

審議結果報告書

令和4年9月1日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] メンクアッドフィ筋注
[一般名] 4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
[申請者名] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日

[審議結果]

令和4年8月29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。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[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8月9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] メンクアッドフィ筋注
[一般名] 4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1バイアル中に有効成分として血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体をそれぞれ多糖体量として 10 µg 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]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症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]

髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

[用法及び用量]

1回、0.5 mL を筋肉内接種する。

[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(1)

令和4年7月6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] メンクアッドフィ筋注
[一般名] 4価髄膜炎菌ワクチン(破傷風トキソイド結合体)
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日
[剤形・含量] 1バイアル中に有効成分として血清群A、C、W及びYの髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体をそれぞれ多糖体量として10µg含有する注射剤
[申請時の効能・効果] 髄膜炎菌(血清群A、C、W及びY)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
[申請時の用法・用量] 1回、0.5mLを筋肉内接種する。

[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	8
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	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	10
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..	11
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	11
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	30
9. 審査報告(1)作成時における総合評価	30

[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

髄膜炎菌は、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から分離されたグラム陰性の双球菌であり、保菌者の呼吸器飛沫や分泌物を介してヒトからヒトに感染し、鼻咽頭粘膜に生息する。髄膜炎菌は、正常な人の約 8～25%が保有しており、保菌者の約 25%では数カ月にわたって存在するが、約 33%では短期間（数日～数週間）であり、また約 30～40%では、曝露されたにもかかわらず、ごく一時的にしか菌は認められない。髄膜炎菌の保菌率は幼児で低く、思春期及び未成年で最も高く、閉鎖された環境で増加する。保菌率及び髄膜炎菌性疾患の発生率を増加させる補助因子には、インフルエンザ等の呼吸器ウイルス感染症との重感染や上気道への環境的負荷（粘膜表面の乾燥、ほこりによる外傷等）がある。髄膜炎菌は、莢膜多糖体（PS）の糖鎖の違いにより、少なくとも 12 の血清群に分類され、血清群 A、B、C、W、X 及び Y の 6 群がほとんどの髄膜炎菌感染症の原因となっている。

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は、髄膜炎菌が髄液、血液等の無菌部位から検出される感染症で、潜伏期間は 2～10 日（平均 4 日）であり、突発的に発症する。IMD の敗血症例では発熱、悪寒、虚脱等を呈し、重症化を来すと紫斑の出現、ショック及び播種性血管内凝固症候群又は Waterhouse-Friderichsen 症候群に進展することがある。また、頭痛、発熱、髄膜刺激症状の他、痙攣、意識障害、乳児では大泉門膨隆等を示す。IMD の致死率は、適切な治療を行った場合でも 10～15%であるが、IMD 生存者の 10～20%でも、肢切断、難聴、皮膚移植を必要とする皮膚壊死、認知障害、発作障害等の永続的な後遺症が残る。IMD の発症率や血清群の分布は、地理的及び時間的に異なっている。ヨーロッパ、南北アメリカ及びオーストラリアでは、IMD の症例の大部分は血清群 B、C 及び Y が原因であるが、一部の地域では血清群 W による症例が増加している。2017 年にヨーロッパで確認された IMD の症例は 3,221 例で、全症例のうち 51%は血清群 B によるもので、65 歳未満のすべての年齢層で血清群 B による症例の報告が最も多くなっている（European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019）。また、2013 年から 2017 年にかけて血清群 W による症例が 3 倍増加しており、血清群 A による症例の報告は世界的に少ない。本邦では、IMD は全数報告対象の 5 類感染症であり、2013 年 4 月から 2017 年 10 月までに 160 名の IMD の症例が報告されており、血清群の情報が得られた 116 例中、血清群 Y（75 例）が最も多く、次いで血清群 B（15 例）、血清群 C（13 例）及び血清群 W（5 例）であった（国立感染症研究所 病原微生物検出情報（IASR）2018; 39: 1-2）。髄膜炎菌は多くの抗菌薬に対して感受性があり、治療にはベンジルペニシリンカリウム又はアンピシリンナトリウム、若しくは第三世代セフェム系抗菌薬を経静脈的に投与が行われる。また、IMD 発生時には患者の濃厚接触者を特定し、可能な限り早期に抗菌薬の予防投与を行うことが推奨されている。IMD に対する宿主の主要な防御メカニズムは、殺菌性抗体による補体介在性の細菌殺傷作用であり、IMD の予防には、ワクチン接種が有効である。

本邦では、血清群 A、C、W 及び Y の PS をそれぞれジフテリアトキソイドに結合させた結合型ワクチンである 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（販売名：メナクトラ筋注）が承認されている。メナクトラは、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」での検討により医療上必要性の高いワクチンと評価され、2010 年 5 月に厚生労働省から申請者であるサノフィ株式会社に開発要請がなされ、2014 年に製造販売承認されている。

本剤は、メナクトラと同一の血清群 A、C、W 及び Y の PS をそれぞれ破傷風トキソイドに結合した 4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）であり、メナクトラの後継品として開発がなされた。本剤は、2 歳以上を対象として 2020 年 4 月米国で承認され、12 カ月齢以上を対象として 2020 年 11 月

に欧州で承認された。また、オーストラリア、カナダ、ブラジル及びアルゼンチンで12カ月齢以上を対象として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、血清群 A、C、W 及び Y の PS をそれぞれ破傷風トキソイドに結合させた4種類の髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体を有効成分とするワクチンである。なお、本剤に含まれる PS は [REDACTED]、破傷風トキソイドは [REDACTED] と同一である。

1回接種量0.5mLあたり、多糖体量として、各血清群の髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体を10µgずつ含有している。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

2.1.1.1 髄膜炎菌の調製及び管理

各血清群の髄膜炎菌シードは [REDACTED] と同一である。血清群 A、C 及び Y の髄膜炎菌シードは [REDACTED] ([REDACTED]) から、血清群 W の髄膜炎菌シードは [REDACTED] ([REDACTED]) から入手され、PMS、MS 及び WS が調製された。MS について、表1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。WS は作製時に表1の特性解析試験が実施され、各試験への適合が確認される。MS 及び WS は [REDACTED] °C以下で凍結保存され、[REDACTED] 年ごとに生菌数を、[REDACTED] 年ごとに表1の特性解析試験への適合が確認される。MS の更新予定はないが、WS は在庫数に応じて [REDACTED] から調製され、生化学的確認試験を除く表1の特性解析試験への適合が確認される。

表1 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	○	○
生菌数	○	○
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) ^{a)}	○	○
16s rRNA 遺伝子配列 ^{a)}	○	○

○：実施

a) 生化学的確認試験 (菌種の同定) 又は 16s rRNA 遺伝子配列のいずれかの試験を実施する。

2.1.1.2 破傷風菌の調製及び管理

破傷風菌シードは [REDACTED] と同一である。破傷風菌シードは、[REDACTED] ([REDACTED]) から入手され、MS、[REDACTED] 及び WS が調製された。MS の更新予定はないが、[REDACTED] は [REDACTED] から、WS は [REDACTED] から調製され、それぞれ同定試験 (グラム染色及び生化学的性状)、純度試験及び発育特性の試験への適合が確認される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、PS の製造工程、破傷風トキソイドの製造工程並びに PS 及び破傷風トキソイドの結合工程からなる。

2.1.2.1 PS の製造工程

PS の製造工程は、培養工程（前培養、拡大培養、生産培養）、不活化工程（フェノール処理）、精製工程（ろ過・濃縮、 沈殿 1、濃縮・透析ろ過 1、酵素処理（ 、 、 ）、濃縮・透析ろ過 2、 添加、濃縮・透析ろ過 3、 沈殿 2、洗浄・乾燥）、活性化・ 化¹⁾、 化・活性化²⁾ 及び限外ろ過からなる。重要工程は、 、 、 、 、 及び とされている。

2.1.2.2 破傷風トキソイドの製造工程

破傷風トキソイドの製造工程は、培養（前培養、初回種培養、第二種培養、第三種培養、生産培養）分離（分離、濃縮、透析）、精製（第一回沈降、第二回沈降）、不活化（ホルムアルデヒド処理、ろ過）、濃縮（透析ろ過、濃縮、ろ過）、濃縮破傷風トキソイド液の濃縮²⁾・ろ過からなる。重要工程は、生産培養、精製（第一回沈降、第二回沈降）、不活化（ホルムアルデヒド処理、ろ過）及び濃縮（透析ろ過、濃縮、ろ過）とされている。

2.1.2.3 PS 及び破傷風トキソイドの結合工程

PS 及び破傷風トキソイドの結合工程は、PS 及び破傷風トキソイドの結合工程（結合、精製・透析ろ過）並びにろ過・試験・充てん・保管からなる。重要工程は、 とされている。

原薬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ている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、PS の製造工程では、精製工程で使用される の製造工程においてカザミノ酸が使用されている。破傷風トキソイドの製造工程では、 の調製にウシ肉エキス、 、 及び の調製にスキムミルク、 、 及び の調製並びに培養工程でカゼインパンクレアチン消化物、並びに培養工程でトリプトンV、ウシ心臓浸出液及びカゼインペプチドN3 が使用されている。PS の製造工程、並びに破傷風トキソイドの 及び の調製並びに培養工程で使用された生物由来原料は、いずれも生物由来原料基準に適合していることが確認されている。

破傷風トキソイドの MS の調製において使用されたウシ肉エキスについては、生物由来原料基準への適合性が確認されていないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク又はマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付け医薬食品局審査管理課事務連絡）の規定に適合している。

¹⁾

²⁾

2.1.4 製造工程の開発の経緯（同等性／同質性）

原薬の開発過程における製造方法の主な変更点は、表2のとおりである。

第■相試験で用いられた原薬は製法 a、第■/■相試験で用いられた原薬は製法 b、第■相試験で用いられた原薬は製法 c、第■/■相試験及び第■相試験で用いられた原薬並びに市販予定製剤に用いられる原薬は製法 dにより製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での原薬について、品質の同等性／同質性が確認されている。

表2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	<ul style="list-style-type: none"> PS の ■■■ の反応条件変更^{a)} PS と破傷風トキソイドとの結合に ■■■ 及び ■■■ を用いて ■■■ を導入^{b)}
製法 b から製法 c	<ul style="list-style-type: none"> PS の ■■■ の処理方法の変更^{c)} PS と破傷風トキソイドとの ■■■ 反応条件の変更^{c)} 精製条件 (■■■) の変更^{c)}
製法 c から製法 d	<ul style="list-style-type: none"> PS の ■■■ の反応条件変更^{d)} PS と破傷風トキソイドとの ■■■ 反応条件の変更 精製条件 (■■■) の変更

a) ■■■、b) ■■■、c) ■■■、d) ■■■

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表3に示す特性解析が実施された。

表3 特性解析における評価項目

項目	項目 (試験方法)
構造	■■■ (■■■) スペクトル
物理的・化学的性質	タンパク質 (比色法)、多糖体濃度 (比色法)、多糖体/タンパク質比、O-アセチル (比色法)、分子サイズ (■■■)
生物学的性質	確認試験 (多糖体、キャリアタンパク質) (ELISA)
不純物	不純物A*、エンドトキシン、遊離多糖体 (比色法)、遊離タンパク質 (液体クロマトグラフィー)、硫酸アンモニウム (液体クロマトグラフィー)

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は、遊離多糖体及び遊離タンパク質とされた。遊離多糖体及び遊離タンパク質は、原薬の規格及び試験方法により管理される。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、不純物A*、エンドトキシン、不純物B*、不純物C*、不純物D*³⁾、不純物E*³⁾、不純物F*³⁾、不純物G*³⁾、不純物H*、不純物I*³⁾、不純物J*、不純物K*⁴⁾、不純物L*⁴⁾、不純物M*⁴⁾、不純物N*、不純物O*⁴⁾、ホルムアルデヒド、不純物P*、不純物Q*、不純物R*、不純物S*³⁾及び硫酸アンモニウムとされた。

製造工程由来不純物のうち、不純物A*、エンドトキシン、不純物M*及び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。

PSの製造工程由来の不純物B*、不純物C*、不純物J*及び不純物S*は、重要中間体である髄膜炎菌多糖体精製バルク又は活性化／誘導体化髄膜炎菌多糖体の管理試験、及び工程内管理試験に

³⁾ ■■■
⁴⁾ ■■■

より管理される。ホルムアルデヒド及び不純物P*は、重要中間体である濃縮破傷風トキソイドの管理試験により管理される。不純物H*、不純物N*及び不純物R*は、髄膜炎菌多糖体精製バルクにおいて定量下限以下まで除去されていることが確認されている。

