サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

Total number of pages: 7

目　　次

2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要 1

目　　次 2

1　　背景及び概観 3

2　　個々の試験結果の要約 4

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 5

参 考 文 献 6

4　　付録 7

1　背景及び概観

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を接種したときの各成分（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、以下の点を考慮し作成していない。

- 製品の性質（精製多糖体を破傷風トキソイドキャリアタンパクに結合させたワクチン）
- 1 回接種用量に含まれる抗原の量（0.5 mL 中に血清群 A、C、W 及び Y 各 10 µg、並びに破傷風トキソイドタンパク[1]55 µg）
- 剤形（注射剤）
- 接種経路（筋肉内注射）

[1] 破傷風トキソイドタンパクの量は概算であり、各製剤で使用される多糖体／タンパク質比によって変動する。

2　個々の試験結果の要約

該当なし。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

参 考 文 献

該当なし。

4　付録

該当なし。

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.2 臨床薬理の概要

Total number of pages: 23

目　　次

2.7.2 臨床薬理の概要 1

目　　次 2

表　目　次 3

略号と用語の定義 4

1　　背景及び概観 5

2　　個々の試験結果の要約 6

2.1　MET28 試験 6

2.1.1　安全性の要約 6

2.1.2　免疫原性の要約 7

2.1.3　結論 8

2.2　MET32 試験 9

2.2.1　安全性の要約 10

2.2.2　免疫原性の要約 10

2.2.3　結論 12

3　　全試験を通しての結果の比較と解析 14

4　　特別な試験 18

5　　免疫分析法 19

参 考 文 献 20

6　　付録 21

表 目 次

表 1 - MET28 試験及び MET32 試験における免疫原性パラメータの概要 14

表 2 - MET28 and MET32 - Number and proportion of toddlers with hSBA Titers >=1:8 - Per-Protocol Population 15

表 3 - MET28 and MET32 - Number and proportion of subjects with rSBA Titers >=1:8 - Per-Protocol Population 16

表 4 - 臨床薬理試験の一覧表 22

略号と用語の定義

ADH	adipic acid dihydrazide／アジピン酸ジヒドラジド
AE	adverse event／有害事象
$AlPO_4$	aluminum phosphate／リン酸アルミニウム
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research／生物学的製剤評価研究センター
CDI	carbonyldiimidazole／カルボニルジイミダゾール
cLIA	competitive Luminex immunoassay
CSR	clinical study report／治験総括報告書
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
GMT	geometric mean titer／幾何平均抗体価
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
IgG	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
LLOQ	lower limit of quantification／定量下限
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
SOC	system organ class／器官別大分類
TNA	toxin neutralization assay
ULOQ	upper limit of quantification／定量上限

1　背景及び概観

抗原及びその他の成分を含め、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」）の薬物動態プロファイルに関する情報は、以下の点を考慮して作成していない。

- 製品の性質（精製多糖体を破傷風トキソイドキャリアタンパクに結合させたワクチン）
- 1 回接種用量に含まれる抗原の量（0.5 mL 中に血清群 A、C、W 及び Y 各 10 µg、並びに破傷風トキソイドタンパク[1]55 µg）
- 接種経路（筋肉内注射）

ワクチンに共通することとして、MenACYW 結合型ワクチンの薬力学的プロファイルは、その免疫学的プロファイルによって特徴付けられる。本 Module では、第 I 相臨床試験（MET28 試験）及び第 I/II 相臨床試験（MET32 試験）の結果を要約している。これら試験の結果は、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を対象とした第 II 相及び第 III 相臨床試験で用いた最終製剤（抗原及びタンパク質結合体の量）の選択を裏付けるものである。詳細な結果については、Module 5.3.4.1 MET28 Clinical Study Report (CSR) [Section 5]及び Module 5.3.4.1 MET32 CSR [Section 6]を参照のこと。

MET28 試験及び MET32 試験の結果に基づき、第 II 相臨床試験の用量として、破傷風トキソイドに結合させた血清群 A、C、W 及び Y の 4 種の抗原各 10 µg のアジュバントなしでの筋肉内接種が選択され、第 II 相臨床試験では、年齢に応じた単回又は複数回の接種により、乳児及び幼児、思春期未成年及び成人後期を含む複数の年齢層で最終製剤の免疫原性が示された。

その後、2～9 歳の小児、10～17 歳の思春期未成年、18～55 歳の成人、56 歳以上の成人後期及び 65 歳以上の高齢者を対象とした複数の第 III 相臨床試験（MET35、MET43、MET49、MET56 及び EFC16335_MEQ00068 試験）で最終製剤を評価した。最終製剤は、単回接種のワクチンとして、全ての年齢層で免疫原性及び安全性を示しただけでなく、ロット間の一貫性（MET43 試験）並びに思春期未成年及び成人に追加接種したときの有効性（MET56 試験）も示した。

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y によって引き起こされる感染症に対し、その臨床的防御における殺菌性抗体の性質や役割、また、防御のサロゲートマーカーとして殺菌性抗体をエンドポイントとして使用することの妥当性は、Module 2.5 で詳述している。

[1] 破傷風トキソイドタンパクの量は概算であり、各製剤で使用される多糖体／タンパク質比によって変動する。

2　個々の試験結果の要約

2.1　MET28 試験

MET28 試験は、健康成人（18 歳以上 40 歳未満）、幼児（12 か月齢以上 19 か月齢未満）及び乳児（2 か月齢+28 日［生後 60～88 日］）を対象とし、MenACYW 結合型ワクチン（当時の呼称は TetraMen-T）の 3 種類の製剤の安全性及び免疫原性を評価する、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、比較試験である。

本試験の主要目的は、被験ワクチンが接種された乳幼児において、組成が異なる 3 種類の MenACYW 結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価することであった。このワクチンの全ての成分は以前から乳児に使用されているものであるが、これらの特定の組合せは使用されていない。したがって、MenACYW 結合型ワクチンの安全性は、まず成人で、次に幼児で検討した。

ステージ I では、成人を対象に、2 種類の製剤、すなわちアジュバント（リン酸アルミニウム［$AlPO_4$］）あり低用量（Group 1：1 回接種当たり各血清群の多糖体 2 µg）、又はアジュバントなし高用量（Group 2：1 回接種当たり各血清群の多糖体 10 µg）のいずれかを単回接種して評価した。ステージ II では、幼児を対象に、ステージ 1 と同じ製剤を単回接種して評価した（それぞれ Group 3 及び Group 4）。ステージ III では、乳児を対象にステージ 1 及び 2 と同じ製剤（それぞれ Group 6 及び Group 7）並びに別のアジュバントなし低用量製剤（Group 5：各血清群の多糖体 2 µg）を 2 か月間隔で 2、4 及び 6 か月齢時に 3 回接種するスケジュールで接種して評価した。また、対照群（Group 8）として血清群 C のみを含む髄膜炎菌結合型ワクチンの Menjugate（国内未承認）を同じスケジュールで接種した。これらの乳児には、承認済みのワクチン（Pentacel［国内未承認］、プレベナー及び Engerix-B［国内未承認］）も同時接種した。ステージ IV では、ステージ III の被験者の一部を対象に、4 回目として生後 1 年目に受けたものと同じ製剤の MenACYW 結合型ワクチンを生後 2 年目の 13 か月齢（±28 日）時に追加接種した。Menjugate の接種を受けた被験者については、アジュバントあり低用量の製剤を 4 回目に接種した。

2.1.1　安全性の要約

本試験で評価された安全性の主要評価項目は、それぞれのワクチン接種後 7 日までに発現した特定注射部位反応及び全身反応、接種後 28 日までに発現した非特定有害事象（AE）、並びに試験期間を通して（すなわち、被験ワクチンの最終接種後 28～42 日まで）の重篤な有害事象（SAE）であった。MET28 試験の安全性の結果の詳細は、Module 5.3.4.1 MET28 CSR に記載されている。全体では、成人 30 名、幼児 40 名及び乳児 177 名が安全性の解析に含まれた。

評価した MenACYW 結合型ワクチン製剤は、成人、幼児及び乳児で良好な忍容性を示した。本試験では死亡例はなかった。SAE は乳児の接種群のみで発現し、全て被験ワクチンと因果関係なしと判断された。成人でみられた浮動性めまいは、即時性非特定 AE として、被験ワクチンと因果関係あ

りと判断された。幼児では即時性非特定 AE はみられず、乳児でみられた即時性非特定 AE は被験ワクチンと因果関係なしと判断された。

特定注射部位反応の割合は製剤により異なっていたが、特定全身反応を報告した被験者の割合は、評価された各種製剤について、成人、幼児及び乳児の各集団内で同程度であった。

生後 2 年目の被験者に 4 回目の MenACYW 結合型ワクチンを接種したときの忍容性は良好であった。死亡又は SAE は認められず、AE により試験を中止した被験者もいなかった。

2.1.2 免疫原性の要約

全ての被験者から Visit 1（Day 0）のワクチン接種前に血清学的検査用の血液検体を採取し、その後成人及び幼児ではワクチン接種後 28～42 日に、また、乳児では 3 回目の接種後 28～42 日に血液検体を採取した。生後 2 年目に 4 回目の接種を受けた乳児では、4 回目のワクチン接種の直前及び接種後 28～42 日に血液検体を採取した。

MenACYW 結合型ワクチンの各種製剤の免疫原性は、幼児及び乳児ではヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により評価し、成人では幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）により評価した。[redacted]、幼児及び乳児での全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA 抗体価の解析は、計画された 1:4 以上の評価に加えて、1:8 以上のレベルでも評価された。Per-Protocol 解析対象集団には、成人 28 名、幼児 38 名及び乳児 157 名が含まれた。また、生後 2 年目に追加の 4 回目の接種を受けた被験者 31 名も Per-Protocol 解析対象集団に含まれた。MET28 試験の免疫原性の結果の詳細は、Module 5.3.4.1 MET28 CSR に記載されている。

ステージ I：ワクチン接種後に全ての成人被験者（100.0%）が、4 つの血清群について 1:8 以上の rSBA 抗体価を達成した（表 3）。両方の製剤で、ワクチン接種後の rSBA 幾何平均抗体価（GMT）は、4 つの血清群全てについてワクチン接種前と比較して明らかに高かった。抗体反応の程度は、Group 2（10 µg ワクチン）の方が Group 1（2 µg ワクチン + $AlPO_4$）より高かった。

ステージ II：hSBA 抗体価が 1:8 以上の幼児の割合は、いずれの接種群ともほかの血清群と比較して血清群 A で最も低く、Group 3（2 µg ワクチン + $AlPO_4$）で 52.6%、Group 4（10 µg ワクチン）で 63.2%であった。血清群 C、W 及び Y については、Group 3 でそれぞれ 100.0%、68.4%及び 78.9%、Group 4 ではいずれも 89.5%であった（表 2）。Group 3 では、ワクチン接種後に血清群 A に対する GMT の上昇はみられず、Group 4 ではごく僅かな上昇であった。いずれの接種群でも、血清群 C で最も高い上昇がみられた。

ステージ III：MenACYW 結合型ワクチンを接種され、3 回の接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上を達成した乳児の割合は、血清群 A では 22.5%（Group 5、2 µg ワクチン）～61.5%（Group 6：2 µg ワクチン + $AlPO_4$）、血清群 C では 94.9%（Group 6）～97.6%（Group 5）、血清群 W では 83.3%（Group 7：10 µg ワクチン）～87.2%（Group 6）、血清群 Y では 90.2%（Group 5）～100.0%（Group 6）の範囲であった。対照群では、3 回目の接種後、100.0%の被験者が血清群 C に対して 1:8 以上の抗体価を達成した。

併用ワクチンに含まれる抗原に対する 3 回目の接種後の免疫応答は強力であり、MenACYW 結合型ワクチン接種群と対照群で同程度であった。

ステージ IV：Group 5、6 及び 7 では、4 回目の接種後、血清群 W 及び Y に対しては 100.0%の被験者で、血清群 C に対しては 83.3%～100.0%の被験者で 1:8 以上の hSBA 抗体価が達成された。ほかのステージと同様に、血清群 A に対して 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、全ての接種群でほかの血清群と比較して低く、Group 7 の 22.2%から Group 6 の 58.3%までの範囲であった。1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンを初めて接種された Group 8（Menjugate）の被験者でより低かった。Group 5、6 及び 7 の 4 回目の接種後の GMT では、3 回目の接種後と同様に、血清群 A に対する弱い免疫応答とほかの 3 つの血清群に対する強い免疫応答が確認された。

2.1.3 結論

安全性

2 種類の MenACYW 結合型ワクチンの製剤（アジュバントありの低用量製剤及びアジュバントなしの高用量製剤）を成人及び幼児に接種したときの忍容性は良好であった。3 種類の MenACYW 結合型ワクチンの製剤（アジュバントなしの低用量製剤、アジュバントありの低用量製剤、及びアジュバントなしの高用量製剤）を、乳児に最初 3 回接種し、その後 13 か月齢で追加の 4 回目の接種を行ったときの忍容性も良好であった。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。

MenACYW 結合型ワクチンを 2、4 及び 6 か月齢の乳児に接種したときの安全性プロファイルは、対照とした承認済みのワクチンである Menjugate（国内未承認）の安全性プロファイルと同様であった。MenACYW 結合型ワクチンは、日本又は海外の定期接種ワクチンである Pentacel（国内未承認）、プレベナー及び Engerix-B（国内未承認）と同時接種したとき、良好な忍容性を示した。

4 つのステージ全てで、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。

免疫原性

本試験の全てのステージで、高濃度の多糖体を含む MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けた被験者は、低濃度のワクチンの接種を受けた被験者と比較して、より強い免疫応答を示した。この傾向は、乳児及び幼児で hSBA 抗体価のカットオフ値として 1:8 及び 1:4 の両方を用いて評価した場合、また、各血清群に対する GMT を評価した場合でも観察された。試験結果から、アジュバントありの低用量製剤を接種した場合でも、免疫応答の増強がないことが示された。乳児及び幼児では、全ての MenACYW 結合型ワクチン製剤で、血清群 A に対する免疫応答は、ほかの血清群に対する応答と比較して低かった。血清群 C については、乳児に MenACYW 結合型ワクチンの 3 種類の製剤のそれぞれを接種した後にみられた免疫反応は、Menjugate を接種した後にみられたものと同様であった。

2.2 MET32 試験

MET32 試験は、オーストラリアの幼児を対象とした第 I/II 相、探索的、ランダム化、観察者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験である。

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、2 種類の新しい製剤を評価するために MET32 試験を実施した。用量反応関係を検討するため、これら 2 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤のそれぞれについて、異なる用量（以下に説明）で評価した。選択した用量は、MET28 試験の結果に基づいている。

製剤 1 と製剤 2 の両方の血清群[redacted]の原薬にはアジピン酸ジヒドラジド（ADH）リンカーを利用し、2 つの異なる結合方法により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、ADH リンカーをカルボニルジイミダゾール（CDI）を用いて結合させ、製剤 2 では、ADH リンカーを[redacted]多糖体に直接結合させた。血清群[redacted]、[redacted]及び[redacted]については、製剤 1 及び製剤 2 の両方で、結合方法として[redacted]を利用した。ただし、製剤 1 では[redacted]で[redacted]を行い、製剤 2 の血清群[redacted]及び[redacted]では[redacted]で、血清群[redacted]では[redacted]で[redacted]を行った。製剤 1 及び製剤 2 とも、1 回の接種量当たり 4 µg 及び 10 µg の多糖体を用いた。しかし、製剤 1 では、血清群 A 及び W の多糖体を各 10 µg、並びに血清群 C 及び Y の多糖体を各 4 µg 含む混合製剤も使用した。いずれの製剤にもアジュバントは使用しなかった。

12 か月齢（±21 日）の幼児計 368 名を以下の 6 つの接種群[2]のいずれかにランダムに割り付け、各製剤又は対照ワクチンの単回接種を評価した。

- Group 1：製剤 1、低用量（血清群当たり多糖体 4 µg 及び破傷風トキソイドタンパク[3]計 22.1 µg）
- Group 2：製剤 1、中用量（血清群 C 及び Y は多糖体 4 µg、血清群 A 及び W は多糖体 10 µg、並びに破傷風トキソイドタンパク[3]計 36.6 µg）
- Group 3：製剤 1、高用量（血清群当たり多糖体 10 µg 及び破傷風トキソイドタンパク[3]計 54.8 µg）
- Group 4：製剤 2、低用量（血清群当たり多糖体 4 µg 及び破傷風トキソイドタンパク[3]計 33.9 µg）
- Group 6：製剤 2、高用量（血清群当たり多糖体 10 µg 及び破傷風トキソイドタンパク[3]計 84.8 µg）
- Group 7：NeisVac-C

[2] 当初の試験デザインでは接種群は 7 つ（Group 1～7）あったが、試験開始前に Group 5 は除外された。この変更前に作成されていた製品ラベルに合わせるため、Group 6 及び 7 の番号はそのまま変更しなかった。

[3] 破傷風トキソイドタンパクの量は結合体の多糖体／タンパク質比により異なる。

2.2.1 安全性の要約

本試験で評価した安全性の主要評価項目は、ワクチン接種後 7 日までに発現した特定注射部位反応及び全身反応、ワクチン接種後 30 日（+7 日）までに発現した非特定 AE、並びに試験期間を通じて発現した SAE であった。MET32 試験の安全性結果の詳細は、Module 5.3.4.1 MET32 CSR に記載している。

2 名の被験者が即時性非特定 AE を報告し、うち 1 名（発疹［頬部赤色］）が被験ワクチンと因果関係ありと判断された。

全体的な特定反応の発現割合は、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り、79.7%～93.4%の範囲であった。大部分の特定反応の重症度はグレード 1 であり、ワクチン接種から 3 日以内に発現し、持続期間は 1～3 日で、治療を必要としなかった。全体的な特定注射部位反応の発現割合は 47.6%～59.0%の範囲で、MenACYW 結合型ワクチン接種群全体を通して同程度であり、対照ワクチン接種群とも同程度であった。全体的な特定全身反応の発現割合は 67.8%～90.2%の範囲で、MenACYW 結合型ワクチン接種群全体を通して同程度であり、対照ワクチン接種群とも同程度であった。重症度がグレード 3 の全身反応の発現割合は低く（4.9%以下）、接種群間で類似していた。特定反応の発現割合と各ワクチン製剤に含まれる破傷風トキソイドの量との間に明らかな相関関係は認められなかった。同様に、各ワクチン製剤に含まれる破傷風トキソイドの量と、特定反応の重症度及び発現期間との間にも相関関係は認められなかった。

非特定 AE は、各接種群の 83.6%以上の被験者で報告され、最も多く報告された AE の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であった。発育の遅れや自己免疫反応の報告はなかった。試験中に 7 名の被験者で合計 7 件の SAE が発現し（各被験者で 1 件の SAE）、6 件の SAE は被験ワクチンと因果関係なしと判断された。1 件の SAE は、Group 3 の被験者でみられた反応性関節炎で、23 日後に完全に回復した。この事象は、治験責任医師によりワクチン接種と因果関係ありと判断された。ただし、治験依頼者は、反応性関節炎の調査結果は特定の診断を示すものではなかったと評価した（この SAE の詳細及び SAE の叙述については、Module 5.3.4.1 MET32 CSR [Section 5.3.2]及び[Appendix 19]を参照）。

2.2.2 免疫原性の要約

全ての被験者から、ワクチン接種前の Visit 1（Day 0）及びワクチン接種後 30 日目（+7 日）の Visit 2 で血清学的検査のための血液検体を採取した。

免疫原性は、hSBA 及び rSBA を用いて評価した。MET32 試験の免疫原性の結果の詳細は、Module 5.3.4.1 MET32 CSR に記載している。

hSBA

MenACYW 結合型ワクチンの接種後に hSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合を表 2 に示す。

血清群 A については、ワクチン接種後に hSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合は、Group 2（製剤 1：血清群 C 及び Y が 4 µg、血清群 A 及び W が 10 µg のワクチン）で最も高く（100.0%）、Group 4（製剤 2：各血清群 4 µg のワクチン）で最も低かった（75.0%）。ワクチン接種

後に hSBA 抗体価が 1:8 以上を達成した被験者の割合は、Group 2 及び Group 3（製剤 1：血清群 A の多糖体が 10 µg のワクチン）でそれぞれ 100.0%及び 88.2%、Group 6（製剤 2：血清群 A の多糖体が 10 µg のワクチン）では 92.2%であった。Group 2 と Group 4 では、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合（それぞれ 80.0%及び 45.8%）及び GMT（それぞれ 41.64 及び 14.89）とも、Group 4 より Group 2 の方が高かった。全体としては、血清群 A に対する hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合及びワクチン接種後の GMT のいずれについても、Group 2 がほかの接種群より数値的に高かった。hSBA 抗体価が 4 倍以上増加した被験者の割合は、Group 2 及び Group 3 でそれぞれ 80.0%及び 68.0%であったが、Group 6 では 68.6%であった。ワクチン接種後の GMT は Group 2 及び Group 3 でそれぞれ 41.64 及び 29.10 であり、Group 6 では 29.10 であった。

血清群 C については、hSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合は、製剤 1 を接種した接種群（Group 1、2 及び 3）よりも製剤 2 を接種した接種群（Group 4 及び 6）の方が数値的に高かった。血清群 C では、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合と、ワクチン接種後の GMT の両方について、ほかの接種群よりも Group 6（製剤 2、10 µg）の方が数値的に高かった。Group 6 で観察された GMT は 252.54 であり、製剤 1 のワクチンを用いた Group 1、2 及び 3 の GMT はそれぞれ 60.80、46.19 及び 73.32 であった。製剤 2 のワクチンを用いた Group 4 の GMT は 131.75 であった。

血清群 Y については、ワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上を達成した被験者の割合は、製剤 2 を接種した接種群（Group 4 及び 6 でそれぞれ 91.7%及び 82.4%）の方が、製剤 1 を接種した接種群（Group 1、2 及び 3 でそれぞれ 66.7%、78.4%及び 78.4%）よりも数値的に高かった。血清群 Y では、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、製剤 1 を接種した接種群よりも製剤 2 を接種した接種群の方が数値的に高かった。血清群 Y に対する GMT 値は、製剤 2 を接種した接種群（Group 4 及び 6）で類似しており、製剤 1 を接種した接種群（Group 1、2 及び 3）の GMT 値よりも数値的に高かった。

血清群 W については、ワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上を達成した被験者の割合は、ほかの接種群よりも Group 2 及び 6 の方が数値的に高かった。hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 W の多糖体 4 µg のワクチンを接種した接種群（Group 1 及び 4）よりも、10 µg のワクチンを接種した接種群（Group 2、3 及び 6）の方が数値的に高かった。血清群 W に対する GMT は Group 3 と 6 で類似しており、数値的に最も高く、Group 2 では僅かに低く、Group 1 と 4 で最も低かった。

rSBA

rSBA 測定法は、免疫応答の測定に用いた主要な測定法ではなく、MenACYW 結合型ワクチンの製剤の選択には rSBA の結果を用いなかった。しかし、この補完的な方法で観察された全体的な傾向は、hSBA のデータから得られた結論を裏付けている。

5 つの MenACYW 結合型ワクチン接種群全てで、被験者の大多数がワクチン接種後に rSBA 抗体価 1:8 以上を達成した。血清群 A については、rSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合は 86.8%（Group 1）から 92.2%（Group 6）までの範囲であった。血清群 C については 76.0%（Group 2）から

94.1%（Group 6）まで、血清群 W については 97.9%（Group 4）から 100.0%（Group 1、3 及び 6）まで、血清群 Y については 96.1%（Group 3 及び 6）から 100.0%（Group 4）までの範囲であった（表 3）。対照群については、rSBA 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合は、血清群 A、W 及び Y でそれぞれ 8.0%、22.0%及び 54.9%であり、血清群 C では 100.0%であった。

MenACYW 結合型ワクチン接種群では、血清群 A に対する rSBA 抗体価が 4 倍を超える上昇を示した被験者の割合は、81.3%（Group 4）から 90.0%（Group 2）までの範囲であった。血清群 C については 68.0%（Group 2）から 94.1%（Group 6）まで、血清群 W については 91.7%（Group 4）から 100.0%（Group 1 及び 3）まで、血清群 Y については 79.6%（Group 1）から 92.2%（Group 3）までの範囲であった。対照群については、これらの割合は、血清群 A で 6.1%、血清群 C で 100.0%、血清群 W で 10.0%、血清群 Y で 9.8%であった。

MenACYW 結合型ワクチン接種群では、ワクチン接種後の rSBA GMT は、血清群 A の 336.91（Group 1）から 759.35（Group 6）までの範囲であった。血清群 C については 145.53（Group 1）から 636.37（Group 6）まで、血清群 W については 912.28（Group 4）から 1518.71（Group 6）まで、血清群 Y については 586.54（Group 3）から 713.70（Group 4）までの範囲であった。対照群では、血清群 A、C、W 及び Y で、それぞれ 5.66、1290.16、8.57 及び 23.41 であった。

2.2.3 結論

安全性

MenACYW 結合型ワクチンを 12 か月齢（±21 日）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。

MenACYW 結合型ワクチンを異なる用量で単回接種したときの安全性プロファイルは、米国で承認済みの対照ワクチン（NeisVac-C）を単回接種したときの安全性プロファイルと同様であった。

免疫原性

高濃度の多糖体を含む MenACYW 結合型ワクチンを接種された被験者は、低濃度のワクチンを接種された被験者と比較し、全体的に僅かに高い免疫応答を示した。高用量接種群では、GMT は僅かに高く、特に rSBA GMT は高かった。5 種類の MenACYW 結合型ワクチンの製剤で、抗体分布に明確な傾向はみられなかった。

製剤の違い

本試験のデータは、本試験以降の臨床試験で使用する製剤に関する最終決定の根拠として使用された。

ヒト（表 2）又はウサギ由来の補体を用いた血清殺菌活性測定法の結果に示されているように、ADH リンカーの追加により、血清群[redacted]の抗体反応が改善された。

MET32 試験（製剤 1 及び製剤 2）の結果に基づき、以降の第 II 相臨床試験では、製剤 1 の血清群 A 及び C、並びに製剤 2 の血清群 W 及び Y の組合せからなる製剤を評価した。

血清群 A の結合方法は、製剤 1（CDI を用いた ADH リンカー）と同じである。第 I/II 臨床試験の結果から、[redacted]で結合させた製剤 2 の方が僅かに強い免疫原性の結合体を生じることが示されたが、

おそらく[redacted]及び／又は[redacted]の[redacted]のため、高い多糖体／タンパク質比がより低くなった。したがって、[redacted]相臨床試験では、より高い多糖体／タンパク質比を維持するため、結合反応は[redacted]で行い、多糖体の[redacted]プロセスに[redacted]のステップを追加した。得られた血清群 C の結合体は、検討した中で最も免疫原性の高い結合体であった。血清群 C の結合方法は、[redacted]による[redacted]の多糖体の[redacted]を除き、第 I 相臨床試験の製剤 1 で使用したものと同じである。血清群 W 及び Y については、MET32 試験の結果は、[redacted]での結合（製剤 2）の方が僅かに強い免疫原性の結合体が生じることを示した。したがって、第[redacted]相臨床試験のバッチでは、結合反応は[redacted]で実施した。血清群 W 及び Y の結合方法は、第 I 相臨床試験の製剤 2 と同じである。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

MET28 試験及び MET32 試験を通しての免疫原性パラメータの概要を表 1 に示す。

いずれの試験でも、低用量製剤（2 μg）を接種した群と比較して、高用量製剤（10 μg）を接種した群でより強い抗体反応がみられた。

表 1 - MET28 試験及び MET32 試験における免疫原性パラメータの概要

試験	免疫原性の目的	免疫原性の測定方法	集団	結論
MET28	MenACYW 結合型ワクチンの低用量及び高用量製剤の免疫原性プロファイルを評価する	rSBA hSBA	成人、幼児、乳児	MenACYW 結合型ワクチンで高濃度の多糖体を接種された被験者は、低濃度の多糖体を接種された被験者と比較して、より強い免疫応答を示した。 アジュバントを加えても免疫応答の増強はみられなかった。 乳児及び幼児では、血清群 A に対する免疫応答は、全ての MenACYW 結合型ワクチン製剤で、ほかの血清群で観察された反応と比較して低かった。 血清群 C については、MenACYW 結合型ワクチンの接種後に乳児でみられた免疫応答は、Menjugate（対照ワクチン）の接種後にみられたものと同様であった。
MET32	複数の製剤の MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性を評価する	rSBA hSBA	幼児	MenACYW 結合型ワクチンで高濃度の多糖体を接種された被験者は、低濃度の多糖体を接種された被験者と比較して、より強い免疫応答を示した。 高用量接種群では、特に rSBA で僅かに高い GMT がみられた。 5 種類の MenACYW 結合型ワクチンの製剤で、抗体分布に明確な傾向はみられなかった。

GMT：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、rSBA：幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法

hSBA 抗体価 1:8 以上

MET28 及び MET32 試験において、hSBA 抗体価が 1:8 以上の幼児の数及び割合を表 2 に示す。

ADH リンカーの追加により、幼児の血清群 A に対する hSBA 抗体反応が改善された。血清群 A については、ワクチン接種後の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、MET32 試験（ADH リンカーあり）で MenACYW 結合型ワクチンを接種された幼児（Group 2、3 及び 6 でそれぞれ 100.0%、88.2%及び 92.2%）の方が、MET28 試験（ADH リンカーなし）の Group 4（63.2%）と比較して数値的にかなり高かった。

血清群 C 及び Y については、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、両方の試験でほぼ同程度であった。

- 血清群 C については、MET28 試験では Group 3 及び 4 でそれぞれ 100.0%及び 89.5%、MET32 試験では MenACYW 結合型ワクチン接種群で 84.3%～96.1%の範囲であった。
- 血清群 Y については、MET28 試験では Group 3 及び 4 でそれぞれ 78.9%及び 89.5%、MET32 試験では MenACYW 結合型ワクチン接種群で 66.7%～91.7%の範囲であった。

血清群 W については、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、MET28 試験の Group 4（高用量）（89.5%）の方が、MET32 試験の接種群（62.5%～70.6%の範囲）と比較して数値的に高かった。

rSBA 抗体価 1:8 以上

MET28 試験（成人被験者）及び MET32 試験（幼児被験者）で、rSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の数及び割合を表 3 に示す。

MET28 試験では、両方の MenACYW 結合型ワクチン接種群の全ての成人被験者（100.0%）が、ワクチン接種後に 4 つの血清群で rSBA 抗体価 1:8 以上を達成し、MET32 試験では 5 つの MenACYW 結合型ワクチン接種群全てで、幼児被験者の大部分（76.0%～100.0%の範囲）がワクチン接種後に rSBA 抗体価 1:8 以上を達成した。

表 2 - MET28 and MET32 - Number and proportion of toddlers with hSBA Titers >=1:8 - Per-Protocol Population

Sero-group	Timepoint	MET28		MET32				
		Toddlers		Toddlers				
		Group 3 (N=19)	Group 4 (N=19)	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)
		n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)
A	Pre-Vaccination	10/19 52.6 (28.9; 75.6)	4/19 21.1 (6.1; 45.6)	19/54 35.2 (22.7; 49.4)	11/51 21.6 (11.3; 35.3)	15/50 30.0 (17.9; 44.6)	9/48 18.8 (8.9; 32.6)	16/51 31.4 (19.1; 45.9)
	Post-Vaccination	10/19 52.6 (28.9; 75.6)	12/19 63.2 (38.4; 83.7)	47/54 87.0 (75.1; 94.6)	50/50 100.0 (92.9; 100.0)	45/51 88.2 (76.1; 95.6)	36/48 75.0 (60.4; 86.4)	47/51 92.2 (81.1; 97.8)
C	Pre-Vaccination	0/19 0.0 (0.0; 17.6)	0/19 0.0 (0.0; 17.6)	0/54 0.0 (0.0; 6.6)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)	1/48 2.1 (0.1; 11.1)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)
	Post-Vaccination	19/19 100.0 (82.4; 100)	17/19 89.5 (66.9; 98.7)	49/54 90.7 (79.7; 96.9)	44/51 86.3 (73.7; 94.3)	43/51 84.3 (71.4; 93.0)	45/48 93.8 (82.8; 98.7)	49/51 96.1 (86.5; 99.5)

Sero-group	Timepoint	MET28		MET32				
		Toddlers		Toddlers				
		Group 3 (N=19)	Group 4 (N=19)	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)
		n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)
Y	Pre-Vaccination	1/19 5.3 (0.1; 26.0)	0/19 0.0 (0.0; 17.6)	1/54 1.9 (0.0; 9.9)	2/51 3.9 (0.5; 13.5)	1/51 2.0 (0.0; 10.4)	0/48 0.0 (0.0; 7.4)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)
	Post-Vaccination	15/19 78.9 (54.4; 93.9)	17/19 89.5 (66.9; 98.7)	36/54 66.7 (52.5; 78.9)	40/51 78.4 (64.7; 88.7)	40/51 78.4 (64.7; 88.7)	44/48 91.7 (80.0; 97.7)	42/51 82.4 (69.1; 91.6)
W	Pre-Vaccination	0/19 0.0 (0.0; 17.6)	1/19 5.3 (0.1; 26.0)	0/54 0.0 (0.0; 6.6)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)	0/48 0.0 (0.0; 7.4)	0/51 0.0 (0.0; 7.0)
	Post-Vaccination	13/19 68.4 (43.4; 87.4)	17/19 89.5 (66.9; 98.7)	35/54 64.8 (50.6; 77.3)	35/50 70.0 (55.4; 82.1)	33/51 64.7 (50.1; 77.6)	30/48 62.5 (47.4; 76.0)	36/51 70.6 (56.2; 82.5)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular antigen, including results reported as < lower limit of quantitation (LLOQ) and > upper limit of quantitation (ULOQ); N, the total number of subjects per group from the per-protocol population; n, the number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column and with titers ≥ 1:8;
Modified from 5.3.4.1 MET28 Table 9.36 and 5.3.4.1 MET32 Table 9.71 and Table 9.72

表 3 - MET28 and MET32 - Number and proportion of subjects with rSBA Titers >=1:8 - Per-Protocol Population

Sero-group	Timepoint	MET28		MET32				
		Adult		Toddlers				
		Group 1 (N=14)	Group 2 (N=14)	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)
		n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)
A	Pre-Vaccination	7/14 50.0 (23.0; 77.0)	1/14 7.1 (0.2; 33.9)	3/53 5.7 (1.2; 15.7)	1/51 2.0 (0.0; 10.4)	3/50 6.0 (1.3; 16.5)	2/48 4.2 (0.5; 14.3)	2/51 3.9 (0.5; 13.5)
	Post-Vaccination	14/14 100.0 (76.8; 100)	14/14 100.0 (76.8; 100)	46/53 86.8 (74.7; 94.5)	45/50 90.0 (78.2; 96.7)	45/51 88.2 (76.1; 95.6)	42/48 87.5 (74.8; 95.3)	47/51 92.2 (81.1; 97.8)
C	Pre-Vaccination	5/14 35.7 (12.8; 64.9)	5/14 35.7 (12.8; 64.9)	3/54 5.6 (1.2; 15.4)	5/51 9.8 (3.3; 21.4)	1/51 2.0 (0.0; 10.4)	1/48 2.1 (0.1; 11.1)	4/51 7.8 (2.2; 18.9)
	Post-Vaccination	14/14 100.0 (76.8; 100)	14/14 100.0 (76.8; 100)	42/54 77.8 (64.4; 88.0)	38/50 76.0 (61.8; 86.9)	39/50 78.0 (64.0; 88.5)	43/48 89.6 (77.3; 96.5)	48/51 94.1 (83.8; 98.8)
Y	Pre-Vaccination	12/14 85.7 (57.2; 98.2)	11/14 78.6 (49.2; 95.3)	34/54 63.0 (48.7; 75.7)	30/51 58.8 (44.2; 72.4)	29/51 56.9 (42.2; 70.7)	31/48 64.6 (49.5; 77.8)	24/51 47.1 (32.9; 61.5)
	Post-Vaccination	14/14 100.0 (76.8; 100)	14/14 100.0 (76.8; 100)	52/54 96.3 (87.3; 99.5)	49/50 98.0 (89.4; 99.9)	49/51 96.1 (86.5; 99.5)	48/48 100.0 (92.6; 100.0)	49/51 96.1 (86.5; 99.5)

Sero-group	Timepoint	MET28		MET32				
		Adult		Toddlers				
		Group 1 (N=14)	Group 2 (N=14)	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)
		n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)	n/M % (95% CI)
W	Pre-Vaccination	7/14 50.0 (23.0; 77.0)	7/14 50.0 (23.0; 77.0)	11/53 20.8 (10.8; 34.1)	9/51 17.6 (8.4; 30.9)	11/50 22.0 (11.5; 36.0)	11/48 22.9 (12.0; 37.3)	12/51 23.5 (12.8; 37.5)
	Post-Vaccination	14/14 100.0 (76.8; 100)	14/14 100.0 (76.8; 100)	53/53 100.0 (93.3; 100.0)	49/50 98.0 (89.4; 99.9)	51/51 100.0 (93.0; 100.0)	47/48 97.9 (88.9; 99.9)	51/51 100.0 (93.0; 100.0)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular antigen, including results reported as < LLOQ and > ULOQ; N, the total number of subjects per group from the per-protocol population; n, the number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column and with titers ≥ 1:8;
Modified from 5.3.4.1 MET28 Table 9.40 to Table 9.43 and 5.3.4.1 MET32 Table 9.71 and Table 9.72

4　特別な試験

本申請では特別な試験は実施していない。

5　免疫分析法

小児、思春期未成年及び成人（成人後期及び高齢者を含む）における MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性は、Module 2.7.3 [2 項]で要約している。個々の臨床試験において様々な目的で免疫応答を評価するために、血清殺菌抗体レベルに基づく血清学的アウトカムを用いた。

臨床試験で評価した結果を得るために用いた血清学的分析法の詳細は、Module 5.3.1.4 [Immunological Assay Methods]の以下の項に記載している。

- 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）

参 考 文 献

該当なし。

6 付録

表 4 - 臨床薬理試験の一覧表

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の薬理学的目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 治験期間 (FVFS～LVLS[a])	試験の進行状況 報告書の種類
MET28	5.3.4.1	MenACYW 結合型ワクチン（TetraMen-T[b]）の複数の製剤の免疫原性を評価する。	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–単価髄膜炎菌 C ワクチン：Menjugate	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイドタンパク結合型ワクチン（TetraMen-T）、アジュバントなし、血清群当たり 2 µg の多糖体 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイドタンパク結合型ワクチン（TetraMen-T）、リン酸アルミニウム（$AlPO_4$）アジュバントあり、血清群当たり 2 µg の多糖体 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイドタンパク結合型ワクチン（TetraMen-T）、アジュバントなし、血清群当たり 10 µg の多糖体 剤形：注射剤 成人及び幼児：低用量アジュバントあり又は高用量を Day 0 に単回接種 乳児：2、4 及び 6 か月齢時に、MenACYW 結合型ワクチンの 3 種類の製剤のうち 1 つ又は Menjugate を 3 回接種；Pentacel、プレベナー及び Energix-B を同時接種；13 か月齢時に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種（乳児の一部） 0.5 mL/回 筋肉内注射（IM）	Per-Protocol 解析対象集団 健康被験者 223 名： 18 歳以上 40 歳未満の成人 28 名 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児 38 名 2 か月齢（+28 日）の乳児 157 名 成人： Group 1：14 名 Group 2：14 名 幼児： Group 3：19 名 Group 4：19 名 乳児： Group 5：41 名 Group 6：39 名 Group 7：36 名 Group 8：41 名	カナダ 2006 年 7 月 25 日～2008 年 8 月 27 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の薬理学的目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 治験期間 (FVFS～LVLS[a])	試験の進行状況 報告書の種類
MET32	5.3.4.1	MenACYW 結合型ワクチン（TetraMen-T[b]）の 5 種類の製剤及び NeisVac-C の免疫原性を評価する。	第 I/II 相、探索的、ランダム化、観察者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験, 対照–単価髄膜炎菌 C ワクチン：NeisVac-C	各 TetraMen-T ワクチンの 0.5 mL 用量は、リン酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含むよう調製した。 ·低用量：合計 22.1 µg（製剤 1）又は 33.9 µg（製剤 2）の破傷風トキソイドタンパクに結合させた、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 莢膜多糖体各 4 µg ·中用量：合計 36.6 µg（製剤 1）の破傷風トキソイドタンパクに結合させた、髄膜炎菌血清群 C 及び Y 莢膜多糖体各 4 µg 並びに血清群 A 及び W 莢膜多糖体各 10 µg ·高用量：合計 54.8 µg（製剤 1）又は 84.8 µg（製剤 2）の破傷風トキソイドタンパクに結合させた、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 莢膜多糖体各 10 µg 注：破傷風トキソイドタンパクの量は概算であり、多糖体／タンパク比によって変動する。 剤形：注射剤 結合型ワクチン 5 バッチのうち 1 つ、又は NeisVac-C の単回接種 0.5 mL/回 IM	Per-Protocol 解析対象集団 健康幼児 306 名 Group 1：54 名 （製剤 1、低用量） Group 2：51 名 （製剤 1、中用量） Group 3：51 名 （製剤 1、高用量） Group 4：48 名 （製剤 2、低用量） Group 6：51 名 （製剤 2、高用量） Group 7：51 名 （NeisVac-C） 注：Group 5 は試験開始前に除外された。この変更前に製品ラベルが完成していたため、Group 6 及び 7 の番号は変更しなかった。	オーストラリア 2008 年 4 月 21 日～2008 年 10 月 28 日	完了 完全な報告書

