サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.1 緒言

Total number of pages: 4

目　　次

2.6.1 緒言 1

目　　次 2

1　　緒言 3

参 考 文 献 4

1　緒言

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（SP0047、以下、「MenACYW 結合型ワクチン」）は、乳児、幼児、小児、思春期未成年及び 56 歳以上を含む成人を対象に、血清群 A、C、W 及び Y に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を広範に予防することを目的としている。

本剤は単回使用（unit dose）の液剤であり、0.5 mL 投与量での筋肉内注射による接種が予定されている。本剤には、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y から精製し、それぞれ破傷風トキソイドに結合させた血清群特異的多糖体抗原からなる 4 種類の原薬が含まれる。本剤は、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液を含む無菌水溶液として調製される。

MenACYW 結合型ワクチンの主要な成分は全て国内外で既に承認されているワクチンで広範に使用されており、安全性に問題ないことが示されている。それぞれの髄膜炎菌多糖体は、[redacted]及び[redacted]ワクチンに含まれるものと同じである。破傷風トキソイドタンパク質は、[redacted]、及び小児用混合ワクチンである[redacted]に含まれているものと同じである。

MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発及び製造販売承認申請をサポートするため、血清群 A、C、W 及び Y からの髄膜炎菌多糖体抗原に対する本剤の特異的な殺菌性抗体誘導能を示すことを目的とした非臨床試験を実施した。また、本剤の反復筋肉内投与による全身及び局所毒性、並びに生殖発生毒性を検討する非臨床安全性試験を、世界保健機関（WHO）ガイドラインに従って実施した(1)。MenACYW 結合型ワクチンの有効成分の吸収、分布、代謝及び排泄を示すための薬物動態試験は実施しなかった。

参 考 文 献

1. World Health Organization. Guidelines on Nonclinical Evaluation of Vaccines. WHO Technical Report Series Report No. 927: Annex 1, 2005. p. 31-63.

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.2 薬理試験の概要文

Total number of pages: 20

目　　次

2.6.2 薬理試験の概要文 1

目　　次 2

表　目　次 4

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　まとめ 6

2　　効力を裏付ける試験 7

2.1　　免疫原性評価のためのマウス系統及び免疫用量の選択 8

2.1.1　　方法 8

2.1.2　　結果 9

2.1.3　　結論 10

2.2　　多糖体特異的総 IgG 及び殺菌反応に関する適切な免疫スケジュール及び用量の選択 10

2.2.1　　方法 11

2.2.2　　結果 11

2.2.3　　結論 12

2.3　　臨床試験用製剤の免疫原性評価 12

2.3.1　　方法 12

2.3.2　　結果 13

2.3.3　　結論 14

3　　副次的薬理試験 15

4 安全性薬理試験 16

5 薬力学的薬物相互作用試験 17

6 考察及び結論 18

7 図表 19

参 考 文 献 20

表　目　次

表 1 - 免疫原性試験の要約 7

表 2 - 非臨床薬理試験で検討した製剤の一覧 8

表 3 - 一連の用量により免疫したマウスにおける SBA 抗体価 10

表 4 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群につき 0.25 µg/回）で 2 回又は 3 回 免疫した ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG 及び SBA 抗体価 11

表 5 - MenACYW 結合型ワクチンの減量レジメン（各血清群につき 0.5 、0.25 及び 0.13 µg/回）で 2 回又は 3 回免疫した ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG 及び SBA 抗体価 12

表 6 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群について 0.25 µg/回）で 2 回免疫された ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG 13

表 7 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群について 0.25 µg/回）で 2 回免疫された ICR マウスにおける殺菌性抗体反応 14

