接種部位及び治験薬接種部位以外の有害事象について、SOC、PT ごとに、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。 • コホート 1+2 いずれかの接種群で PT の発現率が 5%以上であった有害事象について、接種群別及び有害事象発現までの期間 [Day1～4 (早期)、Day5～12 (ウイルス増殖期)、Day13～ (遅延期)] 別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。また、SOC、PT 別に、持続期間を集計し、持続期間の要約統計量を算出した。 • 副反応についても、同様に集計した。
--	--

結果

<有効性>

免疫原性

1. 主要評価項目

治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率

a) コホート 1

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は以下の通りであった。

[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【コホート 1】(FAS)]

	本剤 N=15			対照薬 N=15		
	抗体価測定被験者	抗体保有被験者	抗体保有率 (%)	抗体価測定被験者	抗体保有被験者	抗体保有率 (%)
麻しんウイルス中和抗体						
接種前	14	0	0.0	14	0	0.0
接種後	15	15	100.0	15	15	100.0
風しんウイルス HI 抗体						
接種前	15	0	0.0	15	0	0.0
接種後	15	15	100.0	15	11	73.3

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、抗体陽性である被験者を抗体保有被験者とした。

抗体保有率 = (抗体保有被験者数 / 抗体価測定被験者数) × 100

b) コホート 2

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は以下の通りであった。

主要評価項目である麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率の群間差はそれぞれ 1.7 (95%信頼区間: -3.1~6.6) 及び 6.3 (95%信頼区間: 0.5~12.1) であり、いずれも事前に規定された非劣性の成功基準^{注)}を達成したため、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。

注) 非劣性の成功基準: 抗体保有率の群間差について、95%信頼区間の下限値が -10%を上回った場合に非劣性が検証されたとする。なお、抗体保有率が本剤群と対照薬群のいずれも 100%であった場合は検定統計量は計算されないが、非劣性が検証されたとする。

[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【コホート 2】(FAS)]

	本剤 N=171			対照薬 N=174			群間差 ^{b)} (%) [95%信頼区間] ^{c)} p 値 ^{d)}
	抗体価 測定 被験者	抗体 保有 被験者	抗体保有率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	抗体価 測定 被験者	抗体 保有 被験者	抗体保有率 (%) [95%信頼区間] ^{a)}	
麻しんウイルス中和抗体							
接種前	171	0	0.0 [0.0~2.1]	173	3	1.7 [0.4~5.0]	
接種後	171	171	100.0 [97.9~100.0]	174	171	98.3 [95.0~99.6]	1.7 [-3.1~6.6] <0.0001
風しんウイルス HI 抗体							
接種前	171	0	0.0 [0.0~2.1]	173	1	0.6 [0.0~3.2]	
接種後	171	170	99.4 [96.8~100.0]	174	162	93.1 [88.3~96.4]	6.3 [0.5~12.1] <0.0001

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、抗体陽性である被験者を抗体保有被験者とした。

抗体保有率 = (抗体保有被験者数 / 抗体価測定被験者数) × 100

a) Clopper-Pearson

b) 本剤群の抗体保有率 - 対照薬群の抗体保有率

c) Farrington Manning

d) 非劣性マージンを 10%とした Farrington Manning 法による非劣性検定 (有意水準: 片側 2.5%)

2. 副次評価項目

1) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率

a) コホート 1

FAS での麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率は以下の通りであった。

[麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率【コホート 1】(FAS)]

	本剤 N=15				対照薬 N=15			
	抗体価 測定 被験者	接種前 陰性 被験者	接種後 陽転 被験者	抗体 陽転率 (%)	抗体価 測定 被験者	接種前 陰性 被験者	接種後 陽転 被験者	抗体 陽転率 (%)
麻しんウイルス 中和抗体	14	14	14	100.0	14	14	14	100.0
風しんウイルス HI 抗体	15	15	15	100.0	15	15	11	73.3

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、治験薬接種前に抗体陰性である被験者のうち、接種後に抗体陽性となった被験者を接種後陽転被験者とした。

抗体陽転率 = (接種後陽転被験者数 / 接種前陰性被験者数) × 100

b) コホート 2

FAS での麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率は以下の通りであった。

[麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率【コホート 2】(FAS)]

	本剤 N=171				対照薬 N=174				群間差 ^{b)} (%)
	抗体価 測定 被験者	接種前 陰性 被験者	接種後 陽転 被験者	抗体陽転率 (%)	抗体価 測定 被験者	接種前 陰性 被験者	接種後 陽転 被験者	抗体陽転率 (%)	
				[95% 信頼区間] ^{a)}				[95% 信頼区間] ^{a)}	
麻しん ウイルス 中和抗体	171	171	171	100.0 [97.9~ 100.0]	173	170	167	98.2 [94.9~ 99.6]	1.8 [-3.1~6.6]
風しん ウイルス HI 抗体	171	171	170	99.4 [96.8~ 100.0]	173	172	160	93.0 [88.1~ 96.3]	6.4 [0.6~12.2]

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、治験薬接種前に抗体陰性である被験者のうち、接種後に抗体陽性となった被験者を接種後陽転被験者とした。
抗体陽転率 = (接種後陽転被験者数 / 接種前陰性被験者数) × 100

a) Clopper-Pearson

b) 本剤群の抗体陽転率 - 対照薬群の抗体陽転率

c) Farrington Manning

2) 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT

a) コホート 1

FAS での麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT は以下の通りであった。

[麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT【コホート 1】(FAS)]

	本剤 N=15		対照薬 N=15	
	n	幾何平均値 ± 幾何標準偏差	n	幾何平均値 ± 幾何標準偏差
麻しんウイルス中和抗体				
接種前	14	2.0 ± 1.0	14	2.0 ± 1.0
接種後	15	99.3 ± 2.5	15	53.2 ± 2.2
風しんウイルス HI 抗体				
接種前	15	4.0 ± 1.0	15	4.0 ± 1.0
接種後	15	50.8 ± 2.0	15	18.4 ± 3.6

b) コホート 2

FAS での麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT は以下の通りであった。

[麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT【コホート 2】(FAS)]

	本剤 N=171		対照薬 N=174		接種後の GMT 群間比 [95%信頼区間]
	n	幾何平均値 ± 幾何標準偏差 [95%信頼区間]	n	幾何平均値 ± 幾何標準偏差 [95%信頼区間]	
麻しんウイルス中和抗体					
接種前	171	2.0 ± 1.0 [2.0~2.0]	173	2.1 ± 1.4 [2.0~2.2]	
接種後	171	62.0 ± 2.2 [55.0~69.8]	174	70.6 ± 2.3 [62.1~80.1]	0.88 [0.74~1.04]
風しんウイルス HI 抗体					
接種前	171	4.0 ± 1.0 [4.0~4.0]	173	4.0 ± 1.2 [4.0~4.1]	
接種後	171	50.4 ± 2.4 [44.3~57.4]	174	20.7 ± 2.4 [18.2~23.6]	2.43 [2.02~2.92]

