

参考資料 5

審議結果報告書

令和 4 年 8 月 1 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] 乾燥細胞培養痘そうワクチンLC16「KMB」
[一 般 名] 乾燥細胞培養痘そうワクチン
[申 請 者 名] KMバイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和 4 年 7 月 6 日

[審 議 結 果]

令和 4 年 7 月 29 日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は設定しないこととされた。

[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

令和4年7月21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] 乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16 「KMB」
[一般名] 乾燥細胞培養痘そうワクチン
[申請者] KM バイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和4年7月6日
[剤形・含量] 1バイアル中に生ワクチニアウイルス (LC16m8株) を 2.5×10^7 PFU 以上含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品
[特記事項] 迅速審査 (令和4年7月13日付け薬生薬審発 0713 第1号、厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知)
[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「サル痘の予防」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、下記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。

[効能又は効果]

痘そう及びサル痘の予防

(下線部追加)

[用法及び用量]

本剤を添付の溶剤 (20%グリセリン加注射用水) 0.5 mL で溶解し、通常、二又針を用いた 0.01 mL を多刺法により皮膚に接種する。~~なお、接種時の圧迫回数は、初種痘で 5 回、その他の種痘で 10 回とする。~~

(下線部追加、取消線部削除)

[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

令和4年7月21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] 乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16 「KMB」
[一般名] 乾燥細胞培養痘そうワクチン
[申請者] KM バイオロジクス株式会社
[申請年月日] 令和4年7月6日
[剤形・含量] 1バイアル中に生ワクチニアウイルス (LC16m8 株) を 2.5×10^7 PFU 以上含有する用時溶解注射剤
[申請時の効能・効果] 痘そう及びサル痘の予防

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量] 本剤を添付の溶剤 (20%グリセリン加注射用水) 0.5 mL で溶解し、通常、二又針を用いた 0.01 mL を多刺法により皮膚に接種する。 ~~なお、接種時の圧迫回数は、初種痘で5回、その他の種痘で10回とする。~~

(下線部追加、取消線部削除)

[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 4
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 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
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 5
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 5
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 11
9. 総合評価 11

[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

サル痘は、ポックスウイルス科オルソポックスウイルス属に分類されるサル痘ウイルス（MPXV）による感染症で、1970年にザイール共和国（現在のコンゴ民主共和国）で生後9カ月の男児で最初の感染が確認されて以降、主に中央アフリカから西アフリカにかけて発生が報告されている。自然界においてはリス等のげっ歯類、サル、ウサギ等がMPXVを保有していることが知られており、これらの動物との接触によりMPXVがヒトへ伝播する。また、MPXVのヒトからヒトへの感染も報告されており、主な感染経路は皮膚病変、体液、衣類、寝具等の汚染物質との接触感染、又は飛沫感染とされている。MPXVに感染すると、通常、6～13日の潜伏期間を経て、発熱、激しい頭痛、リンパ節腫脹、筋肉痛等の症状が0～5日程度持続し、その1～3日後に発疹が出現する。発疹は体幹よりも顔面や四肢に集中する傾向があり、顔（症例の95%）、手掌及び足底（症例の75%）に認められる。また、角膜だけでなく、口腔粘膜（症例の70%）、生殖器（症例の30%）、結膜（症例の20%）にも認められる。発疹は徐々に隆起して水疱、膿疱、痂皮となる。多くの場合、2～4週間持続し自然軽快するが、小児の感染例やウイルスの曝露量が多い場合に重症化することがある。サル痘の致死率は0～11%と報告されており、特に小児において高い傾向にある（<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>（最終確認日：2022年7月18日））。ただし、先進国では死亡例は報告されていない（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohashi/408-monkeypox-intro.html>（最終確認日：2022年7月18日））。また、MPXVには、中央アフリカ（コンゴ盆地）クレードと西アフリカクレードの2つの異なる遺伝子クレードがあり、中央アフリカクレードは、伝染性が高く、深刻な症状を引き起こすことが報告されている（<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/monkeypox>（最終確認日：2022年7月18日））。

本邦では、サル痘は感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（平成10年法律第114号）において4類感染症に指定されており、感染症発生動向調査において集計が開始された2003年以降、輸入例を含め、サル痘患者は報告されていない（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/kansennohashi/408-monkeypox-intro.html>（最終確認日：2022年7月18日））。一方、2022年5月以降、アフリカを中心とする従前のサル痘流行国への海外渡航歴のないサル痘患者が、男性間で性交渉を行う者（MSM）を中心として欧州、米国等で相次いで報告され、WHOを中心として各国で緊急的に疫学調査や対策の検討が進められている。2022年7月4日時点において、59カ国で6,027名の確定症例がWHOに報告されている（https://cdn.who.int/media/docs/default-source/2021-dha-docs/20220706_monkeypox_external_sitrep_final.pdf?sfvrsn=1b580b3d_4&download=true（最終確認日：2022年7月18日））。