IM：筋肉内

a FVFS～LVLS：最初の被験者の初回来院日–最後の被験者の最終来院日

b 初期の 2 試験では、MenACYW 結合型ワクチンを TetraMen-T と称していた。

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.3 臨床的有効性の概要

Total number of pages: 151

目　　次

2.7.3 臨床的有効性の概要 1

目　　次 2

表 目 次 7

図 目 次 11

略号と用語の定義 12

1　　背景及び概観 14

1.1　　臨床的有効性の概要 18

1.1.1　　免疫原性に関する目的及び試験デザイン 19

1.1.1.1　　髄膜炎菌ワクチン未接種被験者 19

1.1.1.2　　4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを初回接種していた被験者 24

1.2　　試験の方法 24

1.2.1　　免疫原性の評価 24

1.2.2　　データの収集 25

1.2.3　　データの取扱い 25

1.3　　一般的な生物統計学的解析方法 26

1.3.1　　試験対象集団の定義 26

1.3.1.1　　免疫原性に関する Per-Protocol 解析対象集団 26

1.3.2　　同等性 27

1.3.3　　非劣性 28

1.3.3.1　　対照ワクチンに対する MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 28

1.3.3.2　　MenACYW 結合型ワクチン単独接種に対する Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種した MenACYW 結合型ワクチンの非劣性－MET50 試験 29

1.3.3.3　　百日咳抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験 29

1.3.3.4　　破傷風及びジフテリア抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験 30

1.3.3.5　　HPV 抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験 30

1.3.4　　信頼区間の算出 31

1.3.4.1　　個々の試験 31

1.3.4.2 統合／併合解析 31

1.4 評価のための統計学的基準 31

1.4.1 MenACYW 結合型ワクチン、Menveo、メナクトラ及び Menomune – A/C/Y/W-135 に対する免疫応答 31

1.4.1.1 hSBA ワクチン抗体応答 31

1.4.1.2 rSBA ワクチン抗体応答 33

2 個々の試験結果の要約 34

2.1 MET35 試験 34

2.1.1 被験者の内訳 34

2.1.2 人口統計学的特性 35

2.1.3 安全性 35

2.1.4 免疫原性 36

2.1.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 36

2.1.4.2 副次目的 36

2.1.4.3 観察的目的 38

2.1.5 免疫原性に関する考察及び結論 39

2.2 MET50 試験 40

2.2.1 被験者の内訳 40

2.2.2 人口統計学的特性 42

2.2.3 安全性 43

2.2.4 免疫原性 43

2.2.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 43

2.2.4.2 副次目的 44

2.2.4.3 観察的目的 47

2.2.5 免疫原性に関する考察及び結論 48

2.3 MET43 試験 50

2.3.1 被験者の内訳 50

2.3.2 人口統計学的特性 52

2.3.3 安全性 52

2.3.4 免疫原性 52

2.3.4.1 主要目的 52

2.3.4.2 副次目的 54

2.3.4.3 観察的目的 58
2.3.5 免疫原性に関する考察及び結論 59
2.4 MET44 試験 60
2.4.1 被験者の内訳 60
2.4.2 人口統計学的特性 62
2.4.3 安全性 62
2.4.4 免疫原性 62
2.4.4.1 観察的目的 62
2.4.5 免疫原性に関する考察及び結論 66
2.5 MET49 試験 67
2.5.1 被験者の内訳 67
2.5.2 人口統計学的特性 68
2.5.3 安全性 69
2.5.4 免疫原性 69
2.5.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 69
2.5.4.2 副次目的：D30 における hSBA GMT の比較 70
2.5.4.3 観察的目的 71
2.5.5 免疫原性に関する考察及び結論 72
2.6 MET56 試験 72
2.6.1 被験者の内訳 72
2.6.2 人口統計学的特性 74
2.6.3 安全性 74
2.6.4 免疫原性 74
2.6.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性 74
2.6.4.2 副次目的 75
2.6.4.3 観察的目的 76
2.6.4.4 hSBA を指標とした予定追加解析 77
2.6.5 免疫原性に関する考察及び結論 79
2.7 MEQ00068 試験 81
3 全試験を通しての結果の比較と解析 82
3.1 試験対象集団 82

3.1.1 ワクチンの割付け 82
3.1.2 人口統計学的特性 86
3.2 全試験の有効性に関する結果の比較 87
3.2.1 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者 87
3.2.1.1 2～9 歳の小児（MET35 試験） 87
3.2.1.2 10～17 歳の思春期未成年（MET43 試験と MET50 試験の併合） 92
3.2.1.3 18～55 歳の成人（MET43 試験） 97
3.2.1.4 56 歳以上の成人後期及び高齢者（MET44 試験と MET49 試験の併合） 102
3.2.2 髄膜炎菌ワクチンを初回接種していた被験者 115
3.2.2.1 15 歳以上の思春期未成年及び成人（MET56 試験） 115
3.3 部分集団の結果の比較 120
3.3.1 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者 120
3.3.1.1 2～9 歳の小児（MET35 試験） 120
3.3.1.2 10～17 歳の思春期未成年（MET43 試験と MET50 試験の併合） 121
3.3.1.3 18～55 歳の成人（MET43 試験） 121
3.3.1.4 56 歳以上の成人後期及び高齢者（MET44 試験と MET49 試験の併合） 122
3.3.2 髄膜炎菌ワクチンの初回接種を受けた被験者 125
3.3.2.1 15 歳以上の思春期未成年及び成人（MET56 試験） 125
3.4 免疫原性に関する考察及び結論 126
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 128
5 効果の持続、耐薬性 130
5.1 効果の持続 130
5.2 耐薬性 130
6 日本人における免疫原性の要約 131
6.1 国内試験（MEQ00068 試験）の概要及び結果の要約 131
6.1.1 免疫原性に関する目的及び試験デザイン 131
6.1.2 試験の方法 132
6.1.2.1 免疫原性の評価 132
6.1.2.2 データ収集 132
6.1.2.3 データの取扱い 132
6.1.3 一般的な生物統計学的解析方法 132

6.1.3.1 試験対象集団の定義 132
6.1.3.2 非劣性 133
6.1.3.3 信頼区間の算出 133
6.1.4 評価のための統計学的基準 133
6.1.5 試験結果の要約 134
6.1.5.1 被験者の内訳 134
6.1.5.2 人口統計学的特性 136
6.1.5.3 安全性 136
6.1.5.4 免疫原性 136
6.2 国内試験（MEQ00068 試験）と海外試験（MET35 試験及び MET43 試験）の年齢別の比較 140
6.2.1 成人（18～55 歳） 140
6.2.2 思春期未成年（10～17 歳） 141
6.2.3 小児（2～9 歳） 142
6.3 日本人における免疫原性の結論 143
7 付録 144
8 参考文献 150

表 目 次

表 1 - 統合解析に用いられた臨床的有効性試験で使用した対照ワクチン及び併用接種ワクチン（海外臨床開発プログラム） 17

表 2 - MEQ00068 試験で使用した対照ワクチン及び併用接種ワクチン（国内臨床開発プログラム） 18

表 3 - MET50 study groups and vaccination schedule 21

表 4 - Serological assays used to assess immune response to antigens in the study vaccines 25

表 5 - MET35 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects 34

表 6 - MET35 - Non-inferiority of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 - PPAS 36

表 7 - MET35 - Comparison of the hSBA GMTs against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS 37

表 8 - MET35 - Comparison of the hSBA GMTs against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 and Group 2, by age group – PPAS 37

表 9 - MET35 - Comparison of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2, by age group – PPAS 38

表 10 - MET50 - Disposition overview by randomized group – All Enrolled Subjects 41

表 11 - MET50 - Primary objective, comparison of the proportions of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS1 43

表 12 - MET50 - Secondary objective 1, comparison of the proportions of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 3 and Group 1 - PPAS1 44

表 13 - MET50 - Secondary objective 2, comparison of the GMCs of pertussis toxoid, FHA, PRN, and FIM at D30 between Group 3 and Group 4 – PPAS1 45

表 14 - MET50 - Secondary objective 2, comparison of the proportions of subjects achieving concentration >= 1.0 IU/mL for tetanus and diphtheria at D30 between Group 3 and Group 4 – PPAS1 45

表 15 - MET50 - Secondary objective 3, comparison of the GMTs of HPV at D210 between Group 3 and Group 4 – PPAS2 46

表 16 - MET50 - Secondary objective 3, comparison of the proportions of subjects achieving HPV seroconversion at D210 between Group 3 and Group 4 – PPAS2 46

表 17 - MET 43 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects 51

表 18 - MET43 - Primary Objective 1, Equivalence of hSBA GMT against meningococcal serogroups A, C, Y, and W among 3 lots (Groups 1-3) 30 days after vaccination – PPAS 53

表 19 - MET43 - Primary Objective 2, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1-3 pooled) versus Menactra (Group 4) – PPAS 54

表 20 - MET43 - Secondary Objective 1, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1b-3b pooled) versus Menactra (Group 4b) - PPAS (18 through 55 Years Old)55

表 21 - MET43 - Secondary Objective 2, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1a-3a pooled) versus Menactra (Group 4a) - PPAS (10 through 17 Years Old)56

表 22 - MET43 - Secondary Objective 3, Difference of hSBA vaccine seroresponse rate against meningococcal serogroups A, C, Y, and W among 3 lots (Groups 1-3) – PPAS 57

表 23 - MET43 - Secondary Objective 4, Comparison of the hSBA GMT for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1-3 pooled) versus Menactra (Group 4) - PPAS 58

表 24 - MET44 - Subject disposition by randomized group - All Subjects 61

表 25 - MET44 - Number and proportion of subjects with hSBA seroresponse – PPAS 64

表 26 - MET49 - Disposition by randomized group - All Subjects 68

表 27 - MET49 - Non-inferiority of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 versus Group 2 – PPAS 70

表 28 - MET49 - Comparison of the GMTs of hSBA against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 versus Group 2 – PPAS 70

表 29 - MET56 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects 73

表 30 - MET56 - Primary Objective, comparison of the percentages of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS2 75

表 31 - MET56 - Secondary Objective 1, comparison of the percentages of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D06 between Group 1 and Group 2 – PPAS1 75

表 32 - MET56 - Secondary Objective 2, comparison of the hSBA GMTs at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS2 76

表 33 - Vaccine allocation - Per-Protocol Analysis Set 84

表 34 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines – Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35) 87

表 35 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35) 90

表 36 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35) 91

表 37 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold riseof hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35) 92

表 38 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50) 93

表 39 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50) 95

表 40 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50) 96

表 41 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50) 97

表 42 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43) 97

表 43 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43) 100

表 44 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43) 101

表 45 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43) 102

表 46 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49) 103

表 47 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49) 110

表 48 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49) 113

表 49 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49) 114

表 50 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines – Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 116

表 51 - Summary of geometric means of hSBA titers - Primed Adolescents and Adults- PPAS (MET56). 118

表 52 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 119

表 53 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 120

表 54 - Subjects Disposition by randomized group - Enrolled Subjects 135

表 55 - Immunogenicity analysis sets by randomized group - Randomized Subjects 135

表 56 - Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus Menactra - Per-Protocol Analysis Set 137

表 57 - hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine and Menactra by pre-vaccination titer status - Per-Protocol Analysis Set 137

表 58 - Number and percentage of subjects with hSBA >= 1:4 and >= 1:8 - Per-Protocol Analysis Set ... 138

表 59 - Post-vaccination hSBA GMT for MenACYW conjugate vaccine versus Menactra - Per-Protocol Analysis Set ... 139

表 60 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from baseline (D0) to D30 - Per-Protocol Analysis Set ... 140

表 61 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese adults (MEQ00068) and Non-Japanese adults – PPAS ... 141

表 62 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese adolescents (MEQ00068) and Non-Japanese adolescents – PPAS ... 141

表 63 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese children (MEQ00068) and Non-Japanese children – PPAS ... 142

表 64 - 有効性に関する Pivotal 及び Supportive 臨床試験の一覧表 ... 145

図 目 次

図 1 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Children – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) - (MET35)..... 89

図 2 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) - (Pooled MET43 and MET50)..... 94

図 3 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) (MET43) 99

図 4 - 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 - PPAS (Pooled MET44 and MET49) 105

図 5 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56) 117

略号と用語の定義

ADH	adipic acid dihydrazide／アジピン酸ジヒドラジド
AE	adverse event／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
BL	blood sample／血液検体
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research／生物学的製剤評価研究センター
CI	confidence interval／信頼区間
cLIA	competitive Luminex immunoassay
CMC	Chemistry, Manufacturing and Control
CRM	cross-reactive material
CSR	clinical study report／治験総括報告書
D	Day
DT	diphtheria toxoid／ジフテリア毒素
ELISA	enyme-linked immunosorbent assay
FAS	Full Analysis Set／最大の解析対象集団
FHA	filamentous hemagglutinin／線維状赤血球凝集素
FIM	fimbriae types 2 and 3／II、III 型線毛
FVFS	first visit of the first subject／最初の被験者の初回来院日
GCP	Good Clinical Practice／医薬品の臨床試験の実施の基準
GMC	geometric mean concentration／幾何平均抗体濃度
GMT	geometric mean titer／幾何平均抗体価
GMTR	geometric mean titer ratio／幾何平均抗体価比
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
IgG	immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IRB	Institutional Review Board／治験審査委員会
LCLS	last contact of the last subject／最後の被験者の最終連絡日
LLOQ	lower limit of quantitation／定量下限
MCV4	quadrivalent meningococcal conjugate vaccine／4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
PRN	pertactin／パータクチン
PPAS	Per-Protocol Analysis Set／Per-Protocol 解析対象集団
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
SD	standard deviation／標準偏差
SIL	sample inventory list／サンプル保管リスト

Tdap	tetanus, diphtheria, 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）
ULOQ	upper limit of quantitation／定量上限

1　背景及び概観

海外の臨床開発プログラム

髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、W及びY）破傷風トキソイド結合型ワクチン（SP0047、以下「MenACYW結合型ワクチン」）の海外の臨床開発プログラムは、2か月齢以上の被験者を対象として、MenACYW結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を評価することを目的としている。

2006年に臨床開発プログラムを開始し、カナダで第I相臨床試験（MET28試験）を実施した。ステップダウン（年齢層別）の本試験では、成人、幼児及び乳児に組成が異なる3種類のMenACYW結合型ワクチン（当時の呼称はTetraMen-T）を接種した。免疫原性は、18歳以上40歳未満の成人を対象に、低用量（1回接種当たり各血清群の莢膜多糖体2 µg）又は高用量（1回接種当たり各血清群の莢膜多糖体10 µg）製剤のいずれかを単回接種して評価し、その後12か月齢以上19か月齢未満の幼児を対象に、低用量（アジュバント［リン酸アルミニウム（$AlPO_4$）］あり）又は高用量（アジュバントなし）製剤のいずれかを単回接種して評価した。次いで、3種類の製剤（アジュバントなし低用量、アジュバントあり低用量又はアジュバントなし高用量）の免疫原性を、2、4及び6か月齢時に3回接種するスケジュールで接種して評価した。これらの乳児には、承認済みのワクチン（Pentacel［国内未承認］、プレベナー及びEngerix-B［国内未承認］）も同時接種した。また、乳児の被験者のサブセットを対象に、4回目として生後1年目に受けたものと同じ製剤のMenACYW結合型ワクチンを生後2年目の13か月齢（±28日）時に追加接種した。MET28試験の結果は、MenACYW結合型ワクチンが安全かつ免疫原性を有することを示した。高用量群では抗体反応が強く、アジュバントあり製剤を接種した場合でも、免疫応答の増強がないことが示された。MenACYW結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルは、全ての製剤で良好であった。全ての接種群間で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。

2008年にオーストラリアで実施した第I/II相臨床試験（MET32試験）では、12か月齢の幼児を対象に、2種類の製剤のMenACYW結合型ワクチンのいずれかを単回接種し、免疫原性を評価した。製剤1と製剤2の両方の血清群[redacted]の原薬には、2つの異なる結合方法により莢膜多糖体を破傷風トキソイドタンパク質に共有結合させるアジピン酸ジヒドラジド（ADH）リンカーを利用した。血清群[redacted]、[redacted]及び[redacted]については、製剤1及び製剤2の両方で、結合方法として[redacted]を利用したが、製剤1では[redacted]で[redacted]を行い、製剤2の血清群[redacted]及び[redacted]では[redacted]で、血清群[redacted]では[redacted]で[redacted]を行った。製剤1及び製剤2の両方で、1回の接種量当たり4 µg又は10 µgの莢膜多糖体を用いた。しかし、製剤1では血清群A及びWの莢膜多糖体を各10 µg、血清群C及びYの莢膜多糖体を各4 µg含有する混合製剤も使用した。MET32試験では、いずれの製剤でもア

ジュバントは使用しなかった。12 か月齢の幼児を対象として、以下の 6 つの接種群[1]のいずれかにランダムに割り付け、各製剤又は対照ワクチンの単回接種を評価した。

- Group 1：製剤 1、低用量（血清群当たり莢膜多糖体 4 µg）
- Group 2：製剤 1、中用量（血清群 C 及び Y は莢膜多糖体 4 µg、血清群 A 及び W は莢膜多糖体 10 µg）
- Group 3：製剤 1、高用量（血清群当たり莢膜多糖体 10 µg）
- Group 4：製剤 2、低用量（血清群当たり莢膜多糖体 4 µg）
- Group 6：製剤 2、高用量（血清群当たり莢膜多糖体 10 µg）
- Group 7：NeisVac-C

MET32 試験の結果から、MenACYW 結合型ワクチンは幼児に単回接種したときの安全性及び免疫原性が示され、高用量群では低用量群と比較して抗体反応が強い傾向が示された(1)。MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルは良好であった。全ての接種群間で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。

MenACYW 結合型ワクチンの最終製剤（血清群当たり 10 µg の髄膜炎菌莢膜多糖体［血清群 A 及び C については製剤 1、血清群 W 及び Y については製剤 2］）の選択は、MET32 試験の結果によって裏付けられた（Module 2.7.2 [2.2.3 項]を参照）。

これら 2 つの試験（MET28 及び MET32 試験）の総括報告書（CSR）を、Module 5.3.4.1 に添付した。開発用に選択された最終製剤を使用していないため、これら 2 試験のデータは併合／統合解析に含めなかった。

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 6 つの臨床試験は、本 Module の臨床データを構成するものであり、血清群 A、C、W 及び Y による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防のために、MenACYW 結合型ワクチンを接種する本申請を裏付けるものである。これら 6 試験は、2012 年から 2018 年の間に実施した 2 つの第 II 相臨床試験（MET44 試験［Supportive 試験］及び MET50 試験［Pivotal 試験］）及び 4 つの第 III 相 Pivotal 臨床試験（MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験）である。これらの試験のうち 5 試験では、髄膜炎菌ワクチン未接種被験者を対象として、MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの免疫原性を評価した。MET56 試験では、米国等で承認済みの 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（MCV4）を 4～10 年前に接種した集団を対象として、MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの免疫原性を評価した。MET43 試験では、MenACYW 結合型ワクチン 3 ロットの免疫原性の一貫性を評価した。本 Module では、Module 5.3.5.1 に添付された各 CSR の免疫原性データの要約、及び Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy に含まれる免疫原性データの統合

[1] 当初の試験デザインでは接種群は 7 つ（Group 1～7）であったが、試験開始前に Group 5 を削除した。この変更前に作成されていた製品ラベルに合わせるため、Group 6 及び 7 の番号はそのまま変更しなかった。

解析の要約を示した。これらの試験で使用した比較対照及び併用接種ワクチンを表 1 に要約する。有効性に関する臨床試験の試験デザインの詳細を 7 項の表 64 に示す。

本 Module に含まれる 6 試験のデザイン及び免疫原性に関する目的を 1.1.1 項に示す。6 つの有効性試験は、ベースラインのワクチン接種の背景（髄膜炎菌ワクチン未接種又は MCV4 初回接種）に基づいて分類し、組入れ時の被験者の年齢順に示した。

統合解析の主要目的は以下のとおりである。

- MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチンについて、ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する接種前及び接種後 30 日の抗体反応の概要を、年齢、ベースラインのワクチン接種の背景、性別及び人種別に示すこと。

表 1 - 統合解析に用いられた臨床的有効性試験で使用した対照ワクチン及び併用接種ワクチン（海外臨床開発プログラム）

試験識別コード	試験の標題	免疫原性に関する主要目的	対照ワクチン	併用ワクチン
第 II 相臨床試験				
MET44 **（Supportive）**	4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを 56 歳以上の被験者に接種したときの免疫原性及び安全性	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に誘発される、hSBA 及び rSBA 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。	Menomune – A/C/Y/W-135	NA
MET50 **（Pivotal）**	健康思春期未成年における 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 相臨床試験	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。	Menveo	Tdap HPV
第 III 相臨床試験				
MET35 **（Pivotal）**	4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを 2～9 歳の健康な小児に接種したときの免疫原性及び安全性	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実証する。	Menveo	NA
MET43 **（Pivotal）**	10～55 歳の思春期未成年及び成人における 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	1) hSBA による 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 の併合）について、メナクトラ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実証する。	メナクトラ	NA
MET49 **（Pivotal）**	56 歳以上の成人における 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性	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実証する。	Menomune – A/C/Y/W-135	NA
MET56 **（Pivotal）**	思春期未成年及び成人における 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	追加接種の 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実証する。	メナクトラ	NA

GMT：幾何平均抗体価、HPV：ヒトパピローマウイルス、hSBA：ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法、NA：該当なし、rSBA：幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法、Tdap：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）

日本の臨床開発プログラム

メナクトラは髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防に使用される日本で製造販売承認を取得した唯一の侵襲性髄膜炎菌感染症に対するワクチンであることから、メナクトラと比較した免疫学的非劣性を評価する第 III 相、非劣性試験（EFC16335_MEQ00068［以下、MEQ00068］）を実施し、日本人の小児、思春期未成年及び成人（2 歳～55 歳）における被験ワクチンの安全性及び免疫原性を評価した。

表 2 - MEQ00068 試験で使用した対照ワクチン及び併用接種ワクチン（国内臨床開発プログラム）

試験識別コード	試験の標題	主要目的	対照ワクチン	併用ワクチン
MEQ00068	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単回接種したときの免疫原性及び安全性の評価	MenACYW結合型ワクチンを単回接種した被験者とメナクトラを単回接種した被験者を比較して、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答の非劣性を実証すること。	メナクトラ	NA

NA：該当なし

日本の申請臨床データパッケージでは、国内 1 試験（MEQ00068）及び海外 5 試験（MET28、MET32、MET35、MET43 及び MET49 試験）を評価資料とした。海外第 I 相臨床試験（MET28 試験）では、対象となる抗原及び MenACYW 結合型ワクチンの用量（各血清群当たり 10 µg）の妥当性を評価した。第 I/II 相臨床試験（MET32 試験）は、[redacted]試験で使用する最終製剤を選択するために実施した。米国での各年齢層の被験者における MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を評価した MET35（2～9 歳）、MET43（10～55 歳）及び MET49（56 歳以上）試験を用いて、日本人被験者の各年齢層における免疫原性及び安全性を記述的に裏付けた。

その他の海外臨床試験（MET44、MET50 及び MET56 試験）は、国内承認申請のための参考資料とした。

なお、2～55 歳の日本人小児、思春期未成年及び成人を対象とした MEQ00068 試験は、免疫原性に関する併合／統合解析には含まれていない。

日本人小児、思春期未成年及び成人（2～55 歳）における免疫原性の結果は、日本人と非日本人の比較解析を含めて考察し、別途 6.2 項に示した。

第 I 相及び I/II 相臨床試験（MET28 試験及び MET32 試験）の結果を Module 2.7.2 に示す。

1.1 臨床的有効性の概要

海外 6 試験（MET35、MET50、MET43、MET44、MET49 及び MET56 試験）の概要を本項に、国内 1 試験（MEQ00068）の概要を 6.1.1 項に記述した。

1.1.1 免疫原性に関する目的及び試験デザイン

1.1.1.1 髄膜炎菌ワクチン未接種被験者

1.1.1.1.1 MET35 試験（2～9 歳の小児）

免疫原性に関する主要目的：

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実証する。

免疫原性に関する副次目的：

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 歳の小児それぞれに、MenACYW 結合型ワクチン又は 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 歳の小児それぞれに、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。

免疫原性に関する観察目的：

1) MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo ワクチン接種前及び接種後 30 日（+14 日）の hSBA により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価を評価する。
2) 被験者の年齢別部分集団を対象として、MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo ワクチン接種前及び接種後 30 日（+14 日）の幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価を評価する。

試験デザイン：

米国及びプエルトリコの 2～9 歳の健康小児を対象に、Menveo と比較した MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全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 相臨床試験

被験者は Day（D）0 に MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo の単回接種を受けた。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：Menveo

組入れは年齢で層別化し、2～5 歳の小児 250 名及び 6～9 歳の小児 250 名を各群に組み入れることとした。D0 のワクチン接種前及びワクチン接種後の Visit 2（ワクチン接種後 30～44 日）に血液検体を採取した。

1.1.1.1.2 MET50 試験（10～17 歳の思春期未成年）

免疫原性に関する主要目的：

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。

免疫原性に関する副次目的：

1) MenACYW 結合型ワクチンと破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳（Tdap）ワクチン及びヒトパピローマウイルス（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（百日咳トキソイド抗原）に対する抗体反応を、Tdap ワクチンを HPV ワクチンと同時接種した場合と比較して評価する。
3) HPV ワクチンの 3 回接種後の HPV ワクチンに対する抗体反応について、HPV ワクチンの初回接種を 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 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 ワクチンと同時接種した場合と比較して評価する。

免疫原性に関する観察目的：

1) MenACYW 結合型ワクチンを単独接種又は承認済みワクチン（Tdap 及び HPV ワクチン）と同時接種したときの髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）に対する抗体価を評価する。
2) Menveo ワクチン接種後の髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）に対する抗体価を評価する。
3) MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo ワクチンを接種した被験者を対象として、破傷風及びジフテリアに対する抗体濃度を評価する。
4) 承認済みワクチン（Tdap）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、並びに HPV ワクチンのみと同時接種したときの Tdap ワクチン抗原に対する抗体濃度を評価する。
5) 承認済みワクチン（HPV）の 1 回目接種を MenACYW 結合型ワクチン及び Tdap ワクチンと同時接種したとき、並びに Tdap ワクチンのみと同時接種したときの HPV ワクチン 3 回接種後の HPV ワクチン抗原に対する抗体価を評価する。

試験デザイン

米国の 10～17 歳の健康思春期未成年を対象に、MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの免疫原性及び安全性プロファイルを、米国等で承認済みのワクチンである Menveo を接種したとき及び MenACYW 結合型ワクチンを Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種した場合と比較評価する第 II 相、非盲検（検査技師は割付け群について盲検化）、ランダム化、並行群間、多施設共同試験

表 3 に示すスケジュールに従ってワクチンを接種した。全ての群の被験者から、Visit 1（D0）のワクチン接種前及びワクチン接種後の Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 23～37 日）に血液検体を採取す

ることとした。Group 3 及び Group 4 の被験者から、D210（Visit 5、Visit 4 の HPV ワクチン接種後 23～37 日）に追加の血液検体を採取した。

表 3 - MET50 study groups and vaccination schedule

Group	D0, Visit 1	D60, Visit 3	D180, Visit 4
1	MenACYW 結合型ワクチン	NA	NA
2	Menveo	NA	NA
3	MenACYW 結合型ワクチン Tdap、HPV	HPV	HPV
4	Tdap、HPV	HPV	HPV

D：Day、HPV：ヒトパピローマウイルス、NA：該当なし、Tdap：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）

1.1.1.1.3 MET43 試験（10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人）

免疫原性に関する主要目的：

1) hSBA 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実証する。

免疫原性に関する副次目的：

1) 成人（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実証する。
2) 思春期未成年（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実証する。
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、メナクトラを接種したときに観察された結果と比較する。

免疫原性に関する観察目的：

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ接種前及び接種後 30 日（+14 日）の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応を評価する。

試験デザイン：

米国の 10～55 歳の思春期未成年及び成人を対象に、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性に関するロット間一貫性、メナクトラに対する免疫非劣性、並びに被験ワクチンの安全性及び追加の免疫原性を評価する、第 III 相、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

D0 に MenACYW 結合型ワクチンのロット 1～3 のうち 1 つのロット又はメナクトラを単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1）
  - Group 1a（10～17 歳の被験者）
  - Group 1b（18～55 歳の被験者）
- Group 2：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 2）
  - Group 2a（10～17 歳の被験者）
  - Group 2b（18～55 歳の被験者）
- Group 3：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 3）
  - Group 3a（10～17 歳の被験者）
  - Group 3b（18～55 歳の被験者）
- Group 4：メナクトラ
  - Group 4a（10～17 歳の被験者）
  - Group 4b（18～55 歳の被験者）

D0 のワクチン接種前及びワクチン接種後の Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 30～44 日）に血液検体を採取した。

1.1.1.1.4 MET44 試験（56 歳以上の成人）

免疫原性に関する目的：

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 hSBA 及び rSBA により測定した、髄膜炎菌血清群 A、C、W（MET44 試験の CSR では W135 と称す）及び Y に対する抗体反応を評価する。

試験デザイン：

MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 のいずれかを接種した 56 歳以上の米国成人を対象とした第 II 相、ランダム化、非盲検（検査技師は割付け群について盲検化）、多施設共同試験

D0 に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチンを接種
  Group 1a（56～64 歳の被験者）
  Group 1b（65 歳以上の被験者）
- Group 2：Menomune – A/C/Y/W-135 を接種
  Group 2a（56～64 歳の被験者）
  Group 2b（65 歳以上の被験者）

D0 のワクチン接種前及びワクチン接種後の Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 30～44 日）に血液検体を採取した。

1.1.1.1.5 MET49 試験（56 歳以上の成人）

免疫原性に関する主要目的：

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実証する。

免疫原性に関する副次目的：

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 GMT を、Menomune – A/C/Y/W-135 を接種したときに観察された GMT と比較する。

免疫原性に関する観察目的：

1) MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチンのベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日の hSBA により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価を評価する。
2) 各群 100 名の年齢別部分集団を対象として、MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチンのベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日の rSBA により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価を評価する。

試験デザイン

米国及びプエルトリコの 56 歳以上の成人を対象に、Menomune – A/C/Y/W-135 と比較した MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を評価する、第 III 相、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

D0 に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：Menomune – A/C/Y/W-135

組入れは年齢（56 歳以上 64 歳以下及び 65 歳以上）で層別化した。65 歳以上の被験者を更に 2 つの年齢層（65 歳以上 74 歳以下及び 75 歳以上）で層別化した。D0 のワクチン接種前及びワクチン接種後の Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 30～44 日）に血液検体を採取した。

1.1.1.2　4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを初回接種していた被験者

1.1.1.2.1　MET56 試験（15 歳以上の思春期未成年及び成人）

免疫原性に関する主要目的：

追加接種の 4～10 年前に MCV4 を 1 回接種した被験者に、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実証する。

免疫原性に関する副次目的：

1) 120 名の部分集団からワクチン接種 6 日後（±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（GMT）を評価する。

免疫原性に関する観察目的：

1) ワクチン接種後 D0、D06 及び D30 の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA により測定した抗体価を評価する。
2) 部分集団を対象として、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ接種前及び接種後 30 日（+14 日）の rSBA 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。

試験デザイン

米国及びプエルトリコの MCV4 を初回接種した思春期未成年（15 歳以上 18 歳未満）及び成人（18 歳以上）を対象として、MenACYW 結合型ワクチンを 1 回追加接種したときの免疫原性を承認済みワクチンと比較し、安全性を評価する、第 III 相、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

4～10 年前に MCV4 を 1 回接種した被験者を本試験に組み入れた。D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：メナクトラ

D0 のワクチン接種前及び Visit 1 のワクチン接種後 30～44 日に血液検体を採取した。両群の部分集団から、Visit 1 のワクチン接種後 5～7 日に追加の血液検体を採取した。

1.2　試験の方法

1.2.1　免疫原性の評価

本 Module に記載した米国での申請に用いた試験で実施した主要な血清学的測定法を表 4 に示す。臨床試験で考察した結果を得るために用いた血清学的測定法などの詳細を、Module 5.3.1.4 [Immunological Assay Methods]の各項に示す。

表 4 - Serological assays used to assess immune response to antigens in the study vaccines

抗原	測定法	ワクチン	試験	Module 5.3.1.4 Immunological Assay Methods の項
血清群 A、C、W 及び Y の莢膜多糖体	hSBA 及び rSBA	MenACYW 結合型ワクチン	全試験	2.1 項（hSBA） 3.1 項（rSBA）
		Menveo	MET35、MET50	
		Menactra	MET43、MET56	
		Menomune - A/C/Y/W-135	MET44、MET49	
ジフテリア毒素	ジフテリア毒素中和アッセイ	Tdap	MET50	3.2 項
百日咳抗原： 百日咳トキソイド、FHA、PRN 及び FIM	コンポーネント百日咳 IgG ELISAs	Tdap	MET50	3.4 項
破傷風トキソイド	破傷風 IgG ELISA	Tdap	MET50	3.3 項
HPV 抗原： 6、11、16 及び 18 型	HPV cLIA	HPV	MET50	3.5 項

cLIA：competitive Luminex immunoassay、ELISA：enyme-linked immunosorbent assay、FHA：線維状赤血球凝集素、FIM：II、III 型線毛、HPV：ヒトパピローマウイルス、hSBA：ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法、IgG：免疫グロブリン G、PRN：パータクチン、rSBA：幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法、Tdap：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）

1.2.2 データの収集

MET35、MET43、MET44、MET49 及び MET56 試験では、D0 のワクチン接種前及び Visit 1 のワクチン接種後 30～44 日（D30 とする）に血液検体を採取した。MET50 試験では、いずれの群においても D0 のワクチン接種前及び Visit 1 のワクチン接種後 23～37 日（D30 とする）に血液検体を採取した。

MET50 試験では、Group 3 及び Group 4 の被験者から、Visit 4 の HPV ワクチン接種後 23～37 日の Visit 5（D210 とする）に追加の血液検体を採取した。

MET56 試験では、両群の部分集団から、ワクチン接種後 5～7 日（D06 とする）に追加の血液検体を採取した。

1.2.3 データの取扱い

免疫原性評価項目は、ワクチン接種前後に採取した利用可能な血清に基づいて評価した。欠測値の補完は行わなかった。各試験の解析上、定量下限（LLOQ）を下回る値を適切に管理するため、臨床データベースに入力された各血液検体の値に対して以下の計算規則を適用した。

- 値が LLOQ 未満の場合、計算値 LLOQ/2 を使用する。
- 値が LLOQ 以上の場合、その値を使用する。

注：個々の CSR では定量上限（ULOQ）が参照されているが、妥当な抗体価が得られるまでより高い倍率で希釈したため、本 Module に記載した試験では ULOQ は存在しない。

1.3　一般的な生物統計学的解析方法

1.3.1　試験対象集団の定義

6 試験では、Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）及び最大の解析対象集団（FAS）の 2 つの免疫原性解析対象集団を用いた。全ての免疫原性解析では PPAS を主要解析対象集団とし、各試験の免疫原性の結果に用いた。各試験の PPAS の定義及び FAS を対象に実施した解析は、Module 5.3.5.1 の各試験の CSR に示した。PPAS の一般的な定義を 1.3.1.1.1 項に要約する。

1.3.1.1　免疫原性に関する Per-Protocol 解析対象集団

1.3.1.1.1　個々の試験

PPAS の一般的な定義は以下のとおりである。

一般に、PPAS は FAS の部分集団であり、治験ワクチンを 1 回以上接種し、ワクチン接種後の血液検体で妥当な測定結果を有する被験者と定義した。以下の重大な治験実施計画書からの逸脱が 1 つ以上認められた被験者は、PPAS から除外した。

- 治験実施計画書に規定されている選択基準を満たしていない、又は治験実施計画書に規定されている除外基準の 1 つ以上に該当している被験者
- ワクチンが接種されなかった被験者
- ランダム化されたワクチン以外のワクチンを接種した被験者
- ワクチンの調製又は接種が治験実施計画書に従って実施されなかった被験者
- 接種後の血清学的サンプルが適切な期間内に採取されなかった、又は接種後の血清学的サンプルが採取されなかった被験者
- 治験実施計画書で禁止されている Category 2 又は Category 3 の治療／投与／ワクチンを受けた被験者
- 血清学的検体から妥当な検査結果が得られなかった被験者
- データベース固定前に臨床チームが被験者の免疫応答に影響を及ぼすと判断したその他の治験実施計画書違反があった被験者

MET35、MET43、MET44 及び MET49 試験では、上記のように定義した PPAS が 1 つ存在した。

MET50 及び MET56 試験では、上記のように定義した PPAS は 2 つ存在した。

MET50 試験では、Visit 1 でワクチンを接種し、Visit 2 の採血を完了した全ての被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチン、Menveo 及び Tdap ワクチン免疫応答データを評価する目的で、PPAS1 を定義した。Visit 4 で 3 回目の HPV ワクチンを接種し、Visit 5 の採血を完了した後の Group 3 及び Group 4 の被験者の HPV ワクチン免疫応答データを評価する目的で、PPAS2 を定義した。統合解析では PPAS1 を用いた。

MET56 試験では、PPAS1 は D06 に採取した血清学的検体について、PPAS2 は D30 に採取した血清学的検体について定義した。統合解析では PPAS2 を使用した。

1.3.1.1.2 統合解析

主要目的の統合解析は、PPAS を対象に実施した。

統合解析の PPAS の定義は、個々の試験での定義と同じである。

治験ワクチンを 1 回以上接種し、ワクチン接種後の血液検体で妥当な測定結果を有する被験者と定義した。以下の重大な治験実施計画書からの逸脱が 1 つ以上認められた被験者は、PPAS から除外した。

- 治験実施計画書に規定されている全ての選択基準を満たしていない、又は治験実施計画書に規定されている除外基準の 1 つ以上に該当している被験者
- ワクチンが接種されなかった被験者
- ランダム化されたワクチン以外のワクチンを接種した被験者
- ワクチンの調製又は接種が治験実施計画書に従って実施されなかった被験者
- 接種後の血清学的検体が適切な期間内（D30 来院）に採取されなかった、又は接種後の血清学的検体が採取されなかった被験者
- 治験実施計画書で禁止されている Category 2 又は Category 3 の治療／投与／ワクチンを受けた被験者
- 血清学的検体から妥当な検査結果が得られなかった被験者
- データベース固定前に臨床チームが被験者の免疫応答に影響を及ぼすと判断したその他の治験実施計画書違反があった被験者

1.3.2 同等性

MET43 試験において、hSBA GMT を用いて MenACYW 結合型ワクチンの 3 つのロットの同等性を評価した。仮説及び統計手法の詳細は Module 5.3.5.1 [MET43 CSR]に示した。

MenACYW 結合型ワクチン接種後 30 日の Group 1、2 及び 3 の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT は同等である。

帰無仮説（H_0）：$GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} \leq 1/2$ 又は $GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} \geq 2$ for any $i \neq j$

対立仮説（H_1）：$1/2 < GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} < 2$ for all $i \neq j$

$GMT_{(Gi)}$ 及び $GMT_{(Gj)}$ は、それぞれ i 番目及び j 番目のロットの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT である。血清群 A、C、W 及び Y の各抗原を別々に評価した。各抗原に対する GMT 比の両側 95%信頼区間（CI）が 1/2 超 2 未満の場合、非同等性仮説を棄却した。

