

## 審議結果報告書

平成 26 年 6 月 10 日  
医薬食品局審査管理課

[販 売 名]       メナクトラ筋注  
[一 般 名]       4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）  
[申 請 者 名]     サノフィ株式会社  
[申請年月日]     平成 25 年 3 月 26 日

### [審 議 結 果]

平成 26 年 5 月 26 日に開催された医薬品第二部会において、本品目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 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当するとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。  
この訂正による審査結果の変更はない。

### 記

頁	行	訂正後	訂正前
4	31	本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨の <u>説明がなされている</u>	本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨、議論された
4	32	前述の開発要請及び審議会での <u>説明を踏まえ</u>	前述の開発要請及び審議会での議論を踏まえ
24	24	本邦における開発を速やかに開始する必要がある旨の <u>説明がなされている</u>	本邦における開発を速やかに開始する必要がある旨の議論がなされている
35	26	本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨の <u>説明がなされていることを考慮すると</u>	本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨、議論されていることを考慮すると

(下線部変更)

## 審査報告書

平成 26 年 4 月 22 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]	メナクトラ筋注
[一 般 名]	4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 26 日
[剤型・含量]	1 バイアル 0.5mL あたり、多糖体として、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体をそれぞれ 4 $\mu$ g 含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	ワクチン等審査部

## 審査結果

平成 26 年 4 月 22 日

[販 売 名]                   メナクトラ筋注  
[一 般 名]                   4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）  
[申 請 者]                   サノフィ株式会社  
[申請年月日]               平成 25 年 3 月 26 日

### [審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の「髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」に対する有効性は期待され、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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]               髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防  
[用法・用量]               1 回、0.5mL を筋肉内接種する。

## 審査報告 (1)

平成 25 年 12 月 9 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	メナクトラ筋注
[一 般 名]	4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 26 日
[剤型・含量]	1 バイアル 0.5mL あたり、多糖体として、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体をそれぞれ 4 $\mu$ g 含有する注射剤
[申請時効能・効果]	髄膜炎菌 (血清型 A、C、Y 及び W-135) による侵襲性髄膜炎菌性疾患の予防
[申請時用法・用量]	1 回、0.5mL を筋肉内接種する。

### II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構における審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) からの照会事項に対する申請者の回答の概略は、以下のとおりである。

#### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

髄膜炎菌は、髄膜炎及び敗血症の起因菌となる病原体であり、世界的に多くの罹患、死亡をもたらしている。

髄膜炎菌は、莢膜多糖体の抗原性により、少なくとも 13 種類の血清型に分類されるグラム陰性菌であり、呼吸器飛沫や分泌物により経口感染し、鼻咽頭粘膜に生息する。髄膜炎菌の保菌率は、通常、人口の 8~20%とされるが、髄膜炎菌の感染は一過性であり、保菌者のうち 30~40%は一過性の保菌もしくは無感染である (*Pediatr Infect Dis J*, 15: 967-979, 1996、*FEMS Microbiol Rev*, 31: 3-14, 2007、*Lancet*, 369: 2196-2210, 2007)。潜伏期は 2~5 日とされ、ヒトの免疫の低下等により、最初は上気道に炎症を生じ、症状が進むと、菌血症から髄膜炎に移行する。

侵襲性髄膜炎菌感染症 (Invasive Meningococcal Disease : IMD) のうち、髄膜炎例では、頭痛、発熱、髄膜刺激症状、痙攣、意識障害、乳児では大泉門膨隆等を示し、敗血症例では、発熱、悪寒、虚脱を呈する。特に重症例では、Waterhouse-Friedrichsen 症候群が短時間のうちに進展することがあり、紫斑の出現、ショック及び播種性血管内凝固症候群

(Disseminated Intravascular Coagulation : DIC) を示す。IMD の特徴として、点状出血が眼球結膜や口腔粘膜、皮膚に認められ、また出血斑が体幹や下肢に認められる。適切な治療を施しても髄膜炎菌性髄膜炎の死亡率は7～19%、髄膜炎菌性敗血症の死亡率は18～53%と報告されている (*Pediatr Infect Dis J*, 15: 967-979, 1996)。

国立感染症研究所感染症疫学センターの感染症発生動向調査年別報告数一覧 (その1: 全数把握、<http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwr/ydata/3222-report-ja2011.html>) 及び感染症発生動向調査週報 (2012年第52週 (12月24日～12月30日) 通巻第14巻第52号、<http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/sokuho/idwr-2012/201252/2012-52-zensu.pdf>) によると、本邦におけるIMDの発症例数は、年間十数例程度 (2010年7例、2011年12例、2012年15例) と極めて少数であるものの、世界的には、各地で散発的な髄膜炎菌感染症の流行が繰り返されている。髄膜炎菌感染症の発症は、髄膜炎菌の伝搬の状況、鼻咽頭保菌の状況等に影響される。鼻咽頭保菌の状況については、青年期 (15～24歳) で最も高い割合であり、人口密度の高い集団で高くなることが知られている。髄膜炎菌の鼻咽頭からの除去に有効な抗菌剤として、リファンピシン、シプロフロキサシン、セフトリアキソン等が用いられる (*Lancet*, 369: 2196-2210, 2007)。しかしながら、IMDの急激な発症や進行を考慮すると、予防措置として、特に本邦では髄膜炎菌感染症流行地域への渡航者を対象に髄膜炎菌ワクチンを接種することが有用と考えられる。

本邦において、承認された髄膜炎菌ワクチンは存在しないことから、主に個人輸入により髄膜炎菌ワクチンが使用されており、2010年の髄膜炎菌ワクチンの輸入数量は、年間6,600本であると推定されている (*BMSA ジャーナル*, 23: 6-11, 2011)。このような現状から、2009年8月に厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」(以下、検討会議) に対し、日本渡航医学会、日本小児感染症学会及び日本感染症学会より、髄膜炎菌ワクチンの開発に係る要望書が提出され、検討会議において、メナクトラ筋注 (以下、本剤) は「医療上の必要性が高い」と評価された。これを受け、2010年5月に厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた (2010年5月21日付、医政研発0521第1号、薬食審査発0521第1号、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長連名通知)。また、2010年3月の薬事・食品衛生審議会薬事分科会 (以下、審議会) において、発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制を効能・効果とするソリリス®点滴静注 300mg (一般名: エクリズマブ (遺伝子組換え)、以下、エクリズマブ) 投与により、髄膜炎菌感染症発症リスクの増加が懸念されることから、髄膜炎菌ワクチンの本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨、議論された。

前述の開発要請及び審議会での議論を踏まえ、髄膜炎菌感染症流行地域への渡航者、及びエクリズマブ投与が予定される発作性夜間ヘモグロビン尿症患者等の髄膜炎菌感染症発症リスクが高い者を主な接種対象として申請者は検討を行い、2013年3月に本剤の製造販売承認申請がなされた。

本剤は、4種類の血清型 (A、C、Y 及び W-135) の髄膜炎菌莢膜多糖体に、キャリアタ

ンパク質としてジフテリアトキソイドを結合したものを有効成分とする髄膜炎菌結合型ワクチンであり、2005年1月に米国で承認されて以来、2013年9月時点において、48の国と地域で承認を取得している。

## 2. 品質に関する資料

### <提出された資料の概略>

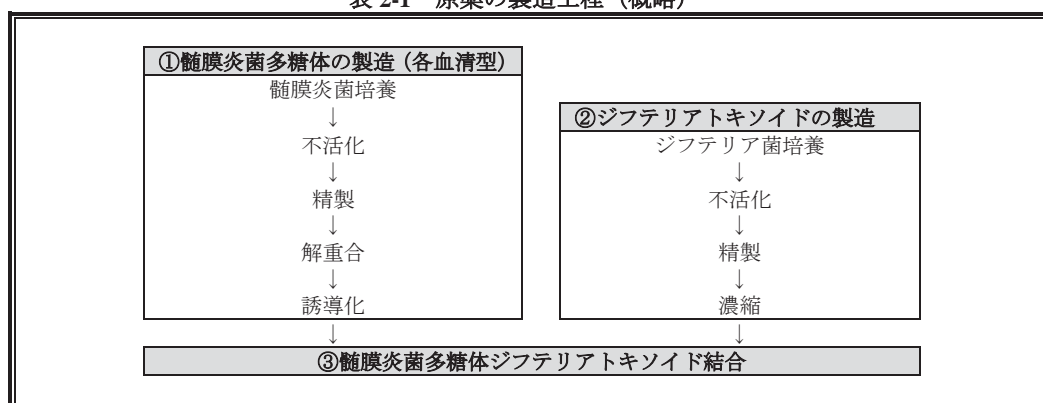
本剤は、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌に由来する莢膜多糖体のそれぞれにジフテリアトキソイドを結合した、4 種類の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体を有効成分とするワクチンである。1 回接種量 0.5mL あたり、多糖体量として、各血清型髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体を 4 $\mu$ g 含有している。

### (1) 原薬

#### 1) 製造方法

原薬の製造工程の概略を表 2-1 に示す。①において、髄膜炎菌多糖体を解重合し、リンカーとなる [ ] を結合させ、誘導化多糖体とする。③において、誘導化多糖体と②で得られるジフテリアトキソイドを共有結合させ、各血清型の原薬（髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体）を製造する。

表 2-1 原薬の製造工程（概略）



#### ① 髄膜炎菌多糖体の製造

##### i) 髄膜炎菌シードの調製及び管理

血清型 A、C 及び Y の髄膜炎菌シードは [ ] ( [ ]) から入手した菌株に由来する。これらの菌株をそれぞれ [ ] 代、[ ] 代及び [ ] 代継代してプレマスターシード（以下、PMS）が調製された。血清型 W-135 の髄膜炎菌シードは [ ] ( [ ]) から入手した菌株に由来し、この菌株を [ ] 代継代して PMS が調製された。

全ての血清型において、PMS を [ ] 代継代してマスターシード（以下、MS）が調製され、

さらに MS を ■ 代継代してワーキングシード（以下、WS）が調製された。

MS 及び WS について、表 2-2 の特性解析試験が実施され、各試験への適合が確認された。MS 及び WS は ■℃以下で凍結保存され、■年ごとに生菌数が、■年ごとに 16s rRNA 遺伝子配列を除く表 2-2 の特性解析試験が実施される。これまでに保存 ■年後までの安定性が確認されており、保存 ■年後までの生菌数が確認されている。

MS の更新予定はないが、WS は在庫数に応じて ■ から更新され、16s rRNA 遺伝子配列を除く表 2-2 の特性解析試験への適合が確認される。

表 2-2 髄膜炎菌シードの特性解析試験

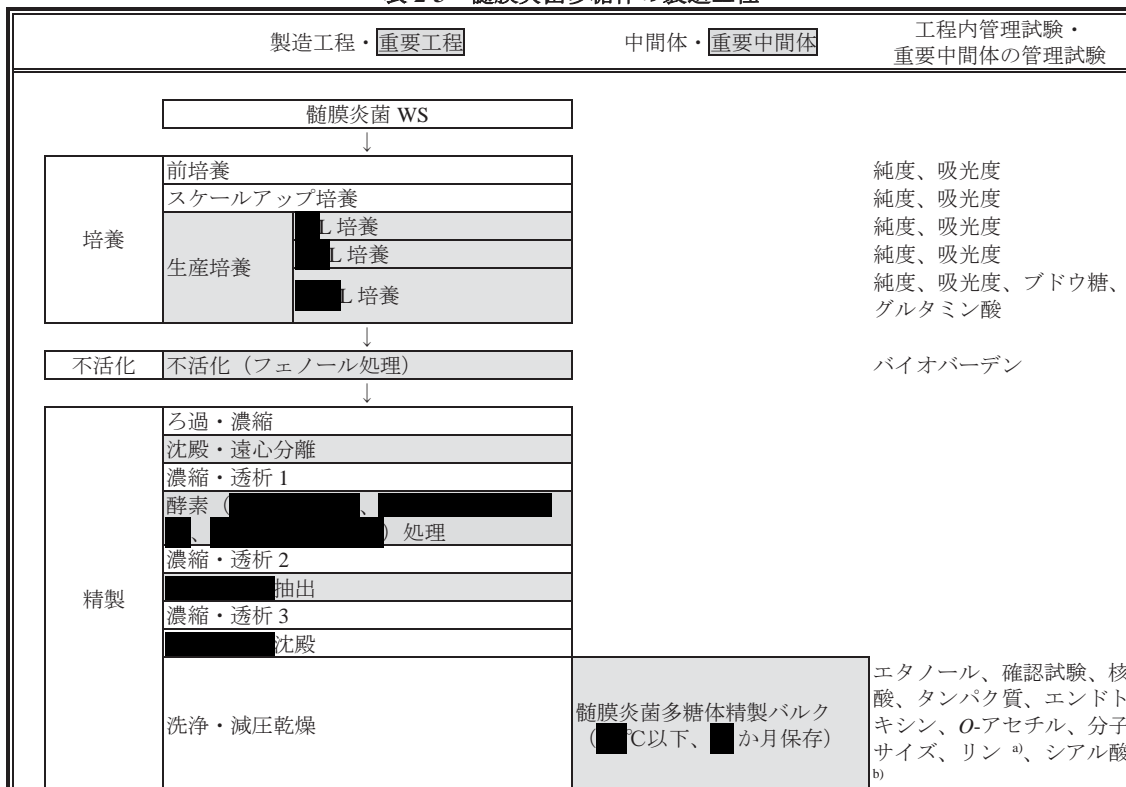
試験項目	MS	WS
グラム染色	○	○
選択的及び非選択的カンテン培地における発育	○	○
コロニー形態	○	○
炭水化物発酵	○	○
オキシダーゼ試験	○	○
血清学的試験	○	○
カタラーゼ試験	○	○
生化学的確認試験（菌種の同定）	○	○
生菌数	○	○
16s rRNA 遺伝子配列	○	○