図　目　次

図 1 -マウスにおける髄膜炎菌血清群 C 多糖体特異的総 IgG 反応 9

略号と用語の定義

CI	信頼区間（confidence interval）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（enzyme linked immunosorbent assay）
GMC	幾何平均濃度（geometric mean concentration）
GMP	医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（Good Manufacturing Practices）
GMT	幾何平均抗体価（geometric mean titer）
IM	筋肉内（intramuscular）
IMD	侵襲性髄膜炎菌感染症（invasive meningococcal disease）
IgG	免疫グロブリン G（immunoglobulin G）
mL	ミリリットル（milliliter）
Men A	髄膜炎菌血清群 A 多糖体（meningococcal polysaccharide (serogroup A)）
Men C	髄膜炎菌血清群 C 多糖体（meningococcal polysaccharide (serogroup C)）
Men W	髄膜炎菌血清群 W 多糖体（meningococcal polysaccharide (serogroup W)）
Men Y	髄膜炎菌血清群 Y 多糖体（meningococcal polysaccharide (serogroup Y)）
PS	多糖体（polysaccharide）
SBA	血清殺菌アッセイ（serum bactericidal assay）
SC	皮下（subcutaneous）
MenACYW 結合型ワクチン	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（meningococcal polysaccharide (serogroups A, C, Y and W) tetanus toxoid conjugate vaccine）
µg	マイクログラム（microgram）

1　まとめ

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（SP0047、以下、「MenACYW 結合型ワクチン」）は、乳児、幼児、小児、思春期未成年及び成人を対象として、これらの血清群に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）を広範に予防することを目的としたワクチンである。

MenACYW 結合型ワクチンの有効成分は髄膜炎菌から精製した 4 種類の異なる髄膜炎菌莢膜血清群特異的多糖体（PS）抗原であり、いずれも培養破傷風菌から調製された破傷風トキソイドタンパク質と共有結合している。

MenACYW 結合型ワクチンは、0.5 mL 投与量での筋肉内（IM）注射による接種が予定されている。MenACYW 結合型ワクチンは酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液を用いて調製され、その 0.5 mL 用量には、合計でおよそ 55 µg の破傷風トキソイドタンパク質に結合させた血清群 A、C、W 及び Y 髄膜炎菌 PS がそれぞれ 10 µg 含まれる。

MenACYW 結合型ワクチンの主要な成分はすべて、国内外で既に承認されているワクチンで広範に使用されている。本剤の髄膜炎菌 PS は、[redacted]及び[redacted]ワクチンに含まれるものと同じであり、破傷風トキソイドタンパク質は、[redacted]（破傷風トキソイド結合体）及び小児用混合ワクチンである[redacted]に含まれるものと同じである。

MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発及び製造販売承認申請をサポートするため、髄膜炎菌 PS 抗原（血清群 A、C、W 及び Y）に対する本剤の特異的かつ殺菌性の抗体反応誘導作用を示すことを目的とした非臨床薬理試験を実施した。

2　効力を裏付ける試験

MenACYW 結合型ワクチンを含む髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、Y 及び W）結合型ワクチン製剤の免疫原性評価のため、数種類の動物モデルを用いた試験を実施した。4 価髄膜炎菌 PS ジフテリアトキソイド結合型ワクチン製剤（メナクトラ®）を、様々な動物種、すなわちマウス（Swiss Webster、BALB/c、ICR 及び NSA）、ラット（Sprague Dawley）及びウサギ（ニュージーランドホワイト系）に投与し、これら動物種における免疫応答能を評価した。全体として、他の動物種と比較してより高度かつより再現性の高い免疫応答が、マウスモデルで 4 種類の PS のすべてについて誘導されたことから、その後に実施する MenACYW 結合型ワクチンの非臨床評価にはマウスを選択した。免疫原性試験における被験物質の投与には、後頚部への皮下（SC）注射を採用した。この経路はヒトで予定している MenACYW 結合型ワクチンの投与経路（患者の年齢及び筋肉量に応じて前外側大腿筋又は三角筋領域に投与）とは異なるが、マウスにとって大容量である 0.25 mL を注入できるのは SC 経路のみであり、動物にとっては安楽かつ苦痛が少ない。

MenACYW 結合型ワクチンの非臨床薬理学的評価のための試験を表 1 に示す。

表 1 - 免疫原性試験の要約

試験番号	動物種	試験標題	試験目的
RED_00005602	マウス	髄膜炎菌PS破傷風トキソイド結合体又は遺伝子組換え細胞外タンパク質A結合体に関するマウス免疫原性試験の最適化	適切なマウスの系統及び免疫用量の特定
RED_00022956	マウス	髄膜炎菌PS破傷風トキソイド結合体により産生される機能性抗体の評価のためのマウスモデルの開発	PS特異的殺菌性抗体反応に関する適切な免疫スケジュールの特定
RED_00038955	マウス	マウスを用いた4価髄膜炎菌PS結合体製剤のMET39臨床試験デモロット及び試験使用ロットの免疫原性評価	MET39臨床試験で使用したGMP製剤の免疫原性評価