以上の他、不純物Q*、破傷風トキソイドの製造工程由来の不純物B*及び不純物C*、不純物D*、不純物E*、不純物F*、不純物G*、不純物I*、不純物K*、不純物L*並びに不純物O*は、プロセスバリデーションにより十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、確認試験（ELISA）、純度試験（遊離多糖体（比色法）、遊離タンパク質（液体クロマトグラフィー）、硫酸アンモニウム（液体クロマトグラフィー））、不純物M*（比色法）⁵⁾、エンドトキシン、XXXXXXXXXX、O-アセチル（比色法）、タンパク質（比色法）、多糖体/タンパク質比、分子サイズ（サイズ排除クロマトグラフィー）及び定量法（多糖体（比色法））が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 原薬の主要な安定性試験の概略

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験	XXXX ~ XXXX °C	製法 d	3	XXXX カ月	XXXXXXXXXX 製バイオ プロセスバッグ
加速試験	XXXX ~ XXXX °C	製法 d	3	XXXX カ月	

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX製バイオプロセスバッグを用いて、XXXX ~ XXXX °Cで保存するとき、XXXX カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、1バイアル（0.5mL）あたり有効成分として血清群 A、C、W 及び Y の各血清群髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合体をそれぞれ多糖体量として 10 µg を含有する注射剤であり、酢酸ナトリウム及び塩化ナトリウムが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、バルク調製、ろ過充填及び試験・表示・包装・保管からなる。重要工程は、XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXXとされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールにおけるプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表5のとおりである。第XXXX相試験で用いられた製剤は製法 A、第XXXX/XXXX相試験で用いられた製剤は製法 B、第XXXX相試験で用いられた製剤は製法 C、並びに

⁵⁾ XXXXXXXXXX

第■相試験、第■相試験及び市販予定製剤は製法 D により製造される。各製法変更にあたり、製法変更前後での製剤について、品質の同等性/同質性が確認されている。

表 5 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	・ ■ の変更
製法 B から製法 C	・ スケールアップ
製法 C から製法 D	・ スケールアップ

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ELISA）、pH、純度試験（遊離多糖体（液体クロマトグラフィー））、エンドトキシン、採取容量、不溶性微粒子、無菌及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。なお、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は、規格及び試験方法として設定されていない（2.R 参照）。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の主要な安定性試験の概略

	保存条件	製法	ロット数	試験期間	保存形態
長期保存試験	2~8℃	製法 D	■ ^{a)}	36 カ月 ^{b)}	クロロブチル製ゴム栓及びガラスバイアル
加速試験	■~■℃	製法 D	■ ^{a)}	■カ月	
苛酷試験（光）	10℃、総照度 120 万 lux・h 以上及び総近紫外放射エネルギー 200 W・h/m ² 以上	製法 D	■ ^{c)}	■時間	

a) ロットの製造スケールは、■L 及び ■L 各 ■ロットでいずれも実生産スケールである。

b) ■カ月まで安定性試験継続中。

c) 製造スケールは、■L。

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。

苛酷試験（光）の結果、製剤は光に安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、2~8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.3 QbD

原薬及び製剤の開発には QbD の手法が利用され、以下の検討等により、品質の管理戦略が構築された。

・ CQA の特定

目的物質由来不純物及び製造工程由来不純物（「2.1.5 特性」の項参照）を含む本剤の品質特性から、開発で得られた情報、一般的な知見等に基づき、以下の CQA が特定された。

（原薬 CQA）確認試験、遊離多糖体、遊離タンパク質、硫酸アンモニウム、不純物 M*、エンドトキシン、■、O-アセチル、タンパク質、多糖体/タンパク質比、総多糖体、分子サイズ

（製剤 CQA）無菌性

2.R 機構における審査の概略

機構は、製剤の規格及び試験方法として、不溶性異物検査を設定しない理由について申請者に説明を求めた。

申請者は、不溶性異物検査を製剤の規格及び試験方法として設定しない理由を以下のとおり説明した。本剤は、外観検査において製剤自体から生じる一過性の内因性粒子の存在が認められ、製剤ロットにつ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、ロットとも不適合となる結果が示された。検出された内因性粒子は、バイアルを旋回させると消失することが確認されており、操作によりたやすく消失することから、粒子の分離はできていない。粒子を含む試料と含まない試料について、有機成分や粒度分布等を測定したところ、明らかな違いは認められなかった。シリコーンで潤滑されたシリンジに充填した際に、タンパク質とシリコーンの凝集物が認められており、本剤の容器施栓系としてシリコーン油の薄層コーティングされた栓を用いていることを考慮すると、バイアル栓表面の残留シリコーン油との相互作用により内因性粒子が生じていると推測している。

米国の本剤の製造工程では、全数検査が行われており、不溶性の内因性粒子及び外因性の異物を含まれないことが確認されている。当該製剤は、米国における臨床試験成績及び臨床使用実績より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、米国で製造された製剤を国内へ輸送したものを治験薬として用い、有効性及び安全性が確認されている。

本邦の市販用製剤においても、米国で製造された製剤を国内に輸入したのち、出荷直前の工程において目視による全数検査を実施し、粒子状物質を含む目視で不良と認められたバイアルを除去することとする。全数検査では白色光源の直下、2000lx以上の明るさの位置で、肉眼で白黒それぞれの色の背景で内容物を検査することから、製剤の規格及び試験方法としての不溶性異物検査を代替できると考える。

機構は、本剤の性質を考慮すると、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

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

本剤の非臨床薬理試験として、効力を裏付ける試験成績が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験としてマウスを用いた免疫原性試験が提出された。

免疫原性試験では、PS 特異的総 IgG 抗体が ELISA 法により、殺菌性抗体 (rSBA 抗体) が幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法により測定された。また、免疫原性試験における本薬の投与経路は、臨床で予定されている筋肉内投与よりも多い量を投与することが可能な皮下投与が選択された。

3.1.1 マウス免疫原性試験

3.1.1.1 マウス系統及び免疫用量の検討 (CTD4.2.1.1-1)

本薬の免疫原性を評価するマウス系統を検討するため、1群 10匹の BALB/c マウス、C3H マウス、C57BL/6 マウス及び ICR マウス (6~8 週齢) に、本薬が 14 日間隔で 2 回皮下投与された。また、用量を検討するため、本薬の各髄膜炎菌 PS (血清群 A、C、W 及び Y) について、0.031~2.000 µg/回の 7 用量を用いた。2 回目の投与 14 日後に血清を採取し、rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体が測定された。

その結果、4 種類の PS すべてに対する rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体の測定値が最も高かった ICR マウスが、本薬の免疫原性を評価するマウス系統として選択された。また、本薬の免疫原性を評価する免疫用量として、抗体価の用量反応曲線の線形領域にあった 0.25 µg が適していると判断された。

3.1.1.2 免疫スケジュール、採血時点等の検討 (CTD4.2.1.1-2)

1 群 10 匹の ICR 雌マウス (6~8 週齢) に、本薬 (各血清群について 0.25 µg PS/回) が 14 日間隔で 2 回又は 3 回皮下投与された。最終投与日から 2 週間又は 3 週間後に個体別に血清を採取し、rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体が測定された。

ICR マウスを用いた rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体の評価については、0.25 µg PS/回の用量での 2 回免疫又は 3 回免疫スケジュール、並びに最終投与 2 週間又は 3 週間後の血清検体採取のいずれにおいても適切に評価可能と判断された。

3.1.1.3 臨床試験用製剤の免疫原性評価 (CTD4.2.1.1-3)

1 群 10 匹の ICR 雌マウス (6~8 週齢) に、本薬 (各血清群について 0.25 µg PS/回) が 14 日間隔で 2 回皮下投与された。2 回目投与 3 週間後 (35 日目) に採血され、rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体が測定された。

本薬により血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体が誘導され、生理食塩液投与群でみられた抗体反応より有意に高かった。

本薬を投与したマウスで誘導された血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体濃度の間には強い相関が認められた。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていない。なお、毒性試験成績及び臨床試験成績において、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められていないと申請者は説明している。

3.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の免疫原性について、臨床投与経路である筋肉内投与ではなく皮下投与で評価したこと及び本薬の作用機序について申請者に説明を求めた。

申請者は免疫原性試験における投与経路について以下のとおり説明した。

本薬とは異なるものの、4 価髄膜炎菌ワクチンである Menomune-A/C/Y/W-135 を筋肉内投与及び皮下投与した臨床試験成績では、いずれの投与経路でも同様の抗体応答が認められていること (Clin Infect Dis 2001; 32: 170-2) を踏まえると、筋肉内投与時の抗体応答は皮下投与により誘導された SBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体反応と大きく異なることはないと考えます。

また、申請者は本薬の作用機序について以下のとおり説明した。

本薬の投与により誘導される SBA 抗体が髄膜炎菌に対して殺菌的に作用し、IMD を予防すると考える。ヒト補体を用いて測定される hSBA 抗体は、観察研究により IMD との相関性が示唆されており (J Exp Med 1969; 129: 1307-26)、WHO により髄膜炎菌ワクチンの免疫原性の評価指標として推奨されている (WHO Technical Report Series No.594 1976)。また、試薬として安定的に入手可能なウサギ補体を用いて測定される rSBA 抗体は、IMD との相関性が示唆されており、標準化された評価指標として汎用されている (Clin Diagn Lab Immunol 1997; 4: 156-67、Vaccine 2010; 28: 7865-72)。なお、PS 特異的総 IgG

抗体は、機能性抗体及び非機能性抗体の両方を測定するものであり、機能的な抗体応答のマーカーとしての役割は限られているが、rSBA 抗体との相関性が確認されている（Clin Diagn Lab Immunol 2000; 7: 764-8）。髄膜炎菌による髄膜炎を発症する動物モデルはなく、発症予防効果を評価する非臨床試験は行われていないものの、本薬を投与したマウスにおいて rSBA 抗体及び PS 特異的総 IgG 抗体が誘導されたことから、本薬の IMD の予防効果は期待できると考える。

機構は、申請者の投与経路に関する説明を了承した。また、本薬の作用機序について、髄膜炎菌による髄膜炎発症モデルがないこと及び臨床試験における有効性の評価指標としても SBA 抗体が利用されていることを踏まえ、申請者の説明を了承した。

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

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。なお、WHO の非臨床試験ガイドライン⁶⁾において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

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の成績が提出された。

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、単回投与時の毒性（急性毒性）は、製法 a により製造した本薬（第 I 相試験用製剤）を用いたラットにおける反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）の初回投与後の結果等から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められていない。

5.2 反復投与毒性試験

第 I 相試験用製剤を用いて、ラットにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 7）。第 I 相試験用製剤の投与による毒性学的な影響は認められていない。なお、第 I 相試験用製剤には ADH リンカーは使用されていないが、これらの非臨床安全性（単回投与毒性、反復投与毒性及び遺伝毒性）は、本邦で製造販売承認されているアクトヒブで既に評価されていると申請者は説明している。

表 7 第 I 相試験用製剤を用いた反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g PS/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g PS/body}$)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (CD)	筋肉内	9 週間 (4 回 ^{a)} + 休薬 2 週間	第 I 相試験用製剤 (0、2 及び 10 μg) ^{b)} 、第 I 相試験用製剤 (2 μg) + AlPO ₄ (125 μg) ^{b)}	第 I 相試験用製剤 10 μg ^{c)} : なし	第 I 相試験用製剤 (10 μg)	4.2.3.2-1

a) 試験開始後 1、22、43 及び 64 日に、0.25 mL/site で大腿四頭筋 (2 カ所) に投与。

b) 溶媒 : PBS

c) 試験開始後 65 及び 79 日に PS (血清群 A、C、W 及び Y) に対する特異的 IgG が認められている。

5.3 遺伝毒性試験

本薬を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

⁶⁾ 「WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005」及び「WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014」

5.4 がん原性試験

本薬を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

本薬を用いてウサギにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 8）。本薬投与により、親動物及び次世代への影響は認められていない。

表 8 本薬を用いた生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g PS/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g PS/body}$)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験	雌ウサギ (NZW)	筋肉内	雌：交配前 30 日～妊娠 27 日 (計 5 回 ^{a)})	本剤 10 ^{b)} 又は生理食塩液	母動物 10 ^{c,d)} ：なし 胚・胎児 10 ^{c)} ：なし F1 出生児 10 ^{c)} ：なし	母動物（一般毒性、生殖能）：10 胚・胎児：10 F1 出生児：10	4.2.3.5.3-2

a) 交配前 30 及び 10 日、妊娠 6、12 及び 27 日に、0.5 mL/site で腰背部の筋肉（1 カ所）に投与。

b) 溶媒：酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液

c) 交配前 3 日、交配後 29 日（帝王切開時）及び分娩後 35 日における母動物、妊娠 29 日（帝王切開時）の胎児、及び分娩後 35 日の F1 出生児において PS（血清群 C）に対する特異的 IgG が認められている。

d) 本剤の局所刺激性が、投与部位の Draize スコア及び病理組織学的検査により評価されている。

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ウサギにおける生殖発生毒性試験（CTD 4.2.3.5.3-2）での Draize スコア及び病理組織学的検査結果から評価され、本剤の投与部位に毒性学的に意義のある変化は認められていない。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料より、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す 6 試験が提出された。また、参考資料として 3 試験が提出された。