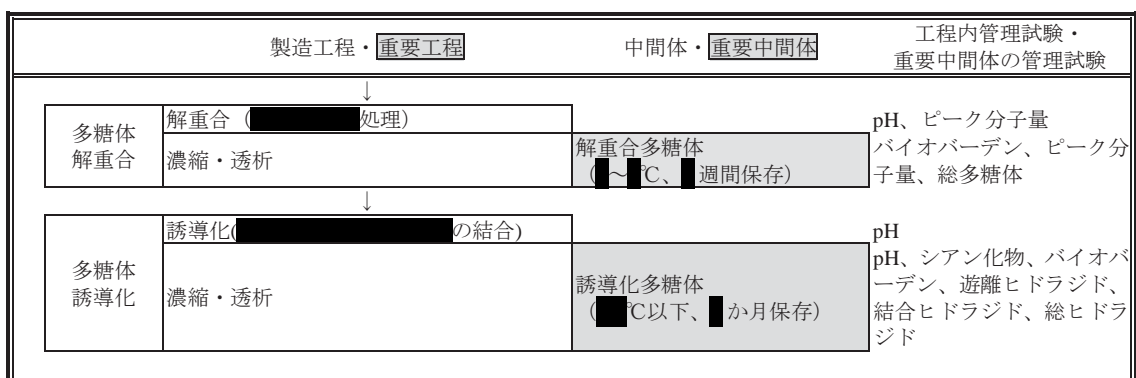
○：実施

## ii) 髄膜炎菌多糖体の製造工程

髄膜炎菌多糖体の製造工程は表 2-3 のとおりである。

表 2-3 髄膜炎菌多糖体の製造工程





a) 血清型 A のみで実施、b) 血清型 C、Y 及び W-135 のみで実施

髄膜炎菌多糖体の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

## ② ジフテリアトキソイドの製造

### i) ジフテリア菌シードの調製及び管理

ジフテリア菌シードは■■■■■ (■■■■■) から入手した菌株に由来する。この菌株を■■代継代し MS が調製され、凍結乾燥された。MS を■■代継代してサブマスターシード (以下、SMS) が調製され、さらに■■代継代して WS が調製された。

SMS 及び WS について、表 2-4 の特性解析試験が実施され、各試験への適合が確認された。SMS 及び WS は■■■■■℃以下で凍結保存される。SMS の試験については、■■年ごとに生菌数が、■■年目及び■■年後以降■■年ごとに表 2-4 の特性解析試験が実施される。これまでに保存■■年後までの生菌数が確認されている。WS については、■■年ごとに生菌数及び表 2-4 の特性解析試験が実施され、これまでに保存■■年後までの安定性が確認されている。

SMS の更新予定はないが、WS は在庫数に応じて■■■■■から更新され、表 2-4 の特性解析試験への適合が確認される。

表 2-4 ジフテリア菌シードの特性解析試験

試験項目	SMS	WS
グラム染色	○	○
コロニー形態	○	○
炭水化物要求性 (マルトース培養)	○	○
運動性	○	○
硝酸塩還元	○	○
DNase カンテン培地試験	○	○
カタラーゼ試験	○	○
生化学的確認試験 (菌種の同定)	○	○

○：実施

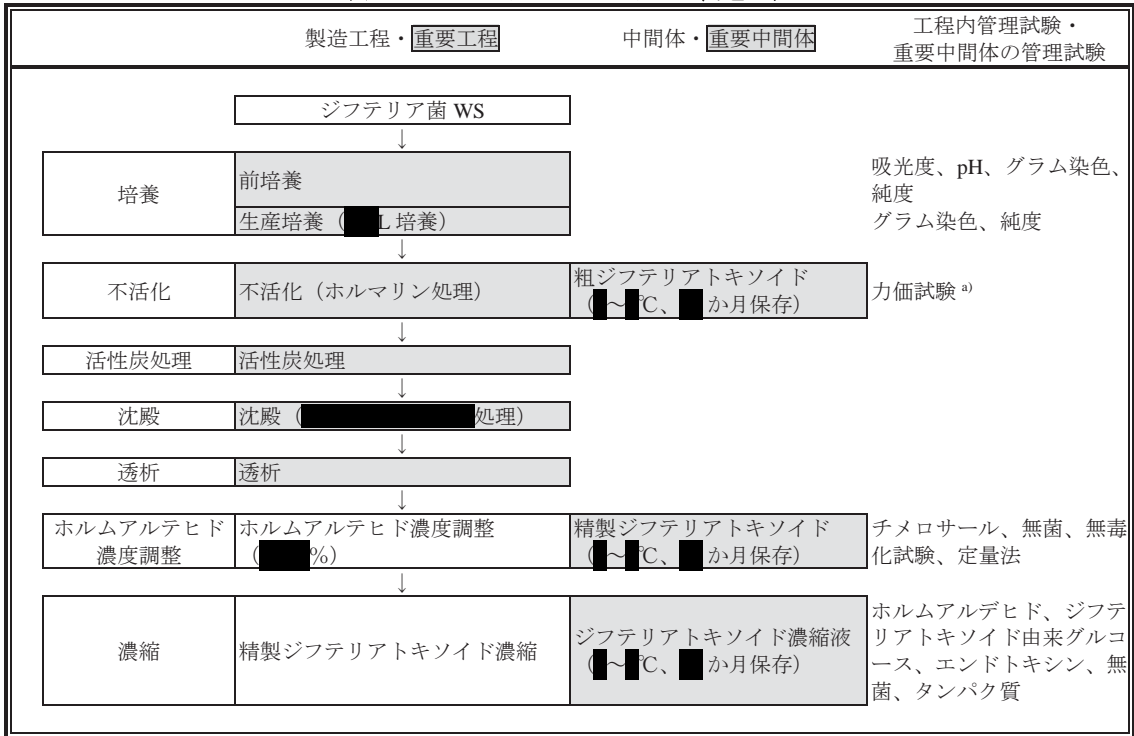
### ii) ジフテリアトキソイドの製造工程

ジフテリアトキソイドの製造工程は表 2-5 のとおりである。

ジフテリアトキソイドの製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。



表 2-5 ジフテリアトキソイドの製造工程

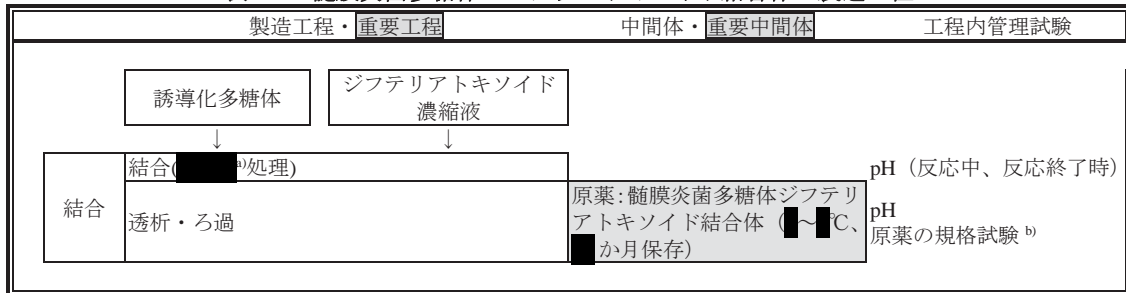


a) 不活化前に実施

### ③ 髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の製造

誘導化多糖体とジフテリアトキソイドを共有結合させ、各血清型の原薬を製造する。髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の製造工程は表 2-6 のとおりである。

表 2-6 髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の製造工程



a) 、 b) 「(6) 原薬の管理」の項参照

髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

### 2) 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程で使用する生物由来原料は、表 2-7 のとおりである。L-シスチンは、トリ羽毛由来のアミノ酸で高度精製品である。カザミノ酸は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

髄膜炎菌多糖体の精製工程で使用される██████████は、その製造工程においてカザミノ酸が使用されている。カザミノ酸は██████████um フィルターでろ過された後、██████████の製造用培地に添加され、培地使用前に滅菌処理（██████℃、██████気圧、██████分間）されている。ジフテリア菌のMS及びWS調製時並びにジフテリア菌培養工程の培地成分として添加されるカザミノ酸は、その製造工程において、加水分解処理（pH██████以下、██████時間以上）及び加熱処理（██████分間以上の██████及び██████℃以上、██████時間以上）がされている。

表 2-7 原薬の製造工程で使用する生物由来原料

原材料名	動物	部位	原産国	用途
L-シスチン	トリ	羽毛	中国	ジフテリア菌のMS及びWS調製時並びにジフテリア菌培養工程の培地成分
カザミノ酸	ウシ	乳	オーストラリア、ニュージーランド	髄膜炎菌多糖体の精製工程で使用する██████████の製造工程
			ニュージーランド	ジフテリア菌のMS及びWS調製時並びにジフテリア菌培養工程の培地成分

### 3) 製造工程の開発の経緯

本剤の製造方法は、髄膜炎菌多糖体精製バルク、誘導化多糖体、精製ジフテリアトキソイド及び髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の各製造工程において、海外における開発初期から多くの変更がなされており、それぞれの変更について、重要中間体及び原薬の品質に影響を及ぼさないことが確認されている。本邦で製造販売予定の製剤の製造に用いた原薬について、国内第Ⅲ相臨床試験（MTA76 試験）で使用された製剤の製造に用いた原薬バッチからの主な変更点を表 2-8 に示す。

表 2-8 原薬の製造方法の変更点（抜粋）

製造工程	変更点
髄膜炎菌シード <sup>a)</sup>	・動物由来原料不使用のMS及びWSへの変更
髄膜炎菌多糖体精製バルク <sup>a)</sup>	・動物由来原料不使用の培地への変更 ・生産培養スケールの拡大 ・不活化剤の変更 ・粗中間体の単離及び塩化カルシウム抽出の省略 ・酵素処理に使用する酵素の変更・追加 ・酵素処理後の透析の追加
誘導化多糖体 <sup>b)</sup>	・製造スケール（髄膜炎菌多糖体精製バルクの仕込量）の拡大

a) 血清型 Y で変更。血清型 A、C 及び W-135 は、MTA76 試験の実施前に変更済み。

b) 血清型 A で変更。血清型 C、Y 及び W-135 は、MTA76 試験の実施前に変更済み。

これらの製法変更について、品質特性評価が実施され、製法変更前後の重要中間体又は原薬の試験結果は同等であることが確認された。

### 4) 特性

原薬について、以下の特性解析が実施された。

ELISA により、各血清型の抗髄膜炎菌多糖体抗体及び抗ジフテリア毒素抗体に対し陽性反応が認められた。

比色法により定量されたリン濃度（血清型 A）及びシアル酸濃度（血清型 C、Y 及び W-135）から算出された総多糖体含量並びにローリー法により測定されたタンパク質含量から、原薬の多糖体／タンパク質比は、■■■■～■■■■であった。

サイズ排除クロマトグラフィーにより、分子サイズ（Kd 値）は、■■■■～■■■■であった。

核磁気共鳴（<sup>1</sup>H-NMR）スペクトルは、これまでに報告されている各血清型の髄膜炎菌多糖体の <sup>1</sup>H-NMR スペクトル並びに重要中間体である髄膜炎菌多糖体精製バルク、解重合多糖体及び誘導化多糖体の <sup>1</sup>H-NMR スペクトルと一致した。

O-アセチル基含量は、髄膜炎菌多糖体精製バルク、解重合多糖体及び誘導化多糖体の O-アセチル基含量と差異は認められず、製造工程において脱アセチル化は生じていないことが確認された。

## 5) 不純物

原薬の製造工程由来不純物のうち、遊離多糖体、遊離タンパク質、硫酸アンモニウムは、原薬の規格及び試験方法により管理される。また、エタノール、シアン化物、遊離ヒドロジド、チメロサル、ホルムアルデヒド、髄膜炎菌由来タンパク質及び核酸は、工程内管理試験及び重要中間体の管理試験により管理される。

\*1、\*2、\*3、\*4 及び \*5 は、恒常的に除去されることがプロセス・バリデーションにより確認されている。

## 6) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、確認試験（ELISA）、純度試験（遊離多糖体、遊離タンパク質、硫酸アンモニウム）、エンドトキシン、無菌、O-アセチル、多糖体／タンパク質比、分子サイズ（Kd 値）及び定量法（総多糖体）が設定されている。

## 7) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 2-9 のとおりである。

長期保存試験では、いずれの血清型の原薬においても全ての試験項目で経時的な変化は認められなかった。

加速試験では、■■■■の血清型で \*6 の増加が認められ、■■■■か月目以降には規格を逸脱するバッチもみられた。血清型■■■■では■■■■の低下が認められ、■■■■か月目には■■■■バッチで規格値より低値を示した。

以上より、原薬の有効期間は、高密度ポリエチレン（HDPE）製スクリュウ栓付きポリエチレンテレフタレートグリコール修飾コポリエステル（PETG）製ボトルで■■■■～■■■■℃に保存するとき、■■■■か月とされた。

表 2-9 原薬の安定性試験

試験名	バッチ数	温度	保存容器	実施期間
長期保存試験	3~5 <sup>a)</sup>	■~■℃	PETG 製ボトル	■~■か月 <sup>c)</sup>
加速試験	3~6 <sup>b)</sup>	■~■℃	HDPE 製スクリュウ栓	■か月

- a) 血清型 A、Y 及び W-135 は各 3 バッチ、血清型 C は 5 バッチ  
 b) 血清型 A は 3 バッチ、血清型 C は 5 バッチ、血清型 Y は 6 バッチ、血清型 W-135 は 4 バッチ  
 c) 血清型により異なる。■か月まで試験継続予定

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 バイアル (0.5mL) あたり、4 種類の血清型の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体を、多糖体としてそれぞれ 4µg 含有する注射剤である。製剤には、等張化剤として塩化ナトリウム 4.35mg、緩衝剤として無水リン酸一水素ナトリウム 0.348mg 及びリン酸二水素ナトリウム一水和物 0.352mg が含まれる。本剤は、無色ガラスバイアルに充てんされ、ラテックス非含有ブチルゴム製キャップで密封されている。

2) 製造方法

製剤の製造工程は表 2-10 のとおりである。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施され、各工程は適切に管理されていることが示されている。

表 2-10 製剤の製造工程

工程/重要工程	中間体/製剤	工程内管理試験・ 中間体の管理試験
最終バルク調製	4 種類の原薬の混合 <sup>a)</sup> ■溶液の添加 ■溶液の添加 撹拌 無菌ろ過 保管用タンクへの充てん	最終バルク (■~■℃、■か月保存)
ろ過充てん	撹拌 無菌ろ過 充てん	バイオバーデン フィルター完全性 (ろ過前後) <sup>b)</sup> タンパク質、遊離タンパク質、総多糖体、遊離多糖体、pH、エンドトキシン、分子サイズ、無菌
試験検査、表示、包装及び保管	製剤 (2~8℃、24 か月保存)	バイオバーデン フィルター完全性 (ろ過前後) <sup>b)</sup> 充てん重量、目視検査 <sup>b)</sup> 、均質性及び通針性 <sup>b)</sup> 製剤の規格試験 <sup>c)</sup>

- a) 最終バルクの多糖体濃度が血清型 ■、■及び ■は ■µg/mL、血清型 ■は ■µg/mL になるよう調製  
 b) 審査の過程で追加された項目、c) 「4) 製剤の管理」の項参照