現在、サル痘に対する治療法は対症療法のみで、本邦で承認された治療薬はない。予防法としては、後述のとおり痘そうワクチンの接種が検討されている。天然痘対応指針（第5版）（<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/dl/01.pdf>（最終確認日：2022年7月18日））では、オルソポックスウイルス属のウイルス（痘そうウイルス（天然痘ウイルス）、MPXV、ワクチニアウイルス（痘そうワクチン株）等）間では免疫応答がほぼ完全に交差するため、痘そうワクチン接種により交差免疫が得られるとされている。また、1980～1984年の5年間のザイール共和国でのサル痘の疫学データから、痘そうワクチンの接種により、約85%のサル痘の発症が予防されることが示唆されており（Int J Epidemiol 1988; 17: 643-50）、当該報告における発症予防効果は、本邦のサル痘に関する厚生労働省のHP（https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/monkeypox_00001.html（最終確認日：2022年7月18日））、WHOによるサル痘の疫学変化の系統的調査報告（PLoS Negl Trop Dis 2022; 16: e01010141）、CDCのガイダンス（<https://www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/clinicians/smallpox-vaccine.html>（最終確認日：2022年7月18日））及びECDCのファクトシート（<https://www.ecdc.europa.eu/en/all-topics-z>

/monkeypox/factsheet-health-professionals（最終確認日：2022年7月18日））において情報提供されている。さらに、2022年5月以降に流行しているMPXV株は、欧州で分離されたMPXVのゲノム解析結果より、西アフリカクレードに由来する可能性が高く、痘そうウイルスと高い相同性を有することが報告されている（<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.06.01.494368v2.full.pdf>（最終確認日：2022年7月18日））。

痘そうワクチンは、WHOにおいて、3つの世代に分類されている。第一世代は、WHOによる天然痘根絶プログラム期間中に製造・使用され天然痘根絶に寄与した、Lister株ワクチンやワイス社製のDryvax（NYCBH株）がある。第二世代ワクチンは、DryvaxからプラークローニングされたACAM2000のように、第一世代ワクチン株又はそのワクチンストックからプラークローニングしたウイルスを細胞培養して製造されたワクチンである。第三世代ワクチンは、天然痘根絶プログラムの後期に開発された弱毒ウイルス株を細胞培養して製造されたワクチンであり、LC16m8株ワクチンとBavarian Nordic社のMVA-BN（海外販売名：JYNNEOS／Imvanex／IMVAMUNE）がある（<https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/smallpox-vaccines>（最終確認日：2022年7月18日））。

本剤は、申請者であるKMバイオロジクス株式会社が「痘そうの予防」を効能・効果として製造販売承認を取得している乾燥細胞培養痘そうワクチンで、生ワクチニアウイルス（LC16m8株）を初代ウサギ腎臓細胞で増殖させて得られたウイルス液を希釈し、安定剤を加えて分注した後、凍結乾燥したものである。第三世代の痘そうワクチンである本剤は、WHOより発出されたサル痘に係るワクチン及び予防接種の暫定ガイダンス（2022年6月14日付）において、安全性の高いワクチンとして、サル痘の予防のために使用が考慮されるべき痘そうワクチンの選択肢の1つに挙げられている（<https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1>（最終確認日：2022年7月18日））。また、WHOの暫定ガイダンスでは、米国及びカナダでサル痘の適応を有しているMVA-BNが、本剤と同様、使用が考慮されるべき第三世代の痘そうワクチンの1つとして選択肢に挙げられている。MVA-BNは、非臨床薬効試験成績（主にNHPモデルにおける発症防御試験成績）及びヒトでの免疫原性試験成績（ワクチニアウイルス（Western Reserve株）に対する中和抗体価の成績のみ）に基づき、「ハイリスク曝露があった18歳以上の成人への天然痘及びサル痘の予防」の適応が2019年に米国で承認され（<https://www.fda.gov/media/131802/download>（最終確認日：2022年7月18日））、カナダでは、米国と同様の試験成績に基づき、「サル痘及び関連するオルソポックスウイルス感染症の予防」の適応が2020年に承認されている（https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00063755.PDF（最終確認日：2022年7月18日））。

申請者は、以上の国内外の状況を踏まえ、国内外のガイドライン、公表文献等のエビデンス等から、本剤のサル痘に対する有効性及び安全性に係る根拠資料を纏めることにより、「サル痘の予防」を適応追加する製造販売承認事項一部変更承認申請を行うに至った。なお、本剤は海外で承認を取得していない。また、本申請については、厚生労働省より機構宛に厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長通知（令和4年7月13日付け薬生薬審発0713第1号「サル痘に係る効能又は効果の追加に関する審査上の取扱い及び迅速処理について」）が発出されており、厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長連名通知（平成11年2月1日付け研第4号・医薬審第104号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」）に基づく承認申請と同様に取り扱うとともに、迅速な処理が求められている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