GMT 群間比 = 接種後の本剤群の GMT / 接種後の対照薬群の GMT

<安全性>

コホート1及びコホート2を併合した集団において、Day1（治験薬接種開始時）からDay43までに発現した副反応全体の発現率は、本剤群で28.5%（53/186例）、対照薬群で31.2%（59/189例）であった。

発現した主な副反応（いずれかの接種群で発現率が10%以上）は、本剤群及び対照薬群でそれぞれ、注射部位紅斑が9.1%（17/186例）及び11.6%（22/189例）、発熱が15.1%（28/186例）及び14.3%（27/189例）であった。

高度の副反応が本剤群の1例（発熱）に認められた。死亡した被験者及び重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

発現した副反応は以下の通りであった。

[SOC・PT別の副反応の発現頻度【コホート1+2】（SAF）]

SOC PT	本剤 N=186	対照薬 N=189
治験薬接種部位	18 (9.7%)	27 (14.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	18 (9.7%)	27 (14.3%)
注射部位紅斑	17 (9.1%)	22 (11.6%)
注射部位腫脹	2 (1.1%)	7 (3.7%)
注射部位発疹	0	3 (1.6%)
治験薬接種部位以外	40 (21.5%)	36 (19.0%)
感染症および寄生虫症	5 (2.7%)	1 (0.5%)
上咽頭炎	4 (2.2%)	0
結膜炎	1 (0.5%)	0
咽頭炎	0	1 (0.5%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (5.9%)	8 (4.2%)
上気道の炎症	3 (1.6%)	1 (0.5%)
鼻漏	7 (3.8%)	5 (2.6%)
咳嗽	4 (2.2%)	4 (2.1%)
喘息	1 (0.5%)	0
胃腸障害	1 (0.5%)	0
下痢	1 (0.5%)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (1.6%)	4 (2.1%)
湿疹	0	1 (0.5%)
発疹	3 (1.6%)	3 (1.6%)
一般・全身障害および投与部位の状態	28 (15.1%)	27 (14.3%)
発熱	28 (15.1%)	27 (14.3%)

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副反応とした。

MedDRA/J ver.22.1

<国内第Ⅲ相試験（第2期対象者）（L0132）の概要³⁾>

試験の種類	多施設共同、実薬対照、ランダム化、評価者盲検、並行群間比較試験
試験の目的	MR ワクチン定期接種第2期対象者に本剤を1回皮下接種時の免疫原性及び安全性を検討する。
治験方法	<p>治験薬接種前に被験者を本剤群又は対照薬群*にランダムに割り付け、治験薬をそれぞれ添付の溶剤 0.7mL で溶解し、その 0.5mL を上腕伸側に1回皮下接種した。</p> <p>治験薬接種後、43日目に抗体価測定用のための採血を実施した。</p> <p>定期接種第1期で接種したMR ワクチン（製品A、製品B、ミールビック）を割り付因子とする動的割付を実装したウェブ自動応答システム（IWRS）により、適格性が確認された被験者を本剤群又は対照薬群のいずれかに3:1の割合で割り付けた。免疫原性及び安全性の評価から独立した治験薬接種者が治験薬を接種することとし、治験薬接種者を除く実施医療機関の各担当者（盲検スタッフ）、代諾者（親権者）及び治験依頼者に対してできる限りバイアスを減らすために、手順に則り、評価者盲検を実施した。</p> <p>被験者ごとの治験期間は、同意取得から治験薬接種後43日間の約6週間を設定した。</p> <p>被験者ごとの治験スケジュールの概要図を下図に示した。</p> <div data-bbox="587 880 1251 1137" style="text-align: center;"> <pre> graph LR A[同意取得] --> B[Day 1] subgraph B [Day 1] B1[Visit 1] B2[治験薬接種] end B --> C[Day 43] subgraph C [Day 43] C1[Visit 2] C2[診察・検査] end D[← 安全性評価期間 →] style D fill:none,stroke:none B --- D --- C </pre> </div> <p>*対照薬群のMR ワクチンは、ミールビックを使用している。</p>
組入れ基準	<p>選択基準を全て満たし、かつ除外基準のいずれにも該当しない者を対象とした。接種要注意者のいずれかの基準に該当する場合は、診察及び治験参加の適否判断を慎重に行い、注意して接種した。</p> <p>主な選択基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 5歳以上7歳未満（小学校就学の始期に達する日の1年前の日から始期に達する日の前日までの間）の日本人健康小児 生後12か月以上24か月未満の間に国内でMR ワクチン定期接種第1期の接種を受けた者 MR ワクチン定期接種第1期を接種し、それ以降、麻しん又は風しんを含むワクチン（麻しん、風しん単味、MR など）の接種歴のない者 <p>主な除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 麻しん、風しんいずれかの既往を有する者 治験薬接種前1か月（Day-28）以内に麻しん、風しんいずれかの罹患者と接触がある者 食品、医薬品などによって、過去にアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 重大*な心臓・血管系疾患、血液疾患、肝臓疾患、腎臓疾患、消化器系疾患、代謝性疾患、神経精神疾患の既往又は合併のある者 *健康状態が非常に悪く、長期に渡る治療や治療後の経過観察が必要な状態 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者