略号　PS：多糖体、GMP：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準

MenACYW 結合型ワクチンの非臨床薬理試験に使用したバッチを表 2 に示す。

表 2 - 非臨床薬理試験で検討した製剤の一覧

マテリアル	バッチ番号	物質の種類	使用した試験
8 µg PS/mL （濃縮保存溶液）	[redacted]	第I相試験用デモロット	RED_00005602
2 µg PS/mL	[redacted]（プライム） [redacted]（ブースト） [redacted]（プライム） [redacted]（ブースト）	第I相試験用デモロット	RED_00022956
臨床試験用最終製剤	[redacted]	第II相試験用GMPロット	RED_00038955

略号 PS：多糖体、GMP：医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準

2.1 免疫原性評価のためのマウス系統及び免疫用量の選択

RED_00005602 試験、Module [4.2.1.1-1]

本試験の目的は、4 価髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合体（MenACYW 結合型ワクチン）又は遺伝子組換え細胞外タンパク質 A 結合体のアジュバント非添加製剤の免疫原性検査に使用するための、最も適切なマウス系統及びワクチン用量を選択することであった。本試験では様々なハプロタイプのマウス系統（BALB/c［H-2K^{d}］、C3H/HeN［H-2K^{k}］、C57BL/6［H-2K^{b}］）を使用した。これらの系統における抗体反応を、成人及び思春期未成年を対象とした使用を目的とする髄膜炎菌 PS 結合型ワクチン製剤の免疫原性評価で歴史的に使用されてきた ICR（非近交系）マウスの抗体反応と比較した。4 価髄膜炎菌 PS 遺伝子組換え細胞外タンパク質 A 結合体は現在の MenACYW 結合型ワクチン製剤とは異なるため、本 Module にはその結果を記載しない。

2.1.1 方法

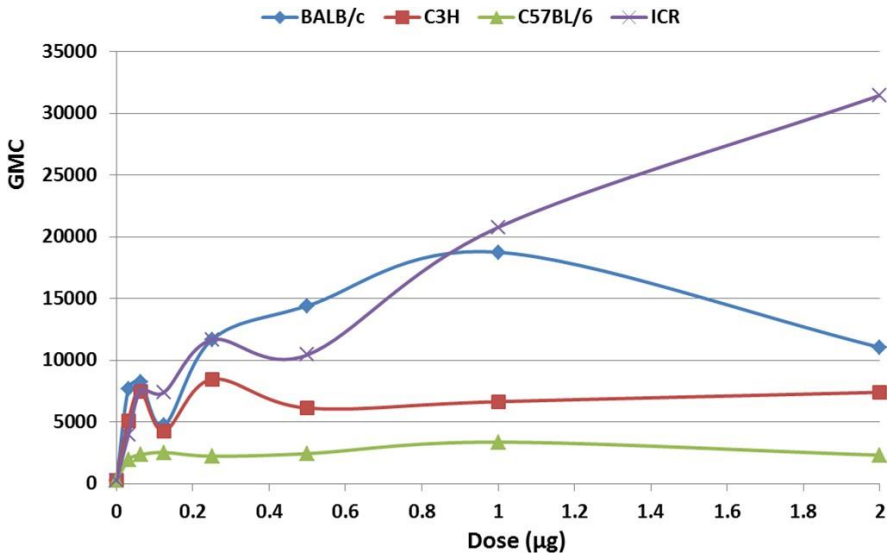
1 群 10 匹のマウス（6～8 週齢）を、被験物質の SC 投与により 14 日間隔で 2 回免疫した。用量反応の全体的な範囲を検討するため、これら被験物質の各髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、W 及び Y）について、2、1、0.5、0.25、0.125、0.063 及び 0.031 µg/回の 7 用量での免疫を実施した。2 回目の投与の 14 日後に血清を採取し、PS 特異的総 IgG を ELISA により測定した。至適免疫用量は、用量反応曲線の線形領域において、4 種類の PS（血清群 A、C、W 及び Y）すべてに対する抗体反応が得られる用量である。また、プールした血清について、殺菌性抗体誘導を評価するため血清殺菌アッセイ（SBA）を実施した。