データの常用対数変換が正規分布に従うと仮定して、統計解析には常用対数変換データを使用し、その後 GMT に関する結果を得るため計算結果に逆対数変換を適用した。

1.3.3 非劣性

本 Module に含まれる 6 試験のうち 5 試験では少なくとも 1 つの非劣性に関する目的があったが、MET44 試験は記述のみであった。

1.3.3.1 対照ワクチンに対する MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

MenACYW 結合型ワクチン接種後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応について、hSBA ワクチン抗体応答の対照ワクチンに対する非劣性を、5 試験（MET35、MET43、MET50、MET49 及び MET56 試験）で同様に評価した。仮説及び統計手法の詳細は Module 5.3.5.1 の各試験の CSR に示した。

MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチン（Menveo、Menomune – A/C/Y/W-135 又はメナクトラ）の接種後 30 日に[2]、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（1.4.1.1 項参照）を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の被験者の割合は、対照ワクチン接種群の被験者の割合に対し非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(MenACYW\ conjugate\ vaccine)} - p_{(Comparator)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(MenACYW\ conjugate\ vaccine)} - p_{(Comparator)} > -10\%$

$p_{(MenACYW\ conjugate\ vaccine)}$ 及び $p_{(Comparator)}$ は、MenACYW 結合型ワクチン及び対照ワクチンのそれぞれの接種後に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合である。A、C、W 及び Y 各血清群について別々に検討した。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を超える場合に劣性仮説を棄却した。

4 血清群について個々の帰無仮説が全て棄却された場合、本目的の全体的な非劣性が実証された。

この統計手法を用いて、以下のワクチン抗体応答の非劣性を評価した。

- MET35 試験において 2～9 歳の小児を対象に MenACYW 結合型ワクチンを Menveo と比較
- MET43 試験において 10～55 歳、10～17 歳及び 18～55 歳の被験者を対象に MenACYW 結合型ワクチンをメナクトラと比較
- MET50 試験において 10～17 歳の思春期未成年を対象に MenACYW 結合型ワクチンを Menveo と比較
- MET49 試験において 56 歳以上の成人を対象に MenACYW 結合型ワクチンを Menomune – A/C/Y/W-135 と比較

[2] MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験の場合 D30（+14 日）、MET50 試験の場合 D30（±7 日）

- MET56 試験において MCV4 を初回接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人を対象に MenACYW 結合型ワクチンをメナクトラと比較

1.3.3.2 MenACYW 結合型ワクチン単独接種に対する Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種した MenACYW 結合型ワクチンの非劣性－MET50 試験

MET50 試験では、Tdap 及び HPV ワクチンと MenACYW 結合型ワクチンを同時接種した後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応について、hSBA ワクチン抗体応答（1.4.1.1 項参照）の MenACYW 結合型ワクチン単独接種に対する非劣性を評価した。仮説及び統計手法の詳細は、Module 5.3.5.1 [MET50 CSR]に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種又は Tdap ワクチン及び HPV ワクチンとの同時接種から 30 日後、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達成した被験者の割合について、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチン同時接種は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(men, G3)} - p_{(men, G1)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(men, G3)} - p_{(men, G1)} > -10\%$

$p_{(men, G3)}$ 及び $p_{(men, G1)}$ は、MenACYW 結合型ワクチン、Tdap ワクチン及び HPV ワクチン同時接種（Group 3）、MenACYW 結合型ワクチン単独接種（Group 1）を受け hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合である。A、C、W 及び Y 各血清群について別々に検討した。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を超える場合に劣性仮説を棄却した。

4 血清群について個々の帰無仮説が全て棄却された場合、本目的の全体的な非劣性が実証された。

1.3.3.3 百日咳抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験

Tdap ワクチン接種後 30 日の百日咳抗原（百日咳トキソイド、線維状赤血球凝集素［FHA］、パータクチン［PRN］及び II、III 型線毛［FIM］）に対する抗体の幾何平均抗体濃度（GMC）について、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチン同時接種群は、HPV ワクチンと Tdap ワクチンの同時接種群に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$GMC_{(pert, G3)} / GMC_{(pert, G4)} \leq 2/3$

対立仮説（H_1）：$GMC_{(pert, G3)} / GMC_{(pert, G4)} > 2/3$

ここで、$GMC_{(pert, G3)}$ 及び $GMC_{(pert, G4)}$ は、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチン同時接種被験者（Group 3）、HPV ワクチンと Tdap ワクチン同時接種被験者（Group 4）の百日咳抗原（百日咳トキソイド、FHA、PRN 及び FIM）に対する抗体の GMC である。百日咳トキソイド、FHA、PRN 及び FIM 各抗原について別々に検討した。2 群の GMC 比の両側 95% CI の下限が各抗原について 2/3 を上回った場合、劣性仮説を棄却した。

データの常用対数変換が正規分布に従うと仮定して、統計解析には常用対数変換データを使用し、その後 GMC に関する結果を得るため計算結果に逆対数変換を適用した。

1.3.3.4 破傷風及びジフテリア抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験

Tdap ワクチン接種後 30 日の 1.0 IU/mL 以上の抗破傷風（又は抗ジフテリア）抗体濃度を達成した被験者の割合について、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチン同時接種群（Group 3）は HPV ワクチンと Tdap ワクチン同時接種群（Group 4）に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(G3)} - p_{(G4)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(G3)} - p_{(G4)} > -10\%$

$p_{(G3)}$ 及び $p_{(G4)}$ は、Group 3 及び Group 4 において、1.0 IU/mL 以上の抗破傷風抗体濃度（又は 1.0 IU/mL 以上の抗ジフテリア抗体濃度）を達成した被験者の割合である。破傷風とジフテリアは別々に検討した。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を超える場合に劣性仮説を棄却した。

1.3.3.5 HPV 抗原に対する抗体の非劣性－MET50 試験

GMT による HPV の非劣性

HPV ワクチンの 3 回目の接種後 30 日の HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対する抗体の GMT について、Group 3 は Group 4 に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$GMT_{(hpv, G3)} / GMT_{(hpv, G4)} \leq 2/3$

対立仮説（H_1）：$GMT_{(hpv, G3)} / GMT_{(hpv, G4)} > 2/3$

$GMT_{(hpv, G3)}$ 及び $GMT_{(hpv, G4)}$ は、Group 3 及び Group 4 それぞれにおける HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対する抗体の GMT である。HPV 6、11、16 及び 18 型の各抗原について別々に検討した。2 群の GMT 比の両側 95% CI の下限が各抗原について 2/3 を上回った場合、劣性仮説を棄却した。

HPV GMT 比による 4 つの非劣性仮説のそれぞれには、ワクチン接種後の常用対数変換した抗体価平均値の 2 群間の差の両側 95% CI（正規近似）による統計手法を実施した。

抗体陽転率による HPV の非劣性

HPV ワクチンの 3 回目の接種後 30 日の HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対し HPV 抗体陽転[3]を達成した被験者の割合について、Group 3 は Group 4 に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(hpv, G3)} - p_{(hpv, G4)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(hpv, G3)} - p_{(hpv, G4)} > -10\%$

$p_{(hpv, G3)}$ 及び $p_{(hpv, G4)}$ は Group 3 及び Group 4 それぞれで HPV 抗体陽転を達成した被験者の割合である。HPV 6、11、16 及び 18 型それぞれについて別々に検討した。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回る場合に劣性仮説を棄却した。

この目的における 8 つの個々の帰無仮説が全て棄却された場合、全体としての非劣性が実証された。

[3] HPV 抗体陽転は、抗体保有状態が陰性から陽性へ変化したことと定義する。HPV 抗体応答陽性のカットオフ値は、6 型及び 16 型が 20 mMU/mL 以上、11 型が 16 mMU/mL 以上、18 型が 24 mMU/mL 以上である。

1.3.4 信頼区間の算出

1.3.4.1 個々の試験

MET43 試験では、GMT 比を用いた同等性仮説には、ワクチン接種後の常用対数変換した抗体価平均値の 2 群間の差の両側 95% CI（正規近似）による統計手法を実施した。

MET35、MET43、MET50、MET49 及び MET56 試験では、MenACYW 結合型ワクチン又は対照ワクチン（Menveo、Menomune – A/C/Y/W-135 又はメナクトラ）接種後 30 日の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y それぞれに対するワクチン抗体応答率を比較する非劣性仮説に対し、連続性補正を行わない Wilson スコア法で割合の差の 95% CI を計算した(2)。同方法を用いて、MET50 試験における破傷風及びジフテリア抗原に関する非劣性仮説の割合の差の 95% CI を算出した。

MET50 試験では、GMC 比を用いた百日咳抗原に関する 4 つの非劣性仮説のそれぞれについて、ワクチン接種後の常用対数変換した濃度平均値の 2 群間の差の両側 95% CI（正規近似）による統計手法を実施した。

MenACYW結合型ワクチン及び対照ワクチンに含まれる髄膜炎菌血清群に対する抗体価の記述統計量を示した。全体として、カテゴリ変数を要約し、頻度数、割合及び CI で示した。点推定値の 95% CI は、定量的データでは正規近似を用い、割合では正確な二項分布（Clopper-Pearson 法、割合について Newcombe により引用(3)）を用いて算出した。GMT については、点推定値の 95% CI は対数正規分布を示すと仮定し、正規近似を用いて算出した。

1.3.4.2 統合／併合解析

点推定値の 95% CI は、定量的データでは正規近似を用い、割合では正確な二項分布（Clopper-Pearson 法、Newcombe により引用(3)）を用いて算出した。

1.4 評価のための統計学的基準

1.4.1 MenACYW 結合型ワクチン、Menveo、メナクトラ及び Menomune – A/C/Y/W-135 に対する免疫応答

1.4.1.1 hSBA ワクチン抗体応答

MenACYW 結合型ワクチン、Menveo、メナクトラ及び Menomune – A/C/Y/W-135 に含まれる抗原に対する免疫応答を、被験者における *N. meningitidis* の 4 つの血清群（A、C、W 及び Y）に対する *in vitro* での殺菌活性によって、ワクチンの血清抗体誘導能により評価した。血清殺菌活性測定法の補体源はヒト血清であった。個々の結果は血清希釈の逆数として示した。

以下のパラメータを用いて hSBA 応答を評価した。

- hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合（以下の定義を参照）及び 95% CI、フォレストプロット（本 Module のみにおける統合／併合解析）

- 各血清群の D0 及び D30 における hSBA GMT 及び 95% CI
- hSBA 抗体価分布及び逆累積分布曲線（RCDC）
- 各群の D0 及び D30 に hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者の割合と 95% CI。
  注：1:4 以上の hSBA 抗体価は、個々の試験の結果の要約又は本 Module の併合／統合解析では評価していないが、Module 5.3.5.1 の各試験の CSR に示した。
- ワクチン接種前からワクチン接種後に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI

hSBA ワクチン抗体応答の定義

全ての試験及び本 Module では、血清群特異的有効性は、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応答を達成した被験者の割合から推測した。

本 Module に含まれる 6 試験の Module 5.3.5.1 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。

第一の定義

初期の 2 試験（MET44 試験及び MET50 試験）において、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、その後 hSBA 抗体価が 1:8 以上に上昇
- ベースラインの hSBA 抗体価が 1:8 以上で、その後 hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇

第二の定義

血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答の第二の定義は、[redacted]最新の定義である（[redacted]に関する[redacted]年[redacted]月[redacted]日付けの[redacted]）。この定義は、MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験で使用したものであり、本 Module の統合／併合解析で使用した定義である。

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上であること。
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の場合、ワクチン接種後の抗体価はワクチン接種前の抗体価の 4 倍以上であること。

上昇倍率の定義

評価項目の上昇倍率は、ベースライン及びベースライン後の計算値の両方によって求められ、以下のように算出した。一般に、定量下限を下回る値の場合、分子を最小化し、分母を最大化するため、以下の変換を行った。

- ベースラインの算出値が LLOQ 未満で、ベースライン後の算出値が LLOQ 未満の場合、上昇倍率は 1 とする。

- ベースラインの算出値が LLOQ 以上であり、ベースライン後の算出値が LLOQ 以上の場合、上昇倍率はベースライン後の算出値／ベースラインの算出値とする。
- ベースラインの算出値が LLOQ 以上であり、ベースライン後の算出値が LLOQ 未満の場合、上昇倍率は（LLOQ/2）／ベースラインの算出値とする。
- ベースラインの算出値が LLOQ 未満であり、ベースライン後の算出値が LLOQ 以上の場合、上昇倍率はベースライン後の算出値／LLOQ とする。

1.4.1.2 rSBA ワクチン抗体応答

MenACYW 結合型ワクチン、Menveo、メナクトラ及び Menomune – A/C/Y/W-135 に含まれる抗原に対する免疫応答は、rSBA 測定法（補体源は幼若ウサギ血清）を用いて、試験参加者（全被験者又は被験者の部分集団）における *N. meningitidis* の 4 つの血清群（A、C、W 及び Y）に対する *in vitro* での殺菌活性によって、ワクチンの血清抗体誘導能により評価した。個々の結果は血清希釈の逆数として示した。

各試験の rSBA ワクチン抗体応答データは本 Module には含めていないが、各試験の Module 5.3.5.1 CSR に示し、rSBA データは統合／併合解析に含めていない。

2　個々の試験結果の要約

注：以下の項では、*「同程度」*とは比較する値の 95% CI が重複していることを示す。

2.1　MET35 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET35 CSR]を参照のこと。

2.1.1　被験者の内訳

被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 5 に示す。

本試験に 1,000 名の被験者が組み入れられ、Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群、499 名）又は Group 2（Menveo 接種群、501 名）にランダムに割り付けられた。ランダム化されたほぼ全ての被験者から Visit 1 の接種前に血液検体を採取し、ランダム化どおりにワクチンを接種した。

Visit 2（D30）で接種後の血液検体を 962 名から採取した（Group 1：480 名、Group 2：482 名）。被験者の大多数が試験を完了した。最終来院後の安全性の追跡調査は 969 名で実施した。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.5]に示す。

治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あったため PPAS から除外した被験者は計 82 名（8.2%）であり、群別では Group 1 で 41 名（8.2%）、Group 2 で 41 名（8.2%）であった。

表 5 - MET35 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects

Time point		Group 1 MenACYW (N=499) n (%)	Group 2 Menveo (N=501) n (%)	All (N=1000) n (%)
V01 (D0)	**Enrolled at V01**	499 (100.0)	501 (100.0)	1000 (100.0)
	Randomized at V01	499 (100.0)	501 (100.0)	1000 (100.0)
	Provided blood sample at V01	498 (99.8)	495 (98.8)	993 (99.3)
	Received vaccine at V01	497 (99.6)	495 (98.8)	992 (99.2)
	Received vaccine at V01 as randomized	497 (99.6)	494 (98.6)	991 (99.1)
D30 Visit	**Present at D30 Visit**	487 (97.6)	487 (97.2)	974 (97.4)
	Provided blood sample at D30 Visit	480 (96.2)	482 (96.2)	962 (96.2)
Termination	**Completed trial**	487 (97.6)	487 (97.2)	974 (97.4)
	Did not complete trial	12 (2.4)	14 (2.8)	26 (2.6)
	Early termination Reason			
	Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-compliance with the protocol	3 (0.6)	5 (1.0)	8 (0.8)
	Lost to follow-up	6 (1.2)	3 (0.6)	9 (0.9)

Time point		Group 1 MenACYW (N=499) n (%)	Group 2 Menveo (N=501) n (%)	All (N=1000) n (%)
	Voluntary withdrawal not due to an adverse event	3 (0.6)	6 (1.2)	9 (0.9)
Follow-up	**Performed safety follow-up after last visit**	483 (96.8)	486 (97.0)	969 (96.9)

Abbreviations: D, day; n number of subjects fulfilling the item listed; V, visit
Reproduced from 5.3.5.1 MET35 Table 9.4

2.1.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.9]に示す。

男性は 516 名（52.0%）、女性は 476 名（48.0%）であり、男女比は全体で 1.08 であった。両群とも女性に比べて男性の方が多かった（男女比は Group 1 で 1.04、Group 2 で 1.13）。

被験者の年齢は両群で同程度であった。組入れ時の被験者の平均年齢（±標準偏差［SD］）は、全被験者で 6.0±2.34 歳、2 歳から 5 歳の部分集団で 4.0±1.20 歳、6 歳から 9 歳の部分集団で 8.0±1.16 歳であった。

人種の分布は両群間で同様であった。被験者の大部分は白人（81.9%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（12.7%）、混血（4.2%）であった。被験者の 0.3%で人種に関する情報が欠落していた。被験者の大多数（76.8%）は非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.1.3 安全性

MenACYW 結合型ワクチン接種群 498 名及び Menveo 接種群 494 名を安全性解析対象集団とした。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.10]に示す。2～9 歳の小児における MenACYW 結合型ワクチン接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されず、即時性過敏反応、重篤な有害事象（SAE）及び他の有害事象（AE）に起因する中止、並びに被験ワクチン接種と関連性がある SAE は認められなかった。安全性プロファイルは、全体集団及び年齢別部分集団ごと（2～5 歳及び 6～9 歳）に解析した場合でも、両接種群（Group 1［MenACYW 結合型ワクチン接種群］及び Group 2［米国等で承認済みワクチンの Menveo 接種群］）で同様であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群での注射部位反応は、Menveo 接種群の注射部位に比べて低かった。2～9 歳の小児における MenACYW 結合型ワクチン接種では、臨床的に重要な新たな所見は確認されなかった。

2.1.4 免疫原性

2.1.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

D30 の hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、Menveo 接種群（Group 2）の免疫応答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%を上回り、全て 0 より大きかった（表 6）。

表 6 - MET35 - Non-inferiority of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 - PPAS

	Group 1 MenACYW (N=458)			Group 2 Menveo (N=460)			Group 1 – Group 2		
Serogroup	n/M	Sero-response rate (%)	(95% CI)	n/M	Sero-response rate (%)	(95% CI)	Difference (%)	95% CI	Non-inferiority
A	252/455	55.4	(50.7; 60.0)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)	7.6	(1.1, 14.0)	**Yes**
C	436/458	95.2	(92.8; 97.0)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)	47.4	(42.2, 52.2)	**Yes**
Y	419/458	91.5	(88.5; 93.9)	364/459	79.3	(75.3; 82.9)	12.2	(7.7, 16.7)	**Yes**
W	361/458	78.8	(74.8; 82.5)	294/459	64.1	(59.5; 68.4)	14.8	(8.9, 20.5)	**Yes**

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

hSBA vaccine seroresponse: 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 proportion calculated from the exact binomial method;

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

The overall non-inferiority was demonstrated as the lower limit of the 2-sided 95% CI was > -10% for all four serogroups

Reproduced from 5.3.5.1 MET35 Table 9.53

2.1.4.2 副次目的

副次目的 1：D30 の hSBA GMT

D30 の血清群 A に対する GMT は、Group 1 と Group 2 で同程度であった。幾何平均抗体価比（GMTR）の両側 95% CI の下限は 0.910 であった。D30 における Group 1 の血清群 C、W 及び Y の GMT は、Group 2 より高かった。GMTR の両側 95% CI の下限はいずれも 1.0 を上回った（表 7）。

表 7 - MET35 - Comparison of the hSBA GMTs against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS

	Group 1 MenACYW (N=458)			Group 2 Menveo (N=460)			Group 1/Group 2	
Serogroup	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**GMTR**	**2-sided 95% CI for GMTR**
A	456	24.8	(21.9; 27.9)	458	22.6	(19.7; 26.0)	1.09	(0.910; 1.32)
C	458	238	(209; 270)	459	17.0	(14.3; 20.2)	14.0	(11.3; 17.3)
Y	458	68.8	(61.3; 77.3)	459	43.5	(37.7; 50.4)	1.58	(1.31; 1.90)
W	458	37.5	(33.7; 41.8)	459	26.2	(23.0; 29.9)	1.43	(1.21; 1.69)

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in per-protocol analysis set;
Reproduced from 5.3.5.1 MET35 Table 9.55

副次目的 2：年齢層別の D30 における hSBA GMT

D30 において、2～5 歳の被験者では、血清群 A に対する GMT は Group 1 と Group 2 で同程度であり、血清群 C、W 及び Y に対する GMT は Group 1 の方が Group 2 より高かった。6～9 歳の被験者でも同じ傾向が認められた（表 8）。

表 8 - MET35 - Comparison of the hSBA GMTs against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 and Group 2, by age group – PPAS

		Group 1 MenACYW (N=458)			Group 2 Menveo (N=460)			Group 1/Group 2	
Age Group	**Serogroup**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**GMTR**	**2-sided 95% CI for GMTR**
2 - 5 years	**A**	228	21.6	(18.2; 25.5)	221	18.9	(15.5; 23.0)	1.14	(0.883; 1.47)
	C	229	208	(175; 246)	223	11.9	(9.79; 14.6)	17.4	(13.4; 22.6)
	Y	229	49.8	(43.0; 57.6)	222	36.1	(29.2; 44.7)	1.38	(1.07; 1.78)
	W	229	28.8	(24.6; 33.7)	222	20.1	(16.7; 24.2)	1.43	(1.12; 1.83)
6 - 9 years	**A**	228	28.4	(23.9; 33.8)	237	26.8	(22.0; 32.6)	1.06	(0.816; 1.38)
	C	229	272	(224; 330)	236	23.7	(18.2; 31.0)	11.5	(8.24; 16.0)
	Y	229	95.1	(80.2; 113)	237	51.8	(42.5; 63.2)	1.84	(1.41; 2.38)
	W	229	48.9	(42.5; 56.3)	237	33.6	(28.2; 40.1)	1.45	(1.16; 1.82)

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in per-protocol analysis set;
Reproduced from 5.3.5.1 MET35 Table 9.57

副次目的3：年齢層別の D30 における hSBA ワクチン抗体応答

D30 において、2～5 歳の被験者では、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を達成した Group 1 の被験者の割合は Group 2 よりも高く、6～9 歳の被験者でも、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を達成した Group 1 の被験者の割合は Group 2 よりも高かった（表 9）。

表 9 - MET35 - Comparison of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2, by age group – PPAS

Age Group	Sero-group	Group 1 MenACYW (N=458)			Group 2 Menveo (N=460)			Group 1 – Group 2	
		n/M	Seroresponse rate (%)	(95% CI)	n/M	Seroresponse rate (%)	(95% CI)	Difference (%)	95% CI
2 - 5 years	**A**	119/227	52.4	(45.7; 59.1)	99/221	44.8	(38.1; 51.6)	7.6	(-1.6, 16.7)
	C	216/229	94.3	(90.5; 96.9)	96/222	43.2	(36.6; 50.0)	51.1	(43.5, 57.8)
	Y	202/229	88.2	(83.3; 92.1)	171/222	77.0	(70.9; 82.4)	11.2	(4.2, 18.1)
	W	169/229	73.8	(67.6; 79.4)	136/222	61.3	(54.5; 67.7)	12.5	(3.9, 20.9)
6 - 9 years	**A**	133/228	58.3	(51.6; 64.8)	120/237	50.6	(44.1; 57.2)	7.7	(-1.3, 16.6)
	C	220/229	96.1	(92.7; 98.2)	123/236	52.1	(45.5; 58.6)	44.0	(36.8, 50.6)
	Y	217/229	94.8	(91.0; 97.3)	193/237	81.4	(75.9; 86.2)	13.3	(7.6, 19.2)
	W	192/229	83.8	(78.4; 88.4)	158/237	66.7	(60.3; 72.6)	17.2	(9.4, 24.7)

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; n, Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse; N, number of subjects in per-protocol analysis set;

hSBA vaccine seroresponse: 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 proportion calculated from the exact binomial method.

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

Reproduced from 5.3.5.1 MET35 Table 9.59

2.1.4.3　観察的目的

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の hSBA GMT

PPAS における hSBA 抗体価の幾何平均値の要約を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.61]に示す。

ベースラインの全血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 で 2.63～6.37、Group 2 で 2.70～6.69 の範囲であった。

ワクチン接種後 D30 の全血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 で 24.8～238、Group 2 で 17.0～43.5 の範囲であった。血清群 A に対する GMT は Group 1（24.8）と Group 2（22.6）で同程度であり、血清群 C、W 及び Y に対する GMT は Group 1 の方が Group 2 より高かった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.71]に示す（PPAS）。年齢層別の hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.73]に示す（PPAS）。

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群で Group 1（11.8%～49.2%）と Group 2（12.4%～48.7%）で同程度であり、血清群 A に対する抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は他の血清群での割合よりも高かった。

ワクチン接種後 D30 において、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、血清群 A で Group 1（86.4%）と Group 2（79.3%）で同程度であり、血清群 C、W 及び Y では Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。

hSBA 抗体価の上昇倍率

D30 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.75]に示す（PPAS）。年齢層別の D30 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Table 9.77]に示す（PPAS）。

Group 1 と Group 2 の比較（2～9 歳の被験者）

ワクチン接種後 D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 A では Group 1 と Group 2 で同程度であり、血清群 C、W 及び Y では Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。

Group 1a と Group 2a の比較（2～5 歳の被験者）

ワクチン接種後 D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 A 及び W では Group 1 と Group 2 で同程度であり、血清群 C 及び Y では Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。

Group 1b と Group 2b の比較（6～9 歳の被験者）

ワクチン接種後 D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 A では Group 1 と Group 2 で同程度であり、血清群 C、W 及び Y では Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。

2.1.5 免疫原性に関する考察及び結論

- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、2～9 歳の小児に MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した場合、標準ワクチンである Menveo に対し、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。
  - MenACYW 結合型ワクチンを接種した 2～9 歳の小児におけるワクチン抗体応答率は、Menveo 接種群と比較して血清群 A では同程度（55.4%と 47.8%）であり、血清群 C（95.2%と 47.8%）、W（78.8%と 64.1%）及び Y（91.5%と 79.3%）では高かった。2 つの年齢層別部分集団（2～5 歳及び 6～9 歳）でも類似した傾向が認められた。
- 全体として、2～9 歳の小児において、MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA GMT は、Menveo より高かった。2～5 歳の小児及び 6～9 歳の小児それぞれでも結果は一貫していた。

- 特定の血清群に対する免疫応答に関して、ワクチン接種後 30 日の GMT は、血清群 A では 2 群（MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menveo 接種群）間で同程度であり、血清群 C、W 及び Y では MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった。類似した傾向が年齢層別部分集団でも認められた。
- 血清群 C では防御能の上昇（ワクチンの有効性）と防御閾値を超える hSBA 抗体価（1:8 以上）との間に相関が認められており(4)、1996～2015 年に米国の全年齢総で報告された髄膜炎菌感染症のうち 20%超が血清群 C の感染であったため、本試験の年齢層で Menveo と比較して MenACYW 結合型ワクチン接種群で血清群 C に対する応答の程度が改善されたことは、肯定的な所見であると考えられる(5)。

- ベースライン（ワクチン接種前）における hSBA GMT と 1:8 以上の hSBA 抗体価は、全ての血清群で MenACYW 結合型ワクチン接種群及び Menveo 接種群の小児の間で類似していたが、血清群 A の値は血清群 C、W 及び Y の値より僅かに高かった。これらの所見は、本集団における血清群 A の細菌への早期曝露を反映している可能性がある。ワクチン接種後 30 日に両群ともに hSBA 抗体価の大幅な上昇が認められ、血清群 C、W 及び Y で顕著であった。GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、血清群 A では両群間で同程度であり、血清群 C、W 及び Y では MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menveo 群より高かった。
- 年齢別の免疫原性評価では、全ての免疫原性評価項目（ワクチン抗体応答、抗体保有、GMT、抗体価の 4 倍の上昇）で類似した傾向が示されたが、2～5 歳の年齢層と比較して 6～9 歳で免疫応答が僅かに高い傾向がみられた。この結果は、これらの年齢層でメナクトラ又は Menveo のいずれかのワクチンを接種した被験者で認められたワクチン抗体応答を比較した過去の観察結果と一致し、比較的年長の小児ほど免疫系の成熟度が高いことと関連している可能性がある(6)。

全体として、MenACYW 結合型ワクチンに対する免疫応答は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 2～9 歳の小児において Menveo と同程度かそれ以上であり、2 つの年齢集団（2～5 歳及び 6～9 歳の被験者）で一貫していた。

2.2 MET50 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET50 CSR]を参照のこと。

2.2.1 被験者の内訳

組み入れられた被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 10 に示す。

本試験に 1,715 名の被験者が組み入れられ、Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群、505 名）、Group 2（Menveo 接種群、507 名）、Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチ

ン接種群、403 名）及び Group 4（Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群、300 名）にランダムに割り付けられた。

Visit 1（ベースライン）で血液検体を 1,695 名から採取し、Visit 1 で 1,686 名にランダム化どおりワクチンを接種した。4 名は Group 2（Menveo 接種群）にランダム化されたが Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）のワクチン接種を受け、Group 1 として安全性の解析を実施した。1 名は Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）にランダム化されたが、Group 2 のワクチン接種を受け、Group 2 として安全性の解析を実施した。1 名は Group 4（Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）にランダム化されたが、Group 3 のワクチン接種を受け、Group 3 として安全性の解析を実施した。

Visit 2（D30）に、1,664 名から血液検体を採取した。

Group 3 及び Group 4 の 665 名が、Visit 3 でランダム化どおりに HPV ワクチン接種を受けた。Group 3 及び Group 4 の 650 名が、Visit 4 でランダム化どおりに HPV ワクチン接種を受けた。Visit 5 に、Group 3 及び Group 4 の 641 名から HPV 抗原に対する免疫応答を評価するための血液検体を採取した。

計 1,641 名が試験を完了した。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.7]（PPAS1）及び[Table 9.8]（PPAS2）に示す。PPAS1 及び PPAS2 の定義を 1.3.1.1.1 項に示す。

治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あったため PPAS1 から除外した被験者は 165 名（9.6%）であり、その内訳は Group 1 で 42 名（8.3%）、Group 2 で 43 名（8.5%）、Group 3 で 43 名（10.7%）及び Group 4 で 37 名（12.3%）であった。治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あったため PPAS2 から除外した被験者は 297 名（42.2%）であり、その内訳は Group 3 で 161 名（40.0%）及び Group 4 で 136 名（45.3%）であった。

表 10 - MET50 - Disposition overview by randomized group – All Enrolled Subjects

Time point		Group 1 MenACYW (N=505) n(%)	Group 2 Menveo (N=507) n(%)	Group 3 MenACYW+ Tdap+HPV (N=403) n(%)	Group 4 Tdap+HPV (N=300) n(%)	All (N=1715) n(%)
V01 (D0)	**Enrolled at V01**	505 (100.0)	507 (100.0)	403 (100.0)	300 (100.0)	1715 (100.0)
	Randomized at V01	505 (100.0)	507 (100.0)	403 (100.0)	300 (100.0)	1715 (100.0)
	Provided blood sample at V01	500 (99.0)	504 (99.4)	394 (97.8)	297 (99.0)	1695 (98.8)
	Received vaccine at V01	499 (98.8)	504 (99.4)	392 (97.3)	297 (99.0)	1692 (98.7)
	Received vaccine at V01 as randomized	499 (98.8)	500 (98.6)	391 (97.0)	296 (98.7)	1686 (98.3)
V02 (D30)	**Present at V02**	494 (97.8)	500 (98.6)	388 (96.3)	289 (96.3)	1671 (97.4)
	Provided blood sample at V02	492 (97.4)	499 (98.4)	387 (96.0)	286 (95.3)	1664 (97.0)

Time point		Group 1 MenACYW (N=505) n(%)	Group 2 Menveo (N=507) n(%)	Group 3 MenACYW+ Tdap+HPV (N=403) n(%)	Group 4 Tdap+HPV (N=300) n(%)	All (N=1715) n(%)
V03 (D60)	**Present at V03**	0 (0.0)	0 (0.0)	383 (95.0)	282 (94.0)	665 (38.8)
	Received vaccine at V03	0 (0.0)	0 (0.0)	383 (95.0)	282 (94.0)	665 (38.8)
	Received vaccine at V03 as randomized	0 (0.0)	0 (0.0)	383 (95.0)	282 (94.0)	665 (38.8)
V04 (D180)	**Present at V04**	0 (0.0)	0 (0.0)	377 (93.5)	273 (91.0)	650 (37.9)
	Received vaccine at V04	0 (0.0)	0 (0.0)	377 (93.5)	273 (91.0)	650 (37.9)
	Received vaccine at V04 as randomized	0 (0.0)	0 (0.0)	377 (93.5)	273 (91.0)	650 (37.9)
V05 (D210)	**Present at V05**	0 (0.0)	0 (0.0)	375 (93.1)	270 (90.0)	645 (37.6)
	Provided blood sample at V05	0 (0.0)	0 (0.0)	374 (92.8)	267 (89.0)	641 (37.4)
Termination	**Completed trial**	495 (98.0)	500 (98.6)	376 (93.3)	270 (90.0)	1641 (95.7)
	Did not complete trial	10 (2.0)	7 (1.4)	27 (6.7)	30 (10.0)	74 (4.3)
	Early termination Reason					
	Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-compliance with the protocol	3 (0.6)	3 (0.6)	6 (1.5)	7 (2.3)	19 (1.1)
	Lost to follow-up	2 (0.4)	1 (0.2)	9 (2.2)	10 (3.3)	22 (1.3)
	Voluntary withdrawal not due to an adverse event	5 (1.0)	3 (0.6)	12 (3.0)	13 (4.3)	33 (1.9)

Abbreviations: D, Day; n, number of subjects fulfilling the item listed; V, Visit;
Reproduced from 5.3.5.1 MET50 Table 9.6

2.2.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.13]に示す。

男女の分布は4つの接種群間で同様であった。安全性解析対象集団において、男性は871名（51.5%）、女性は821名（48.5%）であった。男女比は全体で1.06であった。

全体として、年齢は4つの接種群で同程度であり、組入れ時の被験者の平均年齢（±SD）は11.4±1.33歳であった。

人種の分布は4つの接種群間で同様であった。被験者の大部分は白人（88.5%）であり、次いで黒人（5.0%）、混血（4.8%）、ハワイ先住民又は他の太平洋諸島系（0.6%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.5%）、アジア人（0.4%）であった。被験者の0.1%で人種に関する情報が欠落していた。被験者の大多数（80.4%）は非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.2.3 安全性

Group 1 の 503 名が MenACYW 結合型ワクチン、Group 2 の 501 名が Menveo、Group 3 の 392 名が MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン、Group 4 の 296 名が Tdap ワクチン+HPV ワクチンをそれぞれ接種し、安全性解析対象集団とした（ランダム化とは異なるワクチンの接種を受けた被験者については、2.2.1 項を参照のこと）。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.14] に示す。思春期未成年における MenACYW 結合型ワクチン接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されず、即時性の過敏反応及び被験ワクチン接種と関連性がある SAE は認められなかった。単独接種の場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群の安全性プロファイルは、米国等で承認済みの Menveo ワクチン接種群と同様であった。MenACYW 結合型ワクチンを Tdap ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種した場合、全身反応は単独接種時よりも高い所見が認められたが、米国等で承認済みのワクチンを接種した場合とほぼ同程度であった。

米国等で承認済みのワクチンを同時接種したときの安全性プロファイルは、MenACYW 結合型ワクチンを同時接種した場合としなかった場合とで同様であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群では、臨床的に重要な新たな所見は確認されなかった。

2.2.4 免疫原性

2.2.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、Menveo 接種群（Group 2）の免疫応答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%を上回り、全て 0 より大きかった（表 11）。

表 11 - MET50 - Primary objective, comparison of the proportions of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS1

Sero-group	Group 1 MenACYW (N=463)			Group 2 Menveo (N=464)			Group 1 – Group 2 P1 – P2		Non-inferiority
	n/M	P1 (%)	(95% CI)	n/M	P2 (%)	(95% CI)	Difference (%)	2-sided 95% CI for Difference	
A	350/463	75.6	(71.4; 79.4)	308/464	66.4	(61.9; 70.7)	9.2	(3.4; 15.0)	**Yes**
C	449/462	97.2	(95.2; 98.5)	336/463	72.6	(68.3; 76.6)	24.6	(20.3; 29.0)	**Yes**
Y	448/462	97.0	(95.0; 98.3)	375/464	80.8	(76.9; 84.3)	16.2	(12.3; 20.2)	**Yes**
W	399/463	86.2	(82.7; 89.2)	309/464	66.6	(62.1; 70.9)	19.6	(14.2; 24.8)	**Yes**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; n, number of subjects with titers that meet the hSBA vaccine seroresponse criteria;

P1 and P2 are the percentage for Group 1 and Group 2. Percentages are based on M.

Vaccine seroresponse: titer is < 1:8 at baseline with post-vaccination titer ≥ 1:8 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.

Modified from: 5.3.5.1 MET50 Table 9.64

2.2.4.2 副次目的

副次目的1：MenACYW結合型ワクチン+Tdapワクチン+HPVワクチンの非劣性

hSBAワクチンワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW結合型ワクチン+Tdapワクチン+HPVワクチン接種群（Group 3）は、MenACYW結合型ワクチン接種群（Group 1）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）。

表 12 - MET50 - Secondary objective 1, comparison of the proportions of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 3 and Group 1 - PPAS1

Sero-group	Group 1 MenACYW (N=463)		Group 3 MenACYW+Tdap+HPV (N=360)		Group 3 – Group 1 P3 – P1		Non-inferiority
	n/M	P1 (%)	n/M	P3 (%)	Difference (%)	2-sided 95% CI for Difference	
A	350/463	75.6	290/360	80.6	5.0	(-0.8; 10.5)	**Yes**
C	449/462	97.2	350/360	97.2	0.0	(-2.5; 2.4)	**Yes**
Y	448/462	97.0	344/360	95.6	-1.4	(-4.3; 1.2)	**Yes**
W	399/463	86.2	302/360	83.9	-2.3	(-7.3; 2.6)	**Yes**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; n, number of subjects with titers that meet the hSBA vaccine seroresponse criteria;

P1 and P3 are the percentages for Group 1 and Group 3. Percentages are based on M.

Vaccine seroresponse: titer is < 1:8 at baseline with post-vaccination titer ≥ 1:8 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.