	<p>6. 治験薬接種前 3 か月 (Day-84) 以内に輸血若しくはガンマグロブリン製剤の投与を受けた者、又は 6 か月 (Day-168) 以内にガンマグロブリン製剤の大量療法 (200mg/kg 以上) を受けた者</p> <p>7. 治験薬接種前 27 日 (Day-27) 以内に生ワクチン、又は 6 日 (Day-6) 以内に不活化ワクチン若しくはトキソイドの接種を受けた者</p> <p>接種要注意者 (定期接種実施要領に準じて設定)</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 心臓・血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害などの基礎疾患を有する者 2. 予防接種で接種後 2 日以内に発熱の見られた者及び全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者 3. 過去にけいれんの既往のある者 4. 本治験薬の成分に対してアレルギーを呈する恐れのある者 5. 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者 																																																																																	
被験者数	<p>目標被験者数 (計画時) : 約 120 例 (本剤群 90 例、対照薬群 30 例)</p> <p>設定根拠: 統計的仮説検定は計画しなかったため、検出力に基づく例数設計は実施しなかった。本剤による免疫応答が確認できる被験者数として、本剤群において定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン (製品 A、製品 B、ミールビック) を各 30 例として合計 90 例、対照薬群で 30 例を設定した。</p> <p>割り付けられた被験者数 (解析時) : 121 例 (本剤群 91 例、対照薬群 30 例)</p> <p>解析対象例数: FAS 及び SAF : 121 例 (本剤群 91 例、対照薬群 30 例)</p>																																																																																	
検査・観察スケジュール	<table border="1" data-bbox="475 1211 1350 1664"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Visit</th> <th colspan="3">治験薬接種</th> <th colspan="2">事後検査</th> <th rowspan="2">中止*1</th> </tr> <tr> <th colspan="3">Day 1</th> <th rowspan="2">Day 2~42</th> <th rowspan="2">Day 43</th> </tr> <tr> <th>Day</th> <th>接種前</th> <th>接種</th> <th>30 分後</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th>許容範囲</th> <th colspan="3">±0 日</th> <th>-</th> <th>+14 日</th> <th>+14 日</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>背景調査</td> <td>○*2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>診察</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>体温測定</td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>登録 (IWRS)</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>抗体価測定用採血</td> <td>○*3</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○*4</td> <td>○*4*5</td> </tr> <tr> <td>治験薬接種</td> <td></td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>健康観察日誌*6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">←→</td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>有害事象の調査</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td colspan="2">←→</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table> <p>*1 : 治験薬接種後に中止する場合のみ実施する。 *2 : 同意取得~Day 1 (当日を含む) までに実施する。 *3 : 治験薬接種日-14 日 (Day -14) ~治験薬接種日 (Day 1) の範囲で実施する。 *4 : 治験参加中に風しん及び麻しんの両方に罹患した場合は実施しない。治験参加中に治験薬以外の麻しん及び風しんの両方を含むワクチンを接種した場合は実施しない。 *5 : 治験薬接種日+42 日 (Day 43) ~+56 日 (Day 57) の範囲で実施する。 *6 : Visit 1 (帰宅後) から Day 28 までは、毎日、被験者の体温及び症状を代諾者に記録するように指導する。Day 29 以降は症状を認めた場合に記録するように指導する。</p>	Visit	治験薬接種			事後検査		中止*1	Day 1			Day 2~42	Day 43	Day	接種前	接種	30 分後			許容範囲	±0 日			-	+14 日	+14 日	背景調査	○*2						診察	○		○		○	○	体温測定	○		○		○	○	登録 (IWRS)	○						抗体価測定用採血	○*3				○*4	○*4*5	治験薬接種		○					健康観察日誌*6				←→		○	有害事象の調査				←→		○
Visit	治験薬接種			事後検査		中止*1																																																																												
	Day 1			Day 2~42	Day 43																																																																													
Day	接種前	接種	30 分後																																																																															
許容範囲	±0 日			-	+14 日	+14 日																																																																												
背景調査	○*2																																																																																	
診察	○		○		○	○																																																																												
体温測定	○		○		○	○																																																																												
登録 (IWRS)	○																																																																																	
抗体価測定用採血	○*3				○*4	○*4*5																																																																												
治験薬接種		○																																																																																
健康観察日誌*6				←→		○																																																																												
有害事象の調査				←→		○																																																																												

<p>評価方法及び評価基準</p>	<p>免疫原性の評価項目：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT 及び GMT 変化率 2. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の治験薬接種前抗体価別の GMT 及び GMT 変化率 3. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率 4. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率 <p>【抗体陽性基準値】 麻しんウイルス：中和抗体価 4 倍以上 風しんウイルス：HI 抗体価 8 倍以上</p> <p>安全性の評価項目： Day1（治験薬接種後）から Day43（事後検査）までに発現した有害事象及び副反応</p>
<p>統計手法</p>	<p>免疫原性の解析：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 主要な解析 <ol style="list-style-type: none"> a. GMT 及び GMT 変化率 FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、各時点の要約統計量（抗体価が測定された被験者数、GMT、幾何標準偏差、最小値、中央値、最大値）及び GMT の両側 95%信頼区間を算出した。また、治験薬接種前における GMT を基準とし、治験薬接種後における GMT の変化率（GMT 変化率^{*1}）を算出した。 ※1：治験薬接種後の GMT / 治験薬接種前の GMT b. 抗体保有率 FAS を対象に、治験薬接種前後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、抗体が測定された被験者数、抗体保有被験者数、抗体保有率^{*2} 及び二項確率に基づく正確な方法によりその両側 95%信頼区間（Clopper-Pearson 信頼区間）を算出した。 ※2：（抗体保有被験者 / 抗体が測定された被験者数）× 100 2. 副次的解析 <ol style="list-style-type: none"> a. 治験薬接種前抗体価別の GMT 及び GMT 変化率 FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、治験薬接種前抗体価（麻しんウイルス中和抗体価：4 倍未満、4 倍以上 8 倍未満、8 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価：8 倍未満、8 倍以上 32 倍未満、32 倍以上）及び接種群別に GMT 及び GMT 変化率を算出した。 b. 抗体陽転率 FAS を対象に、麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、接種群別に解析対象被験者数、治験薬接種前後の抗体が測定された被験者数、治験薬接種前陰性被験者数、治験薬接種後陽転被験者数、抗体陽転率^{*3} を算出した。 ※3：（治験薬接種後陽転被験者数 / 治験薬接種前陰性被験者数）× 100 c. 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン（製品 A、製品 B、ミールビック）別の GMT 及び GMT 変化率 FAS を対象に、治験薬接種前後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン（製品 A、製品 B、ミールビック）別及び接種群別に、各時点の GMT 及び GMT の両側 95%信頼区間、並びに治験薬接種前における GMT を基準とした治験薬接種後における GMT 変化率を算出した。 d. 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン（製品 A、製品 B、ミールビック）別の抗体保有率 FAS を対象に、治験薬接種前後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体について、定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン（製品 A、

	<p>製品 B、ミールビック) 別及び接種群別に、解析対象被験者数、抗体が測定された被験者数、抗体保有被験者数、抗体保有率を算出した。</p> <p>安全性の解析： 区間推定の信頼係数は両側 95%とした。重要な有害事象は規定しなかった。</p> <p>1. 有害事象・副反応の発現状況</p> <ul style="list-style-type: none"> 接種群別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数、発現率及び二項確率に基づく正確な方法により発現率の両側 95%信頼区間 (Clopper-Pearson 信頼区間) を算出した。また、治験薬接種部位の有害事象、治験薬接種部位以外の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象についても、同様に算出した。 重症度別接種群別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。治験薬接種部位の有害事象、治験薬接種部位以外の有害事象、死亡及びその他の重篤な有害事象についても、同様に算出した。 副反応についても、同様に集計した。 <p>2. SOC、PT ごとの有害事象・副反応の集計</p> <p>有害事象及び副反応は、症例報告書に記載された事象名を ICH MedDRA/J Version 23.0 を用いて読み替え、SOC 及び PT で表した。</p> <ul style="list-style-type: none"> 接種群別及び重症度別接種群別に、全体、治験薬接種部位及び治験薬接種部位以外の有害事象について、SOC、PT ごとに、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。 いずれかの接種群で PT の発現率が 5%以上であった有害事象について、接種群別及び有害事象発現までの期間 [Day1~4 (早期)、Day5~12 (ウイルス増殖期)、Day13~ (遅延期)] 別に、解析対象被験者数、有害事象発現者数及び発現率を算出した。また、SOC、PT 別に、持続期間を集計し、持続期間の要約統計量を算出した。 副反応についても、同様に集計した。
--	---