表9 臨床試験の概要

資料区分	実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目	
評価	海外	MET28 試験	I	18歳以上 40歳未満	30例	製剤 A ^{a)} 及び製剤 B ^{b)} : IM/0.5 mL 1回	安全性 免疫原性	
				12カ月齢以上 19カ月齢未満	41例			
				2カ月齢 (+28日)	179例			・製剤 A ^{a)} 、製剤 B ^{b)} 及び製剤 C ^{c)} : IM/0.5 mL 3回 (2、4及び6カ月齢時) ^{d)} ・Menjugate ^{e)} 群 IM/0.5 mL 3回 (2、4及び6カ月齢時) ^{d)} 併用ワクチン (Pentacel [®] : IM/0.5 mL、プレベナー13 : IM/0.5 mL、Engerix-B [®] : IM/0.5 mL)
		MET32 試験	I / II	12カ月齢 (±21日)	373例	・製剤 1-A ^{b)} 、製剤 1-B ^{b)} 及び製剤 1-C ^{b)} : IM/0.5 mL 1回 ・製剤 2-A ^{b)} 、製剤 2-B ^{b)} : IM/0.5 mL 1回 ・NeisVac-C ^{m)} 群 : IM/0.5 mL 1回	安全性 免疫原性	
		MET35 試験	III	2歳以上9歳以下	1000例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 Menveo ⁿ⁾ 群 : IM/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性	
		MET43 試験	III	10歳以上 55歳以下	3344例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 メナクトラ群 : IM/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性	
MET49 試験	III	56歳以上	907例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 Menomune-A/C/Y/W-135 ^{o)} 群 : SC/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性			
参考	国内	MEQ00068 試験	III	2歳以上55歳以下	360例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 メナクトラ群 : IM/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性	
		海外	MET44 試験	II	56歳以上	301例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 Menomune-A/C/Y/W-135 ^{o)} 群 : SC/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性
			MET50 試験	II	10歳以上 17歳以下	1715例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 Menveo ⁿ⁾ 群 : IM/0.5 mL 1回 本剤、Tdap ワクチン及び HPV ワクチン併用群 : IM/0.5 mL 1回 Tdap ワクチン及び HPV ワクチン併用群 : IM/0.5 mL 1回	免疫原性 安全性
MET56 試験	III	4価髄膜炎菌ワクチン接種後 15歳以上	810例	本剤群 : IM/0.5 mL 1回 (追加) メナクトラ群 : IM/0.5 mL 1回 (追加)	追加接種時の 免疫原性、安全性			

- a) 製剤 A : 血清群あたり PS : 2 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : ■ µg、アジュバントとして AlPO₄ : ■ µg
b) 製剤 B : 血清群あたり PS : 10 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : ■ µg
c) 製剤 C : 血清群あたり PS : 2 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : ■ µg
d) 一部の被験者は13カ月齢時に4回目の接種を受けた。
e) 血清群 C の PS とジフテリア毒素変異体 CRM₁₉₇ を結合させた血清群 C 髄膜炎菌ワクチン (国内未承認)。製剤に水酸化アルミニウムを含む。
f) ジフテリア・破傷風・百日せきワクチン (DTaP)、不活化ポリオワクチン (IPV)、ヘモフィルスインフルエンザ b 型菌ワクチン (Hib) を混合した DTaP-IPV/Hib ワクチン (国内未承認)。
g) 組換え B 型肝炎ウイルスワクチン (1993年に本邦で承認されているが、現在は販売されていない)。
h) 製剤 1-A : 血清群あたり PS : 4 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : 22.1 µg
i) 製剤 1-B : 血清群 C 及び Y は PS 4 µg、血清群 A 及び W は PS 10 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : 36.6 µg
j) 製剤 1-C : 血清群あたり PS : 10 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : 54.8 µg
k) 製剤 2-A : 血清群あたり PS : 4 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : 33.9 µg
l) 製剤 2-B : 血清群あたり PS : 10 µg、破傷風トキソイドタンパク質 : 84.8 µg
m) 血清群 C の PS と破傷風トキソイドタンパク質を結合させた血清群 C 髄膜炎菌ワクチン (国内未承認)。製剤に水酸化アルミニウムを含む。
n) 血清群 A、C、W 及び Y の PS とジフテリア毒素変異体 CRM₁₉₇ を結合させた4価髄膜炎菌結合型ワクチン (国内未承認)。
o) 血清群 A、C、W 及び Y の PS を含む4価髄膜炎菌ワクチン (国内未承認)。

7.1 第 I 相試験

7.1.1 海外第 I 相試験 (CTD5.3.4.1-1:MET28 試験、実施期間 2006 年 7 月～2008 年 8 月)

IMD 歴のない髄膜炎菌ワクチン未接種の 18 歳以上 40 歳未満の健康成人、12 カ月齢以上 19 カ月齢未満の健康幼児及び 2 カ月齢 (許容範囲は+28 日) の健康乳児を対象 (目標被験者数 : 270 例、ステージ I : 30 例、ステージ II : 40 例、ステージ III : 200 例) に、開発中の本剤の 3 種類の製剤 (製剤 A、B 及び

C) の安全性及び免疫原性を探索的に評価することを目的とした無作為化単盲検⁷⁾ 比較試験が海外 8 施設で実施された。治験薬の用法・用量は、表 10 のとおりであった。

表 10 用法・用量

ステージ	対象	Group	治験薬及び用法・用量
ステージ I	18 歳以上 40 歳未満	Group 1	製剤 A ^{a)} IM/0.5 mL 1 回
		Group 2	製剤 B ^{b)} IM/0.5 mL 1 回
ステージ II	12 カ月齢以上 19 カ月齢未満	Group 3	製剤 A ^{a)} IM/0.5 mL 1 回
		Group 4	製剤 B ^{b)} IM/0.5 mL 1 回
ステージ III ^{d)}	2 カ月齢 (+28 日)	Group 5	・製剤 C ^{c)} IM/0.5 mL 3 回 (2、4 及び 6 カ月齢時点) ・Pentacel ^{d)} 、プレベナー及び Engerix-B ^{e)} を同時接種 (2、4、6 カ月齢時点)
		Group 6	・製剤 A ^{a)} IM/0.5 mL 3 回 (2、4 及び 6 カ月齢時点) ・Pentacel ^{d)} 、プレベナー及び Engerix-B ^{e)} を同時接種 (2、4、6 カ月齢時点)
		Group 7	・製剤 B ^{b)} IM/0.5 mL 3 回 (2、4 及び 6 カ月齢時点) ・Pentacel ^{d)} 、プレベナー及び Engerix-B ^{e)} を同時接種 (2、4、6 カ月齢時点)
		Group 8	・Menjugate ^{f)} IM/0.5 mL 3 回 (2、4 及び 6 カ月齢時点) ・Pentacel ^{d)} 、プレベナー及び Engerix-B ^{e)} を同時接種 (2、4、6 カ月齢時点)

- a) 製剤 A：血清群あたり PS：2 µg、破傷風トキソイドタンパク質：■ µg、アジュバントとして AIPO₄：■ µg
b) 製剤 B：血清群あたり PS：10 µg、破傷風トキソイドタンパク質：■ µg
c) 製剤 C：血清群あたり PS：2 µg、破傷風トキソイドタンパク質：■ µg
d) ジフテリア・破傷風・百日せきワクチン (DTaP)、不活化ポリオワクチン (IPV)、ヘモフィルスインフルエンザ b 型菌ワクチン (Hib) を混合した DTaP-IPV/Hib ワクチン。(国内未承認)
e) 組換え B 型肝炎ウイルスワクチン (1993 年に本邦で承認されているが、現在は販売されていない)。
f) 血清群 C の PS とジフテリア毒素変異体 CRM₁₉₇ を結合させた血清群 C 髄膜炎菌ワクチン (国内未承認)。製剤に水酸化アルミニウムを含む。
g) ステージ IV として、ステージ III 各群の一部の被験者で、13 カ月齢 (±28 日) に、製剤 A、B 及び C を接種された乳児は同じ製剤を、Menjugate (国内未承認) を接種された乳児は、製剤 A を追加接種された。

本試験には 250 例 (ステージ I：Group 1 (15 例)、Group 2 (15 例)、ステージ II：Group 3 (21 例)、Group 4 (20 例)、ステージ III：Group 5 (45 例)、Group 6 (45 例)、Group 7 (45 例)、Group 8 (44 例)) が組み入れられ、少なくとも 1 回以上の治験薬接種を受けた安全性情報が解析可能な 247 例が安全性解析対象集団、治験実施計画書からの逸脱がなく免疫原性の評価が可能な 223 例が Per-Protocol 解析対象集団 (PPAS) とされた。

安全性について、治験薬接種から 30 分後までの有害事象は即時性非特定有害事象として収集され、浮動性めまいが Group 1 において 2 例、注射部位内出血が Group 5 及び 6 で各 1 例、紅斑が Group 7 で 1 例及び Group 8 で 2 例発現した。浮動性めまいの 2 例は治験薬接種との因果関係ありとされたが、転帰はすべて回復であった。

治験薬接種後 7 日目までに発現した特定注射部位反応 (注射部位疼痛/圧痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹)、成人の特定全身反応 (発熱、頭痛、倦怠感及び筋肉痛) 及び小児の特定全身反応 (発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性) は、すべて副反応として収集された (表 11)。

⁷⁾ 外部検査機関、成人被験者及び小児被験者の保護者 (代諾者) が盲検化された。

表 11 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)

	Group 1 (N=15) n (%)	Group 2 (N=15) n (%)	Group 3 (N=21) n (%)	Group 4 (N=19) n (%)	Group 5 ^{a)} (N=46) n (%)	Group 6 ^{a)} (N=44) n (%)	Group 7 (N=43) n (%)	Group 8 (N=44) n (%)
特定注射部位反応								
注射部位疼痛 ／圧痛	7 (46.7)	13 (86.7)	9 (42.9)	6 (31.6)	21 (45.7)	28 (63.6)	22 (51.2)	29 (65.9)
注射部位紅斑	0 (0.0)	1 (6.7)	8 (38.1)	2 (10.5)	18 (39.1)	18 (40.9)	13 (30.2)	23 (52.3)
注射部位腫脹	1 (6.7)	1 (6.7)	5 (23.8)	2 (10.5)	4 (8.7)	7 (15.9)	6 (14.0)	12 (27.3)
特定全身反応								
発熱	0 (0.0)	1 (6.7)	6 (28.6)	1 (5.3)	25 (54.3)	23 (52.3)	13 (30.2)	23 (52.3)
頭痛	6 (40.0)	6 (40.0)						
倦怠感	3 (20.0)	3 (20.0)						
筋肉痛	7 (46.7)	5 (33.3)						
嘔吐			1 (4.8)	6 (31.6)	17 (37.0)	19 (43.2)	14 (32.6)	16 (36.4)
異常号泣			5 (23.8)	6 (31.6)	34 (73.9)	39 (88.6)	34 (79.1)	35 (79.5)
傾眠状態			6 (28.6)	4 (21.1)	33 (71.7)	30 (68.2)	31 (72.1)	35 (79.5)
食欲喪失			6 (28.6)	8 (42.1)	24 (52.2)	24 (54.5)	27 (62.8)	26 (59.1)
易刺激性			11 (52.4)	10 (52.6)	39 (84.8)	43 (97.7)	38 (88.4)	39 (88.6)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) Group 6 に割り付けられた 1 例が、誤接種によって Group 5 の製剤が接種された。

治験薬接種日から最終観察日 (接種後 28 日目) までの期間に認められた非特定有害事象 (特定注射部位反応及び特定全身反応は除く) のうち、いずれかの群で 10% 以上に認められた非特定有害事象は、下痢、生歯、嘔吐、発熱、鼻咽頭炎、浮動性めまい、頭痛、咳嗽、鼻漏及びおむつ皮膚炎であった。重篤な有害事象は、Group 5 で 2 例 (腎感染及び RS ウイルス感染)、Group 6 で 3 例 (ノーウォークウイルス感染 : 2 例、RS ウイルス感染 : 1 例)、Group 7 で 1 例 (ファーマー病) 報告され、ファーマー病のために 1 例が未回復で治験を中止されたが、すべて治験薬接種との因果関係は否定された。ファーマー病以外の転帰はすべて回復であり、治験中に死亡は認められなかった。