3) 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における主な変更点として、①バッチスケールの変更 (■~■L に変更)、②最終バルク調製工程における髄膜炎菌多糖体濃度の変更 (血清型 ■ の濃度を

■ug/mLに変更)、③ろ過充てん工程における ■um フィルターろ過の追加、④ラテックス非含有のゴム栓への変更が行われた。これらの製法変更について、製剤の品質に影響を及ぼさないことが確認されている。なお、海外第Ⅲ相臨床試験（MTA14 試験）で使用されたバッチは、①～④のいずれも変更前の製造方法で調製され、国内第Ⅲ相臨床試験（MTA76 試験）で使用されたバッチは、①～③に関しては変更前、④に関しては変更後の製造方法で調製された。また、本邦で製造販売予定の製剤バッチは、①～④のいずれも変更後の製造方法で調製された。

#### 4) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA）、pH、純度試験（遊離多糖体、遊離タンパク質）、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌、異常毒性否定試験、タンパク質、分子サイズ（Kd 値）及び定量法（総多糖体）が設定されている。

#### 5) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は、表 2-11 のとおりである。

表 2-11 製剤の安定性試験

試験名	バッチ数	保存条件	保存容器	実施期間
長期保存試験	3 バッチ	2～8℃ 倒立	ガラスバイアル ラテックス非含有ゴム栓	24 か月 <sup>a)</sup>
加速試験		■～■℃	ガラスバイアル ラテックス非含有ゴム栓	■ か月

a) 30 か月まで試験継続予定

長期保存試験において、\*6 の増加傾向がわずかに認められたものの、規格の範囲内であった。それ以外の試験項目では、試験期間を通じて変化は認められなかった。加速試験においては、\*6 の規格は設定されていない（参考値）ものの、増加傾向が認められた。

以上より、製剤の有効期間は、ラテックス非含有ゴム栓付きガラスバイアルに充てんし、遮光して2～8℃で凍結を避けて保存するとき、24 か月とされた。

#### <審査の概略>

製剤 ■ バッチ（各バッチ ■ 本、計 ■ 本）において、日本薬局方製剤総則、注射剤の試験に規定されている不溶性異物検査を実施したところ、各バッチ ■ 本のうち、■ 本、■ 本及び ■ 本で ■um 程度の内因性と推測される凝集物が認められ、いずれのバッチとも不適合とされた。

機構は、臨床試験に用いられた製剤バッチや海外において製造販売されている製剤バッチ等、ヒトに投与されたバッチにおける不溶性異物検査の結果や海外から国内への輸送による不溶性異物への影響を検討した上で、本剤の不溶性異物について適切に管理するよう申請者に求めており、回答内容を踏まえた審査結果を審査報告（2）に記載する。

### 3. 非臨床に関する資料

#### (i) 薬理試験成績の概要

##### <提出された資料の概略>

本剤の効力を裏付ける試験として、表 3-1 に示す被験薬を用いて免疫原性試験（**■**-317514-10 試験、**■**-317514-12 試験、**■**-317514-01 試験、**■**-317514-05 試験）が実施された。

表 3-1 被験薬の略号一覧

4 価結合体 (以下、本薬)	血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体
4 価結合体 + Alum	アルミニウムアジュバントが添加された血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体
3 価結合体	血清型 C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体
単価結合体	血清型 A、C、Y 又は W-135 いずれかの髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体
4 価ポリサッカライド (以下、PS)	血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体
単価 PS	血清型 A、C、Y 又は W-135 いずれかの髄膜炎菌多糖体
DT	ジフテリアトキソイド

以下、被験薬に含まれる血清型あたりの髄膜炎菌多糖体含有量を「被験薬名 (μg)」と表記する。

#### (1) 効力を裏付ける試験

##### 1) マウスにおける免疫原性 (4.2.1.1-1 : **■**-317514-10 試験、4.2.1.1-2 : **■**-317514-12 試験)

**■**-317514-10 試験において、マウス (雌 10 匹/群) に、本薬 (0.25、0.5 又は 1.0μg)、4 価結合体 + Alum (0.25、0.5 又は 1.0μg)、血清型 A、C、Y 若しくは W-135 (以下、各血清型) の単価結合体 (0.25 又は 1.0μg)、又は各血清型の単価 PS (1.0μg) の 18 種類の被験薬 0.5mL が、皮下投与 (14 日間隔、計 2 回) された。加えて、被験薬を投与しない群 (以下、非投与群) が設定された (計 19 群 190 匹)。1 回投与後 14 日目及び 2 回投与後 14 日目に、各個体からの血清を群ごとにプールしたもの (以下、プール血清) の各血清型に対する特異的 IgG 抗体価 (以下、各血清型 IgG 抗体価) が測定された。2 回投与後 14 日目の各血清型 IgG 抗体価は、各血清型の単価 PS (1.0μg) 群と比較して、本薬 (1.0μg) 群では 3.3 ~ 74.0 倍、4 価結合体 + Alum (1.0μg) 群では 29.6 ~ 330.5 倍、各血清型の単価結合体 (1.0μg) 群では 2.2 ~ 287.1 倍とジフテリアトキソイドを結合したいずれの群においても高値を示した。また、異なるバッチの被験薬を用いて同様の群を設定した **■**-317514-12 試験においても、同様の結果が得られた。

以上の結果から、申請者は、髄膜炎菌多糖体をジフテリアトキソイドに結合することで、高い抗体産生が誘導されると説明している。

##### 2) 初回免疫の免疫原性への影響 (4.2.1.1-5 : **■**-317514-01 試験)

マウス (雌 10 匹/群) に、本薬 (0.25μg)、3 価結合体 (0.25μg)、4 価 PS (5μg)、DT、



又は生理食塩液 0.5mL が、1 回又は 14 日間隔で 2 回、皮下投与された。また、それぞれに対して 56 日目に本薬 (0.25µg) 又は 4 価 PS (5µg) 0.5mL が追加皮下投与する群も設定された。加えて、非投与群が設定された (計 31 群 310 匹)。4 価 PS 又は本薬を 1 回投与後、本薬を追加投与することで、初回免疫時 (1 回投与時) に投与した被験薬の違いによる免疫原性への影響を検討した。4 価 PS (5µg) を 1 回投与後 56 日目に本薬 (0.25µg) を追加投与した群と比較し、本薬 (0.25µg) を 1 回投与後 56 日目に本薬 (0.25µg) を追加投与した群における追加投与後 21 日目の各血清型 IgG 抗体価は、8.0~159.7 倍と高値を示した。

以上の結果、申請者は、初回免疫時に 4 価 PS を投与した群と比較し、本薬を投与した群において、追加投与後に各血清型 IgG 抗体価が高値を示したことから、髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体を初回免疫時に投与することで、追加投与後により高い抗体産生が誘導されると説明している。

### 3) 機能抗体応答誘導効率 (4.2.1.1-6 : ■-317514-05 試験)

マウス (雌 10 匹/群) に、本薬 (0.25µg) 又は 4 価結合体+Alum (0.25µg) 0.5mL が、皮下投与 (21 日間隔、計 2 回) された。加えて、非投与群が設定された (計 3 群 30 匹)。1 回投与後 20 日目及び 2 回投与後 21 日目にプール血清の各血清型 IgG 抗体価及び各血清型に対する補体介在性血清殺菌抗体活性 (以下、各血清型 SBA 抗体価) が測定された。2 回投与後 21 日目の各血清型 IgG 抗体価は、非投与群と比較して、本薬 (0.25µg) 群で 83~417 倍、4 価結合体+Alum (0.25µg) 群で 190~717 倍と高値を示した。また、2 回投与後 21 日目の各血清型 SBA 抗体価は、非投与群で 8 未満であったのに対して、本薬 (0.25µg) 群で 256~2048、4 価結合体+Alum (0.25µg) 群で 128~4096 であった。

以上の結果から、申請者は、髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体の投与により、各血清型に特異的な機能抗体が誘導されると説明している。

## (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施されていない。なお、毒性試験成績、国内外で実施した臨床試験及び相当数の海外での製造販売実績から蓄積された安全性データにおいて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系に対して懸念される影響は認められていない。

### <審査の概略>

機構は、効力を裏付ける試験から、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体を有効成分とする本剤を投与することにより、各血清型に特異的な機能抗体を誘導できるとする申請者の説明を了承した。

## (ii) 薬物動態試験成績の概要

該当する試験は実施されていない。

## (iii) 毒性試験成績の概要

### <提出された資料の概略>

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。

### (1) 単回投与毒性試験 (4.2.3.2 : 407/166 試験)

本剤の急性毒性は、ラットにおける反復投与毒性試験の中で、初回投与後に評価され、試験の概要は以降の「(2) 反復投与毒性試験」の項に記載する。なお、初回投与後に本剤投与に起因した死亡及び一般状態の変化はみられなかった。

### (2) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2 : 407/166 試験)

ラット（雌雄各 10 匹/群）にリン酸緩衝生理食塩液（以下、PBS）又は本剤 0.5mL（体重換算で予定臨床用量の約 170 倍）が 1 回又は 2 週間隔で 2 回、筋肉内投与された（計 4 群 80 匹）。試験期間中に死亡例はなく、一般状態の変化もみられなかった。本剤の 1 回又は 2 回投与後に好中球数の高値及びリンパ球数の減少傾向が認められたが、当該所見は本剤投与後の免疫反応を反映したものと考えられた。また、いずれの剖検時点においても本剤投与に関連した病理組織学的所見は認められなかった。1 回又は 2 回投与の翌日に投与部位において、リンパ系細胞、マクロファージ等による軽度の炎症性細胞浸潤が観察されたが、当該所見は PBS 投与群及び本剤投与群において同程度に認められたことから、投与操作に起因するものと考えられた。本剤投与群において、血清型 A、C、Y 及び W-135 に対する特異的抗体の上昇が認められた。

### (3) 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

### (4) がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

### (5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.2-2 : 407/158 試験)

ラット、マウス及びウサギを用いた予備試験（407/128 試験）が実施され、母動物から胎児・出生児への抗体移行に関する結果等から、マウスが動物種として選択された。マウス（雌 40 匹/群）に生理食塩液又は本剤 0.1mL（体重換算で予定臨床用量の約 340 倍）が交配 14 日前及び妊娠 6 日目の計 2 回、筋肉内投与された（計 2 群 80 匹）。各群 25 匹については、妊娠 18 日目に帝王切開による検査を行い、残りの各群 15 匹については、妊娠 18



日目に生理食塩液又は本剤 0.1mL が筋肉内に追加投与された。母動物の一般状態、体重、摂餌量、交尾能及び受胎能に対し本剤投与の影響はみられなかった。また、妊娠期間終了時点又は離乳時の剖検所見において母動物に異常は認められなかった。各群 25 匹の帝王切開例において、着床前及び着床後胚損失率並びに胎児体重に対し、本剤投与の影響はみられなかった。各群 15 匹の自然分娩例において、平均妊娠期間、出産時の同腹児数、出生児の生存率及び発育のいずれにも異常は認められなかった。なお、本剤投与群の雌 1 例は妊娠期間の最終時点が過ぎても分娩せず、安楽死させた。

本剤投与群の母動物からの総出生児又は総胎児 398 例のうち、帝王切開例の胎児において奇形（口蓋裂）が 1 例認められたが、げっ歯類を含む多くの動物種で自然発生的に認められる先天異常であり、本剤投与には関連しない偶発的なものと考えられた。また、本剤投与群の母動物 1 例が分娩後 17 日目に死亡したが、母動物、出生児とも事前の一般状態に異常はみられず、剖検の結果からも母動物の死因は特定できなかったことから、本剤投与には関連しない偶発的なものと考えられた。

#### <審査の概略>

機構は、本剤の毒性に関して、特段の問題はないと判断した。

#### 4. 臨床に関する資料

##### <提出された資料の概略>

有効性及び安全性に関する評価資料として、6つの臨床試験成績が提出された。概要を表4-1に示す。

表 4-1 臨床試験の概略

相	試験名	実施国	デザイン	対象	登録例数	接種経路/用量	主要目的
I	603-01 Stage1	米国	非盲検 非対照 用量漸増	18～55歳 の健康男 女	L 剤群 <sup>c)</sup> : 30 例 M 剤群 <sup>c)</sup> : 30 例 H 剤群 <sup>c)</sup> : 30 例	筋肉内 0.5mL	安全性、用量検 討
II	603-02	米国	無作為化 観察者 二重盲検 <sup>a)</sup>	2～10歳 の健康男 女	本剤群 <sup>c)</sup> : 702 例 MPSV 4 群 <sup>d)</sup> : 706 例	本剤群 : 筋肉内 0.5mL MPSV 4 群 : 皮下 0.5mL	免疫原性につ いて本剤と MPSV 4 の比較
II	MTA 02	米国	無作為化 観察者 二重盲検 <sup>a)</sup>	11～18歳 の健康男 女	本剤群 : 440 例 MPSV 4 群 : 441 例	本剤群 : 筋肉内 0.5mL MPSV 4 群 : 皮下 0.5mL	免疫原性につ いて本剤と MPSV 4 の比較
III	MTA 14	米国	無作為化 観察者 二重盲検 <sup>a)</sup>	18～55歳 の健康男 女	本剤群 (ロット 1) : 527 例 本剤群 (ロット 2) : 528 例 本剤群 (ロット 3) : 527 例 MPSV 4 群 : 458 例	本剤群 : 筋肉内 0.5mL MPSV 4 群 : 皮下 0.5mL	免疫原性につ いてロット間 の一貫性
III	SFY 12080 /MTA76	日本	非対照	2～55歳 の男 女	本剤群 : 200 例	筋肉内 0.5mL	免疫原性
II	C10 -005	日本	非対照	20歳以上 のPNH <sup>b)</sup> 患 者	本剤群 : 21 例	筋肉内 0.5mL	安全性

- a) 接種者と評価者が別々に設定され、評価者及び被験者（保護者を含む）に対して割付けが盲検化された  
b) 発作性夜間ヘモグロビン尿症  
c) 接種量 0.5mL 中の血清型 A、C、Y 及び W-135 の各髄膜炎菌多糖体の量は以下のとおり。L 剤 : 1µg、本剤又は M 剤 : 4µg、H 剤 : 10µg  
d) 髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）多糖体ワクチン

##### (1) 国内第Ⅲ相臨床試験 (5.3.5.2-1 : SFY12080/MTA76 試験、実施期間 ■■■年 ■月～■■■年 ■月)

2～55歳を対象（目標被験者数：200例）に、本剤を接種した際の免疫原性及び安全性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内4施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5mL を1回、筋肉内接種することとされた。