2.1.2 結果

2.1.2.1 多糖体特異的総 IgG 反応

被験物質における 4 種類の髄膜炎菌血清群 PS は、いずれも BALB/c、C3H、C57BL/6 及び ICR マウスに対して免疫原性を示した。例として髄膜炎菌血清群 C 多糖体（Men C）特異的総 IgG 用量反応を図 1 に示す。全体として、ICR マウスでの 血清群 A、W 及び Y の各 PS に対する総 IgG 反応は、BALB/c、C3H 及び C57BL/6 マウスと比較して高度であった。このため、ICR マウスを本剤の免疫原性試験モデルに選択した。ICR マウスにおいて 0.25 µg PS/回の免疫により誘導された血清群 A の PS（Men A）に対する総 IgG は、抗体濃度の上昇が飽和に達していたが、同じ用量で血清群 C、W 及び Y の各 PS に対する総 IgG 反応は、ICR マウスにおける用量反応曲線の線形反応領域の中央に近かった。このため、0.25 µg PS/回の用量は、本剤により誘導される PS 特異的総 IgG 抗体の検出に適した用量であることが示された。

図 1 -マウスにおける髄膜炎菌血清群 C 多糖体特異的総 IgG 反応



略号 GMC：幾何平均濃度

2.1.2.2 殺菌性抗体反応

全体として、4 価髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合体製剤（MenACYW 結合型ワクチン）により誘導された機能性抗体価は、他の系統のマウスより ICR マウスにおいて高かった（表 3）。それぞれの PS を 0.25 µg の用量で投与した ICR マウスにおける SBA 抗体価は概ねプラトーに達した。0.25 µg の用量及び ICR マウスは、MenACYW 結合型ワクチンにより誘導される機能性抗体反応を測定するための条件として適切であると考えられる。

表 3 - 一連の用量により免疫したマウスにおける SBA 抗体価

結合体	マウスの系統／用量（μg）	2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0
Men A SBA 抗体価	**BALB/c**	128	64	256	128	256	64	32	< 8
	C3H	64	512	128	256	64	32	< 8	< 8
	C57BL/6	128	256	128	64	64	64	64	< 8
	ICR	1024	1024	512	1024	256	256	256	< 8
Men C SBA 抗体価	**BALB/c**	2048	4096	4096	2048	4096	2048	4096	< 8
	C3H	2048	2048	2048	2048	2048	512	1024	< 8
	C57BL/6	2048	1024	512	256	1024	512	256	< 8
	ICR	4096	8192	8192	4096	2048	1024	512	< 8
Men W SBA 抗体価	**BALB/c**	128	512	1024	512	2048	512	1024	< 8
	C3H	256	256	512	512	512	256	256	< 8
	C57BL/6	128	256	256	2048	256	512	512	< 8
	ICR	512	1024	1024	1024	1024	1024	512	< 8
Men Y SBA 抗体価	**BALB/c**	2048	4096	4096	4096	4096	2048	2048	< 8
	C3H	1024	2048	2048	4096	1024	2048	2048	< 8
	C57BL/6	4096	2048	4096	2048	4096	8192	2048	< 8
	ICR	2048	8192	8192	4096	4096	4096	1024	8

略号　Men A：髄膜炎菌血清群A多糖体、Men C：髄膜炎菌血清群C多糖体、Men W：髄膜炎菌血清群W多糖体、Men Y：髄膜炎菌血清群Y多糖体、SBA：血清殺菌アッセイ

2.1.3　結論

4 種類（血清群 A、C、W 及び Y）の PS すべてに対する IgG 及び SBA 抗体価測定値が最も高かったのは ICR マウスであった。それぞれの髄膜炎菌 PS の免疫用量 0.25 μg は、この用量において 4 種類の PS すべてに対する免疫応答が誘導され、抗体価は用量反応曲線の線形領域の中にあったことから、4 価髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合体製剤の免疫原性を評価するのに適していることが示された。

2.2　多糖体特異的総 IgG 及び殺菌反応に関する適切な免疫スケジュール及び用量の選択

RED_00022956 試験、Module [4.2.1.1-2]

髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合体に対する総 IgG 及び機能性（殺菌性）抗体反応の分析に関して、ICR マウスを用いて様々な免疫スケジュール及び採血時点を検討した。

2.2.1 方法

1 群 10 匹の ICR 雌マウス（6～8 週齢）を、MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群について 0.25 µg PS/回）又は減量レジメン（各血清群について 1 回目の免疫は 0.5 µg PS/回、2 回目の免疫は 0.25 µg PS/回、3 回目の免疫は 0.13 µg PS/回）での SC 投与により、14 日間隔で 2 回又は 3 回免疫した。最後の免疫の 2 又は 3 週間後に個体別に血清を採取し、髄膜炎菌 PS 特異的殺菌性抗体を測定した。それと並行して、各群から採取した血清について、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の各 PS に特異的な総 IgG を ELISA により測定した。

2.2.2 結果

マウスにおいて、それぞれの PS に対する特異的 IgG 抗体が、固定用量（各血清群について 0.25 µg PS/回）又は減量レジメン（各 PS を 0.5、0.25 及び 0.13 µg PS/回）での 2 回目の免疫後に誘導され、3 回目の免疫後に増加した（表 4、表 5）。最終接種の 2 週間後に採取した血清検体中にみられた抗体価は、最終接種 3 週間後と同程度であった。すべての血清群 PS に対する殺菌性抗体反応は、3 回免疫群の方が 2 回免疫群より高かった（表 4、表 5）。したがって、2 回免疫スケジュールにより、測定可能な抗 PS 特異的 IgG 及び殺菌性抗体反応が誘導され、それは MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答の評価が可能な範囲であった。

表 4 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群につき 0.25 µg/回）で 2 回又は 3 回免疫した ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG 及び SBA 抗体価

	免疫スケジュール	**0.25 µgを 2回投与**		**0.25 µgを 3回投与**		**生理食塩液を 3回投与**
	最終投与後の血清採取時期	**2週間**	**3週間**	**2週間**	**3週間**	**3週間**
血清群A	SBA抗体価（GMT）	256	294	955	832	9
	IgG（GMC）	5.85	5.73	6.69	7.89	0.11
血清群C	SBA抗体価（GMT）	1552	630	2702	3566	17
	IgG（GMC）	11.91	11.92	13.51	11.23	0.13
血清群W	SBA抗体価（GMT）	478	128	1097	1176	69
	IgG（GMC）	24.79	23.34	23.58	26.69	0.29
血清群Y	SBA抗体価（GMT）	1149	3792	7512	11585	446
	IgG（GMC）	27.30	29.34	34.14	55.75	0.24

略号 GMC：幾何平均濃度、GMT：幾何平均抗体価、IgG：免疫グロブリンG、SBA：血清殺菌アッセイ

表 5 - MenACYW 結合型ワクチンの減量レジメン（各血清群につき 0.5 、0.25 及び 0.13 µg/回）で 2 回又は 3 回免疫した ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG 及び SBA 抗体価

	免疫スケジュール	2回投与（0.5及び 0.25 µg）		3回投与（0.5, 0.25及び0.13 µg）		生理食塩液を3回投与
	最終投与後の血清採取時間	2週間	3週間	2週間	3週間	3週間
血清群A	SBA抗体価（GMT）	294	161	588	478	9
	IgG（GMC）	5.95	5.47	5.48	4.71	0.11
血清群C	SBA抗体価（GMT）	1176	219	2702	1663	17
	IgG（GMC）	10.55	7.59	9.84	6.73	0.13
血清群W	SBA抗体価（GMT）	181	149	1024	776	69
	IgG（GMC）	14.84	23.27	33.29	31.15	0.29
血清群Y	SBA抗体価（GMT）	3104	4424	16384	14263	446
	IgG（GMC）	27.70	31.04	70.97	56.49	0.24

略号　GMC：幾何平均濃度、GMT：幾何平均抗体価、IgG：免疫グロブリンG、SBA：血清殺菌アッセイ

2.2.3　結論

以上、それぞれの PS について 0.25 µg PS/回の用量又は減量レジメン（各血清群について 0.5、0.25 及び 0.13 µg PS/回）で 2 回又は 3 回免疫したマウスにおいて、PS 特異的総 IgG 及び殺菌性抗体が誘導された。最終接種の 2 週間後に採取した血清検体中にみられた PS 特異的総 IgG 及び殺菌性抗体価は、最終接種 3 週間後と同程度であった。3 回投与スケジュールでは、短期間で抗体反応が誘導された 2 回投与スケジュールを上回る優位点は得られなかった。