免疫原性について、治験薬の接種前及び接種後 28 日 (許容範囲は +14 日) の血清を用いた、各血清群 A、C、W 及び Y に対する SBA (ステージ I : rSBA、ステージ II 及び III : hSBA) 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合 (抗体保有割合) を表 12 に示す。

表 12 各血清群 SBA^{a) b)} 抗体価による抗体保有割合 (PPAS)

血清群		Group 1 ^{a)} (N=14) n (%)	Group 2 ^{a)} (N=14) n (%)	Group 3 ^{b)} (N=19) n (%)	Group 4 ^{b)} (N=19) n (%)	Group 5 ^{b)} (N=41) n (%)	Group 6 ^{b)} (N=39) n (%)	Group 7 ^{b)} (N=36) n (%)
A	接種前	7 (50.0)	1 (7.1)	10 (52.6)	4 (21.1)	2 (4.9)	2 (5.1)	1 (2.8)
	接種後 28 日目	14 (100)	14 (100)	10 (52.6)	12 (63.2)	9 ^{c)} (22.5)	24 (61.5)	12 (33.3)
C	接種前	5 (35.7)	5 (35.7)	0 (0)	0 (0)	3 (7.3)	3 (7.7)	4 (11.1)
	接種後 28 日目	14 (100)	14 (100)	19 (100)	17 (89.5)	40 (97.6)	37 (94.9)	35 (97.2)
W	接種前	7 (50.0)	7 (50.0)	0 (0)	1 (5.3)	11 (26.8)	13 (33.3)	10 (27.8)
	接種後 28 日目	14 (100)	14 (100)	13 (68.4)	17 (89.5)	34 ^{c)} (85.0)	34 (87.2)	30 (83.3)
Y	接種前	12 (85.7)	11 (78.6)	1 (5.3)	0 (0)	7 (17.1)	4 ^{c)} (10.5)	6 (16.7)
	接種後 28 日目	14 (100)	14 (100)	15 (78.9)	17 (89.5)	37 (90.2)	39 (100)	35 (97.2)

N : 解析対象例数、n : 抗体保有例数

a) 各血清群の rSBA 抗体価

b) 各血清群の hSBA 抗体価

c) 抗体価 1 例欠測

7.2 第 I/II 相試験

7.2.1 海外第 I/II 相試験 (CTD5.3.4.1.2:MET32 試験、実施期間 2008 年 4 月～2008 年 10 月)

IMD 歴のない髄膜炎菌ワクチン未接種の健康な 12 カ月齢 (許容範囲は±21 日) 幼児を対象 (目標被験者数: 360 例) に、開発中の本剤の 2 種類の製剤 (製剤 1 及び 2) の安全性及び免疫原性を探索的に評価することを目的とした、無作為化観察者盲検比較試験が海外 5 施設で実施された。MET28 試験において、血清群 A に対する免疫応答が他の血清群より低い傾向が観察されたため、2 種類の製剤 (製剤 1 及び 2) が検討された。製剤 1 及び 2 は、血清群 A の PS と破傷風トキソイドの共有結合の方法が異なる。治験薬である本薬の各製剤及び用法・用量は、6 つの群のいずれかにランダムに割り付けられ、表 13 のとおりであった。

表 13 本薬の使用製剤と用法・用量

Group ^{a)}	治験薬及び用法・用量	血清群あたりの PS 量	破傷風トキソイドタンパク量
Group 1	製剤 1-A ^{b)} (低用量) IM/0.5 mL 1 回	各 4 µg	22.1 µg
Group 2	製剤 1-B ^{b)} (中用量) IM/0.5 mL 1 回	C 及び Y: 4 µg、A 及び W: 10 µg	36.6 µg
Group 3	製剤 1-C ^{b)} (高用量) IM/0.5 mL 1 回	各 10 µg	54.8 µg
Group 4	製剤 2-A ^{c)} (低用量) IM/0.5 mL 1 回	各 4 µg	33.9 µg
Group 6	製剤 2-B ^{c)} (高用量) IM/0.5 mL 1 回	各 10 µg	84.8 µg
Group 7	NeisVac-C ^{d)} IM/0.5 mL 1 回		

- a) 当初の試験デザインでは接種群は 7 つ (Group 1～7) あったが、試験開始前に Group 5 は除外された。
 b) 血清群 A の PS と破傷風トキソイドタンパク質を、CDI を用いて ADH リンカーで共有結合させている。
 c) 血清群 A の PS と破傷風トキソイドタンパク質を、CDI を用いずに ADH リンカーで共有結合させている。
 d) 血清群 C の PS と破傷風トキソイドタンパク質を結合させた血清群 C 髄膜炎菌ワクチン (国内未承認)。製剤に水酸化アルミニウムを含む。

本試験には 373 例が組み入れられ、5 例が治験薬接種前に治験を中止し、少なくとも治験薬が 1 回種された 368 例が安全性解析対象集団とされた。治験実施計画書から逸脱した 62 例を除く、306 例が PPAS とされた。

安全性について、治験薬接種から 30 分後までの有害事象は即時性非特定有害事象として収集され、Group 1 及び 4 で各 1 例発現し、うち Group 1 の 1 件 (発疹) は治験薬接種との因果関係ありとされたが、無治療で回復した。治験薬接種後 7 日目までに発現した特定注射部位反応 (注射部位圧痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹) 及び特定全身反応 (発熱、嘔吐、異常号泣、傾眠状態、食欲喪失及び易刺激性) はすべて副反応として収集された (表 14)。

表 14 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)

	Group 1 (N=63) n (%)	Group 2 (N=61) n (%)	Group 3 (N=61) n (%)	Group 4 (N=59) n (%)	Group 6 (N=61) n (%)	Group 7 (N=62) n (%)
特定注射部位反応						
注射部位圧痛	16 (25.4)	21 (34.4)	23 (37.7)	18 (30.5)	24 (39.3)	22 (35.5)
注射部位紅斑	19 (30.2)	18 (29.5)	19 (31.1)	22 (37.3)	24 (39.3)	21 (33.9)
注射部位腫脹	9 (14.3)	9 (14.8)	14 (23.0)	8 (13.6)	11 (18.0)	12 (19.4)
特定全身反応						
発熱	7 (11.1)	12 (19.7)	18 (29.5)	10 (16.9)	8 (13.1)	16 (25.8)
嘔吐	13 (20.6)	15 (24.6)	15 (24.6)	11 (18.6)	12 (19.7)	20 (32.3)
異常号泣	25 (39.7)	21 (34.4)	28 (45.9)	21 (35.6)	27 (44.3)	30 (48.4)
傾眠状態	18 (28.6)	15 (24.6)	22 (36.1)	13 (22.0)	14 (23.0)	18 (29.0)
食欲喪失	22 (34.9)	27 (44.3)	25 (41.0)	18 (30.5)	17 (27.9)	29 (46.8)
易刺激性	43 (68.3)	43 (70.5)	41 (67.2)	32 (54.2)	43 (70.5)	41 (66.1)

N: 解析対象例数、n: 発現例数

治験薬接種日から最終観察日（治験薬接種後 30 日目）までの期間に認められた非特定有害事象（特定注射部位反応及び特定全身反応は除く）について、いずれかの群で 10%以上に認められた非特定有害事象を表 15 に示す。重篤な有害事象が、Group 1 で 2 例（ウイルス感染：1 件及び熱性痙攣：1 件）、Group 2 で 1 例（息こらえ：1 件）、Group 3 で 2 例（細気管支炎：1 件及び反応性関節炎：1 件）、Group 4 で 2 例（細気管支炎：1 件及び腱鞘炎：1 件）発現した。Group 3 で発現した 1 例（反応性関節炎：1 件）は、治験薬接種との因果関係ありと判断されたが、23 日後に回復した。治験薬接種との因果関係が否定された 6 件について、転帰は回復であった。治験中に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。

表 15 いずれかの群で 10%以上に認められた非特定有害事象（安全性解析対象集団）

	Group 1 (N=63) n (%)	Group 2 (N=61) n (%)	Group 3 (N=61) n (%)	Group 4 (N=60) n (%)	Group 6 (N=61) n (%)	Group 7 (N=62) n (%)
結膜炎	10 (15.9)	8 (13.1)	6 (9.8)	3 (5.0)	5 (8.2)	3 (4.8)
下痢	8 (12.7)	7 (11.5)	2 (3.3)	8 (13.3)	1 (1.6)	8 (12.9)
生菌	14 (22.2)	20 (32.8)	16 (26.2)	12 (20.0)	13 (21.3)	18 (29.0)
易刺激性	3 (4.8)	2 (3.3)	0 (0.0)	5 (8.3)	7 (11.5)	2 (3.2)
発熱	6 (9.5)	6 (9.8)	7 (11.5)	6 (10.0)	10 (16.4)	6 (9.7)
中耳炎	2 (3.2)	5 (8.2)	1 (1.6)	8 (13.3)	8 (13.1)	4 (6.5)
気道感染	2 (3.2)	3 (4.9)	5 (8.2)	5 (8.3)	4 (6.6)	8 (12.9)
上気道感染	16 (25.4)	17 (27.9)	20 (32.8)	20 (33.3)	23 (37.7)	20 (32.3)
咳嗽	6 (9.5)	4 (6.6)	5 (8.2)	4 (6.7)	9 (14.8)	5 (8.1)
鼻漏	12 (19.0)	12 (19.7)	9 (14.8)	8 (13.3)	9 (14.8)	7 (11.3)

N：解析対象例数、n：発現例数

免疫原性について、治験薬接種前及び接種後 30 日（許容範囲は+7 日）に、各血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価による抗体保有割合を表 16 に示す。

表 16 各血清群 hSBA 抗体価による抗体保有割合（PPAS）

血清群		Group 1 (N=54) n (%)	Group 2 (N=51) n (%)	Group 3 (N=51) n (%)	Group 4 (N=48) n (%)	Group 6 (N=51) n (%)	Group 7 (N=51) n (%)
A	接種前	19 (35.2)	11 (21.6)	15 ^{a)} (30.0)	9 (18.8)	16 (31.4)	13 (25.5)
	接種後 30 日目	47 (87.0)	50 ^{a)} (100.0)	45 (88.2)	36 (75.0)	47 (92.2)	23 ^{a)} (46.0)
C	接種前	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接種後 30 日目	49 (90.7)	44 (86.3)	43 (84.3)	45 (93.8)	49 (96.1)	51 (100.0)
W	接種前	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	接種後 30 日目	35 (64.8)	35 ^{a)} (70.0)	33 (64.7)	30 (62.5)	36 (70.6)	1 ^{a)} (2.0)
Y	接種前	1 (1.9)	2 (3.9)	1 (2.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (5.9)
	接種後 30 日目	36 (66.7)	40 (78.4)	40 (78.4)	44 (91.7)	42 (82.4)	4 (7.8)

N：解析対象例数、n：保有例数

a) 1 例欠測値による 50 例での解析。

7.3 第Ⅲ相試験

7.3.1 国内第Ⅲ相試験（CTD5.3.5.1.7:EFC16335_MEQ00068 試験、実施期間 2020 年 5 月～2020 年 11 月）

IMD 歴のない髄膜炎菌ワクチン未接種の健康な 2 歳以上 55 歳以下の小児及び成人を対象（目標被験者数：本剤群 180 例、メナクトラ群 180 例）⁸⁾ に、本剤を接種した際の免疫原性について、本剤群のメ

⁸⁾ 血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答率を、本剤群でそれぞれ 82.2%、58.1%、48.9%及び 78.5%、メナクトラ群でそれぞれ 72.2%、48.1%、38.9%及び 68.5%と想定し、非劣性マージンを 10%、各群の評価可能被験者数が 171 例の場合、すべての血清群で非劣性を示す場合の検出力は 91%となる。脱落割合を約 5%と仮定し、目標被験者数は各群 180 例、計 360 例とされた。

ナクトラ群に対する非劣性を検証することを目的とした、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は、本剤又はメナクトラ 0.5 mL を 1 回、筋肉内接種することとされた。

本試験には 2～9 歳の小児が 8 例、10～17 歳の思春期未成年が 109 例、18～55 歳の成人が 243 例の計 360 例が組み入れられ、無作為化⁹⁾された 360 例（本剤群 180 例、メナクトラ群 180 例）のうち、少なくとも 1 回治験薬が接種された 359 例（本剤群 179 例、メナクトラ群 180 例）が安全性解析対象集団とされた。うち、少なくとも 1 回治験薬が接種され、血清サンプルの結果が得られている等の基準を満たす 353 例（本剤群 174 例、メナクトラ群 179 例）が PPAS とされた。