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

本申請に際して評価資料は提出されておらず、本剤の免疫原性及び発症防御効果を検討した公表文献が効力を裏付ける試験の参考文献として提出された。提出された試験成績の概略を以下に示す。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験及び発症防御試験

3.1.1.1 Smallpox Vaccine Safety Is Dependent on T Cells and Not B Cells (J Infect Dis 2011; 203: 1043-53)

カニクイザル（性別不明）にそれぞれ 2.5×10^5 PFU/例の本剤（14 例）、 2.5×10^5 PFU/例の Dryvax（4 例）又は陰性対照として PBS（6 例）が二又針を用いて単回経皮接種された。接種 60 日後、 5×10^7 PFU/例の MPXV Zaire 79 株が静脈内投与された。

ワクチン接種から MPXV 投与までの間に、本剤群において Dryvax 群と同等の MPXV に対する中和抗体及び細胞性免疫の誘導が確認された。

MPXV の静脈内投与後、陰性対照群では全身に多数の皮膚病変が認められ、MPXV 投与後 12 日までに全ての動物が死亡又は安楽殺された。本剤群に認められた皮膚病変は、Dryvax 群に比べると多かったが、陰性対照群に比べて少なかった。また、本剤群及び Dryvax 群では、MPXV 投与後 12 日までに痂皮が形成され、死亡例は認められなかった。本剤群及び Dryvax 群における血中ウイルスゲノム量は、陰性対照群に比べて著しく低く、MPXV 投与 9 日後以降は検出限界以下であった。

3.1.1.2 LC16m8, a Highly Attenuated Vaccinia Virus Vaccine Lacking Expression of the Membrane Protein B5R, Protects Monkeys from Monkeypox (J Virol 2006; 80: 5179-88)

カニクイザルにそれぞれ 1×10^8 PFU/mL 以上の本剤（雌 3 例/群）、 1×10^8 PFU/mL 以上の Lister 株ワクチン（雌 2 例又は 3 例/群）又は陰性対照としてモックワクチン（雌 2 例又は雌雄各 1 例/群）が二又針を用いて単回経皮接種された。接種 5 週後、本剤群、Lister 群及び陰性対照群に 1×10^6 PFU/例の MPXV Liberia 株又は Zr-599 株がそれぞれ経鼻投与又は皮下投与された。

ワクチン接種から MPXV 投与までの間に、本剤群及び Lister 群で抗ワクチニアウイルス IgG 抗体及び MPXV に対する中和抗体の誘導が確認された。

MPXV の経鼻投与後、陰性対照群でウイルス血症が認められたが、本剤群及び Lister 群では認められなかった。MPXV 投与後の臨床検査において、陰性対照群で丘疹性皮疹及び鼻漏が確認されたが、本剤群及び Lister 群ではサル痘関連病変は認められなかった。MPXV 投与 3 週後の病理組織学的検査において、陰性対照群で皮膚、肺、脾臓、胸腺、扁桃腺及びリンパ節に病変が確認されたが、本剤群及び Lister 群ではサル痘関連病変は認められなかった。

MPXV の皮下投与後、本剤群の血中ウイルスゲノム量は Lister 群よりは高いものの陰性対照群に比べて低値で検出期間も短かった。MPXV 投与後の臨床検査において、陰性対照群で多数の丘疹性皮疹等の重度のサル痘関連病変が認められ、安楽殺された。一方、本剤群で MPXV 投与部位にのみ所見（紅斑、丘疹性皮疹及び潰瘍）が認められ、Lister 群ではサル痘関連病変は認められなかった。MPXV 投与 3 週後の病理組織学的検査において、陰性対照群でリンパ節、胸腺、扁桃腺、肺、気管、胃、小腸、結腸、直腸、肝臓、膀胱、子宮、卵巣及び皮膚にサル痘関連病変が認められたが、本剤群では MPXV 投与部位の皮膚病変を除き、サル痘関連病変は認められなかった。また、Lister 群ではサル痘関連病変は認められなかった。

3.1.1.3 A Single Vaccination of Nonhuman Primates with Highly Attenuated Smallpox Vaccine, LC16m8, Provides Long-term Protection against Monkeypox (Jpn J Infect Dis 2017; 70: 408-15)

カニクイザルにそれぞれ 1×10^8 PFU/mL 以上の本剤（雄 3 例/群）、 1×10^8 PFU/mL 以上の Lister 株ワクチン（雄 2 例/群）又は陰性対照としてモックワクチン（雄 3 例雌 1 例/群）が二又針を用いて単回経皮接種された。接種 6 カ月後又は 12 カ月後、本剤群、Lister 群及び陰性対照群に 10^6 PFU/例の MPXV Zr-599 株が皮下投与された。