Modified from 5.3.5.1 MET50 Table 9.66

副次目的2：百日咳抗原の非劣性

百日咳抗原（百日咳トキソイド、FHA、PRN及びFIM）に対する抗体のGMCを指標とした場合、HPVワクチン+Tdapワクチン接種群（Group 4）に対するMenACYW結合型ワクチン+HPVワクチン+Tdapワクチン接種群（Group 3）の非劣性は、百日咳トキソイド抗原では基準を満たしたものの、FHA抗原、PRN抗原及びFIM抗原では基準を満たさなかった。非劣性の基準を満たすには、比の両側95% CIの下限が2/3（0.667）を上回る必要があった。FHA及びPRNでは下限がカットオフ値に近かったが、FIMでは下限が0.525であった（表13）。

表 13 - MET50 - Secondary objective 2, comparison of the GMCs of pertussis toxoid, FHA, PRN, and FIM at D30 between Group 3 and Group 4 – PPAS1

	Group 3 MenACYW+Tdap+HPV (N=360)			Group 4 Tdap+HPV (N=263)			Group 3 / Group 4 GMC3 / GMC4		
Antigen	**M**	**GMC3**	**(95% CI)**	**M**	**GMC4**	**(95% CI)**	**Ratio**	**2-sided 95% CI for ratio**	**Non-inferiority**
Pertussis Toxoid	339	37.5	(33.8; 41.7)	258	44.4	(39.5; 49.9)	0.845	(0.722; 0.990)	**Yes**
FHA	358	180	(168; 194)	263	242	(218; 268)	0.746	(0.661; 0.842)	**No**
PRN	360	200	(177; 225)	263	265	(231; 304)	0.753	(0.627; 0.903)	**No**
FIM	350	339	(285; 403)	262	499	(414; 601)	0.679	(0.525; 0.878)	**No**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular antigen;
If the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio is more than 2/3, the inferiority hypothesis is rejected.
Modified from 5.3.5.1 MET50 Table 9.86

副次目的 2：破傷風抗原及びジフテリア抗原の非劣性

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を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（Group 3）の抗破傷風及び抗ジフテリアに対する抗体反応は、Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（Group 4）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）。

表 14 - MET50 - Secondary objective 2, comparison of the proportions of subjects achieving concentration >= 1.0 IU/mL for tetanus and diphtheria at D30 between Group 3 and Group 4 – PPAS1

	Group 3 MenACYW+Tdap+HPV (N=360)			Group 4 Tdap+HPV (N=263)			Group 3 – Group 4 P3 – P4		
Serogroup	**n/M**	**P3 (%)**	**(95% CI)**	**n/M**	**P4 (%)**	**(95% CI)**	**Difference (%)**	**2-sided 95% CI for Difference**	**Non-inferiority**
Diphtheria	352/360	97.8	(95.7; 99.0)	260/263	98.9	(96.7; 99.8)	-1.1	(-3.3; 1.3)	**Yes**
Tetanus	359/360	99.7	(98.5; 100.0)	261/262	99.6	(97.9; 100.0)	0.1	(-1.2; 1.9)	**Yes**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular antigen; n, number of subjects with titers that meet the concentration ≥ 1.0 IU/mL criteria;
P3 and P4 are the percentages for Group 3 and Group 4. Percentages are based on M.
If the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is more than -10%, the inferiority hypothesis is rejected.
Modified from 5.3.5.1 MET50 Table 9.82

副次目的 3：GMT を指標とした場合の HPV ワクチン抗原の非劣性

PPAS2 における HPV ワクチン 3 回接種後の HPV ワクチンに対する免疫応答について、HPV ワクチン 1 回目接種を MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチンと同時接種（Group 3）した場合、HPV ワクチン 1 回目接種を Tdap ワクチンと同時接種（Group 4）した場合に対し非劣性が示された。

HPV ワクチンの 3 回目接種後 30 日の HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対する抗体の GMT について、Group 3 は Group 4 に対して非劣性であった。2 群の GMT 比の両側 95% CI の下限は各抗原で 2/3（0.667）を上回った（表 15）。

表 15 - MET50 - Secondary objective 3, comparison of the GMTs of HPV at D210 between Group 3 and Group 4 – PPAS2

HPV Type	Group 3 MenACYW+Tdap+HPV (N=242)		Group 4 Tdap+HPV (N=164)		Group 3 / Group 4 GMT3 / GMT4		Non-inferiority
	M	GMT3	M	GMT4	Ratio	2-sided 95% CI for ratio	
6	242	800	164	800	1.00	(0.758; 1.320)	**Yes**
11	242	1492	164	1402	1.06	(0.861; 1.316)	**Yes**
16	242	6002	164	6395	0.939	(0.727; 1.212)	**Yes**
18	242	1271	164	1118	1.14	(0.886; 1.458)	**Yes**

Abbreviation: M, number of subjects with valid serology results for the particular HPV type
If the lower limit of the 2-sided 95% CI of the ratio is more than 2/3, the inferiority hypothesis is rejected.
Modified from 5.3.5.1 MET50 Table 9.98

副次目的3：抗体陽転を指標とした場合の HPV の非劣性

HPV ワクチンの 3 回目接種後 30 日に、HPV 6、11、16 及び 18 型に対し HPV 抗体陽転を達成した被験者の割合について、Group 3 は Group 4 に対して非劣性であった。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回ったことから、免疫応答の非劣性が示された（表 16）。

表 16 - MET50 - Secondary objective 3, comparison of the proportions of subjects achieving HPV seroconversion at D210 between Group 3 and Group 4 – PPAS2

HPV Type	Group 3 MenACYW+Tdap+HPV (N=242)			Group 4 Tdap+HPV (N=164)			Group 3 - Group 4 P3 – P4		Non-inferiority
	n/M	P3 (%)	(95% CI)	n/M	P4 (%)	(95% CI)	Difference (%)	2-sided 95% CI for Difference	
6	236/242	97.5	(94.7; 99.1)	157/164	95.7	(91.4; 98.3)	1.8	(-1.8; 6.3)	**Yes**
11	241/242	99.6	(97.7; 100.0)	162/164	98.8	(95.7; 99.9)	0.8	(-1.3; 3.9)	**Yes**
16	240/242	99.2	(97.0; 99.9)	162/164	98.8	(95.7; 99.9)	0.4	(-1.9; 3.6)	**Yes**
18	240/242	99.2	(97.0; 99.9)	162/164	98.8	(95.7; 99.9)	0.4	(-1.9; 3.6)	**Yes**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular HPV type; n, number of subjects with titers that meet the HPV seroconversion criteria;
P3 and P4 are the percentages of seroconversion for Group 3 and Group 4. Percentages are based on M.
Seroconversion is changing serostatus from seronegative to seropositive. Cutoff values for HPV seropositivity are ≥ 20 mMU/mL for types 6 and 16, ≥ 16 mMU/mL for type 11, and ≥ 24 mMU/mL for type 18.
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.
Modified from 5.3.5.1 MET50 Table 9.100

2.2.4.3 観察的目的

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の hSBA GMT

PPAS1 における hSBA 抗体価の幾何平均値の要約を Module 5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.54]に示す。

MenACYW 結合型ワクチンと Menveo との比較

ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群で Group 1 と Group 2 で同程度であった。

D30 の血清群 A に対する MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT（Group 1、44.1）は、Menveo 接種群（Group 2、35.2）と同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、血清群 C（Group 1 で 387、Group 2 で 51.4）、血清群 W（Group 1 で 86.9、Group 2 で 36.0）及び血清群 Y（Group 1 で 75.7、Group 2 で 27.6）に関して、Menveo 接種群より高かった。

MenACYW 結合型ワクチンと MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチンの比較

ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群について Group 1 と Group 3 両接種群で同程度であった。

D30 の hSBA GMT は、全ての血清群について Group 1 と Group 3 で同程度であり、血清群 A に対して 44.1 と 47.9、血清群 C に対して 387 と 335、血清群 W に対して 86.9 と 91.0、血清群 Y に対して 75.7 と 77.3 であった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET50 CSR [Table 9.58]に示す（PPAS1）。

MenACYW 結合型ワクチンと Menveo との比較

ベースラインに hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）と Group 2（Menveo 接種群）で同程度であった。

D30 において、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の方が Menveo 接種群（Group 2）より高く、Group 1 と Group 2 でそれぞれ、血清群 A に対して 93.5%（433/463 名）と 82.8%（384/464 名）、血清群 C に対して 98.5%（455/462 名）と 76.0%（352/463 名）、血清群 W に対して 99.1%（459/463 名）と 90.7%（421/464 名）、血清群 Y に対して 97.2%（450/463 名）と 83.2%（386/464 名）であった。

MenACYW 結合型ワクチンと MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチンの比較

ベースラインに hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）と Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）で同程度であった。

D30 において、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）と MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（Group 3）で同程度であり、Group 1 と Group 3 でそれぞれ、血清群 A に対して 93.5%（433/463 名）と 94.4%（340/360 名）、血清群 C に対して 98.5%（455/462 名）と 99.2%（357/360 名）、血清群 W に対して 99.1%（459/463 名）と 99.2%（357/360 名）、血清群 Y に対して 97.2%（450/463 名）と 96.7%（348/360 名）であった。

2.2.5 免疫原性に関する考察及び結論

- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、10～17 歳の思春期未成年に MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した後、標準ワクチンである Menveo と比較して、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。
- hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、4 つの血清群全てで MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menveo 接種群より高く、血清群 C、W 及び Y における差は（それぞれ 24.6%、19.6%及び 16.2%高値）、血清群 A における差（9.2%）と比較して大きかった。
- MenACYW 結合型ワクチン接種群の D30 における血清群 C、W 及び Y に対する GMT は、Menveo 接種群より高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の D30 における血清群 A に対する GMT は、Menveo 接種群と同程度であった。試験結果は、破傷風又はジフテリアキャリアを用いた髄膜炎菌結合型ワクチンの公表済みのデータ及びワクチン間比較と一致していると考えられるが、分析法のばらつき及び臨床検査の規格について試験デザイン及び集団の相違も考慮する必要があることに留意すべきである(7)(8)(9)。
- MenACYW 結合型ワクチンの D30 における hSBA GMT に関しては、思春期未成年の傾向は 2～9 歳の小児での傾向と同様であり、他の血清群よりも血清群 C に対する GMT が最も高く、血清群 A に対する抗体価は相対的に最も低かったものの、Menveo 接種者の血清群 A に対する抗体価よりは高かった。
- いずれの血清群についても、MenACYW 結合型ワクチン接種後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menveo 接種群より高く、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群と同程度であった。
- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、10～17 歳の思春期未成年に MenACYW 結合型ワクチンを Tdap ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種した場合、MenACYW 結合型ワクチン単独接種の場合と比較して、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。
    - この結果から、Tdap ワクチンと HPV ワクチンを同時接種しても、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性に影響を及ぼすエビデンスはないことが示唆される。
- 抗百日咳反応について、HPV ワクチン+Tdap ワクチン接種群に対し、MenACYW 結合型ワクチン+HPV ワクチン+Tdap ワクチン接種群と比較した場合、百日咳トキソイド抗原では非劣性が示されたが、FHA 抗原、PRN 抗原及び FIM 抗原では非劣性の基準を満たさなかった。
    - 同時接種する百日咳コンポーネントワクチンの Tdap ワクチンに対する免疫原性に関して、Tdap ワクチンと HPV ワクチンを MenACYW 結合型ワクチンと同時接種した場合もしなかった場合も、百日咳トキソイド抗原については非劣性の基準を満たした。FHA、PRN 及び FIM 百日咳抗原の抗百日咳抗体濃度は非劣性の基準を満たさなかったが、FHA と PRN の GMC の 95% CI 下限はカットオフ値の 0.667 に近かった（それぞれ 0.661 及び 0.627）。こ

れらの結果の臨床的／医学的重要性は不明である。しかし、抗 FHA、抗 PRN 及び抗 FIM 百日咳抗体応答率は、Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）と Group 4（Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）で同程度であった。

- さらに、MenACYW 結合型ワクチンを Tdap ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種した場合、抗百日咳抗体応答率及び GMC は、思春期未成年を対象に Sanofi Pasteur が実施した Tdap ワクチンを用いた試験での結果及び観察されたばらつきと類似している(10)(11)。
- Menveo 及び Nimenrix を用いた過去の試験からも、様々な年齢層を対象に MCV4 を無細胞性百日咳（aP）含有ワクチンと同時接種した場合の百日咳抗原に対する抗体の GMC は低いことが示されている(12)(13)(14)。
- 全体として、Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）及び Group 4（Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）に認められた抗百日咳抗体反応は、aP 含有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ーとして含有する MCV4 と同時接種したときに他の製剤で認められた傾向と一致した。

- 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を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の抗破傷風及び抗ジフテリアに対する抗体反応は、HPV ワクチン+Tdap ワクチン接種群に対して非劣性であった。
  - 抗破傷風抗体濃度は、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（29.0 IU/mL）の方が、HPV ワクチン+Tdap ワクチン接種群（14.7 IU/mL）より高かったが、より高値の GMT の臨床的／医学的重要性は不明である。MenACYW 結合型ワクチンは、キャリアータンパク質として破傷風トキソイドを含有しており、予測されるように、キャリアータンパク質に対する免疫応答が他の破傷風／ジフテリアキャリアー結合型ワクチンで観察されている(12)(15)(16)。
  - 抗ジフテリア抗体濃度は、Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）の方が Group 4（Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群）より低かったが、より低値の抗体濃度の臨床的／医学的重要性は不明である。Group 3 でワクチン接種後に抗ジフテリア抗体価が僅かに低かったのは、ワクチン接種前の抗体価が数値的に低かったためと考えられる（ただし、ベースラインで CI は重複していた）。抗体保有率に関しては、両カットオフ値（0.1 IU/mL 以上及び 1.0 IU/mL 以上）における結果は 2 群間で類似しており、1.0 IU/mL 以上の濃度を認めた被験者の割合について、Group 3 は Group 4 に対して非劣性であった。
- HPV ワクチン 3 回接種後の HPV ワクチンについて、HPV6 型、HPV11 型、HPV16 型及び HPV18 型に対する抗体の GMT 及び抗体陽転率を指標とした場合、HPV ワクチン 1 回目接種を Tdap

ワクチンと同時接種した場合に対し、HPV ワクチン 1 回目接種を MenACYW 結合型ワクチン及び Tdap ワクチンと同時接種した場合の非劣性が示された。

2.3 MET43 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET43 CSR]を参照のこと。

2.3.1 被験者の内訳

組み入れられた全被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 17 に示す。

本試験に計 3,344 名の被験者が登録され、Group 1（MenACYW 結合型ワクチンロット 1 群、902 名）、Group 2（MenACYW 結合型ワクチンロット 2 群、895 名）、Group 3（MenACYW 結合型ワクチンロット 3 群、906 名）及び Group 4（メナクトラ接種群、641 名）にランダムに割り付けられた。ランダム化されたほぼ全ての被験者から Visit 1 に接種前血液検体を採取し、ランダム化どおりにワクチンを接種した。

Visit 2（D30）に、3,226 名から血液検体を採取した。被験者の大多数が試験を完了した。最終来院後 6 か月の安全性の追跡調査は計 3,183 名で実施した。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.5]に示す。

治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あった被験者は計 242 名（7.2%）であり、その内訳は Group 1 の 59 名（6.5%）、Group 2 の 75 名（8.4%）、Group 3 の 60 名（6.6%）及び Group 4 の 48 名（7.5%）であった。

その他の逸脱

その他の逸脱は Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Section 4.2.2]に示した。要約を以下に示す。

実施医療機関 022

実施医療機関 022 における MET43 試験の医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関連する問題は、別試験において 20[redacted]年[redacted]月[redacted]～[redacted]日に実施された for-cause audit 中に特定された。モニタリング及び監査の結果により、治験依頼者は安全性データの整合性に疑問があると評価し、当該実施医療機関の治験参加を実質的に縮小すると結論した。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、CBER と Institutional Review Board（IRB）の両方に GCP 上の問題が通知され、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に当該実施医療機関の参加を中止した。被験者の安全性は危険にさらされていないと判断されたが、当該実施医療機関の質に関する問題は安全性解析に影響を及ぼした。そのため 6 名を安全性の主要解析から除外したが、安全性の結果に影響はなかった（Module 5.3.5.1 [MET43 CSR]）。

実施医療機関 038

血清学的検査データのドライランでは、1 つ以上の血清群において、83 名の被験者で異常な結果（ワクチン接種前の抗体価がワクチン接種後の抗体価より 8 倍以上高く、測定法固有のばらつきを超えている）が示された。

これらの被験者 10 名の測定法の妥当性基準、試験データシート及び生データを技術的にレビューした結果、報告された全てのデータは妥当性基準を満たしており、確立された手順に従って検査が実施されていた。盲検データを更にレビューした結果、1 つの実施医療機関（038）の全被験者でラベルの表示が誤っている可能性が示唆された。臨床的な調査によると、この実施医療機関の全 18 名について、2 回目の採血のサンプルラベル（血液検体［BL］2）が検査技師によって Visit 1 で採取された血清の sample inventory list（サンプル保管リスト［SIL］）に貼付され、1 回目の採血のラベル（BL1）が Visit 2 の血清サンプル採取日の SIL に貼付されていた。また、実施医療機関 038 の全被験者を除外した以外は FAS 及び PPAS と類似した 2 つの解析対象集団（FAS2 及び PPAS2）を対象に追加解析を実施したところ、実施医療機関 038 の血清サンプルの誤表示は、試験の結論に影響を及ぼさないことが確認された。追加解析の詳細については Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Section 3.7.2]を参照のこと。

表 17 - MET 43 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects

Time point		Group 1 MenACYW lot 1 (N=902) n(%)	Group 2 MenACYW lot 2 (N=895) n(%)	Group 3 MenACYW lot 3 (N=906) n(%)	Group 4 Menactra (N=641) n(%)	All (N=3344) n(%)
V01 (D0)	**Enrolled at V01**	902 (100.0)	895 (100.0)	906 (100.0)	641 (100.0)	3344 (100.0)
	Randomized at V01	902 (100.0)	895 (100.0)	906 (100.0)	641 (100.0)	3344 (100.0)
	Provided blood sample at V01	897 (99.4)	887 (99.1)	901 (99.4)	637 (99.4)	3322 (99.3)
	Received vaccine at V01	895 (99.2)	886 (99.0)	900 (99.3)	636 (99.2)	3317 (99.2)
	Received vaccine at V01 as randomized	895 (99.2)	886 (99.0)	900 (99.3)	636 (99.2)	3317 (99.2)
V02 (D30)	**Present at V02**	880 (97.6)	861 (96.2)	886 (97.8)	617 (96.3)	3244 (97.0)
	Provided blood sample at V02	874 (96.9)	861 (96.2)	876 (96.7)	615 (95.9)	3226 (96.5)
Termination	**Completed trial**	879 (97.5)	861 (96.2)	885 (97.7)	617 (96.3)	3242 (96.9)
	Discontinued	23 (2.5)	34 (3.8)*	21 (2.3)	24 (3.7)	102 (3.1)
	Early termination Reason					
	Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-compliance with the protocol	3 (0.3)	7 (0.8)	2 (0.2)	5 (0.8)	17 (0.5)
	Lost to follow-up	9 (1.0)	13 (1.5)	10 (1.1)	11 (1.7)	43 (1.3)
	Voluntary withdrawal not due to an adverse event	11 (1.2)	13 (1.5)	9 (1.0)	8 (1.2)	41 (1.2)
Follow-up	**Performed safety follow-up after last visit**	855 (94.8)	847 (94.6)	873 (96.4)	608 (94.9)	3183 (95.2)

Abbreviation: n, number of subjects fulfilling the item listed;
*This number includes 1 subject randomized to Group 2 who met an exclusion criterion, was not vaccinated, and was withdrawn.
Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.4

2.3.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.9]に示す。

安全性解析対象集団では、42.5%（1,407/3,311 名）が男性、57.5%（1,904/3,311 名）が女性であり、全体で男女比は 0.74 であった。4 群いずれも男性が女性よりも少なかった（男女比は Group 1 で 0.69、Group 2 で 0.68、Group 3 で 0.83、Group 4 で 0.79 であった）。

年齢は 4 群で同様であった。組入れ時の被験者の平均年齢（±SD）は 27.1±15.6 歳であった。

人種の分布は 4 群で同様であった。被験者の大部分は白人（74.4%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（19.4%）、混血（3.3%）であった。被験者の 0.2%で人種に関する情報が欠落していた。被験者の大多数（78.5%）は非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.3.3 安全性

Group 1 の 895 名、Group 2 の 883 名及び Group 3 の 898 名に MenACYW 結合型ワクチンを接種（それぞれロット 1、2 及び 3）、Group 4 の 635 名にメナクトラを接種し、安全性解析対象集団に組み入れた。組み入れた全被験者から血液検体を採取しワクチンを接種したわけではないため、安全性解析対象集団の被験者数は表 17 に示す組入れ例数とは若干異なる。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.10]に示す。10～55 歳の思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチン接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されず、即時性過敏反応、SAE 及び他の AE に起因する中止、被験ワクチン接種と関連性がある SAE は認められなかった。反応原性は MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同様であった。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の安全性プロファイルと同様であった。10～55 歳の思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチン接種では、臨床的に重要な新たな所見は確認されなかった。

2.3.4 免疫原性

2.3.4.1 主要目的

主要目的 1：hSBA GMT を指標とした場合の MenACYW 結合型ワクチンの 3 つのロットの同等性

各ロット間及び各血清群の GMT 比の両側 95% CI が 1/2 超 2 未満であることから、3 つのロット（Group 1～3）の免疫学的同等性が示された（表 18）。

表 18 - MET43 - Primary Objective 1, Equivalence of hSBA GMT against meningococcal serogroups A, C, Y, and W among 3 lots (Groups 1-3) 30 days after vaccination – PPAS

	MenACYW									GMT ratio						
	Lot 1 (N=843)			Lot 2 (N=820)			Lot 3 (N=845)			Lot 1/Lot 2		Lot 2/Lot 3		Lot 1/Lot 3		
Sero group	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	Ratio	(95% CI)	Ratio	(95% CI)	Ratio	(95% CI)	Lot consistency
A	843	84.9	(75.8; 95.1)	819	96.5	(86.4; 108)	843	97.9	(87.7; 109)	0.880	(0.751; 1.03)	0.985	(0.843; 1.15)	0.867	(0.740; 1.02)	**Yes**
C	841	326	(286; 372)	820	305	(267; 349)	845	352	(307; 405)	1.07	(0.888; 1.29)	0.866	(0.714; 1.05)	0.927	(0.766; 1.12)	**Yes**
Y	843	213	(191; 238)	820	210	(188; 234)	844	218	(194; 246)	1.02	(0.869; 1.19)	0.961	(0.816; 1.13)	0.975	(0.829; 1.15)	**Yes**
W	843	84.5	(75.1; 95.1)	820	81.6	(72.7; 91.5)	844	87.2	(77.2; 98.5)	1.04	(0.878; 1.22)	0.936	(0.791; 1.11)	0.970	(0.818; 1.15)	**Yes**

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in PPAS;
Overall lot consistency among the 3 lots was demonstrated if, for each pair of lots and each antigen, the two-sided 95% CI for the ratio of GMTs lies between 1/2 and 2.
Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.48

主要目的2：hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合の MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性

hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づくと、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1～3 の併合）の免疫応答は、メナクトラ接種群（Group 4）に対して非劣性であることが示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回り、全て 0 より大きかった（表 19）。

表 19 - MET43 - Primary Objective 2, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1-3 pooled) versus Menactra (Group 4) – PPAS

	Group 1-3 pooled (N=2508) Seroresponse			Group 4 (N=593) Seroresponse			Groups 1-3 pooled - Group 4		
Serogroup	**n/M**	**rate(%)**	**95% CI**	**n/M**	**rate(%)**	**95% CI**	**Difference (%)**	**95% CI**	**Non-inferiority**
A	1846/2503	73.8	(72.0; 75.5)	324/593	54.6	(50.5; 58.7)	19.1	(14.8; 23.5)	**Yes**
C	2222/2503	88.8	(87.5; 90.0)	284/593	47.9	(43.8; 52.0)	40.9	(36.7; 45.0)	**Yes**
Y	2290/2505	91.4	(90.3; 92.5)	435/593	73.4	(69.6; 76.9)	18.1	(14.5; 21.9)	**Yes**
W	2011/2505	80.3	(78.7; 81.8)	363/593	61.2	(57.2; 65.2)	19.1	(14.9; 23.3)	**Yes**

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

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 was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is > -10% for all 4 serogroups.

Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.50

2.3.4.2 副次目的

副次目的1：hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合の成人（18～55 歳）における MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性

18～55歳の被験者において、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づくと、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1b～3b の併合）の免疫応答はメナクトラ接種群（Group 4b）に対して非劣性であることが示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回り、全て 0 より大きかった（表 20）。

表 20 - MET43 - Secondary Objective 1, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1b-3b pooled) versus Menactra (Group 4b) - PPAS (18 through 55 Years Old)

Sero-group	Group 1b-3b pooled (N=1410) Seroresponse			Group 4b (N=293) Seroresponse			Groups 1b-3b pooled - Group 4b		Non-inferiority
	n/M	rate(%)	95% CI	n/M	rate(%)	95% CI	Difference (%)	95% CI	
A	1034/1406	73.5	(71.2; 75.8)	158/293	53.9	(48.0; 59.7)	19.6	(13.5; 25.8)	**Yes**
C	1173/1406	83.4	(81.4; 85.3)	124/293	42.3	(36.6; 48.2)	41.1	(35.0; 46.9)	**Yes**
Y	1241/1408	88.1	(86.3; 89.8)	178/293	60.8	(54.9; 66.4)	27.4	(21.7; 33.3)	**Yes**
W	1084/1408	77.0	(74.7; 79.2)	147/293	50.2	(44.3; 56.0)	26.8	(20.7; 32.9)	**Yes**

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

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 was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is > -10% for all four serogroups.

Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.52

副次目的2:hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合の思春期未成年(10～17歳)における MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性

10～17歳の被験者において、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づくと、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1a～3a の併合）の免疫応答はメナクトラ接種群（Group 4a）に対して非劣性であることが示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回り、全て 0 より大きかった（表 21）。

表 21 - MET43 - Secondary Objective 2, Non-inferiority of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1a-3a pooled) versus Menactra (Group 4a) - PPAS (10 through 17 Years Old)

	Group 1a-3a pooled (N=1098) Seroresponse			Group 4a (N=300) Seroresponse			Groups 1a-3a pooled - Group 4a		
Serogroup	**n/M**	**rate(%)**	**95% CI**	**n/M**	**rate(%)**	**95% CI**	**Difference (%)**	**95% CI**	**Non-inferiority**
A	812/1097	74.0	(71.3; 76.6)	166/300	55.3	(49.5; 61.0)	18.7	(12.5; 24.9)	**Yes**
C	1049/1097	95.6	(94.2; 96.8)	160/300	53.3	(47.5; 59.1)	42.3	(36.6; 48.0)	**Yes**
Y	1049/1097	95.6	(94.2; 96.8)	257/300	85.7	(81.2; 89.4)	10.0	(6.18; 14.5)	**Yes**
W	927/1097	84.5	(82.2; 86.6)	216/300	72.0	(66.6; 77.0)	12.5	(7.22; 18.2)	**Yes**

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

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 was demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI of the difference is > -10% for all four serogroups.

Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.54

副次目的3：MenACYW結合型ワクチンの3つのロットのhSBAワクチン抗体応答を指標とした比較

hSBAワクチン抗体応答率の差は、4つの血清群全てについて、ロット1（Group 1）とロット2（Group 2）の間で−5.4%以上、ロット2とロット3（Group 3）の間で2.0%以上、ロット1とロット3の間で−2.5%以上であった（表22）。

表 22 - MET43 - Secondary Objective 3, Difference of hSBA vaccine seroresponse rate against meningococcal serogroups A, C, Y, and W among 3 lots (Groups 1-3) – PPAS

	MenACYW									Difference of Seroresponse Rate					
	Lot 1 (N=843)			Lot 2 (N=820)			Lot 3 (N=845)			Lot 1 - Lot 2		Lot 2 - Lot 3		Lot 1 - Lot 3	
Serogroup	**n/M**	**Rate (%)**	**95% CI**	**n/M**	**Rate (%)**	**95% CI**	**n/M**	**Rate (%)**	**95% CI**	**Diff**	**95% CI**	**Diff**	**95% CI**	**Diff**	**95% CI**
A	599/842	71.1	(67.9; 74.2)	626/818	76.5	(73.5; 79.4)	621/843	73.7	(70.6; 76.6)	-5.4	(-9.59; -1.16)	2.9	(-1.30; 7.01)	-2.5	(-6.78; 1.74)
C	760/840	90.5	(88.3; 92.4)	730/819	89.1	(86.8; 91.2)	732/844	86.7	(84.3; 88.9)	1.3	(-1.58; 4.28)	2.4	(-0.740; 5.54)	3.7	(0.708; 6.79)
Y	778/842	92.4	(90.4; 94.1)	753/819	91.9	(89.9; 93.7)	759/844	89.9	(87.7; 91.9)	0.5	(-2.14; 3.07)	2.0	(-0.763; 4.79)	2.5	(-0.248; 5.20)
W	686/842	81.5	(78.7; 84.0)	661/819	80.7	(77.8; 83.4)	664/844	78.7	(75.8; 81.4)	0.8	(-3.00; 4.54)	2.0	(-1.84; 5.89)	2.8	(-1.02; 6.61)

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

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.

Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.56

副次目的4：MenACYW結合型ワクチンとメナクトラのhSBA GMTを指標とした比較

D30において、全ての血清群について Group 1～3 の併合の GMT は Group 4 より高かった。GMTR（MenACYW 結合型ワクチン接種群［Group 1～3 の併合］／メナクトラ接種群［Group 4］）は、全ての血清群について 1.90～8.05 であり、95% CI の下限は 1 を上回った（表 23）。

表 23 - MET43 - Secondary Objective 4, Comparison of the hSBA GMT for MenACYW conjugate vaccine (Groups 1-3 pooled) versus Menactra (Group 4) - PPAS

	Group 1-3 pooled (N=2508)			Group 4 (N=593)			GMT Ratio Groups 1-3 pooled / Group 4	
Serogroup	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**Ratio**	**(95% CI)**
A	2505	92.9	(87.1; 99.1)	593	48.1	(41.8; 55.2)	1.93	(1.67; 2.24)
C	2506	328	(303; 354)	593	40.7	(33.8; 49.0)	8.05	(6.58; 9.84)
Y	2507	214	(200; 228)	593	66.4	(56.4; 78.0)	3.22	(2.71; 3.84)
W	2507	84.4	(78.8; 90.4)	593	44.5	(38.3; 51.7)	1.90	(1.61; 2.24)

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in per-protocol analysis set
Reproduced from 5.3.5.1 MET43 Table 9.58

2.3.4.3 観察的目的

髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対する抗体のhSBA GMT

PPAS における hSBA 抗体価の幾何平均値の要約を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.60]に示す。

ワクチン接種後 30 日に MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、全ての血清群についてメナクトラ接種群より高かった。

*血清群A：*ワクチン接種後 30 日に MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 1～3 の併合で 84.9～97.9 であったのに対し、Group 4 のメナクトラ接種群は 48.1 であった。

*血清群C：*ワクチン接種後 30 日に MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 1～3 の併合で 305～352 であったのに対し、Group 4 のメナクトラ接種群は 40.7 であった。

*血清群W：*ワクチン接種後 30 日に MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 1～3 の併合で 81.6～87.2 であったのに対し、Group 4 のメナクトラ接種群は 44.5 であった。

*血清群Y：*ワクチン接種後 30 日に MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、Group 1、Group 2、Group 3 及び Group 1～3 の併合で 210～218 であったのに対し、Group 4 のメナクトラ接種群は 66.4 であった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.64]に示す（PPAS）。

ベースラインに髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全群で同程度であった（Group 1 で 27.0%～72.8%、Group 2 で 27.8%～74.6%、Group 3 で 27.8%～74.4%、Group 1～3 の併合で 27.5%～73.9%、Group 4 で 24.8%～75.5%）。

ワクチン接種後 30 日に、MenACYW 結合型ワクチン接種後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Group 1、Group 2 及び Group 3 で類似していた。Group 1～3 の併合では 94.7%～98.8%であった。Group 4 では、1:8 以上の hSBA 抗体価をメナクトラ接種後認めた被験者の割合は低く、76.2%～88.5%の範囲であった。

hSBA 抗体価の上昇倍率

D30 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 9.66]に示す（PPAS）。

被験者の大部分（Group 1 で 71.1%以上、Group 2 で 76.5%以上、Group 3 で 73.7%以上、Group 1～3 の併合で 73.8%以上、Group 4 で 47.9%以上）では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。全ての血清群について、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Group 1、Group 2 及び Group 3 の方が Group 4 よりも高かった。

2.3.5 免疫原性に関する考察及び結論

本試験は、米国で免疫原性におけるロット間の一貫性を示すデータを収集し、10～55 歳の髄膜炎菌ワクチン未接種被験者を対象に、免疫応答についてメナクトラに対する非劣性のデータを収集する唯一の試験であった（MET56 試験では、MCV4 を初回接種した 15 歳以上の被験者を対象に免疫応答についてメナクトラに対する非劣性のデータが得られた）。ロット間一貫性は各ロットの GMT を指標とした場合に最も顕著に認められ、ワクチンの免疫原性はワクチン抗体応答率を指標とした場合にも最も顕著に認められた。

3 つのロットの同等性及び MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性が示された。

- D30 において、各ロット間及び各血清群の GMT 比の両側 95% CI が 1/2 超 2 未満であることから、3 つのロットの同等性が示された。
- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、10～55 歳の被験者に MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した後、標準ワクチンであるメナクトラと比較して、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。
    - 同様に、10～17 歳及び 18～55 歳の年齢層別部分集団でデータを解析したところ、hSBA を用いた血清殺菌抗体により評価したワクチン抗体応答に基づき、D30 において MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性が示された。

- D30 において、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合について 3 つの MenACYW 結合型ワクチンロット間の差は、全ての血清群で–5.4%～3.7%の範囲であった。
- D30 において、全ての血清群での GMTR（Group 1～3 の併合／Group 4）は 1.90～8.05 であった。
- D30 において、Group 1～3 の併合で、MenACYW 結合型ワクチン接種後 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は 94.7%～98.8%であり、Group 4 のメナクトラ接種後では 76.2%～88.5%と低い傾向にあった。
- 全ての血清群について、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Group 4 に比べ、Group 1～3 の併合又は個々の接種群の方が高かった。

ロット間の免疫一貫性データでは、10～55 歳の被験者において、MenACYW 結合型ワクチンの評価対象ロットが、D30 の hSBA GMT に基づき同等であること、並びに D30 の hSBA ワクチン抗体応答率に基づきメナクトラに対し非劣性であることが示された。同様に、思春期未成年（10～17 歳）と成人（18～55 歳）の年齢別部分集団解析でも同じ結果が得られた。

2.4 MET44 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET44 CSR]を参照のこと。

2.4.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 24 に示す。

計 301 名の被験者が本試験に組み入れられ、2:1 の割合で Group 1 又は Group 2 にランダムに割り付けられた。年齢により 2 つの部分集団（Group 1a に 101 名、Group 1b に 100 名、Group 2a に 50 名、Group 2b に 50 名）に層別化した。301 名全例から Visit 1 に血液検体を採取し、ランダム化どおりにワクチンを接種した（Group 1 に MenACYW 結合型ワクチン、Group 2 に Menomune – A/C/Y/W-135）。Group 1a の 1 名を除く全ての被験者が試験を完了し、報告された早期中止の理由は「有害事象を理由としない自発的な中止」であった。中止した被験者を含む Group 1a の 2 名からは Visit 2 に血液検体を採取しなかった。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.4]に示す。

12 名（4.0%）に 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱が報告され、PPAS から除外された。AE 又は SAE による中止はなかった。

表 24 - MET44 - Subject disposition by randomized group - All Subjects

	Group 1 MenACYW (N=201) n (%)	Group 2 Menomune (N=100) n (%)	Group 1a MenACYW [56y-64y] (N=101) n (%)	Group 1b MenACYW ≥ 65y (N=100) n (%)	Group 2a Menomune [56y-64y] (N=50) n (%)	Group 2b Menomune ≥ 65y (N=50) n (%)	All (N=301) n (%)
Enrolled	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Randomized	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Provided blood sample at V01	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Received vaccine at V01	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Received vaccine at V01 as randomized	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Present at V02	200 (99.5)	100 (100.0)	100 (99.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	300 (99.7)
Provided blood sample at V02	199 (99.0)	100 (100.0)	99 (98.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	299 (99.3)
Completed trial	200 (99.5)	100 (100.0)	100 (99.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	300 (99.7)
Did not complete trial	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Early termination reason							
Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Non-compliance with the protocol	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Lost to follow-up	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Voluntary withdrawal not due to an adverse event	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)

Abbreviations: n, number of subjects fulfilling the item listed in the first column; N, number of subjects enrolled in each study group;
Percentages are based on N.
Reproduced from 5.3.5.1 MET44 Table 9.3

2.4.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.6]に示す。

Group 1 及び Group 2 のいずれにおいても、女性（それぞれ 60.8%［121/199 名］及び 55.0%［55/100 名］）の方が男性（それぞれ 39.2%［78/199 名］及び 45.0%［45/100 名］）より僅かに多かった。部分集団においても同じ傾向が認められたが、例外として Group 2b では女性と男性が同数であった（50.0%［25/50 名］）。

登録時の被験者の平均年齢（±SD）は、Group 1 及び Group 2 で類似しており（それぞれ 66.1±7.13 歳及び 65.8±6.58 歳）、それぞれの部分集団でも同程度であった（Group 1a で 60.3±2.52 歳、Group 2a で 60.8±2.59 歳、Group 1b で 71.9±5.28 歳、Group 2b で 70.8±5.45 歳）。

Group 1 と Group 2 のいずれにおいても、被験者の大部分が白人であった（Group 1 で 94.5%［188/199 名］、Group 2 で 97.0%［97/100 名］）。

2.4.3 安全性

Group 1 の計 201 名が MenACYW 結合型ワクチン接種を受け、Group 2 の 100 名が Menomune – A/C/Y/W-135 の接種を受けた。安全性データが得られなかった Group 1 の 2 名は安全性解析対象集団から除外し、ワクチン接種を受けた被験者の 99.3%（299/301 名）を安全性解析対象集団とした。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.8]に示す。56 歳以上の成人における MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されなかった。56～64 歳の部分集団で注射部位反応の僅かな増加が認められた以外は、56～64 歳の部分集団の安全性プロファイルは、両群の 65 歳以上の部分集団の安全性プロファイルとおおむね同様であった。

2.4.4 免疫原性

2.4.4.1 観察的目的

hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

血清群 A、W 及び Y について、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群よりも高かった。hSBA ワクチン抗体応答は、血清群 C については両ワクチン接種群間で同程度であった（表 25）。

56～64 歳の部分集団では、血清群 A 及び Y について、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1a）の hSBA ワクチン抗体応答は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（Group 2a）よりも高く、hSBA ワクチン抗体応答は、血清群 C 及び W については両ワクチン接種群間で同程度であった。

65 歳以上の部分集団では、血清群 Y について、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1b）の hSBA ワクチン抗体応答は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（Group 2b）よりも高く、hSBA ワクチン抗体応答は、血清群 A、C 及び W については両ワクチン接種群間で同程度であった。

hSBA ワクチン抗体応答は、接種されたワクチンを問わず、全ての血清群について、56～64 歳の部分集団と 65 歳以上の部分集団で同程度であった。

表 25 - MET44 - Number and proportion of subjects with hSBA seroresponse – PPAS

	Group 1 MenACYW (N=195)		Group 2 Menomune (N=94)		Group 1a MenACYW [56y-64y] (N=98)		Group 1b MenACYW ≥ 65y (N=97)		Group 2a Menomune [56y-64y] (N=46)		Group 2b Menomune ≥ 65y (N=48)	
Serogroup	**n/M**	**% (95% CI)**	**n/M**	**% (95% CI)**	**n/M**	**% (95% CI)**	**n/M**	**% (95% CI)**	**n/M**	**% (95% CI)**	**n/M**	**% (95% CI)**
A	127/195	65.1 (58.0 ; 71.8)	44/94	46.8 (36.4 ; 57.4)	69/98	70.4 (60.3 ; 79.2)	58/97	59.8 (49.3 ; 69.6)	19/46	41.3 (27.0 ; 56.8)	25/48	52.1 (37.2 ; 66.7)
C	138/195	70.8 (63.8 ; 77.0)	56/94	59.6 (49.0 ; 69.6)	66/98	67.3 (57.1 ; 76.5)	72/97	74.2 (64.3 ; 82.6)	25/46	54.3 (39.0 ; 69.1)	31/48	64.6 (49.5 ; 77.8)
Y	147/195	75.4 (68.7 ; 81.3)	46/94	48.9 (38.5 ; 59.5)	76/98	77.6 (68.0 ; 85.4)	71/97	73.2 (63.2 ; 81.7)	24/46	52.2 (36.9 ; 67.1)	22/48	45.8 (31.4 ; 60.8)
W-135	145/195	74.4 (67.6 ; 80.3)	52/94	55.3 (44.7 ; 65.6)	68/98	69.4 (59.3 ; 78.3)	77/97	79.4 (70.0 ; 86.9)	25/46	54.3 (39.0 ; 69.1)	27/48	56.3 (41.2 ; 70.5)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup at pre-dose and post-dose; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects with titers that met the hSBA seroresponse criteria;

Percentages are based on M.

