サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

Total number of pages: 134

目　　次

2.5 臨床に関する概括評価 1

目　　次 2

表　目　次 6

図　目　次 8

略号と用語の定義 9

1　　製品開発の根拠 11

1.1　　薬理学的分類及び申請適応症 12

1.2　　科学的及び疫学的背景 13

1.2.1　　免疫性に関する基本情報 13

1.2.2　　疫学 13

1.2.3　　世界的な血清群の分布 13

1.2.4　　日本における血清群の分布 14

1.2.5　　殺菌抗体の予防効果 16

1.2.6　　ワクチンの組成 17

1.3　　海外の臨床開発プログラムの概略 17

1.3.1　　海外の臨床開発プログラムの Pivotal 試験及び Supportive 試験 19

1.3.1.1　　第 I 相及び初期第 II 相試験 – 最終製剤の選択 25

1.3.1.2　　米国申請のための臨床データベースを構成する第 II 相及び第 III 相試験 25

1.3.1.3　　評価項目 30

1.4　　米国における開発計画に関する規制当局との協議の要約 33

1.5　　海外における承認状況 35

1.6　　日本の臨床開発プログラム 35

1.6.1　　国内承認申請のための臨床データパッケージ 35

1.6.1.1　　国内第 III 相試験 35

1.6.1.2　　国内臨床データパッケージに含まれる海外試験 36

1.6.2 日本の開発計画に関する規制当局との対面助言などの経緯 37

1.7 GCP ガイドラインの遵守 38

2 生物薬剤学に関する概括評価 39

3 臨床薬理に関する概括評価 40

3.1 概略 40

3.1.1 最終製剤の選択 40

4 有効性の概括評価 43

4.1 ワクチン接種 43

4.2 個々の試験の結果 43

4.2.1 個々の Pivotal 試験の主要目的 44

4.2.1.1 MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 44

4.2.1.2 ロット間の一貫性 44

4.2.2 個々の試験の副次目的 45

4.2.2.1 MCV4 の初回免疫を受けた被験者への MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫 45

4.2.2.2 MenACYW 結合型ワクチン、Tdap 及び HPV ワクチン同時接種時の非劣性 46

4.3 免疫原性の統合解析の結果 50

4.3.1 免疫原性の統合解析結果の概略 50

4.3.1.1 MenACYW 結合型ワクチンの割付 51

4.3.1.2 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者 51

4.3.1.3 MCV4 の初回免疫を受けた被験者 68

4.4 全体的な免疫原性の結論 72

4.5 日本人被験者における免疫原性の結果 72

4.5.1 MenACYW 結合型ワクチンの割付 73

4.5.2 免疫原性の主要評価項目 73

4.5.2.1 MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 73

4.5.3 免疫原性の副次評価項目 74

4.5.3.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答 74

4.5.3.2 hSBA 抗体価が 1:4 及び 1:8 以上の被験者の割合 74

4.5.3.3 hSBA GMT 75

4.5.3.4 hSBA 抗体価の分布及び逆累積分布曲線 75

4.5.3.5 ワクチン接種後に hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合 75

4.5.4 免疫原性の結果の日本人被験者と非日本人被験者の比較 75
4.5.5 日本人における免疫原性の結論 76

5 安全性の概括評価 77

5.1 個々の試験の安全性結果の要約 77

5.2 安全性の統合結果 80
5.2.1 安全性の統合結果の概略 81
5.2.1.1 特定反応 82
5.2.1.2 非重篤な非特定有害事象及び副反応 94
5.2.1.3 死亡 99
5.2.1.4 その他の重篤な有害事象 99
5.2.1.5 その他の重要な有害事象 100
5.2.1.6 それ以外の重要な有害事象 101

5.3 全体的な安全性の結論 101

5.4 日本人被験者における安全性の結果（MEQ00068 試験） 102
5.4.1 安全性の概略 102
5.4.2 即時性非特定有害事象 103
5.4.3 特定反応 103
5.4.3.1 特定注射部位反応 103
5.4.3.2 特定全身反応 104
5.4.4 非重篤な非特定有害事象及び副反応 104
5.4.4.1 非重篤な非特定有害事象 104
5.4.4.2 非重篤な非特定副反応 104
5.4.5 死亡 104
5.4.6 その他の重篤な有害事象 104
5.4.7 その他の重要な有害事象 104
5.4.8 安全性の結果の日本人と非日本人との比較 105
5.4.9 日本人集団における安全性の結論 105

6 ベネフィットとリスクに関する結論 107

6.1 治療の背景 107
6.1.1 疾患又は症状 107
6.1.2 現行の予防 107

6.2 ベネフィット 108

6.3 リスク 109

6.3.1 重要なリスク 110

6.3.2 その他のリスク 111

6.3.3 データの欠如 112

6.4 ベネフィット・リスク評価 114

6.4.1 半定量的ベネフィット・リスク解析 114

6.4.1.1 方法 114

6.4.1.2 結果 115

6.5 日本人におけるベネフィット・リスク 126

6.5.1 治療の背景 126

6.5.2 ベネフィット 126

6.5.3 リスク 126

6.5.4 日本人におけるベネフィット・リスク評価 127

6.6 ベネフィット・リスク評価の結論 127

7 参考文献 130

表 目 次

表 1 - MenACYW 結合型ワクチンの組成 12

表 2 - 米国申請に含まれる試験 20

表 3 - Number of subjects in the SafAS and in the PPAS who received MenACYW conjugate vaccine, comparator vaccines, or concomitant vaccines in clinical trials conducted with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in US BLA - by study 27

表 4 - Number of subjects in the PPAS who received MenACYW conjugate vaccine or comparator vaccine in clinical trials conducted with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in the US BLA - by baseline meningococcal vaccine background and age group 28

表 5 - Number of subjects in the SafAS who received study vaccine, comparator vaccines, or concomitant vaccines in clinical trials with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in US BLA - by age group 29

表 6 - 安全性の評価項目及び収集期間 33

表 7 - EFC16335_MEQ00068：非劣性第 III 相試験の概略 36

表 8 - 個々の試験の有効性結果 43

表 9 - Pivotal 試験の主要目的 45

表 10 - Pivotal 試験の副次目的 47

表 11 - Summary of hSBA Vaccine Seroresponse - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS 53

表 12 - Summary of percentage of subjects with hSBA titers >= 1:8 at D30 - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS 63

表 13 - Summary of geometric means of hSBA titers at D30 - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS 66

表 14 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 69

表 15 - Number and percentage of subjects with hSBA titer > 1:8 at D30- Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 71

表 16 - Summary of geometric means of hSBA titers - Primed Adolescents and Adults – PPAS (MET56) 71

表 17 - Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus Menactra - Per-Protocol Analysis Set 74

表 18 - 併合群及び年齢層による試験の分類 77

表 19 - 米国申請の臨床データベースに含まれる個々の試験における MenACYW 結合型ワクチンの安全性の要約 78

表 20 - Any and Grade 3 solicited injection site reactions after meningococcal vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - all subjects and by age groups - Safety Analysis Set 84

表 21 - Any and Grade 3 solicited systemic reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - all subjects and by age groups - Safety Analysis Set 90

表 22 - 年齢層別の非重篤な非特定副反応一覧表の Module 2.7.4 での掲載箇所 94

表 23 - Summary of MAAEs between D0 and the D30 Visit and after the D30 Visit - by all subjects and by age groups - SafAS 98

表 24 - Safety overview after injection - Safety Analysis Set 103

表 25 - 欧米で利用可能な 4 価髄膜炎菌ワクチン 108

表 26 - MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクの統合評価 128

図 目 次

図 1 – 近年報告された地域ごと／国ごとの髄膜炎菌性疾患の発生率及び主な血清群に関する 2017 年の世界地図 14

図 2 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者報告数の推移（2013 年 4 月～2017 年 10 月） 15

図 3 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者の性別年齢群別分布（2013 年 4 月～2017 年 10 月） 15

図 4 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者由来の髄膜炎菌血清群（2013 年 4 月～2017 年 10 月） 16

図 5 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - Per Protocol Analysis Set - (MET35) 55

図 6 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - Per Protocol Analysis Set (Pooled MET43 and MET50) 56

図 7 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - Per Protocol Analysis Set (MET43) 57

図 8 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - Per Protocol Analysis Set (Pooled MET44 and MET49) 58

図 9 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Primed Adolescents and Adults - Per Protocol Analysis Set (MET56) 70

図 10 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A,C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Children - (MET35) 116

図 11 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adolescents - (MET43) 118

図 12 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adolescents - (MET50) 119

図 13 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adults - (MET43) 121

図 14 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Older Adults - (MET49) 123

図 15 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Primed Adolescents and Adults - (MET56) 125

略号と用語の定義

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
ADH	adipic acid dihydrazide／アジピン酸ジヒドラジド
AE	adverse event／有害事象
AESI	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
$AlPO_4$	aluminum phosphate／リン酸アルミニウム
aP	acellular pertussis／無細胞性百日咳
AR	adverse reaction／副反応
BLA	Biologics License Application
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research／生物学的製剤評価研究センター
CDC	Centers for Disease Control and Prevention／米国疾病予防管理センター
CDP	Clinical Development Program／臨床開発プログラム
CI	confidence interval／信頼区間
cLIA	competitive Luminex immunoassay
CSR	clinical study report／治験総括報告書
CTD	Common Technical Document／コモン・テクニカル・ドキュメント
D	Day
DTaP	diphtheria, tetanus, and acellular pertussis／ジフテリア、破傷風、無細胞性百日咳（小児用三種混合ワクチン）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EU	European Union／欧州連合
FDA	Food and Drug Administration／米国医薬食品局
FHA	filamentous hemagglutinin／線維状赤血球凝集素
FIM	fimbriae types 2 and 3／II、III 型線毛
GBS	Guillain-Barré syndrome／ギラン・バレー症候群
GMC	geometric mean concentration／幾何平均抗体濃度
GMT	geometric mean titer／幾何平均抗体価
HB	hepatitis B／B 型肝炎
Hib	Haemophilus influenzae type b／インフルエンザ菌 b 型
HPV	human papilloma virus／ヒトパピローマウイルス
hSBA	serum bactericidal assay using human complement／ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use／医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IMD	invasive meningococcal disease／侵襲性髄膜炎菌感染症
IND	Investigational New Drug／臨床試験実施申請
IOM	Institute of Medicine／米国医学研究所
IPV	inactivated polio vaccine／不活化ポリオワクチン

iSAP	integrated Safety Analysis Plan
ISS	Integrated Summary of Safety
MAAE	medically attended adverse event／医療機関での受診を要する有害事象
MCV4	quadrivalent meningococcal conjugate vaccine／4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
MCV4-CRM	quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine／4 価髄膜炎菌ワクチン（無毒化変異ジフテリア毒素結合体）
MCV4-DT	quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine／4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
MenACYW 結合型ワクチン	Meningococcal Polysaccharide (Serogroups A, C, W, Y) Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine
MenB	meningococcal serogroup B
MPSV-4	quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine／4 価髄膜炎菌多糖体ワクチン
NAM	National Academy of Medicine／全米医学アカデミー
N. meningitidis	*Neisseria meningitidis*／髄膜炎菌
PAS	Prior Approval Supplement
PMDA	The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency／医薬品医療機器総合機構
PPAS	Per-Protocol Analysis Set／Per-Protocol 解析対象集団
PRN	pertactin／パータクチン
PT	preferred term／基本語
RCDC	reverse cumulative distribution curve／逆累積分布曲線
rSBA	serum bactericidal assay using baby rabbit complement／幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法
SAE	serious adverse event／重篤な有害事象
SafAS	Safety Analysis Set／安全性解析対象集団
SOC	system organ class／器官別大分類
Tdap	tetanus, diphtheria and acellular pertussis／破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳（成人用三種混合ワクチン）
TNA	toxin neutralization assay
US	United States／米国
USP	United States Pharmacopeia／米国医薬品局方
VAERS	Vaccine Adverse Event Reporting System／米国予防接種副反応報告システム
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee／ワクチン及び関連生物製剤諮問委員会
WHO	World Health Organization／世界保健機構

1　製品開発の根拠

侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）は、ヒトのみでみられるグラム陰性菌である髄膜炎菌 *Neisseria meningitidis*（*N. meningitidis*）によって引き起こされる重篤な疾患である。疾患の詳細は 6.1.1 項に記載した。

申請者は、生後 6 週以降の乳児、56 歳以上の成人を含む全ての年齢層で、IMD の原因となる 4 つの血清群（A、C、W 及び Y）に対する予防手段を提供するため、2006 年に髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下、「MenACYW 結合型ワクチン」）の開発を開始した。全ての年齢層で有効かつ安全な 4 価ワクチンを開発する理由としては、以下が挙げられる。

- IMD の発生率は、出生後から 4 歳までの幼児で最も高く、次に 15～24 歳の思春期未成年及び若年成人、その次に 65 歳以上の高齢者となっている(1)。思春期未成年及び若年成人の疫学的解析は、大学生が学年度の最初の月に病原体の拡散を助長するような社会的行動に参加することにより、髄膜炎菌の保菌者が急速に増加することを示している。また、この年齢層は頻繁に旅行することから、他国で流行している髄膜炎菌株への曝露が増加する。思春期未成年及び若年成人の高い保菌率が、この集団及び他の年齢層における感染及び最終的には発症のリスクを高めている(2)。

- IMD は、生命を脅かす髄膜炎又は敗血症を最も一般的に惹起する。IMD の初期症状は他の多くの疾患と類似しているため、流行地域外での診断は困難である。特徴的な症状は、最初の症状が発現してから約 12 時間後に現われる。急速に死亡に至ることがあるため、適切な治療を行うために十分な時間が残されていないということがよくある。IMD は、治療を行った場合でも致死率が 10%～15%に達する重篤な疾患である。また、生存者でも 10%～20%で四肢切断、神経障害、難聴、その他の重篤な障害などの重度の後遺症が残る。

- IMD の疫学動態と予測の不確実性は、予防する上で重要な課題となっている。血清群の分布は、特定の地域内だけでなく、世界中で変化し、時間や年齢によっても変化する。

- 疫学は多様なだけでなく、世界的に進化している。近年になって、血清群 W の出現とその世界的な重要性が認識されている(3)。2003 年以降、血清群 W は、南アフリカでは血清群 A に取って代わり、持続的で非常に散発的な疾患発生率の原因となっており(4)、最近ではトルコ(5) (6)、中国(7)、アルゼンチン(8)、ブラジル(9) (10)でも出現している。英国及びオーストラリアでは、近年血清群 W による IMD の増加により、それまでの血清群 C に対する単価髄膜炎菌ワクチンから 4 価髄膜炎菌ワクチンを用いた予防接種施策へと変更されている(11) (12)。

したがって、IMD の原因となる 4 つの血清群を広くカバーし、全ての年齢層を保護できる可能性を有するワクチンは、アンメットメディカルニーズを満たすと考えられる。

1.1 薬理学的分類及び申請適応症

MenACYW 結合型ワクチンは、世界保健機関（WHO）の分類で、全身使用の薬理学的クラスの抗感染症薬－ワクチン、ATC コード：J07AH08、髄膜炎菌 A、C、Y、W-135、4 価精製多糖抗原複合ワクチンに属する。

MenACYW 結合型ワクチンは、髄膜炎菌由来の 4 つの異なる血清群特異的な莢膜多糖体のそれぞれを破傷風菌の培養物から調製された破傷風トキソイドタンパク質に結合したもので構成されている。MenACYW 結合型ワクチン各 0.5 mL には、およそ 55 µg の破傷風トキソイドキャリアタンパクに結合した髄膜炎菌多糖体血清群 A、C、W 及び Y が、それぞれ 10 µg 含まれている（破傷風トキソイドタンパク質の実際の量は、製剤化に使用される各ロットの髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体の多糖体／タンパク質比に依存する）。MenACYW 結合型ワクチン各 0.5 mL は、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩水中に表 1 に示す成分を含むよう配合されている。最終製剤にアジュバントは含まれていない。

MenACYW 結合型ワクチンは、筋肉内注射用の溶液として提供される。MenACYW 結合型ワクチンは、内面が[redacted]で処理された米国薬局方（USP）タイプ I[redacted]から成る容量[redacted]mL のバイアルに充填されている。[redacted]mm のバイアルストッパーは、[redacted]のクロロブチル[redacted]のストッパー（[redacted]ではない）である。ラベルが貼付された各バイアルに 0.5 mL が含まれる。

4 種の血清群（A、C、W 及び Y）の髄膜炎菌によって引き起こされる IMD の予防のため、米国 Biologics License Application（BLA）での接種スケジュールは、2 歳以上の対象者（小児、思春期未成年並びに成人後期及び高齢者を含む成人）に単回接種する、となっている。

表 1 - MenACYW 結合型ワクチンの組成

成分	分量 （0.5 mL 当たり）	配合目的
髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 A）	10 µg	有効成分
髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 C）	10 µg	有効成分
髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 Y）	10 µg	有効成分
髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 W）	10 µg	有効成分
破傷風トキソイドタンパク質	およそ 55 µg[a]	キャリアタンパク
塩化ナトリウム	3.35 mg (0.67%)	添加物
酢酸ナトリウム水和物	1.23 mg (30 mM)	添加物

a 破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、製剤化に使用される各ロットの髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体の多糖体／タンパク質比に依存する。

1.2　科学的及び疫学的背景

1.2.1　免疫性に関する基本情報

髄膜炎菌は、呼吸器からの飛沫又は分泌物により、人から人へと伝染する。髄膜炎菌株の病原性に影響を与える要因は、宿主及び細菌依存である。最も重要な宿主依存性の要因は、補体介在性溶菌により細菌を無力化する血清殺菌抗体の存在である。

髄膜炎菌の主要な病原性因子は莢膜である。莢膜多糖体の生化学的構造に基づき、少なくとも 12 種の異なる髄膜炎菌血清群が分類されている(13)。それらのうち、血清群 A、B、C、W、X 及び Y が、ほとんどの髄膜炎菌感染症の原因となっている(14)。

1.2.2　疫学

ヒトにおける髄膜炎菌の伝播、感染及び保菌の動態は、髄膜炎菌性疾患の発生率及び発生の可能性に大きな影響を及ぼす。髄膜炎菌の本来の生息及び定着部位は、上気道の鼻咽頭粘膜である。髄膜炎菌は一般的な片利共生菌であり、正常な人の約 8%～25%が保有しているが、保菌率は大きく変化し、髄膜炎菌性疾患の発生を直接予測するものではない。しかし、髄膜炎菌の保菌率への影響は、髄膜炎菌性疾患の発生率にも影響を及ぼしている。髄膜炎菌性疾患の発生率は、曝露と伝染を助長する要因、病原性が異なる可能性がある菌株の保菌率、及び宿主の要因の影響を受ける。髄膜炎菌は、呼吸分泌物や唾液との非常に密接な接触により大きな飛沫核内に含まれ、その飛沫に直接接触する又は吸入することによって伝播する。髄膜炎菌の感染は一過性であるか、IMD を発症するか（通常は感染後 1～14 日で発症）、又はコロニー形成（保菌）につながる可能性がある。保菌者の約 25%では、髄膜炎菌は数か月にわたって存在し、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。髄膜炎菌の保菌と感染は、年齢、密接な接触又は混雑、及び喫煙などの重要な補助因子の影響を受ける。髄膜炎菌の保菌率は幼児で低く、思春期未成年で最も高く、閉鎖された環境で増加する（例として、軍の入隊者やメッカ巡礼者）。保菌率及び髄膜炎菌性疾患の発生率を増加させる他の補助因子には、重感染（例として、インフルエンザ及び他の呼吸器ウイルス感染症）や上気道への環境的ダメージ（非常に低い湿度、粘膜表面の乾燥、及びほこりによって誘発される外傷）が含まれる(15) (16)。髄膜炎菌性疾患の発生率は、病原性の高い髄膜炎菌に遭遇したとき、髄膜炎菌の伝播を増加させる要因が存在したとき、及び IMD に対する宿主の耐性が低下したときに増加する。

1.2.3　世界的な血清群の分布

髄膜炎菌性疾患は世界中で発生しており、アフリカの「髄膜炎ベルト」（26 か国）で最も高い発生率が報告されている。この地域では、5 年から 12 年ごとに大流行が発生し、発病率は人口 10 万人当たり 1,000 人に達する。世界の他の地域では、全体的な疾患の発生率は低く、発生は散発的であり、年間の発病率は人口 10 万人当たり 0.3～3 人の間で変動がみられる(17)。

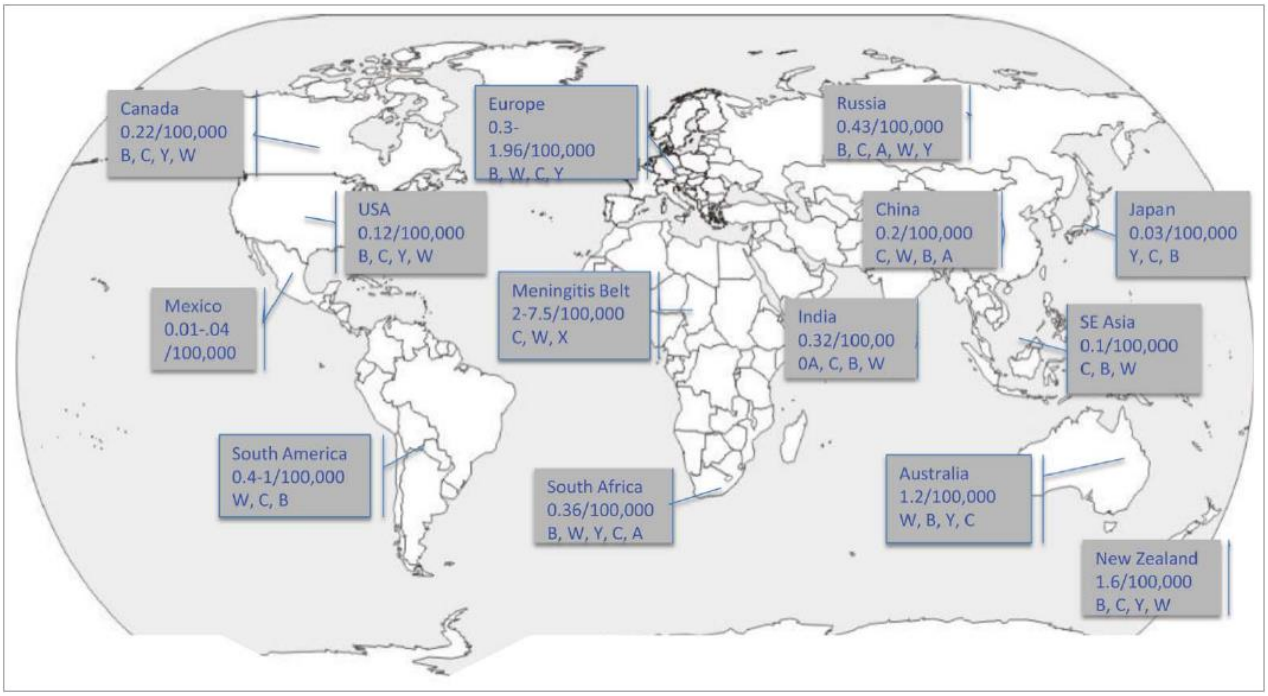
ヨーロッパ、南北アメリカ及びオーストラリアでは、髄膜炎菌性疾患の症例の大部分は血清群 B、C 及び Y が原因であるが、一部の地域では血清群 W の症例が増加している(17)。

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、ナイジェリア及びトーゴ）で血清群 C と W による IMD の流行がみられた(18) (19) (20) (21) (22)。

2017 年にヨーロッパで確認された IMD の症例は 3,221 名（人口 10 万人当たり 0.6 人）であり、乳幼児と 1～4 歳の小児が最も多く、15～24 歳において次のピークがみられた。2017 年には、フランス、ドイツ、スペイン及び英国での症例が全体の 58%を占めた。全症例のうち 51%は血清群 B によるもので、65 歳未満の全ての年齢層で優勢であった。また、2013 年～2017 年にかけて血清群 W による髄膜炎菌が 3 倍増加していることが観察された。全ての国で血清群 A の症例の報告は少なかった(23)。

図 1 に、2017 年の世界の髄膜炎菌血清群の分布と地域／国別の髄膜炎菌性疾患の発生率の要約を示す(24)。

図 1 – 近年報告された地域ごと／国ごとの髄膜炎菌性疾患の発生率及び主な血清群に関する 2017 年の世界地図



The majority of disease globally is caused by 6 serogroups: A, B, C, W, X and Y(25). Epidemiology varies based on both geographic location and age group.
Source: Dretler AW, Rouphael, NG, and Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1146-60(24).

1.2.4　日本における血清群の分布

日本における IMD の発生(26)：疫学的な傾向として、日本では、2013 年 4 月から 2017 年 10 月までに合計 160 名の症例が報告されている（図 2）。

性別及び年齢分布：図 3 に性別ごとの IMD 症例の年齢分布を示す。2013 年 4 月から 2017 年 10 月までに報告された IMD 症例では、男性と女性の比率は約 3:2 であり、0～4 歳、15～19 歳及び 40 代～70 代前半の症例が多かった。届出時致命率は 15.0%（24/160 名）であり、報告された死亡のうち 3 分の 2 は 10 代～50 代であった。

血清群の分布：160 名の IMD 症例のうち、116 名（72.5%）で血清群に関する情報が得られている。そのうち、血清群 Y（75 名）が最も多く、次いで血清群 B（15 名）、血清群 C（13 名）及び血清群 W（5 名）であった。また、血清群 W か Y か群別できなかった症例が 4 名、群別不能であった症例が 4 名認められた（図 4）。日本では、これまで血清群 B が多いと考えられてきたが、近年では血清群 Y が多くなっている。血清群の報告があった 116 名のうち、97 名（83.6%）が血清群 C、W 又は Y であった。

図 2 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者報告数の推移（2013 年 4 月～2017 年 10 月）

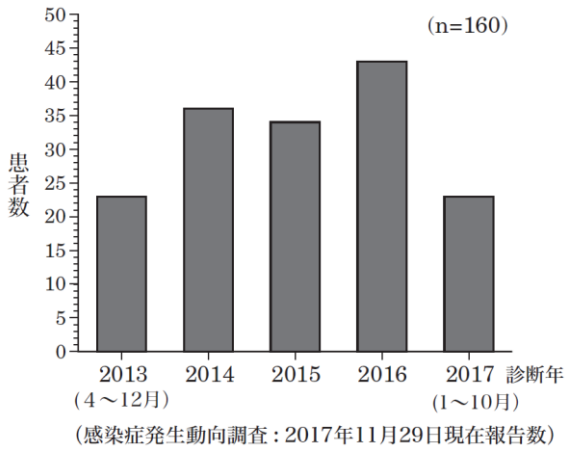


図 3 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者の性別年齢群別分布（2013 年 4 月～2017 年 10 月）

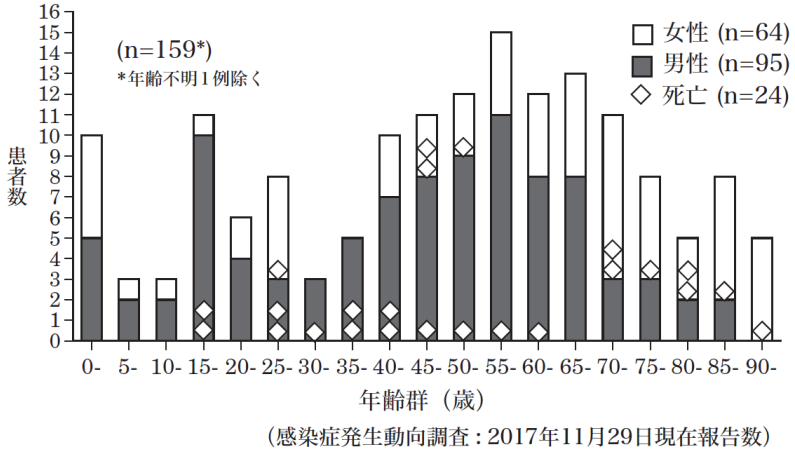
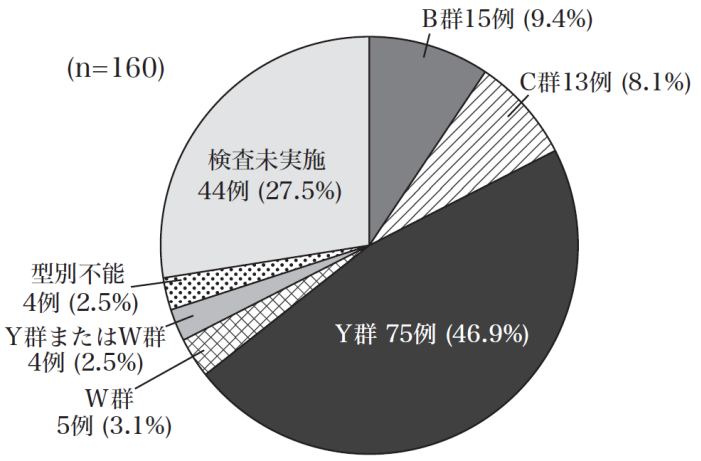


図 4 - 侵襲性髄膜炎菌感染症患者由来の髄膜炎菌血清群（2013 年 4 月～2017 年 10 月）



（国立感染症研究所における検査結果および
感染症発生動向調査：2017年11月29日現在報告数）

1.2.5 殺菌抗体の予防効果

殺菌抗体による補体介在性の細菌殺傷が髄膜炎菌性疾患に対する防御の主要メカニズムであることが示されており、ワクチン接種を受けた人の血清の殺菌活性は、髄膜炎菌ワクチンのワクチン有効性を評価するための適切なサロゲートと考えられる。Goldschneider らによる血清疫学的研究は、1:4 に希釈した血清で髄膜炎菌株に対する殺菌活性が認められた人は疾患から保護されることを示した(27)。補体介在性殺菌抗体が IMD を防御するというエビデンスは、米国ウォルターリード陸軍研究所で実施された研究で観察された。Goldschneider らは、血清群 A、B 及び C の髄膜炎菌を原因とする IMD の発生率の加齢に伴う変化が、血清殺菌抗体の年齢別保有率と逆相関するというエビデンスを示した(27)。IMD の発生率は、人が成長して免疫を獲得するにつれて低下する。米国陸軍新兵からの血清中の血清群 C に対する殺菌抗体の存在を測定することにより、防御の程度を特定した。この解析から、軍事訓練キャンプへの入隊時の殺菌抗体価が 1:4 以上であることと、血清群 C の髄膜炎菌性疾患の防御との間には強い相関があると結論付けられた。血清群 C の結合型ワクチンの導入により、幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）を用いた有効性のサロゲートマーカーが確立された。抗体価 1:8 以上は発症予防の予測マーカーであり、一方、抗体価 1:8 未満は発症リスクの予測マーカーであると考えられた(28)。

Menveo とメナクトラ筋注を比較した試験では、2～10 歳の小児において髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体防御を示すために、1:8 以上のヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）が使用された(29)。

2011 年 4 月、米国医薬食品局（FDA）のワクチン及び関連生物製剤諮問委員会（VRBPAC）の会議で、免疫学的なサロゲートの使用が議論された。委員会は、hSBA が、2 歳未満の小児における髄膜炎菌結合型ワクチンの有効性を推測するために使用できるということに同意した。MenHibrix の有効性

を証明するための基準として、抗体価 1:8 以上が閾値として使用された(30)。乳児及び 2～10 歳の小児を対象としたメナクトラ筋注の試験では、4 つの血清群全てに対する抗体反応を評価するために hSBA を用い、抗体反応を評価するための血清学的エンドポイントを抗体価 1:8 以上とした(31)。メナクトラ筋注は、Menomune – A/C/Y/W-135 に対する免疫学的非劣性に基づいて 2005 年に米国で承認された。測定法には、ヒト補体（hSBA 抗体価が 1:8 以上になった被験者の割合、2～10 歳の年齢層）、又は hSBA と相関する場合は、幼若ウサギの補体（rSBA 抗体価が 4 倍上昇した被験者の割合、11～55 歳の年齢層）のいずれかを使用した(32)。hSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合を、あらかじめ規定した乳児における Menveo の有効性に関するエンドポイントとし、2～55 歳の被験者における抗体応答の定義を hSBA 抗体価 1:8 以上とした(33)。

1.2.6 ワクチンの組成

MenACYW結合型ワクチンは、破傷風トキソイドをキャリアタンパクとして用いて調製されている。多糖体抗原をキャリアタンパクに結合させることにより、T 細胞依存性の免疫応答が誘発され、これによってより高い抗体価、より長い免疫応答期間、及びブースター反応を可能にする強化された免疫記憶が得られると予想される。

MenACYW 結合型ワクチンの主要な構成成分は、全て国内外で承認済みのワクチンで広く使用されているもので、安全性に問題がないことが示されている。髄膜炎菌の多糖体は、[redacted]で使用されているものと同一であり、また、MenACYW 結合型ワクチンでキャリアタンパクとして使用される破傷風トキソイドタンパク質は、[redacted]などの[redacted]を含む Sanofi Pasteur の[redacted]小児用混合ワクチンの[redacted]部分のキャリア、及び[redacted]と同一である。

MenACYW 結合型ワクチンに含まれるこれらの成分の組合せの安全性は、開発プログラムの一環として実施された臨床試験において、米国申請における対象集団（2 歳以上の小児、思春期未成年、成人後期及び高齢者を含む成人）で評価されている。

1.3 海外の臨床開発プログラムの概略

米国における MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発プログラム（CDP）の主な目的は、全ての年齢層に有効な 4 価ワクチンを開発することであった。臨床開発の時点では、全ての年齢層に適応可能な承認された 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンは米国で存在しなかった。MenACYW 結合型ワクチンは、

Menomune – A/C/Y/W-135、及び 2 つの 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（MCV4）である Menveo 及びメナクトラ筋注でカバーされる年齢層よりも幅広い年齢層をカバーするようにデザインされている。メナクトラ筋注は、2005 年の承認以降、非常に広く使用されているが、9 か月齢未満又は 56 歳以上は適応とならない。また、Menveo は、56 歳以上は適応とならない。MenACYW 結合型ワクチンは、乳幼児、小児、思春期未成年、成人及び 56 歳以上の成人後期を適応とする MCV4 として、世界市場で最終的に Menomune – A/C/Y/W-135 及びメナクトラ筋注から置き換えるために Sanofi Pasteur によって開発されている。

髄膜炎菌多糖体ワクチンには、a）抗体反応は年齢に依存し、乳児は最も反応が悪い、b）免疫原が多糖体のみで T 細胞非依存性であるため、既往免疫反応がみられない、という 2 つの重要な制限がある(34)。乳児及び小児における多糖体ワクチンの免疫原性は、多糖体をキャリアタンパクに結合させることによって改善されることが示されている(35)。キャリアとして、ジフテリアトキソイドよりも破傷風トキソイドで期待される重要な利点としては、乳児及び高齢者の免疫原性の改善がある。マウスモデルを使用して様々なキャリアを検討した Sanofi Pasteur の非臨床試験では、破傷風トキソイドをキャリアとして使用した製剤に反応して、かなりのレベルの多糖体特異的な総免疫グロブリン G（IgG）と殺菌反応が示された。最終製剤を用いた試験（MET39 及び MET44 試験）を含む初期の第 I/II 相臨床試験では、このワクチン候補が幼児や高齢者を含む全ての年齢層で非常に優れた免疫原となる可能性が示された。米国で承認された MenACYW 結合型ワクチンの現在の年齢範囲は 2 歳以上に限定されているが、将来的には、乳幼児集団（生後 6 週間以上）への適応拡大を検討している。

米国の CDP は、MenACYW 結合型ワクチンが、2 歳以上の被験者において強力な免疫応答を安全に誘発できることを示すためにデザインされた。承認され広く使用されている髄膜炎菌ワクチンに対する非劣性を示すことにより MenACYW 結合型ワクチンの有効性を示すための試験が実施された。思春期未成年で使用される承認済みの定期接種ワクチンと MenACYW 結合型ワクチンの同時接種の潜在的な影響、及び追加免疫として接種された MenACYW 結合型ワクチンの適切性も評価した。CDP は、安全性を示すために適切なサイズのデータベースを提供している。