ワクチン接種から MPXV 投与までの間に、本剤群及び Lister 群では抗ワクチニアウイルス IgG 抗体が誘導された。本剤群におけるワクチン接種 6 カ月及び 12 カ月後の当該抗体価は、Lister 群に比べて低値であったが、MPXV 投与後速やかに上昇した。

MPXV 投与後、陰性対照群では多数の丘疹性皮疹及び MPXV 投与部位における潰瘍性病変が認められた。一方、本剤群では MPXV 投与部位における潰瘍性病変のみが認められ、Lister 群にはいずれの皮膚病変も認められなかった。MPXV 投与 3 週後の病理組織学的検査において、陰性対照群でリンパ系、呼吸器系、消化器系、泌尿生殖器系の多くの臓器にサル痘関連病変が認められたが、本剤群及び Lister 群では当該病変は認められなかった。

3.R 機構における審査の概略

本剤の有効成分はワクチニアウイルス（LC16m8 株）であり、本剤の接種により痘そうウイルスに対する交差免疫が誘導されることで、痘そうの発症予防効果を引き起こす。サル痘の予防における本剤の作用機序についても、ワクチニアウイルスと同じオルソポックスウイルス属である MPXV に対する交差免疫（液性免疫及び細胞性免疫）が誘導され、MPXV の増殖を抑制することにより、発症予防効果を引き起こすと考えられる。機構は、サルを用いた免疫原性試験及び攻撃試験において、第一世代の痘そうワクチンである Lister 株ワクチン及び Dryvax と比較して低い傾向ではあるが、陰性対照と比較して本剤の MPXV に対する免疫原性（中和抗体及び細胞性免疫の誘導等）、MPXV 感染後のウイルス血症の抑制効果、及びサル痘関連病変の発症予防効果が認められることから、薬理的観点からヒトにおいても本剤の接種により MPXV に対する交差免疫が誘導され、サル痘の発症予防効果を期待することは合理性があると考えられる。

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

該当する試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能に係るものであり、新たな試験成績は提出されていない。

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

該当する試験は実施されていない。

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

本剤の有効性及び安全性を検討した試験成績として、本剤承認後の公表文献及び公的な研究事業の報告書を審査した。

7.1 海外第 I / II 相試験

7.1.1 Safety and immunogenicity of LC16m8, an attenuated smallpox vaccine in vaccinia-naive adults (J Infect Dis 2011; 204: 1395-402)

種痘歴のない 18～34 歳の健康成人を対象に、本剤の安全性及びワクチン接種 30 日後の MPXV を含む各オルソポックスウイルス属のウイルスに対する中和抗体価を Dryvax と比較するランダム化二重盲検比較試験が米国において実施された (2004～2005 年)。接種方法として、 1×10^8 PFU/mL の各ワクチン 0.02 μ L が二又針を用いて単回皮内接種 (圧迫回数は 15 回) された。

本剤を接種した 125 例全例 (男性 81 例、女性 44 例) が、接種後 6～12 日の間に接種部位に善感反応¹⁾を示した。本剤接種例から無作為に抽出した 26 例における接種後 30 日目の MPXV に対する中和抗体の GMT [95%CI] は 112 [82-307] で、ワクチニアウイルスの各株 (NYCBH 株、Lister 株、LC16m8 株) のみならず MPXV に対する中和抗体を誘導した。

安全性について、本剤群 125 例のうち、少なくとも 1 つの局所反応原性事象を認めた人の割合は、82% (102/125 例) で、各局所反応原性事象の発現割合は、熱感 36% (45/125 例)、ワクチン接種部位圧痛 42% (52/125 例)、腕の動きの制限 12% (15/125 例)、腋窩リンパ節腫脹 37% (46/125 例)、腋窩リンパ節圧痛 48% (60/125 例)、発疹 2% (3/125 例) 及び衛星病巣²⁾ 2% (3/125 例) であった。発熱等を含む全身性反応原性は、本剤群の 74% で所見が認められた。種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、心筋炎・心膜炎等を含め、ワクチン接種との因果関係がある重篤な有害事象は認められなかった。

7.2 国内第 IV 相試験

7.2.1 Freeze-dried live attenuated smallpox vaccine prepared in cell culture LC16-KAKETSUKEN (Vaccine 2015; 33: 6120-7)

本邦の 19～52 歳の自衛隊員 268 例 (男性 261 例、女性 7 例) を対象に、本剤の安全性を評価する使用成績調査が国内単施設で行われた (2005～2010 年)。接種方法として、 1×10^8 PFU/mL 以上の本剤 0.01 mL が二又針を用いて単回皮内接種された。接種時の圧迫回数は、初種痘者 (種痘歴なし) は 5 回、再接種者 (種痘歴あり) は 10 回とされた。