本試験には200例（2～10歳：4例、11～17歳：2例、18～55歳：194例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び免疫原性解析対象集団とされた。

免疫原性については、本剤の接種前及び接種後の血清を用いて、血清型 A、C、Y 及び W-135 に対する幼若ウサギ補体による補体介在性血清殺菌抗体活性（以下、各血清型 SBA-BR 抗体価）が測定された。

主要評価項目は、本剤接種後 28～35 日目における各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍（1:128）以上の被験者の割合（以下、抗体保有率（128 倍））とされた。得られた結果（表 4-2）の評価方法については、事前に設定された方法はなく、記述的な考察を行うこととされていた。また、年齢層別の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）及び幾何平均抗

体価（以下、GMT）が検討された（表 4-3）。

表 4-2 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）（免疫原性解析対象集団）

血清型	抗体保有率（128 倍）	
	n/N (%)	[95%信頼区間]
A	183/200 (91.5)	[86.7, 95.0]
C	160/198 (80.8)	[74.6, 86.0]
Y	186/198 (93.9)	[89.7, 96.8]
W-135	178/199 (89.4)	[84.3, 93.3]

N：解析対象のうち、測定値のある例数  
n：各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

表 4-3 年齢層別の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）及び GMT（免疫原性解析対象集団）

血清型	抗体保有率（128 倍）						GMT					
	18～55 歳		11～17 歳		2～10 歳		18～55 歳		11～17 歳		2～10 歳	
	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
A	177/194 (91.2)	[86.3, 94.8]	2/2 (100)	[15.8, 100.0]	4/4 (100)	[39.8, 100.0]	194	1202.6 [876.2, 1650.6]	2	2896.3 [35.4, 236766.0]	4	16384.0 [1804.7, 148741.4]
C	154/192 (80.2)	[73.9, 85.6]	2/2 (100)	[15.8, 100.0]	4/4 (100)	[39.8, 100.0]	192	389.1 [274.4, 551.8]	2	2048.0 [0.0, 91459214176.9]	4	512.0 [208.0, 1260.0]
Y	180/192 (93.8)	[89.3, 96.7]	2/2 (100)	[15.8, 100.0]	4/4 (100)	[39.8, 100.0]	192	1244.4 [991.3, 1562.2]	2	724.1 [0.0, 395556106.8]	4	3444.3 [298.5, 39740.1]
W-135	172/193 (89.1)	[83.8, 93.1]	2/2 (100)	[15.8, 100.0]	4/4 (100)	[39.8, 100.0]	193	995.0 [737.9, 1341.7]	2	8192.0 [1.2, 54744273.9]	4	9742.0 [2431.7, 39028.6]

N：解析対象のうち、測定値のある例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

申請者は、表 4-2 及び表 4-3 の結果から、7～8 割程度の接種者において、各血清型 SBA-BR 抗体価 128 倍（1：128）以上の抗体価の獲得が見られたことから、本剤の侵襲性髄膜炎菌感染症（以下、IMD）発症予防効果は期待できると考察している。

安全性について、本剤接種 30 分後までに有害事象は認められなかった。本剤接種後 7 日目までに発現した特定注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹）及び特定全身反応（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛）は、副反応として収集された（表 4-4）。

表 4-4 年齢層別の接種後 7 日間に発現した特定注射部位反応及び特定全身反応（安全性解析対象集団）

	18～55 歳	11～17 歳	2～10 歳
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
特定注射部位反応	63/194 (32.5)	2/2 (100)	4/4 (100)
注射部位疼痛	60/194 (30.9)	0/2 ( 0)	3/4 (75.0)
注射部位紅斑	5/194 ( 2.6)	2/2 (100)	3/4 (75.0)
注射部位腫脹	2/194 ( 1.0)	2/2 (100)	3/4 (75.0)
特定全身反応	67/194 (34.5)	0/2 ( 0)	0/4 ( 0)
発熱	3/194 ( 1.5)	0/2 ( 0)	0/4 ( 0)
頭痛	22/194 (11.3)	0/2 ( 0)	0/4 ( 0)
倦怠感	30/194 (15.5)	0/2 ( 0)	0/4 ( 0)
筋肉痛	48/194 (24.7)	0/2 ( 0)	0/4 ( 0)

N：解析対象例数、n：発現例数

本剤接種日から接種後 28 日目までの期間に、2 例以上に認められた有害事象（特定注射部位反応及び特定全身反応は除く）及び副反応の発現割合が検討された（表 4-5）。

表 4-5 年齢層別の 2 例以上に認められた有害事象及びその副反応 (安全性解析対象集団)

	18~55 歳 (N=194)				11~17 歳 (N=2)				2~10 歳 (N=4)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
鼻咽頭炎	15	7.7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	5	2.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下痢	4	2.1	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
湿疹	2	1.0	1	0.5	0	0	0	0	0	0	0	0
月経困難症	2	1.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

N : 解析対象例数、n : 発現例数

なお、本剤接種日から最終観察日 (接種後 28~35 日目) までの期間において、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。

(2) 国内第Ⅱ相臨床試験 (5.3.5.4-1 : C10-005 試験、実施期間 年 月~ 年 月)

20 歳以上のエクリズマブ投与の対象となる発作性夜間ヘモグロビン尿症 (以下、PNH) 患者を対象 (目標被験者数 : 15 例以上、コホート 1 (20~55 歳) : 10 例以上、コホート 2 (56 歳以上) : 5 例以上) に、本剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照試験が国内 8 施設で実施された。用法・用量は、本剤 0.5mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。

本試験には 21 例 (コホート 1 : 11 例、コホート 2 : 10 例) が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団及び免疫原性解析対象集団とされた。

安全性について、本剤接種から 30 分後までに有害事象は認められなかった。本剤接種後 7 日目までに発現した特定注射部位反応 (注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹) 及び特定全身反応 (発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛) は、副反応として収集された (表 4-6)。

表 4-6 接種後 7 日間に発現した特定注射部位反応及び特定全身反応 (安全性解析対象集団)

	全体	コホート 1	コホート 2
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
特定注射部位反応	2/21 ( 9.5)	2/11 (18.2)	0/10 ( 0 )
注射部位疼痛	2/21 ( 9.5)	2/11 (18.2)	0/10 ( 0 )
注射部位紅斑	0/21 ( 0 )	0/11 ( 0 )	0/10 ( 0 )
注射部位腫脹	0/21 ( 0 )	0/11 ( 0 )	0/10 ( 0 )
特定全身反応	4/21 (19.0)	2/11 (18.2)	2/10 (20.0)
発熱	0/21 ( 0 )	0/11 ( 0 )	0/10 ( 0 )
頭痛	4/21 (19.0)	2/11 (18.2)	2/10 (20.0)
倦怠感	3/21 (14.3)	2/11 (18.2)	1/10 (10.0)
筋肉痛	1/21 ( 4.8)	1/11 ( 9.1)	0/10 ( 0 )

N : 解析対象例数、n : 発現例数

本剤接種日から最終観察日 (接種後 30~35 日目) までの期間に認められた非重篤な有害事象 (特定注射部位反応及び特定全身反応は除く) が検討された (表 4-7)。なお、全ての事象について、本剤接種との因果関係は否定された。

表 4-7 認められた非重篤な有害事象（安全性解析対象集団）

	全体 (N=21)		コホート 1 (N=11)		コホート 2 (N=10)	
	有害事象		有害事象		有害事象	
	n	%	n	%	n	%
下痢	3	14.3	2	18.2	1	10.0
鼻咽頭炎	3	14.3	1	9.1	2	20.0
便秘	1	4.8	0	0	1	10.0
蜂巣炎	1	4.8	0	0	1	10.0
膀胱炎	1	4.8	0	0	1	10.0
上気道感染	1	4.8	0	0	1	10.0
挫傷	1	4.8	0	0	1	10.0
神経因性膀胱	1	4.8	0	0	1	10.0

N：解析対象例数、n：発現例数

本剤接種日から最終観察日（接種後 28～35 日目）までの期間に、重篤な有害事象は、コホート 2 で 2 例 2 件（溶血、貧血各 1 件）認められ、貧血については、本剤接種との因果関係は否定された。治験中止に至った有害事象及び死亡は認められなかった。

免疫原性について、本剤の接種前及び接種後に、各血清型 SBA-BR 抗体価並びに血清型 A、C、Y 及び W-135 に対する酵素免疫測定法による IgG 抗体価（以下、各血清型 IgG）が測定された。各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）及び GMT が検討された（表 4-8）。

表 4-8 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）及び GMT（免疫原性解析対象集団）

血清型	抗体保有率（128 倍）						GMT					
	全体		コホート 1		コホート 2		全体		コホート 1		コホート 2	
	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	N	GMT [95% 信頼区間]	N	GMT [95% 信頼区間]	N	GMT [95% 信頼区間]
A	21/21 (100)	[83.9, 100.0]	11/11 (100)	[71.5, 100.0]	10/10 (100)	[69.2, 100.0]	21	1472.3 [818.5, 2648.1]	11	1805.5 [832.5, 3915.6]	10	1176.3 [415.7, 3328.2]
C	16/21 (76.2)	[52.8, 91.8]	10/11 (90.9)	[58.7, 99.8]	6/10 (60.0)	[26.2, 87.8]	21	264.6 [92.3, 758.7]	11	512.0 [188.6, 1390.0]	10	128.0 [16.2, 1008.7]
Y	16/21 (76.2)	[52.8, 91.8]	8/11 (72.7)	[39.0, 94.0]	8/10 (80.0)	[44.4, 97.5]	21	292.1 [79.1, 1079.5]	11	290.4 [45.7, 1844.7]	10	294.1 [30.9, 2794.9]
W-135	16/21 (76.2)	[52.8, 91.8]	8/11 (72.7)	[39.0, 94.0]	8/10 (80.0)	[44.4, 97.5]	21	282.6 [64.1, 1246.9]	11	290.4 [30.9, 2730.9]	10	274.4 [24.9, 3025.4]

N：解析対象例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

### (3) 米国第 I 相臨床試験（5.3.5.2-2：603-01 試験、実施期間 年 月～年 月）

18～55 歳の健康成人（目標被験者数：90 例、各群 30 例）、生後 12～22 か月の健康幼児（目標被験者数：30 例、各群 10 例）及び生後 6～12 週の健康乳児（目標被験者数：90 例、各群 30 例）を対象に、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体を各 1µg 含む L 剤、各 4µg 含む M 剤又は各 10µg 含む H 剤を接種した際の安全性及び免疫原性を評価することを目的とした多施設共同非盲検非対照用量漸増試験が、米国 5 施設で実施された。なお、このうち、18～55 歳の健康成人を対象とした Stage 1 のみが評価資料とされたため、以下に Stage 1 の概略を記載する。

用法・用量は、L 剤、M 剤又は H 剤 0.5mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。本

試験では、L 剤から接種が開始され、L 剤接種後 4 日目までに治験薬接種に関連した 40°C を超える発熱又は活動に支障をきたすような治験薬接種に関連した有害事象が発現しなかったことを確認後、M 剤の接種が開始された。M 剤接種後に同様の手順で H 剤の接種が開始された。

Stage 1 では 90 例（各群 30 例）が組み入れられ、全例が安全性解析対象集団とされた。また、組み入れられた 90 例のうち、規定の採血時期を逸脱した例等の 9 例を除く 81 例（L 剤群：26 例、M 剤群：28 例、H 剤群：27 例）が Per-Protocol Population（PP 集団）とされ、免疫原性の主要な解析対象とされた。

免疫原性について、治験薬の接種前及び接種後に各血清型 SBA-BR 抗体価及び各血清型 IgG が測定された。

主要評価項目は、治験薬接種後 28～30 日目における各血清型 SBA-BR 抗体価について、抗体保有率 8 倍（1：8）以上、16 倍（1：16）以上、32 倍（1：32）以上及び 64 倍（1：64）以上となった被験者の割合（以下、「抗体保有率（希釈倍数）」と表記する）、接種前と比較して 2 倍以上上昇した被験者の割合（以下、2 倍上昇割合）、4 倍上昇割合、GMT 並びに接種前後の GMT 比（以下、GMTR）とされた。加えて、治験薬接種後 28～30 日目における各血清型 IgG について、2 $\mu$ g/mL 以上となった被験者の割合、2 倍上昇割合、4 倍上昇割合、幾何平均抗体濃度（以下、GMC）及び接種前後の GMC 比とされた。主要評価項目である各血清型 SBA-BR 抗体価が検討された（表 4-9、表 4-10）。

表 4-9 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（8 倍、16 倍、32 倍、64 倍）（PP 集団）

血清型	抗体保有率（8 倍）		抗体保有率（16 倍）		抗体保有率（32 倍）		抗体保有率（64 倍）	
	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]
<b>L 剤群</b>								
A	26/26 (100)	[86.8, 100.0]	26/26 (100)	[86.8, 100.0]	26/26 (100)	[86.8, 100.0]	26/26 (100)	[86.8, 100.0]
C	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]
Y	22/26 (84.6)	[65.1, 95.6]	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]	17/26 (65.4)	[44.3, 82.8]
W-135	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	23/26 (88.5)	[69.8, 97.6]	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]
<b>M 剤群</b>								
A	28/28 (100)	[87.7, 100.0]	28/28 (100)	[87.7, 100.0]	28/28 (100)	[87.7, 100.0]	28/28 (100)	[87.7, 100.0]
C	28/28 (100)	[87.7, 100.0]	27/28 (96.4)	[81.7, 99.9]	27/28 (96.4)	[81.7, 99.9]	27/28 (96.4)	[81.7, 99.9]
Y	25/28 (89.3)	[71.8, 97.7]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	20/28 (71.4)	[51.3, 86.8]
W-135	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]
<b>H 剤群</b>								
A	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]
C	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	26/27 (96.3)	[81.0, 99.9]	26/27 (96.3)	[81.0, 99.9]
Y	24/27 (88.9)	[70.8, 97.6]	24/27 (88.9)	[70.8, 97.6]	24/27 (88.9)	[70.8, 97.6]	22/27 (81.5)	[61.9, 93.7]



血清型	抗体保有率 (8 倍)		抗体保有率 (16 倍)		抗体保有率 (32 倍)		抗体保有率 (64 倍)	
	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]
W-135	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]

N：解析対象例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が事前に規定した値以上の例数

表 4-10 各血清型 SBA-BR 抗体価の 2 倍上昇割合、4 倍上昇割合、GMT 及び GMTR (PP 集団)