米国 CDP の一部として、同時接種のデータは、1 回の来院において MenACYW 結合型ワクチンとともに接種される可能性が高い予防接種ワクチンを用い、より関連性の高い年齢層である、乳児、幼児及び思春期未成年におけるデータが生成されている。現在、MCV4 の予防接種は、米国では思春期未成年のみで広く実施されていることから、ワクチンの同時接種に関する試験は、この年齢層に焦点を当てている(36)。乳幼児については、MenACYW 結合型ワクチンと標準治療ワクチンの同時接種のデータは、標準治療ワクチンと同じスケジュールを用いて生成されている。

他の髄膜炎菌ワクチンであるメナクトラ筋注、Menveo 及び Nimenrix では、承認を裏付けるために、同様の年齢層における上記の抗原との同時接種データが生成されている(31) (33) (37)。乳児、幼児及び思春期未成年における MCV4 と破傷風・ジフテリア・無細胞性百日咳（Tdap 又は DTaP）ワクチンを同時接種したとき、髄膜炎菌の免疫干渉はみられなかった。MET50 試験の結果は他の髄膜炎菌ワクチンの結果と一致していた。Tdap 及びヒトパピローマウイルス（HPV）ワクチンと MenACYW 結合型

ワクチンを同時接種したとき、MenACYW 結合型ワクチンを同時接種しなかった場合と同程度の強い免疫反応が得られたが、一部の百日咳抗原については MenACYW 結合型ワクチンを同時接種したとき幾何平均抗体濃度（GMC）の低下がみられた（Module 2.7.3 [2.2.4.2 項]）。

1.3.1 海外の臨床開発プログラムの Pivotal 試験及び Supportive 試験

Supportive 試験及び Pivotal 試験の試験デザイン及び目的を、開発相及び試験番号順に表 2 に要約する。

MenACYW 結合型ワクチンの製剤は、2 つの Supportive 試験（MET28 及び MET32 試験）で得られたデータに基づいて選択した（1.3.1.1 項を参照）。

2012 年から 2018 年の間に実施された最終製剤を用いた初期の第 II 相試験（MET44 試験［Supportive 試験］及び MET50 試験［Pivotal 試験］）並びに最終製剤を用いた 4 つの Pivotal 第 III 相試験（MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験）は、全てこの候補ワクチンが小児、思春期未成年、成人及び 56 歳以上の成人後期において優れた免疫原となる可能性を示した。これら 6 試験は、米国 CTD の臨床データベースを構成し、MenACYW 結合型ワクチンによる 2 歳以上における血清群 A、C、W 及び Y による IMD の予防という、米国での申請を裏付けている（1.3.1.2 項を参照）。

表 2 - 米国申請に含まれる試験

試験識別コード／CSR の添付場所	治験の標題、試験デザイン及び対照	目的	計画被験者数／対象集団／組入れ時の年齢
最終製剤の選択			
MET28/ 5.3.4.1 **Supportive**	**成人、幼児及び乳児における 4 価髄膜炎菌多糖体（A、C、Y 及び W-135）破傷風タンパク質結合型ワクチンの安全性と免疫原性を評価する第 I 相試験** 第 I 相、ランダム化、モディファイド単盲検、実薬対照（乳児のみ）、4 ステージ、ステップダウン、多施設共同、比較試験 対照：Menjugate（単価 C ワクチン）	主要目的： 1) 乳児に TetraMen-T[a] の低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし）、アジュバントあり低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントあり）、又は高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg、アジュバントなし）を 3 回接種したとき、若しくは定期接種ワクチン（Pentacel、プレベナー一及び Engerix-B）と同時接種したときの安全性プロファイルを評価する。 2) 乳児に TetraMen-T[a] の低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし）、アジュバントあり低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントあり）、又は高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg、アジュバントなし）を 3 回接種したとき、若しくは定期接種ワクチン（Pentacel、プレベナー一及び Engerix-B）と同時接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。 副次目的： 1) TetraMen-T[a] の低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし）、アジュバントあり低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントあり）、又は高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg、アジュバントなし）を乳児のサブセットに 13 か月齢の時点で追加接種したときの安全性プロファイルを評価する。 2) TetraMen-T[a] の低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし）、アジュバントあり低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントあり）、又は高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg、アジュバントなし）を乳児のサブセットに 13 か月齢の時点で追加接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。	カナダ在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の健康被験者 270 名 18 歳以上 40 歳未満の成人 30 名 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児 40 名 2 か月齢（+28 日）の乳児 200 名

試験識別コード／CSR の添付場所	治験の標題、試験デザイン及び対照	目的	計画被験者数／対象集団／組入れ時の年齢
MET32/ 5.3.4.1 **Supportive**	**幼児における 4 価髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135）破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T[a]）の安全性と免疫原性** 第 I/II 相、探索的、ランダム化、観察者盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：NeisVac-C（単価 C ワクチン）	安全性： 以下の安全性プロファイルを評価する。 • 12 か月齢で接種した 5 つの異なる製剤の TetraMen-T[a] ワクチンの単回接種 • 12 か月齢で接種した NeisVac-C ワクチンの単回接種 免疫原性： 以下の免疫原性プロファイルを評価する。 • 12 か月齢で接種した 5 つの異なる製剤の TetraMen-T[a] ワクチンの単回接種 • 12 か月齢で接種した NeisVac-C ワクチンの単回接種	オーストラリア在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の 12 か月齢 ±21 日の健康幼児 360 名
最終製剤を用いて免疫原性及び安全性を評価した試験－米国 CTD で提示された臨床データベースを構成する試験			
MET44/ 5.3.5.1 **Supportive**	**56 歳以上の被験者に接種したときの 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性** 第 II 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験 対照：Menomune – A/C/Y/W-135	免疫原性： 56 歳以上の被験者に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を単回接種したときに誘発される、ヒト補体（hSBA）及び幼若ウサギ補体（SBA-BR）を用いた血清殺菌活性測定法により測定した、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応を評価する。 安全性： 56 歳以上の被験者に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。	米国在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の組入れ時 56～64 歳及び 65 歳以上の健康成人 300 名
MET50/ 5.3.5.1 **Pivotal**	**健康思春期未成年における開発中の 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を検討する第 II 相試験** 第 II 相、非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：Menveo 併用：Tdap 及び HPV ワクチン	主要目的： MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときの MenACYW 結合型ワクチン中に存在する各抗原に対する抗体反応を、Menveo を単独で接種した場合と比較して評価する。 副次目的： 1) MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンを同時接種したときの MenACYW 結合型ワクチン中に存在する各抗原に対する抗体反応を、MenACYW 結合型ワクチン単独で接種した場合と比較して評価する。 2) Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したときの Tdap ワクチン中に存在する抗原に対する抗体反応を、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときと比較して評価する。 3) HPV ワクチンの 3 回接種において、HPV ワクチンの初回接種を MenACYW 結合	米国在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～17 歳の健康思春期未成年 1,700 名

試験識別コード／CSRの添付場所	治験の標題、試験デザイン及び対照	目的	計画被験者数／対象集団／組入れ時の年齢
		型ワクチン及びTdapワクチンと同時に接種したときのHPVワクチン中に存在する抗原に対する抗体反応を、HPVワクチンの初回接種をTdapワクチンのみと同時に接種したときと比較して評価する。	
MET35/ 5.3.5.1 **Pivotal**	**開発中の4価髄膜炎菌結合型ワクチンを2～9歳の健康小児に接種したときの免疫原性及び安全性** 第III相、モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：Menveo	主要目的： 2～9歳の小児にMenACYW結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するワクチン抗体応答について、Menveoを単回接種したときに観察されたワクチン抗体応答に対する非劣性を示す。 副次目的： 1) 2～9歳の小児にMenACYW結合型ワクチンを接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA幾何平均抗体価（GMT）を、Menveoを接種したときに観察されたGMTと比較する。 2) 2～5歳及び6～9歳の小児のそれぞれで、MenACYW結合型ワクチンを接種したとき、及びMenveoを接種したときに観察された髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA GMTを評価する。 3) 2～5歳及び6～9歳の小児のそれぞれで、接種前及び接種後30日（+14日）の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBAワクチン抗体応答を評価する。	米国及びプエルトリコ在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の2～9歳の健康小児1,000名

試験識別コード／CSRの添付場所	治験の標題、試験デザイン及び対照	目的	計画被験者数／対象集団／組入れ時の年齢
MET43/ 5.3.5.1 **Pivotal**	**10～55 歳の思春期未成年及び成人における開発中の 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンのロット間の一貫性、免疫原性、及び安全性** 第 III 相、モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：メナクトラ筋注	主要目的： 1) ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）による幾何平均抗体価（GMT）に関して、MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応のロット間の一貫性を示す。 2) MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応（ロット 1～3 を併合）について、メナクトラ筋注を単回接種したときに観察された抗体反応に対する非劣性を証明する。 副次目的： 1) 成人集団（18～55 歳）に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応（ロット 1～3 を併合）について、メナクトラ筋注を単回接種したときに観察された抗体反応に対する非劣性を証明する。 2) 思春期未成年集団（10～17 歳）に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応（ロット 1～3 を併合）について、メナクトラ筋注を単回接種したときに観察された抗体反応に対する非劣性を証明する。 3) 3 ロットの MenACYW 結合型ワクチンについて、ワクチン接種後 30 日（+14 日）の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を比較する。 4) MenACYW 結合型ワクチンを接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT を、メナクトラ筋注を接種したときに観察された hSBA GMT と比較する。	米国在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～55 歳の健康な思春期未成年及び成人 3,300 名

試験識別コード／CSRの添付場所	治験の標題、試験デザイン及び対照	目的	計画被験者数／対象集団／組入れ時の年齢
MET49/ 5.3.5.1 **Pivotal**	**56歳以上の成人における開発中の4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性** 第III相、モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：Menomune – A/C/Y/W-135	主要目的： MenACYW結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するワクチン抗体応答について、Menomune – A/C/Y/W-135を単回接種したときに観察されたワクチン抗体応答に対する非劣性を証明する。 副次目的： MenACYW結合型ワクチンを接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA幾何平均力価（GMT）を、Menomune – A/C/Y/W-135を接種したときに観察されたhSBA GMTと比較する。	米国及びプエルトリコ在住の髄膜炎菌ワクチン未接種の56歳以上の健康成人900名
MET56/ 5.3.5.1 **Pivotal**	**思春期未成年及び成人における開発中の4価髄膜炎菌結合型ワクチンを追加接種したときの免疫原性及び安全性** 第III相、モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験 対照：メナクトラ筋注	主要目的： 追加免疫の4～10年前に4価髄膜炎菌結合型ワクチンの単回接種を受けた被験者に、MenACYW結合型ワクチンを追加接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するワクチン抗体応答について、メナクトラ筋注を追加接種したときに観察されたワクチン抗体応答に対する非劣性を証明する。 副次目的： 1) 120名の被験者のサブセットにおいて、ワクチン接種後6日（±1日）に採取した血清検体の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBAワクチン抗体応答を評価する。 2) D0（ワクチン接種前）及びワクチン接種後D30（+14日）に測定した血清群A、C、W及びYに対する抗体反応（hSBA GMT）を評価する。	4～10年前に4価髄膜炎菌結合型ワクチンの単回接種を受けた米国及びプエルトリコ在住の健康な思春期未成年（15～17歳）及び成人（18歳以上）800名

CSR：治験総括報告書、D0/D30：Day 0/Day 30、GMTs：幾何平均抗体価、hSBA：ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法、SBA-BR：幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法

a 開発初期のMET28及びMET32試験では、MenACYW結合型ワクチンをTetraMen-Tと称していた。

注：MET50、MET35、MET43、MET49及びMET56試験では、安全性の評価は観察的目的とした。

1.3.1.1 第 I 相及び初期第 II 相試験 - 最終製剤の選択

MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発計画は、カナダでの第 I 相試験 MET28 試験を始めに、2006 年に開始された。この年齢ごとのステップダウン試験では、3 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤の免疫原性及び安全性を評価した。

MET28 試験から得られた情報に基づき、Sanofi Pasteur は 2008 年に第 I/II 相試験（MET32 試験）を実施し、抗体反応を改善することを目的とした製造変更により製造した 2 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤を評価した。オーストラリアの 12 か月齢の幼児を対象に、2 種類の製剤のうちいずれかの製剤を 3 接種用量（低用量［多糖体各 4 µg］、中用量［血清群 C 及び Y の多糖体は 4 µg、血清群 A 及び W の多糖体は 10 µg、製剤 1 のみ］、及び高用量［多糖体各 10 µg］）で単回接種した。

MET32 試験（製剤 1 及び製剤 2）のデータに基づき、血清群 A、C、W 及び Y に起因する IMD に対する能動免疫のために、乳児、小児、思春期未成年及び成人（成人後期及び高齢者を含む）を対象とした第 II 相及び第 III 相試験で開発する製剤として、製剤 1 の血清群 A 及び C と、製剤 2 の血清群 W 及び Y の組合せを選択した。この最終製剤を[redacted]試験で使用した。

これら試験の内容を表 2 に、また、結果の概要を 3 項に示す。MET28 及び MET32 試験のデザイン及び結果については、Module 2.7.2 で要約されている。個々の治験総括報告書（CSR）は、Module 5.3.4.1 に添付されている。

これら 2 試験のデータは、被験者が開発用に選択された最終製剤を接種されていないこと、また、乳幼児の年齢層（及びそれぞれの MenACYW 結合型ワクチン接種後のデータ）が米国 CTD の申請範囲外であるため、併合／統合解析には含まれていない。

1.3.1.2 米国申請のための臨床データベースを構成する第 II 相及び第 III 相試験

2 歳以上を対象として、血清群 A、C、W 及び Y による IMD の予防における能動免疫のために単回接種する MenACYW 結合型ワクチンの申請のための臨床データベースを構成する 6 試験のデータは、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 に要約されている。また、個々の CSR は、Module 5.3.5.1 に添付されている。これら試験の内容を表 2 に示す。免疫原性及び安全性に関する併合／統合データの概要は、本 Module の 4.3 項及び 5.2 項にそれぞれ記載されている。

米国 CTD の臨床データベースの Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）及び安全性解析対象集団（SafAS）に含まれる試験別の被験者数を表 3 に示す。PPAS は、全ての免疫原性解析の主要な解析対象集団であり、免疫原性の結果の提示に用いた。PPAS は、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果があり、また、Module 2.7.3 の[1.3.1.1.2 項]に挙げた重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者と定義した。安全性の解析は、SafAS を対象に実施し、SafAS は、被験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者と定義した。

PPAS に含まれるベースラインの髄膜炎菌ワクチンに関する背景（未接種又は初回免疫済み）別、また、年齢層別の被験者数を表 4 に示す。MET56 試験の被験者を除き、米国申請の臨床データベースに含まれる集団の大部分は、ワクチン未接種の被験者（すなわち、試験に組み入れられる前に髄膜炎

菌性疾患に対するワクチン接種歴のない健康な被験者）で構成されている。MET56 試験の集団は、治験ワクチン接種の 4～10 年前に MCV4 の初回免疫を受けた 15 歳以上の健康な被験者で構成されている。これらの被験者が MET56 試験中に接種されたワクチン（すなわち、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注のいずれかの単回接種）は、追加免疫として適格なものであった。

したがって、米国申請の臨床データベースの PPAS に含まれる被験者のベースラインのワクチンに関する背景は、「未接種」又は「初回免疫済み」のいずれかとして記載されている。

SafAS の年齢層別の被験者数を表 5 に示す。SafAS の MenACYW 結合型ワクチン接種群には、髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者と MCV4 の初回免疫を受けた被験者の両方が含まれている。

表 3 - Number of subjects in the SafAS and in the PPAS who received MenACYW conjugate vaccine, comparator vaccines, or concomitant vaccines in clinical trials conducted with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in US BLA - by study

Study Identifier/ Phase	Age of Study Population	Population Analyzed	Number of Subjects[a]					
			MenACYW Conjugate Vaccine	MenACYW Conjugate + Concomitant Vaccines	Controls			Concomitant Vaccines
					Menactra (MCV4-DT)	Menveo (MCV4-CRM)	Menomune (MPSV-4)	
MET44/Phase II **Supportive**	Adults ≥ 56 years old	PPAS	195	-	-	-	94	-
		SafAS	199	-	-	-	100	-
MET50/Phase II **Pivotal**	Adolescents 10 through 17 years old	PPAS	823[b]	-[b]	-	464	-	-[b]
		SafAS	503	392	-	501	-	296
MET35/Phase III **Pivotal**	Children 2 through 9 years old	PPAS	458	-	-	460	-	-
		SafAS	498	-	-	494	-	-
MET43/Phase III **Pivotal**	Adolescents 10 through 17 years old; Adults 18 through 55 years old	PPAS	2508	-	593	-	-	-
		SafAS	2676	-	635	-	-	-
MET49/Phase III **Pivotal**	Adults ≥ 56 years old	PPAS	433	-	-	-	431	-
		SafAS	448	-	-	-	453	-
MET56/Phase III **Pivotal**	Adolescents 15 through 17 years old; Adults ≥ 18 years old	PPAS	384	-	389	-	-	-
		SafAS	402	-	407	-	-	-
	TOTAL:	PPAS	4801	-	982	924	525	-
		SafAS	4726	392	1042	995	553	296

Studies are presented in numerical order by Phase.

MCV4-CRM: quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine, MCV4-DT: quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine, MPSV-4: quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine, PPAS: per-protocol analysis set, SafAS: safety analysis set

a Number of subjects in the pooled / integrated analysis performed for the US BLA

b For immunogenicity analyses, subjects who received MenACYW conjugate vaccine with concomitant vaccines (Tdap and HPV) were pooled with the subjects who received MenACYW conjugate vaccine alone in study MET50. Subjects who received only the concomitant vaccines were not included in the pooled / integrated immunogenicity analyses.

Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 1.1.1 and 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Table 2.1.1.

表 4 - Number of subjects in the PPAS who received MenACYW conjugate vaccine or comparator vaccine in clinical trials conducted with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in the US BLA - by baseline meningococcal vaccine background and age group

Age Group	Studies	Number of Subjects in the PPAS[a]			
		MenACYW Conjugate Vaccine	Controls		
			Menactra (MCV4-DT)	Menveo (MCV4-CRM)	Menomune (MPSV-4)
Subjects with a Meningococcal Vaccine-Naïve Background					
All	All	4417	593	924	525
Children 2 through 9 years old	MET35	458	-	460	-
Adolescents 10 through 17 years old	MET43, MET50	1921[b]	300	464	-
Adults ≥ 18 years old	MET43, MET44, MET49	2038	293	-	525
Adults 18 through 55 years old	MET43	1410	293	-	-
Older Adults and Elderly ≥ 56 years old	MET44 and MET49	628	-	-	525
Older Adults 56 through 64 years old	MET44 and MET49	290	-	-	235
Elderly Adults ≥ 65 years old	MET44 and MET49	338	-	-	290
Elderly Adults 65 through 74 years old	MET44 and MET49	252	-	-	215
Elderly Adults ≥ 75 years old	MET44 and MET49	86	-	-	75
Subjects with a Meningococcal Vaccine-Primed Background					
All	MET56	384	389	-	-
Adolescents 15 through 17 years old	MET56	201	201	-	-
Adults ≥ 18 years old	MET56	183	188	-	-

MCV4-CRM: quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine, MCV4-DT: quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine, MPSV-4: quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine, PPAS: per-protocol analysis set

a Number of subjects in the pooled / integrated analysis performed for the US BLA

b Subjects who received MenACYW conjugate vaccine with concomitant vaccines (Tdap and HPV) were pooled with the subjects who received MenACYW conjugate vaccine alone in study MET50. Subjects who received only the concomitant vaccines were not included in the pooled / integrated immunogenicity analyses.

Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 1.1.1.

表 5 - Number of subjects in the SafAS who received study vaccine, comparator vaccines, or concomitant vaccines in clinical trials with MenACYW conjugate vaccine as part of the clinical database included in US BLA - by age group

Age Group	Studies	Number of Subjects in the SafAS[a]					
		MenACYW Conjugate Vaccine	MenACYW Conjugate + Concomitant Vaccines	Controls			Concomitant Vaccines
				Menactra (MCV4-DT)	Menveo (MCV4-CRM)	Menomune (MPSV-4)	
All	All	4726	392	1042	995	553	296
Children 2 through 9 years old	MET35	498	-	-	494	-	-
Adolescents 10 through 17 years old	MET43, MET50, MET56	1897	392	536	501		296
Adults ≥ 18 years old	MET43, MET44, MET49, MET56	2331	-	506	-	553	-
Adults 18 through 55 years old	MET43, MET56	1684	-	505	-	-	-
Older Adults and Elderly ≥ 56 years old	MET44, MET49, MET56	647	-	1	-	553	-
Older Adults 56 through 64 years old	MET44, MET49, MET56	298	-	1	-	249	-
Elderly Adults ≥ 65 years old	MET44, MET49	349	-	-	-	304	-
Elderly Adults 65 through 74 years old	MET44, MET49	258	-	-	-	224	-
Elderly Adults ≥ 75 years old	MET44, MET49	91	-	-	-	80	-

MCV4-CRM: quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine, MCV4-DT: quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine, MPSV-4: quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine, SafAS: safety analysis set

a Number of subjects in the pooled / integrated analysis performed for the US BLA

Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Table 2.1.1.

1.3.1.3 評価項目

1.3.1.3.1 有効性の評価

米国申請のために、6 試験で MenACYW 結合型ワクチンに対する抗体反応を評価した。MenACYW 結合型ワクチンにより誘導される免疫応答の測定には hSBA を用いた。免疫応答は、ベースライン及び MenACYW 結合型ワクチンの接種後約 30 日に評価した。MCV4 の初回免疫を受けた被験者のサブセットでは、ワクチン接種後約 6 日に追加の血液検体を採取し、MenACYW 結合型ワクチンが追加接種された後の初期の免疫応答の指標として、この時点の免疫応答を評価した。

1.3.1.3.1.1 ワクチン抗体応答の定義

全ての試験において、血清群特異的な有効性は、免疫原性のサロゲート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。

米国申請に含まれる 6 試験の個々の CSR では、2 つの異なる hSBA ワクチン抗体応答の定義が使用されている。

最初の定義：

初期の 2 試験（MET44 及び MET50 試験）では、血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を以下のように定義した。

- ベースラインの hSBA 抗体価が 1:8 未満で、接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上に達した被験者の反応
- ベースラインの hSBA 抗体価が 1:8 以上で、接種後に 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇を達成した被験者の反応

以降の定義：

それ以降の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答の定義は、[redacted]最新の定義である（[redacted]に関する[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けの[redacted]）。本定義は、MET35、MET43、MET49、及び MET56 試験で用いられ、Module 2.7.3 の統合／併合解析で使用された定義である。

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者については、ワクチン接種後の抗体価が 1:16 以上であること
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者については、ワクチン接種後の抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上であること

1.3.1.3.1.2 個々の試験で検定した仮説

非劣性

Module 2.7.3 [1.3.3.1 項]及び本 Module の 4.2.1.1 項に要約されているように、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応ついて、MenACYW 結合型ワクチンを接種したときの対照ワクチンに対する非劣性を、hSBA ワクチン抗体応答に基づいて 5 つの Pivotal 試験（MET35、MET43、MET50、MET49 及び MET56 試験）で同様に評価した。仮説と統計的手法は、Module 5.3.5.1 の個々の CSR に詳細に記載されている。記述統計のみの MET44 試験（Supportive 試験）では、仮説検定は行わなかった。

さらに、MET50 試験では、以下について非劣性仮説を検定した。

- MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンを同時接種したとき、並びに MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応：hSBA ワクチン抗体応答
- MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンを同時接種したとき、並びに Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときの百日咳抗原に対する抗体反応：GMC
- MenACYW 結合型ワクチンを Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき、並びに Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときの破傷風及びジフテリア抗原に対する抗体反応：抗破傷風（又は抗ジフテリア）抗体濃度 1.0 IU/mL 以上を達成した被験者の割合
- MenACYW 結合型ワクチンを Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき、並びに Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときの HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対する抗体反応（幾何平均抗体価［GMT］）は、Module 2.7.3 [1.3.3.5 項]に要約したように評価した。仮説と統計手法は、Module 5.3.5.1 の個々の CSR に詳細に記載されている。

同等性

Module 2.7.3 [1.3.2 項]及び本 Module の 4.2.1.2 項で要約したように、hSBA GMT に関する MenACYW 結合型ワクチン 3 ロットの同等性は、MET43 試験で評価した。仮説と統計手法は、Module 5.3.5.1 の個々の CSR に詳細に記載されている。

1.3.1.3.1.3 観察的評価項目

ベースライン及び MenACYW 結合型ワクチン接種後約 30 日の hSBA の結果を用い、個々の試験及び併合／統合解析で以下の評価項目を記述的に提示した。

- 各血清群に対する hSBA ワクチン抗体応答及びフォレストプロット
- D0 及び D30 における各血清群に対する hSBA GMT

- D0 及び D30 における各血清群に対する hSBA 抗体価の分布及び逆累積分布曲線（RCDC）
- D0 及び D30 における各血清群に対する hSBA 抗体価 1:4 以上及び 1:8 以上を達成した被験者の割合
- ワクチン接種後の各血清群に対する hSBA 抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上上昇した被験者の割合

1.3.1.3.2 安全性の評価

米国 CTD に含まれる 6 試験の統合解析で収集及び解析された安全性評価項目を表 6 に示す。安全性を評価するための方法論及び安全性パラメータは、Module 2.7.4 [1.1.2 項]でより詳細に記載している。

小児、思春期未成年、成人並びに 56 歳以上の成人後期及び高齢者を対象としたそれぞれの臨床試験における MenACYW 結合型ワクチン、対照ワクチン及び併用ワクチンの安全性プロファイルは、Module 5.3.5.3 integrated Analysis Plan Safety（iSAP）に要約した有害事象（AE）のカテゴリーを用いて収集期間別に記載し、Module 2.7.4 [1.1.2 項]でより詳細に説明している。AE は、特定注射部位反応及び全身反応、非重篤な非特定 AE、重篤な有害事象（SAE）、及び医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）の点から評価した。安全性の併合解析では、Module 5.3.5.3 iSAP [Section 1.2.1.2]に記載した評価項目に従った期間のみを考慮し、ワクチン接種の来院（V01）後の AE について、器官別大分類（SOC）、基本語（PT）及び転帰を解析した。

[redacted]相談での CBER 勧告に従い、米国で 2013 年以降に実施した全ての試験で MAAE を収集した。したがって、MET50 試験が MAAE を収集した最初の試験となった。D0（V01）から D30 の来院までに発現した MAAE は、このワクチン接種後の期間に収集した全ての非特定 AE の一部として、被験者日誌に記録した。カテゴリー2 又は 3 の処置[1]が取られた非特定 AE を要約し、D0 から D30 の来院までの MAAE として表示した。MAAE は、必要に応じて、D30 の来院から試験終了まで収集した。MAAE は MET44 試験の安全性の目的／評価項目には含めなかったが、非特定 AE のデータはワクチン接種後 D30 まで記録していたため、本試験の MAAE の事後分析を個別の試験及び併合データとして臨床的安全性の概要に含めることができた。ただし、MET44 試験ではワクチン接種後 6 か月の安全性追跡調査がなかったため、MET44 試験の CSR では D30 来院後の MAAE は報告されなかった。

重要な注意点として、MenACYW 結合型ワクチン臨床開発計画の過程で、ICH 国際医薬用語集（MedDRA）コーディングのバージョンが更新されている。したがって、全ての試験で AE のコーディングに同じバージョンの MedDRA が使用されたわけではない。統合／併合解析では、AE コーディ

[1] 非特定 AE に対して取られた処置は、以下のカテゴリーで分類した。
0: なし
1: 投薬（被験者自身による既存の処方薬や市販薬の使用）
2: 医療機関への連絡（新たな薬剤の処方なし）
3: 医療機関への連絡と新たな薬剤の処方（医療従事者が市販薬や処方箋が必要な薬剤を新たに服用するよう、被験者に指示）

ングシステムの標準化のため、特定 AE 並びに非重篤及び重篤な非特定 AE を MedDRA Version 21.0 に従って再コーディングした。

表 6 - 安全性の評価項目及び収集期間

安全性パラメータ	収集期間及び収集したデータ
即時性非特定有害事象（AEs）／副反応[a]（ARs）	ワクチン接種後 0～30 分、SOC 及び PT
（あらかじめ規定した）特定注射部位反応	ワクチン接種後 7 日間、発現日時、発現日数及び最大の重症度
（あらかじめ規定した）特定全身反応	ワクチン接種後 7 日間、発現日時、発現日数及び最大の重症度
非重篤な非特定 AEs／ARs	ワクチン接種後 30 日間、SOC 及び PT、発現日時、発現期間及び最大の重症度
MAAEs	D0 から D30 の来院[b]まで、及びワクチン接種後 D30 の来院から試験終了まで、SOC 及び PT（MET44 試験の MAAE は、安全性のデータ収集期間、すなわちワクチン接種後 30 日［+14 日］まで収集）
SAEs：全て及び関連あり	全て及び関連あり。D0 のワクチン接種後から D07、D08 から D30、D0 から D30、ワクチン接種後 D31 から最後の来院／6 か月後の追跡調査連絡まで、SOC 及び PT 別、試験期間を通して（MET44 試験の SAE は、安全性のデータ収集期間、すなわちワクチン接種後 30 日［+14 日］まで収集）、重篤度基準及び転帰別
死亡	追跡調査を含め、試験期間を通して収集
試験中止に至った AEs（重篤及び非重篤）	試験期間を通して、SOC 及び PT

a ワクチンと AE の因果関係に少なくとも合理的な可能性がある場合、AE は副反応（AR）とみなした。
b D30 の来院は、MET56 試験で D06 での採血があった被験者のサブセットでは 3 回目の来院であり、米国 CTD の他の全ての被験者では 2 回目の来院である。

1.4 米国における開発計画に関する規制当局との協議の要約

米国申請の臨床データベースの元になる全ての試験（Supportive 試験である MET44 試験及び Pivotal 試験である MET35、MET50、MET43、MET49 及び MET56 試験）は、米国及びプエルトリコで実施され、Sanofi Pasteur が米国 FDA の CBER に提出した Investigational New Drug（IND）の下で実施された（BB IND 14171）。CBER と Sanofi Pasteur 間の連絡は、メール及び電話会議を通じて行った。その主な結果として、[redacted]が変更された。[redacted]については、追加で協議した。各臨床試験について、試験計画の修正につながったこれら変更の要約は、各 CSR の 3.7 項に記載されている。

[redacted] meeting（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）：[redacted]

[redacted]

[redacted] **meeting（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）：**[redacted]の結果が示され、[redacted]。[redacted]により、MAAE は各試験のワクチン接種後 30 日間、また、特に注目すべき MAAE は試験期間全体を通して収集することとし、[redacted]。

[redacted] **meeting（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）：**このミーティングは、米国での申請のために[redacted]

このミーティングに続き、IND の変更届（[redacted]年[redacted]月[redacted]日に提出した[redacted]）を通して、[redacted]により、米国の申請が[redacted]年[redacted]月から[redacted]年[redacted]月に変更になることを CBER に連絡した。この申請時期の変更により、[redacted]を初回申請データに含めることができるようになり、初回申請の[redacted]された。

[redacted] **meeting（[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）：**このミーティングでは、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に受領した、以下 3 点の最初のフィードバックに焦点が当てられた。

1. [redacted]。製品固有のものではなく、併用ワクチンに関する一般的な CBER からのコメントとして、添付文書は通常、臨床試験で評価された製品の特徴を示すものであるため、申請資料審査中の添付文書に関する議論まで結論は持ち越されるとした。

2. [redacted]。

3. [redacted]

1.5　海外における承認状況

MenACYW 結合型ワクチンは、2 歳以上での使用が 2020 年 4 月に米国 FDA により承認され、12 か月齢以上での使用が 2020 年 11 月に欧州委員会により承認された。また、MenACYW 結合型ワクチンは、オーストラリア、カナダ、ブラジル及びアルゼンチンで 12 か月齢以上での使用が承認されており、さらに複数の国で承認審査中である。

1.6　日本の臨床開発プログラム

MenACYW 結合型ワクチンは、最終的に Menomune – A/C/Y/W-135 とメナクトラ筋注に代わるワクチンとして開発されている。日本では、厚生労働省からの開発要請によりメナクトラ筋注が開発され、メナクトラ筋注は現在承認されている唯一の髄膜炎菌ワクチンである。そのため、世界市場でメナクトラ筋注が MenACYW 結合型ワクチンに切り替わるまでに、日本で MenACYW 結合型ワクチンを開発する必要があった。メナクトラ筋注は欧州連合（EU）では承認されていないため、MenACYW 結合型ワクチンの日本での臨床開発計画は、米国の臨床開発計画に基づいて立案された。日本での臨床開発計画の目標は、メナクトラ筋注と同様の内容（効能又は効果、用法及び用量、重要な接種上の注意など）で MenACYW 結合型ワクチンを上市することである。

現在、日本で承認されているメナクトラ筋注の添付文書の効能又は効果等は以下のとおりである。日本での臨床試験における使用経験に基づき、年齢に関する接種上の注意が記載されている。

効能又は効果： 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 用法及び用量： 1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。
日本の臨床試験データに基づき、年齢に関する接種上の注意が記載されている。 • 用法及び用量に関する接種上の注意：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（「6. 小児等への接種」の項参照）。 • 小児等への接種：小児等に対する有効性及び安全性は確立していない（国内において低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児に対する使用経験はなく、2 歳以上の幼児、小児への使用経験は少ない）。 • 高齢者への接種：高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない（56 歳以上の者への使用経験が少ない）。

1.6.1　国内承認申請のための臨床データパッケージ

1.6.1.1　国内第 III 相試験

EFC16335_MEQ00068 試験（以降 MEQ00068 試験という）は、2～55 歳の日本人小児、思春期未青年及び成人を対象とし、MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラ筋注に対する免疫学的非劣性、安全

性及び免疫原性を評価するモディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、多施設共同試験である。全ての被験者は、D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注の単回筋肉内接種を受けることとした。本試験の概要を表 7 に示す。

表 7 - EFC16335_MEQ00068：非劣性第 III 相試験の概略

治験の標題	2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人を対象として被験ワクチンである 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを 1 回接種したときの免疫原性及び安全性の評価
治験デザイン	日本人小児（2～9 歳）、思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）を対象として MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラ筋注に対する免疫学的非劣性、並びに治験ワクチンの安全性及びその他の免疫原性を評価する、モディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、多施設共同、第 III 相試験。被験者を 1:1 の比でランダム化し、年齢により層別化した（小児、思春期未成年及び成人）。全ての被験者が、D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注の単回接種を受けることとした。
主要目的	MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した被験者とメナクトラ筋注を 1 回接種後に観察を行った被験者を比較して、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応の非劣性を検証する。
主要評価項目	MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラ筋注に対する免疫学的非劣性を示すため、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後の D30（+14 日）にヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答 [a] を測定する。
被験者数	合計 360 名の被験者の組入れを計画した。 Group 1（被験ワクチン）：MenACYW 結合型ワクチン（180 名） Group 2（対照）：メナクトラ筋注（180 名） 被験者数は、脱落率を約 5%とし、各血清群間は独立と想定して帰無仮説を同時に棄却する検出力が 90%以上となるように設定した。

a **血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満での被験者では接種後の hSBA 抗体価が 1:16 以上、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の場合は、接種後の hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇した場合と定義した。**

1.6.1.2 国内臨床データパッケージに含まれる海外試験

メナクトラ筋注と MenACYW 結合型ワクチンの本質的な違いはキャリアタンパクであり、また、MenACYW 結合型ワクチンはこれまでの海外での開発において、安全性や免疫原性に関する豊富なデータが蓄積されている。これらを考慮して、MenACYW 結合型ワクチンの国内承認申請用の臨床データパッケージは、国内試験 1 試験（MEQ00068 試験）と海外試験 8 試験から構成されている。

表 2 に記載した完了した海外 8 試験のうち、以下の観点から 5 試験（MET28、MET32、MET35、MET43、MET49）を評価資料として選定した。

- 用量の妥当性を示す第 I 相及び第 I/II 相試験

- 対照とした承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチンに対する MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性の非劣性を示す第 III 相試験
- 日本で予定される MenACYW 結合型ワクチンの用法用量と同じ用法用量で実施された第 III 相試験

