サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部

2.2 緒言

Total number of pages: 3

MenACYW 結合型ワクチン（以下、「本剤」という）は、グラム陰性双球菌である髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）血清群 A、C、W 及び Y の培養液から分離精製した多糖体を破傷風トキソイドタンパク質とそれぞれ共有結合させた原液に、添加物を含む緩衝液を加えて製剤化したものである。本剤は筋肉内注射用製剤であり、1 回接種量 0.5 mL 当たり、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の多糖体をそれぞれ 10 μg、また、キャリアタンパク質として破傷風トキソイドおよそ 55 μg を含有する。本剤はアジュバントを含まない。

本剤は、申請者が製造及び販売している侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）予防のための 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンである「メナクトラ筋注」の後継製品と位置付けられ、本剤の効能・効果もメナクトラ筋注と同様の「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」を予定している。

IMD は、髄膜炎菌が髄液又は血液などの無菌部位から検出される感染症の総称であり、世界各地で散発性又は流行性の発生がみられる。髄膜炎菌は、莢膜多糖体の糖鎖の違いにより少なくとも 12 の血清群に分類されているが、IMD のほとんどは A、B、C、W、X 及び Y の 6 つの血清群が原因となっている。最近の調査では、ヨーロッパ、南北アメリカ及びオーストラリアでは、髄膜炎菌性疾患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 の症例が増加している。アフリカでは、2015 年及び 2017 年に髄膜炎ベルトの一部の国（ニジェール、ナイジェリア、トーゴ）で血清群 C と W による髄膜炎菌性疾患の流行がみられた。日本では、IMD の起因菌は、これまで血清群 B が多いとされてきたが、近年は血清群 Y の報告が多くなっている。

IMD の最も一般的な病態は化膿性髄膜炎である。IMD の症状には、激しい頭痛、発熱、悪心、嘔吐、羞明、頚部硬直、嗜眠、筋肉痛及び特徴的な点状出血性又は紫斑性皮疹が含まれることがある。髄膜炎を伴わない髄膜炎菌性敗血症は、IMD の症例のおよそ 30%で起こる。IMD の全体的な致死率は、適切な治療を行った場合でも 10%～15%であるが、髄膜炎菌性敗血症ではさらに高くなる可能性がある。また、IMD 生存者の 10%～20%では、肢切断、難聴、皮膚移植を必要とする皮膚壊死、認知障害、発作障害などの永続的な後遺症が残る。

IMD に対する生体防御の主要メカニズムは、殺菌性抗体による補体介在性の細菌殺傷であり、IMD の予防にはワクチンが有効である。以前は髄膜炎菌の莢膜多糖体を凍結乾燥したワクチンが使用されていたが、2 歳未満では抗体産生能が弱いことが問題となっていた。その後、莢膜多糖体にジフテリアトキソイドや破傷風トキソイドをキャリアタンパク質として結合させ、多糖体ワクチンに比べ高い抗体価が得られる結合型ワクチンが開発され、現在世界中で広く使用されている。

国内では、メナクトラ筋注が承認されるまで、承認された髄膜炎菌ワクチンはなかった。そのため、IMD の流行地域へ渡航する場合は、医師が個人輸入した未承認ワクチンを接種するか、渡航先で接種を受けるしかなかった。「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」における日本渡航医学会、日本小児感染症学会及び日本感染症学会の要望を受け、2010 年 5 月、厚生労働省は申請者に対し、メナクトラ筋注の開発を要請した。申請者はメナクトラ筋注の国内開発に着手し、2013 年 3 月 26 日に製造販売承認申請を行った。メナクトラ筋注は 2014 年 7 月 14 日に製造販売承認を取得し、2015 年 5 月 18 日から販売を開始している。その後、申請者は、メナクトラ筋注の米国での接

種対象年齢が 9 か月齢以上 55 歳以下であることから、より広い年齢範囲をカバーする新たな髄膜炎菌ワクチンの開発に着手し、血清群 A、C、W 及び Y の多糖体を破傷風トキソイドに結合させた結合型ワクチンである本剤を見出した。海外で実施した臨床試験において、本剤は幅広い年齢層の被験者で強い免疫原性を示し、また、安全性上の懸念は認められなかった。本剤は 2020 年 4 月に米国医薬食品局により 2 歳以上での使用が承認され、2020 年 11 月に欧州医薬品庁により 12 か月齢以上での使用が承認されている。また、本剤は、オーストラリア、カナダ、ブラジル、アルゼンチンで 12 か月齢以上での使用が承認され、更に世界の複数の行政機関で現在承認審査中である。

国内では、申請者は 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日及び 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験相談を実施し、[redacted]について、医薬品医療機器総合機構と協議し、合意した。申請者は、2～55 歳の日本人被験者を対象として、本剤の免疫原性及び安全性を評価する第 III 相臨床試験（EFC16335_MEQ00068）を実施した。当該試験の結果、主要評価項目である髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答率について、対照としたメナクトラ筋注に対する本剤の免疫学的非劣性が示された。また、本剤は良好な忍容性を示し、安全性プロファイルは、メナクトラ筋注のプロファイルと同様であった。全体として、国内臨床試験の結果は海外臨床試験の結果と同様であった。

上記の試験成績に基づき、本剤は、日本人においても血清群 A、C、W 及び Y による IMD に対して高い予防効果を発揮することが期待され、一方本剤によるリスクは十分許容できるものと考えられた。以上を踏まえ、今回本剤の製造販売承認申請を行うこととした。