血清型	2 倍上昇割合		4 倍上昇割合		GMT		GMTR	
	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMTR [95%信頼区間]
<b>L 剤群</b>								
A	20/26 (76.9)	[56.4, 91.0]	17/26 (65.4)	[44.3, 82.8]	26	3054.9 [1872.9, 4982.9]	26	6.6 [2.9, 15.4]
C	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]	19/26 (73.1)	[52.2, 88.4]	26	540.0 [238.1, 1224.7]	26	25.9 [9.7, 68.6]
Y	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]	19/26 (73.1)	[52.2, 88.4]	26	95.5 [40.5, 225.0]	26	10.2 [4.9, 20.9]
W-135	21/26 (80.8)	[60.6, 93.4]	20/26 (76.9)	[56.4, 91.0]	26	498.5 [203.2, 1223.2]	26	36.6 [13.7, 97.7]
<b>M 剤群</b>								
A	25/28 (89.3)	[71.8, 97.7]	20/28 (71.4)	[51.3, 86.8]	28	6720.2 [4666.5, 9677.7]	28	13.8 [6.0, 31.7]
C	26/28 (92.9)	[76.5, 99.1]	25/28 (89.3)	[71.8, 97.7]	28	1559.8 [799.9, 3041.5]	28	95.1 [39.7, 227.7]
Y	25/28 (89.3)	[71.8, 97.7]	23/28 (82.1)	[63.1, 93.9]	28	390.0 [143.3, 1061.3]	28	20.5 [8.9, 47.4]
W-135	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	24/28 (85.7)	[67.3, 96.0]	28	608.9 [250.3, 1480.9]	28	60.9 [23.7, 156.7]
<b>H 剤群</b>								
A	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	26/27 (96.3)	[81.0, 99.9]	27	10865.1 [7651.5, 15428.2]	27	20.7 [11.7, 36.6]
C	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	26/27 (96.3)	[81.0, 99.9]	27	1755.6 [880.5, 3500.4]	27	91.7 [37.6, 223.5]
Y	23/27 (85.2)	[66.3, 95.8]	18/27 (66.7)	[46.0, 83.5]	27	386.0 [145.2, 1026.2]	27	13.7 [5.8, 32.7]
W-135	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27/27 (100)	[87.2, 100.0]	27	1848.1 [1075.4, 3176.2]	27	188.1 [94.0, 376.7]

N：解析対象例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が事前に規定した値以上上昇した例数

安全性について、いずれの群においても治験薬接種 30 分後までに有害事象は認められなかった。治験薬接種後 3 日目までに発現した特定注射部位反応（紅斑、腫脹、挫傷、圧痛、疼痛、そう痒）及び特定全身反応（発熱、悪寒、倦怠感、頭痛、そう痒、発疹、アデノパシー、関節痛、食欲不振、嘔吐、下痢）は副反応として収集された（表 4-11）。

表 4-11 接種後 3 日間に発現した特定注射部位反応及び特定全身反応（安全性解析対象集団）

	L 剤群	M 剤群	H 剤群
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
特定注射部位反応	17/29 (58.6)	25/30 (83.3)	28/30 (93.3)
紅斑	3/29 (10.3)	5/30 (16.7)	9/30 (30.0)
腫脹	4/29 (13.8)	5/30 (16.7)	11/30 (36.7)
挫傷	0/29 ( 0 )	1/30 ( 3.3)	3/30 (10.0)
圧痛	13/29 (44.8)	19/30 (63.3)	24/30 (80.0)
疼痛	12/29 (41.4)	22/30 (73.3)	27/30 (90.0)
そう痒	1/29 ( 3.4)	2/30 ( 6.7)	1/30 ( 3.3)
特定全身反応	12/29 (41.4)	15/30 (50.0)	14/30 (46.7)
発熱 <sup>a)</sup>	0/29 ( 0 )	0/30 ( 0 )	1/30 ( 3.3)
悪寒	1/29 ( 3.4)	1/30 ( 3.3)	2/30 ( 6.7)
倦怠感	5/29 (17.2)	6/30 (20.0)	5/30 (16.7)
頭痛	8/29 (27.6)	8/30 (26.7)	7/30 (23.3)
そう痒	0/29 ( 0 )	1/30 ( 3.3)	3/30 (10.0)
発疹	0/29 ( 0 )	0/30 ( 0 )	0/30 ( 0 )
アデノパシー	2/28 ( 7.1)	2/30 ( 6.7)	0/30 ( 0 )
関節痛	2/29 ( 6.9)	6/30 (20.0)	2/30 ( 6.7)
食欲不振	5/29 (17.2)	2/30 ( 6.7)	1/30 ( 3.3)
嘔吐	0/29 ( 0 )	1/30 ( 3.3)	1/30 ( 3.3)
下痢	2/29 ( 6.9)	1/30 ( 3.3)	2/30 ( 6.7)

N：解析対象のうち、情報が収集できた例数、n：発現例数

a) 口腔体温で 38℃以上の発熱

治験薬接種日から最終観察日（接種後 28～30 日目）までの期間に認められた有害事象（特定注射部位反応及び特定全身反応は除く）は、M 剤群で 1 例 1 件（尿路感染）のみであり、治験薬接種との因果関係は否定された。また、治験薬接種日から最終観察日（接種後 28～30 日目）までの期間において、治験中止に至った有害事象、重篤な有害事象及び死亡は、いずれの群においても認められなかった。

## <審査の概略>

### (1) 臨床データパッケージについて

申請者は、本邦における本剤の臨床データパッケージの構成について、以下の旨の説明をしている。

米国で実施した海外第 I 相臨床試験（603-01 試験 Stage 1）の結果から、第 II 相臨床試験（603-02 試験、MTA02 試験、C10-005 試験）及び第 III 相臨床試験（MTA14 試験、SFY12080/MTA76 試験（以下、MTA76 試験））に用いる本剤の接種抗原量を 4µg に設定した（表 4-1）。2～55 歳の日本人を対象とした MTA76 試験において、本剤 1 回接種後の免疫原性を探索的に検討し、安全性を評価した。加えて、日本人 PNH 患者における本剤 1 回接種後の安全性及び免疫原性を国内第 II 相臨床試験（C10-005 試験）において確認した。

国内外において、本剤の IMD 発症予防効果を検証した試験は実施していない。米国で実施した海外第 II 相臨床試験（603-02 試験、MTA02 試験）では、免疫原性について、米国既承認の髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）多糖体ワクチン（以下、MPSV4）に対する本剤の非劣性を検証した。MPSV4 は本邦未承認であることから、603-02 試験及び MTA02 試験の成績を本邦における本剤の有効性の根拠に用いることは困難と考えた。し



たがって、国内外の臨床試験成績を比較し、海外臨床試験成績を外挿する臨床データパッケージとはしなかった。以上から、603-02 試験及び MTA02 試験、並びに本剤の免疫原性についてロット間の一貫性を評価した海外第Ⅲ相臨床試験（MTA14 試験）は、本剤の免疫原性及び安全性の補足的な評価に用いた。

以上を本申請における臨床データパッケージとして構成した。

機構は、以下のように考える。

本来であれば、本邦における本剤の有効性を示すための検証的な試験を臨床データパッケージに含めるべきであると考え。しかしながら、本邦の IMD 報告例数は年間 7～21 例（感染症発生動向調査年別報告数一覧（その 1：全数把握、<http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwr/ydata/3222-report-ja2011.html>）及び感染症発生動向調査週報（2012 年第 52 週（12 月 24 日～12 月 30 日）通巻第 14 巻第 52 号、<http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/sokuho/idwr-2012/201252/2012-52-zensu.pdf>））と極めて少なく、本邦において、IMD 発症予防効果の評価項目とした検証的試験の実施は困難である。また、免疫原性を評価項目とする場合、「SBA-BR 抗体価が 128 倍（1：128）以上」であれば、IMD 発症予防を期待できると認識されている（「(2) 有効性について 1) 主要評価項目の設定」の項参照）。しかし、「SBA-BR 抗体価が 128 倍（1：128）以上」の評価項目を用いて、髄膜炎菌ワクチンの有効性を評価する抗体保有率の基準値は確立していない。評価項目の状況、及び本邦には既承認の髄膜炎菌ワクチンが存在せず、本剤の既承認ワクチンに対する非劣性検証は実施できない状況を考慮すると、本剤の有効性を検証するための臨床試験を本邦で実施することが困難であったことは理解できる。

加えて、本剤は、「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から開発要請がなされており、また、薬事・食品衛生審議会薬事分科会におけるエクリズマブの審議において、本邦における開発を速やかに開始する必要がある旨の議論がなされている（「1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料」の項参照）。以上を踏まえ、本剤の有効性の評価に際しては、国内第Ⅲ相臨床試験である MTA76 試験の免疫原性の結果を中心に評価を行い、安全性の評価では、国内臨床試験に加え、評価資料とされた海外臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を含めて評価することとした。

## (2) 有効性について

### 1) 主要評価項目の設定について

申請者は、国内 MTA76 試験における主要評価項目として、血清型 A、C、Y 及び W-135 に対する SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）を設定した理由について、以下の旨の説明をしている。

米国の市中において、血清型 A、B 及び C に対する年齢別の IMD 発症率は、ヒト補体を用いて測定された補体介在性血清殺菌抗体（以下、SBA-HB）の年齢別保有率と逆相関

していたことが示されている (*J Exp Med*, 129: 1307-1326, 1969)。米国の軍隊入隊者の SBA-HB 抗体価測定結果から、血清型 C に対する SBA-HB 抗体価が 4 倍 (1 : 4) 以上であることと血清型 C の IMD 発症予防には、強い相関関係があるとされ (*J Exp Med*, 129: 1307-1326, 1969)、WHO TRS 924 (*Recommendations for the production and control of meningococcal group C conjugate vaccines. TRS924, Annex 2, WHO, 2004*) においても、SBA-HB 抗体価が 4 倍 (1 : 4) 以上であることは、血清型 C の IMD 発症予防の指標とされている。

英国における髄膜炎菌 (血清型 C) 結合型ワクチン導入後の疫学的な検討から、市販の幼若ウサギ補体を用いた SBA-BR 抗体価測定法が確立された (*Vaccine*, 23: 2222-2227, 2005)。WHO TRS 924 及び WHO TRS 963 (*Recommendations for clinical evaluation of meningococcal C vaccine. TRS963, Annex 3, WHO, 2007*) では、血清型 C に対する SBA-HB 抗体価 4 倍 (1 : 4) 以上又は SBA-BR 抗体価 8 倍 (1 : 8) 以上を既存のワクチンとの比較における抗体保有率の評価に用いることが推奨され、SBA-BR 抗体価が 128 倍 (1 : 128) 以上であることは IMD 発症予防が期待できる (highly predictive) 指標とされる。

血清型 C 以外の 3 つの血清型については、血清型 A について、SBA-HB 抗体価が 4 倍 (1 : 4) 以上であることと IMD 発症予防との関係が示唆されるという報告 (*Lancet*, 2: 883-886, 1975) の他に、SBA-HB 抗体価又は SBA-BR 抗体価と IMD 発症予防の関係は検討されておらず、IMD 発症予防を期待できる指標は不明である。しかし、同一のワクチンに含まれる血清型間で、ワクチン接種後の SBA-HB 抗体価又は SBA-BR 抗体価に大きな差はなく、血清型 A、C、Y 及び W-135 を含む MPSV4 導入後の米国において、血清型 C と同様に他の血清型に起因する IMD の発症がコントロールされていること (*Emerg Infect Dis*, 18: 1430-1437, 2012)、血清型 A 及び C を含む髄膜炎菌ワクチンの接種により、ケニアにおいて血清型 A の IMD 流行が阻止されたこと (*J Infect Dis*, 166: 359-364, 1992) 等の経験から、血清型 C において確立した指標である「SBA-BR 抗体価が 128 倍 (1 : 128) 以上であること」を他の 3 つの血清型に適用することは可能と考える。

以上から、国内 MTA76 試験において、血清型 A、C、Y 及び W-135 に対する SBA-BR 抗体価が 128 倍 (1 : 128) 以上の保有状況を検討するため、各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) を主要評価項目に設定することとした。

機構は、申請者の説明から、国内 MTA76 試験の主要評価項目の設定は妥当と考える。

## 2) 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について以下の旨の説明をしている。

表 4-3 に示すとおり、国内 MTA76 試験において、本剤単回接種後の 18~55 歳における各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) は、80.2~93.8%であった。また、2~17 歳の 6 例では、全例が各血清型 SBA-BR 抗体価 128 倍 (1 : 128) 以上を示した。エクリズ

マブ投与の対象となる PNH 患者で実施された国内 C10-005 試験 (21 例) では、本剤単回接種後の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) は、76.2~100%であった (表 4-8)。現時点で、各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) を評価する基準値は確立していないが、7~8 割程度の日本人において、本剤単回接種後に SBA-BR 抗体価が 128 倍 (1 : 128) 以上となり、IMD 発症予防を期待できる抗体価を獲得できることから、本剤の IMD 発症予防効果は期待できると考える。

機構は、日本人の 7~8 割程度に対して本剤の免疫原性が示され、本剤の IMD 発症予防効果は期待できるとする申請者の説明は、受入れ可能と判断した。

### 3) 本剤の免疫原性に対する副腎皮質ステロイド持続投与の影響について

機構は、赤血球輸血を要する PNH 患者において副腎皮質ステロイドを長期に投与する治療が選択されることがあることから、副腎皮質ステロイド長期投与時の本剤の免疫原性への影響について考察するよう求め、申請者は以下の旨の説明をしている。

C10-005 試験の被験者 21 例中 9 例において、持続的 (約 11 か月~約 14 年) に副腎皮質ステロイドが投与されていたことから、持続投与の有無別に各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) 及び GMT について部分集団解析を行った (表 4-12)。その結果、血清型 W-135 において、持続投与有りの GMT が低値を示したものの、抗体保有率 (128 倍) は持続投与の有無で大きな違いはなく、副腎皮質ステロイド持続投与による本剤の免疫原性への影響はほとんどないと考える。

表 4-12 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) 及び GMT  
(C10-005 試験、免疫原性解析対象集団)