このことから、ICR マウスを用いた PS 特異的総 IgG 及び PS 特異的殺菌性抗体反応の評価については、0.25 µg PS/回の用量での 2 回免疫又は 3 回免疫スケジュール、並びに最終接種 2 週間後又は 3 週間後の血清検体採取のいずれも適切であると判断された。

2.3　臨床試験用製剤の免疫原性評価

RED_00038955 試験、Module [4.2.1.1-3]

MenACYW 結合型ワクチンの臨床試験用（GMP 適用）バッチの免疫原性誘導能を、ICR マウスを用いた特異的総 IgG 及び殺菌性抗体の測定により評価した。

2.3.1　方法

1 群 10 匹の ICR 雌マウス（6～8 週齢）を、各血清群について 0.25 µg の用量での 2 回 SC 投与（0 日目及び 14 日目）により免疫し、2 回目の免疫の 3 週間後（35 日目）に採血した。個々の血清につ

いて ELISA 及び SBA による検査を実施し、それぞれ PS 特異的総 IgG 及び殺菌性抗体価を測定した。

2.3.2 結果

2.3.2.1 総 IgG 反応

髄膜炎菌ワクチンにより誘導された髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、W 及び Y）特異的な総 IgG 抗体反応の幾何平均濃度（GMC）を以下の表 6 に示す。

MenACYW 結合型ワクチンの臨床試験用 GMP 適用製剤により PS 特異的総 IgG 抗体が誘導され、平均 IgG 濃度は PS により 2.28～7.30 の範囲であった。

表 6 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群について 0.25 µg/回）で 2 回免疫された ICR マウスにおける多糖体特異的総 IgG

		GMP適用ロット[redacted]	生理食塩液
血清群A	GMC	2.28	0.11
	95% CI（範囲）	(0.86 , 6.03)	(0.11 , 0.11)
血清群C	GMC	7.30	0.13
	95% CI（範囲）	(4.69 , 11.36)	(0.13 , 0.13)
血清群W	GMC	6.99	0.29
	95% CI（範囲）	(4.71 , 10.36)	(0.29 , 0.29)
血清群Y	GMC	7.12	0.24
	95% CI（範囲）	(4.54 , 11.16)	(0.24 , 0.24)

略号 CI：信頼区間、GMC：幾何平均濃度、IgG：免疫グロブリンG

2.3.2.2 殺菌性抗体反応

髄膜炎菌ワクチンにより誘導された髄膜炎菌 PS（血清群 A、C、W 及び Y）特異的殺菌性抗体の幾何平均抗体価（GMT）を以下の表 7 に示す。

本剤の GMP 適用製剤により殺菌性抗体反応が誘導され、平均 SBA 抗体価は PS に応じて 181～2353 の範囲であった。

表 7 - MenACYW 結合型ワクチンの固定用量（各血清群について 0.25 µg/回）で
2 回免疫された ICR マウスにおける殺菌性抗体反応

		GMP適用ロット[redacted]	生理食塩液
血清群A	GMT	181	32
	95% CI（範囲）	(89 , 369)	(32 , 32)
血清群C	GMT	2353	60
	95% CI（範囲）	(1132 , 4890)	(35 , 103)
血清群W	GMT	315	32
	95% CI（範囲）	(226 , 440)	(32 , 32)
血清群Y	GMT	891	49
	95% CI（範囲）	(446 , 1783)	(28 , 83)

略号 CI：信頼区間、GMT：幾何平均抗体価

2.3.3 結論

MenACYW 結合型ワクチンにより血清群 A、C、W 及び Y 特異的総 IgG 及び殺菌性抗体反応が誘導され、生理食塩液投与群でみられた抗体反応より有意に高かった。MenACYW 結合型ワクチンを投与したマウスで誘導された血清群 A、W 及び Y の各 PS 特異的 IgG 濃度と殺菌性抗体濃度の間には強い相関が認められた。