結果

＜免疫原性＞

◆主要目的

1. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT 及び GMT 変化率 (主要な解析)

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT 及び GMT 変化率は、以下の通りであった。

[麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の GMT 及び GMT 変化率 (FAS)]

	本剤 N=91		対照薬 N=30	
	n	幾何平均値±幾何標準偏差 [95%信頼区間]	n	幾何平均値±幾何標準偏差 [95%信頼区間]
麻しんウイルス中和抗体				
接種前	91	64.5±2.1 [55.1~75.4]	30	52.0±2.6 [36.4~74.2]
接種後	91	109.9±1.6 [99.6~121.3]	30	106.4±1.7 [86.4~131.1]
GMT 変化率		1.70		2.05
風しんウイルス HI 抗体				
接種前	91	27.1±2.9 [21.7~33.7]	30	25.4±3.1 [16.7~38.7]
接種後	91	94.4±1.8 [83.1~107.2]	30	84.4±1.8 [68.4~104.2]
GMT 変化率		3.49		3.32

GMT 変化率 = 治験薬接種後 GMT / 治験薬接種前 GMT

2. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率（主要な解析）

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体保有率は以下の通りであった。

[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（FAS）]

	本剤 N=91			対照薬 N=30		
	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体保有率 (%) 95%信頼区間 ^{a)}	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体保有率 (%) 95%信頼区間 ^{a)}
麻しんウイルス中和抗体						
接種前	91	91	100.0 [96.0~100.0]	30	30	100.0 [88.4~100.0]
接種後	91	91	100.0 [96.0~100.0]	30	30	100.0 [88.4~100.0]
風しんウイルス HI 抗体						
接種前	91	82	90.1 [82.1~95.4]	30	26	86.7 [69.3~96.2]
接種後	91	91	100.0 [96.0~100.0]	30	30	100.0 [88.4~100.0]

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、抗体陽性である被験者を抗体保有被験者とした。

抗体保有率 = (抗体保有被験者数 / 抗体価測定被験者数) × 100

a) Clopper-Pearson

3. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の治験薬接種前抗体価別の GMT 及び GMT 変化率（副次的解析）

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の治験薬接種前抗体価別の GMT 及び GMT 変化率は以下の通りであった。

[治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の治験薬接種前抗体価別の GMT 及び GMT 変化率（FAS）]

	本剤					対照薬				
	接種前		接種後		GMT 変化率	接種前		接種後		GMT 変化率
	n	GMT	n	GMT		n	GMT	n	GMT	
麻しんウイルス中和抗体										
4 倍未満	0	-	0	-	-	0	-	0	-	-
4 倍以上 8 倍未満	0	-	0	-	-	2	4.8	2	26.9	5.66
8 倍以上	91	64.5	91	109.9	1.70	28	61.7	28	117.4	1.90
風しんウイルス HI 抗体										
8 倍未満	9	4.0	9	50.8	12.70	4	4.0	4	64.0	16.00
8 倍以上 32 倍未満	28	12.2	28	80.0	6.56	11	13.2	11	64.0	4.83
32 倍以上	54	56.3	54	114.0	2.03	15	67.0	15	111.4	1.66

GMT 変化率 = 治験薬接種後 GMT / 治験薬接種前 GMT

4. 治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率（副次的解析）

FAS での治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率は以下の通りであった。

[治験薬接種後の麻しんウイルス中和抗体及び風しんウイルス HI 抗体の抗体陽転率（FAS）]

	本剤 N=91				対照薬 N=30			
	抗体価 測定 被験者数	接種前 陰性 被験者数	接種後 陽転 被験者数	抗体 陽転率 (%)	抗体価 測定 被験者数	接種前 陰性 被験者数	接種後 陽転 被験者数	抗体 陽転率 (%)
麻しんウイルス 中和抗体	91	0	0	-	30	0	0	-
風しんウイルス HI 抗体	91	9	9	100.0	30	4	4	100.0

麻しんウイルス中和抗体価 4 倍以上、風しんウイルス HI 抗体価 8 倍以上を抗体陽性基準とし、治験薬接種前に抗体陰性である被験者のうち、接種後に抗体陽性となった被験者を接種後陽転被験者とした。
抗体陽転率 = (接種後陽転被験者数 / 接種前陰性被験者数) × 100

◆副次目的

1. 定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の GMT 及び GMT 変化率（副次的解析）

FAS での定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の GMT 及び GMT 変化率は以下の通りであった。

[定期接種第 1 期で接種した MR ワクチン別の GMT 及び GMT 変化率（FAS）]

	本剤							GMT 変化率
	接種前			接種後			GMT 変化率	
	n	GMT	95%信頼区間	n	GMT	95%信頼区間		
麻しんウイルス中和抗体								
製品 A	30	68.6	53.8~87.5	30	99.3	81.2~121.4	1.45	
製品 B	30	67.8	52.8~87.1	30	123.6	105.7~144.7	1.82	
ミールビック	31	57.9	41.4~80.9	31	108.2	91.9~127.5	1.87	
風しんウイルス HI 抗体								
製品 A	30	52.0	40.6~66.5	30	111.4	90.5~137.2	2.14	
製品 B	30	34.3	23.4~50.2	30	90.5	72.4~113.1	2.64	
ミールビック	31	11.4	8.5~15.4	31	83.7	65.7~106.7	7.32	

GMT 変化率 = 治験薬接種後 GMT / 治験薬接種前 GMT

	対照薬							GMT 変化率
	接種前			接種後			GMT 変化率	
	n	GMT	95%信頼区間	n	GMT	95%信頼区間		
麻しんウイルス中和抗体								
製品 A	13	62.3	42.3~91.7	13	131.5	101.1~171.0	2.11	
製品 B	4	76.1	17.7~327.4	4	128.0	81.6~200.8	1.68	
ミールビック	13	38.6	18.9~78.7	13	81.4	55.3~119.7	2.11	
風しんウイルス HI 抗体								
製品 A	13	46.5	25.3~85.3	13	98.0	68.1~141.1	2.11	
製品 B	4	45.3	10.9~188.0	4	90.5	47.9~171.1	2.00	
ミールビック	13	11.6	7.0~19.2	13	71.2	50.9~99.6	6.13	