Seroresponse: if titer is < 1:8 at baseline, a post-vaccination titer ≥ 1:8; or if titer is ≥ 1:8 at baseline, a ≥ 4-fold increase at post-vaccination

Reproduced from 5.3.5.1 MET44 Table 9.49

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の hSBA GMT

PPAS における hSBA 抗体価の幾何平均値の要約を Module 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.51]に示す。

ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群について Group 1 と Group 2 で同程度であった。D30 において、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と比較して血清群 A 及び W に対して同程度、血清群 C 及び Y に対してはより高く、血清群 A に対して Group 1 は 51.0、Group 2 は 31.8、血清群 C に対して Group 1 は 48.3、Group 2 は 18.5、血清群 W に対して Group 1 は 29.0、Group 2 は 17.1、血清群 Y に対して Group 1 は 41.9、Group 2 は 16.6 であった。

56～64 歳の部分集団の結果は、ワクチン接種群全体の結果と類似していた。この部分集団では、全ての血清群について、MenACYW 結合型ワクチン接種（Group 1a）前後の hSBA GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種（Group 2a）前後と同程度であった。

65 歳以上の部分集団の結果は、ワクチン接種群全体の結果と類似していた。この部分集団では、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1b）の hSBA GMT は Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（Group 2b）と比較して血清群 A 及び W に対して同程度、血清群 C 及び Y に対して高かった。

MenACYW 結合型ワクチン接種前後の hSBA GMT は、全ての血清群について、56～64 歳の部分集団（Group 1a）と 65 歳以上の部分集団（Group 1b）で同程度であった。同様に、Menomune – A/C/Y/W-135 接種前後の hSBA GMT は、全ての血清群について、56～64 歳の部分集団（Group 2a）と 65 歳以上の部分集団（Group 2b）で同程度であった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.45]に示す（PPAS）。

ベースラインに hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）と Group 2（Menomune – A/C/Y/W-135 ワクチン接種群）で同程度であった。全ての接種群において、ベースラインで抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は血清群 A で高く（73.2%～82.6%）、他の血清群では低かった（8.3%～31.3%）。

D30 において、MenACYW 結合型ワクチン接種後 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と比較して血清群 A 及び C について同程度、血清群 W 及び Y については高く、血清群 A に対して Group 1 は 93.8%（183/195 名）、Group 2 は 85.1%（80/94 名）、血清群 C に対して Group 1 は 74.9%（146/195 名）、Group 2 は 62.8%（59/94 名）、血清群 W に対して Group 1 は 79.5%（155/195 名）、Group 2 は 60.6%（57/94 名）、血清群 Y に対して Group 1 は 80.5%（157/195 名）、Group 2 は 59.6%（56/94 名）であった。

56～64 歳の部分集団の結果は、ワクチン接種群全体の結果と類似していた。MenACYW 結合型ワクチン接種（Group 1a）後 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（Group 2a）と比較して血清群 C、W 及び Y について同程度、血清群 A について高かった。

65歳以上の部分集団の結果は、ワクチン接種群全体の結果と類似していた。全ての血清群について、MenACYW結合型ワクチン接種（Group 1b）後1:8以上のhSBA抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135接種群（Group 2b）と同程度であった。

MenACYW結合型ワクチン接種前後において、1:8以上のhSBA抗体価を達成した被験者の割合は、全ての血清群について、56～64歳の部分集団（Group 1a）と65歳以上の部分集団（Group 1b）で同程度であった。同様に、Menomune – A/C/Y/W-135接種前後において、1:8以上のhSBA抗体価を達成した被験者の割合は、全ての血清群について、56～64歳の部分集団（Group 2a）と65歳以上の部分集団（Group 2b）で同程度であった。

hSBA抗体価の上昇倍率

D30にD0からhSBA抗体価が4倍以上上昇した被験者数及び割合をModule 5.3.5.1 MET44 CSR [Table 9.47]に示す。

hSBA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合は、血清群Aについて Group 1（60.0%［117/195名］）と Group 2（42.6%［40/94名］）で同程度であり、血清群C、W及びYについてGroup 1の方がGroup 2より高かった（血清群Cについて Group 1は65.1%［127/195名］、Group 2は44.7%［42/94名］、血清群Wについて Group 1は63.6%［124/195名］、Group 2は45.7%［43/94名］、血清群Yについて Group 1は70.3%［137/195名］、Group 2は42.6%［40/94名］）。

年齢別に比較すると、hSBA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合は、血清群A、C及びWについて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り、血清群Yについて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。

2.4.5 免疫原性に関する考察及び結論

- この第II相臨床試験は記述的なものであり、ワクチン接種後30日に1:8以上のhSBA抗体価を達成した被験者の割合、ワクチン抗体応答率（第III相臨床試験とは異なる定義のワクチン抗体応答を使用）及びGMTにより免疫応答を評価した。
- 全体として、ベースラインの抗体価は両ワクチン接種群で類似しており、全ての群において、ベースラインの抗体価が1:8以上であった被験者の割合は血清群Aでは高く（73%～83%）、他の血清群では比較的低かった（8%～31%）。
- ワクチン接種後30日に、規定した全パラメータにより評価した免疫応答は、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。
- 両ワクチン接種群で全ての血清群に対し免疫応答がベースラインから著しく上昇した。ワクチン接種後30日に、1:8以上のhSBA抗体価を達成した被験者の割合は、MenACYW結合型ワクチン接種群で75%～94%、Menomune – A/C/Y/W-135接種群で60%～85%であり、hSBAワクチン抗体応答（ベースラインの抗体価カットオフ値は1:8とする）を達成した被験者の割合は、MenACYW結合型ワクチン接種群で65%～75%、Menomune – A/C/Y/W-135接種群で47%～60%

であり、GMT の範囲は MenACYW 結合型ワクチン接種群で 29～51、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 17～32 であった。

- 年齢により層別化した結果、いずれの接種群においても 2 つの部分集団間で差は認められなかった。したがって、56 歳以上の成人集団において、年齢は免疫応答に影響を及ぼさないと考えられた。
- 結論として、以下を指標とした場合、hSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチン接種群の免疫原性応答は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度であった。
  - 1:8 以上の抗体価を達成した被験者の割合
  - ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合
  - GMT
- 全体として、56～64 歳の部分集団の免疫原性プロファイルは、65 歳以上の被験者とおおむね同様であった。

2.5 MET49 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET49 CSR]を参照のこと。

2.5.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 26 に示す。

56 歳以上の計 907 名を試験に組み入れ、906 名を Group 1 及び Group 2 にランダムに割り付けた（1 名は組み入れたものの、ランダム化及びワクチン接種を受けなかった）。被験者の大部分から血液検体を採取し、ランダム化どおりにワクチンを接種した。計 896 名の被験者が Visit 2 に来院し、D30 まで治験を完了した。

組入れ後にランダム化されなかった被験者を含め、11 名が D30 まで試験を完了しなかった。Group 2 の 1 名が、治験責任医師によりワクチンと関連なしと判断された SAE（冠動脈疾患の悪化による入院及び開心術）のために試験を中止した。

治験実施計画書からの逸脱

治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.5]に示す。

Group 1 の 433 名（96.0%）及び Group 2 の 431 名（94.7%）の計 864 名（95.4%）を PPAS とした。治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あったため PPAS から除外した被験者は計 42 名（4.6%）であり、その内訳は Group 1 の 18 名（4.0%）及び Group 2 の 24 名（5.3%）であった。

表 26 - MET49 - Disposition by randomized group - All Subjects

Time point		Group 1 MenACYW (N=451) n(%)	Group 2 Menomune (N=455) n(%)	All (N=907*) n(%)
V01 (D0)	**Enrolled at V01**	451 (100.0)	455 (100.0)	907* (100.0)
	Randomized at V01	451 (100.0)	455 (100.0)	906 (99.9)
	Provided blood sample at V01	448 (99.3)	453 (99.6)	901 (99.3)
	Received vaccine at V01	448 (99.3)	453 (99.6)	901 (99.3)
	Received vaccine at V01 as randomized	448 (99.3)	453 (99.6)	901 (99.3)
V02 (D30)	**Present at V02**	444 (98.4)	452 (99.3)	896 (98.8)
	Provided blood sample at V02	444 (98.4)	451 (99.1)	895 (98.7)
Termination	**Completed trial**	444 (98.4)	452 (99.3)	896 (98.8)
	Did not complete trial	7 (1.6)	3 (0.7)	11 (1.2)*
	Early termination reason			
	Serious adverse event	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.1)
	Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-compliance with the protocol	4 (0.9)	2 (0.4)	7 (0.8)*
	Lost to follow-up	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.2)
	Voluntary withdrawal not due to an adverse event	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Follow-up	**Performed safety follow-up after last visit**	440 (97.6)	447 (98.2)	887 (97.8)

Abbreviation: n, number of subjects fulfilling the item listed

* This number includes 1 subject, who was enrolled but not randomized or vaccinated, and did not complete the trial. This subject could not be assigned to either group.

Reproduced from 5.3.5.1 MET49 Table 9.4

2.5.2 人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.9]に示す。

Group 1 と Group 2 のいずれにおいても、女性の方が男性より多かった（Group 1 では 57.6%対 42.4%、Group 2 では 57.2%対 42.8%）。

組入れ時の被験者の平均年齢（±SD）は、Group 1 及び Group 2 で同程度であり（それぞれ 67.0±7.52 歳及び 67.3±7.54 歳）、各年齢層でも同程度であった（56～64 歳では Group 1 で 60.4±2.68 歳、Group 2 で 60.4±2.48 歳、65 歳以上では Group 1 で 72.2±5.77 歳、Group 2 で 72.7±5.47 歳）。

Group 1 と Group 2 のいずれにおいても、被験者の大部分は白人（Group 1 で 86.6%、Group 2 で 89.0%）で、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（Group 1 で 11.6%、Group 2 で 10.2%）であった。他の人種

の被験者は 11 名のみであり、1 名はデータが欠落していた。被験者の大多数（92.3%）は非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.5.3 安全性

安全性解析対象集団は 901 名（99.4%）であり、その内訳は Group 1 が 448 名（99.3%）及び Group 2 が 453 名（99.6%）であった。組み入れた被験者全てがワクチン接種を受けたわけではないため、表 26 に示す安全性解析対象集団の被験者数は組入れ被験者数と僅かに異なる。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.10]に示す。

全体として、MenACYW 結合型ワクチン接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されず、SAE 及び他の AE に起因する中止、被験ワクチン接種と関連性がある SAE 及び死亡は認められなかった。

MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルは、米国等で承認済みの Menomune– A/C/Y/W-135 の安全性プロファイルと同様であった。注射部位反応の発現頻度は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群よりも MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高かった（主として疼痛の発現割合が高かったため）ものの、ほとんどの注射部位反応はグレード 1 又は 2 であった。

Group 1 と Group 2 の差は、56～64 歳の被験者と 65 歳以上の被験者で全体と同程度であった。2 つの年齢層を比較した場合、注射部位反応及び全身性反応の発現頻度は若年群（56～64 歳）の方が高かった。

MenACYW 結合型ワクチン接種群では、臨床的に重要な新たな所見は確認されなかった。

2.5.4 免疫原性

2.5.4.1 主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

D30 の hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（Group 2）の免疫応答に対して非劣性であった。4 つ全ての髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）で、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回り、全て 0 より大きかった（表 27）。

D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.60]に示す（PPAS）。年齢層、性及び人種別に D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET49 CSR Appendix15 [Table 4]、[Table 5]及び[Table 6]に示す（PPAS）。

表 27 - MET49 - Non-inferiority of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 versus Group 2 – PPAS

Sero-group	Group 1 MenACYW (N=433)			Group 2 Menomune (N=431)			Group 1 – Group 2		Non-inferiority
	n/M	Seroresponse rate (%)	(95% CI)	n/M	Seroresponse rate (%)	(95% CI)	Difference (%)	95% CI	
A	252/433	58.2	(53.4; 62.9)	183/431	42.5	(37.7; 47.3)	15.7	(9.08; 22.2)	**Yes**
C	334/433	77.1	(72.9; 81.0)	214/431	49.7	(44.8; 54.5)	27.5	(21.2; 33.5)	**Yes**
Y	322/433	74.4	(70.0; 78.4)	187/431	43.4	(38.7; 48.2)	31.0	(24.6; 37.0)	**Yes**
W	271/433	62.6	(57.8; 67.2)	193/431	44.8	(40.0; 49.6)	17.8	(11.2; 24.2)	**Yes**

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

hSBA vaccine seroresponse: 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 proportion calculated from the exact binomial method. 95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

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

Reproduced from 5.3.5.1 MET49 CSR Table 9.48

2.5.4.2 副次目的：D30 における hSBA GMT の比較

D30 において、全ての血清群について Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）の GMT は Group 2（Menomune – A/C/Y/W-135 接種群）より高かった。GMT 比（Group 1／Group 2）は、1.75（血清群 A）～4.10（血清群 C）であった（表 28）。

表 28 - MET49 - Comparison of the GMTs of hSBA against meningococcal serogroups A, C, Y, and W at D30 between Group 1 versus Group 2 – PPAS

Serogroup	Group 1 MenACYW (N=433)			Group 2 Menomune (N=431)			Group 1/Group 2	
	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	Ratio	2-sided 95% CI for ratio
A	433	55.1	(46.8; 65.0)	431	31.4	(26.9; 36.7)	1.75	(1.40; 2.20)
C	433	101	(83.8; 123)	431	24.7	(20.7; 29.5)	4.10	(3.16; 5.33)
Y	433	69.1	(58.7; 81.4)	431	21.0	(17.4; 25.3)	3.30	(2.57; 4.23)
W	433	28.1	(23.7; 33.3)	431	15.5	(13.0; 18.4)	1.81	(1.42; 2.31)

Abbreviations: M, Number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in PPAS;

Reproduced from 5.3.5.1 MET49 Table 9.50

2.5.4.3 観察的目的

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の hSBA GMT

PPAS における hSBA 抗体価の幾何平均値の要約を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.52]に示す。年齢層、性及び人種別に、PPAS における hSBA 抗体価の幾何平均の要約を Module 5.3.5.1 MET49 CSR Appendix15 [Table 1]、[Table 2]及び[Table 3]に示す。

ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群に対して Group 1（3.07～10.7）と Group 2（3.26～11.0）で同程度であった。ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、全ての血清群に対して Group 1 の方が Group 2 より高く、Group 1 で 28.1（血清群 W）～101（血清群 C）、Group 2 で 15.5（血清群 W）～31.4（血清群 A）であった。

56～64 歳の被験者及び 65 歳以上の被験者では、ワクチン接種群全体と同様の結果が得られた。D30 において、Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A 及び W よりも血清群 C 及び Y で大きく、この結果は、56～64 歳の被験者と 65 歳以上の被験者との比較でも類似していた。

65～74 歳の被験者では、ワクチン接種群全体と同様の結果が得られた。ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群に対して Group 1 と Group 2 で同程度であった。D30 において、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA GMT は Group 2 より Group 1 で高く、血清群 A に対する GMT は同程度であった。

75 歳以上の被験者では、ベースラインの hSBA GMT は全ての血清群に対して Group 1 と Group 2 で類似していた。D30 において、血清群 C に対する hSBA GMT は、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、血清群 A、W 及び Y に対する GMT は、Group 1 と Group 2 で同程度であった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.56]に示す（PPAS）。

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、Group 1（16.4%［血清群 W］～67.0%［血清群 A］）と Group 2（17.2%［血清群 W］～67.5%［血清群 A］）で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日に、血清群 A に対し 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Group 1（89.4%）と Group 2（84.2%）で同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対しては、Group 1 の割合の方が Group 2 より高かった（血清群 C について Group 1 が 90.1%、Group 2 が 71.0%、血清群 W について Group 1 が 77.4%、Group 2 が 63.1%、血清群 Y について Group 1 が 91.7%、Group 2 が 67.7%）。

hSBA 抗体価の上昇倍率

D30 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Table 9.58]に示す（PPAS）。

D30 において、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群に対して Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。Group 1 では、接種後 30 日に被験者の大多数でいずれの血清群に対しても hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇したが（58.2%［血清群 A］～77.1%［血清群 C］）、Group 2 では接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者はいずれの血清群に対しても 50%未満であった（42.5%［血清群 A］～49.7%［血清群 C］）。

2.5.5 免疫原性に関する考察及び結論

MenACYW 結合型ワクチンは、米国における臨床開発計画の一環として、56 歳以上の成人を対象に免疫原性及び安全性データを収集した最初の MCV4 である。

- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、56 歳以上の成人に MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した後、標準ワクチンである Menomune – A/C/Y/W-135 と比較して、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。
- 全体として、血清群 A、C、W 及び Y では、D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 より高かった。
- ワクチン接種後 30 日では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT の方が Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高く、Group 1 では 28.1（血清群 W）～101（血清群 C）、Group 2 では 15.5（血清群 W）～31.4（血清群 A）であった。GMT 比（Group 1／Group 2）は、1.75（血清群 A）～4.10（血清群 C）であった。
- ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、ベースラインに比べいずれの血清群に対しても両群で上昇した。血清群 C、W 及び Y に対し 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 より高かった。
- D30 において、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても Group 1 の方が Group 2 より高かった。
- 56～64 歳の被験者及び 65 歳以上の被験者の免疫原性は、ワクチン接種群全体と同程度であった。
    - 56～64 歳の被験者及び 65 歳以上の被験者の GMT 及びワクチン抗体応答率は、ワクチン接種群全体と同程度であった（すなわち、Group 1 の方が Group 2 より高かった）。75 歳以上の被験者でも同じ所見が報告されたが、その程度は僅かに低かった。MenACYW 結合型ワクチン接種を受けた被験者では、いずれの血清群に対しても、GMT 及びワクチン抗体応答率が 56～64 歳の被験者の方が 65 歳以上の被験者より高かった。

2.6 MET56 試験

試験結果の要約を以下に示す。詳細は Module 5.3.5.1 [MET56 CSR]を参照のこと。

2.6.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び早期中止の理由の要約を表 29 に示す。

本試験に計 810 名の被験者が組み入れられ、Group 1（403 名）又は Group 2（407 名）にランダムに割り付けられた。計 809 名の被験者から Visit 1 で血液検体を採取し、ランダム化どおりにワクチンを接種した。

最初にランダム化された 120 名の被験者は D06 に追加の血液検体採取のために来院を計画され、その内 118 名が来院し、血液検体を採取された。計 798 名が治験を完了した（D30 に来院し、血液検体を採取した）。

計 12 名は試験を完了しなかった。AE 及び SAE による中止例はなかった。

治験実施計画書からの逸脱

D06－PPAS1：治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.5]に示す（PPAS1）。計 3 名（最初にランダム化された 120 名中）に 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱が認められ、PPAS1 から除外した。

D30－PPAS2：治験実施計画書からの逸脱の要約を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.6]に示す（PPAS2）。治験実施計画書からの逸脱が 1 件以上あった計 37 名（4.6%）を PPAS2 から除外し、その内訳は、Group 1 の 19 名（4.7%）と Group 2 の 18 名（4.4%）であった。

表 29 - MET56 - Disposition by randomized group - All Enrolled Subjects

Time point		Group 1 MenACYW (N=403) n (%)	Group 2 Menactra (N=407) n (%)	All (N=810) n (%)
V01 (D0)	**Enrolled at V01**	403 (100.0)	407 (100.0)	810 (100.0)
	Randomized at V01	403 (100.0)	407 (100.0)	810 (100.0)
	Provided blood sample at V01	402 (99.8)	407 (100.0)	809 (99.9)
	Received vaccine at V01	402 (99.8)	407 (100.0)	809 (99.9)
	Received vaccine at V01 as randomized	402 (99.8)	407 (100.0)	809 (99.9)
D06 Visit	**Present at D06 Visit**	56 (13.9)	62 (15.2)	118 (14.6)
	Provided blood sample at D06 Visit	56 (13.9)	62 (15.2)	118 (14.6)
D30 Visit	**Present at D30 Visit**	396 (98.3)	402 (98.8)	798 (98.5)
	Provided blood sample at D30 Visit	396 (98.3)	402 (98.8)	798 (98.5)
Termination	**Completed trial**	396 (98.3)	402 (98.8)	798 (98.5)
	Did not complete trial	7 (1.7)	5 (1.2)	12 (1.5)
	Early termination reason			
	Serious adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Other adverse event	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	Non-compliance with the protocol	2 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.4)
	Lost to follow-up	3 (0.7)	2 (0.5)	5 (0.6)
	Voluntary withdrawal not due to an adverse event	2 (0.5)	2 (0.5)	4 (0.5)
Follow-up	**Performed safety follow-up after last visit**	391 (97.0)	399 (98.0)	790 (97.5)

Abbreviations: n, number of subjects fulfilling the item listed; N, number of enrolled subjects
Reproduced from 5.3.5.1 MET56 Table 9.4

2.6.2　人口統計学的特性

安全性解析対象集団のベースラインの人口統計学的特性の要約を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.11]に示す。

男女の分布は両群間で大きな違いはなかった。安全性解析対象集団の男性は 402 名（49.7%）、女性は 407 名（50.3%）であった。男女比は全体で 0.99 であり、Group 1 では 0.94、Group 2 では 1.04 であった。

被験者の年齢は両群で同程度であった。登録時の被験者の平均年齢（±SD）は 20.0±5.78 歳であった。

人種の分布は両群間で同様であった。被験者の大部分は白人（84.3%）であり、次いで黒人（10.5%）、混血（3.1%）、アジア人（1.7%）であった。被験者の 0.1%で人種に関する情報が欠落していた。被験者の大多数（83.3%）は非ヒスパニック／ラテン系であった。

2.6.3　安全性

Group 1 の計 402 名が MenACYW 結合型ワクチンを、Group 2 の 407 名がメナクトラの接種を受け、安全性解析対象集団とした。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.12]に示す。MCV4 を初回接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチン追加接種の忍容性は良好で、安全性の懸念は特定されなかった。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の安全性プロファイルと同様であった。

2.6.4　免疫原性

2.6.4.1　主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

D30 の hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、メナクトラ接種群（Group 2）の免疫応答に対して非劣性であった。差の両側 95% CI の下限について、全ての血清群で−10%を上回り、血清群 Y を除き 0 より大きかった（表 30）。

表 30 - MET56 - Primary Objective, comparison of the percentages of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS2

	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**

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; n, number of subjects with titers that meet the hSBA vaccine seroresponse criteria;

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.

Reproduced from 5.3.5.1 MET56 Table 9.75

2.6.4.2 副次目的

免疫原性に関する副次目的の解析で得られたデータを以下の表に示す。

副次目的 1：D06 における hSBA ワクチン抗体応答（120 名の部分集団）

D06 において、hSBA ワクチン抗体応答は Group 1 と Group 2 で同程度であった（表 31）。

表 31 - MET56 - Secondary Objective 1, comparison of the percentages of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D06 between Group 1 and Group 2 – PPAS1

	Group 1 MenACYW (N=55)			Group 2 Menactra (N=62)			Group 1 – Group 2 P1 - P2	
Serogroup	**n/M**	**P1 (%)**	**(95% CI)**	**n/M**	**P2 (%)**	**(95% CI)**	**Difference (%)**	**2-sided 95% CI for Difference**
A	40/55	72.7	(59.0; 83.9)	41/62	66.1	(53.0; 77.7)	6.6	(-10.1; 22.5)
C	46/55	83.6	(71.2; 92.2)	54/62	87.1	(76.1; 94.3)	-3.5	(-16.9; 9.49)
Y	50/55	90.9	(80.0; 97.0)	52/62	83.9	(72.3; 92.0)	7.0	(-5.64; 19.3)
W	52/55	94.5	(84.9; 98.9)	52/62	83.9	(72.3; 92.0)	10.7	(-1.12; 22.3)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; n, number of subjects with titers that meet the hSBA vaccine seroresponse criteria;

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

Reproduced from 5.3.5.1 MET56 Table 9.61

副次目的2：D30における抗体反応（GMT）の比較

D30において、GMT比（Group 1／Group 2）はいずれの血清群に対しても1.68～4.37の範囲であった。Group 1のGMTは、Group 2より高かった（表32）。

表32 - MET56 - Secondary Objective 2, comparison of the hSBA GMTs at D30 between Group 1 and Group 2 – PPAS2

	Group 1 MenACYW (N=384)			Group 2 Menactra (N=389)			Group 1 / Group 2 GMT1 / GMT2	
Serogroup	**M**	**GMT1**	**(95% CI)**	**M**	**GMT2**	**(95% CI)**	**Ratio**	**2-sided 95% CI for ratio**
A	384	497	(436; 568)	389	296	(256; 343)	1.68	(1.38; 2.05)
C	384	2618	(2227; 3078)	389	599	(504; 711)	4.37	(3.45; 5.53)
Y	384	2070	(1807; 2371)	389	811	(699; 941)	2.55	(2.09; 3.12)
W	384	1747	(1508; 2025)	389	723	(614; 853)	2.42	(1.94; 3.01)

Abbreviation: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup;
Reproduced from 5.3.5.1 MET56 Table 9.77

2.6.4.3 観察的目的

hSBA髄膜炎菌ワクチン抗体応答

D06－PPAS1：D06にhSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合をModule 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.59]に示す。両群の多くの被験者で、D06にhSBAワクチン抗体応答を達成した。hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Group 1で72.7%～94.5%、Group 2で66.1%～87.1%であった。髄膜炎菌血清群A、C、W及びY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、Group 1（それぞれ72.7%、83.6%、94.5%及び90.9%）とGroup 2（それぞれ66.1%及び87.1%、83.9%及び83.9%）で同程度であった。

D30－PPAS2：D30にhSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合をModule 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.73]に示す。両群の多くの被験者（87.1%以上）で、D30にhSBAワクチン抗体応答を達成した。

髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対する抗体のhSBA GMT

D06－PPAS1：PPAS1におけるD06のhSBA抗体価の幾何平均値の要約をModule 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.51]に示す。ワクチン接種後6日では、MenACYW結合型ワクチン接種群の血清群A、C、W及びYに対するhSBA GMTは、メナクトラ接種群と同程度であり、Group 1でそれぞれ173、334、499及び302、Group 2ではそれぞれ226、448、346及び335であった。

D30－PPAS2：PPAS2におけるD30のhSBA抗体価の幾何平均値の要約をModule 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.65]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のhSBA GMTはい

ずれの血清群に対しても、メナクトラ接種群より高く、Group 1 で 497～2,618、Group 2 で 296～811 であった。

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

D06－PPAS1：D06 に 1:4 以上及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.55]に示す（PPAS1）。

ワクチン接種 6 日後、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても Group 1 と Group 2 で同程度であった。Group 1 では、MenACYW 結合型ワクチン接種後、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は 96.4%～98.2%であった。Group 2 では、メナクトラ接種後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は 96.8%～98.4%であった。

D30－PPAS2：D30 に 1:4 以上及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.69]に示す（PPAS2）。

ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても Group 1 と Group 2 で同程度であった。Group 1 では、MenACYW 結合型ワクチン接種後、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は 99.5%～100.0%であった。Group 2 では、メナクトラ接種後、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は 99.0%～99.7%であった。

hSBA 抗体価の上昇倍率

D06－PPAS1： D06 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.57]に示す（PPAS1）。被験者の大部分（Group 1 で 72.7%以上、Group 2 で 66.1%以上）では、ワクチン接種 6 日後に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y について、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 72.7%、83.6%、94.5%及び 90.9%）と Group 2（それぞれ 66.1%、87.1%、83.9%及び 83.9%）で同程度であった。

D30－PPAS2：D30 に D0 から hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.71]に示す（PPAS2）。被験者の大部分（Group 1 で 92.2%以上、Group 2 で 87.1%以上）では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。Group 1 において、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Group 2（血清群 A、C、W 及び Y それぞれについて 87.1%、91.8%、90.7%及び 95.6%）と比較して、血清群 C 及び W（それぞれ 97.1%及び 98.2%）で高く、血清群 A 及び Y（それぞれ 92.2%及び 97.4%）で同程度であった。

2.6.4.4　hSBA を指標とした予定追加解析

CBER の要請を受け、hSBA の免疫原性データを、追加接種時の年齢（15 歳以上 18 歳未満、又は 18 歳以上）、MCV4 初回接種後経過時間（7 年未満、又は 7 年以上）及び最初に接種したワクチンの種類（メナクトラ、Menveo 又は不明）別でも解析した。MCV4 の初回接種が確認されなかった（不明）のは PPAS1 の 1 名及び PPAS2 の 19 名のみであったことから、これらの被験者の結果は本 Module で考察しないが、Module 5.3.5.1 [MET56 CSR]に記載する。本 Module では、D30 における hSBA ワクチン抗体応答の層別解析（PPAS2）について示す。PPAS1 における D06 の結果を含め、これらの解析に関する追加情報については Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Section 5.1.4]を参照のこと。

2.6.4.4.1 追加接種時年齢別の被験者の内訳

hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

D30－PPAS2：年齢別の D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR Appendix 15 [Table 61]に示す（PPAS2）。

Group 1：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、15 歳以上 18 歳未満の被験者（範囲：91.0%～98.5%）及び 18 歳以上の被験者（範囲：93.4%～98.4%）において、いずれの血清群に対しても同程度であった。

Group 2：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、15 歳以上 18 歳未満の被験者（範囲：90.0%～97.0%）及び 18 歳以上の被験者（範囲：84.0%～94.1%）において、いずれの血清群に対しても同程度であった。

15 歳以上 18 歳未満の被験者：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Group 1（範囲：91.0%～98.5%）及び Group 2（範囲：90.0%～97.0%）において、全ての血清群について同程度であった。

18 歳以上の被験者：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 A、C 及び Y に対して Group 1（それぞれ 93.4%、96.7%及び 96.2%）及び Group 2（それぞれ 84.0%、88.8%及び 94.1%）で同程度であった。hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 W に対して Group 1（98.4%）の方が Group 2（87.8%）よりも高かった。

2.6.4.4.2 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン初回接種後の経過時間別の被験者内訳

hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

D30－PPAS2：髄膜炎菌結合型ワクチン初回接種後経過時間別に、D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR Appendix 15 [Table 99]に示す（PPAS2）。

Group 1：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても、MCV4 初回接種後 7 年未満の被験者（92.0%～98.6%）と 7 年以上の被験者（92.6%～97.2%）で同程度であった。

Group 2：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても、MCV4 初回接種後 7 年未満の被験者（89.0%～97.5%）と 7 年以上の被験者（82.4%～90.7%）で同程度であった。

初回接種後 7 年未満の被験者：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 W について、Group 1（98.6%）の方が Group 2（91.1%）よりも高かった。hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、髄膜炎菌血清群 A、C 及び Y について、Group 1（それぞれ 92.0%、97.5%及び 98.2%）と Group 2（それぞれ 89.0%、93.2%及び 97.5%）で同程度であった。

初回接種後 7 年以上の被験者：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても、Group 1（範囲：92.6%～97.2%）と Group 2（範囲：82.4%～90.7%）で同程度であった。

2.6.4.4.3 初回接種した 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（メナクトラ又は Menveo）の特性別の被験者内訳

hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

D30－PPAS2 : 初回接種ワクチン別に、D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数及び割合を Module 5.3.5.1 MET56 CSR Appendix 15 [Table 23]に示す（PPAS2）。

Group 1

メナクトラを初回接種した被験者と Menveo を初回接種した被験者の比較：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、全ての血清群について、メナクトラを初回接種していた被験者（範囲：92.7%～98.5%）と Menveo を初回接種していた被験者（範囲：89.6%～100.0%）で同程度であった。

Group 2

メナクトラを初回接種した被験者と Menveo を初回接種した被験者の比較：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 A、C、W 及び Y について、メナクトラを初回接種していた被験者（それぞれ 87.6%、91.5%、90.0%及び 95.6%）と Menveo を初回接種していた被験者（それぞれ 79.5%、92.3%、94.9%及び 94.9%）で同程度であった。

Group 1 と Group 2 の比較

メナクトラを初回接種した被験者：メナクトラを初回接種していた被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成した割合は、血清群 A 及び Y に対して Group 1（それぞれ 92.7%及び 97.2%）と Group 2（それぞれ 87.6%及び 95.6%）で同程度であった。メナクトラを初回接種していた被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成した割合は、血清群 C 及び W に対して Group 1（それぞれ 96.9%及び 98.5%）の方が Group 2（それぞれ 91.5%及び 90.0%）より高かった。

Menveo を初回接種した被験者：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても Group 1（範囲：89.6%～100.0%）と Group 2（範囲：79.5%～94.9%）で同程度であった。

2.6.5 免疫原性に関する考察及び結論

hSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答は、追加接種の場合、メナクトラの免疫応答とおおむね同程度であった。

- hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、MCV4 を初回接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人に MenACYW 結合型ワクチンを 1 回接種した後、標準ワクチンであるメナクトラと比較して、いずれの血清群に対しても免疫応答の非劣性が示された。
- MCV4による追加接種後の早期免疫応答の指標としてD06にワクチン抗体応答を評価したところ、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを追加接種した被験者間でワクチン抗体応答は同程度であった。
- D30 において、hSBA GMT 比（Group 1／Group 2）はいずれの血清群に対しても 1.68～4.37 の範囲であった。

- D06 と D30 の両時点で、1:8 以上の hSBA 抗体価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接種群で同程度であり、D06 で 96%以上、D30 で 99%以上であった。
- このような比較についての検出力はなかったが、MenACYW 結合型ワクチンは、年齢、髄膜炎菌ワクチン初回接種後経過期間及び初回接種に使用した MCV4 別に免疫応答データを解析した場合、メナクトラと同様であった。
  - 15 歳以上 18 歳未満及び 18 歳以上の被験者において、D30 の hSBA GMT はいずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった（Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 5.14]）。D30 の Group 1 と Group 2 で hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の差は、18 歳以上の被験者（範囲：2.0～10.6）と 15 歳以上～18 歳未満の被験者（範囲：1.0～4.5）でいずれの血清群に対しても同程度であった（Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 5.18]）。
  - D30 で、MCV4 初回接種後 7 年未満の被験者の hSBA GMT は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群（範囲：515～2,904）の方がメナクトラ接種群（範囲：315～870）より高かった。MCV4 初回接種後 7 年以上の被験者において、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA GMT（範囲：456～2,009）は、メナクトラ接種群の GMT（範囲：253～683）と同程度かそれ以上であった（Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 5.20]）。
  - D30 の hSBA GMT は、いずれの血清群に対しても、メナクトラを初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者の方が、メナクトラを初回接種しメナクトラを追加接種した被験者より高かった（Module 5.3.5.1 MET56 CSR Appendix 15 [Table 15]）。D30 で、メナクトラを初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成した割合は、メナクトラを初回接種しメナクトラを追加接種した被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成した割合より高い（血清群 C 及び W）又は同程度（血清群 A 及び Y）であった。
  - D30 で、全ての血清群について hSBA GMT は、Menveo を初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者の方が、Menveo を初回接種しメナクトラを追加接種した被験者より高いか同程度であった（Module 5.3.5.1 MET56 CSR Appendix 15 [Table 15]）。hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、いずれの血清群に対しても、Menveo を初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者と Menveo を初回接種しメナクトラを追加接種した被験者で同程度であった。メナクトラを初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者に比べて、Menveo を初回接種し MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者で GMT がより高かったことは、莢膜多糖体結合体に含有されるタンパク質キャリアーの性質に関連している可能性がある。すなわち、cross-reactive material（CRM）（ジフテリア毒素［DT］の無毒性変異）で初回免疫を行った被験者に破傷風ト

キソイド結合体を追加接種すると、DT で初回免疫を行った被験者に比べ GMT が高くなる可能性がある。あるいは、MCV4 に対する追加免疫応答の他の側面と関連している可能性があるが、これはまだ十分に研究されていない。しかし、MenACYW 結合型ワクチン接種者を対象に、D30 にワクチン抗体応答を達成した被験者の割合（本試験の主要評価項目）を初回接種ワクチン（Menveo とメナクトラ）で比較したところ、このような差は認められなかった。

全体として、MCV4 を初回接種し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場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群は 4 つの血清群全てに対しメナクトラ接種群と同程度又はそれ以上の免疫応答を示した。本試験は、MCV4 を初回接種した集団における重要なデータを提示するものであり、初回接種後 7 年未満又は 7 年以上のいずれかの時点で MenACYW 結合型ワクチンを追加接種すると、思春期未成年及び成人において強力な免疫応答を誘導できるというエビデンスを示したものである。また、これらのデータは、年齢又は最初に接種した MCV4 を問わず、MenACYW 結合型ワクチンが有効な追加接種ワクチンであることを示すものである。

2.7 MEQ00068 試験

MEQ00068 の結果は 6.1.5 項に示す。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

本項に示す全ての併合／統合解析表の「MenACYW」列には、PPAS の MenACYW 結合型ワクチン（MenACYW 結合型ワクチン接種群又は MenACYW 結合型ワクチン+同時接種ワクチン接種群）を接種した全被験者が含まれる。同時接種したワクチンのみの接種群は示していない。免疫応答はベースラインの D0 からワクチン接種後の D30 まで評価した。

注：以下の項では、*「同程度」*とは比較する値の 95% CI が重複していることを示す。

3.1　試験対象集団

3.1.1　ワクチンの割付け

併合／統合解析の PPAS について、ベースラインのワクチン接種の背景、年齢層及び試験ごとのワクチン割付を表 33 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン

計 4,801 名が MenACYW 結合型ワクチン接種を受け、併合／統合解析の PPAS とした。これらの被験者の大部分は思春期未成年（2,122 名、44.2%）及び成人（2,221 名、46.3%）であり、小児は 458 名（9.5%）であった。

小児を含め、被験者の大多数（4,417 名、92.0%）は髄膜炎菌ワクチン未接種であり、このうち 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、2,038 名（46.1%）が 18 歳以上の成人であった。

併合／統合解析では、18 歳以上の髄膜炎菌ワクチン未接種成人を年齢別に層別化した。成人の大部分（1,410 名、69.2%）は 18～55 歳であり、628 名（30.8%）は 56 歳以上の成人後期及び高齢者であった。成人後期及び高齢者の 628 名のうち、290 名（46.2%）が 56～64 歳（成人後期）、338 名（53.8%）が 65 歳以上（高齢者）であった。高齢者の大部分（252 名、74.6%）は 65～74 歳で、75 歳以上の高齢者は 86 名（25.4%）であった。

計 384 名（8.0%）は MCV4 を初回接種していた（MCV4 初回接種の背景を有する）被験者で、このうち 201 名（52.3%）は 15～17 歳の思春期未成年、183 名（47.7%）は 18 歳以上の成人であった。

比較対照ワクチン

米国等で承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチンである Menveo、メナクトラ（いずれも MCV4）及び Menomune – A/C/Y/W-135（4 価髄膜炎菌多糖体ワクチン）を対照ワクチンとして接種した。

髄膜炎菌ワクチン未接種の小児及び思春期未成年の計 924 名に Menveo を接種し、その内訳は、2～9 歳の小児が 460 名（49.8%）、10～17 歳の思春期未成年が 464 名（50.2%）であった。

メナクトラは思春期未成年と成人の計 982 名に接種した。大部分（593 名、60.4%）は背景として髄膜炎菌ワクチン未接種であり（10～17 歳の思春期未成年 300 名、18～55 歳の成人 293 名）、389 名は MCV4 を初回接種していた被験者であった（15～17 歳の思春期未成年 201 名、18 歳以上の成人 188 名）。

Menomune – A/C/Y/W-135 は、髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上の成人後期と高齢者の計 525 名に接種し、その内訳は 56～64 歳の成人後期が 235 名（44.8%）、65 歳以上の高齢者は 290 名（55.2%）であった。高齢者の大部分（215 名）は 65～74 歳で、75 歳以上の高齢者は 75 名であった。

表 33 - Vaccine allocation - Per-Protocol Analysis Set

Baseline Vaccine Background	Age group	Study	MenACYW	Menactra	Menveo	Menomune
			N	N	N	N
Meningococcal Vaccine-Naïve	**All**	**All**	4417	593	924	525
	All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	458	-	460	-
	All Adolescents (10 through 17 years old)	**Pooled MET43 and MET50**	1921	300	464	-
		MET43	1098	300	-	-
		MET50	823	-	464	-
	All Adults (≥ 18 years old)	**Pooled MET43, MET44 and MET49**	2038	293	-	525
	Adults (18 through 55 years old)	**MET43**	1410	293	-	-
	Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	628	-	-	525
	Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	290	-	-	235
		MET44	98	-	-	46
		MET49	192	-	-	189
	Elderly (≥ 65 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	338	-	-	290
		MET44	97	-	-	48
		MET49	241	-	-	242
	65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	252	-	-	215
		MET44	80	-	-	40
		MET49	172	-	-	175
	≥ 75 years old	**Pooled MET44 and MET49**	86	-	-	75
		MET44	17	-	-	8
		MET49	69	-	-	67

Baseline Vaccine Background	Age group	Study	MenACYW	Menactra	Menveo	Menomune
			N	N	N	N
Primed	**All**	**MET56**	384	389	-	-
	Adolescents (15 through 17 years old)	**MET56**	201	201	-	-
	Adults (≥ 18 years old)	**MET56**	183	188	-	-
All	**All**	**All**	4801	982	924	525
		MET35	458	-	460	-
		MET43	2508	593	-	-
		MET44	195	-	-	94
		MET49	433	-	-	431
		MET50	823	-	464	-
		MET56	384	389	-	-
	All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	458	-	460	-
	All Adolescents (10 through 17 years old)	**Pooled MET43, MET50 and MET56**	2122	501	464	-
	≥ 18 years old	**Pooled MET43, MET44, MET49 and MET56**	2221	481	-	525

N: number of subjects in the Per-Protocol Analysis Set

Children are 2 through 9 years old, adolescents are 10 through 17 years old, adults are 18 through 55 years old, older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 1.1.1