血清型	抗体保有率 (128 倍)				GMT			
	持続投与有り		持続投与無し		持続投与有り		持続投与無し	
	n/N (%)	[95% 信頼区間]	n/N (%)	[95% 信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
A	9/9 (100)	[66.4, 100.0]	12/12 (100)	[73.5, 100.0]	9	948.1 [458.33, 1961.21]	12	2048.0 [816.19, 5138.90]
C	6/9 (66.7)	[29.9, 92.5]	10/12 (83.3)	[51.6, 97.9]	9	237.0 [49.63, 1131.89]	12	287.4 [55.40, 1490.34]
Y	7/9 (77.8)	[40.0, 97.2]	9/12 (75.0)	[42.8, 94.5]	9	203.2 [24.52, 1683.47]	12	383.6 [55.25, 2662.70]
W-135	6/9 (66.7)	[29.9, 92.5]	10/12 (83.3)	[51.6, 97.9]	9	74.7 [10.21, 545.94]	12	767.1 [85.54, 6879.68]

N : 解析対象例数、n : 各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

機構は、少ない例数での結果ではあるものの、副腎皮質ステロイド持続投与により、免疫原性は低くなる傾向はあると考える。ただし、持続投与有りの場合にも 6 割以上の被験者において、SBA-BR 抗体価 128 倍 (1 : 128) 以上を示したことから、副腎皮質ステロイドが持続投与される PNH 患者においても本剤接種のベネフィットは認められると考える。

#### 4) 免疫原性の持続について

申請者は、本剤の長期の有効性について以下の旨の説明をしている。

2～10歳の小児を対象とした海外 603-02 試験（表 4-1）のフォローアップ試験として、MTA17 試験 stage I が実施された。MTA17 試験 stage I では、603-02 試験において約 2 年前に本剤を接種した被験者及び本剤を含むいずれの髄膜炎菌ワクチンについて接種歴のない小児における各血清型 SBA-BR 抗体価が測定された。抗体保有率（128 倍）は、表 4-13 のとおりであり、本剤接種約 2 年後において、最も低い血清型 C についても約半数の被験者で、IMD 発症予防が期待できる SBA-BR 抗体価 128 倍（1 : 128）以上を維持していた。

表 4-13 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）（MTA17 試験 stage I、PP 集団）

血清型	本剤接種後		髄膜炎菌ワクチン未接種	
	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]
A	69/92 (75.00)	[64.89, 83.45]	42/61 (68.85)	[55.71, 80.10]
C	48/92 (52.17)	[41.50, 62.70]	18/61 (29.51)	[18.52, 42.57]
Y	83/92 (90.22)	[82.24, 95.43]	43/61 (70.49)	[57.43, 81.48]
W-135	56/92 (60.87)	[50.14, 70.88]	14/61 (22.95)	[13.15, 35.50]

N : 解析対象例数、n : 各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

MTA19 試験では、11～18 歳の小児を対象とした海外 MTA02 試験（表 4-1）において、約 3 年前に本剤を接種した被験者及び本剤を含むいずれの髄膜炎菌ワクチンについて接種歴のない小児における各血清型 SBA-BR 抗体価が測定された（表 4-14）。本剤を接種した被験者では、全ての血清型で 7 割以上の被験者が SBA-BR 抗体価 128 倍（1 : 128）以上を維持していた。

表 4-14 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）（MTA19 試験、PP 集団）

血清型	本剤接種後		髄膜炎菌ワクチン未接種	
	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]
A	67/71 (94.4)	[86.2, 98.4]	49/84 (58.3)	[47.1, 69.0]
C	53/71 (74.6)	[62.9, 84.2]	37/84 (44.0)	[33.2, 55.3]
Y	61/71 (85.9)	[75.6, 93.0]	61/83 (73.5)	[62.7, 82.6]
W-135	60/71 (84.5)	[74.0, 92.0]	24/84 (28.6)	[19.2, 39.5]

N : 解析対象のうち、測定値のある例数、n : 各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

MTA35 試験では、11～18 歳の小児を対象とした海外 MTA02 試験（表 4-1）において、約 5 年前に本剤又は MPSV4 を接種した被験者の各血清型 SBA-BR 抗体価が測定された。各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（128 倍）は、血清型 C 以外で本剤接種後の方が高く、血清型 C においても、半数以上の被験者で、SBA-BR 抗体価 128 倍（1 : 128）以上を維持していた（表 4-15）。

表 4-15 各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) (MTA35 試験、PP 集団)

血清型	本剤接種後		MPSV4 接種後	
	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]
A	46/50 (92.0)	[80.8, 97.8]	45/68 (66.2)	[53.7, 77.2]
C	28/50 (56.0)	[41.3, 70.0]	42/68 (61.8)	[49.2, 73.3]
Y	47/50 (94.0)	[83.5, 98.7]	62/68 (91.2)	[81.8, 96.7]
W-135	44/50 (88.0)	[75.7, 95.5]	47/68 (69.1)	[56.7, 79.8]

N：解析対象例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

これらフォローアップ試験の成績等から、2～18 歳の小児では本剤接種 2～5 年後の免疫原性の持続性が示されているものと考えられる。一方、成人を対象とした免疫原性の持続性の検討は行われていない。

機構は、海外での状況であるものの、小児期に本剤を接種後 2～3 年を経過した後も、各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) は、髄膜炎菌ワクチン未接種者と比較し、良好に維持されているものと考えられる。成人では、フォローアップの検討がなされていないものの、小児の結果から、本剤接種後の一定の期間において、本剤接種のベネフィットは認められるものと考えられる。

#### 5) 本剤の免疫原性における試験間の比較について

申請者は、海外臨床試験 (MTA14試験、MTA02試験、603-02試験) と国内臨床試験 (MTA76試験) における本剤の免疫原性について比較し、以下のように考察した。なお、海外臨床試験と国内臨床試験では、試験の目的、被験対象、主要評価項目等の試験条件が異なる (表 4-1)。

米国において実施された、18～55 歳の男女を対象とした MTA14 試験、11～18 歳の男女を対象とした MTA02 試験及び 2～10 歳の男女を対象とした 603-02 試験における「本剤接種後」の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) 及び GMT が検討された (表 4-16)。

表 4-16 「本剤接種後」の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) 及び GMT (PP 集団)

血清型	抗体保有率 (128 倍)						GMT					
	MTA14 試験 (18～55 歳)		MTA02 試験 (11～18 歳)		603-02 試験 (2～10 歳)		MTA14 試験 (18～55 歳)		MTA02 試験 (11～18 歳)		603-02 試験 (2～10 歳)	
	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]	n/N (%)	[95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
A	1479/1480 (99.9)	[99.6, 100.0]	422/423 (99.8)	[98.7, 100.0]	617/637 (96.9)	[95.2, 98.1]	1480	7647.0 [7186.9, 8136.5]	423	5483.2 [4920.1, 6110.7]	637	1700.3 [1512.1, 1911.9]
C	1445/1480 (97.6)	[96.7, 98.3]	418/423 (98.8)	[97.3, 99.6]	518/636 (81.4)	[78.2, 84.4]	1480	3721.0 [3407.0, 4064.0]	423	1924.4 [1662.1, 2228.0]	636	353.8 [308.0, 406.6]
Y	1458/1480 (98.5)	[97.8, 99.1]	421/423 (99.5)	[98.3, 99.9]	590/636 (92.8)	[90.5, 94.7]	1480	3015.3 [2788.3, 3260.9]	423	1332.3 [1161.9, 1504.8]	636	636.7 [563.1, 720.0]
W-135	1437/1480 (97.1)	[96.1, 97.9]	417/423 (98.6)	[96.9, 99.5]	578/636 (90.9)	[88.4, 93.0]	1480	2340.4 [2145.9, 2552.6]	423	1407.2 [1232.1, 1607.3]	636	749.8 [657.4, 855.2]

N：解析対象のうち、測定値のある例数、n：各血清型 SBA-BR 抗体価が 128 倍以上の例数

「本剤接種後」の状況について、国内 MTA76 試験の 18～55 歳の SBA-BR 抗体価の抗体保有率 (128 倍) 及び GMT (表 4-3) は、全ての血清型において海外 MTA14 試験に比して低く、



GMTは1/2～1/10程度であった。

国内外における本剤の免疫原性の違いの原因を考察するため、以下の検討を行った。「本剤接種前」の状況について、国内MTA76試験の18～55歳の被験者と米国MTA14試験の被験者のSBA-BR抗体価のGMTを比較したところ、国内GMTは米国GMTの1/3～1/12程度であった（表4-17）。

表 4-17 「本剤接種前」の各血清型 SBA-BR 抗体価の GMT (PP 集団)

血清型	GMT			
	MTA76 試験 (18～55 歳)		MTA14 試験 (18～55 歳)	
	N	GMT [95%信頼区間]	N	GMT [95%信頼区間]
A	193	26.0 [17.35, 38.90]	1481	252.5 [220.07, 287.21]
C	193	5.6 [4.22, 7.39]	1481	69.2 [61.14, 78.33]
Y	193	64.2 [45.11, 91.45]	1481	211.1 [188.45, 236.48]
W-135	193	12.8 [9.34, 17.55]	1481	46.8 [41.74, 52.36]

N：解析対象のうち、測定値のある例数

また、米国MTA14試験では、「本剤接種前」にSBA-BR抗体価が128倍（1：128）「未満」であった被験者の割合は、血清型Aで29.8%（442/1481例）、血清型Cで52.0%（770/1481例）、血清型Yで28.1%（416/1481例）及び血清型W-135で56.2%（833/1481例）であったのに対し、国内MTA76試験では、血清型Aで58.5%（113/193例）、血清型Cで83.4%（161/193例）、血清型Yで45.1%（87/193例）及び血清型W-135で71.5%（138/193例）であり、国内では米国と比較して、「本剤接種前」において、いずれの血清型に対してもSBA-BR抗体価128倍（1：128）「未満」の割合が高いことがわかった。これら米国臨床試験と国内臨床試験における「本剤接種前」のSBA-BR抗体価の差異は、本邦における「本剤接種後」のSBA-BR抗体価の低値に関連している可能性があると考えられる。米国と国内で「本剤接種前」のSBA-BR抗体価に差異が認められた要因は明確ではないものの、米国では、髄膜炎の鼻咽頭保菌が増加するとされる軍隊入隊者、寄宿舎への入寮者が多いこと等、髄膜炎菌に対する抗体を自然に獲得する環境的要因が日米間で異なることが影響しているものと推測される。

以上から、髄膜炎菌に対する抗体を自然に獲得する日本人の割合は、米国をはじめとする髄膜炎菌感染症の散発的な流行のある地域に暮らす人より低いことが予想されることから、本邦において、本剤を2回接種した場合に、SBA-BR抗体価のブースター反応が示される可能性の有無を確認することは、有用な情報になると考え、60例の健康成人を対象として、本剤を2回接種した場合の免疫原性及び忍容性を確認する製造販売後臨床試験を計画している（「(6) 製造販売後の検討事項 1) 製造販売後臨床試験について」の項参照）。

機構は、以下のように考える。

直接的な比較ではないものの、米国MTA14試験と比較し、国内MTA76試験では、「本剤

接種後」の各血清型SBA-BR抗体価の抗体保有率(128倍)及びGMTは低値を示した(表4-3、表4-16)。この原因として、申請者の考察するように、日米間の環境の違いが「本剤接種後」の抗体価に影響した可能性があると考え。国内では、既承認の髄膜炎菌ワクチンが存在せず、本剤接種により日本人で一定の抗体価上昇が認められることから、本剤の有効性は期待できるものの、本剤を複数回接種した際のさらなる抗体価の上昇(ブースター効果)について、日本人で情報を得ることは極めて重要と考える。

### (3) 安全性について

#### 1) 臨床試験における安全性成績について

国内及び海外臨床試験における安全性成績について、申請者は以下の旨の説明をしている。

##### ① 臨床試験における有害事象及び副反応

国内 MTA76 試験において特定注射部位反応として収集された、注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹の発現割合について、国内 MTA76 試験と海外 MTA14 試験、MTA02 試験及び 603-02 試験の結果を一覧で示した(表 4-18)。なお、本一覧における国内 MTA76 試験の結果は、国内外での発現割合を比較するため、海外臨床試験で用いられた有害事象の定義に従い再解析した結果を示した。18～55 歳では、国内外で、特定注射部位反応の発現に異なる傾向がみられるものの、重度の特定注射部位反応の発現割合は、国内外で大きく異ならず、いずれも低かった。海外臨床試験では、18～55 歳と小児で、特定注射部位反応の発現に大きく異なる傾向は認められなかった。また、国内で、エクリズマブ投与の対象となる PNH 患者を対象とした C10-005 試験では、重度の特定注射部位反応は認められなかった。

表 4-18 接種後 7 日間に発現した特定注射部位反応  
(MTA76 試験、MTA14 試験、MTA02 試験、603-02 試験、安全性解析対象集団)

		MTA76 (18～55 歳)	MTA14 (18～55 歳)	MTA76 (11～17 歳)	MTA02 (11～18 歳)	MTA76 (2～10 歳)	603-02 (2～10 歳)
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
注射部位 疼痛	全て	60/194 (30.9)	793/1564 (50.7)	0/2 ( 0 )	302/438 (68.9)	3/4 (75.0)	333/692 (48.1)
	重度 <sup>a)</sup>	0/194 ( 0 )	2/1564 ( 0.1)	0/2 ( 0 )	1/438 ( 0.2)	0/4 ( 0 )	5/692 ( 0.7)
注射部位 紅斑	全て	110/194 (56.7)	198/1564 (12.7)	2/2 (100)	53/438 (12.1)	3/4 (75.0)	204/692 (29.5)
	重度 <sup>b)</sup>	1/194 ( 0.5)	9/1564 ( 0.6)	1/2 (50.0)	1/438 ( 0.2)	0/4 ( 0 )	30/692 ( 4.3)
注射部位 腫脹	全て	62/194 (32.0)	169/1564 (10.8)	2/2 (100)	68/438 (14.4)	3/4 (75.0)	142/692 (20.5)
	重度 <sup>c)</sup>	1/194 ( 0.5)	8/1564 ( 0.5)	0/2 ( 0 )	3/438 ( 0.7)	0/4 ( 0 )	8/692 ( 1.2)

N: 解析対象のうち、情報が収集できた例数、n: 発現例数

a) 日常活動を妨げるほど大きな影響がある、b) >5.0cm、c) >5.0cm

重度の発熱は国内臨床試験で認められなかった(表 4-19)。海外 603-02 試験において、重度の発熱が 6 例に認められたが、熱性痙攣は認められなかった。

表 4-19 接種後 7 日間に発現した発熱  
(MTA76 試験、MTA14 試験、MTA02 試験、603-02 試験、安全性解析対象集団)