GMT 変化率 = 治験薬接種後 GMT / 治験薬接種前 GMT

2. 定期接種第1期で接種したMRワクチン別の抗体保有率（副次的解析）

FASでの定期接種第1期で接種したMRワクチン別の抗体保有率は以下の通りであった。

[定期接種第1期で接種したMRワクチン別の抗体保有率]

	本剤					
	接種前			接種後		
	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体 保有率 (%)	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体 保有率 (%)
麻疹ウイルス中和抗体						
製品A	30	30	100.0	30	30	100.0
製品B	30	30	100.0	30	30	100.0
ミールビック	31	31	100.0	31	31	100.0
風しんウイルスHI抗体						
製品A	30	30	100.0	30	30	100.0
製品B	30	29	96.7	30	30	100.0
ミールビック	31	23	74.2	31	31	100.0

麻疹ウイルス中和抗体価4倍以上、風しんウイルスHI抗体価8倍以上を抗体陽性基準とし、抗体陽性である被験者を抗体保有被験者とした。

抗体保有率 = (抗体保有被験者数 / 抗体価測定被験者数) × 100

	対照薬					
	接種前			接種後		
	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体 保有率 (%)	抗体価測定 被験者数	抗体保有 被験者数	抗体 保有率 (%)
麻疹ウイルス中和抗体						
製品A	13	13	100.0	13	13	100.0
製品B	4	4	100.0	4	4	100.0
ミールビック	13	13	100.0	13	13	100.0
風しんウイルスHI抗体						
製品A	13	12	92.3	13	13	100.0
製品B	4	4	100.0	4	4	100.0
ミールビック	13	10	76.9	13	13	100.0

麻疹ウイルス中和抗体価4倍以上、風しんウイルスHI抗体価8倍以上を抗体陽性基準とし、抗体陽性である被験者を抗体保有被験者とした。

抗体保有率 = (抗体保有被験者数 / 抗体価測定被験者数) × 100

<安全性>

Day1（治験薬接種後）からDay43（事後検査）までに発現した副反応は、本剤群で30.8%（28/91例）、対照薬群で30.0%（9/30例）であった。

発現した主な副反応（いずれかの接種群で発現率が10%以上）は、本剤群及び対照薬群でそれぞれ、注射部位紅斑が15.4%（14/91例）及び6.7%（2/30例）、注射部位腫脹が7.7%（7/91例）及び10.0%（3/30例）、発熱が8.8%（8/91例）及び16.7%（5/30例）であった。

副反応の重症度は、全て軽度であった。死亡、重篤な有害事象及び高度の有害事象を発現した被験者はいなかった。

発現した副反応は以下の通りであった。

[SOC・PT別の副反応の発現頻度 (SAF)]

SOC PT	本剤 N=91	対照薬 N=30
治験薬接種部位	19 (20.9%)	4 (13.3%)
一般・全身障害および投与部位の状態	19 (20.9%)	4 (13.3%)
注射部位紅斑	14 (15.4%)	2 (6.7%)
注射部位腫脹	7 (7.7%)	3 (10.0%)
注射部位内出血	1 (1.1%)	0 (0.0%)
治験薬接種部位以外	11 (12.1%)	6 (20.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (3.3%)	1 (3.3%)
上気道の炎症	1 (1.1%)	1 (3.3%)
咳嗽	2 (2.2%)	0 (0.0%)
鼻漏	1 (1.1%)	0 (0.0%)
皮膚および皮下組織障害	2 (2.2%)	0 (0.0%)
発疹	2 (2.2%)	0 (0.0%)
一般・全身障害および投与部位の状態	8 (8.8%)	5 (16.7%)
発熱	8 (8.8%)	5 (16.7%)

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副反応とした。

MedDRA/J ver.23.0

- 2) 安全性試験
該当資料なし
- (5) 患者・病態別試験
該当資料なし
- (6) 治療的使用
 - 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
 - ・長期の免疫原性を確認する製造販売後臨床試験（実施中）
第Ⅲ相臨床試験（L0131 試験）参加者のうち 2025 年度に第 2 期定期予防接種の接種対象となる者を対象に、第 2 期定期予防接種前の麻しんウイルス及び風しんウイルスに対する抗体保有率及び GMT 並びに L0131 試験からの抗体価の推移を含む免疫原性を評価することで本剤の免疫持続を確認する。
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当しない
- (7) その他

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用機序

麻疹ウイルス及び風しんウイルスは経気道的に感染し、上気道及び局所リンパ節で増殖後ウイルス血症を起こして全身の標的器官に運ばれ、麻疹あるいは風しんを発症すると考えられている⁴⁾。予め本剤の接種により、麻疹ウイルス及び風しんウイルスに対する液性免疫及び細胞性免疫が獲得されていると、その後に麻疹ウイルスあるいは風しんウイルスの曝露を受けても、獲得している免疫によってウイルスの増殖が抑制されて発症は阻止される。

(2) 薬効を裏付ける試験成績⁵⁾

本剤の免疫原性を評価するため、カニクイザル（雄6匹/群）に本剤又は対照薬*を0.5mL/匹の用量で6週間の間隔をあけて2回皮下投与した。初回投与日から2回目投与後2週間まで週1回の頻度で採血を実施して血清を採取し、風しんウイルス HI 抗体価、麻疹ウイルス中和抗体価及び麻疹ウイルス HI 抗体価を測定した。各抗体価測定結果については、採血日ごとに各群の平均値を用いてt検定（有意水準5%）を行い、風しんウイルス及び麻疹ウイルスに対する抗体産生を対照薬*と比較した。

その結果、本剤の1回投与によって、風しんウイルス HI 抗体価は初回投与後3週目から上昇した。風しんウイルスに対する免疫原性は対照薬*と同程度であり、風しんウイルスに対する免疫応答に培養基材変更の影響は認められなかった。また、本剤の2回目投与により風しんウイルス及び麻疹ウイルスに対するブースター効果が確認された。加えて、麻疹ウイルス中和抗体価及び麻疹ウイルス HI 抗体価のいずれも、初回投与後2週目から上昇しており、麻疹ウイルスに対する免疫原性も対照薬*と同程度であったことから、有効成分の混合化による免疫原性への影響はないと判断した。

*：ミールビックを使用

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし

(5) その他の組織への移行性
該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者
[10.1 参照]
- 2.5 妊娠していることが明らかな者 [9.5 参照]
- 2.6 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説^{6）}）