善感反応が認められた者の割合³⁾ は、初種痘者 : 185/196 例 (94.4%)、再接種者 : 58/71 例 (81.7%) であった。

本剤が接種された 268 例における有害事象の発現割合は、初種痘者で 27.0% (53/196 例)、再接種者で 5.6% (4/71 例) 及び種痘歴不明者の 100% (1/1 例) であった。本試験で観察された有害事象は、腋窩リンパ節腫脹 52 例 (19.4%)、発熱 4 例 (1.5%)、倦怠感 2 例 (0.7%)、発疹 1 例 (0.4%)、接種部位紅斑 14 例 (5.2%)、接種部位腫脹 1 例 (0.4%)、自家接種 1 例 (0.4%) であり、いずれも非重篤であった。接種に伴う皮膚合併症は、初種痘者 2 例に認められ、1 例は種痘性湿疹ではないアレルギー性皮膚炎 (転帰 : 回復) であり、もう 1 例はワクチン接種とは無関係の発疹であった。心電図検査において 2 例で第 1 度房室ブロック (軽度) を認めたが、因果関係は否定された。ワクチン接種後に数例の臨床検査値の異常を認めたが、因果関係は否定された。本調査期間中に心血管疾患、脳炎、衛星病変、進行性ワクチニア等の重篤な有害事象、死亡は認めなかった。

¹⁾ 接種の跡がはっきりと付いて免疫が獲得されたことを示す。

²⁾ 種痘局所の周辺における水疱、膿疱の形成。

³⁾ 種痘歴不明者 (1 例) については、論文中に記載されていなかった。

7.3 臨床研究

7.3.1 Clinical and Immunological Response to Attenuated Tissue-Cultured Smallpox Vaccine LC16m8 (JAMA 2009; 301: 1025-33)

18～55歳の皮膚病変のない健康な自衛隊員を対象に、本剤の安全性を評価する臨床研究が単施設で行われた（2002～2005年）。接種方法として、 1×10^8 PFU/mL以上の本剤約4 μ Lが二又針を用いて単回皮下接種された。接種時の圧迫回数は、初種痘者（種痘歴なし）は5回、再接種者（種痘歴あり）は10回とされた。3,468人が登録され、3,221例（92.8%）がワクチン接種を受け、1,529/3,221例（47.5%）が初種痘者に該当し、3,168/3,221例（98.4%）が男性であった。

善感反応が認められた者の割合 [95%CI] は、初種痘者で94.4 [93.2, 95.9] %（1,443/1,529例）、再接種者で86.6 [85.0, 88.2] %（1,465/1,692例）であった。

本剤接種後10～14日間の経過観察期間において、重篤な有害事象（自家接種／接触接種、種痘性湿疹、進行性ワクチニア、全身性ワクチニア、脳炎、症候性心筋炎等）は報告されなかった。接種後30日間に4例の被験者に有害事象が発現し、2例は重症が疑われた。1例は26歳男性の初種痘者で、接種後3日目に発疹が出現し、発疹は四肢から体幹に広がり、接種後20日目に入院した。アレルギー性皮膚炎と診断され、ワクチン接種との因果関係は否定されなかった。もう1例は29歳男性の初種痘者で、接種後10日目に体幹に発疹が出現し、多形紅斑と診断された。

本剤接種中に心電図異常や心疾患の症状は報告されなかった。無症候性心筋炎を評価するために347例が血清トロポニンT測定を受けたが、すべての参加者でワクチン接種の前後で血清トロポニンT値は検出限界（0.01 ng/mL）未満であった。軽度の有害事象の発現状況について、1,066例（初種痘者491例及び再接種者575例）を対象に診療録からレトロスペクティブに調査が実施された。その結果、148件の有害事象が確認され、最も多い事象は、96件（65%）の腋窩リンパ節腫脹であった（表1）。

表1 有害事象一覧

	初種痘者 (N=491) n (%)	再接種者 (N=575) n (%)
腋窩リンパ節腫脹	76 (15.5)	20 (3.5)
微熱 (>37.5°C)	13 (2.6)	8 (1.4)
皮膚搔痒感/蕁麻疹	4 (0.8)	3 (0.5)
インフルエンザ様症状	5 (1.0)	1 (0.2)
頭痛	5 (1.0)	0 (0.0)
筋肉痛 (上腕、胸部、頸部)	3 (0.6)	1 (0.2)
頸部リンパ節腫脹	2 (0.4)	1 (0.2)
下痢	1 (0.1)	1 (0.2)
急性感音性難聴	1 (0.2)	0 (0.0)
めまい感	0 (0.0)	1 (0.2)
眼窩部腫脹	0 (0.0)	1 (0.2)
関節炎	0 (0.0)	1 (0.2)