	18～55 歳		11～17 歳		2～10 歳	
	MTA76 (18～55 歳)	MTA14 (18～55 歳)	MTA76 (18～55 歳)	MTA02 (18～55 歳)	MTA76 (18～55 歳)	603-02 (2～10 歳)
	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
全ての発熱 <sup>a)</sup>	3/194 (1.5)	14/1547 (0.9)	0/2 (0)	15/439 (3.4)	0/4 (0)	77/674 (11.4)
軽度 <sup>b)</sup>	3/194 (1.5)	12/1547 (0.8)	0/2 (0)	12/439 (2.7)	0/4 (0)	54/674 (8.0)
中等度 <sup>c)</sup>	0/194 (0)	1/1547 (0.1)	0/2 (0)	2/439 (0.5)	0/4 (0)	17/674 (2.5)
重度 <sup>d)</sup>	0/194 (0)	1/1547 (0.1)	0/2 (0)	1/439 (0.2)	0/4 (0)	6/674 (0.9)

N：解析対象のうち、情報が収集できた例数、n：発現例数

a) MTA76 試験：腋窩温で 37.5℃以上、MTA14 試験、MTA02 試験及び 603-02 試験：口腔温で 38.0℃以上

b) MTA76 試験：37.5～38.4℃、MTA14 試験、MTA02 試験及び 603-02 試験：38.0～38.9℃

c) MTA76 試験：38.5～38.9℃、MTA14 試験、MTA02 試験及び 603-02 試験：39.0～39.9℃

d) MTA76 試験：39.0℃以上、MTA14 試験、MTA02 試験及び 603-02 試験：40.0℃以上

## ② 重篤な有害事象

国内 MTA76 試験では重篤な有害事象は認められなかった。

18～55 歳を対象とした海外 MTA14 試験では、1.4% (22/1582 例) で重篤な有害事象が認められ、2 例以上に認められた重篤な有害事象は貧血であった。11～18 歳を対象とした海外 MTA02 試験の本剤群では、1.1% (5/440 例) で重篤な有害事象が認められたが、2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。2～10 歳を対象とした海外 603-02 試験の本剤群では、2.4% (17/696 例) で重篤な有害事象が認められ、2 例以上で認められた重篤な有害事象は胃腸炎 (3 例)、肺炎 (3 例)、脱水 (5 例)、熱性痙攣 (2 例)、喘息 (4 例) であった。なお、発現した全ての重篤な有害事象において、本剤接種との因果関係は否定された。

以上より、国内外で実施された本剤の臨床試験において、本剤との因果関係のある重篤な有害事象は認められず、本剤の忍容性は良好であると考ええる。

機構は、本剤の忍容性について、以下のように考える。

国内及び海外臨床試験において発現した重度の特定注射部位反応のいずれも回復が確認されていること、その他、発現した有害事象に大きな問題は認められないことから、本剤は忍容可能であると考ええる。また、海外臨床試験において 2 例以上に認められた重篤な有害事象の多くは貧血、胃腸炎、肺炎等の対象年齢層でワクチン接種の有無にかかわらず認められる事象であることから、本剤の忍容性の判断に影響を与えるものではないと考える。

## 2) 海外における製造販売後の安全性情報について

最新の定期的安全性最新報告 (以下、PSUR) 第 20 版の報告期間 (2012 年 1 月 14 日～2013 年 1 月 14 日) に約 1,119 万ドーズが供給され、報告された有害事象は 99 例 252 件であった。重篤な有害事象は 40 例 102 件に認められ、主な事象は、予防接種の効果不良 9 例 9 件、髄膜炎菌性髄膜炎 6 例 6 件、髄膜炎菌性敗血症 5 例 5 件であり、報告期間中に 3



例（多発性先天奇形、髄膜炎菌性髄膜炎、髄膜炎菌性敗血症各 1 例）の死亡例が報告された。死亡症例の背景情報及び死亡に至った経緯が検討され、本剤の安全性評価に影響するような情報はなかったと判断された。

本剤の Core Data Sheet には、PSUR の情報をもとに、臨床試験では検出されなかったものの本剤接種後に発現の可能性のある事象として、過敏症反応（アナフィラキシー又はアナフィラキシー反応、喘鳴、呼吸困難、上気道の腫脹、蕁麻疹、紅斑、そう痒症、低血圧等）、ギラン・バレー症候群（以下、GBS）、錯感覚、血管迷走神経性失神、浮動性めまい、痙攣、顔面神経麻痺、急性散在性脳脊髄炎、横断性脊髄炎及び筋肉痛が記載されている。

### ① 血管迷走神経性失神について

2005 年 1 月 14 日から 2010 年 1 月 13 日までに 48 例の血管迷走神経性失神（疑い含む）が報告された。年齢が不明であった 1 例を除く 47 例が 11～19 歳であり、35 例が女性であった。31 例は他のワクチンと同時接種されていた。48 例のうち、44 例は接種直後から接種後 40 分までの間に事象が発現し、1 例は接種後 150 分、3 例は接種当日に発現していたが明確な時間は不明であった。うち 7 例は入院した。10 例は転倒（外傷無しを含む）も同時に報告されており、うち 4 例は入院を要した。転帰についての記載がなかった 4 例を除く 44 例全例で回復が報告された。

症例報告の大部分は、思春期末成年又は若年成人層の血管迷走神経性失神を反映していた。ワクチン接種は血管迷走神経性失神を起こす可能性のある誘因として報告されており、通常、思春期末成年は高齢患者より血管迷走神経性反応のリスクが高い（*MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 57: 457-460, 2008）。血管迷走神経性失神の事象は、ワクチン成分のいずれかに起因するものではなく、疼痛、情動ストレス又は注射行為に関連した不安によるものとする。

### ② GBS について

2005 年 1 月 14 日から 2010 年 1 月 13 日までに GBS 64 例及び GBS の亜型であるミラー・フィッシャー症候群（以下、MFS）4 例が報告された。そのうち、42 例は接種後 6 週間以内に発現し、The Brighton Collaboration による標準化評価基準により GBS 又は MFS と判定された。42 例の年齢内訳は、20～43 歳 7 例、15～19 歳 28 例、11～14 歳 7 例であった。

表 4-20 本剤接種後 6 週間以内に報告された米国における GBS 報告例数（11～19 歳）の年次推移

	2005 年	2006 年	2007 年	2008 年	2009 年
GBS 報告例数	8	10	8	9	0
供給量（万ドーズ）	316	429	743	763	736
10 万人月あたり報告例数	0.19	0.18	0.08	0.09	N/A

本剤接種後 6 週間以内に 11～19 歳で発症した GBS 報告例数は、供給量の増加にかかわらずほぼ一定であったことから、10 万人月あたりの報告例数は顕著に減少した（表 4-20）。

2007年及び2008年の10万人月あたりの報告例数は、11～19歳の年齢層における一般人口の10万人月あたりの報告例数0.11（*MMWR*, 55: 1120-1124, 2006）を下回っていた。

本剤接種後のGBSの潜在的リスクを評価するための疫学的研究が11～21歳の1,260万人以上を対象とし、研究期間3.5年間で実施された（*Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 21: 1350-1358, 2012）。585例のGBSの可能性のある症例のうち、99例（11～18歳では72例）がGBSの診断基準を満たすことが示された。本剤接種後6週間のリスク評価期間（risk window）内においてGBS症例は認められなかった。本剤を接種した11～18歳のリスク評価期間外（接種後43日以降）のGBS発症は10万人年あたり0.45人（95%信頼区間：0.24～0.75）であった。一方、接種をしなかった11～18歳のGBS発症は、10万人年あたり0.55人（95%信頼区間：0.41～0.69）であった。

### ③ 痙攣について

2005年1月14日から2009年6月19日までに報告された痙攣20例について、全例が本剤接種時11～18歳であり、75%が女性であった。報告例の60.0%（12/20例）で、他のワクチン（子宮頸がん予防ワクチン、A型肝炎ワクチン等）が同時接種されていた。20例中17例で、血管迷走神経性反応、発作/てんかん、熱性痙攣の家族歴、偶発的な感染症、不安発作の既往等の痙攣の原因又はリスクとなり得る患者背景が確認された。残り3例中1例は全般性てんかんの診断がなされていた。他2例は、不十分な情報、又は統一された診断がなされなかったため評価できなかった。

機構は、海外の製造販売後において、臨床試験では検出されなかった血管迷走神経性失神、GBS等の稀な有害事象が報告されているものの、本剤に特有と考えられるような事象は認められていないと考える。

以上、1) 及び2) の安全性に関する検討結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

### (4) 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の本邦における臨床的位置付けについて、以下の旨の説明をしている。

米国軍隊では、原則、全新規入営者に髄膜炎菌ワクチンが接種されており、MPSV4が導入された1982年以降、IMD罹患率の著明な減少が観察され、観察期間は短いものの、2008年にMPSV4から本剤に髄膜炎菌ワクチンが切り替えられた後もIMD罹患率は低いまま維持されている（*Emerg Infect Dis*, 18: 1430-1437, 2012）。

アフリカの髄膜炎ベルト地帯に含まれるブルキナファソ（人口約1,600万人）は、血清型Aの髄膜炎菌蔓延地域であり、髄膜炎菌ワクチン導入以前の14年間において、髄膜炎と臨床診断された患者数及び死亡例数は、148,603例及び17,965例とされている（*Lancet Infect Dis*, 12: 757-764, 2012）。2011年に、血清型Aに対する髄膜炎菌結合型ワクチン（血

清型 A の髄膜炎菌莢膜多糖体破傷風トキソイド結合体ワクチン、以下、PsA-TT) の大規模な接種事業が開始され、PsA-TT 接種率は 89.4%以上に達した。その結果、2010 年には、人口 10 万あたり 6.5 であった髄膜炎菌性髄膜炎推定罹患率は、2011 年には 1.4 に減少した。また、2010 年には、発生した細菌性髄膜炎で起因菌が同定されたもののうち、20%程度を髄膜炎菌血清型 A が占めていたが、2011 年に発生した 1,157 例の細菌性髄膜炎確定診断例のうち、髄膜炎菌血清型 A に起因するものはわずか 1 例であった (*Lancet Infect Dis*, 12: 757-764, 2012)。PsA-TT 接種後の免疫原性について、血清型 A に対する SBA-BR 抗体価が測定され、ワクチン接種 4 週後、6 か月後、1 年後の抗体保有率 (8 倍) 及びその 95%信頼区間は、いずれも 100% [86, 100]であった (*Vaccine*, 25 Suppl 1: A101-107, 2007)。

以上から、本剤には、髄膜炎菌感染症流行地域において、血清型 C、Y 及び W-135 に起因する IMD 発症予防効果のあることが期待され、血清型 A については本剤の直接的なデータはないものの、PsA-TT の調査から、血清型 A の流行地域においても、髄膜炎菌ワクチン接種による IMD 発症予防効果は期待されるものと考えられる。現時点までに、本邦で承認された髄膜炎菌ワクチンは存在しないことから、現状では、髄膜炎菌感染症流行地域への渡航者や、海外大学入学者で寄宿舎等での集団生活を行う者は、渡航前に医師が個人輸入した国内未承認の髄膜炎菌ワクチンの接種を受けるか、渡航先での接種を選択することになる。ワクチン未接種の日本人渡航者では、IMD を発症するリスクが高くなる。また、補体欠損症などの免疫不全症患者においても、IMD を発症しやすいことが知られている。本剤は、髄膜炎菌感染症流行地域への渡航者及びエクリズマブ投与予定の PNH 患者等、IMD 発症リスクの高い日本人に対して、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌による IMD を予防する機会を提供するワクチンであると考えられる。

機構は、以下のように考える。

髄膜炎菌に対する抗血清療法が開発される以前の IMD の死亡率は 70~85%であった。有効な抗菌薬や全身管理の改善がなされた現在でも、依然として 10~15%の死亡率が認められている (*J Infect Dis*, 180: 1894-1901, 1999, *N Engl J Med*, 344: 1378-1388, 2001)。IMD の 10%を占める髄膜炎菌性敗血症では、髄膜炎菌が血流中及び多臓器に播種を示す。また、急速な病状の進展とともに、ショック、多臓器不全を伴い、しばしば副腎出血を認める。重症例では治療への反応が乏しく、死亡率は 40%程度とされ、数時間以内の死亡例も認められる (Plotkin *et al.*, *Vaccines 6th ed*, p388-418, Saunders, 2013)。本邦においては、IMD 報告例数は年間 7~21 例と極めて少ない (<http://www.nih.go.jp/niid/ja/all-surveillance/2085-idwr/ydata/3222-report-ja2011.html>, <http://www.nih.go.jp/niid/images/idwr/sokuho/idwr-2012/201252/2012-52-zensu.pdf>)。一方、海外では、流行地域であるサハラ以南のアフリカだけでなく、北米、メッカへの巡礼者等で散発的な流行が報告されている (Mandell *et al.*, *Principles and Practices of Infectious Diseases 7th ed*, p2737-2752, Churchill Livingstone, 2010)。IMD が急速に重症化する事踏まえると、流行地への渡航を含め、海外派遣、

留学等のために海外へ渡航する者が、渡航前に国内で本剤を接種する必要性は認められると考える。

さらに、終末補体が欠損すると、莢膜を有する細菌感染、主として髄膜炎菌による感染が増大することが知られており、髄膜炎菌感染症患者のうち補体欠損患者が占める割合は一般集団より高いことが報告されている (*Clin Microbiol Rev*, 4: 359-395, 1991)。また、PNHにおける溶血抑制を効能・効果とするエクリズマブはヒト終末補体タンパク C5 に選択的に結合し、C5a 及び C5b の産生を阻害することから、エクリズマブを投与する PNH 患者では、髄膜炎菌感染症の発症リスクが増加することが懸念されている。米国においては、補体欠損患者等のハイリスク患者に対して髄膜炎菌ワクチンの接種が推奨されており (*MMWR Recomm Rep*, 62: 1-28, 2013)、エクリズマブを投与する場合には髄膜炎菌ワクチンの接種が必須とされている。本邦においても、補体欠損患者を含むハイリスク患者に対して、本剤の接種を行うことは、IMD 発症リスク低下のための方策の一環として選択しうるものとする。ただし、本邦で発生する髄膜炎菌性髄膜炎の起原菌の半数以上が血清型 B とされており (*国立感染症研究所 病原微生物検出情報*, 26: 33-34, 2005、*J Med Microbiol*, 53: 657-662, 2004)、本剤には血清型 B に由来する抗原は含まれていないことには留意する必要があると考える。