第 I 相 MET28 試験は、MenACYW 結合型ワクチンの提案する抗原及び接種量（各血清群 10 µg）の適格性確認に用いられた。第 I/II 相 MET32 試験は、製剤の選択に用いられた。海外第 III 相試験のうち、3 試験（MET35、MET43 及び MET49 試験）を選択した理由として、これらの試験は様々な年齢層（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 MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を評価しており、年齢層が国内試験で評価された年齢層（2～55 歳）に対応していることから、これら試験の結果はこの年齢層の日本人における免疫原性と安全性をサポートすると考えられるためである。

なお、その他の海外臨床試験（MET44、MET50 及び MET56 試験）については、参考資料として臨床データパッケージに含めた。

1.6.2 日本の開発計画に関する規制当局との対面助言などの経緯

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（医薬品[redacted]相談［オーファン以外］）と[redacted]年[redacted]月[redacted]日（医薬品[redacted]相談）に開催された医薬品医療機器総合機構（PMDA）との治験相談の結果を以下に要約する。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された医薬品[redacted]相談（オーファン以外）

[redacted]

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に開催された医薬品[redacted]相談の医薬品[redacted]相談

[redacted]

- [redacted]
- [redacted]

1.7　GCP ガイドラインの遵守

MenACYW 結合型ワクチンを評価した全ての臨床試験は、ヘルシンキ宣言並びに ICH ガイドライン(38)の品質基準に従って実施した。

2　生物薬剤学に関する概括評価

MenACYW 結合型ワクチンは、アジュバントを含まない筋肉内注射用の不活化ワクチンであり、少量の活性物質（多糖体各 10 µg）しか含まないため、接種後の各成分（抗原及びその他の成分）のバイオアベイラビリティに関する情報は、Module 2.7.1 に記載していない。

3　臨床薬理に関する概括評価

3.1　概略

製品の性質（多糖体の破傷風トキソイド結合型ワクチン）、組成（1 回接種量当たりの活性物質の量及びアジュバントを含まないこと）、及び接種経路（筋肉内注射）により、接種後の製品の成分の薬物動態プロファイルに関する情報は収集しておらず、Module 5.3.2 及び Module 5.3.3 に含まれる添付資料はない。

他のワクチンの場合と同様に、MenACYW 結合型ワクチンの薬力学的プロファイルは免疫原性プロファイルによって特徴づけられる。血清群特異的な有効性は、免疫原性のサロゲートエンドポイントである hSBA で測定したワクチン抗体応答を達成した被験者の割合から推測した。この測定法は、標的細菌である髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する補体介在性殺菌作用のレベルを決定する。MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫応答を測定するため、rSBA を用いた同様の測定法も使用した。これらのデータは、個々の CSR に記載されている。他のワクチン、すなわち Tdap 及び HPV の測定には、バリデートされた他の測定法を使用した。

臨床試験で検討した結果を生成するために用いた血清学的測定法の詳細は、Module 5.3.1.4 [Immunological Assay Methods]の以下の項に記載している。

- 髄膜炎菌抗体血清殺菌活性測定法
  - hSBA（Section 2.1）
  - rSBA（Section 3.1）
- ヒトパピローマウイルス（HPV）competitive Luminex immunoassay（cLIA）（Section 3.5）
- ジフテリア toxin neutralization assay（TNA）（Section 3.2）
- 破傷風免疫グロブリン G（IgG）enzyme-linked immunosorbent assay（ELISA）（Section 3.3）
- コンポーネント百日咳 IgG ELISA（Section 3.4）

3.1.1　最終製剤の選択

第 I 相試験（MET28 試験）及び第 I/II 相試験（MET32 試験）の結果に基づき、申請適応の集団（2 歳以上の小児、思春期未成年、及び高齢者を含む成人）を対象とする[redacted]試験で使用する最終製剤（抗原及びタンパク質結合体の含有量）並びに接種スケジュールを選択した。これら試験の結果の要約は Module 2.7.2 に記載し、個々の CSR は Module 5.3.4.1 に添付している。

MET28 試験の主要目的は、3 種類の異なる製剤の MenACYW 結合型ワクチンを乳児に接種したときの安全性及び免疫原性を評価することである。このワクチンの全ての成分は、以前より乳児に使用さ

れているものであったが、これらの特定の組合せは使用されていなかった。したがって、MenACYW結合型ワクチンの安全性は、最初に成人で、次に幼児で評価した。

2種類の製剤のうちの1つの単回接種（アジュバント［リン酸アルミニウム（$AlPO_4$）］あり低用量：1回接種量当たり各血清群2 μgの多糖体、アジュバントなし高用量：1回接種量当たり各血清群10 μgの多糖体）を最初に成人で、次に幼児で評価した。これらの製剤及び追加のアジュバントなし低用量製剤（各血清群2 μgの多糖体）を、健康な乳児に2か月間隔で2、4及び6か月齢時に計3回接種するスケジュールで評価した。乳児には、Pentacel、プレベナー及びEngerix-Bも同時接種した。乳児の対照群には、血清群Cのみ予防するMenjugateを接種した。乳児のサブセットでは、生後1年目に受けたものと同じ製剤のMenACYW結合型ワクチンの4回目の接種を行った。Menjugateが接種された被験者には、4回目の接種でアジュバントあり低用量の製剤を接種した。

2種類のMenACYW結合型ワクチン製剤を成人及び幼児に接種したときの忍容性は、いずれも良好であった。3種類のMenACYW結合型ワクチン製剤を乳児にまず3回接種し、13か月齢で4回目の追加免疫として接種したとき、いずれの製剤も良好な忍容性を示した。いずれの接種群でも、全体的な安全性プロファイルに意味のある違いはなかった。

成人ではrSBA、乳児及び幼児ではhSBAで測定したとき、全ての試験対象集団において、高用量の多糖体を含むMenACYW結合型ワクチンを接種された被験者は、低用量の多糖体を接種された被験者と比較してより高い免疫応答を示した（免疫原性及び有効性の結果は Module 5.3.4.1 MET28 CSR [Section 5]）。

MET28試験で観察された血清群Aに対する免疫応答の低さに対処するため、ワクチン製剤を最適化した。MenACYW結合型ワクチンの2つの新しい製剤を、幼児を対象としたMET32試験で評価し、異なる接種量で用量反応効果を検討した。接種量はMET28試験の結果に基づいて選択した。製剤1及び製剤2とも、血清群[redacted]の原薬は、アジピン酸ジヒドラジド（ADH）リンカーを使用し、2つの異なる結合方法を用いて多糖体を破傷風トキソイドタンパク質に共有結合させた。製剤1では、カルボニルジイミダゾールを使用してADHリンカーを結合させ、製剤2では、[redacted]多糖体にADHリンカーを直接結合させた。血清群[redacted]、[redacted]及び[redacted]については、製剤1と製剤2の両方で、結合方法には[redacted]を利用したが、製剤1では、[redacted]を[redacted]で実施し、製剤2では、血清群[redacted]及び[redacted]では[redacted]を[redacted]で実施し、血清群[redacted]では[redacted]で実施した。製剤1及び製剤2とも、1回接種量当たりの多糖体は、それぞれ4 μg及び各10 μgとした。ただし、製剤1では、血清群A及びWの多糖体各10 μg並びに血清群C及びYの多糖体各4 μgの混合製剤も使用した。いずれの製剤でもアジュバントは使用しなかった。

いずれか一方のMenACYW結合型ワクチン製剤を11～12か月齢の幼児に単回接種したときの忍容性は良好であった。いずれの接種群でも、全体的な安全性プロファイルに意味のある違いはなかった。

高用量の多糖体を含むMenACYW結合型ワクチンを接種された被験者は、低用量の多糖体を接種された被験者と比較して、僅かに高い免疫応答を示した。高用量群、特にrSBAで僅かに高いGMTがみ

られた。検討した 5 つの製剤／接種量の組合せの MenACYW 結合型ワクチンで、抗体分布に明確な傾向はみられなかった。

いずれの試験においても、高用量製剤（10 µg）を接種した群では、低用量製剤（2 µg 又は 4 µg）を接種した群と比較してより高い抗体反応がみられた。アジピン酸ジヒドラジド（ADH）リンカーの追加により、hSBA 及び rSBA で測定した幼児の血清群[redacted]に対する抗体反応が改善された。

MET32 試験（製剤 1 及び製剤 2）のデータは、血清群 A、C、W 及び Y に起因する IMD に対する能動免疫として、乳児、小児、思春期未成年並びに成人（成人後期及び高齢者を含む）を対象とした第 II 相及び第 III 相試験でさらに検討するために選択した製剤の最終化につながる決定を裏付けている。最終製剤は、製剤 1 の血清群 A 及び C と製剤 2 の血清群 W 及び Y の組合せとした。以降の開発計画の[redacted]試験でこの最終製剤を使用した。

4　有効性の概括評価

日本人被験者を対象とした MEQ00068 試験の免疫原性の結果は、4.5 項に別途記載している。

4.1　ワクチン接種

本 CTD に含まれる全ての臨床試験では、MenACYW 結合型ワクチンの最終製剤 0.5 mL を筋肉内に単回接種して実施した。MenACYW 結合型ワクチンを接種した集団の大多数は、背景として髄膜炎菌ワクチン未接種であった。一部の被験者（MET56 試験の被験者）は、背景として 4～10 年前に MCV4（メナクトラ筋注又は Menveo）の初回免疫を受けていた。

各試験の比較対照群の被験者に、承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチンが単回接種された。Menveo は、MET35 試験では小児に接種され、MET50 試験では思春期未成年に接種された。メナクトラ筋注は、髄膜炎菌ワクチン未接種（MET43 試験）及び MCV4 の初回免疫を受けた（MET56 試験）思春期未成年及び成人に接種された。Menomune – A/C/Y/W-135 は、MET44 試験及び MET49 試験で成人後期及び高齢者に接種された。

MET50 試験では、承認済みのワクチン（Adacel［Tdap ワクチン］及びガーダシル［HPV ワクチン］）も MenACYW 結合型ワクチンと同時に接種された。

4.2　個々の試験の結果

個々の試験の免疫原性の結果は、Module 2.7.3 で要約し（個々の試験結果の添付場所については表 8 を参照）、CSR は Module 5.3.5.1 に添付した。個々の試験の主要目的及び副次目的に関する結果の概要は、4.2.1 項及び 4.2.2 項にそれぞれ記載した。複数の Pivotal 試験（MET35、MET43、MET49、MET50 及び MET56 試験）のワクチン応答のデータ（抗体応答、抗体保有、GMT）を一貫した方法で提示するため、帳票を作成し、これらの帳票は米国の添付文書の一部のデータを裏付けている。

表 8 - 個々の試験の有効性結果

試験	有効性結果の Module 2.7.3 での記載個所
MET35	[2.1.4 項]
MET50	[2.2.4 項]
MET43	[2.3.4 項]
MET44	[2.4.4 項]
MET49	[2.5.4 項]
MET56	[2.6.4 項]

4.2.1 個々の Pivotal 試験の主要目的

4.2.1.1 MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

比較対照とした 4 価髄膜炎菌ワクチンに対する MenACYW 結合型ワクチンの非劣性を評価し、非劣性仮説を検証した 5 つの Pivotal 試験（MET35、MET43、MET49、MET50 及び MET56）で非劣性が示された。hSBA ワクチン抗体応答に基づき、MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答は、対照ワクチンである Menveo、メナクトラ筋注及び Menomune – A/C/Y/W-135 に対して非劣性であることが示された。

髄膜炎菌ワクチン未接種の背景を持つ被験者

髄膜炎菌ワクチン未接種の背景を持つ被験者では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づく免疫応答について、以下のワクチンに対する MenACYW 結合型ワクチンの非劣性が示された。

- 4 つの血清群全てについて、2～9 歳の小児及び 10～17 歳の思春期未成年における Menveo に対する非劣性（MET35 試験及び MET50 試験）
- 4 つの血清群全てについて、10～55 歳の思春期未成年及び成人におけるメナクトラ筋注に対する非劣性（MET43 試験）
- 4 つの血清群全てについて、56 歳以上の成人における Menomune – A/C/Y/W-135 に対する非劣性（MET49 試験）

MCV4 の初回免疫の背景を持つ被験者

MET56 試験において、MCV4 の初回免疫の背景を持つ（すなわち、メナクトラ筋注又は Menveo の初回免疫を受けた）15 歳以上の思春期未成年及び成人被験者では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づき、4 つの血清群全てに対する免疫応答について、MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラ筋注に対する非劣性が示された。

4.2.1.2 ロット間の一貫性

MET43 試験で、hSBA GMT に関する MenACYW 結合型ワクチンの 3 ロット間の一貫性を評価した。3 つのロット間で、免疫応答の同等性が示された。

表 9 に、個々の Pivotal 試験の主要目的及び結果を要約し、対応する Module 2.7.3 中の表の掲載箇所を示す。

表 9 - Pivotal 試験の主要目的

試験番号	仮説	結果	Module 2.7.3 での掲載箇所
髄膜炎菌ワクチン未接種の背景を持つ被験者			
MET35 試験 2～9 歳の小児	D30 における hSBA ワクチン抗体応答に関し、4 つの血清群全てで非劣性： MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較	非劣性：Yes[a]	[表 6]
MET50 試験 10～17 歳の思春期未成年	D30 における hSBA ワクチン抗体応答に関し、4 つの血清群全てで非劣性： MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較	非劣性：Yes[a]	[表 11]
MET43 試験 10～55 歳の思春期未成年及び成人	D30 における hSBA GMT に関し、MenACYW 結合型ワクチン 3 ロットの同等性	同等性：Yes[b]	[表 18]
	D30 における hSBA ワクチン抗体応答に関し、4 つの血清群全てで非劣性： MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット併合）とメナクトラ筋注の比較	非劣性：Yes[a]	[表 19]
MET49 試験 56 歳以上の成人	D30 における hSBA ワクチン抗体応答に関し、4 つの血清群全てで非劣性： MenACYW 結合型ワクチンと Menomune – A/C/Y/W-135 の比較	非劣性：Yes[a]	[表 27]
MCV4 の初回免疫の背景を持つ被験者			
MET56 試験 15 歳以上の思春期未成年及び成人	D30 における hSBA ワクチン抗体応答に関し、4 つの血清群全てで非劣性： MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラ筋注の比較	非劣性：Yes[a]	[表 30]

a 各血清群について、群間差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が、あらかじめ規定した非劣性マージンの−10%を上回った。

b 各 2 ロットの組合せ及び各血清群について、GMT の比の両側 95% CI は 1/2 から 2 の間であった。

4.2.2 個々の試験の副次目的

副次目的に関する重要な結果を以下に特記している。MET44 試験（Supportive 試験）の結果を含む、個々の試験の観察目的の結果は、Module 2.7.3 [2 項]に要約している。

4.2.2.1 MCV4 の初回免疫を受けた被験者への MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫

MET56 試験では、4～10 年前に MCV4 の初回免疫を受けた思春期未成年及び成人において、MCV4 を追加接種したときの初期の免疫応答の指標として、追加免疫後 D06 における hSBA ワクチン抗体応答を評価した。D06 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ筋注接種群との間で同程度であった。

MET56 試験では、MCV4 の初回免疫を受けた被験者に追加接種したときの D30 における髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者の方がメナクトラ筋注を追加接種した被験者よりも高かった。

4.2.2.2 MenACYW 結合型ワクチン、Tdap 及び HPV ワクチン同時接種時の非劣性

MET50 試験において、MenACYW 結合型ワクチンを Tdap（Adacel）及び HPV（ガーダシル）ワクチンと同時接種したとき、4 つの血清群全てについて、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときに対して非劣性であった。

Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したときの抗破傷風及び抗ジフテリア応答は、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときに対して非劣性であった。

百日咳トキソイド抗原については、Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したとき、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときに対する非劣性が示された。繊維状赤血球凝集素（FHA）、パータクチン（PRN）、及び II、III 型線毛（FIM）については、非劣性は示されなかった。百日咳に対する防御の血清学的な相関関係は確立されていないため、百日咳に対する抗原応答の低下の臨床的意義は不明である。しかし、抗百日咳トキソイド、抗 FHA、抗 PRN 及び抗 FIM 百日咳ワクチン応答[2]を示した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap + HPV ワクチンを接種した群と Tdap + HPV ワクチンのみを接種した群との間で同程度であった。全体として、MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap + HPV ワクチンを接種した被験者と Tdap + HPV ワクチンのみを接種した被験者で観察された抗百日咳応答は、無細胞性百日咳ワクチンを含む混合ワクチンを破傷風又はジフテリアのいずれかをキャリアとする他の承認済みの MCV4 と同時接種したときに観察された傾向と一致していた(31) (33)。

GMT[3] 並びに HPV 6、11、16 及び 18 型に対する抗体陽転を達成した被験者の割合に基づき、HPV ワクチンの 3 回の接種の初回に MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチンを同時接種したときの、初回に Tdap ワクチンのみと同時接種したときに対する非劣性が示された(39)。

個々の Pivotal 試験の副次目的及び結果を要約し、Module 2.7.3 での対応する表の掲載場所とともに表 10 に示す。

[2] 百日咳ワクチンに対する応答は、ベースライン（D0）の抗百日咳抗体濃度が定量下限（LLOQ）の 4 倍未満の場合はベースライン濃度の 4 倍以上、ベースライン（D0）の濃度が LLOQ の 4 倍以上の場合はベースライン濃度の 2 倍以上と定義した。

[3] ワクチン製造業者が使用する用語との整合性を保つため、抗体量は GMT として表記した。

表 10 - Pivotal 試験の副次目的

試験番号	副次目的	結果	Module 2.7.3 での掲載箇所
髄膜炎菌ワクチン未接種の背景を持つ被験者			
MET35	D30 の hSBA GMT の比較： MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較	血清群 A については、MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は Menveo 接種群の GMT と同程度であった。血清群 C、W 及び Y については、MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は Menveo 接種群の GMT より高かった。GMT 比は 1.09（血清群 A）から 14.0（血清群 C）の範囲であった。	[表 7]
	年齢層別の D30 の hSBA GMT の比較： 2～5 歳の被験者及び 6～9 歳の被験者について、MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較	2～5 歳の被験者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の血清群 A に対する GMT は、Menveo 接種群の GMT と同程度であり、血清群 C、W 及び Y に対する GMT は、Menveo 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。GMT 比は 1.14（血清群 A）から 17.4（血清群 C）の範囲であった。 6～9 歳の被験者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の血清群 A に対する GMT は、Menveo 接種群の GMT と同程度であり、血清群 C、W 及び Y に対する GMT は、Menveo 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。GMT 比は 1.06（血清群 A）から 11.5（血清群 C）の範囲であった。	[表 8]
	年齢層別の D30 の hSBA ワクチン抗体応答の比較： 2～5 歳の被験者及び 6～9 歳の被験者について、MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較	2～5 歳の被験者では、血清群 A については、MenACYW 結合型ワクチン接種群で hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Menveo 接種群の割合と同程度であり、血清群 C、W 及び Y については、Menveo 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。 6～9 歳の被験者では、血清群 A については、MenACYW 結合型ワクチン接種群で hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Menveo 接種群の割合と同程度であり、血清群 C、W 及び Y については、Menveo 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。	[表 9]
MET50	4 つ全ての血清群について、D30 の hSBA ワクチン抗体応答の非劣性 MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンの併用と MenACYW 結合型ワクチン単独の比較	MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンとの同時接種は、MenACYW 結合型ワクチンの単独接種に対して非劣性であった。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回った。	[表 12]
	Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したときの百日咳抗原に対する GMC について、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときに対する非劣性	Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したとき、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときと比較して、百日咳トキソイド抗原については非劣性が示されたが、FHA、PRN 及び FIM 抗原では非劣性は示されなかった。非劣性の基準に該当するには、比の両側 95% CI の下限は 2/3（0.667）より大きくなければならなかった。FHA 及び PRN の下限はカットオフに近く、FIM の比の両側 95% CI の下限は 0.525 であった。	[表 13]

試験番号	副次目的	結果	Module 2.7.3 での掲載箇所
	TdapワクチンをMenACYW結合型ワクチン及びHPVワクチンと同時接種したときの破傷風及びジフテリア抗原に対する応答について、Tdapワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときに対する非劣性	抗破傷風又は抗ジフテリア抗体の濃度が 1.0 IU/mL 以上を達成した被験者の割合として評価した Tdap ワクチンの抗破傷風及び抗ジフテリア応答は、Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したとき、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種した時に対して非劣性であった。割合の差の両側 95% CI の下限は−10%を上回った。	[表 14]
	HPV ワクチンの 3 回接種において、初回にMenACYW結合型ワクチン及び Tdap と同時接種したときの HPV に対する免疫応答（GMT）について、初回に Tdapのみと同時接種したときに対する非劣性	HPV ワクチンの 3 回目の接種から 30 日後、初回接種を MenACYW 結合型ワクチン及び Tdap ワクチンと同時接種したときの HPV 6、11、16 及び 18 型に対する抗体の GMT は、初回接種を Tdap ワクチンのみと同時接種したときの GMT に対して非劣性であった。2 つの接種群の GMT 比の両側 95% CI の下限は、各抗原について 2/3（0.667）を上回った。	[表 15]
	HPV ワクチンの 3 回接種において、初回にMenACYW結合型ワクチン及び Tdap と同時接種したときの HPV に対する免疫応答（抗体陽転率）について、初回に Tdap のみと同時接種したときに対する非劣性	HPV ワクチンの 3 回目の接種から 30 日後、初回接種を MenACYW 結合型ワクチン及び Tdap ワクチンと同時接種したときの HPV 6、11、16 及び 18 型に対して抗体陽転を達成した被験者の割合は、初回接種を Tdap ワクチンのみと同時接種したときの抗体陽転を達成した被験者の割合に対して非劣性であった。2 つの接種群の差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っており、非劣性が証明された。	[表 16]
MET43	4 つの血清群全てについて、18～55 歳の成人における D30 の hSBA ワクチン抗体応答の非劣性： MenACYW 結合型ワクチン（3 ロットを併合）とメナクトラ筋注の比較	hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づき、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1a～3b を併合）による免疫応答のメナクトラ筋注（Group 4b）による免疫応答に対する非劣性が示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っており、全て 0 より大きかった。	[表 20]
	4 つの血清群全てについて、10～17 歳の思春期未成年における D30 の hSBA ワクチン抗体応答の非劣性： MenACYW 結合型ワクチン（3 ロットを併合）とメナクトラ筋注の比較	hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づき、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1a～3 a を併合）による免疫応答のメナクトラ筋注（Group 4 a）による免疫応答に対する非劣性が示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っており、全て 0 より大きかった。	[表 21]
	hSBA ワクチン抗体応答について、MenACYW 結合型ワクチン 3 ロットの比較	hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合について、ロット 1（Group 1）とロット 2（Group 2）の差は、4 つの血清群全てで−5.4%以上であった。ロット 2 とロット 3（Group 3）の差は 4 つの血清群全てで 2.0%以上であり、ロット 1 とロット 3 の差は 4 つの血清群全てで−2.5%以上であった。	[表 22]

試験番号	副次目的	結果	Module 2.7.3 での掲載箇所
	hSBA GMT について、MenACYW 結合型ワクチン（3 ロットを併合）とメナクトラ筋注の比較	D30 では、全ての血清群について、Group 1～3 を併合した GMT の方が、Group 4 の GMT よりも高かった。MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット併合）のメナクトラ筋注に対する GMT 比は、全ての血清群で 1.90～8.05 の範囲であり、95% CI の下限は 1 を上回った。	[表 23]
MET49	D30 の hSBA GMT の比較： MenACYW 結合型ワクチンと Menomune–A/C/Y/W-135 の比較	全ての血清群について、MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は Menomune – A/C/Y/W-135 接種群の GMT より高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の Menomune – A/C/Y/W-135 接種群に対する GMT 比は、1.75（血清群 A）～4.10（血清群 C）の範囲であった。	[表 28]
MCV4 の初回免疫の背景を持つ被験者			
MET56	D06 の hSBA ワクチン抗体応答の比較 MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラ筋注の比較	D06 の hSBA ワクチン抗体応答は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ筋注接種群との間で同程度であった。	[表 31]
	D30 の抗体反応（GMT）の比較： MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラ筋注の比較	D30 では、MenACYW 結合型ワクチン接種群のメナクトラ筋注接種群に対する GMT 比は、全ての血清群で 1.68～4.37 の範囲であった。GMT は、メナクトラ筋注接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。	[表 32]

CI：信頼区間、FHA：線維状赤血球凝集素、GMT：幾何平均抗体価、GMT 比：幾何平均抗体価比、PRN：パータクチン、FIM：II、III 型線毛

4.3　免疫原性の統合解析の結果

MenACYW 結合型ワクチン最終製剤の単回接種を評価した第 II 相及び第 III 相試験計 6 試験から得られたデータは、併合／統合解析報告書（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy）に提示している。併合／統合解析で MenACYW 結合型ワクチンの応答を評価した主な目的は、ベースライン及び MenACYW結合型ワクチン又は対照ワクチンの接種後 30 日に hSBA により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応の年齢及びベースラインワクチン背景、並びに性別及び人種に応じた概要を提示することである。

併合／統合解析報告書（表 3 を参照）に含まれる全ての第 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 に対する中和抗体価の測定に hSBA を用いたという点で一致していた。免疫原性の併合／統合解析は、髄膜炎菌ワクチンの接種背景（髄膜炎菌ワクチン未接種又は MCV4 の初回免疫）別に実施した。

髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者の解析は、以下の年齢層別に実施した（表 4）。

- 2～9 歳の小児（MET35 試験）（N=458）
- 10～17 歳の思春期未成年（MET43 試験と MET50 試験の併合）（N=1,921）
- 18～55 歳の成人（MET43 試験）（N=1,410）
- 56 歳以上の成人及び高齢者（MET44 試験と MET49 試験の併合）（N=628）
  56～64 歳の成人後期（N=290)）
  65 歳以上の高齢者（N=338）
    65～74 歳の高齢者（N=252）
    75 歳以上の後期高齢者（N=86）

全ての免疫原性の併合／統合解析の表において、「MenACYW」の列には、PPAS で MenACYW 結合型ワクチン（MenACYW 接種群又は MenACYW +併用ワクチン接種群）が接種された全ての被験者が含まれる。併用ワクチンのみを接種した接種群は提示していない。

日本人被験者を対象とした MEQ00068 試験は併合／統合解析には含まれていない。日本人における免疫原性の結果は、別途 4.5 項で記載している。

4.3.1　免疫原性の統合解析結果の概略

MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫応答を記述するために用いたパラメータには、以下のものが含まれる：髄膜炎菌に対する hSBA ワクチン抗体応答[4]、髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価 1:8 以上、

[4] 血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答は以下のように定義した：
・ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者については、ワクチン接種後の抗体価が 1:16 以上であること。
・ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者については、ワクチン接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上であること。

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT、hSBA 抗体価の分布及び hSBA 抗体価の上昇。これらのうち、3 つのパラメータ（hSBA ワクチン抗体応答、hSBA 抗体価 1:8 以上及び GMT）が免疫応答の評価に最も関連性が高いと考えられていることから、これらのパラメータが本 Module の主な焦点である。全てのパラメータ、並びに性別及び人種別の解析は、Module 2.7.3 に記載している。

まず髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者のデータについて記載し、次に MCV4 による初回免疫の背景を持つ被験者のデータについて記載している。

4.3.1.1 MenACYW 結合型ワクチンの割付

PPAS に含まれる第 II 相及び第 III 相試験の被験者数を、ベースラインの髄膜炎菌ワクチンの背景及び年齢層別に表 4 に示す。

2 歳以上の計 4,801 名の被験者に MenACYW 結合型ワクチンが接種され、併合／統合解析の PPAS に含まれている：2～9 歳の小児 458 名（9.5%）、10～17 歳の思春期未成年 2,122 名（44.2%）及び 18 歳以上の成人 2,221 名（46.3%）。

小児を含めほとんどの被験者（4,417［92.0%］）は、髄膜炎菌ワクチン未接種であり、うち 458 名（10.4%）が 2～9 歳の小児、1,921 名（43.5%）が 10～17 歳の思春期未成年及び 2,038 名（46.1%）が 18 歳以上の成人であった。髄膜炎菌ワクチン未接種の 18 歳以上の成人は、併合／統合解析のためにさらに細かい年齢層に分類され、18～55 歳の成人が 1,410 名（69.2%）、56 歳以上の成人後期及び高齢者が 628 名（30.8%）であった。628 名の成人後期及び高齢者のうち、290 名（46.2%）は 56 歳から 64 歳までの成人後期であり、338 名（53.8%）が 65 歳以上の高齢者であった。高齢者のほとんど（252 名［74.6%］）は 65 歳から 74 歳であり、75 歳以上の後期高齢者は 86 名（25.4%）であった。

合計 384 名（8.0%）の被験者が以前に MCV4 の初回免疫を受けており、うち 201 名（52.3%）は 15～17 歳の思春期未成年であり、183 名（47.7%）は 18 歳以上の成人であった。

4.3.1.2 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者

髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者における hSBA ワクチン抗体応答、hSBA 抗体価 1:8 以上及び GMT により評価した MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答は、10～17 歳の思春期未成年、18～55 歳の成人、56 歳以上の成人後期及び高齢者、並びに 56 歳～64 歳の成人後期では 4 種の血清群全てについて、2～9 歳の小児、65 歳以上の高齢者及び 65～74 歳の高齢者では血清群 C、W 及び Y について、また、75 歳以上の後期高齢者では血清群 C について、対照ワクチンにより惹起された免疫応答よりも一貫して高かった。

血清群 A については、2～9 歳の小児、65 歳以上の高齢者及び 65～74 歳の高齢者である程度の変動が観察され、免疫応答は 3 つのパラメータ（すなわち、hSBA ワクチン抗体応答、hSBA 抗体価 1:8 以上及び GMT）全てで対照ワクチンよりも一貫して高いというわけではなかった。同様に、75 歳以上の後期高齢者の血清群 A、W 及び Y に対する免疫応答は、3 つのパラメータ全てについて対照ワクチンよりも一貫して高いというわけではなかった。しかし、全ての場合で、MenACYW 結合型ワクチン接種群の値は、対照ワクチン接種群の値よりも低くはなかった。

解析した全てのパラメータについて、被験者の性別又は人種ごとの免疫応答に意味のある違いはなかった（Module 2.7.3 [3.3 項]を参照）。これらの結果は、MenACYW 結合型ワクチンが単回接種で免疫原性を示し、2 歳から 75 歳以上の髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者で、4 つの血清群に対して強い免疫応答を誘発することを示している。

4.3.1.2.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

MenACYW 結合型ワクチン及び対照ワクチンの hSBA ワクチン抗体応答を、PPAS の年齢層別に表 11 に要約する。

個々の試験レベルでは、hSBA ワクチン抗体応答を用いて評価した免疫応答について、4 つの血清群全てで、また、全年齢層を通して、MenACYW 結合型ワクチンの全ての対照ワクチンに対する非劣性が示された。

10～17 歳の思春期未成年、18～55 歳の成人、56 歳以上の成人及び高齢者、56～64 歳の成人後期、65 歳以上の高齢者において、MenACYW 結合型ワクチンを接種された被験者の hSBA ワクチン抗体応答率は、4 つの血清群全てについて、対照ワクチンを接種した被験者のワクチン抗体応答率よりも高かった。

MenACYW 結合型ワクチンを接種された 2～9 歳の小児及び 65～74 歳の高齢者では、hSBA ワクチン抗体応答率は、対照ワクチンを接種された被験者のワクチン抗体応答率よりも高かった（3 つの血清群 C、W 及び Y）か、又は同程度であった（血清群 A）。

MenACYW 結合型ワクチンを接種された 75 歳以上の高齢者では、hSBA ワクチン抗体応答率は、対照ワクチンを接種された被験者のワクチン抗体応答率よりも高かった（血清群 C 及び Y）か、又は同程度であった（血清群 A 及び W）。

2～9 歳及び 10～17 歳の被験者が血清群 C 及び Y に対して最も高い抗体応答を示し、次いで 18～55 歳の成人、56 歳以上の成人後期及び高齢者の順であった。

髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～9 歳の小児、10～17 歳の思春期未成年、18～55 歳の成人、並びに 56 歳以上の成人後期及び高齢者における hSBA ワクチン抗体応答のフォレストプロットを図 5、図 6、図 7 及び図 8 にそれぞれ示す。

表 11 - Summary of hSBA Vaccine Seroresponse - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS

Age Group (N)	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
MenACYW Conjugate Vaccine												
Children 2 - 9 years old (N=458)	252/455	55.4	(50.7; 60.0)	436/458	95.2	(92.8; 97.0)	419/458	91.5	(88.5; 93.9)	361/458	78.8	(74.8; 82.5)
Adolescents 10 - 17 years old (N=1921)	1402/1920	73.0	(71.0; 75.0)	1840/1919	95.9	(94.9; 96.7)	1796/1919	93.6	(92.4; 94.6)	1613/1920	84.0	(82.3; 85.6)
Adults 18 - 55 years old (N=1410)	1034/1406	73.5	(71.2; 75.8)	1173/1406	83.4	(81.4; 85.3)	1241/1408	88.1	(86.3; 89.8)	1084/1408	77.0	(74.7; 79.2)
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=628)	369/628	58.8	(54.8; 62.6)	461/628	73.4	(69.8; 76.8)	459/628	73.1	(69.4; 76.5)	395/628	62.9	(59.0; 66.7)
Older Adults 56 -64 years old	178/290	61.4	(55.5; 67.0)	215/290	74.1	(68.7; 79.1)	221/290	76.2	(70.9; 81.0)	188/290	64.8	(59.0; 70.3)
Elderly ≥ 65 years old	191/338	56.5	(51.0; 61.9)	246/338	72.8	(67.7; 77.5)	238/338	70.4	(65.2; 75.2)	207/338	61.2	(55.8; 66.5)
Elderly 65 - 74 years old	141/252	56.0	(49.6; 62.2)	182/252	72.2	(66.3; 77.7)	183/252	72.6	(66.7; 78.0)	161/252	63.9	(57.6; 69.8)
Elderly ≥ 75 years old	50/86	58.1	(47.0; 68.7)	64/86	74.4	(63.9; 83.2)	55/86	64.0	(52.9; 74.0)	46/86	53.5	(42.4; 64.3)
Menveo												
Children 2 - 9 years old (N=460)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)	364/459	79.3	(75.3; 82.9)	294/459	64.1	(59.5; 68.4)
Adolescents10 - 17 years old (N=464)	280/464	60.3	(55.7; 64.8)	285/463	61.6	(57.0; 66.0)	310/464	66.8	(62.3; 71.1)	260/464	56.0	(51.4; 60.6)
Menactra												
Adolescents 10 - 17 years old (N=300)	166/300	55.3	(49.5; 61.0)	160/300	53.3	(47.5; 59.1)	257/300	85.7	(81.2; 89.4)	216/300	72.0	(66.6; 77.0)
Adults 18 - 55 years old (N=293)	158/293	53.9	(48.0; 59.7)	124/293	42.3	(36.6; 48.2)	178/293	60.8	(54.9; 66.4)	147/293	50.2	(44.3; 56.0)
Menomune – A/C/Y/W-135												
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=525)	223/525	42.5	(38.2; 46.8)	256/525	48.8	(44.4; 53.1)	227/525	43.2	(39.0; 47.6)	236/525	45.0	(40.6; 49.3)

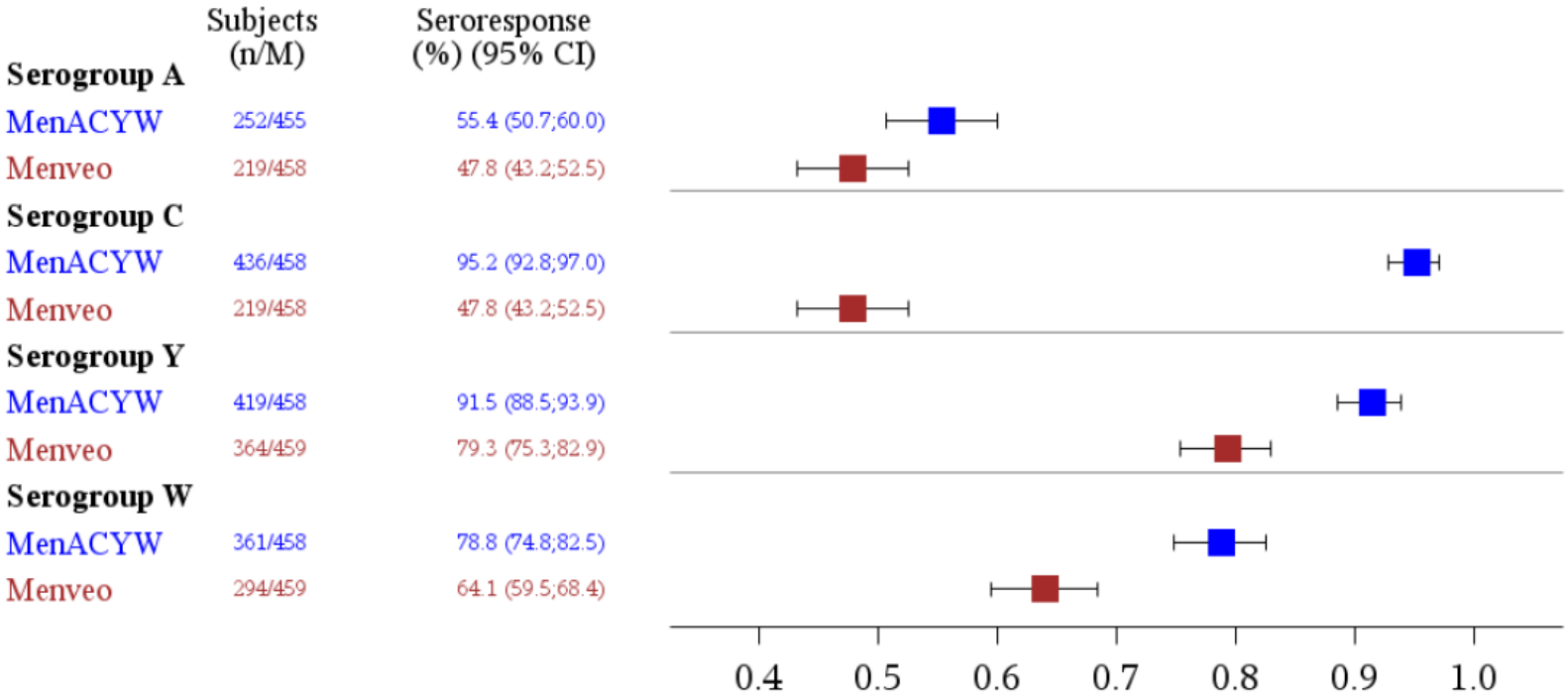
Age Group (N)	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
Older Adults 56 -64 years old	103/235	43.8	(37.4; 50.4)	120/235	51.1	(44.5; 57.6)	110/235	46.8	(40.3; 53.4)	108/235	46.0	(39.5; 52.6)
Elderly ≥ 65 years old	120/290	41.4	(35.7; 47.3)	136/290	46.9	(41.0; 52.8)	117/290	40.3	(34.7; 46.2)	128/290	44.1	(38.3; 50.1)
Elderly 65 - 74 years old	92/215	42.8	(36.1; 49.7)	102/215	47.4	(40.6; 54.3)	90/215	41.9	(35.2; 48.8)	97/215	45.1	(38.3; 52.0)
Elderly ≥ 75 years old	28/75	37.3	(26.4; 49.3)	34/75	45.3	(33.8; 57.3)	27/75	36.0	(25.2; 47.9)	31/75	41.3	(30.1; 53.3)

M: number of subjects with available data for the endpoint, N: number of subjects in the PPAS, n: number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse

hSBA vaccine seroresponse in the integrated analysis report is defined as: for a subject with a pre-vaccination titer < 1:8, the post-vaccination titer must be ≥ 1:16; for a subject with a pre-vaccination titer ≥ 1:8, the post-vaccination titer must be at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.1, Table 3.1.1, Table 4.1.1, and Table 5.1.1.