免疫原性の主要評価項目は、本剤接種後 30 日目（許容範囲は+14 日）における、メナクトラと比較した本剤の hSBA ワクチン抗体応答（血清群 A、C、W 及び Y に対する治験薬接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者でワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:16 以上、治験薬接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者で治験薬接種後に hSBA 抗体価が接種前より少なくとも 4 倍増加）とされ、本剤群とメナクトラ群の hSBA ワクチン抗体応答率の差は表 17 のとおりであった。本剤群とメナクトラ群の hSBA ワクチン抗体応答率の差の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された -10% を各血清群ですべて上回ったことから、本剤群のメナクトラ群に対する非劣性が検証された。また、免疫原性の副次評価項目である本剤接種 30 日目における hSBA GMT 及び本剤群のメナクトラ群に対する GMT ratio (GMR) は、表 18 のとおりであった。

表 17 接種 30 日後における hSBA ワクチン抗体応答率 (PPAS)

血清群	接種後の hSBA ワクチン抗体応答率				hSBA ワクチン抗体応答率の差 (本剤群 - メナクトラ群)
	本剤群 (174 例)		メナクトラ群 (179 例)		
	n/N (%)	[95%CI]	n/N (%)	[95%CI]	% [95%CI]
A	149/174 (85.6)	[79.5,90.5]	117/179 (65.4)	[57.9,72.3]	20.27 [11.38,28.75]
C	168/174 (96.6)	[92.6,98.7]	112/179 (62.6)	[55.0,69.7]	33.98 [26.20,41.50]
W	152/174 (87.4)	[81.5,91.9]	88/179 (49.2)	[41.6,56.7]	38.19 [28.93,46.53]
Y	170/174 (97.7)	[94.2,99.4]	113/178 ^{a)} (63.5)	[56.0,70.6]	34.22 [26.66,41.64]

N : 解析対象例数、n : 応答例数

a) 1 例欠測値

表 18 接種 30 日後における hSBA 抗体の GMT (PPAS)

血清群	本剤群 (N=174)		メナクトラ群 (N=179)		本剤群/メナクトラ群	
	GMT	[95%CI]	GMT	[95%CI]	GMR	[95%CI]
A	123	[99.4,152]	41.3	[33.3,51.3]	2.98	[2.20,4.03]
C	544	[431,685]	36.6	[28.3,47.5]	14.8	[10.5,21.0]
W	125	[104,151]	36.5	[29.3,45.5]	3.44	[2.58,4.58]
Y	221	[183,267]	41.5	[32.7,52.6]	5.33	[3.93,7.21]

N : 解析対象例数

治験薬接種から 30 分後までの即時性非特定有害事象は認めなかった。治験薬接種後 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、注射部位腫脹及び注射部位硬結）及び特定全身反応（発熱、頭痛、倦怠感及び筋肉痛）は、副反応として収集された（表 19）。治験薬接種後 7 日までに特定反応（特定注射部位反応又は特定全身反応）が認められた被験者の割合は、本剤群で 54.2%（97/179 例）、メナクトラ群で 46.1%（83/180 例）であった。特定注射部位反応が認められた被験者の

⁹⁾ 年齢層（小児、思春期未成年、成人）を層別因子とした無作為化が実施された。

割合は本剤群で 44.1% (79/179 例)、メナクトラ群で 38.3% (69/180 例) であり、特定全身反応を発現した被験者の割合は、本剤群で 36.3% (65/179 例)、メナクトラ群で 26.1% (47/180 例) であった。

表 19 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)

	本剤群 (N=179)		メナクトラ群 (N=180)	
	すべて n (%)	Grade 3 ^{a)} n (%)	すべて n (%)	Grade 3 ^{a)} n (%)
特定注射部位反応				
注射部位疼痛	72 (40.2)	1 (0.6)	66 (36.7)	0 (0)
注射部位紅斑	16 (8.9)	0 (0)	8 (4.4)	1 (0.6)
注射部位腫脹	14 (7.8)	3 (1.7)	6 (3.3)	1 (0.6)
注射部位硬結	6 (3.4)	1 (0.6)	5 (2.8)	0 (0)
特定全身反応				
発熱	3 (1.7)	0 (0)	1 (0.6)	0 (0)
頭痛	34 (19.0)	1 (0.6)	17 (9.4)	0 (0)
倦怠感	22 (12.3)	1 (0.6)	9 (5.0)	0 (0)
筋肉痛	38 (21.2)	1 (0.6)	30 (16.7)	0 (0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) Grade 3 の定義

- ・ 注射部位疼痛 : 2~9 歳 (動けず、日常生活が妨げられる)、10~55 歳 (通常の日常生活が妨げられる、又は臨床状態に重大な影響を及ぼす、若しくは集中的な治療の介入を必要とする)
- ・ 注射部位紅斑・注射部位腫脹・注射部位硬結 : 2~9 歳 (50 mm 以上)、10~55 歳 (100 mm を超える)
- ・ 発熱 : 39.0°C 以上

治験薬接種日から最終観察日 (接種後 30 日目) までの期間に認められた非特定有害事象 (特定注射部位反応及び特定全身反応は除く) 及び副反応が検討され、発現割合は、本剤群で 8.4% (15/179 例)、メナクトラ群で 6.1% (11/180 例) であった。本剤群の主な非特定有害事象は SOC で、胃腸障害 2.8% (5/179 例)、感染症及び寄生虫症 1.7% (3/179 例) であった。重篤な非特定有害事象は認められなかった。治験薬接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応の割合は、本剤群が 2.2% (4/179 例)、メナクトラ群が 2.8% (5/180 例) であった。そのうち、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、頭痛 (本剤群 : 2 例、メナクトラ群 : 0 例)、注射部位内出血 (本剤群 : 0 例、メナクトラ群 : 2 例) で、頭痛の 1 例及び注射部位内出血の 2 例は治験薬接種との因果関係ありとされた。観察期間中、重篤な有害事象、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。

7.3.2 海外第Ⅲ相試験 (CTD5.3.5.1.4:MET43 試験、実施期間 2016 年 7 月~2016 年 10 月)

IMD 歴のない髄膜炎菌ワクチン未接種の 10 歳以上 55 歳以下の健康人を対象 (目標被験者数 3,300 例 : 本剤群 2,700 例 (Lot 1~3 群 : 各 900 例)、メナクトラ群 : 600 例)¹⁰⁾ に、本剤を接種した際の本剤群のメナクトラ群に対する免疫原性についての非劣性、ロット間の免疫原性の一貫性を検証することを目的として、無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 90 施設で実施された。用法・用量は、本剤各 3 ロット及びメナクトラをいずれも 0.5 mL で 1 回、筋肉内接種することとされた。

本試験には 3,344 例が組み入れられ、無作為化された 3,344 例 (Lot 1 : 902 例、Lot 2 : 895 例、Lot 3 : 906 例、メナクトラ群 : 641 例) のうち、少なくとも 1 回治験薬が接種された 3,311 例 (Lot 1 : 895 例、Lot 2 : 883 例、Lot 3 : 898 例、メナクトラ群 : 635 例) が安全性解析対象集団とされた。治験薬接種後に有効な血液検体の結果を有する 3,225 例 (Lot 1 : 874 例、Lot 2 : 861 例、Lot 3 : 875 例、メナクトラ群 :

¹⁰⁾ 10% の脱落割合を考慮し、本剤の各ロット (Lot1、2 及び 3) の評価可能被験者数をそれぞれ 810 例、メナクトラ群の評価可能被験者数を 540 例と想定し、本剤群 (ロット併合集団) のメナクトラ群に対する非劣性について、両群の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答率を、それぞれ 77%、98%、86% 及び 96% と想定し、非劣性マージン 10% のもとで、すべての血清群で非劣性を示す場合の検出力は 99.9% となった。

615 例) が最大の解析対象集団 (FAS) とされ、うち、重大な実施計画書からの逸脱がなかった 3,101 例 (Lot 1 : 843 例、Lot 2 : 820 例、Lot 3 : 845 例、メナクトラ群 : 593 例) が PPAS とされた。また 3,344 例中 3,183 例 (95.2%) が最終来院から 6 カ月後の安全性追跡調査を実施し、内訳はそれぞれ Lot 1 では 855/902 例、Lot 2 では 847/895 例、Lot 3 では 873/906 例、メナクトラ群では 608/641 例であった。

主要評価項目は、①ロット間の免疫原性の一貫性の検証を目的として、ワクチン接種後 30 日目 (許容範囲は+14 日) の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA の GMR、②免疫原性についてメナクトラに対する非劣性を検証することを目的として、治験薬接種前及び治験薬接種後 30 日目 (許容範囲は+14 日) に評価した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答 (血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者でワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:16 以上、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者でワクチン接種後に hSBA 抗体価が接種前より少なくとも 4 倍増加) が設定された。

ロット間の免疫原性の一貫性について、各血清群のロット間の GMR の範囲は 0.866~1.07、各 GMR の両側 95%CI の範囲 (下限の最小値~上限の最大値) は 0.714~1.29 であり、事前に設定された同等性の基準である 1/2 より大きくかつ 2 未満の範囲内であったことから、3 つのロットについて免疫原性の同等性が示された。また、本剤 Lot 1~3 併合群及びメナクトラ群の hSBA 抗体保有率の差の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された非劣性マージンである -10% を各血清群ですべて上回ったことから、本剤群のメナクトラ群に対する非劣性が検証された (表 20)。

表 20 治験薬接種 30 日後における hSBA ワクチン抗体応答率 (PPAS)

血清群	接種後の hSBA ワクチン抗体応答率				hSBA ワクチン抗体応答率の差 (本剤 Lot 1~3 併合群-メナクトラ群) [両側 95%CI]
	本剤 Lot 1~3 併合群 (2610 例)		メナクトラ群 (615 例)		
	n/N (%)	[95%CI]	n/N (%)	[95%CI]	
A	1846/2503 (73.8)	[72.0,75.5]	324/593 (54.6)	[50.5,58.7]	19.1 [14.8,23.5]
C	2222/2503 (88.8)	[87.5,90.0]	284/593 (47.9)	[43.8,52.0]	40.9 [36.7,45.0]
W	2011/2505 (80.3)	[78.7,81.8]	363/593 (61.2)	[57.2,65.2]	19.1 [14.9,23.3]
Y	2290/2505 (91.4)	[90.3,92.5]	435/593 (73.4)	[69.6,76.9]	18.1 [14.5,21.9]

N : 解析対象例数、n : 応答例数

治験薬接種から 30 分後までの即時性非特定有害事象の発現割合は、本剤 Lot 1~3 併合群で 0.4% (10/2,676 例)、メナクトラ群で 0.5% (3/635 例) であり、即時性非特定副反応として本剤 Lot 1~3 併合群で 0.3% (7/2,676 例)、メナクトラ群で 0.2% (1/635 例) であった。治験薬接種後 7 日目までに発現した特定注射部位反応 (注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹) 及び特定全身反応 (発熱、頭痛、倦怠感及び筋肉痛) は、すべて副反応として収集された (表 21)。特定反応が報告された被験者の割合は、本剤 Lot 1~3 併合群で 55.2% (1,446/2,620 例)、メナクトラ群で 57.4% (353/615 例) であった。Grade 3 の特定反応が報告された被験者の割合は、本剤 Lot 1~3 併合群で 5.6% (148/2,620 例)、メナクトラ群で 5.5% (34/615 例) であった。

表 21 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)

	本剤 Lot 1~3 併合群 (2676 例)		メナクトラ群 (635 例)	
	すべて n/N (%)	Grade 3 ^{a)} n/N (%)	すべて n/N (%)	Grade 3 ^{a)} n/N (%)
特定注射部位反応				
注射部位疼痛	1015/2618 (38.8)	48/2618 (1.8)	235/614 (38.3)	11/614 (1.8)
注射部位紅斑	127/2619 (4.8)	7/2619 (0.3)	25/614 (4.1)	2/614 (0.3)
注射部位腫脹	110/2617 (4.2)	4/2617 (0.2)	25/612 (4.1)	1/612 (0.2)
特定全身反応				
発熱	28/2570 (1.1)	4/2570 (0.2)	7/607 (1.2)	2/607 (0.3)
頭痛	730/2618 (27.9)	69/2618 (2.6)	171/615 (27.8)	14/615 (2.3)
倦怠感	559/2618 (21.4)	56/2618 (2.1)	132/615 (21.5)	14/615 (2.3)
筋肉痛	838/2619 (32.0)	75/2619 (2.9)	192/615 (31.2)	13/615 (2.1)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) Grade 3 の定義