本邦では、現時点において、髄膜炎菌ワクチンは承認されておらず、2013 年 2 月時点で、日本渡航医学会トラベルクリニックリストに掲載されている医療機関 59 施設のうち、20 施設において髄膜炎菌ワクチンが個人輸入等により使用されている (*BMSA ジャーナル*, 23: 6-11, 2011)。本剤については、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に対し、日本渡航医学会、日本小児感染症学会及び日本感染症学会から、髄膜炎菌ワクチンの開発に係る要望書が提出され、厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされている (2010 年 5 月 21 日付、医政研発 0521 第 1 号、薬食審査発 0521 第 1 号、厚生労働省医政局研究開発振興課長及び医薬食品局審査管理課長連名通知)。加えて、エクリズマブの審議がなされた薬事・食品衛生審議会薬事分科会において、髄膜炎菌ワクチンの本邦での開発を速やかに開始する必要がある旨、議論されていることを考慮すると、本剤を本邦に速やかに導入する臨床的意義は高いと考える。

本剤の臨床的位置付け及び「(2) 有効性について」の項における検討を踏まえ、本剤の効能・効果は、「髄膜炎菌 (血清型 A、C、Y 及び W-135) による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」とすることが適切であると判断した。なお、申請時効能・効果に用いられた「侵襲性髄膜炎菌性疾患」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施行規則」において、五類感染症として規定されている「侵襲性髄膜炎菌感染症」と同義であると考えられることから、「侵襲性髄膜炎菌感染症」に変更することが適切であると判断した。



## (5) 用法・用量について

申請者は、本剤の用量の妥当性について、以下の旨の説明をしている。

用量検討を目的とした米国 603-01 試験の Stage 1 において、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体を各 1 $\mu$ g 含む L 剤、各 4 $\mu$ g 含む M 剤又は各 10 $\mu$ g 含む H 剤を用いて、免疫原性及び安全性が評価された（「<提出された資料の概略> (3) 米国第 I 相臨床試験」の項参照）。免疫原性について、SBA-BR 抗体価の抗体保有率（8 倍）は、血清型 A では全ての用量群で 100% であり、血清型 C 及び Y では、L 剤群より M 剤群及び H 剤群で高かった（表 4-9）。一方、血清型 W-135 では、L 剤群及び M 剤群より H 剤群で高かった。SBA-BR 抗体価の GMT は、全ての血清型で L 剤群より M 剤群及び H 剤群で高かった（表 4-10）。安全性について、特定全身反応の発現割合は、用量群間で大きな差はなかったものの、特定注射部位反応の発現割合は、L 剤群で 58.6%（17/29 例）、M 剤群で 83.3%（25/30 例）、H 剤群で 93.3%（28/30 例）であり、用量依存的な増加傾向が認められた（表 4-11）。以上から、M 剤を用いて、国内 MTA76 試験及び国内 C10-005 試験を実施し、2～55 歳の男女及び 20 歳以上の PNH 患者における免疫原性及び忍容性が確認されたことから、血清型 A、C、Y 及び W-135 の髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体量を多糖体量として、それぞれ 4 $\mu$ g とすることが適切と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

機構は、国内 MTA76 試験及び国内 C10-005 試験の用法・用量を踏まえ、本剤の用法・用量を「1 回、0.5mL を筋肉内接種する。」とすることが妥当と判断した。なお、国内 MTA76 試験は 2～55 歳、国内 C10-005 試験は 20 歳以上を対象として実施されたことを踏まえ、用法・用量に関連する接種上の注意等において、2 歳未満における本剤の接種実績がない旨の情報提供をする必要があると考える。

## (6) 製造販売後の検討事項

### 1) 製造販売後臨床試験について

申請者は、「(2) 有効性について 5) 本剤の免疫原性における試験間の比較について」の項での検討を踏まえ、60 例の健康成人（20～55 歳）を対象として、本剤を 8 週間の間隔をおいて 2 回接種した際の免疫原性及び忍容性を確認する製造販売後臨床試験を実施することを計画している。

機構は、以下のように考える。

計画された製造販売後臨床試験の情報は、本剤の追加接種の要否判断の材料となりうる有用な情報と考えられることから、情報が得られ次第、添付文書等で情報提供することが適切であると考ええる。また、当該製造販売後臨床試験により得られる本剤追加接種後のブ

一スター効果の程度の情報等に基づいて、渡航する地域等に応じ、本剤の追加接種の要否に関するガイドライン等が作成されることが望ましいと考える。

## 2) 製造販売後調査について

申請者は、以下の理由から、使用成績調査を計画していない旨、説明している。

国内MTA76試験において重篤な有害事象の発現はなく、重大な安全性上の懸念は認められなかった。加えて、海外では本剤の製造販売から7年間において4,600万ドーズ以上が供給され、製造販売後に報告された有害事象で比較的頻度の高いものは、注射部位反応、発熱、頭痛等の全身反応であり、国内臨床試験で認められた事象と類似のものであった。また、海外製造販売後に自発報告された血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシー等の重篤な有害事象は、医薬品リスク管理計画において、「重要な特定されたリスク」又は「重要な潜在的リスク」として定義したが、報告頻度は100万回接種あたり0.15~1.3と非常に低く、主にトラベラーズワクチンとして使用される本剤の使用成績調査では、当該事象の情報を収集することは困難であると考ええる。

本剤の主な接種対象者としては、渡航者に加え、エクリズマブの投与をうけるPNH患者が考えられる。本邦におけるPNH患者を対象としたC10-005試験では、本剤の安全性について重大な問題は認められていない。加えて、アレクシオン ファーマ合同会社が実施するエクリズマブを投与した全例を対象とする特定使用成績調査において、既往歴・合併症又は有害事象として、本剤接種後の有害事象は収集可能と考える。

以上から、本剤の製造販売後において、使用成績調査を実施する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本剤の国内外の臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報から、使用成績調査により新たに情報収集が必要な安全性上の懸念はないとする申請者の説明は受入れ可能と考える。本剤は主に海外渡航者を接種対象としたワクチンであり、海外渡航後に発現した事象について、自発報告がなされにくい可能性が考えられることから、被接種者から安全性情報を積極的に収集するための対応について、現在、申請者に説明を求めている。機構は、適切な対応が行われる場合には、使用成績調査の実施は不要と考える。

## Ⅲ. 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

### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 2. GCP 実地調査に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.2-1、5.3.5.4-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## IV. 総合評価

機構は、本剤について、「Ⅱ. 4. 臨床に関する資料 <審査の概略> (2) 有効性について」及び「同 (3) 安全性について」の項で述べたとおり、本剤の効能・効果に対する有効性は期待され、安全性は許容可能と判断した。以上の判断について、専門協議での検討を踏まえて、特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 22 日

### I. 申請品目

[販 売 名]	メナクトラ筋注
[一 般 名]	4 価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)
[申 請 者]	サノフィ株式会社
[申請年月日]	平成 25 年 3 月 26 日

### II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1. 有効性及び効能・効果について

提出された臨床試験成績を踏まえ、本剤の有効性は期待でき、効能・効果を「髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」とすることが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

また、専門委員から以下の旨の意見が出された。

- ・ 髄膜炎菌感染症の起炎菌の血清型に関して、国内で、2005 年 1 月から 2013 年 3 月までに報告された髄膜炎菌性髄膜炎及び 2013 年 4 月から 2013 年 10 月までに報告された侵襲性髄膜炎菌感染症（以下、IMD）で起炎菌の血清型が判明している 50 例のうち、最も多いのは血清型 B の 22 例であり、先進国では血清型 B の頻度が高いことが報告されている（国立感染症研究所 病原微生物検出情報, 34: 361-362, 2013）。当該報告を踏まえ、本剤では血清型 B に起因する IMD を予防することは期待できないことを明確に情報提供する必要があり、添付文書等の記載を工夫すべきである。
- ・ 国内外の IMD の血清型分布について、情報提供資材等により情報提供する必要がある。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

#### 2. 安全性について

提出された全ての臨床試験成績を踏まえ、本剤の安全性は忍容可能とする機構の判断は、



専門委員から支持された。

また、専門委員から、海外の製造販売後において、本剤接種直後に血管迷走神経性失神を認めたとの報告が複数認められていることから、添付文書等により、当該事象について情報提供し、本剤接種後（特に直後）の観察を十分に行うことが必要との意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

### 3. 用法・用量について

本剤の用法・用量を申請時用法・用量のとおり、「1回、0.5mLを筋肉内接種する。」と設定することが適切とする機構の判断は専門委員から支持された。

また、日本人での2歳未満の成績は得られていないことを踏まえ、用法・用量に関連する接種上の注意等において、2歳未満における本剤の接種実績がない旨の情報提供を行い、用法・用量において年齢等の接種対象を限定する記載をしないことが適切とする機構の意見は専門委員から支持された。

さらに、専門委員から、本邦で筋肉内接種に慣れていない医療関係者も多いことから、筋肉内への適切な接種方法を添付文書に記載し、注意喚起すべきとの意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨回答した。

## 4. 医薬品リスク管理計画（案）について

### 1) 製造販売後臨床試験について

健康成人60例を対象とした本剤2回接種後の免疫原性及び忍容性を確認する製造販売後臨床試験（「審査報告（1）Ⅱ.4.臨床に関する資料<審査の概略>（6）製造販売後の検討事項」の項参照）について、当該試験から得られる情報は有用であり、情報が得られ次第、添付文書等で情報提供することが適切との機構の判断は、専門委員から支持された。

また、本剤は米国では9～23か月齢には2回接種とされているものの、日本人では2歳未満の成績は得られていない。当該状況を踏まえ、専門委員から、本製造販売後臨床試験の結果、日本人成人において2回接種後のブースター効果が認められる場合には、2歳未満も含めて、本剤の適正使用に関するガイドライン等による情報提供について、検討する必要があるとの意見が出された。

当該事項について、機構は申請者に指示し、申請者は適切に対応する旨、回答した。

### 2) 製造販売後調査について

本剤は主に海外渡航者を接種対象としたワクチンであり、海外渡航後に発現した事象について、自発報告がなされにくい可能性が考えられることから、機構は、被接種者から安全性情報を積極的に収集するための対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、副反応報告窓口を設置すること、自発報告を促すための情報提供資材を作成すること等により対応する旨回答し、機構は了承した。

以上の申請者の回答及び「審査報告（1）Ⅱ. 4. 臨床に関する資料<審査の概略>（6）製造販売後の検討事項」の項における検討を踏まえ、本剤の製造販売後調査の実施は不要とする機構の判断は、専門委員から支持された。

また、専門委員から、医薬品リスク管理計画（案）において、「重要な特定されたリスク」とされる血管迷走神経性失神及びショック、アナフィラキシーについて、積極的に情報収集すべきであるとの意見が出された。

機構はその旨申請者に伝達し、申請者は情報提供資材を作成し、当該事象について積極的に情報収集する旨回答した。

### 3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表1に示す安全性及び有効性検討事項を設定すること、表2に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表1 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>血管迷走神経性失神</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群（GBS）</li> <li>急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</li> <li>横断性脊髄炎（TM）</li> <li>顔面神経麻痺</li> <li>痙攣</li> </ul>	なし
有効性検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>日本人における本剤の2回接種後の免疫原性</li> </ul>		

表2 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及び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"> <li>市販直後調査</li> <li>製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>医療従事者向けの資材（適正使用ガイド）の作成と提供</li> <li>患者向け資材の作成と提供</li> </ul>

## 5. 品質

本剤の製剤 $\blacksquare$ バッチを用いた品質試験において、内因性と推測される凝集物が認められ、日本薬局方製剤総則、注射剤の試験に規定されている不溶性異物検査に不適合となる結果が示された（「審査報告（1）Ⅱ. 2. 品質に関する資料<審査の概略>」の項参照）。機構は、当該凝集物が本剤の有効性及び安全性に及ぼす影響を考察するよう求め、申請者は以下の旨を回答した。

不溶性異物検査で検出された凝集物は、 $\blacksquare$ um程度の白色の凝集物である。走査型電子顕微鏡/エネルギー分散形X線分析装置等の解析から、当該凝集物は、シリコンコーティングされたゴム栓から浸出したシリコンと有効成分から形成されると推測している。不溶性異物検査を実施した製剤 $\blacksquare$ バッチについて、 $\blacksquare$ か月後に再度不溶性異物検査を実施し

たところ、当該凝集物の大きさ・数の増加は認められなかった。

本剤の性質として、凝集物が生じてわずかに混濁する可能性があることが知られている。米国における本剤の充てん工程の工程内管理試験として、目視検査（審査報告（1）、表2-10）が行われており、粒子状の物質（凝集物を含む）及び外因性の異物を含まないことが確認されている。当該目視検査により管理され、品質確保がされた本剤は、米国における臨床試験成績及び臨床使用実績から、有効性及び安全性が確認されている。

また、国内臨床試験では、米国製造販売用製剤を国内へ輸送したものを治験薬として用い、本剤の有効性及び安全性が確認されている。しかし、輸送により凝集物が増加する可能性を否定できないことを考慮し、本邦の出荷直前に米国と同等の基準による目視全数検査を実施し、本邦と米国の凝集物に係る本剤の品質が同等であることを担保する。

機構は、本剤の性質を考慮すると、申請者の説明は了承可能と考える。また、凝集物等の粒子状の物質が認められる場合には使用しない旨については、添付文書等で注意喚起するよう申請者に指示した。

審査報告（1）（「2. 品質に関する資料<審査の概略>」）及び以上の検討の結果、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

## 6. その他

本剤について、申請者によるGMP適合性調査受入れの体制が整っておらず、体制が整うまでの数か月間、調査を実施できないという事態が発生し、当該遅延に伴い、円滑な承認審査の実施が妨げられた。本剤は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において、「医療上の必要性が高い」と評価され、厚生労働省から申請者に対し開発要請がなされた品目である。当該開発経緯を踏まえると、機構は、本剤の承認審査が遅延なく行われるよう、申請者は最大限の努力をし、本申請には万全な準備が必要であったと考える。

## III. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後
11	7	ラテックス非含有ブチルゴム製キャップで密封されている。	シリコーンコーティングされたラテックス非含有ブチルゴム製キャップで密封されている。
20	1	最終観察日（接種後 28～35 日目）	最終観察日（接種後 30～35 日目）
31	11	以上より、国内外で実施された本剤の臨床試験において	以上より、国内 C10-005 試験で認められた溶血の 1 例を除き、国内外で実施された本剤の臨床試験において

#### IV. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果及び用法・用量で、本剤を承認して差し支えないと判断する。本剤は、新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品に該当すると判断する。

[効能・効果]	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
[用法・用量]	1 回、0.5mL を筋肉内接種する。