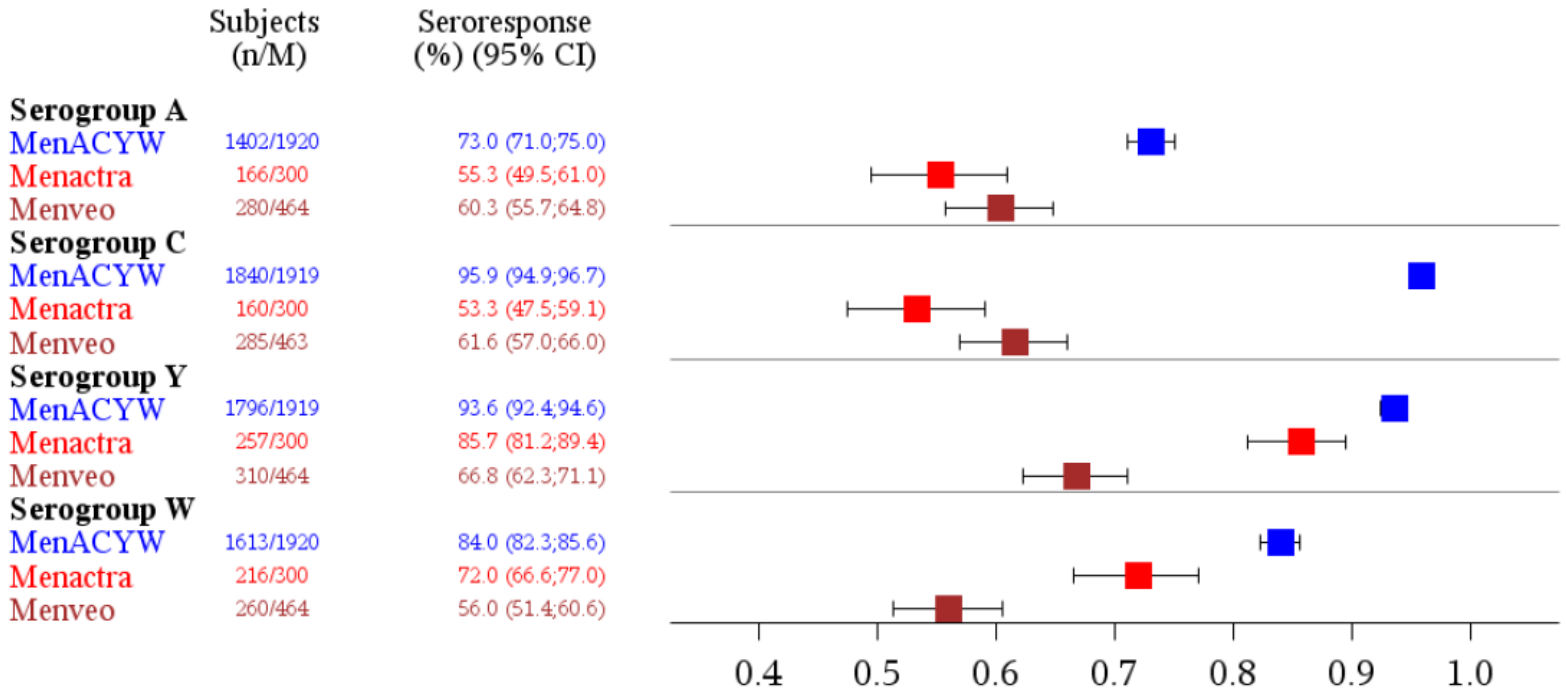
図 5 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - Per Protocol Analysis Set - (MET35)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.1

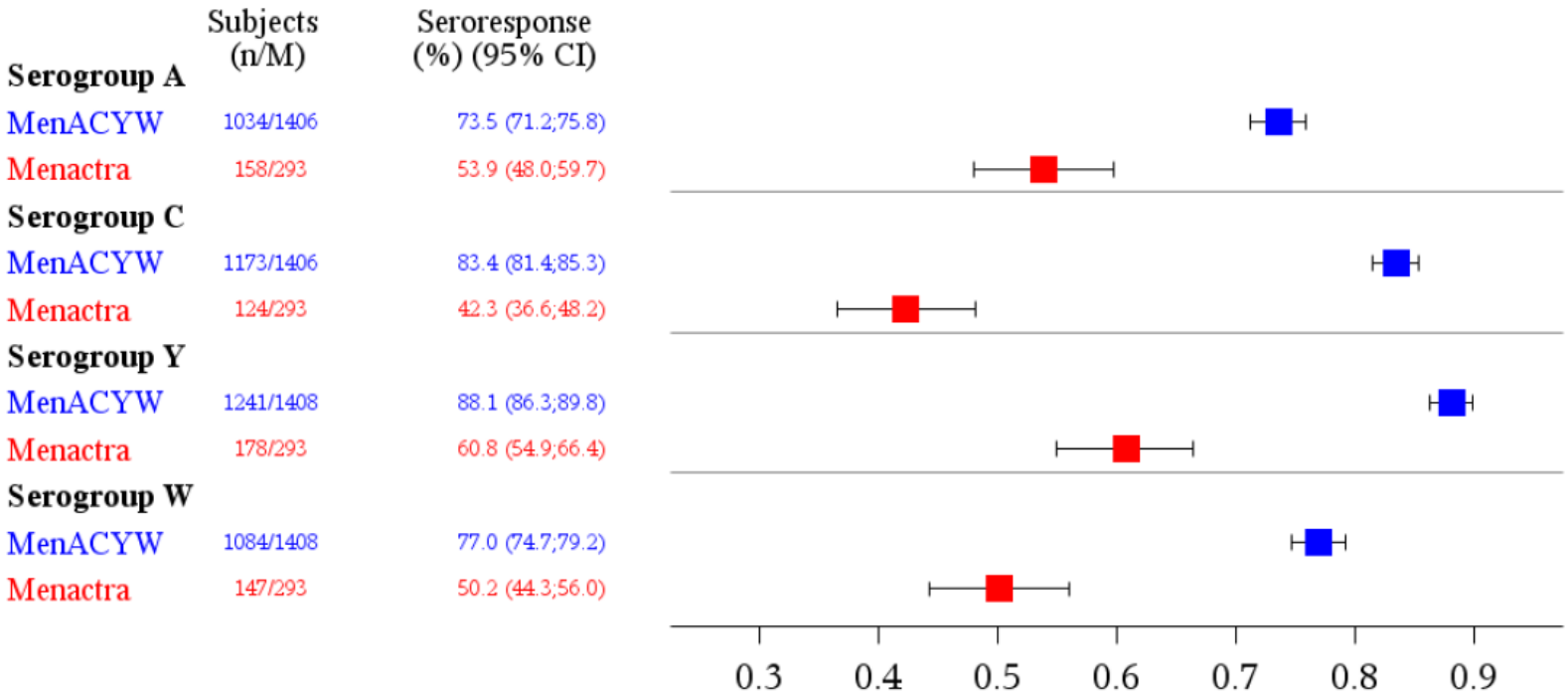
図 6 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - Per Protocol Analysis Set (Pooled MET43 and MET50)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.2

図 7 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - Per Protocol Analysis Set (MET43)

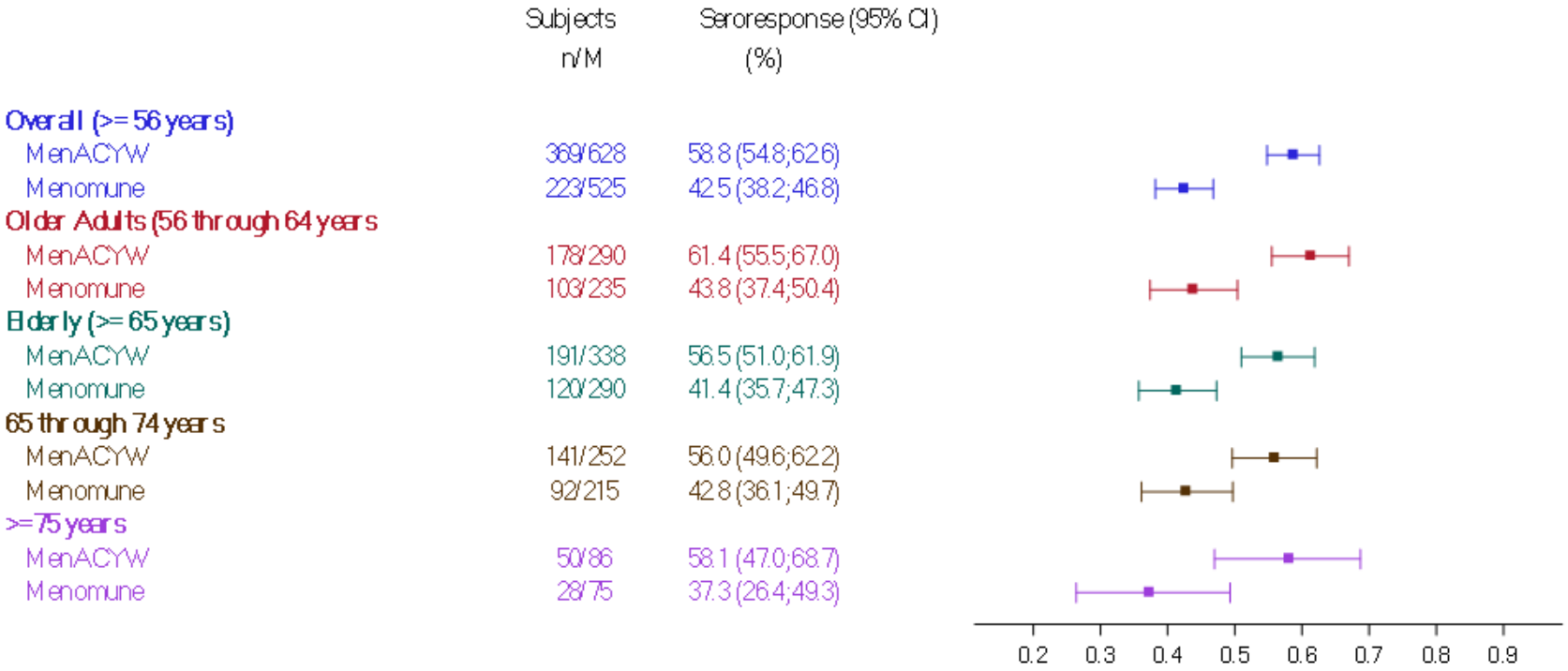


n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.3

図 8 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - Per Protocol Analysis Set (Pooled MET44 and MET49)

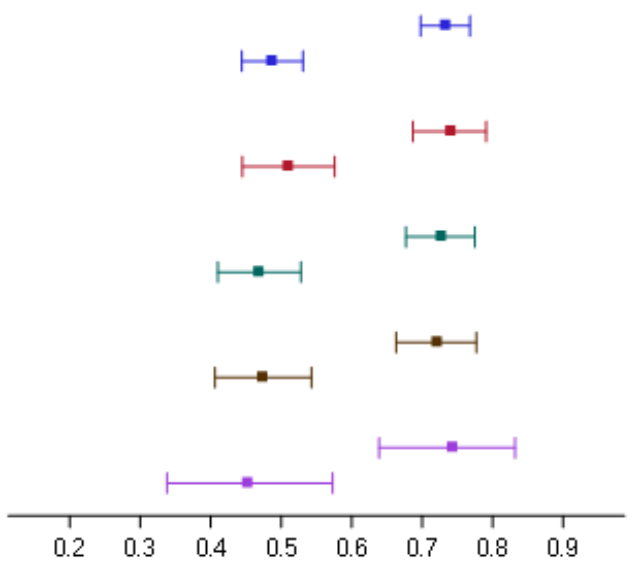
Serogroup A



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Serogroup C

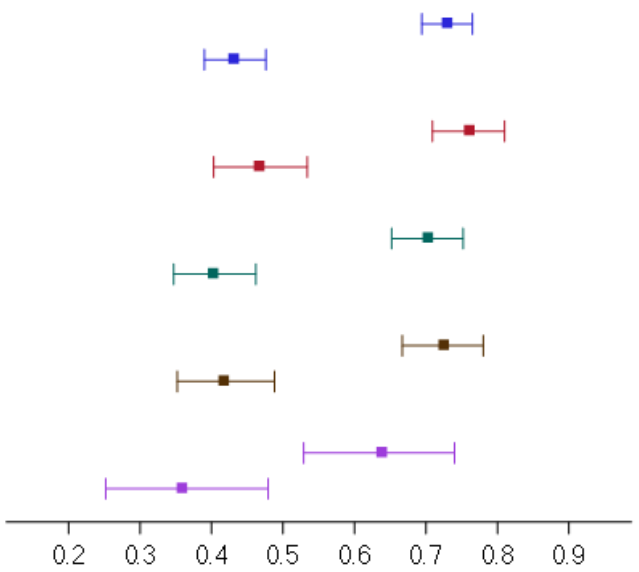
	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	461/628	73.4 (69.8; 76.8)
Menomune	256/525	48.8 (44.4; 53.1)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	215/290	74.1 (68.7; 79.1)
Menomune	120/235	51.1 (44.5; 57.6)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	246/338	72.8 (67.7; 77.5)
Menomune	136/290	46.9 (41.0; 52.8)
65 through 74 years		
MenACYW	182/252	72.2 (66.3; 77.7)
Menomune	102/215	47.4 (40.6; 54.3)
>=75 years		
MenACYW	64/86	74.4 (63.9; 83.2)
Menomune	34/75	45.3 (33.8; 57.3)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Serogroup Y

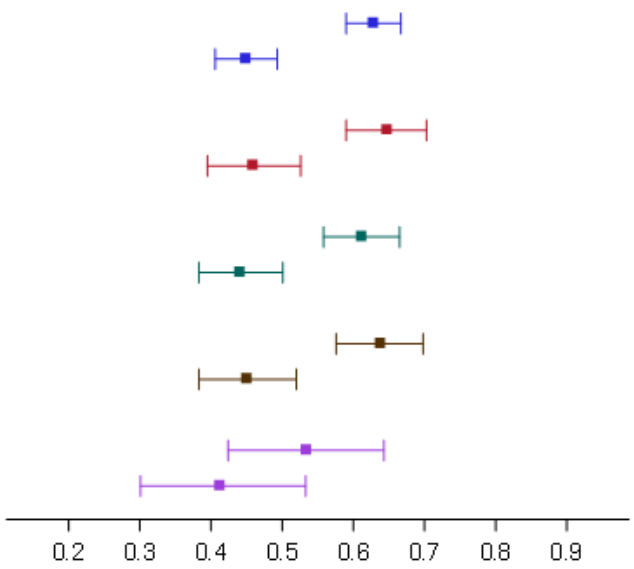
	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	459/628	73.1 (69.4;76.5)
Menomune	227/525	43.2 (39.0;47.6)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	221/290	76.2 (70.9;81.0)
Menomune	110/235	46.8 (40.3;53.4)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	238/338	70.4 (65.2;75.2)
Menomune	117/290	40.3 (34.7;46.2)
65 through 74 years		
MenACYW	183/252	72.6 (66.7;78.0)
Menomune	90/215	41.9 (35.2;48.8)
>=75 years		
MenACYW	55/86	64.0 (52.9;74.0)
Menomune	27/75	36.0 (25.2;47.9)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Serogroup W

	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	395/628	62.9 (59.0;66.7)
Menomune	236/525	45.0 (40.6;49.3)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	188/290	64.8 (59.0;70.3)
Menomune	108/235	46.0 (39.5;52.6)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	207/338	61.2 (55.8;66.5)
Menomune	128/290	44.1 (38.3;50.1)
65 through 74 years		
MenACYW	161/252	63.9 (57.6;69.8)
Menomune	97/215	45.1 (38.3;52.0)
>=75 years		
MenACYW	46/86	53.5 (42.4;64.3)
Menomune	31/75	41.3 (30.1;53.3)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 5.1.5, Figure 5.1.6, Figure 5.1.7, and Figure 5.1.8

4.3.1.2.2 髄膜炎菌 hSBA 抗体価 1:8 以上

MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチンのいずれかの接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上になった被験者の数及び割合の要約を、PPAS の年齢層別に表 12 に示す。

MenACYW 結合型ワクチンの接種後 30 日に、全ての年齢層のほとんどの被験者で 1:8 以上の抗体価（1.2.5 項を参照）が観察された。

表 12 - Summary of percentage of subjects with hSBA titers >= 1:8 at D30 - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS

Age Group	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
MenACYW Conjugate Vaccine												
Children 2 - 9 years old (N=458)	394/456	86.4	(82.9;89.4)	448/458	97.8	(96.0;98.9)	451/458	98.5	(96.9;99.4)	434/458	94.8	(92.3;96.6)
Adolescents 10 - 17 years old (N=1921)	1828/1920	95.2	(94.2;96.1)	1893/1920	98.6	(98.0;99.1)	1885/1920	98.2	(97.5;98.7)	1894/1920	98.6	(98.0;99.1)
Adults 18 - 55 years old (N=1410)	1317/1408	93.5	(92.1;94.8)	1316/1408	93.5	(92.0;94.7)	1390/1410	98.6	(97.8;99.1)	1333/1410	94.5	(93.2;95.7)
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=628)	570/628	90.8	(88.2;92.9)	536/628	85.4	(82.3;88.0)	554/628	88.2	(85.4;90.6)	490/628	78.0	(74.6;81.2)
Older Adults 56 -64 years old	265/290	91.4	(87.5;94.3)	249/290	85.9	(81.3;89.7)	260/290	89.7	(85.6;92.9)	234/290	80.7	(75.7;85.1)
Elderly ≥ 65 years old	305/338	90.2	(86.6;93.2)	287/338	84.9	(80.6;88.6)	294/338	87.0	(82.9;90.4)	256/338	75.7	(70.8;80.2)
Elderly 65 - 74 years old	225/252	89.3	(84.8;92.8)	214/252	84.9	(79.9;89.1)	220/252	87.3	(82.5;91.1)	197/252	78.2	(72.6;83.1)
Elderly ≥ 75 years old	80/86	93.0	(85.4;97.4)	73/86	84.9	(75.5;91.7)	74/86	86.0	(76.9;92.6)	59/86	68.6	(57.7;78.2)
Menveo												
Children 2 - 9 years old (N=460)	363/458	79.3	(75.3;82.9)	308/459	67.1	(62.6;71.4)	417/459	90.8	(87.8;93.3)	396/459	86.3	(82.8;89.3)
Adolescents 10 - 17 years old (N=464)	384/464	82.8	(79.0;86.1)	352/463	76.0	(71.9;79.8)	386/464	83.2	(79.5;86.5)	421/464	90.7	(87.7;93.2)
Menactra												
Adolescents 10 - 17 years old (N=300)	267/300	89.0	(84.9;92.3)	224/300	74.7	(69.3;79.5)	283/300	94.3	(91.1;96.7)	281/300	93.7	(90.3;96.1)
Adults 18 - 55 years old (N=293)	258/293	88.1	(83.8;91.5)	228/293	77.8	(72.6;82.4)	238/293	81.2	(76.3;85.5)	235/293	80.2	(75.2;84.6)

Age Group	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
Menomune – A/C/Y/W-135												
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=525)	443/525	84.4	(81.0;87.4)	365/525	69.5	(65.4;73.4)	348/525	66.3	(62.1;70.3)	329/525	62.7	(58.4;66.8)
Older Adults 56 -64 years old	192/235	81.7	(76.2;86.4)	167/235	71.1	(64.8;76.8)	157/235	66.8	(60.4;72.8)	153/235	65.1	(58.6;71.2)
Elderly ≥ 65 years old	251/290	86.6	(82.1;90.3)	198/290	68.3	(62.6;73.6)	191/290	65.9	(60.1;71.3)	176/290	60.7	(54.8;66.3)
Elderly 65 - 74 years old	189/215	87.9	(82.8;91.9)	151/215	70.2	(63.6;76.3)	144/215	67.0	(60.3;73.2)	132/215	61.4	(54.5;67.9)
Elderly ≥ 75 years old	62/75	82.7	(72.2;90.4)	47/75	62.7	(50.7;73.6)	47/75	62.7	(50.7;73.6)	44/75	58.7	(46.7;69.9)

M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point, N: number of subjects in the PPAS, n: number of subjects experiencing the endpoint
Percentages are based on M.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.4, Table 3.1.4, Table 4.1.4, and Table 5.1.4.

4.3.1.2.3 髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT

MenACYW 結合型ワクチン接種群及び対照ワクチン接種群の D30 における GMT の要約を、PPAS の年齢層別に表 13 に示す。

全体として、10～17 歳及び 18～55 歳の年齢層の被験者で最も高い GMT が観察された。血清群 A 及び Y については、18～55 歳の被験者で最も高い GMT がみられたが、一方、血清群 C 及び W に対する GMT は、10～17 歳の被験者で高かった。

予想されたとおり、米国申請の対象年齢範囲の最小及び最高の年齢層（すなわち、2～9 歳及び 56 歳以上）では、思春期未成年及び若年成人（10～55 歳）よりも GMT は僅かに低く、免疫系の成熟度及び免疫老化それぞれの概念と一致していた。全体として、GMT は 2～9 歳の年齢層（血清群 C を除く）及び 56 歳以上の年齢層で最も低くなる傾向がみられた。

表 13 - Summary of geometric means of hSBA titers at D30 - Meningococcal Vaccine Naïve Subjects - by Age Groups - PPAS

Age Group	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
MenACYW Conjugate Vaccine												
Children 2 - 9 years old (N=458)	456	24.8	(21.9; 27.9)	458	238	(209; 270)	458	68.8	(61.3; 77.3)	458	37.5	(33.7; 41.8)
Adolescents 10 - 17 years old (N=1921)	1920	62.0	(58.1; 66.2)	1920	438	(405; 474)	1920	135	(126; 145)	1920	93.5	(87.5; 99.8)
Adults 18 - 55 years old (N=1410)	1408	106	(97.2; 117)	1408	234	(210; 261)	1410	219	(200; 239)	1410	75.6	(68.7; 83.2)
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=628)	628	53.8	(47.1; 61.4)	628	80.6	(68.1; 95.4)	628	59.2	(51.3; 68.3)	628	28.3	(24.6; 32.6)
Older Adults 56 -64 years old	290	63.8	(52.6; 77.5)	290	85.7	(67.3; 109)	290	70.8	(57.3; 87.4)	290	31.8	(25.9; 39.2)
Elderly ≥ 65 years old	338	46.5	(38.8; 55.7)	338	76.5	(60.4; 96.9)	338	50.8	(41.8; 61.6)	338	25.6	(21.2; 31.1)
Elderly 65 - 74 years old	252	44.6	(36.3; 54.9)	252	77.4	(58.9; 102)	252	56.2	(44.8; 70.6)	252	26.9	(21.6; 33.4)
Elderly ≥ 75 years old	86	52.3	(35.8; 76.5)	86	74.0	(45.8; 119)	86	37.6	(25.9; 54.5)	86	22.3	(14.7; 33.7)
Menveo												
Children 2 - 9 years old (N=460)	458	22.6	(19.7; 26.0)	459	17.0	(14.3; 20.2)	459	43.5	(37.7; 50.4)	459	26.2	(23.0; 29.9)
Adolescents 10 - 17 years old (N=464)	464	35.2	(30.3; 41.0)	463	51.4	(41.2; 64.2)	464	27.6	(23.8; 32.1)	464	36.0	(31.5; 41.0)
Menactra												
Adolescents 10 - 17 years old (N=300)	300	44.2	(36.4; 53.7)	300	44.1	(33.7; 57.8)	300	80.3	(65.6; 98.2)	300	59.2	(49.1; 71.3)
Adults 18 - 55 years old (N=293)	293	52.3	(42.8; 63.9)	293	37.5	(29.0; 48.5)	293	54.6	(42.3; 70.5)	293	33.2	(26.3; 42.0)

Age Group	Serogroup A			Serogroup C			Serogroup Y			Serogroup W		
	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
Menomune – A/C/Y/W-135												
Older Adults & Elderly ≥ 56 years old (N=525)	525	31.5	(27.4; 36.3)	525	23.5	(19.9; 27.7)	525	20.1	(17.0; 23.8)	525	15.7	(13.5; 18.4)
Older Adults 56 -64 years old	235	31.6	(25.4; 39.4)	235	25.8	(20.1; 33.1)	235	21.0	(16.3; 27.1)	235	16.7	(13.2; 21.2)
Elderly ≥ 65 years old	290	31.4	(26.1; 37.8)	290	21.8	(17.5; 27.1)	290	19.4	(15.4; 24.3)	290	15.0	(12.1; 18.6)
Elderly 65 - 74 years old	215	33.0	(26.5; 41.2)	215	21.6	(16.9; 27.7)	215	20.4	(15.7; 26.7)	215	15.0	(11.8; 19.3)
Elderly ≥ 75 years old	75	27.1	(19.3; 38.1)	75	22.3	(13.9; 35.8)	75	16.6	(10.6; 25.9)	75	14.9	(9.68; 22.8)

M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point, N: number of subjects in the PPAS;
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.2, Table 3.1.2, Table 4.1.2, and Table 5.1.2.

4.3.1.3　MCV4 の初回免疫を受けた被験者

MET56 試験において、MCV4 の初回免疫を受けた集団は、追加免疫の 4～10 年前に MCV4 の単回接種を受けた健康な被験者で構成されていた。これらの被験者が MET56 試験で接種されたワクチン（すなわち、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注のいずれかの単回接種）は、追加免疫として適格なものであった。

MCV4（メナクトラ筋注又は Menveo）の初回免疫を受けた被験者における hSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチンの D30 での免疫応答は、思春期未成年（15～17 歳）及び成人（18 歳以上）において、4 つの髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）全てで対照ワクチン（すなわちメナクトラ筋注）により誘発された免疫応答とほぼ同程度かそれ以上であった。

- MenACYW 結合型ワクチンによる hSBA ワクチン抗体応答は、全ての血清群についてメナクトラ筋注によるワクチン抗体応答に対して非劣性であった（表 14）。
- hSBA 抗体価 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について 2 つのワクチン接種群間で同程度であった（表 15）。
- 4 つの血清群全てで、GMT はメナクトラ筋注接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった（表 16）。

解析した全ての免疫パラメータについて、評価された被験者の性別又は人種に関して実質的な違いはなかった。MET56 試験は、MCV4 の初回免疫を受けた集団における重要なデータ、すなわち初回免疫後 7 年未満又は 7 年以上後に接種した MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫が、思春期未成年及び成人で強い免疫応答を誘発できるというエビデンスを提供している（Module 2.7.3 [2.6.4.4.2 項]）。この試験（MET56）のデータは、メナクトラ筋注又は Menveo のいずれかのワクチンの初回免疫を受けた被験者で MenACYW 結合型ワクチンが効果的な追加免疫ワクチンであるというエビデンスに加え、D06 の hSBA ワクチン抗体応答により示される早期の免疫応答のエビデンスも提供している（Module 2.7.3 [2.6.4 項]）。

hSBA ワクチン抗体応答

PPAS を対象とした MenACYW 結合型ワクチン及び対照ワクチンの hSBA ワクチン抗体応答の要約を表 14 に示す。

MenACYW 結合型ワクチンを接種した MCV4 の初回免疫を受けた背景を持つほとんどの被験者は、4 つの血清群のそれぞれに対する hSBA ワクチン抗体応答を示した。MCV4 の初回免疫を受けた背景を持つ被験者において、MenACYW 結合型ワクチンの接種後に hSBA ワクチン抗体応答が得られた被験者の割合は、メナクトラ筋注接種群での割合と同程度（血清群 A 及び Y について）又はメナクトラ筋注接種群よりも高かった（血清群 C 及び W について）。hSBA ワクチン抗体応答により評価したとき、MenACYW 結合型ワクチンは、全ての血清群についてメナクトラ筋注に対して非劣性であった。

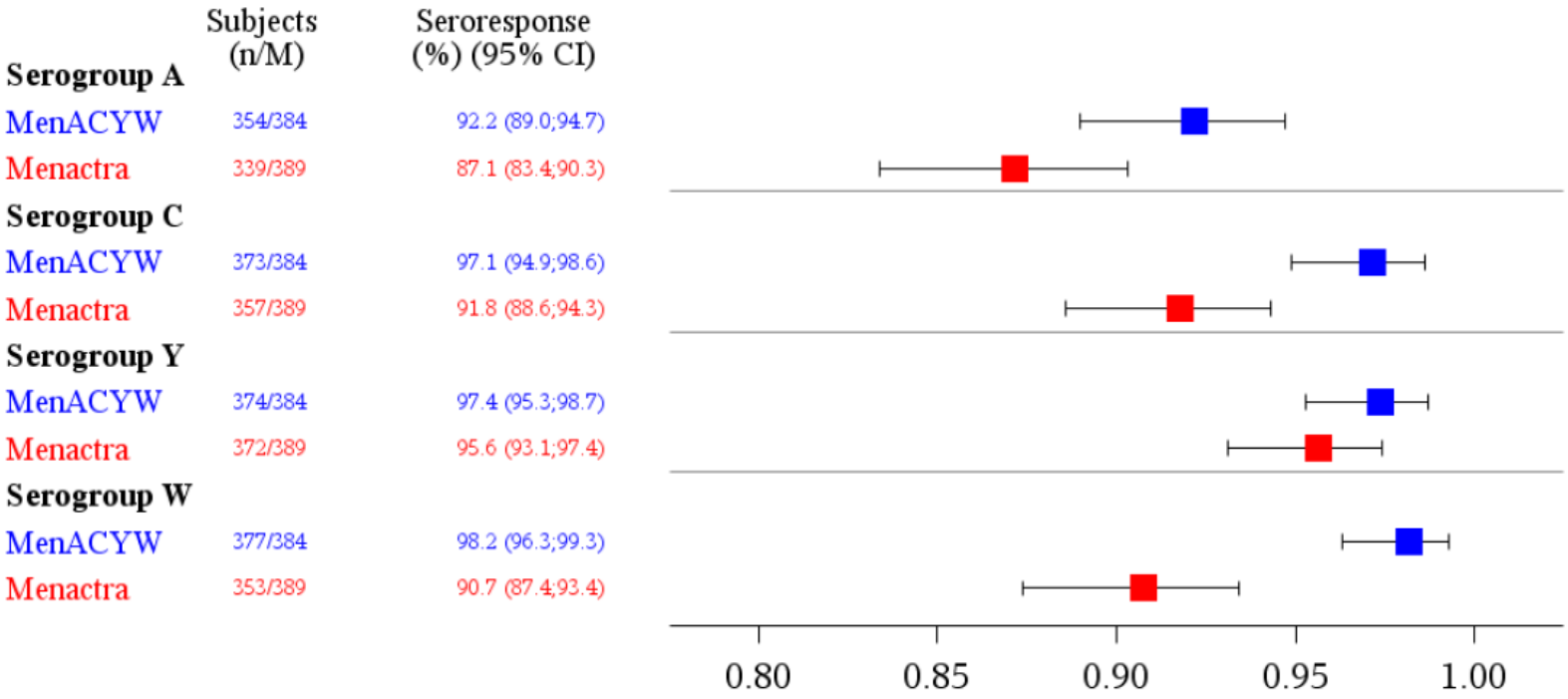
表 14 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56)

	Group 1 MenACYW (N=384)			Group 2 Menactra (N=389)			Group 1 – Group 2 P1 - P2		
Serogroup	n/M	P1 (%)	(95% CI)	n/M	P2 (%)	(95% CI)	Difference (%)	2-sided 95% CI for Difference	Non-inferior*
A	354/384	92.2	(89.0; 94.7)	339/389	87.1	(83.4; 90.3)	5.0	(0.735; 9.38)	Yes
C	373/384	97.1	(94.9; 98.6)	357/389	91.8	(88.6; 94.3)	5.4	(2.16; 8.76)	Yes
Y	374/384	97.4	(95.3; 98.7)	372/389	95.6	(93.1; 97.4)	1.8	(-0.907; 4.55)	Yes
W	377/384	98.2	(96.3; 99.3)	353/389	90.7	(87.4; 93.4)	7.4	(4.30; 10.9)	Yes

n: number of subjects with titers that meet the hSBA vaccine seroresponse criteria
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
P1 and P2 are the percentages for Group 1 and Group 2. Percentages are based on M.
Vaccine seroresponse: titer is < 1:8 at baseline with post-vaccination titer ≥ 1:16 or titer is ≥ 1:8 at baseline with a ≥ 4-fold increase at post-vaccination
*If the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is more than -10% for each serogroup, the inferiority hypothesis is rejected.
MET56 CSR Table 5.1

MCV4 の初回免疫を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人において、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注のいずれかを追加接種したときの hSBA ワクチン抗体応答のフォレストプロットを図 9 に示す。

図 9 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Primed Adolescents and Adults - Per Protocol Analysis Set (MET56)



n: number of subjects who achieved an hSBA vaccine seroresponse
M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.5

hSBA 抗体価 1:8 以上

PPAS を対象とし、MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチンのいずれかを接種した後、hSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の数及び割合の要約を表 15 に示す。