N：調査例数、n：発現件数

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

米国で種痘歴のない健康成人を対象に実施した第I/II相試験において、本剤の1回接種によりMPXVに対する中和抗体応答の誘導が確認され、ワクチニアウイルスの各株（NYCBH株、Lister株、LC16m8株）のみならず他のオルソポックスウイルス属のウイルスに対しても中和抗体応答の誘導が確認され

た(7.1.1項)。また、再接種者においても本剤接種後のMPXVに対する中和抗体応答の誘導が確認されている⁴⁾(<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/26727>(最終確認日:2022年7月18日))。

2002～2005年に本邦で本剤を初回接種された1,529例の種痘歴のない成人(自衛隊員)の臨床研究成績では、免疫賦与の指標である善感反応が認められた者の割合は94.4%(1,443/1,529例)であった(7.3.1項)。米国と国内で実施された臨床試験において、善感反応が認められた者の割合及びワクチニアウイルスに対する中和抗体応答の誘導に顕著な違いは認められなかった。

機構は、以下のように考察した。

ワクチニアウイルス(LC16m8)を有効成分とする本剤は、痘そう及びサル痘に対する交差免疫を誘導し、人種差が本剤の免疫原性に与える特筆すべき影響はないと考えられる。本剤接種により、日本人に対してMPXVに対する中和抗体応答が誘導されること、及び、非臨床試験において、交差免疫によりMPXVに対する中和抗体応答が誘導され、サル痘の発症予防効果が示されていることを踏まえると、日本人においてサル痘の発症予防効果を示す蓋然性があると考えられる。

7.R.2 安全性について

痘そうワクチンについては、本剤開発前に使用されていたワクチンでは、様々な副反応があることがWHOの報告に記載されている(<https://apps.who.int/iris/handle/10665/337041>(最終確認日:2022年7月18日))。一方、本剤については、1973～1974年にかけて、種痘研究班(種痘による健康被害の実状の把握と副反応の少ないワクチンの選択ないし開発のための全国的な研究ネットワーク)により、小児約5万例に接種され、問題となる副反応は認められなかった。このうち、特に詳細な臨床的観察が実施された10,578例のうち1974年に接種された9,538例について、善感反応が認められた者の割合は95.1%(9,075/9,538例)であり、そのうち14日間以上の観察が可能であった8,544例中、接種4～14日後に37.5℃以上の発熱を認めた者は7.8%(663/8,544例)、有熱期間は、発熱者の85%が2日以内であった(臨床とウイルス1975;3:269-79)。また、中枢神経合併症について脳波検査を行った調査では、大きな懸念は認められなかった(臨床とウイルス1975;3:269-79、小児科臨床1976;29:1409-12)。

米国で種痘歴のない健康成人を対象に実施した本剤の海外第I/II相試験では、種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、心筋炎・心膜炎等の重篤な有害事象の発現は認められなかった(7.1.1項)。また、本邦では、2002年より危機管理対策の一環として、限定した対象者(主に自衛隊の健康成人)への接種が行われている。2002～2005年までの間に種痘を受けた3,221例の被験者(初種痘者1,529例及び再接種者1,692例)について調査した報告及び2005～2010年に実施された本剤の使用成績調査報告によると、Lister株を含む従来ワクチン株で問題となっていた種痘後脳炎・脳症、皮膚合併症、米国のDryvax等のNYCBH株で問題となっていた心筋炎・心膜炎等の重篤な有害事象の発現は認められず、また、接種局所の副反応や発熱、頭痛等の全身性の副反応の発現割合は、1973～1974年にかけて実施された小児を対象とした種痘研究班の成績と同程度であった(7.1.1項及び7.3.1項)。一方、臨床報告(JAMA2009;301:1025-33)において、本剤と因果関係が否定できないと考えられる重篤な皮膚症状(アレルギー性皮膚炎、多形紅斑)が、各1例報告されている。また、ワクチニアウイルス株を用いた生ワクチン接種後の伝播について、本剤の販売開始以降、被接種者における自己伝播(自家接種)が使用成績調査にて1例報告されており、伝播部位は不明、重症度は軽微であった。

⁴⁾ 中和抗体応答について、陽性対照の測定値が想定よりも10倍程度低く、正確な評価を行うための十分な成績が得られなかったと考察されている。

また、妊娠していることが明らかな者については、本剤の接種不相当者として注意喚起しているが、妊娠可能な女性に対する接種の影響に関する情報はなく、本剤を接種した妊娠可能な女性がその後妊娠した場合の児、及び哺乳中の児への安全性は確立していない。このため、他の生ワクチンと同様に、添付文書の【接種上の注意】に妊娠可能な女性における接種前後の避妊及び授乳婦に対する接種に関する注意喚起を追加する。