- ・ 注射部位紅斑・注射部位腫脹：100 mm を超える
- ・ 発熱：39.0℃以上
- ・ 注射部位疼痛・頭痛・倦怠感・筋肉痛：通常の日常生活が妨げられる

治験薬接種日から最終観察日（接種後 30 日目）までの期間に認められた非特定有害事象（特定注射部位反応及び特定全身反応は除く）及び非特定副反応が検討され、非特定有害事象の発現割合は、本剤 Lot 1~3 併合群で 13.5%（360/2,676 例）及びメナクトラ群で 13.5%（86/635 例）、非特定副反応の発現割合は、本剤 Lot 1~3 併合群で 2.5%（68/2,676 例）及びメナクトラ群で 1.1%（7/635 例）であった。本剤 Lot 1~3 併合群で 10 例以上に認められた非重篤な非特定有害事象を表 22、本剤 Lot 1~3 併合群で 2 例以上に認められた非特定副反応の発現割合は表 23 に示す。

表 22 本剤 Lot 1~3 併合群で 10 例以上に認められた非重篤な非特定有害事象 (安全性解析対象集団)

	本剤 Lot 1~3 併合群 (N=2676)	メナクトラ群 (N=635)
	n (%)	n (%)
上腹部痛	13 (0.5)	6 (0.9)
下痢	11 (0.4)	5 (0.8)
悪心	15 (0.6)	5 (0.8)
嘔吐	14 (0.5)	2 (0.3)
疲労	17 (0.6)	4 (0.6)
注射部位そう痒感	20 (0.7)	0 (0)
注射部位熱感	11 (0.4)	0 (0)
鼻咽頭炎	13 (0.5)	1 (0.2)
上気道感染	16 (0.6)	5 (0.8)
背部痛	11 (0.4)	4 (0.6)
浮動性めまい	16 (0.6)	2 (0.3)
頭痛	26 (1.0)	1 (0.2)
咳嗽	14 (0.5)	4 (0.6)
口腔咽頭痛	11 (0.4)	1 (0.2)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

表 23 本剤 Lot 1～3 併合群で 2 例以上に認められた非重篤な非特定副反応（安全性解析対象集団）

	本剤 Lot 1～3 併合群 (N=2676) n (%)	メナクトラ群 (N=635) n (%)
上腹部痛	2 (0.1)	0 (0)
下痢	2 (0.1)	1 (0.2)
悪心	6 (0.2)	2 (0.3)
嘔吐	2 (0.1)	1 (0.2)
腋窩痛	2 (0.1)	0 (0)
疲労	4 (0.1)	1 (0.2)
注射部位内出血	2 (0.1)	0 (0)
注射部位硬結	3 (0.1)	0 (0)
注射部位腫瘍	2 (0.1)	0 (0)
注射部位疼痛	2 (0.1)	0 (0)
注射部位そう痒感	20 (0.7)	0 (0)
注射部位発疹	3 (0.1)	0 (0)
注射部位熱感	11 (0.4)	0 (0)
筋骨格硬直	2 (0.1)	0 (0)
浮動性めまい	7 (0.3)	1 (0.2)
味覚異常	2 (0.1)	0 (0)
鼻漏	2 (0.1)	0 (0)
発疹	2 (0.1)	0 (0)

N：解析対象例数、n：発現例数

観察期間中、治験薬接種後 30 日までに 5 例（本剤 Lot 1～3 併合群：4 例及びメナクトラ群：1 例）、30 日から 6 カ月の追跡調査において 28 例（本剤 Lot 1～3 併合群：24 例及びメナクトラ群：4 例）の重篤な非特定有害事象が発現し、2 例以上認めた有害事象は虫垂炎、胸痛であった。発現が見られたすべての重篤な非特定有害事象について治験薬接種との因果関係は否定された。本剤群及びメナクトラ群のいずれにおいても、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。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージの構成について、以下のように説明している。

国内で承認されている髄膜炎菌ワクチンはメナクトラのみであり、本剤はメナクトラの後継品として開発されている。本申請の臨床データパッケージは、国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）及び海外試験 8 試験から構成した。本剤の免疫原性について、国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MET43 試験）においてメナクトラに対する非劣性を検証した。海外第Ⅰ相試験（MET28 試験）において、抗原及び接種量（各血清群 2 µg 又は 10 µg）の検討を行った。海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MET32 試験）において、PS とキャリアタンパク質の結合様式が異なる 2 種類の製剤の検討を行った。海外第Ⅲ相試験のうち、3 試験（MET35、MET43 及び MET49 試験）は、国内試験で評価された年齢層（2～55 歳）を含む年齢層（MET35 試験：2～9 歳、MET43 試験：10～55 歳、MET49 試験：56 歳以上）の非日本人を対象として本剤の免疫原性及び安全性を評価しており、本剤の免疫原性と安全性を補足的に説明するために臨床データパッケージに含めた。なお、その他の海外臨床試験（第Ⅱ相試験（MET44 及び MET50）及び第Ⅲ相試験（MET56 試験））については、参考資料とした。

機構は、以下のように考える。

本剤の IMD に対する有効性は、免疫原性を指標に、本剤のメナクトラに対する非劣性を検証した国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MET43 試験）により評価する。両試験ともに発症予防効果を評価した試験ではないものの、2020 年に WHO より発表された髄膜炎菌に関するポジション

ペーパー (<https://apps.who.int/iris/handle/10665/339965> (最終確認日: 2022年6月14日)) において、hSBA 抗体価が予防効果と相関している可能性を示唆していることから、hSBA 抗体価を指標にして本剤の有効性を評価することは可能と判断した。安全性については、国内第Ⅲ相試験 (MEQ00068 試験) に加え、同じ用法・用量を用いて本剤が接種された海外第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験 (MET35、MET43、MET44、MET49、MET50 及び MET56 試験) を含む 9 つすべての臨床試験及び海外製造販売後の安全性情報を評価する方針とした。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、有効性の評価指標に hSBA ワクチン抗体応答を設定した理由について、以下のように説明している。

ワクチン被接種者由来の血清による殺菌活性測定法である hSBA は、補体を介した抗体による殺菌が、IMD に対する防御の主要な機序であることが示されているため、髄膜炎菌ワクチンの効果を評価するための適切な代替指標と考えられている。ワクチン接種後 30 日の血清殺菌抗体の測定による免疫反応の評価として、WHO は、hSBA 抗体価 1:4 以上を IMD に対する発症予防の代替エンドポイントとして示している (Vaccine. 2015; 33: 4414-21)。長期防御に関しては、より保守的な閾値として hSBA 抗体価 1:8 以上を使用すべきという提案があり、初期の無毒性変異ジフテリアトキソイドをキャリアタンパク質とした 1 価髄膜炎菌血清群 C 結合型ワクチンの開発ではこの代替エンドポイントが使用された (Clin Infect Dis. 2006; 43: 1387-94)。

hSBA ワクチン抗体応答は、治験薬接種による免疫反応を治験薬接種前の hSBA 抗体価を考慮して評価できる指標である。血清群特異的な有効性は、免疫原性の代替エンドポイントである hSBA により測定したワクチン抗体反応を達成した被験者の割合から推測した。なお、血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答は、米国規制当局との協議を経て、初期の海外第Ⅱ相 2 試験 (MET44 及び MET50 試験) から後期の第Ⅲ相 5 試験 (海外第Ⅲ相試験 (MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験) 及び国内第Ⅲ相試験 (MEQ00068 試験)) で定義が変更されている (表 24)。

表 24 臨床試験で設定された有効性評価項目である hSBA ワクチン抗体応答の定義

第Ⅱ相試験における初期定義 (MET44 及び MET50 試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満で、ワクチン接種 30 日後に hSBA 抗体価が 1:8 以上に達した被験者の反応 ・ ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上で、ワクチン接種 30 日後に 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇を達成した被験者の反応
第Ⅲ相試験における後期定義 (MET35、MET43、MET49、MET56 及び MEQ00068 試験)	<ul style="list-style-type: none"> ・ ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者については、ワクチン接種 30 日後の抗体価が 1:16 以上であること ・ ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者については、ワクチン接種 30 日後の hSBA 抗体価が接種前の hSBA 抗体価の 4 倍以上であること

機構は、申請者の説明から、hSBA ワクチン抗体応答を主要評価項目として、本剤の有効性を検証することは妥当であると判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性について

申請者は、有効性について、以下のように説明している。

2～55 歳の日本人被験者に対する有効性について、国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）では、主要評価項目である hSBA ワクチン抗体応答について、各血清群のいずれにおいても、本剤群のメナクトラ群に対する非劣性が示された（表 17）。また、海外第Ⅲ相試験（MET43 試験）では、主要評価項目である hSBA ワクチン抗体応答について、各血清群のいずれにおいても比較対照としたメナクトラ群に対する本剤群の非劣性が示された。非劣性仮説を検証した他の 4 つの海外臨床試験（第Ⅱ相試験（MET50 試験）及び第Ⅲ相試験（MET35、MET49 及び MET56 試験）で、他の髄膜炎菌ワクチンに対する本剤群の非劣性が示された。

また、国内外の年齢層別の hSBA ワクチン抗体応答率の成績を比較検討する目的で、海外において本剤の 1 回筋肉内接種を評価した第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験計 6 試験から得られたデータを併合／統合解析した結果と、国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）の結果を並べて提示し、本剤及び対照ワクチンの hSBA ワクチン抗体応答率を、PPAS の年齢層別に要約した（表 25）。なお、併合／統合解析された海外の第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験は、一般的な試験デザイン、アウトカム指標の評価、ワクチン製剤、及び髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する殺菌性抗体価の測定に hSBA を用いたという点で一致している。

表 25 ワクチン未接種対象者における治験薬接種後における hSBA ワクチン抗体応答率（PPAS）

年齢区分 海外試験	血清群	海外併合／統合解析 n/N (%)				MEQ00068 試験 n/N (%)	
		本剤	メナクトラ	Menveo ^{a)}	Menomune-A/C/Y/W-135 ^{b)}	本剤	メナクトラ
2～9 歳 MET35		458 例 ^{c)}		460 例 ^{c)}		4 例 ^{c)}	4 例 ^{c)}
	A	252/455 (55.4)		219/458 (47.8)		4/4 (100)	3/4 (75.0)
	C	436/458 (95.2)		219/458 (47.8)		4/4 (100)	3/4 (75.0)
	W	361/458 (78.8)		294/459 (64.1)		4/4 (100)	2/4 (50.0)
	Y	419/458 (91.5)		364/459 (79.3)		4/4 (100)	2/4 (50.0)
10～17 歳 MET43、 MET50		1921 例 ^{c)}	300 例 ^{c)}	464 例 ^{c)}		51 例 ^{c)}	55 例 ^{c)}
	A	1402/1920 (73.0)	166/300 (55.3)	280/464 (60.3)		48/51 (94.1)	38/55 (69.1)
	C	1840/1919 (95.9)	160/300 (53.3)	285/463 (61.6)		50/51 (98.0)	44/55 (80.0)
	W	1613/1920 (84.0)	216/300 (72.0)	260/464 (56.0)		49/51 (96.1)	30/55 (54.5)
	Y	1796/1919 (93.6)	257/300 (85.7)	310/464 (66.8)		51/51 (100)	41/55 (74.5)
18～55 歳 MET43		1410 例 ^{c)}	293 例 ^{c)}			119 例 ^{c)}	120 例 ^{c)}
	A	1034/1406 (73.5)	158/293 (53.9)			97/119 (81.5)	76/120 (63.3)
	C	1173/1406 (83.4)	124/293 (42.3)			114/119 (95.8)	65/120 (54.2)
	W	1084/1408 (77.0)	147/293 (50.2)			99/119 (83.2)	56/120 (46.7)
	Y	1241/1408 (88.1)	178/293 (60.8)			115/119 (96.6)	70/119 (58.8)
56 歳以上 MET44、 MET49		628 例 ^{c)}			525 例 ^{c)}		
	A	369/628 (58.8)			223/525 (42.5)		
	C	461/628 (73.4)			256/525 (48.8)		
	W	395/628 (62.9)			236/525 (45.0)		
	Y	459/628 (73.1)			227/525 (43.2)		

N：解析対象例数、n：応答例数

a) 血清群 A、C、W 及び Y の PS とジフテリア毒素変異体 CRM₁₉₇ を結合させた 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（国内未承認）。

b) 血清群 A、C、W 及び Y の PS を含む 4 価髄膜炎菌ワクチン（国内未承認）。

c) 各年齢群の PPAS 例数

56 歳以上の高齢者の併合解析（海外第Ⅱ相試験（MET44 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MET49 試験））において、56～64 歳集団、65～74 歳集団及び 75 歳以上集団での被験者の免疫原性プロファイルを比較した。本剤接種 30 日後に 4 倍以上上昇した hSBA ワクチン抗体応答率は、血清群 A、C、W 及び Y に対して、それぞれ、56～64 歳集団（290 例）で 178 例（61.4%）、215 例（74.1%）、188 例（64.8%）及び 221 例（76.2%）、65～74 歳集団（252 例）で 141 例（56.0%）、182 例（72.2%）、161 例（63.9%）及び