ワクチン接種後 30 日では、MenACYW 結合型ワクチン接種群及びメナクトラ筋注接種群のほぼ全ての被験者が、4 つの血清群全てについて hSBA 抗体価 1:8 以上となり、その割合は両接種群で同程度であった。

表 15 - Number and percentage of subjects with hSBA titer ≥ 1:8 at D30- Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56)

Serogroup	Time Point	hSBA Titers	MenACYW Conjugate Vaccine (N=384)			Menactra (N=389)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	**D30**	**≥ 1:8**	384/384	100.0	(99.0;100.0)	385/389	99.0	(97.4;99.7)
C	**D30**	**≥ 1:8**	382/384	99.5	(98.1;99.9)	385/389	99.0	(97.4;99.7)
Y	**D30**	**≥ 1:8**	383/384	99.7	(98.6;100.0)	387/389	99.5	(98.2;99.9)
W	**D30**	**≥ 1:8**	384/384	100.0	(99.0;100.0)	388/389	99.7	(98.6;100.0)

M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point, N: number of subjects in the PPAS, n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first 3 columns
Percentages are based on M.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 6.1.4

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMTs

PPAS を対象とし、MenACYW 結合型ワクチン接種群及び対照ワクチン接種群の D30 の GMT の要約を表 16 に示す。

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、4 つの血清群全てについて、メナクトラ筋注接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。

表 16 - Summary of geometric means of hSBA titers - Primed Adolescents and Adults – PPAS (MET56)

Serogroup	Time Point	MenACYW Conjugate Vaccine (N=384)			Menactra (N=389)		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
A	**D30**	384	497	(436; 568)	389	296	(256; 343)
C	**D30**	384	2618	(2227; 3078)	389	599	(504; 711)
Y	**D30**	384	2070	(1807; 2371)	389	811	(699; 941)
W	**D30**	384	1747	(1508; 2025)	389	723	(614; 853)

M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point, N: number of subjects in the PPAS
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 6.1.2

4.4　全体的な免疫原性の結論

個々の試験の結果及び併合／統合解析の結果から、MenACYW 結合型ワクチンは、単回接種のワクチンとして免疫原性を示し、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 2～75 歳の被験者で強力な免疫反応を誘発することが示された。個々の試験のレベルでは、hSBA ワクチン抗体応答として評価した MenACYW 結合型ワクチンによる免疫応答は、4 つの血清群全てについて、また、全年齢層にわたって全ての対照ワクチンに対して非劣性であることが示された。Pivotal 試験を通して実施した全ての非劣性解析において、評価項目の差の点推定値は一貫して 0 より大きく、95% 信頼区間（CI）の下限値は、4 つの血清群全てで一貫して 0 より大きいか、僅かに 0 を下回るかのどちらかであった。この観察結果は、特定の年齢層で広く使用されている対照ワクチンと比較して、試験で得られた結果の頑健性を示している。同様に、Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき、MenACYW 結合型ワクチンは、単回接種ワクチンとして免疫原性を示し、10～17 歳の髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者で強い免疫応答を誘発した。Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと同時接種したとき、全体としては Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときの免疫応答に匹敵する強い免疫応答が誘発されたが、一部の百日咳抗原に対する GMC は低かった。

試験結果からは、15 歳以上の思春期未成年及び成人において、以前に接種した MCV4 の種類に関係なく、MenACYW 結合型ワクチンが追加免疫として効果的であることも示された。MenACYW 結合型ワクチンを、初回免疫を受けていない、又は初回免疫を受けたことのある被験者に接種したときの免疫応答は、4 つの血清群全て、並びに解析した全ての年齢で、対照ワクチンにより誘発された免疫応答と同程度又はそれ以上であった。

要約すると、MenACYW 結合型ワクチンは、単独で接種又は Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき、全年齢層にわたって免疫原性を示し、免疫原性プロファイルは現在承認されている髄膜炎菌結合型ワクチンと同様であった。

4.5　日本人被験者における免疫原性の結果

MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応が、メナクトラ筋注を単回接種したときの抗体反応に対して非劣性であることを示すため、日本人を対象とした第 III 相試験（MEQ00068 試験）を実施した。2～55 歳の日本人を対象に、最終製剤である MenACYW 結合型ワクチン 0.5 mL 又はメナクトラ筋注 0.5 mL を単回筋肉内接種した。

本試験で得られた免疫原性の結果は Module 2.7.3 で要約されており、詳細は Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR に記載されている。

4.5.1 MenACYW 結合型ワクチンの割付

合計 360 名の被験者が組み入れられ、Group 1（MenACYW 結合型ワクチン）又は Group 2（メナクトラ筋注）のいずれかに 1:1 でランダムに割り付けられた。1 名を除く全ての被験者（359 名［99.7%］）が治験を完了した。Group 1 の被験者 1 名が接種前に同意を撤回した。353 名（98.1%）の被験者（Group 1 が 174 名［96.7%］、Group 2 が 179 名［99.4%］）が PPAS に含まれた。

Group 1 にランダム化された 180 名のうち、4 名（2.2%）が 2～9 歳、54 名（30.0%）が 10～17 歳、122 名（67.8%）が 18～55 歳であった。Group 2 にランダム化された 180 名のうち、2～9 歳が 4 名（2.2%）、10～17 歳が 55 名（30.6%）、18～55 歳が 121 名（67.2%）であった（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.6]）。

ランダム化された男性及び女性被験者数は同程度であり、男性が 181 名（50.3%）、女性が 179 名（49.7%）であった。

4.5.2 免疫原性の主要評価項目

4.5.2.1 MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

PPAS では、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 より高かった。MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫反応は、メナクトラ筋注に対する免疫反応に対して非劣性であった。ワクチン抗体応答の差の両側 95% CI の下限は、4 つの血清群全てで−10%を超えていた（表 17）。

表 17 - Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus Menactra - Per-Protocol Analysis Set

	MenACYW (N=174)			Menactra (N=179)			MenACYW - Menactra		
Serogroup	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**Difference (%)**	**(95% CI)**	**Non-inferiority**
A	149/174	85.6	(79.5 ; 90.5)	117/179	65.4	(57.9 ; 72.3)	20.27	(11.38 ; 28.75)	Yes
C	168/174	96.6	(92.6 ; 98.7)	112/179	62.6	(55.0 ; 69.7)	33.98	(26.20 ; 41.50)	Yes
Y	170/174	97.7	(94.2 ; 99.4)	113/178	63.5	(56.0 ; 70.6)	34.22	(26.66 ; 41.64)	Yes
W	152/174	87.4	(81.5 ; 91.9)	88/179	49.2	(41.6 ; 56.7)	38.19	(28.93 ; 46.53)	Yes

n: Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse

M: Number of subjects with available data for the endpoint

hSBA vaccine seroresponse is defined as: for a subject with a pre-vaccination titer < 1:8, the post-vaccination titer must be >= 1:16; for a subject with a pre-vaccination titer >= 1:8, the post-vaccination titer must be at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

95% CI of the single percentage calculated from the exact binomial method.

95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

The overall non-inferiority will be demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is > −10% for all four serogroups.

Study: EFC16335 Program: T08065.sas Datasets=ADSL ADIS Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08065_i.rtf (09MAR2021 12:46)

4.5.3 免疫原性の副次評価項目

4.5.3.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

PPAS の D30 における hSBA ワクチン抗体応答率は、Module 2.7.3 [表 57]でベースラインの抗体保有状態別に提示されている。ベースラインの抗体保有状態にかかわらず、全ての血清群について、hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 よりも一貫して高かった。

4.5.3.2 hSBA 抗体価が 1:4 及び 1:8 以上の被験者の割合

PPAS の hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上の被験者の数及び割合は、Module 2.7.3 [表 58]に示されている。ベースラインでは、hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった。D30 では、hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、両接種群の全ての血清群についてベースラインから増加した。血清群 A（98.3%対 98.9%）、血清群 W（100%対 96.6%）、血清群 Y（100%対 97.2%）については、Group 1 と Group 2 の間で同程度の割合であった。血清群 C では、D30 時点で hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、Group 1（100%）が Group 2（90.5%）よりも高かった。

ベースラインでは、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった。D30 では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、両接種群の全ての血清群についてベースラ

インより増加していた。血清群 A では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は Group 1（96.6%）と Group 2（92.7%）で同程度であった。血清群 C、W 及び Y については、Group 1 ではそれぞれ 98.9%、99.4%、100%、Group 2 ではそれぞれ 81.0%、91.1%、89.4%であり、Group 1 の方が Group 2 に比較して高かった。

4.5.3.3 hSBA GMT

PPAS の hSBA GMT は、Module 2.7.3 [表 59]に示されている。D30 における hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1 の方が Group 2 より高かった。Group 1 では、血清群 A、C、W 及び Y の GMT は、それぞれ 123、544、125 及び 221 であった。Group 2 では、血清群 A、C、W 及び Y の GMT は、それぞれ 41.3、36.6、36.5 及び 41.5 であった。GMT 比（Group 2 に対する Group 1 の比）は、血清群 A、C、W 及び Y で、それぞれ 2.98、14.8、3.44 及び 5.33 であった。

4.5.3.4 hSBA 抗体価の分布及び逆累積分布曲線

RCDC は、Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Section 5.1.2.5]に示されている。ベースライン（D0）の RCDC は、全ての血清群について Group 1 と Group 2 で同程度であった。ワクチン接種後の抗体価は、全ての血清群について D0 に比べて D30 で右側にシフトした。D30 では、ワクチン接種後の抗体価は、Group 2 に比べて Group 1 の方が全ての血清群についてより右側にシフトしており、MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫反応がメナクトラ筋注に対する免疫反応よりも強いことが示された。

4.5.3.5 ワクチン接種後に hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

PPAS でワクチン接種後に hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Module 2.7.3 [表 60]に示されている。4 倍以上の上昇を示した被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。Group 1 では、ほとんどの被験者が D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上の上昇を示した（血清群 A、C、W 及び Y で、それぞれ 85.6%、96.6%、87.4%及び 97.7%）。一方、Group 2 では、D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は約 3 分の 2 かそれ以下であった（血清群 A、C、W 及び Y で、それぞれ 65.4%、62.6%、49.2%及び 63.5%）。

4.5.4 免疫原性の結果の日本人被験者と非日本人被験者の比較

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を日本人と非日本人で比較して評価するために、MEQ00068 試験の結果を、10～55 歳の被験者を対象として米国で実施した MET43 試験並びに 2～9 歳の被験者を対象として米国及びプエルトリコで実施した MET35 試験の結果と比較した。

日本人及び非日本人被験者における MenACYW 結合型ワクチン接種後 30 日の hSBA ワクチン抗体応答率は、Module 2.7.3 [6.2 項]に示されている。18～55 歳の成人被験者では、日本人及び非日本人被験者のいずれにおいても、大部分の被験者が全ての血清群に対して高い hSBA ワクチン抗体応答率を示した（日本人被験者では 81.5%～96.6%の範囲、非日本人被験者では 73.5%～88.1%の範囲）（Module

2.7.3 [表 61]）。同様に、10～17 歳の思春期未青年においても、両試験で高い hSBA ワクチン抗体応答率がみられた（日本人被験者では 94.1%～100%、非日本人被験者では 74.0%～95.6%）（Module 2.7.3 [表 62]）。MEQ00068 試験に組み入れられた小児の被験者数が少なかったため、小児では MEQ00068 試験と MET35 試験で意味のある比較はできなかった。しかし、全ての日本人被験者（n=4）、並びに hSBA ワクチン抗体応答率が比較的低かった血清群 A（55.4%）を除き、大部分の非日本人被験者が hSBA ワクチン抗体応答を達成した（Module 2.7.3 [表 63]）。全体として、日本人及び非日本人のいずれにおいても、抗体応答は成人より思春期未成年の方が高い傾向がみられた。

56 歳以上の成人被験者は、MEQ00068 試験には組み入れられなかった。56 歳以上の非日本人被験者では、hSBA ワクチン抗体応答により評価した MenACYW 結合体ワクチン接種後の免疫反応は、4 つの血清群全てについて、Menomune – A/C/Y/W-135 接種後の免疫反応と比較して非劣性であった（MET49 試験）。免疫反応に性別及び人種による臨床的に意味のある違いは認められなかった（Module 2.7.3 [2.5.4.3 項]）。

4.5.5　日本人における免疫原性の結論

MEQ00068 試験では、髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～55 歳の日本人において、MenACYW 結合型ワクチンの単回接種により強い免疫反応が得られた。本試験では、hSBA ワクチン抗体応答により評価した結果、4 つの血清群全てについて、MenACYW 結合型ワクチンによる免疫反応がメナクトラ筋注による免疫反応に対して非劣性であることが示された。

MenACYW 結合型ワクチンは、日本人及び非日本人のいずれにおいても強い免疫反応を誘発する。この結果は、日本人被験者（MEQ00068）と非日本人被験者（MET35 及び 43）で一致しており、MenACYW 結合型ワクチン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。

5　安全性の概括評価

2～55 歳の日本人小児、思春期未青年及び成人を対象とした MEQ00068 試験の安全性の結果については、別途 5.4 項に記載している。

MenACYW 結合型ワクチンを単独で小児、思春期未成年及び 56 歳以上を含む成人に単回接種し、安全性を評価した（表 5）。全ての Pivotal 試験（MET35、MET50、MET43、MET49 及び MET56 試験）は、6 か月の追跡調査期間を含んでいた。MET44 試験（Supportive 試験）は、試験デザイン上 D30 までの安全性データしか収集しておらず、追跡調査期間は設定しなかった。SafAS の大多数は、背景として髄膜炎菌ワクチン未接種であった。MET56 試験の思春期未成年及び成人は、背景として MCV4 の初回免疫を受けていた（すなわち、被験者は 4～10 年前にメナクトラ筋注又は Menveo のいずれかを接種していた）。また、MET50 試験では、MenACYW 結合型ワクチンを承認済みのワクチン（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未成年で評価した。6 つの臨床試験から得られた安全性データを統合して解析し、記述統計を用いて Module 2.7.4 に要約した。

MenACYW 結合型ワクチンの米国 CTD の安全性データベース、すなわち SafAS は、被験ワクチン（MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチン）を少なくとも 1 回接種し、利用可能な安全性データを有する全ての被験者で構成され、MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチンの安全性の結果を記述するために使用されている。統合／併合解析に含まれる 6 試験の安全性データは、全年齢層の併合及び年齢層別に表 18 に提示している。試験別及び年齢層別の SafAS の被験者数を、それぞれ表 3 及び表 5 に示す。

表 18 - 併合群及び年齢層による試験の分類

集団	併合	年齢層	含まれる試験
全て	全て併合	2 歳以上	MET35, MET43, MET44, MET49, MET50, MET56
小児	小児を併合	2～9 歳	MET35
思春期未成年	思春期未成年を併合	10～17 歳	MET43, MET50, MET56
成人	成人を併合	18～55 歳	MET43, MET56
成人後期（56 歳以上）	成人後期を併合	56～64 歳	MET44, MET49, MET56[a]
	高齢者を併合	65 歳以上	MET44, MET49

a MET56 試験の対象は 15～55 歳の被験者。56 歳以上の 1 名の被験者が誤って試験に組み入れられたが、当該被験者もデータベースに含まれている。

5.1　個々の試験の安全性結果の要約

米国申請の臨床データベースに含まれる個々の試験における MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルの概要を表 19 に示す。

表 19 - 米国申請の臨床データベースに含まれる個々の試験における MenACYW 結合型ワクチンの安全性の要約

試験番号	対象集団 年齢	安全性の要約	安全性の概略表
MET35	小児 2～9 歳	MenACYW 結合型ワクチンを 2～9 歳の小児に接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められず、即時性の過敏反応、SAE 又は他の AE による中止及び被験ワクチンに因果関係がある SAE はみられなかった。 全体及び年齢別の部分集団（2～5 歳及び 6～9 歳）ごとに解析したとき、安全性プロファイルは両接種群（MenACYW 結合型ワクチン及び Menveo）で同様であった。 注射部位での反応原性は MenACYW 結合型ワクチンの方が Menveo よりも低かった。 MenACYW 結合型ワクチンを接種したとき、臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。	5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.10]
MET50	思春期未成年 10～17 歳	MenACYW 結合型ワクチンを思春期未成年に接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められず、即時性の過敏反応や被験ワクチンに因果関係がある SAE もみられなかった。 単独で接種したとき、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、承認済みの Menveo ワクチンの安全性プロファイルと同様であった。 MenACYW 結合型ワクチンを Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき、全身性の反応原性は単独で接種したときよりも高かったが、承認済みの併用ワクチンを単独で接種したときと同程度であった。承認済みの併用ワクチンの安全性プロファイルは、MenACYW 結合型ワクチンの併用有り又は無しの場合で同様であった。 MenACYW 結合型ワクチンを接種したとき、臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。	5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.14]
MET43	思春期未成年 10～17 歳 成人 18～55 歳	MenACYW 結合型ワクチンを 10～55 歳の思春期未成年及び成人に接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められず、即時性の過敏反応、SAE 又は他の AE による中止、及び被験ワクチンに関連がある SAE はみられなかった。 反応原性は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であった。 MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、承認済みのメナクトラ筋注の安全性プロファイルと同様であった。 MenACYW 結合型ワクチンを接種したとき、臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。	5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.10]
MET44	成人 56 歳以上	MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を 56 歳以上の成人に接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められなかった。 56～64 歳の被験者のサブセットでみられた注射部位反応の僅かな増加を除き、両接種群で 56～64 歳の被験者のサブセットにおける安全性プロファイルは、65 歳以上の被験者のサブセットの安全性プロファイルとほぼ同様であった。	5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.8]

試験番号	対象集団 年齢	安全性の要約	安全性の概略表
MET49	成人 56 歳以上	全体として、MenACYW 結合型ワクチン接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は認められず、SAE 又は他の AE による中止、また、被験ワクチンに関連する SAE や死亡もみられなかった。 MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルは、承認済みの Menomune – A/C/Y/W-135 と同様であった。発現割合からみた注射部位の反応原性は、MenACYW 結合型ワクチンの方が、Menomune – A/C/Y/W-135 よりも高かった（主に疼痛の発現割合が高かったため）。しかしながら、注射部位反応のほとんどはグレード 1 又は 2 であった。 MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menomune – A/C/Y/W-135 接種群との間で観察された違いは、56～64 歳の被験者及び 65 歳以上の被験者とも全体集団で観察された違いと類似していた。2 つの年齢層を比較すると、注射部位及び全身性の反応原性は若年齢層（56～64 歳）で頻度が高かった。 MenACYW 結合型ワクチンを接種したとき、臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。	5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.10]
MET56	MCV4 の初回免疫を受けた 15～17 歳の思春期未成年 MCV4 の初回免疫を受けた 18 歳以上の成人	MenACYW 結合型ワクチンを MCV4 の初回免疫を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人に追加接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められなかった。 全体として、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、承認済みのメナクトラ筋注の安全性プロファイルと同様であった。	5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.12]

AE：有害事象、MCV4：4 価髄膜炎菌結合型ワクチン、SAE：重篤な有害事象

5.2 安全性の統合結果

米国 CTD で提出した 6 試験は、米国及びプエルトリコの 2 歳以上の集団における MenACYW 結合型ワクチンに焦点を当てており、全て同様のデザイン、すなわち健康な被験者で実施されたランダム化比較試験である。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十分類似していた。統合解析では、MenACYW 結合型ワクチンと各対照ワクチンを比較した要約表でデータを表示しているが、一方、併合解析では全ての試験データを併合している。

統合／併合解析は、安全性の傾向とシグナルを特定及び解析するうえでより大きなサンプルサイズを提供する。

臨床試験では MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルの評価を記述的に示しているため、安全性データの併合／統合解析においても記述的に示した。接種群間の統計学的な検定は正式には実施しなかった。統合解析の理論的根拠の詳細は、Module 5.3.5.3 iSAP [Section 1.1.3]に記載している。

安全性の解析には、以下の群を用いている（表 5 及び Module 2.7.4 [表 11]、[表 12]及び [表 13]を参照）。

- MenACYW 結合型ワクチンのみの群には、MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種され、安全性データを有する被験者が含まれている（N=4,726；白人 79.3%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 15.2%）。
- 対照ワクチン群には、対照となる髄膜炎菌ワクチンのみを 1 回接種され、安全性データを有する被験者が含まれている。

  Menomune – A/C/Y/W-135（N=553；白人 90.4%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 8.7%）

  Menveo（N=995；白人 86.6%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 8.2%）

  メナクトラ筋注（N=1,042；白人 78.0%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 15.9%）
- MenACYW 結合型ワクチンと併用ワクチンの群には、MenACYW 結合型ワクチンと併用ワクチン（Tdap 及び HPV）を 1 回接種され、安全性データを有する被験者が含まれている（MET50 試験；N=392；白人 89.3%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 3.8%）。
- 併用ワクチンのみの群には、MenACYW 結合型ワクチンなしで併用ワクチンを接種され、安全性データを有する被験者が含まれている（MET50 試験；N=296；白人 87.2%及び黒人又はアフリカ系アメリカ人 6.1%）。

安全性の解析は年齢層、性別及び人種で層別化した。年齢層は以下のように定義した。

- 2～9 歳の小児
- 10～17 歳の思春期未成年

- 18～55 歳の成人
- 56 歳以上の成人、部分集団として、
  - 56～64 歳の成人後期
  - 65 歳以上の高齢者
    - 65～74 歳の高齢者
    - 75 歳以上の後期高齢者

MenACYW 結合型ワクチンは全ての年齢層の被験者に接種されたが、承認済みの対照ワクチンは ACIP（Advisory Committee on Immunization Practices）勧告又は FDA の承認範囲に従って特定の年齢層に接種された。対照ワクチンの結果は併合せず、ワクチンの種類別に個別に要約した（すなわち、統合した）。MenACYW 結合型ワクチンと対照ワクチンを記述的に比較した。

日本人を対象とした MEQ00068 試験は、安全性の併合／統合解析には含まれていない。MEQ00068 試験の安全性に関する結果は、別途 5.4 項に記載している。

5.2.1 安全性の統合結果の概略

2 歳以上の計 4,726 名の被験者（2 歳～9 歳の小児 498 名、10 歳～17 歳の思春期未成年 1,897 名、18 歳～55 歳の成人 1,684 名、56 歳～64 歳の成人後期 298 名、65 歳以上の高齢者 349 名）が MenACYW 結合型ワクチンの単回接種を受け、SafAS に含まれている（本 Module の表 5 及び Module 2.7.4 [1.2 項] を参照）。計 392 名の思春期未成年が、Tdap + HPV ワクチンとの併用で MenACYW 結合型ワクチンの単回接種を受けた。

注：MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルを記述するために、全被験者を併合（全ての年齢層を併合）して使用している。年齢層別の個々の併合結果は、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルを、対応する対照ワクチンとともに記述するために使用している。全被験者併合での MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、特定の年齢層に接種した対照ワクチンの安全性プロファイルと比較しなかった。

MenACYW 結合型ワクチンの忍容性は良好で、全ての年齢層を通じて安全性の懸念は認められなかった。MenACYW 結合型ワクチンを 2～55 歳の被験者に単回接種したときの反応原性プロファイルは、対照とした承認済みの MCV4 であるメナクトラ筋注及び Menveo の反応原性プロファイルとほぼ同様であった。MCV4 の初回免疫を受けた思春期未成年及び成人に MenACYW 結合型ワクチンを追加接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念は認められなかった。

56 歳以上の成人後期及び高齢者では、MenACYW 結合型ワクチンの反応原性プロファイルは、対照ワクチンの Menomune – A/C/Y/W-135 よりも高かった。この違いは、医薬品の組成の違いが原因である可能性がある。Menomune – A/C/Y/W-135 が非結合型の 4 価髄膜炎菌多糖体ワクチンであるのに対し、MenACYW 結合型ワクチンは結合タンパク質として破傷風トキソイドを含んでいる。

性別及び人種を考慮すると、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルには、承認済みのワクチンと比較して臨床的に意味のある違いは観察されなかった。性別と人種の表は、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety（ISS）に記載している。

5.2.1.1 特定反応

5.2.1.1.1 特定注射部位反応

MenACYW 結合型ワクチン、メナクトラ筋注、Menveo、又は Menomune – A/C/Y/W-135 の接種部位の注射部位反応について、全被験者（すなわち、全ての年齢層を併合）、また、SafAS の年齢層別に、1 件以上の特定注射部位反応を発現した被験者の数及び割合、並びに 1 件以上のグレード 3 の特定注射部位反応を発現した被験者の数及び割合の要約を表 20 に示す。

全被験者（全年齢層の併合）

MenACYW 結合型ワクチンを接種した全被験者の併合では、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したとき、注射部位反応を報告した被験者は半数未満であった。注射部位反応の大多数はグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 2.2.5] 及び[Table 2.2.7]を参照）。一部の被験者がグレード 3 の注射部位反応を報告した。最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であった。

年齢層別

各年齢層で、MenACYW 結合型ワクチンの接種部位で最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であった。

2～9 歳の小児では、特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Menveo 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が低い傾向がみられた。グレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は、Menveo 接種群と比較して MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が低かった。

10～17 歳の思春期未成年では、特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群と対照ワクチンであるメナクトラ筋注及び Menveo 接種群とで同程度であった。グレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン、メナクトラ筋注及び Menveo 接種群を通じて低かった。

18～55 歳の成人では、特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ筋注接種群で同程度であった。グレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は、両接種群とも低かった。

成人後期（56～64 歳）及び高齢者（65 歳以上）では、1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。この年齢層で観察された MenACYW 結合型ワクチンの注射部位反応の発現割合は、若年群で観察された発現割合よりも低く、グレード 3 の注射部位反応を報告した被験者はごく僅かであった。

思春期未成年における Tdap 及び HPV ワクチンの同時接種

10～17 歳の被験者で、1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、承認済みの Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと同時接種した被験者と Tdap 及び HPV ワクチンのみを接種した被験者との間で同程度であった（それぞれ 84.5%及び 82.4%、Module 5.3.5.3 ISS [Table 4.1.1]を参照）。MenACYW 結合型ワクチン、Tdap 及び HPV ワクチンの接種部位で最も多かった特定注射部位反応は疼痛であったが、グレード 3 の MenACYW 結合型ワクチン注射部位の疼痛を発現した被験者は 2.3%のみであった（Module 2.7.4 [表 36]を参照）。

表 20 - Any and Grade 3 solicited injection site reactions after meningococcal vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - all subjects and by age groups - Safety Analysis Set

Subjects experiencing at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
All Subjects (contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50, and MET56)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	1882/4643	40.5	(39.1; 42.0)	440/1016	43.3	(40.2; 46.4)	487/978	49.8	(46.6; 53.0)	78/551	14.2	(11.4; 17.3)	328/388	49.0	(43.9; 54.1)
Grade 3	94/4643	2.0	(1.6; 2.5)	21/1016	2.1	(1.3; 3.1)	65/978	6.6	(5.2; 8.4)	3/551	0.5	(0.1; 1.6)	11/388	2.8	(1.4; 5.0)
Pain															
Any	1779/4641	38.3	(36.9; 39.7)	431/1016	42.4	(39.4; 45.5)	415/978	42.4	(39.3; 45.6)	75/550	13.6	(10.9; 16.8)	183/388	47.2	(42.1; 52.3)
Grade 3	67/4641	1.4	(1.1; 1.8)	19/1016	1.9	(1.1; 2.9)	10/978	1.0	(0.5; 1.9)	3/550	0.5	(0.1; 1.6)	9/388	2.3	(1.1; 4.4)
Erythema															
Any	328/4642	7.1	(6.3; 7.8)	31/1016	3.1	(2.1; 4.3)	190/976	19.5	(17.0; 22.1)	5/551	0.9	(0.3; 2.1)	15/388	3.9	(2.2; 6.3)
Grade 3	27/4642	0.6	(0.4; 0.8)	2/1016	0.2	(0.0; 0.7)	54/976	5.5	(4.2; 7.2)	0/551	0.0	(0.0; 0.7)	2/388	0.5	(0.1; 1.8)
Swelling															
Any	255/4636	5.5	(4.9; 6.2)	28/1014	2.8	(1.8; 4.0)	136/974	14.0	(11.8; 16.3)	2/551	0.4	(0.0; 1.3)	17/388	4.4	(2.6; 6.9)
Grade 3	13/4636	0.3	(0.1; 0.5)	1/1014	<0.1	(0.0; 0.5)	29/974	3.0	(2.0; 4.2)	0/551	0.0	(0.0; 0.7)	1/388	0.3	(0.0; 1.4)
Children 2 through 9 years of age (contributing study: MET35)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	228/487	46.8	(42.3; 51.4)	-	-	-	262/486	53.9	(49.4; 58.4)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	18/487	3.7	(2.2; 5.8)	-	-	-	54/486	11.1	(8.5; 14.2)	-	-	-	-	-	-
Pain															
Any	188/487	38.6	(34.3; 43.1)	-	-	-	206/486	42.4	(37.9; 46.9)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	3/487	0.6	(0.1; 1.8)	-	-	-	5/486	1.0	(0.3; 2.4)	-	-	-	-	-	-

Subjects experiencing at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Erythema															
Any	110/487	22.6	(18.9; 26.6)	-	-	-	153/485	31.5	(27.4; 35.9)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	15/487	3.1	(1.7; 5.0)	-	-	-	48/485	9.9	(7.4; 12.9)	-	-	-	-	-	-
Swelling															
Any	67/484	13.8	(10.9; 17.2)	-	-	-	104/483	21.5	(17.9; 25.5)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	7/484	1.4	(0.6; 3.0)	-	-	-	27/483	5.6	(3.7; 8.0)	-	-	-	-	-	-
Adolescents 10 through 17 years of age (contributing studies: MET43, MET50, and MET56)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	751/1868	40.2	(38.0; 42.5)	225/523	43.0	(38.7; 47.4)	225/492	45.7	(41.3; 50.2)	-	-	-	190/388	49.0	(43.9; 54.1)
Grade 3	33/1868	1.8	(1.2; 2.5)	10/523	1.9	(0.9; 3.5)	11/492	2.2	(1.1; 4.0)	-	-	-	11/388	2.8	(1.4; 5.0)
Pain															
Any	715/1868	38.3	(36.1; 40.5)	217/523	41.5	(37.2; 45.8)	209/492	42.5	(38.1; 47.0)	-	-	-	183/388	47.2	(42.1; 52.3)
Grade 3	28/1868	1.5	(1.0; 2.2)	9/523	1.7	(0.8; 3.2)	5/492	1.0	(0.3; 2.4)	-	-	-	9/388	2.3	(1.1; 4.4)
Erythema															
Any	89/1868	4.8	(3.8; 5.8)	19/523	3.6	(2.2; 5.6)	37/491	7.5	(5.4; 10.2)	-	-	-	15/388	3.9	(2.2; 6.3)
Grade 3	5/1868	0.3	(0.1; 0.6)	1/523	0.2	(0.0; 1.1)	6/491	1.2	(0.4; 2.6)	-	-	-	2/388	0.5	(0.1; 1.8)
Swelling															
Any	82/1867	4.4	(3.5; 5.4)	18/523	3.4	(2.1; 5.4)	32/491	6.5	(4.5; 9.1)	-	-	-	17/388	4.4	(2.6; 6.9)
Grade 3	2/1867	0.1	(0.0; 0.4)	0/523	0.0	(0.0; 0.7)	2/491	0.4	(0.0; 1.5)	-	-	-	1/388	0.3	(0.0; 1.4)
Adults 18 through 55 years of age (contributing studies: MET43 and MET56)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	714/1646	43.4	(41.0; 45.8)	215/492	43.7	(39.3; 48.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	35/1646	2.1	(1.5; 2.9)	11/492	2.2	(1.1; 4.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Pain															
Any	702/1644	42.7	(40.3; 45.1)	214/492	43.5	(39.1; 48.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	31/1644	1.9	(1.3; 2.7)	10/492	2.0	(1.0; 3.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Subjects experiencing at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Erythema															
Any	83/1645	5.0	(4.0; 6.2)	12/492	2.4	(1.3; 4.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	4/1645	0.2	(0.1; 0.6)	1/492	0.2	(0.0; 1.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Swelling															
Any	71/1644	4.3	(3.4; 5.4)	10/490	2.0	(1.0; 3.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	3/1644	0.2	(0.0; 0.5)	1/490	0.2	(0.0; 1.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Older Adults 56 through 64 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	112/295	38.0	(32.4; 43.8)	0/1	0.0	NC	-	-	-	42/247	17.0	(12.5; 22.3)	-	-	-
Grade 3	5/295	1.7	(0.6; 3.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	0/247	0.0	(0.0; 1.5)	-	-	-
Pain															
Any	105/295	35.6	(30.1; 41.3)	0/1	0.0	NC	-	-	-	40/247	16.2	(11.8; 21.4)	-	-	-
Grade 3	3/295	1.0	(0.2; 2.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	0/247	0.0	(0.0; 1.5)	-	-	-
Erythema															
Any	26/295	8.8	(5.8; 12.6)	0/1	0.0	NC	-	-	-	3/247	1.2	(0.3; 3.5)	-	-	-
Grade 3	2/295	0.7	(0.1; 2.4)	0/1	0.0	NC	-	-	-	0/247	0.0	(0.0; 1.5)	-	-	-
Swelling															
Any	21/295	7.1	(4.5; 10.7)	0/1	0.0	NC	-	-	-	1/247	0.4	(0.0; 2.2)	-	-	-
Grade 3	1/295	0.3	(0.0; 1.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	0/247	0.0	(0.0; 1.5)	-	-	-
Elderly Adults ≥ 65 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)															
Solicited Injection Site Reaction															
Any	77/347	22.2	(17.9; 26.9)	-	-	-	-	-	-	36/304	11.8	(8.4; 16.0)	-	-	-
Grade 3	3/347	0.9	(0.2; 2.5)	-	-	-	-	-	-	3/304	1.0	(0.2; 2.9)	-	-	-
Pain															
Any	69/347	19.9	(15.8; 24.5)	-	-	-	-	-	-	35/303	11.6	(8.2; 15.7)	-	-	-
Grade 3	2/347	0.6	(0.1; 2.1)	-	-	-	-	-	-	3/303	1.0	(0.2; 2.9)	-	-	-

Subjects experiencing at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Erythema															
Any	20/347	5.8	(3.6; 8.8)	-	-	-	-	-	-	2/304	0.7	(0.1; 2.4)	-	-	-
Grade 3	1/347	0.3	(0.0; 1.6)	-	-	-	-	-	-	0/304	0.0	(0.0; 1.2)	-	-	-
Swelling															
Any	14/346	4.0	(2.2; 6.7)	-	-	-	-	-	-	1/304	0.3	(0.0; 1.8)	-	-	-
Grade 3	0/346	0.0	(0.0; 1.1)	-	-	-	-	-	-	0/304	0.0	(0.0; 1.2)	-	-	-

n: number of subjects experiencing the endpoint, M: number of subjects with available data for the relevant endpoint, Percentages are based on M.

a MenACYW includes the subjects who received MenACYW only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50.

b MenACYW + Tdap + HPV only includes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50.

Modified from 5.3.5.3.Integrated Summary of Safety [Table 2.2.1, Table 2.2.6, Table 3.1.1, Table 3.1.6, Table 4.1.1, Table 4.1.6, Table 5.1.1, Table 5.1.6, Table 6.1.1, Table 6.1.6, Table 7.1.1, and Table 7.1.6].