3　副次的薬理試験

該当なし。

4　安全性薬理試験

MenACYW 結合型ワクチンについて、独立した安全性薬理試験は実施しなかった。非臨床安全性試験及び臨床試験において、心血管系、呼吸系及び中枢神経系への生理学的影響を示唆する全身性の変化は認められなかった。したがって、安全性薬理試験は必要ないと考えられた。

5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。

6　考察及び結論

数種類のマウス系統のうち ICR 系のマウスで、4 価髄膜炎菌 PS 結合型ワクチン製剤に対する、より高レベルの抗体反応が得られた。また、0.25 μg PS/血清群/回の用量での 2 回免疫及び最終接種 3 週間後の血清検体採取は、IgG 及び機能性抗体反応の評価のいずれにおいても適切と考えられた。

ICR マウスを用いて実施した試験において、MenACYW 結合型ワクチンの GMP 適用製剤により、高レベルの血清群（A、C、W 及び Y）特異的抗髄膜炎菌 IgG 及び殺菌性抗体反応が誘導されることが示された。

これらの結果は、MenACYW 結合型ワクチンには免疫原性があり、PS 特異的殺菌性抗体を誘導することを示すものである。

7　図表

図表は本文中に示した。

参 考 文 献

該当なし。

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部 ー 非臨床概要

2.6.3 薬理試験概要表

Total number of pages: 9

目　　次

2.6.3 薬理試験概要表 1

目　　次 2

表　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　薬理試験一覧表 5

2　　効力を裏付ける試験 6

2.1　　免疫原性評価のためのマウス系統及び免疫用量の選択（RED_00005602） 6

2.2　　多糖体特異的総IgG及び殺菌性抗体反応に関する適切な免疫スケジュール及び用量の選択（RED_00022956） 7

2.3　　臨床試験用製剤の免疫原性評価（RED_00038955） 8

3　　副次的薬理試験 9

4　　安全性薬理試験 9

5　　薬力学的薬物相互作用試験 9

表 目 次

表2.6.3.1 - Pharmacology tabulated summary - overview - study program 5

表2.6.3.2.1 - Optimization of the Mouse Immunogenicity Assay for Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid or Recombinant Exoprotein 6

表2.6.3.2.2 - Development of a Mouse Model for the Evaluation of Functional Antibodies Generated by Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid 7

表2.6.3.2.3 - Immunogenicity Evaluation of *Neisseria meningitidis* Demo and MET 39 Clinical Tetravalent Polysaccharide Conjugate Formulations in Mice 8

略号と用語の定義

CI	信頼区間（Confidence Interval）
ELISA	酵素結合免疫吸着測定法（Enzyme Linked Immunosorbent Assay）
IgG	免疫グロブリン G（Immunoglobulin G）
mL	ミリリットル（Milliliter）
PS	多糖体（Polysaccharide）
SBA	血清殺菌アッセイ（Serum Bactericidal Assay）
MenACYW Conjugate Vaccine	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（Meningococcal Polysaccharide (Serogroups A, C, Y and W) Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine）
µg	マイクログラム（Microgram）

1 薬理試験一覧表

表 2.6.3.1 - Pharmacology tabulated summary - overview - study program

Test Article: Men (Groups A, C, Y and W) Tet Tox Conj Vaccine (MenACYW Conjugate Vaccine)

Type of Study	Test System	Method of Administration	Testing Facility	Study Number	Location Section
Primary Pharmacodynamics (Immunogenicity)					
Immunogenicity Study to Identify Appropriate Mouse Strain and Immunization Dose	Mice	Subcutaneous	Sanofi Pasteur, Swiftwater	RED_00005602: Optimization of the Mouse Immunogenicity Assay for Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid or Recombinant Exoprotein A	[4.2.1.1-1] Primary Pharmacodynamics
Immunogenicity Study to Identify Appropriate Immunization Schedule for PS Specific Bactericidal Response	Mice	Subcutaneous	Sanofi Pasteur, Swiftwater	RED_00022956: Development of a Mouse Model for the Evaluation of Functional Antibodies Generated by Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid	[4.2.1.1-2] Primary Pharmacodynamics
Immunogenicity Evaluation of MET 39 GMP Formulation	Mice	Subcutaneous	Sanofi Pasteur, Swiftwater	RED_00038955: Immunogenicity Evaluation of *Neisseria meningitidis* Demo and MET 39 Clinical Tetravalent Polysaccharide Conjugate Formulations in Mice	[4.2.1.1-3] Primary Pharmacodynamics