3.1.2　人口統計学的特性

本 Module に記載した試験の被験者の人口統計学的特性について、PPAS 被験者の背景（髄膜炎菌ワクチン未接種又は MCV4 初回接種）、年齢及び試験別の併合／統合解析を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 1.1.2]に示す。

MenACYW 結合型ワクチンを接種した被験者

MenACYW 結合型ワクチンを接種した被験者では女性（55.9%）が男性（44.1%）より多かった。組入れ時の全被験者の平均年齢（±SD）は 27.2±20.80 歳であった。被験者の最低年齢は 2.0 歳、最高年齢は 89.8 歳であった。MenACYW 結合型ワクチン接種を受けた全被験者の大多数が白人（80.4%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（14.1%）であった。アジア人の被験者は 1.3%であった。MenACYW 結合型ワクチン接種を受けた全被験者の大多数が非ヒスパニック／ラテン系（81.5%）であり、18.3%がヒスパニック／ラテン系であった。

比較対照ワクチンを接種した被験者

メナクトラ

メナクトラを接種した被験者の 53.2%が女性で、46.8%が男性であった。組入れ時の全被験者の平均年齢（±SD）は 23.5±12.86 歳であり、最低年齢は 10.0 歳、最高年齢は 58.7 歳であった。メナクトラ接種を受けた全被験者の大多数が白人（77.9%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（16.3%）であった。アジア人の被験者は 1.6%であった。メナクトラ接種を受けた全被験者の大多数が非ヒスパニック／ラテン系（80.3%）であった。

Menveo

Menveo を接種した被験者の 46.2%が女性で、53.8%が男性であった。組入れ時の全被験者の平均年齢（±SD）は 8.8±3.30 歳であり、最低年齢は 2.0 歳、最高年齢は 18.0 歳であった。Menveo 接種を受けた全被験者の大多数が白人（86.9%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（7.9%）であった。アジア人の被験者は 0.4%であった。Menveo 接種を受けた全被験者の大多数が非ヒスパニック／ラテン系（79.1%）であった。

Menomune – A/C/Y/W-135

女性（56.4%）が男性（43.6%）より多かった。組入れ時の平均年齢（±SD）は 67.0±7.39 歳であり、最低年齢は 56.0 歳、最高年齢は 97.2 歳であった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種を受けた全被験者の大多数が白人（91.2%）であり、次いで黒人／アフリカ系アメリカ人（8.0%）であった。アジア人の被験者は 0.2%であった。

3.2 全試験の有効性に関する結果の比較

3.2.1 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者

3.2.1.1 2～9 歳の小児（MET35 試験）

3.2.1.1.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答及びフォレストプロット

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種であった 2～9 歳小児における、hSBA ワクチン抗体応答率を MenACYW 結合型ワクチン及び Menveo で比較した要約を表 34 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン接種後 hSBA ワクチン抗体応答を達成した小児の割合は、Menveo 接種後 hSBA ワクチン抗体応答を達成した小児の割合より高い（血清群 C、W 及び Y）又は同程度（血清群 A）であった。MenACYW 結合型ワクチン接種後 hSBA ワクチン抗体応答を達成した小児の割合は、血清群 A に対しては比較的低く、血清群 C、W 及び Y に対しては比較的高かった。

表 34 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines – Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35)

		MenACYW (N=458)			Menveo (N=460)		
Serogroup	**Baseline Status**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	**Any**	252/455	55.4	(50.7; 60.0)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)
	S-	152/230	66.1	(59.6; 72.2)	128/234	54.7	(48.1; 61.2)
	S+	100/225	44.4	(37.8; 51.2)	91/224	40.6	(34.1; 47.4)
C	**Any**	436/458	95.2	(92.8; 97.0)	219/458	47.8	(43.2; 52.5)
	S-	387/402	96.3	(93.9; 97.9)	185/399	46.4	(41.4; 51.4)
	S+	49/56	87.5	(75.9; 94.8)	34/59	57.6	(44.1; 70.4)
Y	**Any**	419/458	91.5	(88.5; 93.9)	364/459	79.3	(75.3; 82.9)
	S-	380/404	94.1	(91.3; 96.2)	325/402	80.8	(76.7; 84.6)
	S+	39/54	72.2	(58.4; 83.5)	39/57	68.4	(54.8; 80.1)
W	**Any**	361/458	78.8	(74.8; 82.5)	294/459	64.1	(59.5; 68.4)
	S-	311/368	84.5	(80.4; 88.1)	256/366	69.9	(65.0; 74.6)
	S+	50/90	55.6	(44.7; 66.0)	38/93	40.9	(30.8; 51.5)

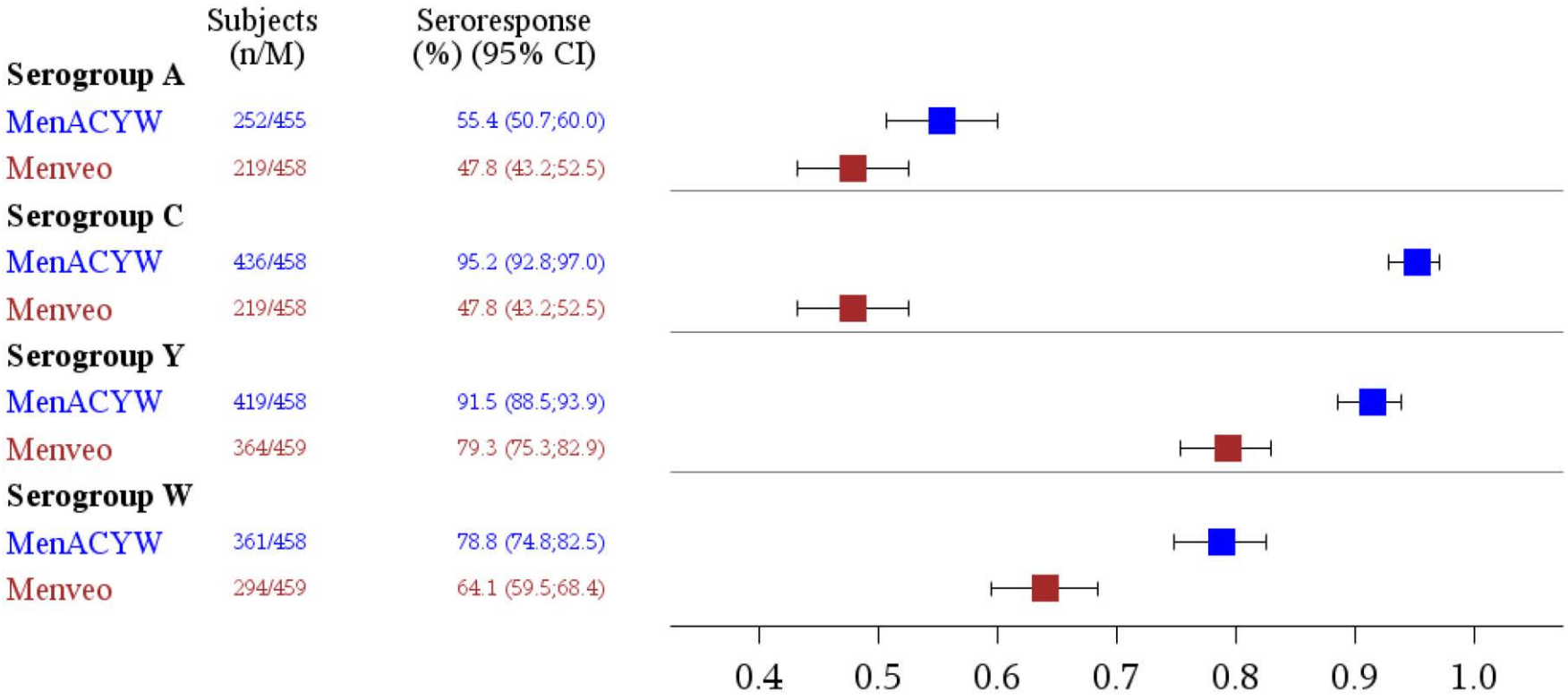
Abbreviations: M, number of subjects with available data for the endpoint; N, number of subjects in the PPAS; n: number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse; S-, Pre-vaccination baseline titer is < 1:8; S+, Pre-vaccination baseline titer is ≥ 1:8; Children are 2 through 9 years old.

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.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.1

2～9 歳の小児における hSBA ワクチン抗体応答のフォレストプロットを図 1 に示す。フォレストプロットは、MenACYW 結合型ワクチンを接種した小児の血清群 C、W 及び Y に対する比較的高い hSBA ワクチン抗体応答を示し、データポイントは Menveo 接種群のデータポイントよりも x 軸の右側にある。

図 1 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Children – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) - (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

Study: MenQuadTT Program: F40001.sas Datasets: ADSL, ADIM Output: F40001.PDF DATE: 07MAR2019 15:15

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.1

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

髄膜炎菌ワクチン未接種で MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo の接種を受けた 2～9 歳の小児における、hSBA 抗体価の幾何平均の要約を表 35 に示す。

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチンを接種された小児と Menveo を接種された小児との間で同程度であった。ワクチン接種後 30 日では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の血清群 A に対する GMT は、Menveo 接種群と同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の血清群 C、W 及び Y に対する GMT は、Menveo 接種群より高かった。

表 35 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35)

Serogroup	Time Point	MenACYW (N=458)			Menveo (N=460)		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
A	D0	457	6.37	(5.88; 6.90)	460	6.69	(6.14; 7.28)
	D30	456	24.8	(21.9; 27.9)	458	22.6	(19.7; 26.0)
C	D0	458	2.81	(2.65; 2.98)	459	2.93	(2.74; 3.14)
	D30	458	238	(209; 270)	459	17.0	(14.3; 20.2)
Y	D0	458	2.63	(2.48; 2.80)	460	2.70	(2.52; 2.90)
	D30	458	68.8	(61.3; 77.3)	459	43.5	(37.7; 50.4)
W	D0	458	3.20	(2.96; 3.47)	460	3.42	(3.13; 3.74)
	D30	458	37.5	(33.7; 41.8)	459	26.2	(23.0; 29.9)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point; N, number of subjects in the PPAS
Children are 2 through 9 years old.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.2

MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo のいずれかを接種した 2～9 歳の小児における、ベースライン及びワクチン接種後 D30 の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Figure 2.1.1]～[Figure 2.1.4]に示す。

3.2.1.1.3 hSBA 抗体価の分布

MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo のいずれかを接種した 2～9 歳の小児における、D0 及び D30 の hSBA 抗体価の分布を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 2.1.3]に示す。

3.2.1.1.4 1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo のいずれかの接種前後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 2～9 歳の小児の数及び割合を表 36 に示す。D30 に、MenACYW 結合型ワクチン接種群の小児の大多

数が 1:8 以上の hSBA 抗体価を示した。MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo のいずれかの接種前後に 1:4 以上の hSBA 抗体価を達成した 2～9 歳の小児の数及び割合を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 2.1.4]に示す。

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった小児の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群及び Menveo 接種群で同程度であり、両群とも血清群 A に対して最も高かった。ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した小児の割合は、血清群 A に対し MenACYW 結合型ワクチン接種群及び Menveo 接種群で同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対しては、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した小児の割合は MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menveo 接種群より高かった。

表 36 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35)

Serogroup	Time Point	hSBA Titers	MenACYW (N=458)			Menveo (N=460)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	**D0**	**≥ 1:8**	225/457	49.2	(44.6;53.9)	224/460	48.7	(44.0;53.4)
	D30	**≥ 1:8**	394/456	86.4	(82.9;89.4)	363/458	79.3	(75.3;82.9)
C	**D0**	**≥ 1:8**	56/458	12.2	(9.4;15.6)	59/459	12.9	(9.9;16.3)
	D30	**≥ 1:8**	448/458	97.8	(96.0;98.9)	308/459	67.1	(62.6;71.4)
Y	**D0**	**≥ 1:8**	54/458	11.8	(9.0;15.1)	57/460	12.4	(9.5;15.8)
	D30	**≥ 1:8**	451/458	98.5	(96.9;99.4)	417/459	90.8	(87.8;93.3)
W	**D0**	**≥ 1:8**	90/458	19.7	(16.1;23.6)	93/460	20.2	(16.6;24.2)
	D30	**≥ 1:8**	434/458	94.8	(92.3;96.6)	396/459	86.3	(82.8;89.3)

Abbreviations: 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. Children are 2 through 9 years old.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.4

3.2.1.1.5 hSBA 抗体価の上昇倍率

MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo のいずれかの接種後 D30 に、ベースラインから hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した 2～9 歳の小児の数及び割合を表 37 に示す。

血清群 A に対して hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した小児の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群及び Menveo 接種群とで同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対して hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した小児の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menveo 接種群より高かった。

表 37 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold riseof hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Children - PPAS (MET35)

	MenACYW (N=458)			Menveo (N=460)		
Serogroup	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	252/455	55.4	(50.7;60.0)	219/458	47.8	(43.2;52.5)
C	436/458	95.2	(92.8;97.0)	219/458	47.8	(43.2;52.5)
Y	419/458	91.5	(88.5;93.9)	364/459	79.3	(75.3;82.9)
W	361/458	78.8	(74.8;82.5)	294/459	64.1	(59.5;68.4)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects with titer that meets the fold rise criteria;
Percentages are based on M. Children are 2 through 9 years old.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 2.1.5

3.2.1.2 10～17 歳の思春期未成年（MET43 試験と MET50 試験の併合）

3.2.1.2.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答及びフォレストプロット

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種であった 10～17 歳思春期未成年における、hSBA ワクチン抗体応答について、MenACYW 結合型ワクチン（併合群）をメナクトラ及び Menveo と比較した要約を表 38 に示す。MenACYW 結合型ワクチンを接種した思春期未成年の大部分（73.0%以上）で、4 つの血清群のそれぞれに対して hSBA ワクチン抗体応答を示した。

MenACYW 結合型ワクチンを接種した思春期未成年の被験者は、メナクトラ接種群及び Menveo 接種群の思春期未成年よりも高いワクチン抗体応答率を示した。

10～17 歳の思春期未成年における hSBA ワクチン抗体応答のフォレストプロットを図 2 に示す。

表 38 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50)

		MenACYW (N=1921)			Menactra (N=300)			Menveo (N=464)		
Serogroup	**Baseline Status**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	**Any**	1402/1920	73.0	(71.0; 75.0)	166/300	55.3	(49.5; 61.0)	280/464	60.3	(55.7; 64.8)
	S-	650/789	82.4	(79.5; 85.0)	50/72	69.4	(57.5; 79.8)	181/275	65.8	(59.9; 71.4)
	S+	752/1131	66.5	(63.7; 69.2)	116/228	50.9	(44.2; 57.5)	99/189	52.4	(45.0; 59.7)
C	**Any**	1840/1919	95.9	(94.9; 96.7)	160/300	53.3	(47.5; 59.1)	285/463	61.6	(57.0; 66.0)
	S-	1373/1411	97.3	(96.3; 98.1)	112/199	56.3	(49.1; 63.3)	236/394	59.9	(54.9; 64.8)
	S+	467/508	91.9	(89.2; 94.1)	48/101	47.5	(37.5; 57.7)	49/69	71.0	(58.8; 81.3)
Y	**Any**	1796/1919	93.6	(92.4; 94.6)	257/300	85.7	(81.2; 89.4)	310/464	66.8	(62.3; 71.1)
	S-	1581/1667	94.8	(93.7; 95.9)	219/254	86.2	(81.4; 90.2)	294/437	67.3	(62.7; 71.7)
	S+	215/252	85.3	(80.3; 89.4)	38/46	82.6	(68.6; 92.2)	16/27	59.3	(38.8; 77.6)
W	**Any**	1613/1920	84.0	(82.3; 85.6)	216/300	72.0	(66.6; 77.0)	260/464	56.0	(51.4; 60.6)
	S-	1121/1185	94.6	(93.2; 95.8)	164/194	84.5	(78.7; 89.3)	195/283	68.9	(63.2; 74.3)
	S+	492/735	66.9	(63.4; 70.3)	52/106	49.1	(39.2; 59.0)	65/181	35.9	(28.9; 43.4)

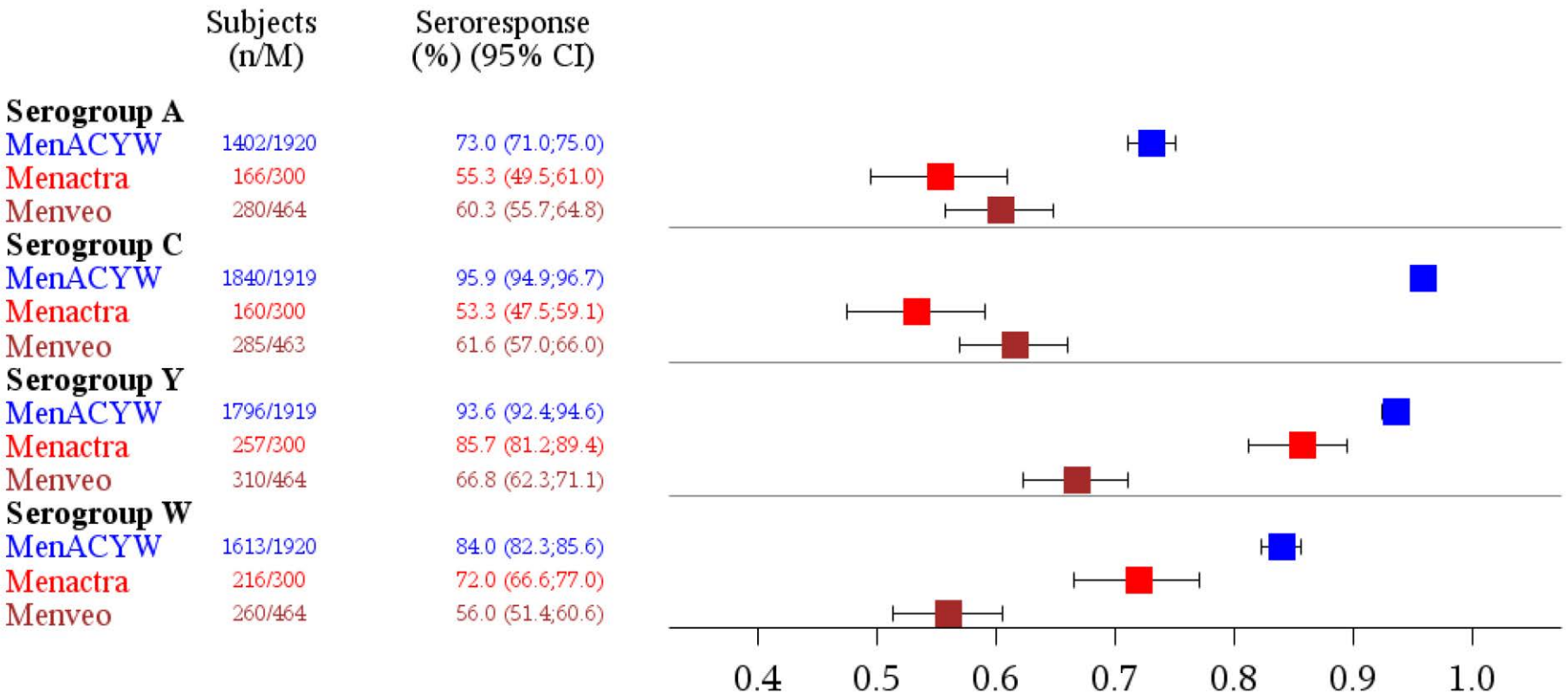
Abbreviations: M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse; S-, Pre-vaccination baseline titer is < 1:8; S+, Pre-vaccination baseline titer is≥ 1:8;

Adolescents are 10 through 17 years old.

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.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 3.1.1

図 2 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) - (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

Study: MenQuadTT Program: F40002.sas Datasets: ADSL, ADIM Output: F40002.PDF DATE: 07MAR2019 15:13

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.2

3.2.1.2.2 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（併合群）、メナクトラ又は Menveo の接種を受けた 10～17 歳思春期未成年における、hSBA 抗体価の幾何平均の要約を表 39 に示す。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の髄膜炎菌 hSBA GMT は、いずれの血清群に対してもメナクトラ接種群及び Menveo 接種群より高かった。

表 39 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50)

Serogroup	Time Point	MenACYW (N=1921)			Menactra (N=300)			Menveo (N=464)		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
A	**D0**	1921	7.98	(7.61; 8.37)	300	9.71	(8.84; 10.7)	464	5.75	(5.24; 6.31)
	D30	1920	62.0	(58.1; 66.2)	300	44.2	(36.4; 53.7)	464	35.2	(30.3; 41.0)
C	**D0**	1920	4.25	(4.07; 4.45)	300	4.99	(4.37; 5.71)	464	3.08	(2.88; 3.30)
	D30	1920	438	(405; 474)	300	44.1	(33.7; 57.8)	463	51.4	(41.2; 64.2)
Y	**D0**	1920	2.99	(2.86; 3.12)	300	3.23	(2.88; 3.61)	464	2.41	(2.28; 2.54)
	D30	1920	135	(126; 145)	300	80.3	(65.6; 98.2)	464	27.6	(23.8; 32.1)
W	**D0**	1921	5.38	(5.10; 5.68)	300	5.16	(4.48; 5.94)	464	5.35	(4.82; 5.94)
	D30	1920	93.5	(87.5; 99.8)	300	59.2	(49.1; 71.3)	464	36.0	(31.5; 41.0)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point; N: number of subjects in the PPAS

Adolescents are 10 through 17 years old.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 3.1.2

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）、メナクトラ又は Menveo を接種した 10～17 歳の思春期未成年におけるベースライン及びワクチン接種後 30 日の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Figure 3.1.1]～[Figure 3.1.4]に示す。

3.2.1.2.3 hSBA 抗体価の分布

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）、メナクトラ又は Menveo を接種した 10～17 歳の小児における hSBA 抗体価の分布を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 3.1.3]に示す。

3.2.1.2.4 1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）、メナクトラ又は Menveo の接種前後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 10～17 歳の思春期未成年の数及び割合を表 40 に示す。D30 に、MenACYW 結合型ワクチン接種群の思春期未成年の大多数（95.2%以上）で 1:8 以上の hSBA 抗体価を示した。

MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの比較: 血清群 A、C、W 及び Y に対して、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した思春期未成年の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

MenACYW 結合型ワクチンと Menveo の比較: 血清群 A、C、W 及び Y に対して、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した思春期未成年の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menveo 接種群より高かった。

表 40 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50)

Serogroup	Time Point	MenACYW (N=1921)			Menactra (N=300)			Menveo (N=464)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	**D0**	1131/1921	58.9	(56.6;61.1)	228/300	76.0	(70.8;80.7)	189/464	40.7	(36.2;45.4)
	D30	1828/1920	95.2	(94.2;96.1)	267/300	89.0	(84.9;92.3)	384/464	82.8	(79.0;86.1)
C	**D0**	509/1920	26.5	(24.5;28.5)	101/300	33.7	(28.3;39.3)	70/464	15.1	(12.0;18.7)
	D30	1893/1920	98.6	(98.0;99.1)	224/300	74.7	(69.3;79.5)	352/463	76.0	(71.9;79.8)
Y	**D0**	252/1920	13.1	(11.6;14.7)	46/300	15.3	(11.4;19.9)	27/464	5.8	(3.9;8.4)
	D30	1885/1920	98.2	(97.5;98.7)	283/300	94.3	(91.1;96.7)	386/464	83.2	(79.5;86.5)
W	**D0**	736/1921	38.3	(36.1;40.5)	106/300	35.3	(29.9;41.0)	181/464	39.0	(34.5;43.6)
	D30	1894/1920	98.6	(98.0;99.1)	281/300	93.7	(90.3;96.1)	421/464	90.7	(87.7;93.2)

Abbreviations: 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. Adolescents are 10 through 17 years old.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 3.1.4

3.2.1.2.5 hSBA 抗体価の上昇倍率

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）、メナクトラ又は Menveo の接種後 D30 に、ベースラインから hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した 10～17 歳の思春期未成年の数及び割合を表 41 に示す。D30 に、MenACYW 結合型ワクチン接種群の思春期未成年の大部分（73.0%以上）で hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した。

hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した思春期未成年の割合は、いずれの血清群に対しても、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群及び Menveo 接種群より高かった。

表 41 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Adolescents - PPAS (Pooled MET43 and MET50)

Sero-group	MenACYW (N=1921)			Menactra (N=300)			Menveo (N=464)		
	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	1402/1920	73.0	(71.0;75.0)	166/300	55.3	(49.5;61.0)	280/464	60.3	(55.7;64.8)
C	1840/1919	95.9	(94.9;96.7)	160/300	53.3	(47.5;59.1)	285/463	61.6	(57.0;66.0)
Y	1796/1919	93.6	(92.4;94.6)	257/300	85.7	(81.2;89.4)	310/464	66.8	(62.3;71.1)
W	1613/1920	84.0	(82.3;85.6)	216/300	72.0	(66.6;77.0)	260/464	56.0	(51.4;60.6)

Abbreviations: n, number of subjects with titer that meets the fold rise criteria; N, number of subjects in the PPAS; M: number of subjects with valid serology results for the particular serogroup;
Percentages are based on M. Adolescents are 10 through 17 years old.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 3.1.5

3.2.1.3 18～55 歳の成人（MET43 試験）

3.2.1.3.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答及びフォレストプロット

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種であった 18～55 歳の成人における、hSBA ワクチン抗体応答率について、MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット、併合群）をメナクトラと比較した要約を表 42 に示す。MenACYW 結合型ワクチン接種群の成人の大部分（73.5%以上）で、4 つの血清群のそれぞれに対して hSBA ワクチン抗体応答を示した。

MenACYW 結合型ワクチン接種後、hSBA ワクチン抗体応答を達成した成人の割合は、4 つのいずれの血清群に対してもメナクトラ接種群より高かった。

表 42 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43)

Serogroup	Baseline Status	MenACYW (N=1410)			Menactra (N=293)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	Any	1034/1406	73.5	(71.2; 75.8)	158/293	53.9	(48.0; 59.7)
	S-	309/354	87.3	(83.4; 90.6)	56/73	76.7	(65.4; 85.8)
	S+	725/1052	68.9	(66.0; 71.7)	102/220	46.4	(39.6; 53.2)
C	Any	1173/1406	83.4	(81.4; 85.3)	124/293	42.3	(36.6; 48.2)
	S-	641/740	86.6	(84.0; 89.0)	58/138	42.0	(33.7; 50.7)
	S+	532/666	79.9	(76.6; 82.9)	66/155	42.6	(34.7; 50.8)
Y	Any	1241/1408	88.1	(86.3; 89.8)	178/293	60.8	(54.9; 66.4)
	S-	868/917	94.7	(93.0; 96.0)	125/192	65.1	(57.9; 71.8)
	S+	373/491	76.0	(71.9; 79.7)	53/101	52.5	(42.3; 62.5)

Serogroup	Baseline Status	MenACYW (N=1410)			Menactra (N=293)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
W	**Any**	1084/1408	77.0	(74.7; 79.2)	147/293	50.2	(44.3; 56.0)
	S-	756/906	83.4	(80.9; 85.8)	98/183	53.6	(46.0; 60.9)
	S+	328/502	65.3	(61.0; 69.5)	49/110	44.5	(35.1; 54.3)

Abbreviations: 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; S-, Pre-vaccination baseline titer is < 1:8; S+, Pre-vaccination baseline titer is ≥ 1:8;

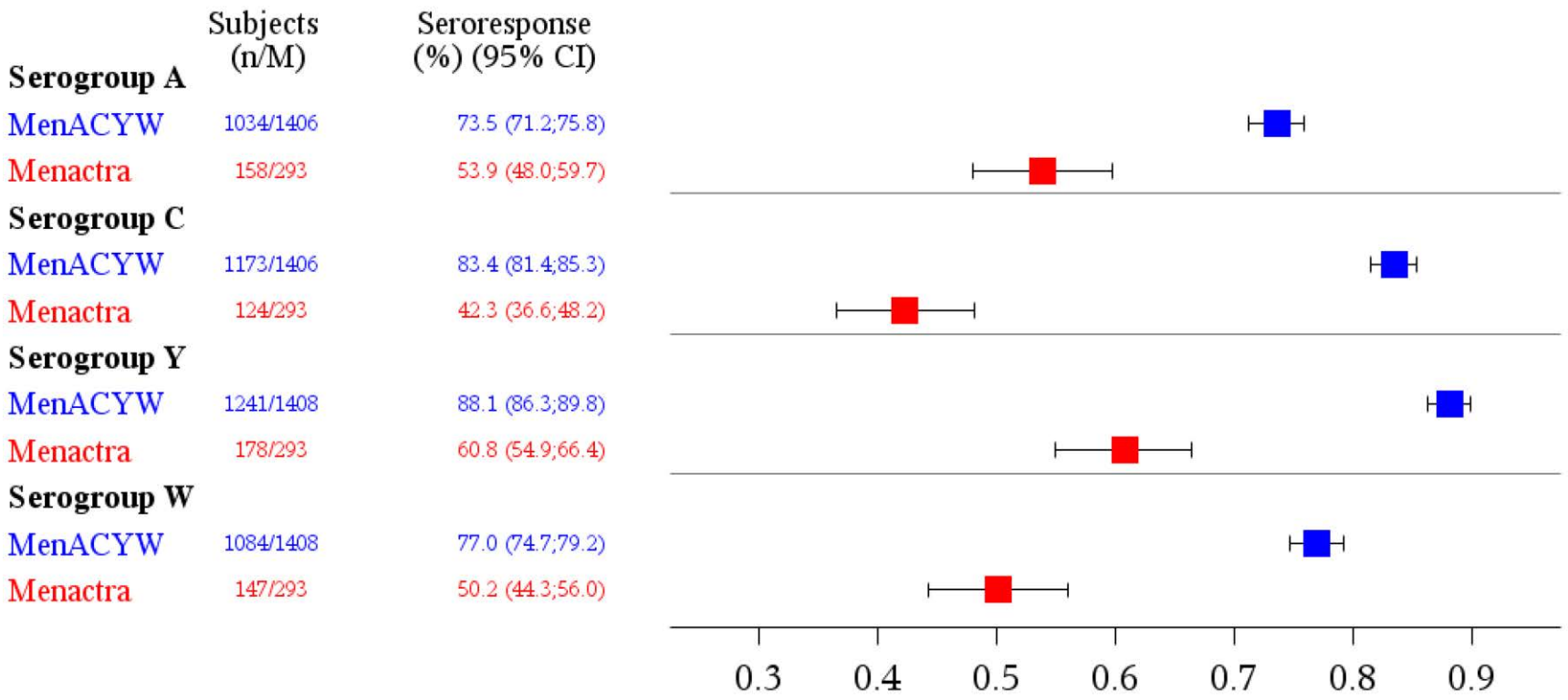
Adults are 18 through 55 years old.

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.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 4.1.1

18～55 歳の成人における hSBA ワクチン抗体応答のフォレストプロットを図 3 に示す。

図 3 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults – Per-Protocol Analysis Set (PPAS) (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

Study: MenQuadTT Program: F40003.sas Datasets: ADSL, ADIM Output: F40003.PDF DATE: 07MAR2019 15:13

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.3

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

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種で、MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット、併合群）又はメナクトラのいずれかを接種した 18～55 歳成人における、hSBA 抗体価の幾何平均の要約を表 43 に示す。

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した成人とメナクトラを接種した成人との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の髄膜炎菌 hSBA GMT は、いずれの血清群に対してもメナクトラ接種群より高かった。

表 43 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43)

Serogroup	Time Point	MenACYW (N=1410)			Menactra (N=293)		
		M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
A	**D0**	1408	11.2	(10.5; 11.8)	293	11.6	(10.2; 13.2)
	D30	1408	106	(97.2; 117)	293	52.3	(42.8; 63.9)
C	**D0**	1408	7.07	(6.63; 7.53)	293	8.00	(6.88; 9.30)
	D30	1408	234	(210; 261)	293	37.5	(29.0; 48.5)
Y	**D0**	1408	5.71	(5.28; 6.17)	293	5.68	(4.78; 6.75)
	D30	1410	219	(200; 239)	293	54.6	(42.3; 70.5)
W	**D0**	1408	5.09	(4.81; 5.39)	293	5.39	(4.69; 6.20)
	D30	1410	75.6	(68.7; 83.2)	293	33.2	(26.3; 42.0)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point; N, number of subjects in the PPAS;
Adults are 18 through 55 years old.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 4.1.2

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラのいずれかを接種した 18～55 歳の成人における、ベースライン及びワクチン接種後 D30 の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Figure 4.1.1]～[Figure 4.1.4]に示す。

3.2.1.3.3 hSBA 抗体価の分布

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種で、MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット、併合群）又はメナクトラのいずれかを接種した 18～55 歳成人における、D0 及び D30 の hSBA 抗体価の分布を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 4.1.3]に示す。

3.2.1.3.4 1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット、併合群）又はメナクトラいずれかの接種前後に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 18～55 歳の成人の数及び割合を表 44 に示す。ワクチン接種後 30 日に、MenACYW 結合型ワクチン接種群の成人の大多数（93.5%以上）で 1:8 以上の hSBA 抗体価を示した。

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった成人の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群で同程度であった。ワクチン接種後 30 日に、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった成人の割合は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

表 44 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43)

Serogroup	Time Point	hSBA Titers	MenACYW (N=1410)			Menactra (N=293)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	**D0**	≥ **1:8**	1053/1408	74.8	(72.4;77.0)	220/293	75.1	(69.7;79.9)
	D30	≥ **1:8**	1317/1408	93.5	(92.1;94.8)	258/293	88.1	(83.8;91.5)
C	**D0**	≥ **1:8**	668/1408	47.4	(44.8;50.1)	155/293	52.9	(47.0;58.7)
	D30	≥ **1:8**	1316/1408	93.5	(92.0;94.7)	228/293	77.8	(72.6;82.4)
Y	**D0**	≥ **1:8**	491/1408	34.9	(32.4;37.4)	101/293	34.5	(29.0;40.2)
	D30	≥ **1:8**	1390/1410	98.6	(97.8;99.1)	238/293	81.2	(76.3;85.5)
W	**D0**	≥ **1:8**	502/1408	35.7	(33.1;38.2)	110/293	37.5	(32.0;43.4)
	D30	≥ **1:8**	1333/1410	94.5	(93.2;95.7)	235/293	80.2	(75.2;84.6)

Abbreviations: 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. Adults are 18 through 55 years old: Age in years = (Date of vaccination - Date of birth + 1) / 365.25.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 4.1.4

3.2.1.3.5 hSBA 抗体価の上昇倍率

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラのいずれかの接種後 D30 に、ベースラインから hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した 18～55 歳の成人の数及び割合を表 45 に示す。D30 に、MenACYW 結合型ワクチンを接種した成人の大部分（73.5%以上）で、hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した。

hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した成人の割合は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

表 45 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Adults - PPAS (MET43)

	MenACYW (N=1410)			Menactra (N=293)		
Serogroup	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	1034/1406	73.5	(71.2;75.8)	158/293	53.9	(48.0;59.7)
C	1173/1406	83.4	(81.4;85.3)	124/293	42.3	(36.6;48.2)
Y	1241/1408	88.1	(86.3;89.8)	178/293	60.8	(54.9;66.4)
W	1084/1408	77.0	(74.7;79.2)	147/293	50.2	(44.3;56.0)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects with titer that meets the fold rise criteria;
Percentages are based on M. Adults are 18 through 55 years old: Age in years = (Date of vaccination - Date of birth + 1) / 365.25.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 4.1.5

3.2.1.4　56 歳以上の成人後期及び高齢者（MET44 試験と MET49 試験の併合）

3.2.1.4.1　hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答及びフォレストプロット

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種であった 56 歳以上の成人後期及び高齢者における、hSBA ワクチン抗体応答率について、MenACYW 結合型ワクチン接種群（併合群）を Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（併合群）と比較した要約を表 46 に示す。

56 歳以上の成人後期及び高齢者

hSBA ワクチン抗体応答を達成した成人後期及び高齢者の割合は、いずれの血清群に対しても 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。

56～64 歳の成人後期

hSBA ワクチン抗体応答を達成した成人後期の割合は、いずれの血清群に対しても、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。

65 歳以上の高齢者

hSBA ワクチン抗体応答を達成した高齢者の割合は、いずれの血清群に対しても、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。

65～74 歳の高齢者：血清群 A に対して、hSBA ワクチン抗体応答を達成した高齢者の割合は、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。血清群 C、W 及び Y に対しては、hSBA ワクチン抗体応答を達成した高齢者の割合は、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。

75 歳以上の高齢者：血清群 A 及び W に対して、hSBA ワクチン抗体応答を達成した高齢者の割合は、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。血清群 C 及び Y に対して、hSBA ワクチン抗体応答を達成した高齢者の割合は、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。

表 46 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49)

Age Group	Serogroup	Baseline Status	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Overall (≥ 56 years)	**A**	**Any**	369/628	58.8	(54.8; 62.6)	223/525	42.5	(38.2; 46.8)
		S-	135/189	71.4	(64.4; 77.8)	81/159	50.9	(42.9; 58.9)
		S+	234/439	53.3	(48.5; 58.0)	142/366	38.8	(33.8; 44.0)
	C	**Any**	461/628	73.4	(69.8; 76.8)	256/525	48.8	(44.4; 53.1)
		S-	352/476	73.9	(69.8; 77.8)	204/397	51.4	(46.3; 56.4)
		S+	109/152	71.7	(63.8; 78.7)	52/128	40.6	(32.0; 49.7)
	Y	**Any**	459/628	73.1	(69.4; 76.5)	227/525	43.2	(39.0; 47.6)
		S-	388/491	79.0	(75.1; 82.5)	166/373	44.5	(39.4; 49.7)
		S+	71/137	51.8	(43.1; 60.4)	61/152	40.1	(32.3; 48.4)
	W	**Any**	395/628	62.9	(59.0; 66.7)	236/525	45.0	(40.6; 49.3)
		S-	338/531	63.7	(59.4; 67.8)	199/443	44.9	(40.2; 49.7)
		S+	57/97	58.8	(48.3; 68.7)	37/82	45.1	(34.1; 56.5)
Older Adults (56 through 64 years)	**A**	**Any**	178/290	61.4	(55.5; 67.0)	103/235	43.8	(37.4; 50.4)
		S-	55/71	77.5	(66.0; 86.5)	35/68	51.5	(39.0; 63.8)
		S+	123/219	56.2	(49.3; 62.8)	68/167	40.7	(33.2; 48.6)
	C	**Any**	215/290	74.1	(68.7; 79.1)	120/235	51.1	(44.5; 57.6)
		S-	167/224	74.6	(68.3; 80.1)	102/179	57.0	(49.4; 64.3)
		S+	48/66	72.7	(60.4; 83.0)	18/56	32.1	(20.3; 46.0)
	Y	**Any**	221/290	76.2	(70.9; 81.0)	110/235	46.8	(40.3; 53.4)
		S-	179/222	80.6	(74.8; 85.6)	85/176	48.3	(40.7; 55.9)
		S+	42/68	61.8	(49.2; 73.3)	25/59	42.4	(29.6; 55.9)
	W	**Any**	188/290	64.8	(59.0; 70.3)	108/235	46.0	(39.5; 52.6)
		S-	156/233	67.0	(60.5; 73.0)	93/197	47.2	(40.1; 54.4)
		S+	32/57	56.1	(42.4; 69.3)	15/38	39.5	(24.0; 56.6)
Elderly (≥ 65 years)	**A**	**Any**	191/338	56.5	(51.0; 61.9)	120/290	41.4	(35.7; 47.3)
		S-	80/118	67.8	(58.6; 76.1)	46/91	50.5	(39.9; 61.2)
		S+	111/220	50.5	(43.7; 57.2)	74/199	37.2	(30.5; 44.3)
	C	**Any**	246/338	72.8	(67.7; 77.5)	136/290	46.9	(41.0; 52.8)
		S-	185/252	73.4	(67.5; 78.8)	102/218	46.8	(40.0; 53.6)
		S+	61/86	70.9	(60.1; 80.2)	34/72	47.2	(35.3; 59.3)

Age Group	Serogroup	Baseline Status	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Elderly (≥ 65 years)	**Y**	**Any**	238/338	70.4	(65.2; 75.2)	117/290	40.3	(34.7; 46.2)
		S-	209/269	77.7	(72.2; 82.5)	81/197	41.1	(34.2; 48.3)
		S+	29/69	42.0	(30.2; 54.5)	36/93	38.7	(28.8; 49.4)
	W	**Any**	207/338	61.2	(55.8; 66.5)	128/290	44.1	(38.3; 50.1)
		S-	182/298	61.1	(55.3; 66.6)	106/246	43.1	(36.8; 49.5)
		S+	25/40	62.5	(45.8; 77.3)	22/44	50.0	(34.6; 65.4)
65 through 74 years	**A**	**Any**	141/252	56.0	(49.6; 62.2)	92/215	42.8	(36.1; 49.7)
		S-	60/89	67.4	(56.7; 77.0)	39/68	57.4	(44.8; 69.3)
		S+	81/163	49.7	(41.8; 57.6)	53/147	36.1	(28.3; 44.4)
	C	**Any**	182/252	72.2	(66.3; 77.7)	102/215	47.4	(40.6; 54.3)
		S-	142/190	74.7	(67.9; 80.7)	77/160	48.1	(40.2; 56.2)
		S+	40/62	64.5	(51.3; 76.3)	25/55	45.5	(32.0; 59.4)
	Y	**Any**	183/252	72.6	(66.7; 78.0)	90/215	41.9	(35.2; 48.8)
		S-	159/203	78.3	(72.0; 83.8)	63/147	42.9	(34.7; 51.3)
		S+	24/49	49.0	(34.4; 63.7)	27/68	39.7	(28.0; 52.3)
	W	**Any**	161/252	63.9	(57.6; 69.8)	97/215	45.1	(38.3; 52.0)
		S-	142/221	64.3	(57.6; 70.6)	79/180	43.9	(36.5; 51.5)
		S+	19/31	61.3	(42.2; 78.2)	18/35	51.4	(34.0; 68.6)
≥ 75 years	**A**	**Any**	50/86	58.1	(47.0; 68.7)	28/75	37.3	(26.4; 49.3)
		S-	20/29	69.0	(49.2; 84.7)	7/23	30.4	(13.2; 52.9)
		S+	30/57	52.6	(39.0; 66.0)	21/52	40.4	(27.0; 54.9)
	C	**Any**	64/86	74.4	(63.9; 83.2)	34/75	45.3	(33.8; 57.3)
		S-	43/62	69.4	(56.3; 80.4)	25/58	43.1	(30.2; 56.8)
		S+	21/24	87.5	(67.6; 97.3)	9/17	52.9	(27.8; 77.0)
	Y	**Any**	55/86	64.0	(52.9; 74.0)	27/75	36.0	(25.2; 47.9)
		S-	50/66	75.8	(63.6; 85.5)	18/50	36.0	(22.9; 50.8)
		S+	5/20	25.0	(8.7; 49.1)	9/25	36.0	(18.0; 57.5)
	W	**Any**	46/86	53.5	(42.4; 64.3)	31/75	41.3	(30.1; 53.3)
		S-	40/77	51.9	(40.3; 63.5)	27/66	40.9	(29.0; 53.7)
		S+	6/9	66.7	(29.9; 92.5)	4/9	44.4	(13.7; 78.8)

Abbreviations: 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; S-, Pre-vaccination baseline titer is < 1:8; S+, Pre-vaccination baseline titer is ≥ 1:8;

Older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.