5.2.1.1.2 特定全身反応

全被験者（全ての年齢層を併合）、また、SafAS の年齢層別に、1 件以上の特定全身反応を発現した被験者の数及び割合、並びに 1 件以上のグレード 3 の特定全身反応を発現した被験者の数及び割合の要約を表 21 に示す。

全被験者（全年齢層の併合）

MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種された全被験者の併合では、特定全身反応を報告した被験者は半数未満であった。グレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は低かった。

最も多く報告された特定全身反応は、筋肉痛及び頭痛であった。発熱を報告した被験者の割合は低かった。全体として、特定全身反応のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、ワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した（Module 5.3.5.3 ISS [Table 2.2.9]及び[Table 2.2.11]を参照）。

年齢層別

2 歳～9 歳までの小児では、特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menveo 接種群とで同程度であった。1 件以上のグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は低かった。小児で最も多く報告された特定全身反応は、倦怠感及び筋肉痛であった。

10～17 歳の思春期未成年では、特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群、メナクトラ筋注接種群及び Menveo 接種群で同程度であった。1 件以上のグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は低かった。最も多く報告された特定全身反応は、筋肉痛及び頭痛であった。

18～55 歳の成人では、特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ筋注接種群で類似していた。1 件以上のグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は、両接種群で同じであった（5.7%）。最も多く報告された特定全身反応は、筋肉痛及び頭痛であり、次いで倦怠感であった。

56～64 歳の成人後期では、1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群と比較して MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。1 件以上のグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は両接種群とも低かった。最も多く報告された特定全身反応は、筋肉痛及び頭痛であった。

65 歳以上の高齢者では、特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で同程度であった。1 件以上のグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は両接種群とも低かった。最も多く報告された要請された全身反応は、筋肉痛及び頭痛であった。

思春期未成年における Tdap 及び HPV ワクチンの同時接種

10～17 歳の思春期未成年では、1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Tdap + HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと同時接種したときと、Tdap + HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときで同程度であった。1 件以上のグレード 3 の全身反応を報告した被験

者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap + HPV ワクチンの同時接種群と Tdap + HPV ワクチン接種群で同程度であった。最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛であり、次いで頭痛及び倦怠感であった。

表 21 - Any and Grade 3 solicited systemic reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - all subjects and by age groups - Safety Analysis Set

Subject with at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]			Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
All Subjects (contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50, and MET56)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	2039/4641	43.9	(42.5; 45.4)	499/1017	49.1	(46.0; 52.2)	431/978	44.1	(40.9; 47.2)	150/551	27.2	(23.5; 31.1)	274/388	70.6	(65.8; 75.1)	191/290	65.9	(60.1; 71.3)
Grade 3	189/4641	4.1	(3.5; 4.7)	47/1017	4.6	(3.4; 6.1)	32/978	3.3	(2.2; 4.6)	14/551	2.5	(1.4; 4.2)	29/388	7.5	(5.1; 10.6)	16/290	5.5	(3.2; 8.8)
Fever																		
Any	56/4572	1.2	(0.9; 1.6)	9/1002	0.9	(0.4; 1.7)	19/967	2.0	(1.2; 3.1)	3/548	0.5	(0.1; 1.6)	6/387	1.6	(0.6; 3.3)	2/285	0.7	(0.1; 2.5)
Grade 3	7/4572	0.2	(0.1; 0.3)	3/1002	0.3	(0.1; 0.9)	5/967	0.5	(0.2; 1.2)	0/548	0.0	(0.0; 0.7)	2/387	0.5	(0.1; 1.9)	1/285	0.4	(0.0; 1.9)
Headache																		
Any	1223/4640	26.4	(25.1; 27.7)	305/1017	30.0	(27.2; 32.9)	208/978	21.3	(18.7; 24.0)	94/551	17.1	(14.0; 20.5)	131/388	33.8	(29.1; 38.7)	84/290	29.0	(23.8; 34.6)
Grade 3	90/4640	1.9	(1.6; 2.4)	28/1017	2.8	(1.8; 4.0)	11/978	1.1	(0.6; 2.0)4	4/551	0.7	(0.2; 1.8)	11/388	2.8	(1.4; 5.0)	5/290	1.7	(0.6; 4.0)
Malaise																		
Any	1009/4640	21.7	(20.6; 23.0)	240/1017	23.6	(21.0; 26.3)	229/978	23.4	(20.8; 26.2)	66/551	12.0	(9.4; 15.0)	113/388	29.1	(24.6; 33.9)	81/290	27.9	(22.8; 33.5)
Grade 3	95/4640	2.0	(1.7; 2.5)	28/1017	2.8	(1.8; 4.0)	19/978	1.9	(1.2; 3.0)	10/551	1.8	(0.9; 3.3)	10/388	2.6	(1.2; 4.7)	5/290	1.7	(0.6; 4.0)
Myalgia																		
Any	1424/4641	30.7	(29.4; 32.0)	348/1017	34.2	(31.3; 37.2)	285/978	29.1	(26.3; 32.1)	95/551	17.2	(14.2; 20.7)	238/388	61.3	(56.3; 66.2)	160/289	55.4	(49.4; 61.2)
Grade 3	102/4641	2.2	(1.8; 2.7)	22/1017	2.2	(1.4; 3.3)	13/978	1.3	(0.7; 2.3)	8/551	1.5	(0.6; 2.8)	18/388	4.6	(2.8; 7.2)	11/289	3.8	(1.9; 6.7)
Children 2 through 9 years of age (contributing study: MET35)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	168/487	34.5	(30.3; 38.9)	-	-	-	180/486	37.0	(32.7; 41.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	9/487	1.8	(0.8; 3.5)	-	-	-	11/486	2.3	(1.1; 4.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fever																		
Any	9/485	1.9	(0.9; 3.5)	-	-	-	13/479	2.7	(1.5; 4.6)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	0/485	0.0	(0.0; 0.8)	-	-	-	2/479	0.4	(0.1; 1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Subject with at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]			Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Headache																		
Any	61/487	12.5	(9.7; 15.8)	-	-	-	56/486	11.5	(8.8; 14.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	0/487	0.0	(0.0; 0.8)	-	-	-	2/486	0.4	(0.0; 1.5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malaise																		
Any	103/487	21.1	(17.6; 25.0)	-	-	-	99/486	20.4	(16.9; 24.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	9/487	1.8	(0.8; 3.5)	-	-	-	5/486	1.0	(0.3; 2.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Myalgia																		
Any	98/487	20.1	(16.7; 24.0)	-	-	-	112/486	23.0	(19.4; 27.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	2/487	0.4	(0.0; 1.5)	-	-	-	4/486	0.8	(0.2; 2.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adolescents 10 through 17 years of age (contributing studies: MET43, MET50, and MET56)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	857/1867	45.9	(43.6; 48.2)	262/523	50.1	(45.7; 54.5)	251/492	51.0	(46.5; 55.5)	-	-	-	274/388	70.6	(65.8; 75.1)	191/290	65.9	(60.1; 71.3)
Grade 3	74/1867	4.0	(3.1; 5.0)	19/523	3.6	(2.2; 5.6)	21/492	4.3	(2.7; 6.5)	-	-	-	29/388	7.5	(5.1; 10.6)	16/290	5.5	(3.2; 8.8)
Fever																		
Any	15/1835	0.8	(0.5; 1.3)	2/518	0.4	(0.0; 1.4)	6/488	1.2	(0.5; 2.7)	-	-	-	6/387	1.6	(0.6; 3.3)	2/285	0.7	(0.1; 2.5)
Grade 3	4/1835	0.2	(0.1; 0.6)	0/518	0.0	(0.0; 0.7)	3/488	0.6	(0.1; 1.8)	-	-	-	2/387	0.5	(0.1; 1.9)	1/285	0.4	(0.0; 1.9)
Headache																		
Any	538/1866	28.8	(26.8; 30.9)	162/523	31.0	(27.0; 35.1)	152/492	30.9	(26.8; 35.2)	-	-	-	131/388	33.8	(29.1; 38.7)	84/290	29.0	(23.8; 34.6)
Grade 3	40/1866	2.1	(1.5; 2.9)	12/523	2.3	(1.2; 4.0)	9/492	1.8	(0.8; 3.4)	-	-	-	11/388	2.8	(1.4; 5.0)	5/290	1.7	(0.6; 4.0)
Malaise																		
Any	405/1867	21.7	(19.8; 23.6)	137/523	26.2	(22.5; 30.2)	130/492	26.4	(22.6; 30.6)	-	-	-	113/388	29.1	(24.6; 33.9)	81/290	27.9	(22.8; 33.5)
Grade 3	28/1867	1.5	(1.0; 2.2)	9/523	1.7	(0.8; 3.2)	14/492	2.8	(1.6; 4.7)	-	-	-	10/388	2.6	(1.2; 4.7)	5/290	1.7	(0.6; 4.0)
Myalgia																		
Any	570/1867	30.5	(28.4; 32.7)	172/523	32.9	(28.9; 37.1)	173/492	35.2	(30.9; 39.6)	-	-	-	238/388	61.3	(56.3; 66.2)	160/289	55.4	(49.4; 61.2)
Grade 3	31/1867	1.7	(1.1; 2.3)	8/523	1.5	(0.7; 3.0)	9/492	1.8	(0.8; 3.4)	-	-	-	18/388	4.6	(2.8; 7.2)	11/289	3.8	(1.9; 6.7)

Subject with at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]			Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Adults 18 through 55 years of age (contributing studies: MET43 and MET56)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	783/1646	47.6	(45.1; 50.0)	236/493	47.9	(43.4; 52.4)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	94/1646	5.7	(4.6; 6.9)	28/493	5.7	(3.8; 8.1)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fever																		
Any	20/1619	1.2	(0.8; 1.9)	7/483	1.4	(0.6; 3.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	2/1619	0.1	(0.0; 0.4)	3/483	0.6	(0.1; 1.8)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Headache																		
Any	493/1646	30.0	(27.7; 32.2)	143/493	29.0	(25.0; 33.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	47/1646	2.9	(2.1; 3.8)	16/493	3.2	(1.9; 5.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Malaise																		
Any	393/1645	23.9	(21.8; 26.0)	103/493	20.9	(17.4; 24.8)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	50/1645	3.0	(2.3; 4.0)	19/493	3.9	(2.3; 6.0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Myalgia																		
Any	589/1646	35.8	(33.5; 38.2)	175/493	35.5	(31.3; 39.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Grade 3	60/1646	3.6	(2.8; 4.7)	14/493	2.8	(1.6; 4.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Older Adults 56 through 64 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	125/294	42.5	(36.8; 48.4)	1/1	100.0	NC	-	-	-	73/247	29.6	(23.9; 35.7)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	7/294	2.4	(1.0; 4.8)	0/1	0.0	NC	-	-	-	4/247	1.6	(0.4; 4.1)	-	-	-	-	-	-
Fever																		
Any	6/290	2.1	(0.8; 4.4)	0/1	0.0	NC	-	-	-	3/245	1.2	(0.3; 3.5)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	1/290	0.3	(0.0; 1.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	0/245	0.0	(0.0; 1.5)	-	-	-	-	-	-
Headache																		
Any	76/294	25.9	(20.9; 31.3)	0/1	0.0	NC	-	-	-	47/247	19.0	(14.3; 24.5)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	3/294	1.0	(0.2; 3.0)	0/1	0.0	NC	-	-	-	1/247	0.4	(0.0; 2.2)	-	-	-	-	-	-

Subject with at least 1:	MenACYW Conjugate Vaccine[a]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[b]			Tdap + HPV[b]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Malaise																		
Any	59/294	20.1	(15.6; 25.1)	0/1	0.0	NC	-	-	-	34/247	13.8	(9.7; 18.7)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	5/294	1.7	(0.6; 3.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	2/247	0.8	(0.1; 2.9)	-	-	-	-	-	-
Myalgia																		
Any	90/294	30.6	(25.4; 36.2)	1/1	100.0	NC	-	-	-	42/247	17.0	(12.5; 22.3)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	5/294	1.7	(0.6; 3.9)	0/1	0.0	NC	-	-	-	3/247	1.2	(0.3; 3.5)	-	-	-	-	-	-
Elderly Adults ≥ 65 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)																		
Solicited Systemic Reaction																		
Any	106/347	30.5	(25.7; 35.7)	-	-	-	-	-	-	77/304	25.3	(20.5; 30.6)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	5/347	1.4	(0.5; 3.3)	-	-	-	-	-	-	10/304	3.3	(1.6; 6.0)	-	-	-	-	-	-
Fever																		
Any	6/343	1.7	(0.6; 3.8)	-	-	-	-	-	-	0/303	0.0	(0.0; 1.2)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	0/343	0.0	(0.0; 1.1)	-	-	-	-	-	-	0/303	0.0	(0.0; 1.2)	-	-	-	-	-	-
Headache																		
Any	55/347	15.9	(12.2; 20.1)	-	-	-	-	-	-	47/304	15.5	(11.6; 20.0)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	0/347	0.0	(0.0; 1.1)	-	-	-	-	-	-	3/304	1.0	(0.2; 2.9)	-	-	-	-	-	-
Malaise																		
Any	49/347	14.1	(10.6; 18.2)	-	-	-	-	-	-	32/304	10.5	(7.3; 14.5)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	3/347	0.9	(0.2; 2.5)	-	-	-	-	-	-	8/304	2.6	(1.1; 5.1)	-	-	-	-	-	-
Myalgia																		
Any	77/347	22.2	(17.9; 26.9)	-	-	-	-	-	-	53/304	17.4	(13.3; 22.2)	-	-	-	-	-	-
Grade 3	4/347	1.2	(0.3; 2.9)	-	-	-	-	-	-	5/304	1.6	(0.5; 3.8)	-	-	-	-	-	-

n: number of subjects experiencing the endpoint, M: number of subjects with available data for the relevant endpoint, Percentages are based on M.

a MenACYW includes the subjects who received MenACYW only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50.

b MenACYW + Tdap + HPV only includes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50. Tdap + HPV only includes the subjects who received Tdap + HPV at V01 in MET50.

Modified from 5.3.5.3.Integrated Summary of Safety Table 2.2.1, Table 2.2.10, Table 3.1.1, Table 3.1.10, Table 4.1.1, Table 4.1.10, Table 5.1.1, Table 5.1.10, Table 6.1.1, Table 6.1.10, Table 7.1.1, and Table 7.1.10.

5.2.1.2 非重篤な非特定有害事象及び副反応

5.2.1.2.1 非重篤な非特定有害事象

全ての年齢層の併合では、MenACYW 結合型ワクチンのみを接種された被験者の 16.9%で 1 件以上の非重篤な非特定 AE が報告された。非重篤な非特定 AE の大部分は、SOC が「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、次いで「胃腸障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」であった。ほとんどの事象は、一般的な呼吸器疾患（例、咳嗽、上気道感染、上咽頭炎）または胃腸疾患（例、嘔吐、下痢）及び感染症であった。

各年齢層で 1 件以上の非重篤な非特定 AE を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群と対照ワクチン接種群との間で同程度であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 2.2.12]を参照）。

5.2.1.2.2 非特定副反応

ワクチン接種後 30 日以内の非重篤な非特定副反応（AR）の一覧表の Module 2.7.4 での掲載箇所を表 22 に示す。

表 22 - 年齢層別の非重篤な非特定副反応一覧表の Module 2.7.4 での掲載箇所

年齢層	非重篤な非特定副反応一覧表の Module 2.7.4 での掲載箇所		
	SOC 及び PT 別	グレード 3 の事象 SOC 及び PT 別	最大の重症度、発現日時及び発現期間別
全被験者	[表 19]	[表 20]	[表 21]
2～9 歳の小児	[表 28]	[表 29]	[表 30]
10～17 歳の思春期未成年	[表 38]	[表 39]	[表 40]
18～55 歳の成人	[表 48]	[表 49]	[表 50]
56～64 歳の成人後期	[表 57]	[表 58]	[表 59]
65 歳以上の高齢者	[表 67]	[表 68]	[表 69]

全被験者（全年齢層の併合）

全被験者の併合では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は低かった（2.8%）。最も多く報告された事象は、一般的な注射部位反応（主に注射部位そう痒感）、浮動性めまい、疲労、又は悪心であった。予測されない AE について、特定の傾向は認められなかった。

MenACYW 結合型ワクチン接種群の非重篤な非特定 AR の大部分は、グレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な非特定 AR を発現した被験者の割合は低かった（0.1%）。

いずれの年齢層でも、非重篤な AE 又は AR のために試験を中止した被験者はいなかった。

小児

ワクチン接種から 30 日以内に 1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した小児の割合は低く、両方のワクチン接種群で同程度であった（MenACYW結合型ワクチン接種群で2.0%、Menveo接種群で3.4%）。MenACYW 結合型ワクチン接種群で最も多く報告された非重篤な非特定 AR は、嘔吐、腹痛（上腹部痛）及び注射部位内出血であった。

全体として、全身反応のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。各群で 1 名の被験者（0.2%）が、ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な AR を報告した。

思春期未成年

1 件以上の非重篤な非特定 AR を発現した思春期未成年の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群、メナクトラ筋注接種群及び Menveo 接種群で同程度であり、それぞれ 3.1%、1.3%及び 3.4%であった。最も多く報告された非重篤な非特定 AR には、注射部位そう痒感、注射部位熱感、浮動性めまい及び悪心が含まれていた。

全体として、非重篤な非特定 AR の大部分はグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な非特定 AR を発現した被験者の割合は、全てのワクチン接種群で低かった（1.3%以下）。

18～55 歳の成人

1 件以上の非重篤な非特定 AR を発現した成人の割合は低く、2 つの接種群で同程度（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 2.2%、メナクトラ筋注接種群で 2.4%）であった。

ワクチン接種から 30 日以内に 1 件以上の非重篤な AR を報告した成人の割合は低く、両ワクチン接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 2.2%、メナクトラ筋注接種群で 2.4%）。最も多く報告された非重篤な非特定 AR は、注射部位そう痒感及び注射部位熱感（MenACYW 結合型ワクチン注射部位）、疲労、浮動性めまい及び悪心であった。

全体として、非重篤な非特定 AR のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な非特定 AR を発現した被験者の割合は、両ワクチン接種群とも低かった（0.6%以下）。

56～64 歳の成人後期

ワクチン接種から 30 日以内に 1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は低く、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 3.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 1.6%と両接種群で同程度であった。最も多く報告された非重篤な非特定 AR は、注射部位そう痒感（MenACYW 結合型ワクチンの接種部位）、注射部位内出血（Menomune – A/C/Y/W-135 の接種部位）及び疲労であった。

全体として、非重篤な非特定 AR のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。MenACYW 結合型ワクチン接種群では、ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な非特定 AR を発現した被験者の割合は低かった（0.3%）。

65 歳以上の高齢者

1 件以上の非重篤な非特定 AR を発現した高齢者の割合は低く、両接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 5.2%、Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群で 2.6%）。

最も多く報告された非重篤な非特定 AR は、注射部位そう痒感であった（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 2.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 0.7%）。

全体として、非重篤な非特定 AR のほとんどはグレード 1 又はグレード 2 であり、ほとんどがワクチン接種から 3 日以内に発現及び消失した。ワクチン接種から 30 日以内にグレード 3 の非重篤な非特定 AR を発現した被験者は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名（0.3%）のみで、MenACYW 結合型ワクチン接種群ではいなかった。

思春期未成年における Tdap 及び HPV ワクチンの同時接種

1 件以上の非重症な非特定 AR を報告した思春期未成年の割合は、Tdap + HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと併用して接種したときと、Tdap + HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときで同程度であった（それぞれ 8.7%及び 4.1%）。MenACYW+Tdap+HPV 群で最も多く報告された非重篤な非特定 AR は、注射部位そう痒感、注射部位内出血、悪心及び嘔吐であった。

5.2.1.2.3 医療機関での受診を要する有害事象

MAAE は、医療機関での受診を要する非重篤な非特定 AE に対応している。MAAE は、全ての Pivotal 試験（MET35、MET50、MET43、MET49 及び MET56 試験）で収集した（1.3.1.3.2 項を参照）。 1 件以上の MAAE を発現した被験者の数及び割合は、全被験者の併合及び SafAS の年齢層別に表 23 に要約している。

D0 から D30 の来院までの MAAEs

解析した各年齢層において、D0～D30 の来院までの MAAE の発現割合は、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種した群と対照ワクチン接種群との間で同程度であった。報告された MAAE の大部分は、SOC が「感染症および寄生虫症」であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」であった。

D0～D30 までの MAAE の発現割合は、Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと同時接種したときと、Tdap 及び HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンなしで接種したときで同程度であった。

ワクチン接種と関連ありと判断された MAAE の発現割合はごく僅かであった。予測されない AE はみられなかった。

D30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了まで

D30 の来院後から 6 か月の追跡調査期間終了までの MAAE の発現割合は、成人後期及び高齢者を除き、解析した各年齢層で、MenACYW 結合型ワクチン接種群と対照ワクチン接種群との間で同程度であった。成人後期及び高齢者では、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群の方が MenACYW 結合型ワクチン接種群よりも発現割合が高いことが示されたが、これは臨床的に意味があるものではないと考えられた。D30 の来院後に発現した MAAE の大部分は、SOC が「感染症および寄生虫症」であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であった。

いずれのMAAEもワクチン接種に関連ありとは判断されなかった。これらMAAEのレビューから、安全性の懸念は認められなかった。

表 23 - Summary of MAAEs between D0 and the D30 Visit and after the D30 Visit - by all subjects and by age groups - SafAS

Subject with at least 1 MAAE[a]:	MenACYW Conjugate Vaccine[b]			Menactra			Menveo			Menomune			MenACYW Conjugate Vaccine + Tdap + HPV[c]			Tdap + HPV[c]		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
All Subjects (contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50, and MET56)																		
D0 - D30	308/4726	6.5	(5.8; 7.3)	62/1042	6.0	(4.6; 7.6)	119/995	12.0	(10.0; 14.1)	20/553	3.6	(2.2; 5.5)	45/392	11.5	(8.5; 15.1)	19/296	6.4	(3.9; 9.8)
After D30	741/4726	15.7	(14.7; 16.7)	180/1042	17.3	(15.0; 19.7)	275/995	27.6	(24.9; 30.5)	63/553	11.4	(8.9; 14.3)	117/392	29.8	(25.4; 34.6)	72/296	24.3	(19.5; 29.6)
Children 2 through 9 years of age (contributing study: MET35)																		
D0 - D30	65/498	13.1	(10.2; 16.3)	-	-	-	76/494	15.4	(12.3; 18.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
After D30	155/498	31.1	(27.1; 35.4)	-	-	-	136/494	27.5	(23.6; 31.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Adolescents 10 through 17 years of age (contributing studies: MET43, MET50, and MET56)																		
D0 - D30	137/1897	7.2	(6.1; 8.5)	37/536	6.9	(4.9; 9.4)	43/501	8.6	(6.3; 11.4)	-	-	-	45/392	11.5	(8.5; 15.1)	19/296	6.4	(3.9; 9.8)
After D30	375/1897	19.8	(18.0; 21.6)	133/536	24.8	(21.2; 28.7)	139/501	27.7	(23.9; 31.9)	-	-	-	117/392	29.8	(25.4; 34.6)	72/296	24.3	(19.5; 29.6)
Adults 18 through 55 years of age (contributing studies: MET43 and MET56)																		
D0 - D30	72/1684	4.3	(3.4; 5.4)	25/505	5.0	(3.2; 7.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
After D30	164/1684	9.7	(8.4; 11.3)	47/505	9.3	(6.9; 12.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Older Adults 56 through 64 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)																		
D0 - D30	15/298	5.0	(2.8; 8.2)	0/1	0.0	NC	-	-	-	3/249	1.2	(0.2; 3.5)	-	-	-	-	-	-
After D30	17/298	5.7	(3.4; 9.0)	0/1	0.0	NC	-	-	-	28/249	11.2	(7.6; 15.8)	-	-	-	-	-	-
Elderly Adults ≥ 65 years of age (contributing Studies MET44 and MET49)																		
D0 - D30	19/349	5.4	(3.3; 8.4)	-	-	-	-	-	-	17/304	5.6	(3.3; 8.8)	-	-	-	-	-	-
After D30	30/349	8.6	(5.9; 12.0)	-	-	-	-	-	-	35/304	11.5	(8.2; 15.6)	-	-	-	-	-	-

M: number of subjects with available data for the relevant endpoint, n: number of subjects experiencing the endpoint, NC: not computed, Percentages are based on M.

a MAAEs were collected between D0 and the D30 visit and after the D30 visit. The period of the collection for MAAEs after D30 visit was approximately on 210 days for subjects who received MenACYW + HPV + Tdap at V01, and 180 days for the other subjects.

b MenACYW includes the subjects who received MenACYW only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50.

c MenACYW + Tdap + HPV only includes the subjects who received MenACYW + Tdap + HPV at V01 in MET50. Tdap + HPV only includes the subjects who received Tdap + HPV at V01 in MET50.

Modified from 5.3.5.3.Integrated Summary of Safety Table 2.2.1, Table 3.1.1, Table 4.1.1, Table 5.1.1, Table 6.1.1, and Table 7.1.1.

5.2.1.3 死亡

米国 CTD に含まれるいずれの試験においても、MenACYW 結合型ワクチンを接種した被験者で死亡はみられなかった。

対照ワクチン接種群では 2 名の死亡が報告された（いずれも Menomune – A/C/Y/W-135 を接種された被験者）。1 名はタバコ乱用と慢性肺疾患の病歴を持つ 6[redacted]歳の男性で、転移性肺癌により死亡し、もう 1 名は 7[redacted]歳の女性で、交通事故による脊椎脱臼で死亡した。いずれの死亡もワクチン接種に関連ありとは判断されなかった。死亡は、いずれも D30 の来院後の 6 か月の追跡調査期間中に発生した。さらなる詳細は、Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Appendix 19]の SAE の叙述に記載されている。

5.2.1.4 その他の重篤な有害事象

MenACYW 結合型ワクチン接種群の全ての被験者を併合した際に、D0～D30 の間及び D31 から試験終了までに 1 件以上の SAE を発現した被験者の割合は低かった（それぞれ 0.3%及び 1.0%）。

各年齢層において、SAE の発現割合は MenACYW 結合型ワクチン接種群と対照ワクチン接種群との間で同程度であった。

- 小児：D0～D30 の間では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.4%、Menveo ワクチン接種群で 0.2%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 3.1.28]）。D31 から試験終了までは、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 1.0%、Menveo ワクチン接種群で 0.4%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 3.1.22]）。
- 思春期未成年：D0～D30 の間では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.2%、メナクトラ筋注接種群で 0.0%、Menveo 接種群で 0.2%、MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap + HPV ワクチン接種群で 0.0%、Tdap + HPV ワクチン接種群で 0.3%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 4.1.28]）。D31 から試験終了までは、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.4%、メナクトラ筋注接種群で 0.6%、Menveo 接種群で 0.6%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 4.1.22]）。
- 18～55 歳の成人：D0～D30 の間では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.2%、メナクトラ筋注接種群で 0.4%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 5.1.28]）。D31 から試験終了までは、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 1.4%、メナクトラ筋注接種群で 0.6%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 5.1.22]）。
- 56～64 歳の成人後期：D0～D30 の間では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 0.8%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 6.1.28]）。D31 から試験終了までは、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 1.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 1.6%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 6.1.22]）。
- 65 歳以上の高齢者：D0～D30 の間では、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 0.3%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 7.1.29]）。D31 から試験終了

までは、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 2.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 3.0%であった（Module 5.3.5.3 ISS [Table 7.1.22]）。

全ての SAE が、治験責任医師によりワクチン接種と関連なしと判断された。重篤性の基準は、ほとんどの場合で入院であった。予想されたとおり、SAE の発現割合は若年層に比べて高齢者の方が高かった。

5.2.1.5 その他の重要な有害事象

5.2.1.5.1 治験中止に至った有害事象

MenACYW 結合型ワクチンを接種された被験者で、治験中止に至った AE はなかった。

成人後期

Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群の 1 名の高齢者が、SAE（冠状動脈疾患の悪化）のために初回来院から D30 の来院までの間に治験を中止した。Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群のもう 1 名の高齢者は、SAE（転移性肺癌）のため、D30 の来院から 6 か月後の追跡調査までの間に治験を中止した。

高齢者

Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群の 1 名の高齢者が、SAE（交通事故による脊椎脱臼）のために D30 の来院から 6 か月後の追跡調査までの間に死亡した。注：SAE は、治験を中止した後（すなわち D30 の後）に発現したが、事象がいつ発現したか（D0～D30 の間、又は D30 の後）を記録するデータベース内のファイルが誤って入力されていた。生データ内の重大ではないエラーの結果として、当該被験者がデータに含まれることになった。Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.3.3.1]を参照。

5.2.1.5.2 特に注目すべき有害事象

MET35 試験の試験期間中に、特に注目すべき有害事象（AESI）（川崎病、ギラン・バレー症候群［GBS］、熱性痙攣を含む全身発作及び特発性血小板減少性紫斑病）が SAE として報告された。

MET35 試験の MenACYW 結合型ワクチン接種群の被験者では AESI は報告されなかった。[redacted]歳の被験者で、Menveo の接種から 6 か月以内に 1 件の AESI（一過性の部分発作）が報告された。AESI は、ワクチン接種と関連なしと評価された。全ての被験者で熱性痙攣は報告されなかった。

他の 5 試験（MET50、MET43、MET44、MET49 及び MET56 試験）では AESI は収集しなかったが、MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチンを被験者に接種したいずれの試験においても、川崎病、GBS、又は特発性血小板減少性紫斑病の報告はなかった。他の Pivotal 試験（MET43 試験で 2 名、MET50 試験で 2 名）において、MenACYW 結合型ワクチン又は MenACYW 結合型ワクチンと Tdap + HPV ワクチンの同時接種を受けた 4 名の被験者（1[redacted]、1[redacted]、2[redacted]及び 4[redacted]歳）で報告された発作は、ワクチン接種と関連なしと判断され、被験者の基礎疾患が関係しているか又はほかに原因があり、ワクチン接種後 22 日（1 名）又は 8 週間以上後に（3 名）発現した。これらの報告書のレビューでは、安全性の懸念は認められなかった。

5.2.1.6　それ以外の重要な有害事象

5.2.1.5 項に記載したもの以外には、その他の重要な AE はなかった。

5.3　全体的な安全性の結論

2 歳以上の被験者に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの忍容性は良好で、安全性の懸念や臨床的に重要な所見は認められなかった。即時性過敏反応、AE による中止、及びワクチン接種に関連した SAE や死亡はなかった。

2～9 歳の小児では、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは Menveo の安全性プロファイルと同様であった。MenACYW 結合型ワクチンの注射部位での反応原性は、Menveo よりも低い傾向がみられた。

髄膜炎菌ワクチン未接種の思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）（個々の試験における被験者）、並びに MCV4 の初回免疫を受けた又は髄膜炎菌ワクチン未接種の背景を持つ思春期未成年及び成人被験者（併合した思春期未成年及び成人被験者）のいずれにおいても、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときの安全性プロファイルは、メナクトラ筋注又は Menveo の安全性プロファイルと同様であった。

成人後期（56～64 歳）及び高齢者（65 歳以上）では、特定反応、特に注射部位反応の割合は、MenACYW 結合型ワクチンを接種された被験者の方が、Menomune – A/C/Y/W-135 を接種された被験者よりも高かった。しかし、重症度の悪化は観察されず、発現割合は MenACYW 結合型ワクチンを接種された思春期未成年、成人又は小児で観察された発現割合よりも低かった。使用したワクチンは薬剤学的に異なる性質を有し（MenACYW 結合型ワクチンはキャリアタンパクとしておよそ 55 µg の破傷風トキソイドを含むが、Menomune – A/C/Y/W-135 は結合タンパク質を含まない多糖体のみ）、このことが観察された局所での反応原性プロファイルの違いを生じた可能性が考えられる。

思春期未成年では、承認済みの Tdap + HPV ワクチンの安全性プロファイルは、MenACYW 結合型ワクチンと同時接種したときとしなかったときで同様であった。

MCV4 の初回免疫を受けた思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫の忍容性は良好で、安全性の懸念は認められなかった。MCV4 の初回免疫を受けた思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、MenACYW 結合型ワクチンの接種部位で、特定注射部位反応である紅斑及び腫脹の頻度がメナクトラ筋注の接種部位と比較して高かったこと（ただし重症度や発現期間には変化なし）を除き、メナクトラ筋注の安全性プロファイルと同様であった。

完了した試験では、安全性の懸念や予測されない安全性の所見は認められなかった。

要約すると、MenACYW 結合型ワクチンを単独で、又は Tdap + HPV ワクチンと併用して単回接種したときの忍容性は、幅広い年齢層にわたって良好で、安全性プロファイルは現在承認されている髄膜炎菌結合型ワクチンと同様であった。

5.4　日本人被験者における安全性の結果（MEQ00068 試験）

MEQ00068 試験では、2～55 歳の日本人小児、思春期未青年及び成人を対象として、MenACYW 結合型ワクチン単回接種の安全性を評価した。

MEQ00068 試験の SafAS には、治験ワクチン（MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ筋注）の単回接種を受けた 359 名の被験者が含まれている。

ランダム化された 360 名の被験者のうち、2～9 歳の小児が 8 名、10～17 歳の思春期未青年が 109 名、18～55 歳の成人が 243 名であった。年齢分布は、Group 1（MenACYW 結合型ワクチン）と Group 2（メナクトラ筋注）で同様であった。

5.4.1　安全性の概略

特定注射部位及び全身反応は、ワクチン接種後 7 日まで収集した。AE はワクチン接種後 30 日まで収集した。表 24 に安全性の結果の概要を示す。

表 24 - Safety overview after injection - Safety Analysis Set

Period/	MenACYW (N=179)			Menactra (N=180)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 days after vaccine injection						
Immediate unsolicited AE	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Immediate unsolicited AR	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Solicited reaction	97/179	54.2	(46.6 ; 61.6)	83/180	46.1	(38.7 ; 53.7)
Solicited injection site reaction	79/179	44.1	(36.7 ; 51.7)	69/180	38.3	(31.2 ; 45.9)
Solicited systemic reaction	65/179	36.3	(29.3 ; 43.8)	47/180	26.1	(19.9 ; 33.2)
Unsolicited AE	15/179	8.4	(4.8 ; 13.4)	11/180	6.1	(3.1 ; 10.7)
Unsolicited AR	4/179	2.2	(0.6 ; 5.6)	5/180	2.8	(0.9 ; 6.4)
Unsolicited non-serious AE	15/179	8.4	(4.8 ; 13.4)	11/180	6.1	(3.1 ; 10.7)
Unsolicited non-serious AR	4/179	2.2	(0.6 ; 5.6)	5/180	2.8	(0.9 ; 6.4)
Unsolicited non-serious injection site AR	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	3/180	1.7	(0.3 ; 4.8)
Unsolicited non-serious systemic AE	14/179	7.8	(4.3 ; 12.8)	8/180	4.4	(1.9 ; 8.6)
Unsolicited non-serious systemic AR	3/179	1.7	(0.3 ; 4.8)	2/180	1.1	(0.1 ; 4.0)
AE leading to study discontinuation	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
SAE	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Death	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
During the study						
SAE	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Death	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
Study: EFC16335 Program: T08014.sas Datasets=ADSL ADAE ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08014_i.rtf (19MAR2021 10:34)

5.4.2 即時性非特定有害事象

即時性非特定 AE とは、ワクチン接種後 30 分以内に発生した非特定 AE と定義した。本試験では、即時性非特定 AE はなかった。

5.4.3 特定反応

5.4.3.1 特定注射部位反応

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1 では 44.1%、Group 2 では 38.3%であった。最も多く報告された特定注射部位反応は両接種群とも注射部位疼痛で、Group 1 では 40.2%、

Group 2 では 36.7%であった。その他の注射部位反応（紅斑、腫脹、硬結）は、両接種群とも 10%未満であった。結果の詳細は、Module 2.7.4 [7.1.4.2.2.1 項]に記載されている。

5.4.3.2 特定全身反応

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1 で 36.3%、Group 2 で 26.1%であった。Group 1 の 1 名のみがグレード 3 の特定全身反応を報告した。最も多く報告された特定全身反応は、両接種群ともに筋肉痛であり、Group 1 では 21.2%、Group 2 では 16.7%であった。頭痛（Group 1 で 19.0%、Group 2 で 9.4%）、倦怠感（Group 1 で 12.3%、Group 2 で 5.0%）も比較的多かったが、発熱は比較的少なかった（Group 1 で 1.7%、Group 2 で 0.6%）。結果の詳細は、Module 2.7.4 [7.1.4.2.2.2 項]に記載されている。

5.4.4 非重篤な非特定有害事象及び副反応

5.4.4.1 非重篤な非特定有害事象

非重篤な非特定 AE の全体的な発現割合は、Group 1 と Group 2 で、それぞれ 8.4%と 6.1%であった。最も多く報告された非重篤な非特定 AE の SOC は、「胃腸障害」（Group 1 の被験者の 2.8%及び Group 2 の被験者の 1.1%）並びに「感染症および寄生虫症」（Group 1 の被験者の 1.7%及び Group 2 の被験者の 2.2%）であった。いずれの接種群においても、グレード 3 の非重篤な非特定 AE を報告した被験者はいなかった。結果の詳細は、Module 2.7.4 [7.1.4.2.3.1 項]に記載されている。