機構は、以下のように考察した。

報告されている文献から、「サル痘の予防」の適応追加に伴う本剤の安全性プロファイルに変更はなく、小児を含めた安全性は許容可能と考える。ただし、本剤の製造販売後に重篤な皮膚症状（アレルギー性皮膚炎、多形紅斑）が報告されていることを踏まえ、本剤の重要な潜在的リスクに設定し、今後の集積情報に注視し、必要に応じて対応することが必要と考える。また、本剤接種後の自己伝播（自家接種）について、現時点での報告は1例のみであるものの、本剤の重要な潜在的リスクであり、添付文書に加え、医療従事者向け資材及び被接種者向け資材を用いて情報提供し、十分な理解が得られるための説明及び指導が重要と考える。また、他の生ワクチンと同様に妊娠可能な女性における接種前後の避妊及び授乳婦に対する接種に関して、添付文書により注意喚起を行う申請者の方針は受入れ可能である。

7.R.3 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考察した。

WHO より発出されたサル痘に係るワクチン及び予防接種の暫定ガイダンス (<https://www.who.int/publications/i/item/who-mpx-immunization-2022.1> (最終確認日：2022年7月18日)) において、痘そうワクチンのサル痘に対する臨床的有用性が支持されており、本剤はサル痘の予防のために使用が考慮されるべき痘そうワクチンの選択肢の1つとして挙げられている。また、世界において、本剤は、小児への接種が可能な唯一の痘そうワクチンであり、接種リスクのある者に対しても、ベネフィット・リスクバランスに基づき、接種が必要な場合に選択することが好ましいワクチンとして挙げられている。

本邦における痘そうワクチンの接種は、定期接種が終了した1976年まで、出生後、小学校入学前及び小学校卒業前に実施されていた。既接種者への接種の有効性に関連して、従前の牛皮型ワクチンにおいて、初種痘から20年経過後に再種痘した際に善感反応を得るために必要なワクチン力価は、初種痘時におけるそれより高いとされている（千葉県衛生研究所研究報告 2004; 28: 11-4）。本剤は、痘そうワクチン未接種者及び既接種者どちらにおいても良好な善感反応が認められており（JAMA 2009; 301: 1025-33）、また、MPXVに対する中和抗体応答が誘導されることが報告されている（<https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/26727> (最終確認日：2022年7月18日))。

以上より、痘そうワクチン未接種者と同様に痘そうワクチン既接種者においても「サル痘の予防」としての臨床的有用性が期待できる。

7.R.4 効能・効果について

本剤は、サル痘の予防を目的とした臨床試験は行われていない。しかし、本剤の非臨床薬理試験におけるサル痘の発症予防効果、痘そうウイルス及びMPXVの類似性、本剤を接種したヒトのオルソポックスウイルス属の各ウイルスに対する中和抗体応答誘導能、過去の痘そうワクチンにおける痘そうの発症予防効果等を踏まえると、本剤の効能又は効果を「痘そう及びサル痘の予防」（下線部追加）とすることは合理性があると判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量を記載整備することについて、以下のように説明している。

申請前の「用法及び用量」は「本剤を添付の溶剤（20 vol%グリセリン加注射用水）0.5 mL で溶解し 0.01 mL を多刺法により皮膚に接種する。なお、接種時の圧迫回数は、初種痘で 5 回、その他の種痘で 10 回とする。」であったが、本剤の圧迫回数を 15 回に変更した場合の安全性と有効性は、米国で痘そうワクチン接種歴のない健康成人を対象に実施した海外第 I / II 相臨床試験（J Infect Dis 2011; 204: 13 95-402）において確認されており、天然痘対応指針（第 5 版）（<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/dl/01.pdf>（最終確認日：2022 年 7 月 18 日））や WHO の接種方法に関する説明書（<https://apps.who.int/iris/handle/10665/67962>（最終確認日：2022 年 7 月 18 日））に従い記載整備する。また、採取液量については、本邦で用いられる天然痘ワクチン接種針の添付文書では採取可能な液量の記載がなく、多刺法は規定液量の正確な採取を要する方法ではないため、記載を削除する。

機構は以下のように考える。

MPXV における中和抗体応答の誘導を確認した海外第 I / II 相臨床試験の二叉針を使用した接種方法及び WHO の接種方法等を踏まえると、「用法及び用量」は申請者案のとおり「本剤を添付の溶剤（20 vol%グリセリン加注射用水）0.5 mL で溶解し、通常、二叉針を用いた多刺法により皮膚に接種する。」とし、多刺法による具体的な接種方法については、採取液量を削除し、圧迫回数については「接種時の注意」の項で別途情報提供することは受入れ可能と考える。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は以下のように説明している。