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.

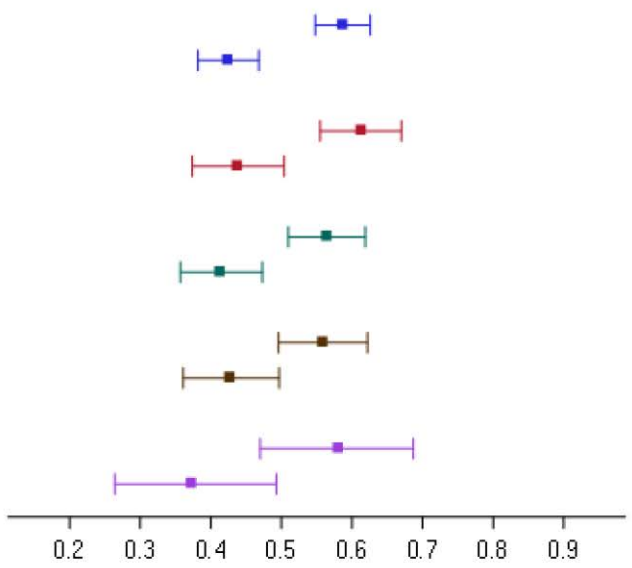
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 5.1.1

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 4 に示す。

図 4 - 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 - PPAS (Pooled MET44 and MET49)

Serogroup A

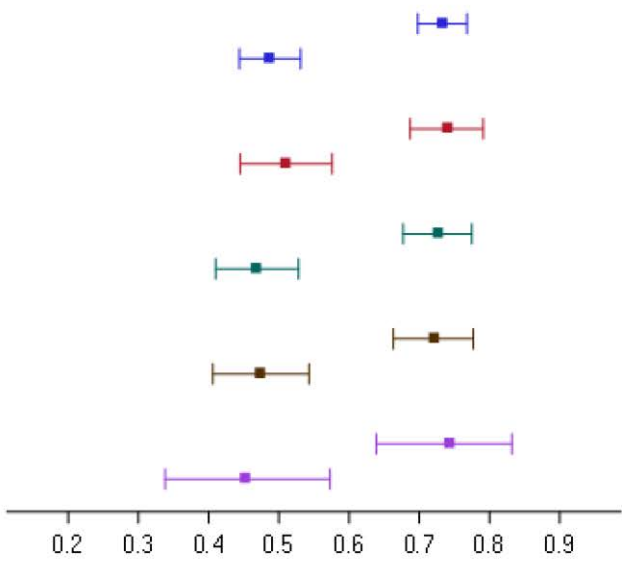
	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	369/628	58.8 (54.8;62.6)
Menomune	223/525	42.5 (38.2;46.8)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	178/290	61.4 (55.5;67.0)
Menomune	103/235	43.8 (37.4;50.4)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	191/338	56.5 (51.0;61.9)
Menomune	120/290	41.4 (35.7;47.3)
65 through 74 years		
MenACYW	141/252	56.0 (49.6;62.2)
Menomune	92/215	42.8 (36.1;49.7)
>=75 years		
MenACYW	50/86	58.1 (47.0;68.7)
Menomune	28/75	37.3 (26.4;49.3)



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 C

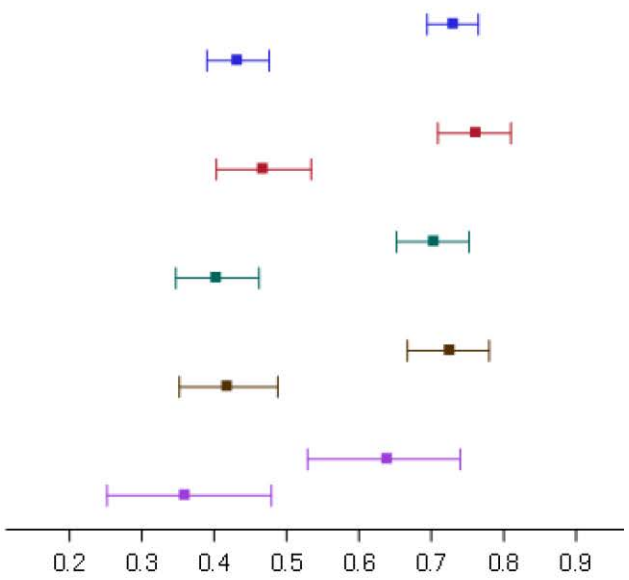
	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	461/628	73.4 (69.8;76.8)
Menomune	256/525	48.8 (44.4;53.1)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	215/290	74.1 (68.7;79.1)
Menomune	120/235	51.1 (44.5;57.6)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	246/338	72.8 (67.7;77.5)
Menomune	136/290	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

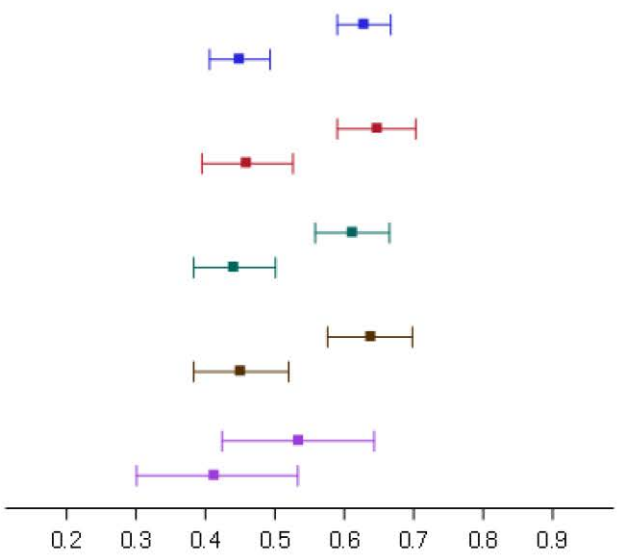
	Subjects n/M	Seroresponse (95% CI) (%)
Overall (>= 56 years)		
MenACYW	459/628	73.1 (69.4;76.5)
Menomune	227/525	43.2 (39.0;47.6)
Older Adults (56 through 64 years		
MenACYW	221/290	76.2 (70.9;81.0)
Menomune	110/235	46.8 (40.3;53.4)
Elderly (>= 65 years)		
MenACYW	238/338	70.4 (65.2;75.2)
Menomune	117/290	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

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

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種で、MenACYW 結合型ワクチン（併合群）又は Menomune – A/C/Y/W-135（併合群）のいずれかを接種した 56 歳以上の成人後期及び高齢者における hSBA 抗体価の幾何平均の要約を表 47 に示す。

56 歳以上の成人後期及び高齢者

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 56 歳以上の成人後期及び高齢者と Menomune – A/C/Y/W-135 を接種した同年齢層被験者との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、いずれの血清群に対しても Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

56～64 歳の成人後期

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 56～64 歳の成人後期と Menomune – A/C/Y/W-135 を接種した同年齢層被験者との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、いずれの血清群に対しても Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

65 歳以上の高齢者

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 65 歳以上の高齢者と Menomune – A/C/Y/W-135 を接種した 65 歳以上の高齢者との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、いずれの血清群に対しても Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

65～74 歳の高齢者：ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 65～74 歳の高齢者と Menomune – A/C/Y/W-135 を接種した同年齢層被験者との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群に比べて同程度（血清群 A）又は高かった（血清群 C、W 及び Y）。

75 歳以上の高齢者：ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンを接種した 75 歳以上の高齢者と Menomune – A/C/Y/W-135 を接種した同年齢層被験者との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W – 135 接種群に比べて同程度（血清群 A、W 及び Y）又は高かった（血清群 C）。

表 47 - Summary of geometric means of hSBA titers - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49)

Age Group	Serogroup	Time Point	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
			M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
Overall (≥ 56 years)	**A**	**D0**	628	10.4	(9.53; 11.3)	525	10.9	(9.83; 12.0)
		D30	628	53.8	(47.1; 61.4)	525	31.5	(27.4; 36.3)
	C	**D0**	628	4.12	(3.78; 4.48)	525	4.16	(3.78; 4.56)
		D30	628	80.6	(68.1; 95.4)	525	23.5	(19.9; 27.7)
	Y	**D0**	628	3.90	(3.53; 4.32)	525	4.38	(3.92; 4.88)
		D30	628	59.2	(51.3; 68.3)	525	20.1	(17.0; 23.8)
	W	**D0**	628	2.99	(2.81; 3.18)	525	3.18	(2.94; 3.43)
		D30	628	28.3	(24.6; 32.6)	525	15.7	(13.5; 18.4)
Older Adults (56 through 64 years)	**A**	**D0**	290	11.9	(10.5; 13.6)	235	10.6	(9.22; 12.2)
		D30	290	63.8	(52.6; 77.5)	235	31.6	(25.4; 39.4)
	C	**D0**	290	4.17	(3.68; 4.72)	235	4.10	(3.60; 4.66)
		D30	290	85.7	(67.3; 109)	235	25.8	(20.1; 33.1)
	Y	**D0**	290	4.10	(3.53; 4.76)	235	3.96	(3.38; 4.65)
		D30	290	70.8	(57.3; 87.4)	235	21.0	(16.3; 27.1)
	W	**D0**	290	3.30	(2.99; 3.64)	235	3.31	(2.96; 3.71)
		D30	290	31.8	(25.9; 39.2)	235	16.7	(13.2; 21.2)
Elderly (≥ 65 years)	**A**	**D0**	338	9.23	(8.22; 10.4)	290	11.1	(9.61; 12.8)
		D30	338	46.5	(38.8; 55.7)	290	31.4	(26.1; 37.8)
	C	**D0**	338	4.07	(3.63; 4.57)	290	4.21	(3.68; 4.81)
		D30	338	76.5	(60.4; 96.9)	290	21.8	(17.5; 27.1)
	Y	**D0**	338	3.75	(3.27; 4.29)	290	4.74	(4.08; 5.51)
		D30	338	50.8	(41.8; 61.6)	290	19.4	(15.4; 24.3)
	W	**D0**	338	2.75	(2.55; 2.97)	290	3.08	(2.77; 3.41)
		D30	338	25.6	(21.2; 31.1)	290	15.0	(12.1; 18.6)
65 through 74 years	**A**	**D0**	252	9.26	(8.11; 10.6)	215	11.2	(9.53; 13.2)
		D30	252	44.6	(36.3; 54.9)	215	33.0	(26.5; 41.2)
	C	**D0**	252	3.83	(3.38; 4.33)	215	4.28	(3.66; 5.00)
		D30	252	77.4	(58.9; 102)	215	21.6	(16.9; 27.7)
	Y	**D0**	252	3.66	(3.13; 4.28)	215	4.59	(3.87; 5.45)
		D30	252	56.2	(44.8; 70.6)	215	20.4	(15.7; 26.7)
	W	**D0**	252	2.77	(2.55; 3.02)	215	3.08	(2.77; 3.43)
		D30	252	26.9	(21.6; 33.4)	215	15.0	(11.8; 19.3)

Age Group	Serogroup	Time Point	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
			M	GMT	(95% CI)	M	GMT	(95% CI)
≥ 75 years	A	D0	86	9.17	(7.15; 11.8)	75	10.8	(7.88; 14.7)
		D30	86	52.3	(35.8; 76.5)	75	27.1	(19.3; 38.1)
	C	D0	86	4.89	(3.74; 6.41)	75	4.00	(3.06; 5.23)
		D30	86	74.0	(45.8; 119)	75	22.3	(13.9; 35.8)
	Y	D0	86	4.00	(3.04; 5.26)	75	5.18	(3.75; 7.16)
		D30	86	37.6	(25.9; 54.5)	75	16.6	(10.6; 25.9)
	W	D0	86	2.69	(2.30; 3.16)	75	3.06	(2.35; 3.99)
		D30	86	22.3	(14.7; 33.7)	75	14.9	(9.68; 22.8)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup and time point; N: number of subjects in the PPAS;
Older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 5.1.2

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）又は Menomune – A/C/Y/W-135（併合群）を接種した 56 歳以上の成人後期及び高齢者における、ベースライン及びワクチン接種後 D30 の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Figure 5.1.1]～[Figure 5.1.4]に示す。

3.2.1.4.3 hSBA 抗体価の分布

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）又は Menomune – A/C/Y/W-135（併合群）のいずれかを接種した 56 歳以上の成人後期及び高齢者における、D0 と D30 の hSBA 抗体価の分布を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 5.1.3]に示す。

3.2.1.4.4 1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

MenACYW 結合型ワクチン（併合群）又は Menomune – A/C/Y/W-135（併合群）のいずれかの接種前後に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 56 歳以上の成人後期及び高齢者の数及び割合を表 48 に示す。

ワクチン接種後 30 日において、MenACYW 結合型ワクチン接種群の 56 歳以上の成人後期及び高齢者の大部分（78.0%以上）で 1:8 以上の hSBA 抗体価を示した。

56 歳以上の成人後期及び高齢者

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった成人後期及び高齢者の割合は、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。ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した成人後期及び高齢者の割合は、いずれの血清群に対しても 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。

56～64 歳の成人後期

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった 56～64 歳の成人後期の割合は、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。ワクチン接種後 30 日に、

1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 56～64 歳の成人後期の割合は、いずれの血清群に対しても 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。

65 歳以上の高齢者

ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった 65 歳以上の高齢者の割合は、血清群 A、C 及び W に対して 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。血清群 Y に対しては、髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった高齢者の割合は、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高かった。ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した高齢者の割合は、血清群 A に対して MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menomune – A/C/Y/W-135 接種群とで同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対して、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した高齢者の割合は、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。

65～74 歳の高齢者: ベースラインに、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった 65～74 歳の高齢者の割合は、血清群 A、C 及び W について同程度であった。血清群 Y について、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった 65～74 歳の高齢者の割合は、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高かった。

ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 65～74 歳の高齢者の割合は、血清群 A に対して MenACYW 結合型ワクチン接種群と Menomune – A/C/Y/W-135 接種群とで同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対して、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 65～74 歳の高齢者の割合は、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。

75 歳以上の高齢者: ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった 75 歳以上の高齢者の割合は、4 つのいずれの血清群に対しても 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。ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 75 歳以上の高齢者の割合は、血清群 C 及び Y に対して MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高く、血清群 A 及び W に対しては、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。

表 48 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49)

Age Group	Sero-group	Time Point	hSBA Titers	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
				n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Overall (≥ 56 years)	**A**	**D0**	**≥ 1:8**	439/628	69.9	(66.1;73.5)	366/525	69.7	(65.6;73.6)
		D30	**≥ 1:8**	570/628	90.8	(88.2;92.9)	443/525	84.4	(81.0;87.4)
	C	**D0**	**≥ 1:8**	152/628	24.2	(20.9;27.8)	128/525	24.4	(20.8;28.3)
		D30	**≥ 1:8**	536/628	85.4	(82.3;88.0)	365/525	69.5	(65.4;73.4)
	Y	**D0**	**≥ 1:8**	137/628	21.8	(18.6;25.3)	152/525	29.0	(25.1;33.0)
		D30	**≥ 1:8**	554/628	88.2	(85.4;90.6)	348/525	66.3	(62.1;70.3)
	W	**D0**	**≥ 1:8**	97/628	15.4	(12.7;18.5)	82/525	15.6	(12.6;19.0)
		D30	**≥ 1:8**	490/628	78.0	(74.6;81.2)	329/525	62.7	(58.4;66.8)
Older Adults (56 through 64 years)	**A**	**D0**	**≥ 1:8**	219/290	75.5	(70.1;80.4)	167/235	71.1	(64.8;76.8)
		D30	**≥ 1:8**	265/290	91.4	(87.5;94.3)	192/235	81.7	(76.2;86.4)
	C	**D0**	**≥1:8**	66/290	22.8	(18.1;28.0)	56/235	23.8	(18.5;29.8)
		D30	**≥ 1:8**	249/290	85.9	(81.3;89.7)	167/235	71.1	(64.8;76.8)
	Y	**D0**	**≥ 1:8**	68/290	23.4	(18.7;28.8)	59/235	25.1	(19.7;31.2)
		D30	**≥ 1:8**	260/290	89.7	(85.6;92.9)	157/235	66.8	(60.4;72.8)
	W	**D0**	**≥ 1:8**	57/290	19.7	(15.2;24.7)	38/235	16.2	(11.7;21.5)
		D30	**≥ 1:8**	234/290	80.7	(75.7;85.1)	153/235	65.1	(58.6;71.2)
Elderly (≥ 65 years)	**A**	**D0**	**≥ 1:8**	220/338	65.1	(59.7;70.2)	199/290	68.6	(62.9;73.9)
		D30	**≥ 1:8**	305/338	90.2	(86.6;93.2)	251/290	86.6	(82.1;90.3)
	C	**D0**	**≥ 1:8**	86/338	25.4	(20.9;30.4)	72/290	24.8	(20.0;30.2)
		D30	**≥ 1:8**	287/338	84.9	(80.6;88.6)	198/290	68.3	(62.6;73.6)
	Y	**D0**	**≥ 1:8**	69/338	20.4	(16.2;25.1)	93/290	32.1	(26.7;37.8)
		D30	**≥ 1:8**	294/338	87.0	(82.9;90.4)	191/290	65.9	(60.1;71.3)
	W	**D0**	**≥ 1:8**	40/338	11.8	(8.6;15.8)	44/290	15.2	(11.2;19.8)
		D30	**≥ 1:8**	256/338	75.7	(70.8;80.2)	176/290	60.7	(54.8;66.3)
65 through 74 years	**A**	**D0**	**≥ 1:8**	163/252	64.7	(58.4;70.6)	147/215	68.4	(61.7;74.5)
		D30	**≥ 1:8**	225/252	89.3	(84.8;92.8)	189/215	87.9	(82.8;91.9)
	C	**D0**	**≥ 1:8**	62/252	24.6	(19.4;30.4)	55/215	25.6	(19.9;32.0)
		D30	**≥ 1:8**	214/252	84.9	(79.9;89.1)	151/215	70.2	(63.6;76.3)
	Y	**D0**	**≥ 1:8**	49/252	19.4	(14.7;24.9)	68/215	31.6	(25.5;38.3)
		D30	**≥ 1:8**	220/252	87.3	(82.5;91.1)	144/215	67.0	(60.3;73.2)
	W	**D0**	**≥ 1:8**	31/252	12.3	(8.5;17.0)	35/215	16.3	(11.6;21.9)
		D30	**≥ 1:8**	197/252	78.2	(72.6;83.1)	132/215	61.4	(54.5;67.9)
≥ 75 years	**A**	**D0**	**≥ 1:8**	57/86	66.3	(55.3;76.1)	52/75	69.3	(57.6;79.5)
		D30	**≥ 1:8**	80/86	93.0	(85.4;97.4)	62/75	82.7	(72.2;90.4)
	C	**D0**	**≥ 1:8**	24/86	27.9	(18.8;38.6)	17/75	22.7	(13.8;33.8)
		D30	**≥ 1:8**	73/86	84.9	(75.5;91.7)	47/75	62.7	(50.7;73.6)
	Y	**D0**	**≥ 1:8**	20/86	23.3	(14.8;33.6)	25/75	33.3	(22.9;45.2)
		D30	**≥ 1:8**	74/86	86.0	(76.9;92.6)	47/75	62.7	(50.7;73.6)
	W	**D0**	**≥ 1:8**	9/86	10.5	(4.9;18.9)	9/75	12.0	(5.6;21.6)
		D30	**≥ 1:8**	59/86	68.6	(57.7;78.2)	44/75	58.7	(46.7;69.9)

Abbreviations: 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 4 columns
Percentages are based on M. Older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 5.1.4

3.2.1.4.5 hSBA 抗体価の上昇倍率

ベースラインに髄膜炎菌ワクチン未接種で、MenACYW 結合型ワクチン（併合群）又は Menomune – A/C/Y/W-135（併合群）のいずれかを接種し、D30 に hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した 56 歳以上の成人後期及び高齢者の数及び割合を表 49 に示す。

56 歳以上の成人後期及び高齢者

hSBA ワクチン抗体価が 4 倍以上上昇した成人後期及び高齢者の割合は、いずれの血清群に対しても、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。

56～64 歳の成人後期

hSBA ワクチン抗体価が 4 倍以上上昇した 56～64 歳の成人後期の割合は、いずれの血清群に対しても、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。

65 歳以上の高齢者

hSBA ワクチン抗体価が 4 倍以上上昇した 65 歳の高齢者の割合は、いずれの血清群に対しても、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。

65～74 歳の高齢者: hSBA ワクチン抗体価が 4 倍以上上昇した 65～74 歳の高齢者の割合は、血清群 C、W 及び Y に対しては、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高く、血清群 A に対しては、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。

75 歳以上の高齢者: hSBA ワクチン抗体価が 4 倍以上上昇した 75 歳以上の高齢者の割合は、血清群 C 及び Y に対しては、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高く、血清群 A 及び W に対しては、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。

表 49 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Meningococcal Vaccine-Naïve Older Adults and Elderly - PPAS (Pooled MET44 and MET49)

		MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
Age Group	**Serogroup**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Overall (≥ 56 years)	**A**	369/628	58.8	(54.8;62.6)	223/525	42.5	(38.2;46.8)
	C	461/628	73.4	(69.8;76.8)	256/525	48.8	(44.4;53.1)
	Y	459/628	73.1	(69.4;76.5)	227/525	43.2	(39.0;47.6)
	W	395/628	62.9	(59.0;66.7)	236/525	45.0	(40.6;49.3)
Older Adults (56 through 64 years)	**A**	178/290	61.4	(55.5;67.0)	103/235	43.8	(37.4;50.4)
	C	215/290	74.1	(68.7;79.1)	120/235	51.1	(44.5;57.6)
	Y	221/290	76.2	(70.9;81.0)	110/235	46.8	(40.3;53.4)
	W	188/290	64.8	(59.0;70.3)	108/235	46.0	(39.5;52.6)

Age Group	Serogroup	MenACYW (N=628)			Menomune (N=525)		
		n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Elderly (≥ 65 years)	**A**	191/338	56.5	(51.0;61.9)	120/290	41.4	(35.7;47.3)
	C	246/338	72.8	(67.7;77.5)	136/290	46.9	(41.0;52.8)
	Y	238/338	70.4	(65.2;75.2)	117/290	40.3	(34.7;46.2)
	W	207/338	61.2	(55.8;66.5)	128/290	44.1	(38.3;50.1)
65 through 74 years	**A**	141/252	56.0	(49.6;62.2)	92/215	42.8	(36.1;49.7)
	C	182/252	72.2	(66.3;77.7)	102/215	47.4	(40.6;54.3)
	Y	183/252	72.6	(66.7;78.0)	90/215	41.9	(35.2;48.8)
	W	161/252	63.9	(57.6;69.8)	97/215	45.1	(38.3;52.0)
≥ 75 years	**A**	50/86	58.1	(47.0;68.7)	28/75	37.3	(26.4;49.3)
	C	64/86	74.4	(63.9;83.2)	34/75	45.3	(33.8;57.3)
	Y	55/86	64.0	(52.9;74.0)	27/75	36.0	(25.2;47.9)
	W	46/86	53.5	(42.4;64.3)	31/75	41.3	(30.1;53.3)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects with titer that meets the fold rise criteria;

Percentages are based on M. Older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 5.1.5

3.2.2 髄膜炎菌ワクチンを初回接種していた被験者

3.2.2.1 15 歳以上の思春期未成年及び成人（MET56 試験）

3.2.2.1.1 hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答及びフォレストプロット

MCV4 初回接種の背景を有する 15 歳以上の思春期未成年及び成人における hSBA ワクチン抗体応答率を、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラで比較した要約を表 50 に示す。

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者の大部分（92.2%以上）が、4 つの血清群のそれぞれに対して hSBA ワクチン抗体応答を示した。MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成した割合は、メナクトラ接種群と比べて血清群 A 及び Y に対して同程度、血清群 C 及び W に対しては高かった。

表 50 - Summary of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine versus comparator vaccines – Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56)

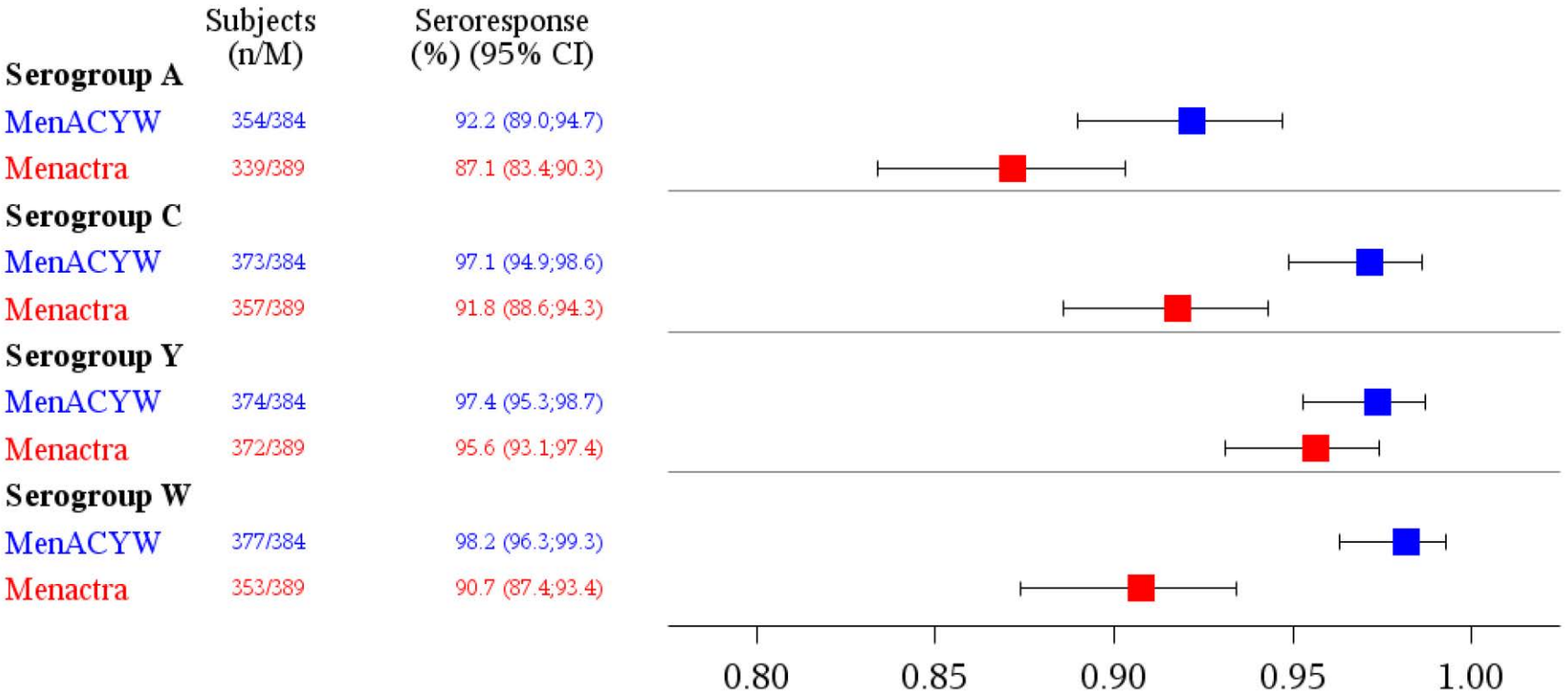
		MenACYW (N=384)			Menactra (N=389)		
Serogroup	**Baseline Status**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	**Any**	354/384	92.2	(89.0; 94.7)	339/389	87.1	(83.4; 90.3)
	S-	76/76	100.0	(95.3; 100)	64/69	92.8	(83.9; 97.6)
	S+	278/308	90.3	(86.4; 93.3)	275/320	85.9	(81.6; 89.6)
C	**Any**	373/384	97.1	(94.9; 98.6)	357/389	91.8	(88.6; 94.3)
	S-	172/174	98.9	(95.9; 99.9)	165/171	96.5	(92.5; 98.7)
	S+	201/210	95.7	(92.0; 98.0)	192/218	88.1	(83.0; 92.1)
Y	**Any**	374/384	97.4	(95.3; 98.7)	372/389	95.6	(93.1; 97.4)
	S-	216/216	100.0	(98.3; 100)	219/223	98.2	(95.5; 99.5)
	S+	158/168	94.0	(89.3; 97.1)	153/166	92.2	(87.0; 95.8)
W	**Any**	377/384	98.2	(96.3; 99.3)	353/389	90.7	(87.4; 93.4)
	S-	150/150	100.0	(97.6; 100)	152/155	98.1	(94.4; 99.6)
	S+	227/234	97.0	(93.9; 98.8)	201/234	85.9	(80.8; 90.1)

Abbreviations: 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; S-, Pre-vaccination baseline titer is < 1:8; S+, Pre-vaccination baseline titer is ≥1:8; 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.

Reproduced from Integrated Summary of Efficacy Table 6.1.1

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかを追加接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人における、hSBA 抗体応答のフォレストプロットを図 5 に示す。

図 5 - Forest plots of hSBA vaccine seroresponse against meningococcal serogroups A, C, Y, and W - Primed Adolescents and Adults - PPAS (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

Study: MenQuadTT Program: F40005.sas Datasets: ADSL, ADIM Output: F40005.PDF DATE: 07MAR2019 15:13

Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Figure 4.5

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

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかを追加接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人における、D0 から D30 の hSBA ワクチン抗体価の幾何平均の要約を表 51 に示す。

ワクチン接種前の髄膜炎菌 hSBA GMT は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群で同程度であった。ワクチン接種後 30 日の髄膜炎菌 hSBA GMT は、いずれの血清群に対しても MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

表 51 - Summary of geometric means of hSBA titers - Primed Adolescents and Adults- PPAS (MET56)

		MenACYW (N=384)			Menactra (N=389)		
Serogroup	**Time Point**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**
A	**D0**	384	13.7	(12.2; 15.5)	389	15.1	(13.5; 16.9)
	D30	384	497	(436; 568)	389	296	(256; 343)
C	**D0**	384	11.0	(9.32; 13.1)	389	10.6	(9.10; 12.4)
	D30	384	2618	(2227; 3078)	389	599	(504; 711)
Y	**D0**	384	7.70	(6.56; 9.04)	389	7.27	(6.21; 8.50)
	D30	384	2070	(1807; 2371)	389	811	(699; 941)
W	**D0**	384	9.76	(8.46; 11.2)	389	10.6	(9.21; 12.2)
	D30	384	1747	(1508; 2025)	389	723	(614; 853)

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

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかを追加接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人における、ベースライン及びワクチン接種後 D30 の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Figure 6.1.1]～[Figure 6.1.4]に示す。

3.2.2.1.3 hSBA 抗体価の分布

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかを追加接種した 15 歳以上の思春期未成年及び成人における、D0 及び D30 の hSBA ワクチン抗体価の分布を、Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 6.1.3]に示す。

3.2.2.1.4 1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかの追加接種前後に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した 15 歳以上の思春期未成年及び成人の数及び割合を表 52 に示す。

MCV4 を初回接種し、ベースラインに髄膜炎菌 hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群で同程度であった。ワクチン接種後 30 日にお

いて、MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群の大部分（99.0%以上）が、4 つのいずれの血清群に対しても、hSBA 抗体価が 1:8 以上であり、その割合は両群で同程度であった。

表 52 - Number and percentage of subjects with hSBA titer >= 1:8 - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56)

Serogroup	Time Point	hSBA Titers	MenACYW (N=384)			Menactra (N=389)		
			n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	**D0**	**≥ 1:8**	308/384	80.2	(75.9;84.1)	320/389	82.3	(78.1;85.9)
	D30	**≥ 1:8**	384/384	100.0	(99.0;100.0)	385/389	99.0	(97.4;99.7)
C	**D0**	**≥ 1:8**	210/384	54.7	(49.6;59.7)	218/389	56.0	(51.0;61.0)
	D30	**≥ 1:8**	382/384	99.5	(98.1;99.9)	385/389	99.0	(97.4;99.7)
Y	**D0**	**≥ 1:8**	168/384	43.8	(38.7;48.9)	166/389	42.7	(37.7;47.8)
	D30	**≥ 1:8**	383/384	99.7	(98.6;100.0)	387/389	99.5	(98.2;99.9)
W	**D0**	**≥ 1:8**	234/384	60.9	(55.9;65.8)	234/389	60.2	(55.1;65.1)
	D30	**≥ 1:8**	384/384	100.0	(99.0;100.0)	388/389	99.7	(98.6;100.0)

Abbreviations: 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

3.2.2.1.5 hSBA 抗体価の上昇倍率

MCV4 を初回接種し、MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラいずれかを追加接種した後、ベースラインから D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した 15 歳以上の思春期未成年及び成人の数及び割合を表 53 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群の被験者の大部分（87.1%以上）で、ベースラインから D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。

血清群 A 及び Y に対して、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇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接種群とで同程度であった。血清群 C 及び W に対して、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

表 53 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from pre-vaccination to post-vaccination - Primed Adolescents and Adults - PPAS (MET56)

	MenACYW (N=384)			Menactra (N=389)		
Serogroup	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	354/384	92.2	(89.0;94.7)	339/389	87.1	(83.4;90.3)
C	373/384	97.1	(94.9;98.6)	357/389	91.8	(88.6;94.3)
Y	374/384	97.4	(95.3;98.7)	372/389	95.6	(93.1;97.4)
W	377/384	98.2	(96.3;99.3)	353/389	90.7	(87.4;93.4)

Abbreviations: M, number of subjects with valid serology results for the particular serogroup; N, number of subjects in the PPAS; n, number of subjects with titer that meets the fold rise criteria
Percentages are based on M.
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy Table 6.1.5

3.3 部分集団の結果の比較

3.3.1 髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者

3.3.1.1 2～9 歳の小児（MET35 試験）

性別

女児及び男児では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menveo 接種群と同程度又は高かった。

追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 2.2.1]、[Table 2.2.2]及び[Table 2.2.4]に示す。

人種

白人小児では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menveo 接種群と同程度又は高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の黒人／アフリカ系アメリカ人小児では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menveo 接種群と同程度又は高かった。

その他の人種に関する情報を含む追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 2.3.1]及び[Table 2.3.2]に示す。

結論

解析した免疫パラメータについて、小児を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menveo）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.2　10～17 歳の思春期未成年（MET43 試験と MET50 試験の併合）

性別

hSBA ワクチン抗体応答を達成した思春期未成年の男女の割合は、いずれの血清群に対しても、MenACYW結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群及びMenveo接種群より高かった。MenACYW結合型ワクチン接種群の思春期未成年の男女では、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、メナクトラ接種群及び Menveo 接種群と同程度又は高かった。

追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 3.2.1]、[Table 3.2.2]及び[Table 3.2.4]に示す。

人種

白人思春期未成年では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、4 つのいずれの血清群に対しても、メナクトラ接種群又は Menveo 接種群より高かった。

黒人／アフリカ系アメリカ人思春期未成年では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、メナクトラ接種群と同程度又は高かった。hSBA ワクチン抗体応答を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の被験者の割合及び GMT は、Menveo 接種群と同程度又は高かった。

その他の人種に関する情報を含む追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 3.3.1]及び[Table 3.3.2]に示す。

結論

解析した免疫パラメータについて、思春期未成年を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（メナクトラ及び Menveo）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.3　18～55 歳の成人（MET43 試験）

性別

18～55 歳の成人男女では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及びGMTは、メナクトラ接種群より高かった。hSBA抗体価が1:8以上であったMenACYW結合型ワクチン接種群の 18～55 歳の成人男女の割合は、メナクトラ接種群と同程度又は高かった。

追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 4.2.1]、[Table 4.2.2]及び[Table 4.2.4]に示す。

人種

18～55 歳の白人成人では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、4 つのいずれの血清群に対してもメナクトラ接種群より高かった。

18～55 歳の黒人／アフリカ系アメリカ人成人では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、メナクトラ接種群と同程度又は高かった。

その他の人種に関する情報を含む追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 4.3.1]及び[Table 4.3.2]に示す。

結論

解析した免疫パラメータについて、18～55 歳の成人を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと承認済みの対照ワクチン（メナクトラ）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.4　56 歳以上の成人後期及び高齢者（MET44 試験と MET49 試験の併合）

成人後期及び高齢者の性別の追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 5.2.1]、[Table 5.2.2]及び[Table 5.2.4]に示す。

成人後期及び高齢者のその他の人種に関する情報を含む人種別の追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 5.3.1]及び[Table 5.3.2]に示す。

3.3.1.4.1　成人後期及び高齢者

性別

56 歳以上の成人後期及び高齢の男女では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の成人後期及び高齢の女性の割合は、4 つのいずれの血清群に対しても、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かったが、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の成人後期及び高齢の男性の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

人種

56 歳以上の白人成人後期及び高齢者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

MenACYW 結合型ワクチン接種群の黒人／アフリカ系アメリカ人成人後期及び高齢者では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

結論

解析した免疫パラメータについて、56 歳以上の成人を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.4.2 56～64 歳の成人後期

性別

56～64 歳の成人後期の男女では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

人種

56～64 歳の成人後期の白人では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。

MenACYW結合型ワクチン接種群の56～64歳の成人後期の黒人／アフリカ系アメリカ人では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度であった。

結論

解析した免疫パラメータについて、56～64 歳の成人後期を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.4.3 65 歳以上の高齢者

性別

65 歳以上の高齢男女では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の高齢男女の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

人種

hSBA ワクチン抗体応答を達成した MenACYW 結合型ワクチン接種群の 65 歳以上の白人高齢者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かったが、MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

hSBA ワクチン抗体応答を達成した 65 歳以上の黒人／アフリカ系アメリカ人高齢者の割合は、4 つのいずれの血清群に対しても、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。MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