5.4.4.2 非重篤な非特定副反応

非重篤な非特定 AR を報告した被験者はほとんどいなかった。1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は、Group 1（2.2%）と Group 2（2.8%）で同程度であった。いずれかの接種群で複数の被験者で報告された非重篤な非特定 AR は、Group 2 の注射部位内出血であった（n=2、1.1%）。いずれの接種群でもグレード 3 の非重篤な非特定 AR を報告した被験者はいなかった。結果の詳細は、Module 2.7.4 [7.1.4.2.3.2 項]に記載されている。

5.4.5 死亡

本治験では死亡は報告されなかった。

5.4.6 その他の重篤な有害事象

本治験では SAE は報告されなかった。

5.4.7 その他の重要な有害事象

本治験では、治験中止に至った AE はなかった。

5.4.8　安全性の結果の日本人と非日本人との比較

日本及び海外の臨床試験の安全性データは、MenACYW 結合型ワクチンが日本人及び非日本人のいずれの被験者においても良好な忍容性を示し、安全性の懸念がないことを示している。MenACYW 結合型ワクチンを接種された日本人及び非日本人の被験者で死亡例はなかった。国内試験（MEQ00068 試験）では SAE は報告されなかった。海外の臨床試験では数件の SAE が報告されたが、MenACYW 結合型ワクチンの接種に関連していると判断されたものはなかった。

特定反応

日本人の被験者では、特定注射部位反応の全体的な発現割合は、注射部位疼痛が 40.2%、注射部位紅斑が 8.9%、及び注射部位腫脹が 7.8%であった（5.4.3.1 項）。全年齢層の非日本人の被験者を対象とした安全性の統合解析では、特定注射部位反応の全体的な発現割合は、疼痛が 38.3%、紅斑が 7.1%、腫脹が 5.5%であった（表 20）。 注意すべき点として、安全性の統合解析では、注射部位硬結は非特定 AE に分類されている。

日本人被験者では、特定全身反応の全体的な発現割合は、発熱が 1.7%、頭痛が 19.0%、倦怠感が 12.3%、及び筋肉痛が 21.2%であった（5.4.3.2 項）。全年齢層の非日本人被験者を対象とした安全性の統合解析では、特定全身反応の全体的な発現割合は、発熱が 1.2%、頭痛が 26.4%、倦怠感が 21.7%、及び筋肉痛が 30.7%であった（表 21）。

日本人と非日本人の被験者間で、MenACYW 結合型ワクチンの全体的な反応原性プロファイルに意味のある違いはなかった。

非特定有害事象

ワクチン接種後 30 日以内に 1 件以上の非重篤な非特定 AE を報告した被験者（全年齢層）の割合は、日本人被験者で 8.4%（15/179 名）（5.4.4.1 項）、非日本人被験者で 16.9%（799/4726 名）であった Module 2.7.4 [2.1.1 項]）。ワクチン接種後 30 日以内に 1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は、日本人被験者で 2.2%（4/179 名）（5.4.4.2 項）、非日本人被験者で 2.8%（133/4726 名）であった（Module 2.7.4 [2.1.1 項]）。

個々の AE の発現割合は、日本人被験者と非日本人被験者の両方で非常に低かった。日本人被験者の 1.0%以上で報告された AE は頭痛のみであった（1.1%、2/179 名）。非日本人被験者の 1.0%以上で報告された AE はなかった。

日本人と非日本人の被験者間で、MenACYW 結合型ワクチンの非特定 AE のプロファイルに意味のある違いはなかった。

5.4.9　日本人集団における安全性の結論

全体として、2～55 歳の日本人における MenACYW 結合型ワクチンの接種について、安全性に関する懸念は認められなかった。また、MenACYW 結合型ワクチンの忍容性は良好であり、治験期間中に死亡、SAE 及び治験中止に至った AE はなかった。

MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルはメナクトラ筋注と類似しており、MenACYW 結合型ワクチンの接種による臨床的に重要な新たな知見は認められなかった。

特定反応及び非特定 AE の点から、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルに日本人と非日本人の間で大きな違いはみられなかった。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

以下の 6.1 項から 6.4 項では、非日本人におけるベネフィット・リスク評価について記載している。日本人におけるベネフィット・リスクについては、6.5 項及び下位項に記載し、全体的なベネフィット・リスクの結論は 6.6 項に記載している。

6.1　治療の背景

6.1.1　疾患又は症状

IMD は、ヒトのみでみられるグラム陰性菌の髄膜炎菌（*N. meningitidis*）によって引き起こされる重篤な疾患である。IMD の発症は、髄膜炎（症例の 50.2%）、菌血症（症例の 37.5%）、肺炎（症例の 9.2%）及び化膿性関節炎（症例の 2.0%）などの複数の臨床形態をとる(40)。症状としては、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ある。また、患者の約 20%で発作が発現する(41)。髄膜炎菌の疫学は複雑かつ予測不能で、地理的な多様性があり、また、時間とともに変化する。髄膜炎菌性疾患は、風土性の疾患及び季節的な変動を伴う流行性疾患の両方の形態をとって世界中で発生している。髄膜炎菌は、莢膜多糖体の免疫化学に基づき、少なくとも 12 種の異なる血清群が分類されている。一部の菌株は、他の菌株よりも感染を引き起こす可能性が高い。世界的に、IMD のほとんどの症例は、血清群 A、B、C、W、X 及び Y が原因となっている(13)。髄膜炎菌の自然界での生息及び定着部位は鼻咽頭粘膜である。髄膜炎菌はどこにでもみられる共生生物であり、一般的な集団の約 8%～25%が保有している。保菌者の割合は大きく異なり、保菌率は疾患を直接予測するものではない(16)。髄膜炎菌の保菌率は年齢ごとに異なり、思春期未成年で最も高く（頻繁なバー／クラブ通い、キス、タバコや受動喫煙などの社会的行動に関連していると推測される）、寮に住んでいる学生、軍の新兵、また、メッカへの巡礼者のように、密集した場所に住む人々で保菌率は増加する(15) (16) (42)。

6.1.2　現行の予防

米国での申請時点で、欧米では髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の感染を予防するメナクトラ筋注、Menveo 及び Nimenrix の 3 つの MCV4 が利用可能であった（表 25）。これらのうち、メナクトラ筋注（米国及び他の 70 か国以上で利用可能）は、米国では 9 か月齢の乳児から 55 歳の成人までを対象に承認されている。Menveo（米国及びその他の国で利用可能）は、米国では 2 か月齢の乳児から 55 歳の成人までを対象に承認されており、EU 及び英国では成人及び 2 歳以上の小児を対象に承認されている。Nimenrix は EU、英国及びその他の国で利用できるが、米国では承認されていない。Nimenrix は、EU 及び英国では成人、思春期未成年及び、12 か月以上の小児及び生後 6 週以降の乳児を対象に承認されている。

Menomune – A/C/Y/W-135 は、臨床試験実施当時に承認されていた多糖体ワクチンであるが、Sanofi Pasteur は、Menomune – A/C/Y/W-135 の生産を中止することを決定した。この決定は、品質、安全性又は有効性の問題によるものではない。公衆衛生のニーズに対応するため多くの市場で MCV4 が利用可能となり、MCV4 やその他の代替品への関心が高まる中、Sanofi Pasteur は、MCV4 に資源を集中させることを決定した。Menomune – A/C/Y/W-135 の市場での最終ロットは、2018 年 3 月に期限切れになっている。

2012 年に、2 価ワクチンである MENHIBRIX（血清群 C 及び Y）が、生後 6 週以上の乳児を対象に米国で承認された（注：MENHIBRIX は既に販売中止）。1 価ワクチンの中で、Bexsero は、血清群 B による侵襲性髄膜炎菌性疾患の予防として2か月齢以上の乳児､思春期未成年及び成人を対象に､EU、カナダ及びオーストラリアで承認されている。しかし米国では、Bexsero は、血清群 B に対する予防として、10～25 歳の思春期未成年及び成人のみを対象に承認されている。血清群 B に対するもう 1 つの一価ワクチンとして、10～25 歳の思春期未成年及び成人を対象に、米国、英国及び EU で Trumenba が承認されている。このほかに、2 か月齢以上の乳児、思春期未成年及び成人を対象とした血清群 C に対する一価ワクチン 4 つが利用可能である。

表 25 - 欧米で利用可能な 4 価髄膜炎菌ワクチン

商品名	多糖体	キャリアタンパク	適用年齢	接種経路
Menomune – A/C/Y/W-135[a]	A, C, W, Y	なし	2 歳以上	皮下
メナクトラ筋注[b]	A, C, W, Y	ジフテリアトキソイド	9 か月齢～55 歳	筋肉内
Menveo	A, C, W, Y	ジフテリア CRM_{197}	2 か月齢～55 歳（米国） 2 歳以上（EU）	筋肉内
Nimenrix[c]	A, C, W, Y	破傷風トキソイド	生後 6 週以上	筋肉内

a Menomune – A/C/Y/W-135 は米国及び EU で既に販売中止。
b メナクトラ筋注は EU で未承認。
c Nimenrix は米国で未承認。

6.2 ベネフィット

米国申請の対象年齢は、2 歳以上（56 歳以上の成人後期及び高齢者を含む）であるが、最終的な MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発の目標は､2 か月齢（6 週間）の乳児を含む全ての年齢層で､IMD を引き起こす 4 つの血清群に対する予防手段を提供することである。全ての年齢層で有効かつ安全な 4 価ワクチンを開発する理由は複数ある。疾患の発生率が最も高いのは幼児であり、次に思春期未成年、若年成人、65 歳以上の高齢者と続く(1)。髄膜炎菌性疾患の初期症状は、他の多くの疾患と類似しているため、流行地域以外での髄膜炎菌性疾患の診断は難しく、急速に致命的となる可能性がある。髄膜炎菌は、細菌性髄膜炎及び敗血症の重要な原因である。典型的な例では、髄膜炎菌性疾患は健康であった人で急速に発症し、世界中で疾病率及び死亡率の主要な原因となっている。髄膜炎菌性疾患

は死亡率の増加と関連があり、また、一部の髄膜炎菌感染症は、適切な治療にもかかわらず、長期にわたる重大な後遺症をもたらすことがある。髄膜炎菌感染症の公衆衛生への影響及び経済的な損失は、効果的なワクチンの必要性とその最適使用を強調している。米国では、思春期未成年における血清群A、C、W及びYによる髄膜炎菌性疾患の発生率は低下しており、このことは、この年齢層におけるMenACWYワクチンプログラムの影響を示唆している。また、血清群の分布は、特定の地域だけでなく、世界的にも異なる可能性がある。したがって、広範囲の血清群をカバーし、全ての年齢層をIMDから予防するワクチンは、よりグローバルに適用することができ、アンメットメディカルニーズを充足すると考えられる。

乳児及び小児での多糖体ワクチンの免疫原性は、多糖体をキャリアタンパクに結合させることによって改善されることが示されている。MenACYW結合型ワクチンで用いられる破傷風キャリアタンパクに期待される主な利点として、乳児及び高齢者での免疫原性の改善がある。本申請資料で要約した試験及び申請適応症以外の目的で実施し完了した試験は、MenACYW結合型ワクチンが乳児から高齢者までの年齢層で予防効果を予測する抗体レベルを誘導できることを示している。

米国CTDの一部として提示したMenACYW結合型ワクチンの試験から得られたデータに基づき、様々な年齢層におけるMenACYW結合型ワクチンの免疫原性プロファイルは、ワクチン接種後に大多数の被験者で抗体が防御レベルに達したことを示している。承認済みのMCV4と比較して、全体的により高い免疫原性応答が観察された。MenACYW結合型ワクチンを接種された被験者の大多数は、髄膜炎菌血清群A、C、W及びYによって引き起こされる髄膜炎菌性疾患を予防できる可能性が非常に高いと考えられる。MenACYW結合型ワクチンは、以前に接種されたMCV4の種類に関係なく、15歳以上の思春期未成年及び成人における有効な追加免疫ワクチンである。MenACYW結合型ワクチンは、Tdap + HPVワクチンと併用して単回接種したときに免疫原性を示し、10～17歳の髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者で強い免疫応答を誘発し、Tdap及びHPVワクチンに対する免疫応答を実質的に妨害しなかった。

6.3 リスク

海外で実施された5つのPivotal試験では、ワクチン接種後6か月間被験者を観察し、MET44試験（Supportive試験）では、ワクチン接種後30日間被験者を観察した。MenACYW結合型ワクチンの単回接種後、6か月以内に最も多くみられた反応は、非重篤で特段の治療を必要としないものであり、米国で承認済みのMCV4で一般的に観察されるものとほぼ同様であった。思春期未成年及び成人では、MenACYW結合型ワクチンの安全性プロファイルは、メナクトラ筋注又はMenveoの安全性プロファイルと同様であったが、小児では、MenACYW結合型ワクチンの接種部位での反応原性は、対照ワクチン（Menveo）の接種部位での反応原性より低かった。成人後期及び高齢者では、特定反応、特に高齢者での注射部位反応の発現割合は、Menomune – A/C/Y/W-135を接種された被験者よりもMenACYW結合型ワクチンを接種された被験者の方が高かった。高齢者での比較的高い特定反応の発現割合は、MenACYW結合型ワクチンを接種した思春期未成年、成人又は小児で観察された発現割合よりも低く、

重症度の悪化とは関連していなかった。使用したワクチンは薬剤学的に異なる性質を有し（MenACYW結合型ワクチンはキャリアタンパクとして破傷風トキソイドを含むが、Menomune – A/C/Y/W-135は非結合型の多糖体ワクチン）、ワクチンの接種経路も異なっており（それぞれ筋肉内注射及び皮下注射）、このことが局所での反応原性プロファイルの違いを生じた可能性が考えられる。

6.3.1 重要なリスク

本CTDの一部として提示したMenACYW結合型ワクチンの試験から得られたデータからは、予測されない安全性の所見や重要なリスクは認められていない。

MenACYW結合型ワクチンの使用により、以下の重要な潜在的なリスクが特定されている。

- 市販のいずれのワクチンの使用にあたっても一般的に特定されているリスク：アナフィラキシー
- 市販の髄膜炎菌結合型ワクチンの使用にあたって特定されているリスク：GBS、ベル麻痺
- 市販の破傷風トキソイド含有ワクチンの使用にあたって特定されているリスク：GBS

アナフィラキシー

他のワクチンと同様に、ワクチンに対する即時性で潜在的に生命を脅かすアレルギー反応が、喉頭浮腫、喘息又は低血圧などのAEとして発現する可能性がある。これらの反応はワクチン接種後非常にまれであり、MenACYW結合型ワクチンでは報告されていない。

ギラン・バレー症候群

2005年に米国でメナクトラ筋注が販売を開始したすぐ後にGBSの自発報告を受け、Sanofi Pasteurは、メナクトラ筋注の被接種者におけるGBSの潜在的なリスクをさらに評価するため、米国の複数の大規模健康保険管理データベースを使用した疫学研究を支援した。この研究は、Harvard Medical School/Harvard Pilgrim Health Care InstituteのDepartment of Population Medicineによって実施された(43)。この後ろ向きコホート研究は、11～21歳の1,260万人を対象に実施され、うち140万人以上が3年半の研究期間（2005年3月から2008年8月）中にメナクトラ筋注に曝露された。自動登録及び医療請求データを用いて、対象集団、接種されたワクチン及びGBSに関連した可能性がある医療サービスを特定した。GBSの症例を確認するため、神経内科医の委員会が医療記録を検討し、判断を下した。その結果、18,322,800人年で99人のGBS症例が確認された（5.4/1,000,000人年）。ワクチン接種後6週間以内にGBSが確認された症例はなかった（この時間枠は、ワクチン接種に関連したGBSが発現する期間と一致している可能性がある、一般的に用いられるワクチン接種後の期間である）。140万人のコホートについては、確定症例が観察されなかった場合、何らかの潜在的な過剰リスクがワクチン接種を受けた100万人当たり1.5人を超える可能性はほとんどないと考えられる。欠測データ及び11歳から18歳の主要コホートにおける潜在的なGBSの欠測例を考慮した追加解析では、GBSの寄与リスクの推定値は、100万人のワクチン被接種者当たりワクチン接種後6週間で0～5人の範囲であった。

また、米国疾病対策予防センター（Centers for Disease Control and Prevention［CDC］）と米国の複数のマネージド・ケア組織との間の共同作業であるワクチンの安全性データリンクプロジェクトで実施

された積極的な逐次安全性調査（又は Rapid Cycle Analysis）では、ワクチン接種に関連した GBS のリスクの上昇はみられなかった(44)。

米国医学研究所（Institute of Medicine［IOM］、現在の全米医学アカデミー［National Academy of Medicine, NAM］）によるレビューでは、破傷風トキソイド含有ワクチンと GBS との因果関係を受け入れる又は拒否するためのエビデンスは十分ではないとされている(45)。更新された IOM レビューにおいても、破傷風トキソイド含有ワクチンと GBS との因果関係を受け入れる又は拒否するためのエビデンスは十分でないと述べられている(46)。

ベル麻痺

米国の健康維持機構が実施した製造販売後の安全性観察研究では、11 歳から 21 歳までの 48,899 名の電子カルテからのデータを使用して、Menveo 接種後にあらかじめ規定した注目すべき事象を評価した(47)。この研究では自己対照研究手法を用いたが、Menveo を他のワクチン（Tdap、HPV 又はインフルエンザワクチン）と同時接種したとき、ベル麻痺と統計学的に有意な相関があることが判明した。ワクチン接種後 1～84 日の期間では、対照期間と比較してベル麻痺のリスクが統計学的に有意に増加し、全体的な調整済み相対発現割合は 2.9（95% CI：1.1 ; 7.5）であった。しかし、ワクチンを単独で接種したときには関連性はみられず、また、この研究では、それまでの研究よりも長いリスク評価期間を用いていた。また、メナクトラ筋注でも、接種後にベル麻痺が起こることは極めてまれである(31)。

米国 CTD に含まれる完了した臨床試験では、MenACYW 結合型ワクチンの接種後に、アナフィラキシー、GBS 又はベル麻痺の発生は報告されていない。

6.3.2 その他のリスク

針の刺入に対する心因性反応として、ワクチン接種後又はワクチンの接種前でも失神が発生することがある。転倒や怪我を防ぎ、失神を管理するための手順を実施する必要がある。思春期未成年では、MenACYW 結合型ワクチンの単独接種、又は Tdap＋HPV ワクチンとの同時接種後 30 分以内の浮動性めまい、失神寸前の状態若しくは失神の報告はまれであった。即時性の AE のうち、血管迷走神経様反応と一致する報告が計 13 名の被験者で観察された。これらの報告は全て思春期未成年又は若年成人であり、主に女性であったが、血管迷走神経反応は、一般にこの年齢層及び女性でより多くみられる。重症度がグレード 3 であった 1 名を除き、報告された血管迷走神経様反応の重症度は全てグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の 1 名は 1[redacted]歳の女児で、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap＋HPV ワクチンの接種後に失神を発現し、転倒して頭頸部に怪我を負った。同様の血管迷走神経性失神の報告は、対照ワクチン接種群でも発生した。1 名の被験者は Menveo を単独で接種され、1 名の被験者は MenACYW 結合型ワクチンなしで Tdap＋HPV ワクチンを接種された。これら報告された事象は全て非重篤で同日中に消失し、報告書のレビューから安全性の懸念は認められなかった。

ワクチン接種後の発熱は、小児の一部で高熱を出したときの熱性けいれんのリスクを増加させる可能性がある。小児では MenACYW 結合型ワクチン接種後の熱性けいれんの報告はなく、発熱の発現割合は全年齢層にわたって低かった。

6.3.3 データの欠如

MenACYW 結合型ワクチンの使用に関して、以下のデータの欠如が米国での申請時に特定されていた。

- 妊娠中及び授乳中の使用
- 免疫反応の長期持続、及び MenACYW 結合型ワクチンの初回免疫を受けた人における追加免疫の安全性及び免疫原性
- 思春期未成年における髄膜炎菌血清群 B（MenB）ワクチン（国内未承認）との同時接種
- 免疫低下及び免疫不全患者における使用（特定の補体欠損症及び終末補体活性化経路を阻害する治療を受けている人を含む）

妊娠中及び授乳中の使用

2005 年 1 月から 2011 年 12 月 31 日までに米国のワクチン有害事象報告システム（VAERS）に報告された、メナクトラ筋注を接種された妊婦の症例のレビューでは、母体又は乳児の健康に対する安全性の懸念は認められなかった(48)。ビル&メリンダ・ゲイツ財団が資金提供し、妊娠第三期の女性（n=2085）を対象にマリで実施された試験のデータも、メナクトラ筋注に起因する胎児、新生児、乳児又は母体に対する何らかの有害な影響を示すものではなかった(49)。

MenACYW 結合型ワクチンの非臨床生殖試験では、妊娠及び胚胎児の発生、出産、出生後の発生に関するリスクは示されていない（Module 4.2.3.5.3、ウサギを用いた反復筋肉内投与による生殖発生毒性試験）。Sanofi Pasteur は、妊娠中又は授乳中の女性を対象とした MenACYW 結合型ワクチンの試験を実施していない。MenACYW 結合型ワクチンを用いた全ての臨床試験で妊娠は除外基準であり、また、妊娠の可能性がある女性被験者に対して各ワクチンの接種前に妊娠検査を実施したが、妊娠に気付かなかった女性被験者に誤ってワクチンが接種された、又はワクチン接種後に妊娠した例があった。MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発中に、MenACYW 結合型ワクチンを接種された女性被験者で 12 件の妊娠が報告された。1 名は曝露され、ワクチン接種時に妊娠していたと分類され、4 名は曝露されたが妊娠していなかったと分類され、7 名は曝露されなかったと分類された。曝露され、ワクチン接種時に妊娠していたと分類された被験者を含む 10 名の被験者が健康な子供を出産した。曝露されなかったと分類された被験者のうち 2 名は、自然流産を報告した。いずれも、治験責任医師によりワクチン接種に関連ありとは判断されなかった。妊娠に関する追加の詳細は、Module 2.7.4 [10.4 項]に記載している。出産、転帰及び新生児の健康状態の情報を含む、報告された臨床試験の妊娠データは、安全性の懸念を生じさせるものではなかった。

動物実験が必ずしも人間の病理を予測するものではないこと、臨床試験中に発生した妊娠の数が少な過ぎるため、曝露の影響を十分に予測することはできないこと、また、MenACYW 結合型ワクチンが接種される集団のうち妊娠可能な年齢の女性がかなりの割合を占めると予想されることを考慮し、Sanofi Pasteur は、米国での最初の承認取得時（2021 年 3 月）に妊娠のレジストリ（MEQ00070 (50)）

を開始し、妊娠の転帰、及び通常の公衆衛生下において妊娠前及び妊娠中に誤って MenACYW 結合型ワクチン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。

MenACYW 結合型ワクチン免疫反応の長期持続、及び MenACYW 結合型ワクチンの初回免疫を受けた人における追加免疫の安全性及び免疫原性

髄膜炎菌性疾患に対する防御には、血中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(51)。血清学的研究によると、MCV4 の単回接種の 3～5 年後では、血中抗体の防御レベルは、単回接種 1 か月後の値より低いことが示されている(51) (52) (53)。また、MCV4 の有効性を評価したケースコントロール研究では、免疫は徐々に弱まり、単回接種の 5 年後では多くの思春期未成年が感染を防御できないことが判明している(51) (52) (53) (54)。ACIP は、11 歳又は 12 歳での初回免疫のみでは、髄膜炎菌性疾患のリスクが高い 16 歳から 21 歳までのほとんどの思春期未成年を防御する可能性は低いと結論付けている(51)。

2016 年に公表された試験では、4～6 年前にメナクトラ筋注の初回免疫を受けた 822 名の被験者（平均年齢 17.8 歳）に、2 回目（追加免疫）のワクチンを接種した。初回免疫の 4～6 年後、追加免疫の前に免疫の低下が観察された。初回免疫後 4～6 年後の追加免疫の前では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、血清群 A、C、W 及び Y について、それぞれ 64.5%、44.2%、68.5%及び 38.7%であった。追加免疫の 28 日後では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、それぞれ 99.4%、99.6%、99.9%及び 99.7%であった(55)。

Sanofi Pasteur は、抗体の持続性を評価するための試験を完了（MET62 試験）、又は実施中（MET59(56)及び MEQ00066 試験(57)）である。MET62 試験は、MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫の免疫原性及び安全性を評価する試験であり、幼児期に MET54 試験で MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けてから 3 年後の小児における抗体の持続性を評価した。MET59 試験は、MenACYW 結合型ワクチンの追加免疫の免疫原性及び安全性を評価する試験であり、MET43 又は MET50 試験で MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けてから 3～6 年後の思春期未成年及び成人における抗体の持続性も評価する。Sanofi Pasteur は、MET62 試験を完了し、現在 MET59 試験及び MEQ00066 試験を実施し、MET44 試験及び MET49 試験で MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けてから 3～7 年後の高齢者における抗体の持続性を評価している。

思春期未成年及び若年成人における MenACYW 結合型ワクチンと MenB ワクチンの同時接種

思春期未成年及び若年成人における MenACYW 結合型ワクチンと米国で推奨される髄膜炎菌血清群 B ワクチンとの同時接種の安全性及び免疫原性を確立するためのデータは現在まで得られていない。現在、米国では 10～25 歳を対象とした血清群 B に対する 2 つの髄膜炎菌ワクチン、MenB-FHbp（Trumenba）及び MenB-4C（Bexsero）が承認されている。これらのワクチンは、予防接種プログラムに近年導入されたばかりであり、米国では、両ワクチンとも 10～25 歳が対象となっている。ACIP は現在、補体成分欠損症が持続する患者、解剖学的又は機能的な無脾症の患者、単離した髄膜炎菌株に日常的に曝されている微生物学者、及び血清群 B の髄膜炎菌性疾患の集団発生によりリスクが高いと特定された人を含め、血清群 B の髄膜炎菌性疾患のリスクが高い 10 歳以上の人を対象に、MenB ワ

クチンの接種を推奨している（カテゴリーA の推奨事項）。血清群 B の髄膜炎菌性疾患の原因となるほとんどの菌株に対する短期的な予防のため、16～23 歳の思春期未成年及び若年成人にも MenB ワクチンを接種することができる（カテゴリーB の推奨事項）。

入手可能なデータ及び専門家の意見に基づくと、MenB-FHbp 又は MenB-4C は、この年齢に適用される他のワクチンと併用して接種できるが、可能であれば別の解剖学的部位に接種した方がよいとされている(51)。具体的には、MCV4 抗原若しくは MenB 抗原、又はこれらのワクチンを同時接種したときの安全性プロファイルに関して、干渉はみられなかった(58)。

Sanofi Pasteur は、3～6 年前に MET43 又は MET50 試験で MCV4（すなわち、MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo）の初回免疫を受けた被験者を対象とし、承認済みの MenB ワクチン（Bexsero 及び Trumenba）の初回免疫と併用して MenACYW 結合型ワクチンを追加接種したときの安全性並びに（MenACYW 結合型ワクチンに含まれる抗原に対する）免疫原性を検討するための試験（MET59 試験(56)）を実施中である。

免疫機能低下及び免疫不全患者における使用（特定の補体欠損症及び終末補体活性化経路を阻害する治療を受けている人を含む）

他の全てのワクチンと同様に、MenACYW 結合型ワクチンの接種は、接種された人を 100%予防できない可能性がある。ワクチンを免疫機能が低下している人に接種した場合、遺伝的欠損、免疫不全症、又は免疫抑制療法などの原因に関わらず、期待される免疫応答が得られない可能性がある。Vaccination failure は、製造販売後の期間を通じて詳細に監視される。

6.4 ベネフィット・リスク評価

6.4.1 半定量的ベネフィット・リスク解析

2 歳以上の被験者を対象に、構造化したベネフィット・リスク分析を実施した。

6.4.1.1 方法

半定量的なフレームワークを用い、比較対照となる MCV4 を特定し、MET35、MET43、MET50、MET49 及び MET56 試験からの個々の臨床試験データを使用して、好ましい効果と好ましくない効果を設定した。各年齢層（2～9 歳の小児、10～17 歳の思春期未成年、18～55 歳の成人、並びに 56 歳以上の成人後期及び高齢者）で、率差とその 95% CI を算出した。95% CI は、連続修正を伴わない Wilson スコア法を用いて計算した(59)。

ベースライン及びワクチン接種後 D30 での代表的な血清群に対する抗体価の測定には hSBA を用い、これら 5 つの臨床試験におけるワクチン接種後 6 か月までの安全性データを収集した。

この構造化されたベネフィット・リスク評価に含まれる対照ワクチンは、小児及び思春期未成年では Menveo、思春期未成年及び成人ではメナクトラ筋注、成人後期及び高齢者では Menomune – A/C/Y/W-135 とした。

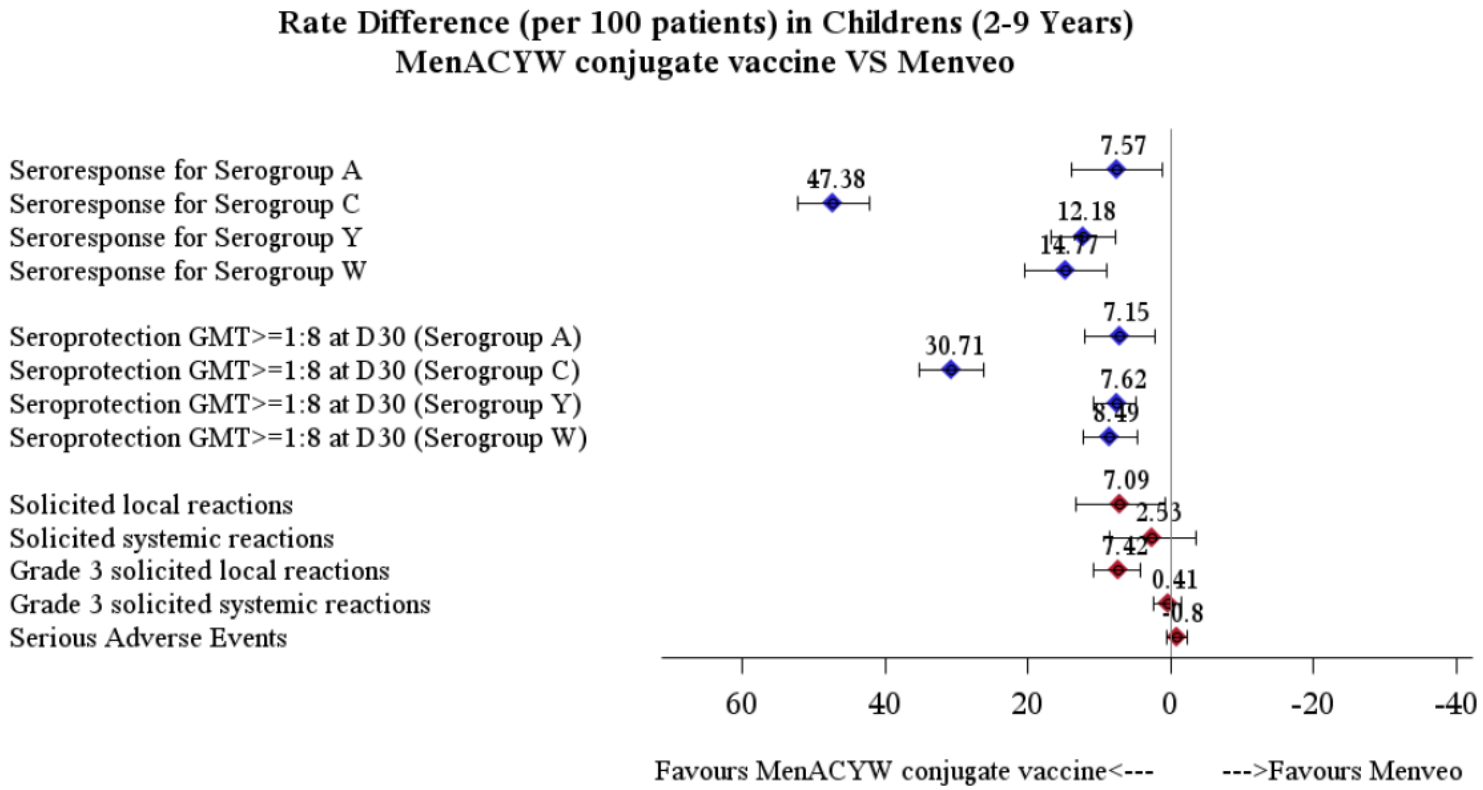
8 つのベネフィットのアウトカム指標には、D30 における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答及び抗体防御（抗体価 1:8 以上）が含まれる。5 つのリスクのアウトカム指標には、ワクチン接種後 7 日間の（あらかじめ被験者日誌に記載された）特定注射部位反応、特定全身反応、グレード 3 の注射部位及び全身反応、並びに試験中の SAE の発現割合が含まれる。

6.4.1.2 結果

6.4.1.2.1 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者

2〜9 歳の小児では、Menveo に対する MenACYW 結合型ワクチンの率差は、特定した全てのベネフィット基準について MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果を示した（MET35 試験、図 10）。この違いは、血清群 C に対する抗体応答と抗体防御でより顕著であった。リスク基準については、グレード 3 の注射部位反応を含む特定注射部位反応に関して MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果がみられたことを除き、率差は MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の間で同程度の効果を示した。

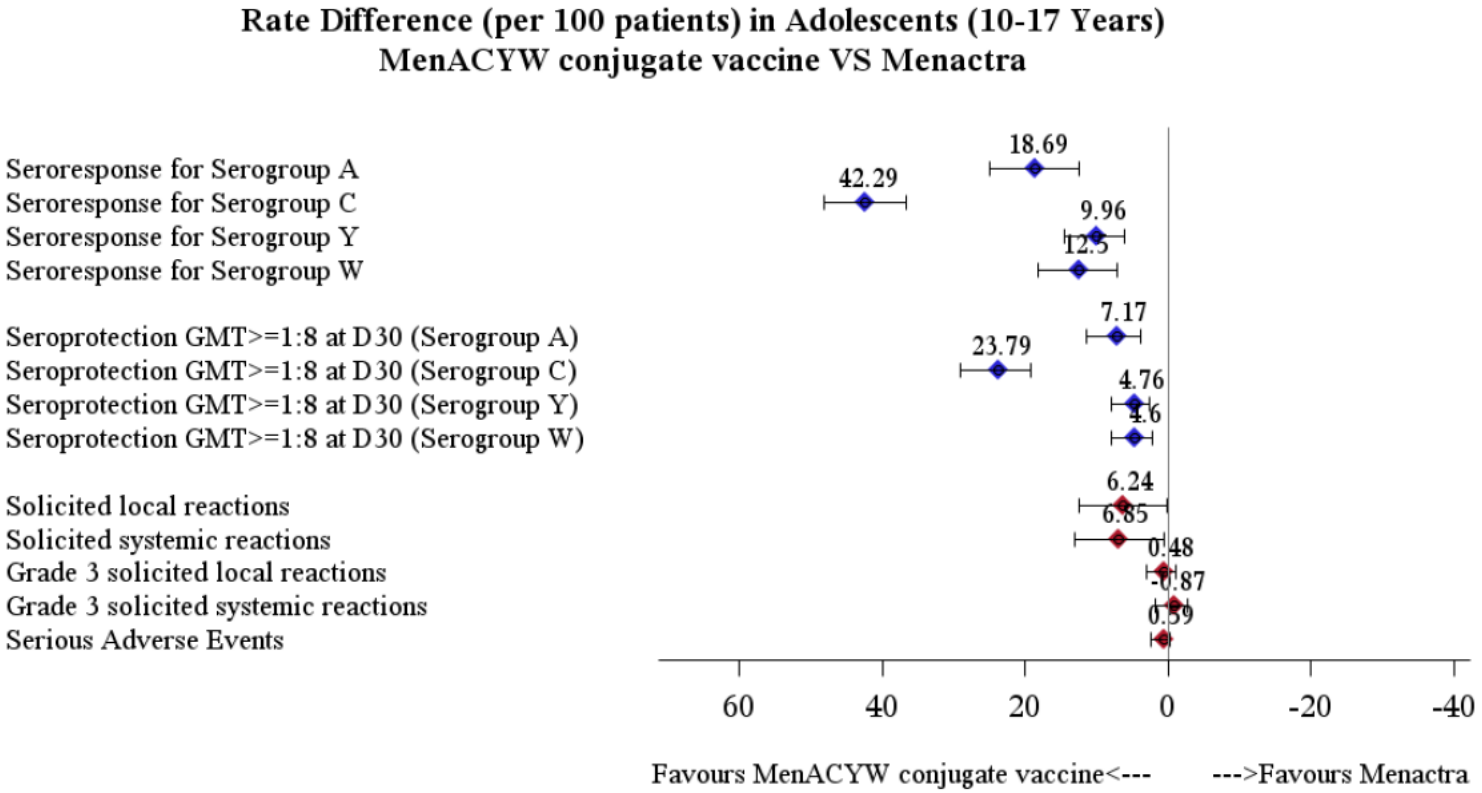
図 10 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A,C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Children - (MET35)



Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 2.1

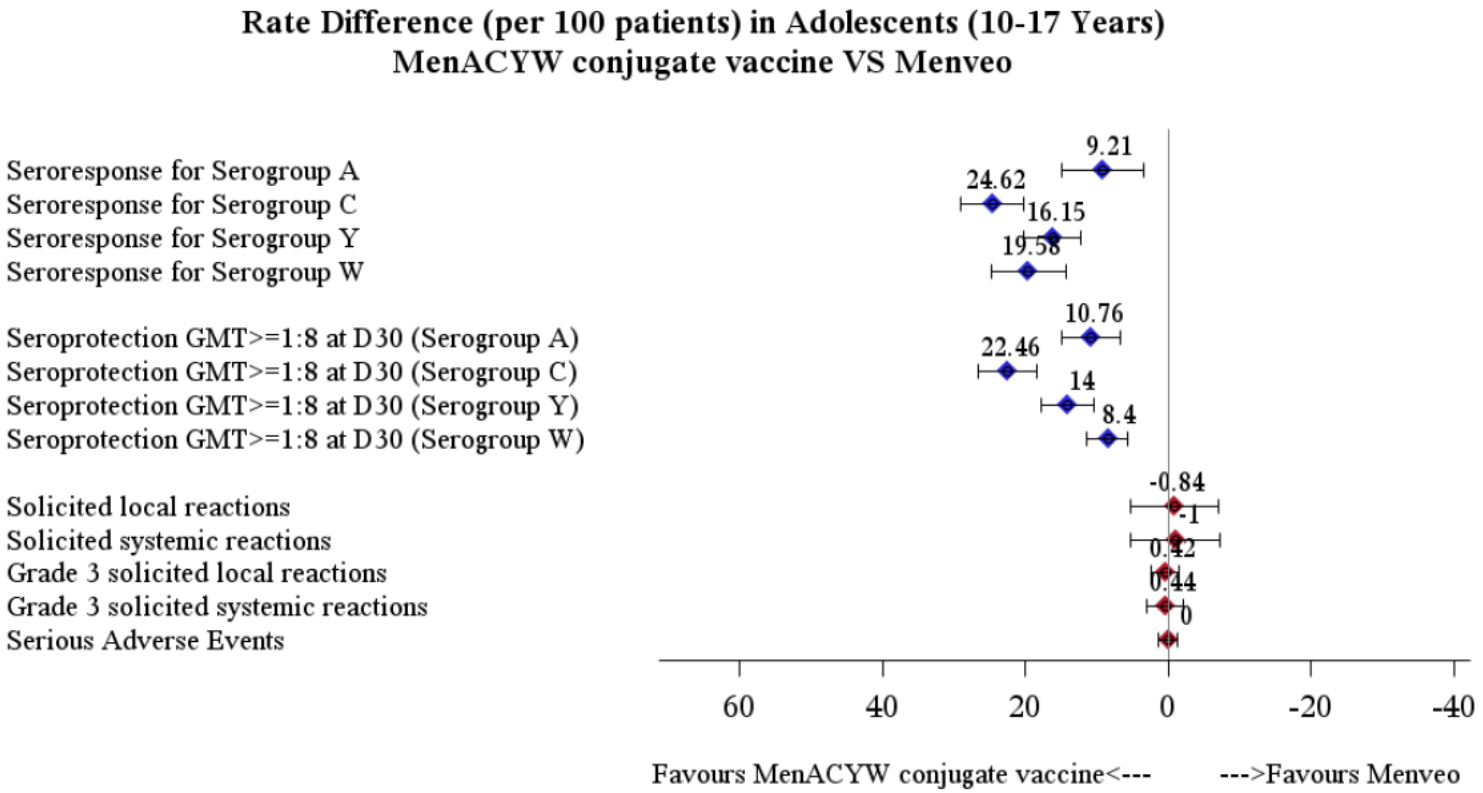
10～17 歳の思春期未成年では、メナクトラ筋注（MET43 試験、図 11）及び Menveo（MET50 試験、図 12）に対する MenACYW 結合型ワクチンの率差は、特定した全てのベネフィット基準について、MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果を示した。この違いは、血清群 C の抗体反応と抗体防御でより顕著であった。リスク基準については、MET43 試験で特定注射部位及び特定全身反応に関してメナクトラ筋注と比較して MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果がみられたことを除き、率差は MenACYW 結合型ワクチンと対照ワクチンの MCV4 との間で同程度の効果を示した。

図 11 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adolescents - (MET43)



Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 3.1

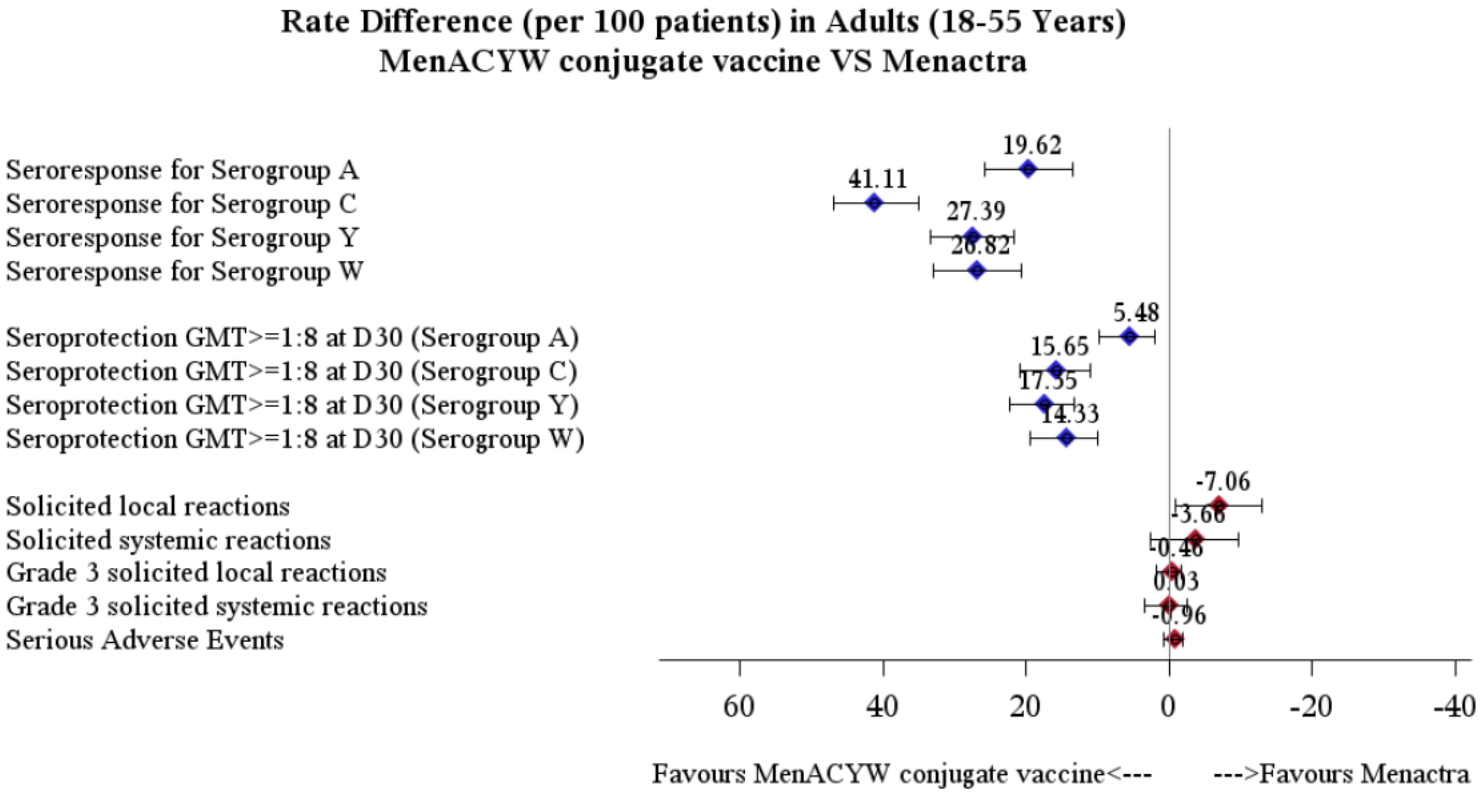
図 12 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adolescents - (MET50)



Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 3.2

18 歳～55 歳の成人では、メナクトラ筋注に対する MenACYW 結合型ワクチンの率差は、特定した全てのベネフィット基準について MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果を示した（MET43 試験、図 13）。この違いは、血清群 C に対する抗体応答でより顕著であった。リスク基準については、特定注射部位反応に関してメナクトラ筋注に比較して MenACYW 結合型ワクチンの好ましくない効果がみられたことを除き、率差は MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラ筋注の間で同程度の効果を示した。関連するグレード 3 の局所注射部位反応の増加は観察されなかった。

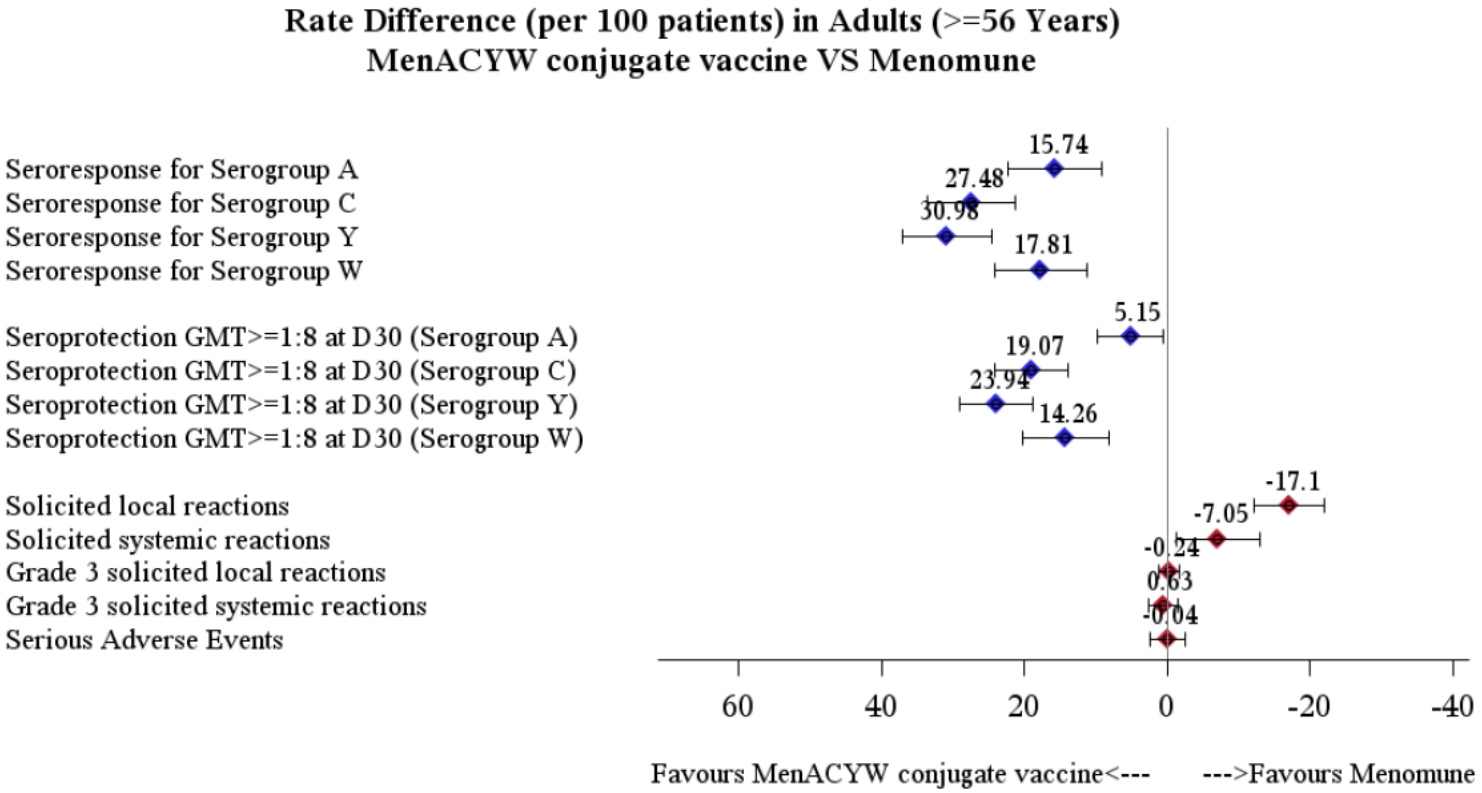
図 13 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Adults - (MET43)



Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 4.1

56 歳以上の成人後期及び高齢者では、Menomune – A/C/Y/W-135 に対する MenACYW 結合型ワクチンの率差は、特定した全てのベネフィット基準について、MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果を示した（MET49 試験、図 14）。リスク基準については、比較して、特定注射部位反応及び特定全身反応に関して MenACYW 結合型ワクチンの好ましくない効果がみられたことを除き、率差は MenACYW 結合型ワクチンと Menomune – A/C/Y/W-135 の間で同程度の効果を示した。MenACYW 結合型ワクチンの好ましくない効果は、各ワクチンの薬剤学的性質が異なることによる影響を受けた可能性がある。関連するグレード 3 の注射部位又は全身反応の増加は観察されなかった。

図 14 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Naive Older Adults - (MET49)

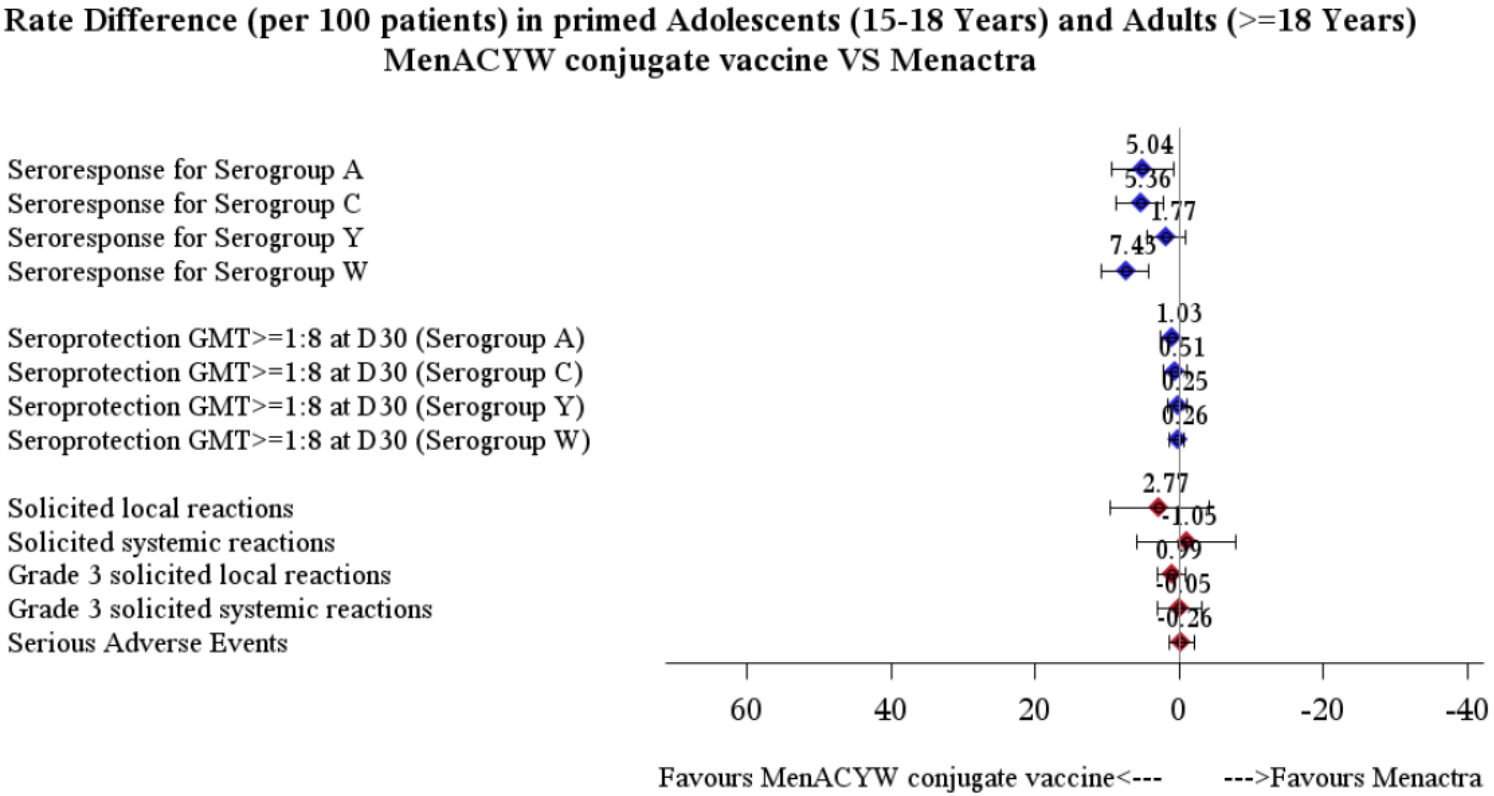


Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 5.1

6.4.1.2.2 MCV4 の初回免疫を受けた被験者における追加免疫としての MenACYW 結合型ワクチン

MCV4 の初回免疫を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人では、メナクトラ筋注に対する MenACYW 結合型ワクチンの率差は、抗体応答に関する基準については MenACYW 結合型ワクチンの好ましい効果を示し、抗体防御に関する基準については両ワクチン間で同程度の効果を示した（MET56 試験、図 15）。リスク基準については、率差は、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラ筋注との間で同程度の効果を示した。

図 15 - Forest plots of hSBA vaccine immune response against meningococcal serogroups A, C, Y, and W and safety - Meningococcal Vaccine-Primed Adolescents and Adults - (MET56)



Blue point estimate: (benefit rate for MenACYW conjugate vaccine) − (benefit rate for Comparator)
Red point estimate: (risk rate for Comparator) − (risk rate for MenACYW conjugate vaccine)
95% confidence interval of the difference is calculated from the Wilson Score method without continuity correction
Reproduced from 5.3.5.4 Benefit-Risk Assessment (BRA) Figure 6.1

6.5　日本人におけるベネフィット・リスク

6.5.1 治療の背景

日本では 1970 年代以降 IMD の報告件数は少なく（1.2.4 項）、2015 年にメナクトラ筋注が発売されるまで、利用可能な髄膜炎菌ワクチンはなかった。メナクトラ筋注が発売されるまでは、IMD の流行地域への渡航を予定している日本人は、医師にワクチンの個人輸入を依頼するか、渡航先でワクチンの接種を受けるかなど、選択肢は限られていた。メナクトラ筋注は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」の要請を受け、申請者が開発した。髄膜炎菌ワクチンの定期接種が実施されている国や、IMD の流行地域への渡航を予定している者には、メナクトラ筋注の接種が推奨されている。また、メナクトラ筋注は、IMD のリスクの高い人や、学生寮に住む学生にも推奨されている。

MenACYW 結合型ワクチンは、メナクトラ筋注に代わるものとして開発されている。日本では他の髄膜炎菌ワクチンが承認されていないため、現在、IMD に対するワクチンはメナクトラ筋注のみであり、承認された場合、MenACYW 結合型ワクチンはメナクトラ筋注と同じ位置づけとなる。

6.5.2 ベネフィット

日本人を対象とした第 III 相試験（MEQ00068 試験）において、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性をメナクトラ筋注と比較して評価した（4.5 項）。その結果、接種後 30 日に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づき、MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫反応は、全ての血清群についてメナクトラ筋注に対する免疫反応に対して非劣性であることが示された。全ての血清群について、抗体応答率の差の両側 95% CI の下限値は−10%以上であった。実際には、hSBA ワクチン抗体応答率は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した被験者の方が、メナクトラ筋注を接種した被験者よりも数値的に高かった。副次評価項目（hSBA 抗体価が 1:8 以上又は 1:4 以上の被験者の割合、hSBA GMT、hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合）も、免疫原性の観点から MenACYW 結合型ワクチンがメナクトラ筋注と比較して劣らないことを裏付けている。MenACYW 結合型ワクチンの単回接種は、性別やベースラインの抗体保有状態にかかわらず、髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～55 歳の日本人被験者に強い免疫反応を誘導することができる。この年齢層における MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性プロファイルは、日本人と非日本人の間で類似していた。MEQ00068 試験には 56 歳以上の日本人は含まれていなかったが、非日本人では 56 歳以上でも強い免疫反応が認められている。結論として、MenACYW 結合型ワクチンは、日本人においても、IMD に対して優れた予防効果を発揮すると期待される。

6.5.3 リスク

日本人を対象とした MenACYW 結合型ワクチンの安全性は、MEQ00068 試験で評価された（5.4 項）。日本人被験者における MenACYW 結合型ワクチンの忍容性は良好であり、治験期間中に死亡、SAE 及び治験中止に至った AE は報告されなかった。報告された特定注射部位及び全身反応の頻度及び重

症度は、市販の髄膜炎菌ワクチン（メナクトラ筋注）と比較してほぼ同程度であった。非重篤な非特定 AE の発現割合は低く、発現割合が 1.0%以上の反応は頭痛のみであった。また、海外の第 III 相試験と同様に、アナフィラキシー、GBS 及びベル麻痺は、いずれも報告されなかった。血管迷走神経様反応を含む即時型反応も報告されなかった。また、試験に組み入れられた小児被験者の数は極めて少なかったものの（n=4）、MenACYW 結合型ワクチンの接種後に熱性痙攣の報告はなかった。本試験では、予期せぬ安全性リスクは確認されなかった。結論として、日本人集団において予想される MenACYW 結合型ワクチンのリスクは許容できるものと考えられる。

6.5.4 日本人におけるベネフィット・リスク評価

日本では、MenACYW 結合型ワクチンの臨床試験は第 III 相試験 1 試験しか実施されていないため、日本人集団におけるベネフィット・リスク評価のために、海外試験で実施されたような構造化されたベネフィット・リスク解析は実施しなかった。しかし、日本で実施した第 III 相試験の免疫原性及び安全性の結果から、MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクプロファイルは、非日本人集団で観察されたものと同様に良好であると考えられる。国内試験では、MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫反応は、メナクトラ筋注に対する反応に対して非劣性であり、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、メナクトラ筋注と変わらないことが示された。これらの結果は、非日本人被験者で観察された結果と一致しており、非日本人集団で得られた結論を変えるものではなかった。

現在、日本で承認されている IMD に対する有効なワクチンがメナクトラ筋注のみであることを考慮すると、メナクトラ筋注の後継ワクチンである MenACYW 結合型ワクチンは、発作性夜間ヘモグロビン尿症患者における IMD 予防を含め、日本人においても重要なベネフィットをもたらすと考えられる。一方、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルはメナクトラ筋注と変わらず、予想されるリスクは許容できるものと考えられる。したがって、日本人の IMD 予防における MenACYW 結合型ワクチンのベネフィットは、リスクを上回るものと結論づけられる。

6.6 ベネフィット・リスク評価の結論

MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクプロファイルは、全ての年齢層にわたり、対照とした承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチンと比較して好ましいと考えられる。

本 CTD で提示した MenACYW 結合型ワクチンの試験から得られたデータに基づくと、MenACYW 結合型ワクチンの予想されるベネフィットと潜在的なリスクのバランスは好ましいものと考えられる。MenACYW 結合型ワクチンのベネフィットについては、全ての年齢層にわたって頑健で一貫した免疫原性に基づく強力なエビデンスがあり、MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答は、全ての血清群について対照ワクチンに対して非劣性であり、hSBA 抗体保有率の点からは、特に血清群 C、W 及び Y に対して高い免疫応答を示した。安全性の懸念は認められず、最も多くみられた反応は、非重篤で特段の治療を必要としないものであり、承認済みの MCV4 で観察されたものと類似していた。

ベネフィット・リスクの統合評価の詳細を表 26 に示す。

表 26 - MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクの統合評価

MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクプロファイルは、全ての年齢層にわたり、対照とした日本又は海外で承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチン[a]と比較して好ましいと考えられる。		
側面	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び理由**
状況の分析	髄膜炎菌は細菌性髄膜炎の主な原因であり、IMD の最も一般的な病態は化膿性髄膜炎である。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。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(60)。 日本では、IMD の発生率は低く、2014 年以降年間 30～50 名の範囲で推移している。2013 年 4 月から 2017 年 10 月に報告された 160 名のうち、24 名（15.0%）が死亡している(26)。 米国では、髄膜炎菌性疾患の発生率は、1990 年代後半をピークとして、全ての年齢層及び優勢な血清群（B、C 及び Y）で年々減少している。2006～2015 年の調査では、合計 7,924 名の髄膜炎菌性疾患が認められ（年間の発生率は人口 10 万人当たり 0.26 人）、これらのうち 14.9%が死亡に至った(61)。髄膜炎菌性疾患の発生率は年齢によって異なり、1 歳未満の乳児で最もリスクが高く、16～21 歳がこれに続く。	髄膜炎菌感染症の公衆衛生への影響により、効果的なワクチンとその最適使用の必要性が強調されている。 日本では髄膜炎菌ワクチンの定期接種は行われていないため、流行地域への渡航者はあらかじめ接種を受ける必要がある。 米国では、思春期未成年での血清群 A、C、W 及び Y による髄膜炎菌性疾患の発生率が低下しており、この年齢層における MCV4 ワクチンプログラムの影響を示唆している。
現在の予防オプション	ワクチン： • 米国申請時点では、様々な年齢層における髄膜炎菌性疾患に対する能動的な予防ワクチンとして、2 つの MCV4（メナクトラ筋注及び Menveo）、1 つの 4 価（ACWY）多糖体ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）、及び 2 つの血清群 B に対するワクチン（Bexsero 及び Trumenba）が使用されていた。 • 日本では、現在 4 価（ACWY）髄膜炎菌ワクチンとして、メナクトラ筋注のみが承認されている。 化学的予防： • 化学的予防（抗生物質）は、髄膜炎菌性疾患の患者との濃厚接触に対して適用される。	日本では、利用可能なワクチンはメナクトラ筋注のみであり、MenACYW 結合型ワクチンは、メナクトラ筋注の後継になると考えられる。 米国では、利用可能な他のワクチンはあるものの、MenACYW 結合型ワクチンは最も広範囲をカバーできると期待される。
ベネフィット	IMD の予防： 他の全ての MCV4 と比較して、(抗体防御レベルに基づき) 血清群 C、W 及び Y に対する免疫応答が高い。 56 歳以上でも免疫原性が示されている (非日本人データ)。 思春期未成年（非日本人男性及び女性）において、HPV ワクチンへの干渉がないことが示されている。 主に思春期未成年（血清群 C）又は成人（血清群 A）における髄膜炎菌結合型ワクチンの定期接種後に観察された集団免疫効果(62) (63) (64).	MenACYW 結合型ワクチンは、より広い年齢範囲及びより高い免疫反応で免疫原性が示されており、関連する血清群の IMD の発生率をさらに低下させることが期待される。 MenACYW 結合型ワクチンは、集団免疫効果によって、ワクチン未接種の人への疾患の伝播を限定することが期待される。

MenACYW 結合型ワクチンのベネフィット・リスクプロファイルは、全ての年齢層にわたり、対照とした日本又は海外で承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチン [a] と比較して好ましいと考えられる。		
側面	**エビデンス及び不確実性**	**結論及び理由**
	凍結乾燥ワクチンで起こる可能性がある誤接種を減らすことができる完全液体製剤	完全液体製剤であることにより接種が容易である。
リスク及びリスク管理	以下は、海外の第 III 相試験で報告された最もよくみられた（10%を超える）特定 AE である。全て非重篤で、特段の治療を必要としなかった。 • 2 歳以上の全ての年齢：注射部位疼痛、筋肉痛、倦怠感、頭痛 • 2～9 歳の小児でよくみられたその他の特定 AE：注射部位の紅斑及び腫脹 以下は、日本の第 III 相試験で報告された最もよくみられた（10%を超える）特定 AE である。全て非重篤で、特段の治療を必要としなかった。 • 2 歳以上の全ての年齢：注射部位疼痛、筋肉痛、頭痛、倦怠感 MenACYW 結合型ワクチンの開発プログラムでは、これまでに重要な特定されたリスクは認められていない。 以下は重要な潜在的リスクである。 • アナフィラキシー、GBS、ベル麻痺。国内外の第 III 相試験において、これらの重要な潜在的リスクを示した症例はない。 その他のリスクとして、注射手技後の血管迷走神経性失神がある。	MenACYW 結合型ワクチンは忍容性が高く、望ましい安全性プロファイルを有する。 最も多く報告された AE 及び重要な潜在的リスクは、現在使用されている MCV4 又は同じ年齢層に接種される他のワクチンと同様である。 通常のリスク最小化活動（添付文書）と通常の医薬品安全性監視活動を通じてこれらのリスクを管理することを提案する。

AE：有害事象、IMD：侵襲性髄膜炎菌感染症、MCV4：4 価髄膜炎菌結合型ワクチン

a 4 価髄膜炎菌ワクチンのうち、日本ではメナクトラ筋注のみが承認されている。Menomune – A/C/Y/W-135、Menveo 及び Nimenrix は日本では承認されていない。

7 参考文献

1. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: surveillance. [Internet] Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
2. Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(2):459–469
3. Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W135 in the African meningitis belt: epidemiology, immunity, and vaccines. Expert Rev. Vaccines. 2006;5(3):319-36.
4. von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, et al. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. Clin Infect Dis. 2008;46(3):377-86.
5. Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis. 2008;14(7):1089-96.
6. Kilic A, Urwin R, Li H, Saracli MA, Stratton CW, Tang YW. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. J Clin Microbiol. 2006;44(1):222-4.
7. Liang J, Peng G, Zhou H, Zhao Z, Liu M, Shao X, et al. [Epidemiological analysis on serogroup W135 Neisseria meningitidis firstly isolated from patient in Guangdong province].Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2008;29(9):948.Chinese
8. Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, Regueira M, Vazquez JA. W135 invasive meningococcal strains spreading in South America: significant increase in Argentina. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1979-80.
9. Weidlich L, Baethgen LF, Mayer LW, Moraes C, Klein CC, Nunes LS, et al. High prevalence of Neisseria meningitidis hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil. J Infect. 2008;57(4):324-31.
10. Barroso DE, Rebelo MC. Recognition of the epidemiological significance of Neisseria meningitidis capsular serogroup W135 in the Rio de Janeiro region, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(6):773-5.
11. MenACWY vaccine introduction (letter). NHS England and Public Health England [Internet] Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437901/150622_ACWY_bipartite_letter.pdf
12. Sharma K, Chiu C, Wood N. Meningococcal vaccines in Australia: a 2019 update. Aust Prescr. 2019; 42(4):131–5.
13. Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. Emerg Infect Dis. 2013;19(4):566-73.

14. Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr. 2013;11(1):17.
15. Stephens DS. Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol Rev. 2007;31(1):3-14.
16. Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet. 2007;369(9580):2196-210.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: Meningococcal disease in other countries. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html
18. World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Niger [Internet] Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-july-2015-niger-en
19. World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Niger [Internet] Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/29-april-2015-niger-en
20. World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2017 - Nigeria [Internet] Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/24-march-2017-meningococcal-disease-nigeria-en
21. World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Nigeria [Internet] Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/13-march-2015-nigeria-en
22. World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2017 - Togo [Internet] Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-february-2017-meningococcal-disease-togo-en
23. European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. [Internet]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf
24. Dretler AW, Rouphael, NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1146-60.
25. Rouphael NG, Zimmer SM, Stephens DS. Neisseria meningitidis. In: Barrett ADT, Stanberry LR, editors. Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. 1st ed. (Chapter 53) London: Academic Press; 2009:1061-79.
26. 国立感染症研究所、病原微生物検出情報 (IASR). 2018;39(1):1-2.
27. Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med. 1969;129(6):1307-26.
28. Borrow, R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity. Vaccine. 2005;23:2222-7.

29. Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. Vaccine. 2010;28(50):7865-72.
30. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Memo: Clinical Review of Biologics License Applications for GlaxoSmithKline Biologicals' Meningococcal C and Y and Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate) (proposed proprietary name: MenHibrix). 07 June 2012. [Internet] Available from: https://www.fda.gov/media/84451/download
31. Menactra® (prescribing information). Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA (USA) [Internet] Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf
32. Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Memo: Novartis Vaccines & Diagnostics, Inc: Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Oligosaccharide Diphtheria CRM197 Conjugate Vaccine: Clinical review for proposed indication in persons aged 11 to 55 years. 28 January 2010. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/78278/download
33. MENVEO® (prescribing information). GSK Vaccines Srl Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy) [Internet] Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf
34. Zahlanie YC, Hammadi MM, Ghanem ST, Dbaibo GS. Review of meningococcal vaccines with updates on immunization in adults. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(4):995-1007.
35. Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: Characteristics, development, and clinical trials. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(12): 2505-23.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedule: Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger, United States, 2021. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html
37. Nimenrix® (Summary of Product Characteristics). GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rixensart (Belgium). [Internet] Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_en.pdf
38. ICH harmonized guideline. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). [Internet] Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
39. GARDASIL® (prescribing information). Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ (USA). [Internet] Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf
40. Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. Clin Infect Dis. 2010;50(2):184-91.

41. Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit PA, editors. Plotkin's Vaccine (7th Edition), Section 2, Chapter 38. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018:619-43.
42. Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):853-61.
43. Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochrane T, Funch DP, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12):1350-8.
44. Yih WK, Weintraub E, Kulldorff M. No risk of Guillain-Barré syndrome found after meningococcal conjugate vaccination in two large cohort studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12): 1359-60.
45. Diphtheria and Tetanus Toxoids. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality (Chapter 5). Washington (DC): National Academy Press; 1994. p. 67-117.
46. Diphtheria toxoid, tetanus toxoid, and acellular pertussis containing vaccines. In: Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Adverse effects of vaccines: evidence and causality (Chapter 10). Washington (DC): The National Academies Press; 2012:557-8.
47. Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK, Hechter RC, Tartof SY, Haag M, et al. Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 11- to 21-year-olds. Pediatrics. 2017;139(1):e20162084.
48. Zheteyeva Y, Moro PL, Yue X, Broder K. Safety of meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnancy: a review of the Vaccine Adverse Event Reporting System. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(6):478. e1-6.
49. Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tégueté I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(9):1026-35.
50. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04843111. The MenQuadfi® Pregnancy Registry: A Surveillance Registry to Assess the Safety of MenQuadfi® Among Exposed Pregnant Women and Their Offspring [Internet] Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04843111
51. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013;62(2). [Internet] Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf
52. Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(10):907-13.
53. Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz JV, Granoff DM. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J Infect Dis. 2006;193(6):821-8.

54. Cohen AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, et al. Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2017;139(2):e20162193.
55. Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J, Pichichero M, Decker MD, Saunders M. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Vaccine. 2016;34(44):5273-8.
56. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04084769. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Adults [Internet]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04084769
57. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04142242. Safety and Immunogenicity of a Single Dose of MenACYW Conjugate Vaccine at Least 3 Years Following Initial Vaccination With Either Menomune® Vaccine or MenACYW Conjugate Vaccine in Older Adults. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04142242
58. Trumenba® (prescribing information). Pfizer Inc. Philadelphia, PA (USA) [Internet] Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm421139.pdf
59. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998;17(8):873-90.
60. Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease. In: Mbaeyi S, Duffy J, McNamara LA, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.13th ed.(2015), Chapter 14. [internet] Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
61. MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease - United States, 1996-2015. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1276-81.
62. Maiden MCJ, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. J Infect Dis. 2008;197(5):737-43.
63. Kristiansen PA, Jørgensen HJ, Caugant DA. Serogroup A meningococcal conjugate vaccines in Africa. Expert Rev Vaccines. 2015; 14(11): 1441-58.
64. Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1118-30.