接種不適当者は、「予防接種法」第7条及び「予防接種法施行規則」第2条に基づき設定した。

- 2.1 明らかな発熱とは、通常37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。なお、普段から平熱が高い等の理由で37.5℃を少し上回る体温である場合は、接種医と保護者（被接種者）でよく体調を見極めて判断する。
- 2.2 「重篤かつ急性」の疾患に罹患している場合には、病気の進展状況が不明であり、このような状態において予防接種を行ってはならない。「重篤でない急性」の疾患や「急性でない重篤」の疾患に罹患している場合、予防接種による効果が疾患に対する影響を上回ると判断できる者には、予防接種による効果と副反応について十分な説明の上、文書（予診票）による同意を得た場合に限り、予防接種を行うことができる。
- 2.3 本剤の成分でアナフィラキシーを呈したことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため本剤の接種は行わない。
- 2.4 免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性があるため、免疫機能に異常のある疾患を有する場合及び免疫抑制をきたす治療を受けている場合には予防接種を行うことはできない。
- 2.5 一般に生ワクチンは、胎児への影響を考慮して、全妊娠期間で接種は行わない。妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1か月間避妊した後に接種し、ワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意させること。
- 2.6 上記に掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医により判断することになる。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種直後及び5～14日の間の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

（解説）

8.1 厚生労働省ホームページ

https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/kekkaku-kansenshou/yobou-sesshu/index.html

「予防接種実施規則」：関連法令

「定期接種実施要領」：基本計画・定期接種実施要領・予防指針

- 8.2 「定期接種実施要領」第1総論10(1)「接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べること。」に基づき設定した。
- 8.3 「定期接種実施要領」第1総論12(2)の以下の記載に基づき設定した。
被接種者及び保護者に対して、次に掲げる事項を要請すること。
ア 接種後は、接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう注意し、又は注意させること。
イ 接種後、接種局所の異常反応や体調の変化を訴える場合は、速やかに医師の診察を受け、又は受けさせること。
ウ 被接種者又は保護者は、イの場合において、被接種者が医師の診察を受けたときは、速やかに当該予防接種を行った市町村（特別区を含む。）の担当部局に連絡すること。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

- 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]
- 9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.5 本剤の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者

（解説）

- 9.1.1～9.1.5 「定期接種実施要領」第1総論7(1)に基づき、ワクチン類共通の事項として設定した。

予防接種の判断を行うに際して注意を要する者について、接種を行うことができるか否か疑義がある場合は、慎重な判断を行うため、予防接種に関する相談に応じ、専門性の高い医療機関を紹介する等、一般的な対処方法等について、あらかじめ決定しておくこと。

被接種者の健康状態及び体質を勘案し、慎重に予防接種の適否を判断するとともに、説明に基づく同意を確実に得ること⁶⁾。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(解説)

ワクチン類共通の事項として設定した。「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

(解説)

ワクチン類共通の事項として設定した。「Ⅷ. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者 9.1.1」の項参照。

(4) 生殖能を有する者

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意させること。

(解説)

海外において、極めて稀ながら、風しんワクチンの接種により先天性風疹症候群が発生したという報告がある。理論的リスクを避けるため、あらかじめ約1か月間避妊した後、妊娠していないことを確認して接種し、接種後約2か月間の避妊が必要である⁷⁾。

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊娠していることが明らかな者には接種しないこと。[2.5 参照]

(解説)

接種不相当者に該当する。「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(解説⁸⁾)

母親が免疫を保有していても、生後4～6か月で移行抗体はほぼ消失し、6か月を過ぎると罹患の可能性が出てくる。したがって、麻疹流行地では生後6か月から麻しんワクチンを接種している国もある。麻疹流行時の6～11か月齢児への予防接種は個人予防、集団予防の視点から緊急接種としての必要性が検討されるべきであるが、この年齢における現行風しんワクチンの効果及び安全性は十分評価されていない。

周りで麻疹の発生があり緊急避難的に生後6～11か月で任意のMRワクチン接種を受けた場合や流行国に渡航する必要があり生後6～11か月で任意のMRワクチン接種を受けた場合、0歳での接種は1歳以上での接種に比べて母体由来の抗体の残存等から免疫の獲得が十分ではないことがあるため、1歳になったら第1期のMRワクチンの接種は通常通り行う。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

10.1 併用禁忌（併用しないこと）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾロン等 （注射剤、経口剤） 免疫抑制剤 シクロスポリン ネオーラル サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等 [2.4 参照]	麻疹又は風しん様症状が あらわれるおそれがある。	特に長期あるいは大量投与 を受けている者、又は投与中 止後 6 か月以内の者は、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 あるいは持続させる可能性 がある。

（解説）

副腎皮質ステロイド剤及び免疫抑制剤は、サイトカインの産生等を抑えて、リンパ球の機能を抑制し、免疫抑制作用を発現するとされている⁹⁾。

免疫機能抑制状態の者に対して本剤を接種すると、含有する麻疹ウイルス及び風しんウイルスの感染を増強又は持続させる可能性があるため、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤の投与を受けている者には接種しない。特に、長期又は大量投与を受けている者、又は投与中止後 6 か月以内の者は、免疫機能抑制下にあり、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性があるため接種しない。

また、副腎皮質ステロイド剤や免疫抑制剤ではなくとも、生物学的製剤（インフリキシマブ（レミケード）、メトトレキサート等）などでは、投与により免疫機能が抑制されることがある。各製剤の添付文書の「併用禁忌」や「重要な基本的注意」等に生ワクチンの併用を避けるように記載されている薬剤の投与により、明らかに免疫機能が抑制されている場合も本剤の接種を避ける。

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
輸血 ガンマグロブリン製剤 [7.2 参照]	接種前3か月以内に輸血又はガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は、3か月以上過ぎるまで接種を延期すること。また、ガンマグロブリン製剤の大量療法において200mg/kg以上投与を受けた者は、6か月以上（麻しん感染の危険性が低い場合は11か月以上）過ぎるまで接種を延期すること。 本剤接種後14日以内にガンマグロブリン製剤を投与した場合は、投与後3か月以上経過した後に本剤を再接種することが望ましい。	輸血及びガンマグロブリン製剤中に麻しん又は風しん抗体が含まれると、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。
ツベルクリン反応検査	本剤接種後1か月以内は、ツベルクリン反応が弱くなることがある。	細胞性免疫の抑制が起こることがある。
他の生ワクチン（注射剤） おたふくかぜワクチン 水痘ワクチン BCG ワクチン 黄熱ワクチン等 [7.3 参照]	通常、27日以上間隔を置いて本剤を接種すること。	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。

(解説)