183 例 (72.6%)、75 歳以上集団 (86 例) で 50 例 (58.1%)、64 例 (74.4%)、46 例 (53.5%) 及び 55 例 (64.0%) であった。

個々の試験の結果及び併合／統合解析の結果から、本剤は、1 回筋肉内接種により免疫原性を示し、ベースラインの抗体保有状況、性別及び人種に関わらず、髄膜炎菌ワクチン未接種の 2 歳以上の被験者で免疫反応を誘発することが示された。また、各年齢層を対象としたそれぞれの試験において、ワクチン抗体応答を指標とした免疫反応は、4 つの血清群すべてについて、各対照ワクチンに対して非劣性であることが示された。本剤は、日本人及び非日本人の 2 歳以上のいずれの年齢層においても免疫反応を誘発する。この結果は、日本人被験者 (国内第Ⅲ相試験 (MEQ00068 試験)) と非日本人被験者 (海外第Ⅲ相試験 (MET35 及び MET43 試験)) で一致しており、本剤の免疫原性プロファイルは、幅広い年齢層において日本人と非日本人で類似していると考えられる。したがって、56 歳以上の日本人についても本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、提出された国内外の臨床試験成績を踏まえ、2 歳以上の日本人に対して本剤の有効性が期待できると判断した。

7.R.2.3 免疫原性の持続性について

申請者は、免疫原性の持続性について、以下のように説明している。

IMD に対する防御には、血中殺菌性抗体が検出可能なレベルで存在することが重要と考えられている (<https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf>: 最終確認日: 2022 年 6 月 14 日)。海外第Ⅲ相試験 (MET62 試験) では、3 年前に本剤の 1 回筋肉内接種の初回免疫を受けた 4~5 歳の幼児 (海外第Ⅱ相試験 (MET54 試験): 参加時点の年齢は 12~13 カ月齢) を対象に、本剤の追加免疫効果を評価するとともに、本剤の 1 回筋肉内接種による初回免疫から 3 年後の免疫持続性も評価した。海外第Ⅱ相試験 (MET54 試験) の 30 日目 (初回免疫後) と海外第Ⅲ相試験 (MET62 試験) の追加免疫前ベースライン (初回免疫 3 年後) の間で、4 つの血清群すべてにおいて hSBA 抗体価の GMT の減少が認められた。初回免疫から 3 年後に hSBA 抗体価が低下することが予想されたが、4 つの血清群に対する hSBA 抗体価は、初回免疫 3 年後の方が初回免疫前よりも高い値を維持しており、初回免疫 3 年後まで hSBA 抗体価が持続していることが示唆された。

機構は、以下のように考える。

海外臨床試験において、小児期に本剤を接種し 3 年経過した後にも、hSBA 抗体価は維持されると示唆されていることから、本剤接種後の一定の期間において、免疫原性の持続は期待できると考える。持続性に関する情報は限られていることから、製造販売後に新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

7.R.3.1.1 国内臨床試験の安全性成績について

日本人の思春期末成年（2～17歳）及び成人（18～55歳）に本剤を接種した結果、忍容性は良好であり、メナクトラと同様の安全性プロファイルが示された（表19）。

7.R.3.1.2 海外臨床試験の安全性成績の併合／統合解析について

2歳以上の米国人被験者（プエルトリコ人を含む）を対象とした海外無作為化比較6試験（第Ⅱ相試験（MET44及びMET50試験）及び第Ⅲ相試験（MET35、MET43、MET49及びMET56試験））を統合解析及び併合解析し、本剤に関する安全性プロファイルの評価を行った。本剤を単独で小児、思春期末成年及び56歳以上を含む成人に1回筋肉内接種した海外5試験（第Ⅱ相試験（MET50試験）及び第Ⅲ相試験（MET35、MET43、MET49及びMET56試験））は、6カ月の追跡調査期間を含んでいたが、海外第Ⅲ相試験（MET44試験）では追跡調査期間は設定されていなかった。安全性評価対象の大多数は髄膜炎菌ワクチン未接種で、海外第Ⅲ相試験（MET56試験）の思春期末成年及び成人は4価髄膜炎菌ワクチンの初回免疫を受けていた。海外第Ⅱ相試験（MET50試験）では海外承認済みワクチン（Tdap及びHPVワクチン）と同時接種したときの安全性を思春期末成年で評価した。安全性データの収集方法、評価時点、安全性の定義、及び主要評価項目はこれら6試験の併合／統合解析をするうえで類似していた。有害事象の重症度は、測定可能な非特定有害事象については、当該病変の大きさ及び発熱の場合は体温を調査し、特定反応の該当スケールに準じてGrade分類を行った（表26）。2歳以上の計4,726例の被験者（2～9歳の小児498例、10～17歳の思春期末成年1,897例、18～55歳の成人1,684例、56～64歳の成人後期298例、65歳以上の高齢者349例）が本剤の1回筋肉内接種を受け、安全性解析対象集団に含まれている。

Visit 1（0日目）の本剤接種後30分以内に認められた即時性非特定有害事象及び副反応の発現割合はそれぞれ0.3%（16/4,726例）及び0.3%（12/4,726例）であり、最も発現割合の高かった副反応は浮動性めまいの0.2%（8/4,726例）であった。

本剤群及びメナクトラ群の接種後7日目までに発現した接種部位の特定注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑及び注射部位腫脹）及び特定全身反応（発熱、頭痛、倦怠感及び筋肉痛）について、全被験者（すべての年齢層を併合）で1件以上の発現した被験者数及び被験者の割合、並びに1件以上のGrade 3の特定注射部位反応を発現した被験者数及び被験者の割合の要約を表26に示す。

表 26 特定注射部位反応及び特定全身反応の製剤間比較 (安全性解析対象集団)

	本剤群		メナクトラ群	
	すべて n/N (%)	Grade3 ^{a)} n/N (%)	すべて n/N (%)	Grade3 ^{a)} n/N (%)
特定注射部位反応				
注射部位疼痛	1779/4641 (38.3)	67/4641 (1.4)	431/1016 (42.4)	19/1016 (1.9)
注射部位紅斑	328/4642 (7.1)	27/4642 (0.6)	31/1016 (3.1)	2/1016 (0.2)
注射部位腫脹	255/4636 (5.5)	13/4636 (0.3)	28/1014 (2.8)	1/1014 (<0.1)
特定全身反応				
発熱	56/4572 (1.2)	7/4572 (0.2)	9/1002 (0.9)	3/1002 (0.3)
頭痛	1223/4640 (26.4)	90/4640 (1.9)	305/1017 (30.0)	28/1017 (2.8)
倦怠感	1009/4640 (21.7)	95/4640 (2.0)	240/1017 (23.6)	28/1017 (2.8)
筋肉痛	1424/4641 (30.7)	102/4641 (2.2)	348/1017 (34.2)	22/1017 (2.2)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) Grade3 の定義

- ・ 注射部位疼痛：2～9 歳（動けず、日常生活が妨げられる）、10～55 歳（通常の日常生活が妨げられる）
- ・ 注射部位紅斑・注射部位腫脹：2～9 歳（50 mm 以上）、10～55 歳（100 mm を超える）
- ・ 発熱：39.0℃以上
- ・ 頭痛・倦怠感・筋肉痛：通常の日常生活が妨げられる

有害事象及び副反応の概要を表 27 に示す。本剤群におけるワクチン接種後 30 日以内の非特定非重篤有害事象の発現割合は 16.9%（799/4,726 例）であった。非重篤な非特定有害事象の大部分は、一般的な呼吸器疾患（咳嗽、上気道感染、上咽頭炎等）、胃腸疾患（嘔吐、下痢等）又は感染症であった。本剤群でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応の発現割合は 2.8%（133/4,726 例）で、最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は、一般・全身障害及び投与部位の状態 1.7%（80/4,726 例）であった。このうち、本剤群で最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は、注射部位そう痒感で 0.8%（39/4,726 例）であった。本剤群でワクチン接種後 30 日以内に全身性副反応を発現した被験者の割合は、疲労及び悪心が 0.2%（8/4,726 例）、浮動性めまいが 0.3%（13/4,726 例）であったが、予測できない副反応は認められなかった。非特定非重篤副反応の大部分は重症度が Grade 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し消失した。本剤単独接種群でワクチン接種後 30 日以内に Grade 3 の非特定副反応を発現した被験者の割合は 0.1%（6/4,726 例）であり、すべて非重篤であった。

表 27 有害事象及び副反応の製剤間比較 (安全性解析対象集団)

	本剤群 n/N (%)	メナクトラ群 n/N (%)
即時性非特定有害事象	16/4726 (0.3)	3/1042 (0.3)
即時性非特定副反応	12/4726 (0.3)	1/1042 (<0.1)
特定注射部位反応 (すべて)	1882/4643 (40.5)	440/1016 (43.3)
特定注射部位反応 (Grade 3 以上)	94/4643 (2.0)	21/1016 (2.1)
特定全身反応 (すべて)	2039/4641 (43.9)	499/1017 (49.1)
特定全身反応 (Grade 3 以上)	189/4641 (4.1)	47/1017 (4.6)
非特定有害事象	808/4726 (17.1)	191/1042 (18.3)
非特定非重篤有害事象	799/4726 (16.9)	188/1042 (18.0)
非特定副反応	133/4726 (2.8)	19/1042 (1.8)
非特定非重篤副反応	133/4726 (2.8)	19/1042 (1.8)
重篤な有害事象	59/4726 (1.2)	9/1042 (0.9)
重篤な副反応	0/4726 (0)	0/1042 (0)
死亡	0/4726 (0)	0/1042 (0)

N：解析対象例数、n：発現例数

7.R.3.1.3 臨床試験における安全性プロファイルの年齢差及び民族差について

安全性解析対象集団の健康な 18～55 歳の成人、10～17 歳の思春期未成年及び 2～9 歳の小児被験者におけるワクチン接種後の安全性を、日本人被験者（国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験））と非日本人被

験者（海外第Ⅲ相試験（MET35 及び MET43 試験））と比較した（表 28）。日本人の 10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人被験者に本剤を接種した結果、安全性プロファイルに大きな差はなく、忍容性は良好であった。本剤の安全性を年齢層ごとに海外臨床試験と比較した結果、10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人では、日本人と非日本人の間に大きな差はなかった。国内臨床試験では、小児は被験者数が少なく、また 56 歳以上の成人は対象としていなかったため、これらの年齢層での評価は困難である。

表 28 接種後 30 日間に発現した有害事象及び副反応の年齢別試験間比較（安全性解析対象集団）

年齢	2～9 歳		10～17 歳		18～55 歳	
	MEQ00068 n/N (%)	MET35 n/N (%)	MEQ00068 n/N (%)	MET43 n/N (%)	MEQ00068 n/N (%)	MET43 n/N (%)
即時性非特定有害事象	0/4 (0)	0/498 (0)	0/53 (0)	3/1181 (0.3)	0/122 (0)	7/1495 (0.5)
即時性非特定副反応	0/4 (0)	0/498 (0)	0/53 (0)	3/1181 (0.3)	0/122 (0)	4/1495 (0.3)
特定注射部位反応	3/4 (75.0)	228/487 (46.8)	28/53 (52.8)	430/1160 (37.1)	48/122 (39.3)	619/1460 (42.4)
特定全身反応	1/4 (25.0)	168/487 (34.5)	22/53 (41.5)	478/1159 (41.2)	42/122 (34.4)	684/1460 (46.8)
非特定有害事象	1/4 (25.0)	121/498 (24.3)	5/53 (9.4)	195/1181 (16.5)	9/122 (7.4)	165/1495 (11.0)
非特定副反応	0/4 (0)	10/498 (2.0)	1/53 (1.9)	37/1181 (3.1)	3/122 (2.5)	31/1495 (2.1)
重篤な有害事象	0/4 (0)	2/498 (0.4)	0/53 (0)	1/1181 (<0.1)	0/122 (0)	3/1495 (0.2)
死亡	0/4 (0)	0/498 (0)	0/53 (0)	0/1181 (0)	0/122 (0)	0/1495 (0)