「サル痘の予防」の適応追加に伴い、本剤の安全性プロファイルに変更はないと考えられること、2002 年に本剤の製造販売承認を承継して以降、本剤を接種した際の安全性について特段懸念される事象は報告されていないこと、適応追加後も本剤は「天然痘対応指針（第 5 版）」（<https://www.mhlw.go.jp/kinkyu/j-terr/2004/0514-1/dl/01.pdf>（最終確認日：2022 年 7 月 18 日））等の国の指針に準じて厚生労働省等の判断の下で限定的に使用されることが想定されることから、国内外のエビデンス又は臨床使用実態等について、現時点で追加すべき試験又は調査はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本邦における現状として本剤の臨床使用経験は限定されていること、既承認の痘そうの予防を目的として使用される場合と被接種者の背景が異なること、医療環境が本剤の初回承認時とは異なること等から、サル痘の予防を目的とした使用実態下における現在の科学水準での安全性情報の収集が必要と考える。そのため、本剤のサル痘に対する有効性及び安全性に関する情報は、系統化された方法で収集されることが望ましい。本剤の接種方法は、二叉針を使用した特殊な方法であり、1976 年以降は定期接種としての使用はなく、多くの医療従事者が本剤の接種方法等に不慣れであると考えられる。そのため、医療従事者に対し、本剤の溶解方法、接種方法、接種後の被接種者に対する健康管理指導、薬液の廃棄管理等について、適切に情報提供する必要があると考える。また、7.R.2 項で述べたとおり、被接種者に対しても、本剤の接種に際して必要な注意事項について理解が得られるよう、十分な説明及び注意喚起が必要である。

機構は、本剤の安全性検討事項について、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査を実施する必要はないか、申請者に説明を求めた。

申請者は、製造販売後調査を実施する必要性について、以下のように説明した。

本剤の明らかにすべき懸念事項としてショック、アナフィラキシー、重篤な皮膚症状、自家接種（異所性接種）及び水平伝播が挙げられる。これらの情報は、被接種者から接種後の情報を入手し、検討する必要があることから、医薬品安全性監視活動として情報収集の徹底と一般使用成績調査にて情報を収集することとする。なお、本剤については、国の接種方針に準じて限定的に使用されることが想定されることから、一般使用成績調査は、国の接種方針等を踏まえて計画することとする。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表2に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表3に示す追加の医薬品安全性監視活動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。

表2 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
・ けいれん、熱性けいれん	・ 重篤な皮膚症状 ・ ショック、アナフィラキシー ・ 自家接種（異所性接種）、水平伝播	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表3 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	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査（サル痘の予防） ・ 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供（サル痘の予防） ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 被接種者向け資材の作成と提供

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

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

9. 総合評価

提出された公表文献におけるサル痘への有効性に関するエビデンス、WHO のガイダンスにおいて臨床的有用性が支持されていること等から、本品目のサル痘の予防に対する有効性は期待できる。また、「サル痘の予防」の適応追加に伴う本剤の安全性プロファイルに変更はなく、公表文献の安全性情報から、本剤の安全性に特段の懸念はないと考える。

以上を踏まえ、臨床試験によって有効性が評価されたワクチンが世界的に存在しない中、今般のサル痘の世界的な感染拡大において、各国がワクチンの使用等具体的な保健衛生上の対策を取るべき旨の声明が WHO から出されていることも鑑み、本剤接種によるベネフィットを踏まえると、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下のように効能・効果及び用法・用量を整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

痘そう及びサル痘の予防

(下線部追加)

[用法及び用量]

本剤を添付の溶剤（20 vol%グリセリン加注射用水）0.5 mL で溶解し、通常、二又針を用いた 0.01 mLを多刺法により皮膚に接種する。なお、接種時の圧迫回数は、初種痘で5回、その他の種痘で10回とする。

(下線部追加、取消線部削除)

[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
CDC	Center for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control	欧州疾病予防対策センター
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
MPXV	Monkeypox virus	サル痘ウイルス
MSM	Men who have sex with men	男性間で性交渉を行う者
MVA-BN	Modified Vaccinia Ankara-Barvarian Nordic	Barvarian Nordic 社製の改変ワクチニア・アンカラ株を有効成分とする痘そうワクチン
NHP	Non-Human Primate	ヒト以外の霊長類
PFU	Pock Forming Unit 又は Plaque Forming Unit	ポック形成単位又はプラーク形成単位
PBS	Phosphate-Buffered Saline	リン酸緩衝食塩液
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	—	乾燥細胞培養痘そうワクチン LC16「KM B」、ワクチニアウイルス LC16m8 株を有効成分とする痘そうワクチン