輸血及びガンマグロブリン製剤の投与を受けた者は一時的に血液中に麻しん抗体及び風しん抗体を保有することになる。このような状態のときに本剤を接種すると、血液中の抗体によってワクチンに含有されるウイルスが中和されてしまい、十分な免疫ができない。より確実な免疫を与えるために、輸血及びガンマグロブリン製剤の投与から本剤接種までの間に間隔をあける¹⁰⁾。ウイルス性疾患（たとえば麻しんなど）にかかっているときやその治癒直後、ウイルス生ワクチンの接種後1か月くらいの間、ツベルクリン反応は正しい値より弱く出たり、陰性になることがある¹¹⁾。

他の生ワクチン（注射剤）の接種を受けた者は、干渉作用により、本剤に含まれるウイルスが増殖できず免疫を獲得できないおそれがあるため、4週間以上あけて（生ワクチンを接種した日の翌日から起算して、本剤の接種を行う日までの間隔を27日間以上置いて）接種する。

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 血小板減少性紫斑病（頻度不明）

通常、接種後数日から3週ごろに紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等があらわれる。本症が疑われる場合には、血液検査等の観察を十分に行い、適切な処置を行うこと。

11.1.3 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

通常、接種後数日から2週間程度で発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 脳炎・脳症（頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.5 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

（解説）

11.1.1～11.1.5 国内臨床試験において、発現は認められていないが、本剤と同一のウイルス株を用いて製造しているミールビックの電子添文「重大な副反応」の項にて注意喚起されていることから設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	紅斑(15.4%)、腫脹	内出血	—	硬結、疼痛
過敏症 ^{注1)}	—	—	—	発疹、発熱、蕁麻疹、そう痒、紅斑、多形紅斑
精神神経系	—	—	—	不機嫌、だるさ、頭痛
呼吸器	—	上気道の炎症、 鼻漏、咳嗽	喘息	咽頭紅斑、鼻閉、口腔咽頭痛
消化器	—	—	下痢	嘔吐、食欲減退、腹痛
皮膚	—	発疹 ^{注2)}	—	麻しん様発疹
筋・骨格系	—	—	—	関節痛
その他	発熱(15.1%) ^{注2)}	上咽頭炎	結膜炎	眼脂、頸部その他のリンパ節腫脹

注1) 接種直後から数日中にあらわれることがある。

注2) 接種4日後以降にもあらわれることがある。生後12か月以上24か月未満の日本人健康小児を対象とした国内第Ⅲ相試験では、接種4～11日後において、9.1%に37.5℃以上、3.8%に38.5℃以上の発熱がみられた。

（解説）

臨床試験（L0131試験、L0132試験）の結果及びミールビックの電子添文を参考に設定した。

◆副作用頻度一覧表等

いずれかの接種群でPTの発現率が5%以上であった有害事象及び副反応のうちPTの発現数が1例以上であった副反応

	L0131 試験：コホート 1+2 (MedDRA/J ver.22.1)	L0132 試験 (MedDRA/J ver.23.0)
SOC	本剤群	本剤群
PT	N=186	N=91
全体	48 (25.8%)	25 (27.5%)
感染症および寄生虫症	4 (2.2%)	0 (0.0%)
上咽頭炎	4 (2.2%)	0 (0.0%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10 (5.4%)	2 (2.2%)
上気道の炎症	3 (1.6%)	1 (1.1%)
鼻漏	7 (3.8%)	—
咳嗽	—	2 (2.2%)
一般・全身障害および投与部位の状態	42 (22.6%)	25 (27.5%)
発熱	28 (15.1%)	8 (8.8%)
注射部位紅斑	17 (9.1%)	14 (15.4%)
注射部位腫脹	—	7 (7.7%)

治験薬との因果関係が「関連あり」と判定された有害事象を副反応とした。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。
- (2) 本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。
- (3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.4 参照]
- (4) 本剤の溶解に当たっては、容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、添付の溶剤で均一に溶解して、所要量を注射器内に吸引すること。この操作に当たっては、雑菌が迷入しないよう注意すること。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
- (5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.1.2 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験¹²⁾

1) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響

カニクイザル（雄4匹）に、対照物質として5mL/kgの用量で生理食塩液を背部皮下に投与し、その1週間後に5mL/kgの用量で本剤を背部皮下に投与（初回投与）した。さらに、その6週間後に、同用量の本剤を追加投与した。血圧、心拍数、体温及び心電図はテレメトリー法により、呼吸系パラメーターはwhole body plethysmograph法により測定した。統計学的解析は、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧及び平均血圧）、心拍数、体温、心電図（PR間隔、QRS時間、QT間隔及びQTc）、呼吸数、1回換気量及び1分間あたりの換気量について行った。また、一般状態観察の他、血液学的検査及び血液生化学的検査も追加実施した。

試験の結果、本剤のいずれの投与時においても、投与後24時間まで血圧、心拍数、体温、心電図のQRS時間、QT間隔及びQTc、並びに呼吸系パラメーターの呼吸数及び1分間あたりの換気量に、対照群と比較して有意な差は認められなかった。PR間隔及び1回換気量において対照物質投与時と比べ有意な差を示すポイントも見られたが、投与前からの差異は僅かであったこと、また、1回換気量においては本剤投与時の投与前値が高値を示したことに起因した変化であり、その他の呼吸系パラメーターにおいて有意な変化が認められていないことから、いずれも本剤投与による影響ではないと判断した。また、本剤の2回目投与後1時間において、4例中1例で収縮期、拡張期及び平均血圧の高値、体温の低値、横臥位が認められたが、投与前より認められた変化であり、本剤に起因した変化ではないと判断した。

本剤投与後のモニタリング期間中に、4例中1例において一時的な血圧上昇作用を示したが、血液学的検査等の結果から、本剤による変化ではないと判断した。

以上より、本剤は5mL/kgの用量での皮下投与においていずれの投与時においても、投与後24時間まで心血管系及び呼吸系に急性の影響を及ぼさないと考えられた。なお、4例中1例に遅延的に一時的な血圧上昇作用も認められたが、本剤によるものではないと判断した。

2) 中枢神経系に及ぼす影響

中枢神経系に及ぼす影響は、反復投与毒性試験の中で機能観察総合検査を行うことにより評価した。投与方法は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

試験の結果、5mL/kg群の雄1例について、初回及び2回目投与時には異常は認められなかったものの、3回目投与後3時間に実施した一般状態観察及び機能観察総合検査において、自発運動の低下、間代性けいれん、腹臥位、昏睡状態、自力起立不可、自力歩行不可、及び下痢が認められた。同時に流涎及び散瞳、並びに体温低下が認められた。これらの症状は投与後6時間には回復性が確認された。本例の状態を把握するために3回目投与後5時間に実施した血液生化学的検査において、グルコースの低値が認められたことから、本例は低血糖により昏睡状態に陥ったものと推察されたが、本剤投与に起因するかは明らかではなかった。