N：解析対象例数、n：発現例数

7.R.3.1.4 重篤な有害事象・副反応について

本剤群では、アナフィラキシー、生命を脅かす事象等、重篤な即時性有害事象は認められず、治験中止に至った重篤な有害事象及び死亡は認められなかった。国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）においては、観察期間中、重篤な有害事象、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。海外臨床試験の併合／統合解析において、本剤群で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 1.2% (59/4,726 例) であったが、本剤との因果関係があると判断された事象はなかった。

7.R.3.2 エクリズマブ又はラブリズマブ対象者における安全性について

補体阻害薬(エクリズマブ又はラブリズマブ)の使用は髄膜炎菌感染症の危険性を大幅に増大させる。このため、当該薬剤の投与に先立ち、髄膜炎菌ワクチンの接種が行われている。しかしながら、補体阻害薬レシピエントでは髄膜炎菌ワクチン接種後も髄膜炎菌性疾患のリスクが残るため、米国 CDC のガイドラインでは補体阻害薬治療期間中は抗菌薬予防投与による患者の治療を考慮できることが示されている (<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/general-recs.pdf>: 最終確認日: 2022 年 6 月 14 日)。申請者の安全性データベースから補体阻害薬レシピエントで髄膜炎菌性疾患が確認された症例は、メナクトラが接種された 5 例であった。このうち予防接種の効果不良 (vaccination failure) の症例が 2 例あり、うち 1 例がエクリズマブの初回投与の少なくとも 2 週間前にワクチン接種された症例であった。本剤が接種された症例での報告はなく、また補体阻害薬としてラブリズマブが投与された症例報告も抽出されなかった。補体阻害薬 (エクリズマブ又はラブリズマブ) 使用前に本剤を接種した場合の安全性の懸念を示す情報はこれまでに得られていない。

7.R.3.3 妊婦に対する安全性について

米国での初回承認取得後に妊娠のレジストリ (MEQ00070: 20 年 月 日実施計画書承認、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04843111>: 最終確認日: 2022 年 6 月 14 日) を開始し、妊娠の転帰、

並びに妊娠前及び妊娠中に誤って本剤に曝露された女性の子供における催奇形性作用を監視及び評価している。20●●年●●月●●日時点で、有害事象として4例（発育不全：2例、先天性胆管欠損：1例、水腎症：1例）が報告されているが、いずれも明らかに本剤と因果関係ありとされていない。

7.R.3.4 海外における製造販売後の安全性情報について

定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（報告対象期間：20●●年●●月●●日～20●●年●●月●●日）の市販後データでは、当該期間に合計●●●●回接種分の本剤が全世界で出荷された。対象データを集計した結果、累積で59件の副反応が報告された。複数報告された副反応は、発熱が3件、髄膜炎菌感染が2件、疲労が2件、発疹が2件、注射部位炎症が2件であった。複数報告された重篤な副反応は、発熱が2件、髄膜炎菌感染が2件、疲労が2件であった。アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群及びベル麻痺、並びにその他のリスクである血管迷走神経性失神は報告されなかった。

本剤の安全性に関する機構の判断は以下のとおりである。

本剤とメナクトラを比較した国内外の臨床試験成績（国内第Ⅲ相試験（MEQ00068 試験）及び海外第Ⅲ相試験（MET43 試験））、併合／統合解析の安全性結果及び海外市販後の安全性情報等を踏まえ、本剤とメナクトラで安全性プロファイルに違いは認められず、本剤の忍容性及び安全性は許容可能と判断した。ただし、国内の安全性情報は限定されているため、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、本剤の臨床的位置付けについて説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤はメナクトラの後継品として開発されている。日本ではIMDに対するワクチンはメナクトラのみであり、承認された場合、本剤はメナクトラと同じ臨床的位置付けとなる。メナクトラの「効能又は効果」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」として承認され、エクリズマブ又はラプリズマブ投与患者に保険給付が限定されている。メナクトラにおいては、関連学会のガイドライン等において示されているハイリスク患者、帯同家族を含む渡航者、医療従事者等の接種対象者のうち、医師の医学的な判断を基に接種が行われていると考える。

本剤は、2～55歳までの小児、思春期未成年及び成人に対する1回筋肉内接種ワクチンとして免疫原性を有し、hSBA ワクチン抗体応答を指標とした免疫反応でメナクトラに対する非劣性が示された。そのため、本剤は、メナクトラと同様の臨床的位置付けの髄膜炎菌ワクチンとして用いられることが期待できる。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験成績を考慮すると、本剤は国内既承認であるメナクトラと同様、髄膜炎菌感染者流行地域への渡航者及びエクリズマブ又はラプリズマブ投与患者等、IMD発症リスクの高い日本人に対する髄膜炎菌ワクチンとして臨床的意義があると考えられる。

7.R.5 効能・効果について

申請者は、効能又は効果の適切性について、以下のように説明している。

本剤の有効性評価のための真の臨床的エンドポイントは、IMDの発症予防効果であるが、IMDは発生率が低いことから発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難である。一方、IMDでは、補体介在性の血清殺菌性抗体と発症予防との間に免疫学的相関が認められている。国内第Ⅲ相試験（MEQ00068試験）の結果、すべての血清群について、本剤接種群はメナクトラ接種群と比較して同程度以上の免疫反応を示した。本剤の効能又は効果をメナクトラと同様の「髄膜炎菌（血清群A、C、W及びY）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」と設定した。

機構は、以下のように考える。

MEQ00068試験及び海外臨床試験の組入れ対象及び国内外のガイドライン等における推奨されている接種対象者を踏まえると、本剤の効能・効果は、申請時の効能・効果のとおり、「髄膜炎菌（血清群A、C、W及びY）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」とメナクトラと同様に設定することが適切と判断した。なお、申請された臨床データパッケージの試験対象年齢及び既承認のメナクトラにおける添付文書の注意喚起を踏まえ、本剤の添付文書においても「用法及び用量に関連する接種上の注意」の項に「2歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない」の旨を注意喚起する必要があると考える。

7.R.6 用法・用量について

申請者は、用法・用量の適切性について、以下のように説明している。

用法は、メナクトラと同様に1回筋肉内接種とした。用量は、以下に述べる臨床試験成績を踏まえて設定した。海外第Ⅰ相試験（MET28試験）又は海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MET32試験）において、PSの高用量接種群（10 µg）では、低用量接種群（2 µg又は4 µg）と比較して抗体反応が高くなる傾向がみられた（表12及び表16）。海外第Ⅰ相試験（MET28試験）では血清群Aに対する免疫応答の低下がみられたため（表12）、海外第Ⅰ/Ⅱ相試験（MET32試験）では、血清群AのPSと破傷風トキソイドの共有結合の方法が異なる製剤1（CDIを用いてADHリンカーで共有結合）及び製剤2（CDIを用いずにADHリンカーで共有結合）を用いた検討を行った。その結果、製剤1で抗体反応の改善がみられたことから（表16）、血清群Aの共有結合の方法は製剤1の形式を選択した。有効性及び安全性の観点から、第Ⅲ相試験（海外第Ⅲ相試験（MET35、MET43及びMET49試験）及び国内第Ⅲ相試験（MEQ00068試験））では、血清群A及びCは、製剤1-CのPSと破傷風トキソイドの含量（1製剤あたりPS量10 µg、破傷風トキソイド量54.8 µg）、血清群W及びYは、製剤2-BのPSと破傷風トキソイドの含量（1製剤あたりPS量10 µg、破傷風トキソイド量84.8 µg）を選択した。国内第Ⅲ相試験（MEQ00068試験）の結果、2～55歳までの被験者に対して、本剤0.5 mLの1回筋肉内接種により殺菌抗体が誘導され、すべての血清群（A、C、W及びY）に対するhSBAワクチン抗体応答について、本剤群のメナクトラ群に対する非劣性が示された。以上より、本剤の用法・用量を「1回、0.5 mLを筋肉内接種する。」と設定した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅲ相試験（MEQ00068試験）及び海外臨床試験の試験成績から、本剤の用法・用量は、申請時の用法・用量のとおり、「1回、0.5 mLを筋肉内接種する。」と設定することが適切と判断した。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、本申請において通常の医薬品安全性監視活動及び市販直後調査のみを医薬品安全性監視計画に設定する理由について次のとおり説明している。

本剤の国内外臨床試験成績より、本剤接種による主な副反応は接種部位における局所反応等の特定有害事象であり、人種差問わず既承認のメナクトラと同様の安全性プロファイルであることが示されている。本剤の医薬品リスク管理計画書における安全性検討事項において、重要な特定されたリスクは設定されず、重要な潜在的リスクについては、アナフィラキシー、ギラン・バレー症候群及びベル麻痺が設定される。当該事象の発現率は非常に低いことが予想されるため、メナクトラと同様、製造販売後調査を実施せずに副反応報告窓口の継続、適切な情報提供、副反応報告の促進に関する活動等を実施することで本剤の安全対策を行うことが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤はメナクトラと同様の安全性プロファイルを示していること、安全性に関して重大な懸念が認められていないこと、主な接種対象は、メナクトラと変わらず、海外渡航者、医療従事者、集団生活者等であり、年間推定接種者の増加は見込まれないこと等を考慮すると、製造販売後調査を実施する必要性は高くないと考える。ただし、実施中の海外臨床試験や海外製造販売後の安全性情報から、本剤の安全性及び有効性に関する懸念事項が新たに認められた場合には、必要な措置を講じるとともに、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動やリスク最小化活動を設定する必要がある。なお、製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-7）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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防効果は期待でき、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考える。また、機構は、製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和4年8月9日

申請品目

[販売名] メンクアッドフィ筋注
[一般名] 4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
[申請者] サノフィ株式会社
[申請年月日] 令和3年9月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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日付け 20達第8号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議では、審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- これまでに集積された本剤の安全性情報より、現時点において製造販売後調査を実施する必要はないが、関係法令による副反応情報の収集について関係者に適切に周知するとともに、収集された情報を適切に公開する必要がある。
- 新たに本剤の安全性及び有効性に関する懸念事項が認められた場合には、必要に応じて追加の措置、調査等を実施すべきである。

機構は、以上の専門委員の意見を申請者へ伝達し、申請者は適切に対応する旨回答した。

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（案）について、表29に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表30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 29 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
・なし	<ul style="list-style-type: none"> ・ショック、アナフィラキシー ・ギラン・バレー症候群（GBS） ・ベル麻痺 ・急性散在性脳脊髄炎（ADEM） ・横断性脊髄炎（TM） ・痙攣 	・なし
有効性に関する検討事項		
・なし		

表 30 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
・市販直後調査	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・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

2. 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
2	表 2 注釈	・ e) 血清群 A 及び C	・ （記載削除）
26	表 26 注釈	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射部位疼痛：2～9 歳（動けず、日常生活が妨げられる）、10～55 歳（通常の日常生活が妨げられる） ・ 注射部位紅斑・注射部位腫脹：2～9 歳（50 mm 以上）、10～55 歳（100 mm を超える） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 注射部位疼痛：2～9 歳（動けず、日常生活が妨げられる）、<u>≥10</u> 歳（通常の日常生活が妨げられる） ・ 注射部位紅斑・注射部位腫脹：2～9 歳（50 mm 以上）、<u>≥10</u> 歳（100 mm を超える）

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、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する。本品目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、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

[用法・用量]

1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。

[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
ADH	Adipic acid dihydrazide	アジピン酸ジヒドラジド
CDC	Center for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CDI	Carbonyldiimidazole	カルボニルジイミダゾール
CI	Confidence interval	信頼区間
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DTaP	Diphtheria, Tetanus, and Pertussis Vaccines	ジフテリア・破傷風・百日せきワクチン（小児用三種混合ワクチン）
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素免疫測定法
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMR	Geometric mean titer ratio	幾何平均抗体価比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
Hib	Haemophilus influenzae type B vaccine	ヘモフィルスインフルエンザ b 型菌ワクチン
HPV	Human papillomavirus	ヒトパピローマウイルス
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IM	Intramuscular injection	筋肉内接種
IMD	Invasive meningococcal disease	侵襲性髄膜炎菌感染症
IPV	Inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
MS	Master seed	マスターシード
PBRER	Periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCV13	Prevenar 13	プレベナー13
PMS	Premaster seed	プレマスターシード
PS	Polysaccharide	莢膜多糖体
QbD	Quality by design	クオリティ・バイ・デザイン
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
RS ウイルス	Respiratory syncytial virus	呼吸器合胞体ウイルス
SBA	Serum bactericidal assay	血清殺菌アッセイ
Tdap	Tetanus, diphtheria and acellular pertussis vaccine	精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン（成人用三種混合ワクチン）
SC	Subcutaneous injection	皮下接種
SOC	System of organ	器官別大分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WS	Working seed	ワーキングシード
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	メンクアッドフィ筋注
本薬	－（該当なし）	4 価髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合体
メナクトラ	－（該当なし）	メナクトラ筋注