2　効力を裏付ける試験

2.1　免疫原性評価のためのマウス系統及び免疫用量の選択（RED_00005602）

表 2.6.3.2.1 - Optimization of the Mouse Immunogenicity Assay for Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid or Recombinant Exoprotein

Test Article: MenACYW Conjugate Vaccine

Species – Strain - Gender Number/group	Test Article	Test Schedule	Doses	Results or Noteworthy Findings
Mice-ICR, BALB/c, C3H and C57BL/6 Female 10 animals/group	Phase I demo lot [redacted]	D0, D14: Immunization by subcutaneous route D28: Blood collection for analyses of immune response in sera by ELISA and SBA	2 µg, 1 µg, 0.5 µg, 0.25 µg, 0.125 µg, 0.063 µg and 0.031 µg of each meningococcal (serogroup A, C, Y and W) polysaccharide/dose Volume injected: 0.25 mL	The highest IgG and SBA titers against all four polysaccharides (serogroup A, C, W and Y) were measured in ICR mice. The immunization dose of 0.25 µg of each meningococcal polysaccharide was found suitable for evaluating the immunogenicity of formulations of tetravalent (Groups A, C, Y and W) meningococcal polysaccharide conjugated to tetanus toxoid since it induced an immune response against all 4 polysaccharides with titers in the middle of the dose response curve.

2.2 多糖体特異的総 IgG 及び殺菌性抗体反応に関する適切な免疫スケジュール及び用量の選択（RED_00022956）

表 2.6.3.2.2 - Development of a Mouse Model for the Evaluation of Functional Antibodies Generated by Meningococcal Polysaccharide Conjugated to Tetanus Toxoid

Test Article: MenACYW Conjugate Vaccine

Species - Strain - Gender Number/group	Test Article	Test Schedule	Doses	Results or Noteworthy Findings
Mice-ICR Female 10 animals/group	Phase I demo lots: [redacted]	Schedule 1: D0, D14: Immunization by subcutaneous route D28 or D35: Blood collection for analyses of antibody response in sera by ELISA and SBA Schedule 2: D0, D14, D28: Immunization by subcutaneous route D42 or D49: Blood collection for analyses of antibody response in sera by ELISA and SBA	0.25 µg versus decreasing doses (0.5 µg, 0.25 µg, 0.13 µg) of each meningococcal (serogroup A, C, Y and W) polysaccharide/dose. Volume injected: 0.25 mL	PS specific bactericidal responses against all four polysaccharide were measured in ICR mice immunized twice with 0.25 µg PS/ serogroup/dose and bleed 35 days after the first immunization.

2.3 臨床試験用製剤の免疫原性評価（RED_00038955）

表 2.6.3.2.3 - Immunogenicity Evaluation of *Neisseria meningitidis* Demo and MET 39 Clinical Tetravalent Polysaccharide Conjugate Formulations in Mice

Test Article: MenACYW Conjugate Vaccine

Species - Strain - Gender Number/group	Test article	Test schedule	Doses	Results or Noteworthy Findings
Mice-ICR Female 10 animals/group	Phase II GMP Lot: [redacted]	D0, D14: Immunization by subcutaneous route D35: Blood collection for analyses of antibody response in sera by ELISA and SBA	0.25 µg of each meningococcal (serogroup A, C, Y and W) polysaccharide/dose Volume injected: 0.25 mL	MenACYW-TT Conjugate vaccine was immunogenic in ICR mice and induced PS-specific total IgG and bactericidal antibody responses, with mean SBA titers ranging from 181 to 2353 depending on the PS.

3　副次的薬理試験

該当なし。

4　安全性薬理試験

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の独立した安全性薬理試験は実施しなかった。他の非臨床安全性試験及び臨床試験において、心血管系、呼吸系、及び中枢神経系への生理的影響を示唆する全身作用は認められていない。したがって、安全性薬理試験は必要ではないと判断した。

5　薬力学的薬物相互作用試験

該当なし。