5mL/kg群のその他の雌雄5例、並びに2.5mL/kg群及び1.25mL/kg群の全例では、機能観察総合検査において、本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上より、中枢神経系への影響を判断する機能観察総合検査では本剤投与に直接起因すると考えられる変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験¹³⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験の一部として、急性毒性を評価した。投与方法は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

5mL/kg 群、2.5mL/kg 群又は 1.25mL/kg 群のいずれの群においても、本剤の初回投与後に死亡及び瀕死動物は認められず、一般状態観察及び機能観察総合検査においても本剤投与に起因する変化は認められなかった。

したがって、本試験条件下における本剤の概略の致死量は、雌雄ともに 5mL/kg を超える量であると判断した。

(2) 反復投与毒性試験¹⁴⁾

カニクイザル（雌雄各 3 匹/群）に、被験物質群については 5mL/kg、2.5mL/kg 又は 1.25mL/kg の用量で本剤を、対照物質群については 5mL/kg の用量で生理食塩液を、背部皮下及び上腕部皮下に 3 回投与した。投与量は上腕部皮下に 0.5mL、背部皮下に残りの投与液とし、投与回ごとに投与部位を変更した。初回投与 6 週間後に 2 回目投与を、その 2 週間後に 3 回目投与を行い、3 回目投与後 2 週間の観察の後、病理検査を行った。評価項目は、一般状態観察、投与部位の観察、機能観察総合検査、体重測定、摂餌量測定、体温測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、器官重量測定、病理解剖検査及び病理組織学的検査とした。

5mL/kg 群、2.5mL/kg 群及び 1.25mL/kg 群のいずれも、初回投与後に本剤投与に起因する変化は認められなかったが、5mL/kg 群の雄 1 例において、第 42 日目にアラニンアミノトランスフェラーゼの高値が認められ、第 43 日目以降、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼあるいはアラニンアミノトランスフェラーゼの漸次増加が認められた。また、3 回目投与後の病理組織学的検査において、肝細胞の単細胞壊死及びびまん性空胞化が認められた。本例では摂餌量に変化はなかったが、体重の減少が投与期間を通じて認められた。

5mL/kg 群のその他の雌雄 5 例、並びに 2.5mL/kg 群及び 1.25mL/kg 群の全例では、一般状態観察、機能観察総合検査、体重測定、摂餌量測定、体温測定、眼科学的検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学検査、器官重量測定、病理解剖検査及び病理組織学的検査のいずれにおいても、本剤投与に起因すると考えられる変化は認められなかった。

以上より、本試験条件下における無毒性量は、雄では 2.5mL/kg、雌では 5mL/kg と判断した。

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験¹⁵⁾

反復投与毒性試験において、雌雄の生殖器官への毒性を示唆するような所見は認められなかった。また、予防接種法施行規則（令和二年厚生労働省令第百七十八号による改正）において、予防接種の対象者から除かれる者として、「麻しん及び風しんに係る予防接種の対象者にあつては、妊娠していることが明らかな者」と記載されていること、本剤の電子添文において「妊娠していることが明らかな者」については接種不相当者とする、特定の背景を有する者に関する注意として「妊娠可能な女性においては、あらかじめ約 1 か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約 2 か月間は妊娠しないように注意させること。」と記載していることから、生殖発生毒性試験は実施しなかった。

(6) 局所刺激性試験¹⁶⁾

カニクイザルを用いた反復投与毒性試験において、上腕部の投与部位の観察、並びに上腕部及び背部の投与部位の病理組織学的検査を行うことで局所刺激性を評価した。投与方法は「IX. 2. (2) 反復投与毒性試験」の項参照。

投与部位の観察及び病理組織学的検査の結果、5mL/kg 群、2.5mL/kg 群及び 1.25mL/kg 群のいずれにおいても局所刺激性を示唆する変化は認められなかった。

したがって、本剤は局所刺激性を有さないと判断した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミールビックⅡ皮下注用
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注)}
注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：弱毒生麻しんウイルス田辺株
弱毒生風しんウイルス松浦/J16 株
生物由来成分、劇薬

2. 有効期間

有効期間：製造日から2年

3. 包装状態での貯法

8℃以下で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意

本剤のウイルスは日光に弱く、速やかに不活化されるので、溶解の前後にかかわらず光が当たらないように注意すること。

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり
くすりのしおり：なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない
同 効 薬：ミールビック（一般財団法人阪大微生物病研究会）、
乾燥弱毒生麻しん風しん混合ワクチン「タケダ」（武田薬品工業株式会社）、
はしか風しん混合生ワクチン「第一三共」（第一三共株式会社）

7. 国際誕生年月日

2024年9月24日（日本）

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販 売 名	製造販売 承認年月日	承認番号	薬価基準 収載年月日	販売開始 年月日
ミールビックⅡ 皮下注用	2024年9月24日	30600AMX00247000	薬価基準未収載	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年間：2024年9月24日～2032年9月23日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販 売 名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9 桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
ミールビックⅡ 皮下注用	薬価基準未収載	636940CD4028		薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

X I . 文 献

1. 引用文献

- 1) BK1601の日本人健康成人男性を対象とした第I相試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.7.6.1）
- 2) BK1601の日本人健康小児を対象とした第III相試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.7.6.2）
- 3) BK1601の日本人健康小児を対象とした2期追加接種における第III相試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.7.6.3）
- 4) 小濱友昭、加藤茂孝：ワクチンハンドブック．1994：157-179
- 5) 効力を裏付ける試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.2.1）
- 6) 予防接種ガイドライン等検討委員会：予防接種ガイドライン2025年度版．2025：23-26
- 7) 岡部信彦ほか：予防接種に関するQ&A集（2025年8月改訂版）：一般社団法人日本ワクチン産業協会．2025：181-182
- 8) 岡部信彦ほか：予防接種に関するQ&A集（2025年8月改訂版）：一般社団法人日本ワクチン産業協会．2025：173
- 9) 堀美智子：医薬品相互作用ハンドブック 第2版：（株）じほう．2002：261、406
- 10) 堀美智子：医薬品相互作用ハンドブック 第2版：（株）じほう．2002：260、263
- 11) 岡部信彦ほか：予防接種に関するQ&A集（2004年9月改訂版）：社団法人細菌製剤協会．2004：54
- 12) 安全性薬理試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.2.2）
- 13) 単回投与毒性試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.4.1）
- 14) 反復投与毒性試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.4.2）
- 15) 生殖発生毒性試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.4.5）
- 16) 局所刺激性試験（承認年月日：2024年9月24日、CTD2.4.4.6）

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

海外では発売されていない。(2025年12月時点)

2. 海外における臨床支援情報

該当しない

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

- (1) 粉碎
該当しない
- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性
該当しない

2. その他の関連資料

該当資料なし