この年齢層では黒人／アフリカ系アメリカ人高齢者が少なく、95% CI が広かったことに留意すべきである。

結論

解析した免疫パラメータについて、65 歳以上の高齢者を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。

3.3.1.4.4 65～74 歳の高齢者

性別

65～74 歳の高齢男女では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

人種

hSBA ワクチン抗体応答を達成した 65～74 歳の白人高齢者の割合は、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。MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

両群とも 65～74 歳の黒人／アフリカ系アメリカ人の高齢者は少なく、妥当な血清学的検査結果が得られたのは MenACYW 結合型ワクチン接種群 17 名、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 11 名であった。hSBA ワクチン抗体応答を達成した黒人／アフリカ系アメリカ人高齢者の割合は、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。MenACYW 結合型ワクチン接種群の GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度であった。

結論

解析した免疫パラメータについて、65～74 歳の成人を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。しかし、この年齢層では黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者が少なかったため、頑健な比較はできなかった。

3.3.1.4.5 75 歳以上の高齢者

性別

75 歳以上の高齢女性では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

75 歳以上の高齢男性では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合、GMT 及び 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度であった。

人種

75 歳以上の白人高齢者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度又は高かった。

75歳以上の黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者はMenACYW結合型ワクチン接種群には認めず、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 3 名のみであった。

結論

解析した免疫パラメータについて、75 歳以上の成人を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと米国等で承認済みの対照ワクチン（Menomune – A/C/Y/W-135）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者は MenACYW 結合型ワクチン接種群には認めず、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では少数であった。

3.3.2 髄膜炎菌ワクチンの初回接種を受けた被験者

3.3.2.1 15 歳以上の思春期未成年及び成人（MET56 試験）

性別

MCV4 を初回接種した思春期未成年女性及び成人女性では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、メナクトラ接種群と同程度又は高かった。MCV4 を初回接種した MenACYW 結合型ワクチン接種群の思春期未成年男性及び成人男性では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、メナクトラ接種群と同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の男性及び女性の GMT は、メナクトラ接種群より高かった。両群の大部分の男性及び女性被験者で D30 に 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した。

追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 6.2.1]、[Table 6.2.2]及び[Table 6.2.4]に示す。

人種

MCV4 を初回接種した白人被験者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、メナクトラ接種群と同程度又は高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の白人被験者の GMT は、いずれの血清群に対してもメナクトラ接種群より高かった。

MCV4 を初回接種した黒人／アフリカ系アメリカ人被験者では、MenACYW 結合型ワクチン接種群の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合及び GMT は、メナクトラ接種群と同程度であった。各群の黒人／アフリカ系アメリカ人被験者数はそれぞれ 50 名未満であり、95% CI は広く、特に GMT では広かったことに留意すべきである。

その他の人種に関する情報を含む追加情報を Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Efficacy [Table 6.3.1]及び[Table 6.3.2]に示す。

結論

解析した免疫パラメータについて、MCV4 を初回接種していた思春期未成年及び成人を対象に性別及び人種別に検討した結果、MenACYW 結合型ワクチンと承認済みの対照ワクチン（メナクトラ）の免疫原性プロファイルに臨床的に重要な差は認められなかった。しかし、いずれの群でも黒人／アフリカ系アメリカ人の被験者が少なかったため、頑健な比較はできなかった。

3.4 免疫原性に関する考察及び結論

ワクチン未接種被験者を対象に、hSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチン接種後の免疫応答は、解析した年齢層（2～9 歳の小児、10～17 歳の思春期未成年、18 歳以上の成人）及び 4 つの髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）全てについて、対照ワクチン（メナクトラ、Menomune – A/C/Y/W-135 及び Menveo）により誘導された免疫応答とおおむね同程度又は高かった。

- 主要目的である D30 の hSBA ワクチン抗体応答については、MenACYW 結合型ワクチンに対するワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、全ての対照ワクチンに対するワクチン抗体応答を達成した被験者の割合よりも一貫して高く、解析した対照ワクチン、血清群及び年齢層による差は+7.6%～+47.4%であった。
- MenACYW 結合型ワクチン接種後 D30 の hSBA GMT は、解析した全ての血清群と年齢層について、全ての対照ワクチンの接種被験者の値より一貫して高かった。
  - 全体として、全ての年齢層のうち、10～17 歳及び 18～55 歳の被験者で GMT が最も高かった。血清群 A 及び Y に対する GMT は 18～55 歳の被験者で最も高く、一方、血清群 C 及び W に対しては 10～17 歳の被験者で高かった。
  - 予想されたとおり、本申請対象の極端な年齢（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 が僅かに低く、それぞれ免疫系の成熟及び免疫老化の概念と一致する結果であった。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い傾向がある。
- ワクチン接種後 D30 の hSBA 抗体価 1:4 以上及び 1:8 以上を示した抗体保有を解析し、各試験の CSR に示したが、本文書では後者に焦点を当てて考察する。被験者の大部分及び全ての年齢層で抗体価 1:8 以上の抗体保有が認められた。全ての血清群に対して、1:8 以上の抗体価を示した被験者の割合は、小児で 86%以上、思春期未成年で 95%、18～55 歳の成人で 94%、56 歳以上の成人後期及び高齢者で 78%であった。
- hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合は、ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を反映していた。
- 解析した全ての免疫パラメータについて、性別及び人種に関して臨床的に重要な差は認められなかった。
- 以上より、これらの結果は、MenACYW 結合型ワクチンは、ワクチン接種前の抗体保有状態、性別又は人種に関係なく、2～75 歳超の髄膜炎菌ワクチン未接種被験者において単回接種ワクチンとして免疫原性を示し、強い免疫応答を誘導することを示している。

MCV4 を初回接種していた被験者を対象に、hSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチン接種後の免疫応答は、思春期未成年（15～17 歳）及び成人（18 歳以上）において、また 4 つの髄膜炎菌血

清群（A、C、W 及び Y）全てに対して、対照ワクチン（メナクトラ）により誘導された免疫応答とおおむね同程度又は高かった。

全体として、MCV4 既接種の思春期未成年及び成人に MenACYW 結合型ワクチンを追加接種として接種した場合、4 つの血清群全てに対しメナクトラと同程度かそれ以上の免疫応答を誘導した。本結果から、初回接種後 7 年未満又は 7 年以上のいずれかの時点で MenACYW 結合型ワクチンを追加接種すると、思春期未成年及び成人において強力な免疫応答を誘導できるという所見が得られた。統合解析には含まれないが、2.6.4.4 項で考察するデータは、年齢や最初に接種した MCV4 に関係なく、MenACYW 結合型ワクチンが有効な追加接種ワクチンであるという所見も示すものである。

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

MET28 試験は、カナダで実施された成人、幼児及び乳児を対象とした安全性評価を目的とした第 I 相臨床試験であった。本試験ではステップダウン（年齢別）を採用し、最初に成人（30 名）、次いで 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児（41 名）、2 か月齢+28 日の乳児（179 名）の順に評価した。成人及び幼児を対象に、MenACYW 結合体ワクチンの 2 つの製剤である、血清群当たり莢膜多糖体 2 µg を含むアジュバントあり製剤（$AlPO_4$）（Group 1：成人、Group 3：幼児）又は血清群当たり莢膜多糖体 10 µg を含むアジュバントなし製剤（Group 2：成人、Group 4：幼児）のいずれかを単回接種した。次いで、これらの製剤及び追加の低用量製剤（血清群当たり莢膜多糖体 2 µg を含有するアジュバントなし製剤）を、健康乳児を対象として 2、4 及び 6 か月齢時に 2 か月間隔で 3 回接種するスケジュールで評価した。乳児には、米国等で承認済みの Pentacel（国内未承認）、プレベナー及び Engerix-B（国内未承認）も同時接種した。乳児の対照群では Menjugate を接種した。4 つ全ての乳児群からの被験者による部分集団には、12～13 か月齢時に MenACYW 結合型ワクチンを追加接種した。

MET28 試験の全体的な結論は以下のとおりであった。

- MenACYW 結合型ワクチンは、全ての年齢層の全ての用量で忍容性が良好であった。
- MenACYW 結合型ワクチンは、血清群 C、W（本試験では W-135）及び Y に対して免疫原性を示したが、血清群 A では免疫応答が低かった。
- 異なる用量群で抗体反応に明らかな傾向は認められなかった。

MET28 試験の幼児及び乳児データの結果から、MenACYW 結合型ワクチンは免疫原性を有するが、特に血清群 A については最適化できることが示唆されたため、次の試験の MET32 試験では、MenACYW 結合型ワクチンの新しい製剤を検討した。

MET32 試験はオーストラリアで実施され、4 つの血清群で莢膜多糖体抗原含量が 4～10 µg の範囲にある 5 用量／2 製剤を評価した（1 項参照）。いずれもアジュバントなし製剤であった。11～12 か月齢の幼児計 378 名を 6 つの接種群にランダムに割り付け、うち 5 つの群には MenACYW 結合型ワクチン 5 種類のうちの 1 つを単回接種、Group 6 には米国等で承認済みの血清群 C 単価ワクチン（NeisVac-C）を対照として接種した。

試験結果は以下のとおりであった。

- 11～12 か月齢の幼児に 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あった。
- 接種群の全体的な安全性プロファイルは類似していた。
- 様々な用量の MenACYW 結合型ワクチン単回接種の安全性プロファイルは、米国等で承認済みの対照ワクチン（NeisVac-C）単回接種の安全性プロファイルと同様であった。
- 高用量群では低用量群と比較して抗体反応が高い傾向が認められた。

MenACYW 結合型ワクチンの最終製剤（血清群当たり 10 µg の髄膜炎菌莢膜多糖体［血清群 A 及び C については製剤 1、血清群 W 及び Y については製剤 2］）の選択は、MET32 試験の結果によって裏付けられた。これらの試験の追加情報は Module 5.3.4.1 [MET28 CSR]及び[MET32 CSR]を参照のこと。

海外臨床試験（MET28 及び MET32 試験）により選択された最終製剤及び用法・用量を用いて免疫原性及び安全性を評価した海外第 III 相臨床試験（MET35、MET43 及び MET49 試験）では、いずれの試験においても免疫原性を示し、本製剤の忍容性は良好であったことから、本製剤の抗原量、用法・用量は非日本人に対して適切であることが示された。また、同じ製剤、用法・用量を用いた国内臨床試験（MEQ00068 試験）における日本人被験者の免疫原性及び安全性の結果は、同じ年齢層の非日本人被験者で観察された結果と同様であったことから、本製剤の抗原量、用法・用量は日本人に対しても適切であることが示された。

5　効果の持続、耐薬性

5.1　効果の持続

髄膜炎菌ワクチンには、感染防御について確立された相関因子が存在する(4)(17)。したがって、MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発は、感染防御について確立された相関因子と関連する比較免疫原性評価項目に基づいている。本ワクチンに関して、有効性評価項目を設定した臨床試験は実施されておらず、また実施する予定もない。

5.2　耐薬性

MenACYW 結合型ワクチンの反復接種の安全性又は免疫原性効果は確立されていない。MenACYW 結合型ワクチンの反復接種の効果は、乳幼児、小児、思春期未成年及び成人を対象とした複数の臨床試験で検討されている又は検討される予定である。さらに、本申請の一部として考察されている MET56 試験では、MCV4 の接種から 4～10 年後の追加接種ワクチンとしての MenACYW 結合型ワクチンの使用を検討した。本試験では、MCV4 既接種の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場合、初回接種ワクチンとして使用した MCV4 に関係なく、4 つの血清群全てについてメナクトラと同程度かそれ以上の免疫応答を示すという所見が得られた。

6　日本人における免疫原性の要約

6.1　国内試験（MEQ00068 試験）の概要及び結果の要約

6.1.1　免疫原性に関する目的及び試験デザイン

免疫原性に関する主要目的：

MenACYW結合型ワクチンを単回接種した被験者とメナクトラを単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。

免疫原性に関する主要評価項目：

メナクトラに対する MenACYW 結合型ワクチンの免疫学的非劣性を実証するため、ベースライン（Visit 1、D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後の Visit 2（D30［+14 日］）に 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率を評価する（Group 1 と Group 2 の比較）。

免疫原性に関する副次目的：

MenACYW結合型ワクチン又はメナクトラの接種前及び接種後 30 日（+14 日）の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応を評価する。

免疫原性に関する副次評価項目：

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、hSBA で測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価を評価する。

- hSBA ワクチン抗体応答率
- hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上を示した被験者の割合
- hSBA GMT
- hSBA 抗体価の分布及び RCDC
- ベースライン（Visit 1、D0、ワクチン接種前）と比較してワクチン接種後（Visit 2、D30［+14 日］）に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合

免疫原性の観察評価項目:

該当なし。

試験のデザイン：

本治験は、日本の小児（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 結合型ワクチンを接種したときの、メナクトラと比較した免疫学的非劣性の評価、並びに被験ワクチンの安全性及びその他の免疫原性の記述を目的とした、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 相臨床試験である。健康な小児、思春期未成年及び成人約 360 名を層別化し、1:1 の比で以下のいずれかの接種群にランダムに割り付けた。

- Group 1（被験ワクチン）：MenACYW 結合型ワクチン（180 名）
- Group 2（対照ワクチン）：メナクトラ（180 名）

ベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日に全ての被験者から血液検体を採取し、免疫原性を評価した。ワクチン接種後から 7 日間、特定注射部位反応及び特定全身反応を記録し、Visit 1（D0）から Visit 2（D30［+14 日］）まで非特定 AE を記録し、D0 の同意取得後からワクチン接種後の D30（+14 日）まで SAE を記録した。

6.1.2 試験の方法

6.1.2.1 免疫原性の評価

血清群 A、C、W 及び Y 抗原に対する抗体価は、hSBA 法を用いて評価した。血清学的分析及び方法の詳細は Module 5.3.1.4 [Immunological Assay Methods]に示した。

6.1.2.2 データ収集

全ての被験者から、Visit 1（D0）にワクチン接種前の血液検体を、ワクチン接種後の Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 D30［+14 日］）に血液検体をそれぞれ採取した。

6.1.2.3 データの取扱い

免疫原性評価項目は、ワクチン接種前後に採取した利用可能な血清に基づいて評価した。欠測値の補完は行わなかった。各試験の解析上、定量下限を下回る値を適切に管理するため、臨床データベースに入力された各血液検体の値に対して以下の計算規則を適用した。

- LLOQ 未満の場合、LLOQ/2 で変換した値を使用する。
- LLOQ 以上の場合、測定値を使用する。

なお、CSR では ULOQ が参照されているが、妥当な抗体価が得られるまでより高い倍率で希釈したため、本項記載の試験で ULOQ は存在しない。

6.1.3 一般的な生物統計学的解析方法

6.1.3.1 試験対象集団の定義

本試験の免疫原性の解析には FAS 及び PPAS の 2 つの解析対象集団を用いた。全ての免疫原性解析は PPAS を対象に実施し、免疫原性の結果に用いた。各試験の PPAS 及び FAS の定義は Module 5.3.5.1 [MEQ00068 CSR]に示した。

6.1.3.2 非劣性

対照ワクチンと比較した MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

MenACYW 結合型ワクチン接種後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答について、メナクトラに対する非劣性を、海外の Pivotal 試験（MET35、MET43）と同様に評価した。仮説及び統計手法を Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR に示した。

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの接種後 30 日に、Group 1 において髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、Group 2 の被験者の当該割合に対し非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} > -10\%$

ここで、$p_{(G1)}$及び$p_{(G2)}$は、Group 1 及び Group 2 の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合である。A、C、W 及び Y の各血清群について別々に検討した。被験者の割合について 2 群の差の両側 95% CI の下限が−10%を超える場合に劣性仮説を棄却した。

ワクチン抗体応答率を用いた 4 つの非劣性仮説について、連続性補正を行わない Wilson スコア法で割合の差の 95% CI を計算した(3)。

血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答は、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者の場合ワクチン接種後の 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ワクチン接種後の hSBA 抗体価がワクチン接種前から 4 倍以上上昇と定義する。

6.1.3.3 信頼区間の算出

全体として、カテゴリ変数を要約し、頻度数、割合及び CI で示した。点推定値の 95% CI は、定量的データでは正規近似を用い、割合では正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。GMT については、点推定値の 95% CI は対数正規分布を示すと仮定し、正規近似を用いて算出した。髄膜炎菌血清群に対する抗体価について、RCDC 図を示す。

6.1.4 評価のための統計学的基準

hSBA ワクチン抗体応答の定義

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上であること。
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の場合、ワクチン接種後の抗体価はワクチン接種前の抗体価の 4 倍以上であること。

上昇倍率の定義

評価項目の上昇倍率は、ベースライン及びベースライン後の計算値の両方によって求められ、以下のように算出した。定量下限を下回る値については、分子を最小化し、分母を最大化するため、以下の変換を行った。

- ベースライン及びベースライン後の変換値がいずれも LLOQ 未満の場合、ベースラインに対する上昇倍数は 1 とする。
- ベースライン及びベースライン後の変換値がいずれも LLOQ 以上の場合、ベースライン後の上昇倍数は、ベースライン後の変換値をベースラインの変換値で除した値とする。
- ベースラインの変換値が LLOQ 以上、ベースライン後の変換値が LLOQ 未満の場合、上昇倍数は（LLOQ/2）をベースラインの変換値で除した値とする。
- ベースラインの変換値が LLOQ 未満、ベースライン後の変換値が LLOQ 以上の場合、上昇倍数はベースライン後の変換値を LLOQ で除した値とする。

6.1.5 試験結果の要約

6.1.5.1 被験者の内訳

被験者の内訳及び早期中止理由の概要を表 54 に示す。

360 名（各群で 180 名）の被験者が本治験に組み入れられ、ランダムに割り付けられた。Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）の 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（メナクトラ接種群）の 180 名のうち、4 名（2.2%）が 2～9 歳、55 名（30.6%）が 10～17 歳、121 名（67.2%）が 18～55 歳であった。

全ての被験者で Visit 1 の接種前に採血を実施し、迷走神経反射によりワクチン接種前に同意を撤回した Group 1 の 1 名を除き、359 名（99.7%）にワクチンを接種した。

359 名（99.7%）が Visit 2（D30）に来院し、D30 までの本治験を完了した（Group 1 : 179 名［99.4%］、Group 2：180 名［100.0%］）。

治験実施計画書からの逸脱

ワクチン接種及び血液採取、並びに PPAS からの除外に至った治験実施計画書からの逸脱の概要を表 55 に示す。

ランダム化された 360 名のうち 359 名（99.7%）を FAS とした。ワクチン未接種（Group 1 の 1 名）、ワクチン接種後の血清サンプル未採取又は許容される時間外での採取（Group 1 の 4 名及び Group 2 の 1 名）、治験実施計画書で規定した禁止療法／薬剤／ワクチンを受けた（Group 1 の 1 名）ため、合計 7 名を PPAS から除外した。

MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名で、COVID-19 による、少なくとも 1 回以上の重要又は重大な治験実施計画書からの逸脱が報告された。

表 54 - Subjects Disposition by randomized group - Enrolled Subjects

Timepoint		MenACYW (N=180) n (%)	Menactra (N=180) n (%)	All (N=360) n (%)
Visit 1	Enrolled			360
	Randomized	180 (100)	180 (100)	360 (100)
	Provided blood sample	180 (100)	180 (100)	360 (100)
	Received vaccine	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
	Received vaccine as randomized	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
Visit 2	Present at visit	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
	Provided blood sample	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
Termination	Completed study	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
	Discontinued	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	Early termination reason			
	Adverse event	1 (0.6)	0	1 (0.3)
	Protocol deviation	0	0	0
	Lost to follow-up	0	0	0
	Withdrawal by subject	0	0	0
	Withdrawal by parent/guardian	0	0	0

n: number of subjects fulfilling the item listed

'Enrolled' is defined as subjects for whom a CRF has been created

'Randomized' is defined as subjects for whom an injection group has been allocated

Discontinued subjects are subjects who terminated at the visit

Study: EFC16335 Program: T08005.sas Datasets=ADSL ADIS Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08005_i.rtf (09MAR2021 12:43)

Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 4.1

表 55 - Immunogenicity analysis sets by randomized group - Randomized Subjects

	MenACYW (N=180) n (%)	Menactra (N=180) n (%)	All (N=360) n (%)
Full Analysis Set	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
Not injected	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Per-protocol Analysis Set	174 (96.7)	179 (99.4)	353 (98.1)
Criterion for exclusion	6 (3.3)	1 (0.6)	7 (1.9)
Did not meet all protocol-specified inclusion/exclusion criteria	0	0	0
Did not receive vaccine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Received vaccine other than randomized	0	0	0
Vaccine not prepared/administered as per protocol	0	0	0
Did not receive vaccine in proper time window	0	0	0
Did not provide post-dose serology sample or not in time window	4 (2.2)	1 (0.6)	5 (1.4)
Received protocol-restricted therapy/medication/vaccine	1 (0.6)	0	1 (0.3)
Sample did not produce valid result	0	0	0
Other protocol deviation	0	0	0

n: number of subjects fulfilling the item listed

Note: A subject may be associated with more than one criterion. Subjects with more than one criterion are counted only once and are classified in the category of criterion listed first in this table.
Study: EFC16335 Program: T08007.sas Dataset=ADSL Output:
PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08007_i.rtf (09MAR2021 12:43)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 4.2

6.1.5.2　人口統計学的特性

ランダム化された被験者における人口統計学的特性を Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 4.3]に示す。

ランダム化された 360 名において、男性は 181 名（50.3%)、女性は 179 名（49.7%）であった。全体の男女比は 1.01 であった。Group 1 では、女性に比べて男性が多かった（男性／女性の比率：1.14）。Group 2 では、男性に比べて女性が多かった（男性／女性の比率：0.89）。

被験者の年齢は両群間及び年齢の層別間で同程度であった。登録時の被験者の平均年齢（±SD）は、全被験者で 24.6±10.69 歳、小児（2～9 歳）で 7.0±2.67 歳、思春期未成年（10～17 歳）で 13.7±2.37 歳、成人（18～55 歳）で 30.0±8.55 歳であった。

6.1.5.3　安全性

安全性解析対象集団 359 名のうち、179 名が MenACYW 結合型ワクチン、180 名がメナクトラを接種した。安全性所見の概要を Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 5.7]に示す。2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人において、安全性上の懸念は特定されず、また、即時性過敏反応、SAE 又はその他の AE による中止、並びに被験ワクチンと関連のある SAE は認められず、忍容性は良好であった。MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは承認済みワクチンのメナクトラと同様であった。2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人において、MenACYW 結合型ワクチン接種群で新たな臨床的に重要な所見は認められなかった。

6.1.5.4　免疫原性

6.1.5.4.1　主要目的：MenACYW 結合型ワクチンの非劣性

hSBA ワクチン抗体応答を指標とした場合、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、メナクトラ接種群（Group 2）の免疫応答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 56）。

表 56 - 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)

Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 5.1

6.1.5.4.2 副次目的

hSBA 髄膜炎菌ワクチン抗体応答

MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）で D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、メナクトラ接種群（Group 2）より高く、血清群 A は Group 1 で 85.6%、Group 2 で 65.4%、血清群 C は Group 1 で 96.6%、Group 2 で 62.6%、血清群 W は Group 1 で 87.4%、Group 2 で 49.2%、血清群 Y は Group 1 で 97.7%、Group 2 で 63.5%であった。

表 57 - hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine and Menactra by pre-vaccination titer status - Per-Protocol Analysis Set

		MenACYW (N=174)			Menactra (N=179)			MenACYW - Menactra	
Serogroup	**Baseline Status**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**Difference (%)**	**(95% CI)**
A	Any	149/174	85.6	(79.5 ; 90.5)	117/179	65.4	(57.9 ; 72.3)	20.27	(11.38 ; 28.75)
	S-	94/100	94.0	(87.4 ; 97.8)	75/95	78.9	(69.4 ; 86.6)	15.05	(5.52 ; 24.84)
	S+	55/74	74.3	(62.8 ; 83.8)	42/84	50.0	(38.9 ; 61.1)	24.32	(9.16 ; 37.85)

Serogroup	Baseline Status	MenACYW (N=174) n/M	%	(95% CI)	Menactra (N=179) n/M	%	(95% CI)	MenACYW - Menactra Difference (%)	(95% CI)
C	Any	168/174	96.6	(92.6 ; 98.7)	112/179	62.6	(55.0 ; 69.7)	33.98	(26.20 ; 41.50)
	S-	117/119	98.3	(94.1 ; 99.8)	65/110	59.1	(49.3 ; 68.4)	39.23	(29.52 ; 48.65)
	S+	51/55	92.7	(82.4 ; 98.0)	47/69	68.1	(55.8 ; 78.8)	24.61	(10.63 ; 37.11)
Y	Any	170/174	97.7	(94.2 ; 99.4)	113/178	63.5	(56.0 ; 70.6)	34.22	(26.66 ; 41.64)
	S-	126/127	99.2	(95.7 ; 100)	91/126	72.2	(63.5 ; 79.8)	26.99	(19.08 ; 35.41)
	S+	44/47	93.6	(82.5 ; 98.7)	22/52	42.3	(28.7 ; 56.8)	51.31	(34.04 ; 64.44)
W	Any	152/174	87.4	(81.5 ; 91.9)	88/179	49.2	(41.6 ; 56.7)	38.19	(28.93 ; 46.53)
	S-	81/85	95.3	(88.4 ; 98.7)	47/74	63.5	(51.5 ; 74.4)	31.78	(19.66 ; 43.52)
	S+	71/89	79.8	(69.9 ; 87.6)	41/105	39.0	(29.7 ; 49.1)	40.73	(27.25 ; 51.98)

n: Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse
M: Number of subjects with available data for the endpoint
S-: Pre-vaccination baseline titer is < 1:8, S+: Pre-vaccination baseline titer is >= 1:8
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.
Study: EFC16335 Program: T08071.sas Datasets=ADSL ADIS Output:
PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08071_i.rtf (19MAR2021 10:15)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 5.2

1:8 以上の髄膜炎菌 hSBA 抗体価

hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上であった被験者数及び割合を表 58 に示す（PPAS）。

ベースラインに髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった（Group 1 で 27.0%［血清群 Y］～51.1%［血清群 W］、Group 2 で 29.2%［血清群 Y］～58.7%［血清群 W］）。

ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、全ての血清群で両群共に上昇した。血清群 A に対し Group 1（96.6%）及び Group 2（92.7%）で同程度であった。血清群 C、W 及び Y に対しては、Group 1（それぞれ 98.9%、99.4%及び 100%）の方が Group 2（それぞれ 81.0%、91.1%及び 89.4%）より高かった。

表 58 - Number and percentage of subjects with hSBA >= 1:4 and >= 1:8 - Per-Protocol Analysis Set

Serogroup	Time Point	hSBA Titers	MenACYW (N=174) n/M	%	(95% CI)	Menactra (N=179) n/M	%	(95% CI)
A	D0	>=1:4	144/174	82.8	(76.3 ; 88.1)	147/179	82.1	(75.7 ; 87.4)
		>=1:8	74/174	42.5	(35.1 ; 50.2)	84/179	46.9	(39.4 ; 54.5)
	D30	>=1:4	171/174	98.3	(95.0 ; 99.6)	177/179	98.9	(96.0 ; 99.9)
		>=1:8	168/174	96.6	(92.6 ; 98.7)	166/179	92.7	(87.9 ; 96.1)

			MenACYW (N=174)			Menactra (N=179)		
Serogroup	**Time Point**	**hSBA Titers**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
C	D0	>=1:4	96/174	55.2	(47.5 ; 62.7)	118/179	65.9	(58.5 ; 72.8)
		>=1:8	55/174	31.6	(24.8 ; 39.1)	69/179	38.5	(31.4 ; 46.1)
	D30	>=1:4	174/174	100	(97.9 ; 100)	162/179	90.5	(85.2 ; 94.4)
		>=1:8	172/174	98.9	(95.9 ; 99.9)	145/179	81.0	(74.5 ; 86.5)
Y	D0	>=1:4	69/174	39.7	(32.3 ; 47.3)	80/178	44.9	(37.5 ; 52.6)
		>=1:8	47/174	27.0	(20.6 ; 34.3)	52/178	29.2	(22.7 ; 36.5)
	D30	>=1:4	174/174	100	(97.9 ; 100)	174/179	97.2	(93.6 ; 99.1)
		>=1:8	174/174	100	(97.9 ; 100)	160/179	89.4	(83.9 ; 93.5)
W	D0	>=1:4	127/174	73.0	(65.7 ; 79.4)	136/179	76.0	(69.0 ; 82.0)
		>=1:8	89/174	51.1	(43.5 ; 58.8)	105/179	58.7	(51.1 ; 66.0)
	D30	>=1:4	174/174	100	(97.9 ; 100)	173/179	96.6	(92.8 ; 98.8)
		>=1:8	173/174	99.4	(96.8 ; 100)	163/179	91.1	(85.9 ; 94.8)

M: Number of subjects with available data for the endpoint
Percentages are based on M
95% CI of the percentage calculated from the exact binomial method.
Study: EFC16335 Program: T08079.sas Datasets=ADSL ADIS Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08079_i.rtf (19MAR2021 10:17)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 5.3

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT

D30 において、全ての血清群について GMT は Group 1 の方が Group 2 より高く、Group 1 で 123（血清群 A）～544（血清群 C）、Group 2 で 36.5（血清群 W）～41.5（血清群 Y）の範囲であった。GMT 比（Group 1／Group 2）は、2.98（血清群 A）～14.8（血清群 C）であった。

表 59 - Post-vaccination hSBA GMT for MenACYW conjugate vaccine versus Menactra - Per-Protocol Analysis Set

	MenACYW (N=174)			Menactra (N=179)			MenACYW / Menactra	
Serogroup	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**M**	**GMT**	**(95% CI)**	**GMT Ratio**	**(95% CI)**
A	174	123	(99.4 ; 152)	179	41.3	(33.3 ; 51.3)	2.98	(2.20 ; 4.03)
C	174	544	(431 ; 685)	179	36.6	(28.3 ; 47.5)	14.8	(10.5 ; 21.0)
Y	174	221	(183 ; 267)	179	41.5	(32.7 ; 52.6)	5.33	(3.93 ; 7.21)
W	174	125	(104 ; 151)	179	36.5	(29.3 ; 45.5)	3.44	(2.58 ; 4.58)

M: Number of subjects with available data for the endpoint
GMT: Geometric mean titer
95% CI of the GMTs calculated using normal approximation assuming they are log-normally distributed.
Study: EFC16335 Program: T08073.sas Datasets=ADSL ADIS Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08073_i.rtf (19MAR2021 10:16)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 5.5

ベースライン及びワクチン接種後 D30 の髄膜炎菌 hSBA 抗体価の RCDC を、Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Figure 5.1]～[Figure 5.4]に示す。

hSBA 抗体価の上昇倍率

D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合を表 60 に示す（PPAS）。

D30 において、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群に対して Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。Group 1 では、接種後 30 日に被験者の大部分でいずれの血清群に対しても hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇したが（85.6%［血清群 A］～97.7%［血清群 Y］）、Group 2 では接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者はいずれの血清群に対しても少なかった（49.2%［血清群 W］～65.4%［血清群 A］）。

表 60 - Number and percentage of subjects with >= 4-fold rise of hSBA titer from baseline (D0) to D30 - Per-Protocol Analysis Set

	MenACYW (N=174)			Menactra (N=179)		
Serogroup	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
A	149/174	85.6	(79.5 ; 90.5)	117/179	65.4	(57.9 ; 72.3)
C	168/174	96.6	(92.6 ; 98.7)	112/179	62.6	(55.0 ; 69.7)
Y	170/174	97.7	(94.2 ; 99.4)	113/178	63.5	(56.0 ; 70.6)
W	152/174	87.4	(81.5 ; 91.9)	88/179	49.2	(41.6 ; 56.7)

M: Number of subjects with available data for the endpoint
Percentages are based on M
95% CI of the percentage calculated from the exact binomial method.
Study: EFC16335 Program: T08081.sas Datasets=ADSL ADIS Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08081_i.rtf (19MAR2021 10:17)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 5.4

6.2 国内試験（MEQ00068 試験）と海外試験（MET35 試験及び MET43 試験）の年齢別の比較

MET35 試験は 2～9 歳の小児を、MET43 試験は 10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人を対象とした第 III 相臨床試験である。本項では、小児、思春期未成年、成人の MenACYW 結合型ワクチン投与後の hSBA ワクチン抗体応答について、日本人（MEQ00068 試験）と非日本人（MET35 試験及び MET43 試験）で比較した結果を記述した。

6.2.1 成人（18～55 歳）

MenACYW 結合型ワクチン接種後に hSBA ワクチン抗体応答を達成した成人の割合は、非日本人に比べて日本人で高い（血清群 C 及び Y）又は同程度（血清群 A 及び W）であった（表 61）。

表 61 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese adults (MEQ00068) and Non-Japanese adults – PPAS

		MenACYW conjugate vaccine					
		MEQ00068 (N=119)			MET43 Group 1-3 pooled (N=1410)		
Serogroup	Baseline Status	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	Any	97/119	81.5	(73.4 ; 88.0)	1034/1406	73.5	(71.2 ; 75.8)
	S-	62/67	92.5	(83.4 ; 97.5)	309/354	87.3	(83.4 ; 90.6)
	S+	35/52	67.3	(52.9 ; 79.7)	725/1052	68.9	(66.0 ; 71.7)
C	Any	114/119	95.8	(90.5 ; 98.6)	1173/1406	83.4	(81.4 ; 85.3)
	S-	77/79	97.5	(91.2 ; 99.7)	641/740	86.6	(84.0 ; 89.0)
	S+	37/40	92.5	(79.6 ; 98.4)	532/666	79.9	(76.6 ; 82.9)
Y	Any	115/119	96.6	(91.6 ; 99.1)	1241/1408	88.1	(86.3 ; 89.8)
	S-	86/87	98.9	(93.8 ; 100)	868/917	94.7	(93.0 ; 96.0)
	S+	29/32	90.6	(75.0 ; 98.0)	373/491	76.0	(71.9 ; 79.7)
W	Any	99/119	83.2	(75.2 ; 89.4)	1084/1408	77.0	(74.7 ; 79.2)
	S-	55/59	93.2	(83.5 ; 98.1)	756/906	83.4	(80.9 ; 85.8)
	S+	44/60	73.3	(60.3 ; 83.9)	328/502	65.3	(61.0 ; 69.5)

n: Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse
M: Number of subjects with available data for the endpoint
S-: Pre-vaccination baseline titer is < 1:8, S+: Pre-vaccination baseline titer is >= 1:8
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.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/eff_comp_hsba_adult_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comp_hsba_adult_p_t_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.2.2 思春期未成年（10～17 歳）

MenACYW 結合型ワクチン接種後に hSBA ワクチン抗体応答を達成した思春期未成年の割合は、非日本人に比べて日本人で高い（血清群 A）又は同程度（血清群 C、W 及び Y）であった（表 62）。

表 62 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese adolescents (MEQ00068) and Non-Japanese adolescents – PPAS

		MenACYW conjugate vaccine					
		MEQ00068 (N=51)			MET43 Group 1-3 pooled (N=1098)		
Serogroup	Baseline Status	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	Any	48/51	94.1	(83.8 ; 98.8)	812/1097	74.0	(71.3 ; 76.6)
	S-	30/31	96.8	(83.3 ; 99.9)	249/297	83.8	(79.1 ; 87.8)
	S+	18/20	90.0	(68.3 ; 98.8)	563/800	70.4	(67.1 ; 73.5)
C	Any	50/51	98.0	(89.6 ; 100)	1049/1097	95.6	(94.2 ; 96.8)
	S-	37/37	100	(90.5 ; 100)	702/723	97.1	(95.6 ; 98.2)
	S+	13/14	92.9	(66.1 ; 99.8)	347/374	92.8	(89.7 ; 95.2)

		MenACYW conjugate vaccine					
		MEQ00068 (N=51)			MET43 Group 1-3 pooled (N=1098)		
Serogroup	Baseline Status	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
Y	Any	51/51	100	(93.0 ; 100)	1049/1097	95.6	(94.2 ; 96.8)
	S-	37/37	100	(90.5 ; 100)	882/898	98.2	(97.1 ; 99.0)
	S+	14/14	100	(76.8 ; 100)	167/199	83.9	(78.1 ; 88.7)
W	Any	49/51	96.1	(86.5 ; 99.5)	927/1097	84.5	(82.2 ; 86.6)
	S-	26/26	100	(86.8 ; 100)	661/703	94.0	(92.0 ; 95.7)
	S+	23/25	92.0	(74.0 ; 99.0)	266/394	67.5	(62.6 ; 72.1)

n: Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse
M: Number of subjects with available data for the endpoint
S-: Pre-vaccination baseline titer is < 1:8, S+: Pre-vaccination baseline titer is >= 1:8
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.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/eff_comp_hsba_adol_p_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/eff_comp_hsba_adol_p_t_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.2.3 小児（2～9 歳）

MenACYW 結合型ワクチン接種後に hSBA ワクチン抗体応答を達成した小児の割合は、日本人被験者数に限りがあるものの、全被験者で hSBA ワクチン抗体応答を達成していることが確認されており、非日本人被験者で観察された結果と大きく異なるものではなかった（表 63）。

表 63 - Comparison of hSBA vaccine seroresponse rate for MenACYW conjugate vaccine between Japanese children (MEQ00068) and Non-Japanese children – PPAS

		MenACYW conjugate vaccine					
		MEQ00068 (N=4)			MET35 (N=458)		
Serogroup	Baseline Status	n/M	%	(95% CI)	n/M	%	(95% CI)
A	Any	4/4	100	(39.8 ; 100)	252/455	55.4	(50.7 ; 60.0)
	S-	2/2	100	(15.8 ; 100)	152/230	66.1	(59.6 ; 72.2)
	S+	2/2	100	(15.8 ; 100)	100/225	44.4	(37.8 ; 51.2)
C	Any	4/4	100	(39.8 ; 100)	436/458	95.2	(92.8 ; 97.0)
	S-	3/3	100	(29.2 ; 100)	387/402	96.3	(93.9 ; 97.9)
	S+	1/1	100	(2.5 ; 100)	49/56	87.5	(75.9 ; 94.8)
Y	Any	4/4	100	(39.8 ; 100)	419/458	91.5	(88.5 ; 93.9)
	S-	3/3	100	(29.2 ; 100)	380/404	94.1	(91.3 ; 96.2)
	S+	1/1	100	(2.5 ; 100)	39/54	72.2	(58.4 ; 83.5)
W	Any	4/4	100	(39.8 ; 100)	361/458	78.8	(74.8 ; 82.5)
	S-	0/0			311/368	84.5	(80.4 ; 88.1)
	S+	4/4	100	(39.8 ; 100)	50/90	55.6	(44.7 ; 66.0)

n: Number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse
M: Number of subjects with available data for the endpoint
S-: Pre-vaccination baseline titer is < 1:8, S+: Pre-vaccination baseline titer is >= 1:8
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.

6.3　日本人における免疫原性の結論

MEQ00068 試験において、hSBA により評価したワクチン抗体応答に基づくと、2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人に対する MenACYW 結合型ワクチンの 1 回接種により、国内承認済みのメナクトラと比較して、全ての血清群について免疫応答の非劣性が示された。

D30 の hSBA ワクチン抗体応答については、MenACYW 結合型ワクチンに対するワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、メナクトラに対するワクチン抗体応答を達成した被験者の割合よりも一貫して高く、メナクトラ接種群との差は 20.27%～38.19%であった。

ワクチン接種後 30 日に、1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、ベースラインに比べていずれの血清群に対しても両群で上昇した。血清群 C、W 及び Y に対し 1:8 以上の hSBA 抗体価を達成した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった。

D30 において、hSBA GMT 比（Group 1／Group 2）は 2.98（血清群 A）～14.8（血清群 C）の範囲であった。

hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者数及び割合は、ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を反映していた。

以上より、MenACYW 結合型ワクチンは、2 歳から 55 歳までの小児、思春期未成年及び成人に対する単回接種ワクチンとして免疫原性を有し、メナクトラよりも強い免疫応答を誘導することが示された。

日本人及び非日本人 MenACYW 結合型ワクチン接種後のワクチン抗体応答を比較した結果、小児（2～9 歳）、思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）において、日本人のワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、非日本人のワクチン抗体応答を達成した被験者の割合とおおむね同程度又は高かった。小児については、日本人被験者数が限られているものの、高いワクチン抗体応答率であり、海外試験の小児（2～9 歳）の結果と大きく異なるものではなかった。国内臨床試験では 56 歳以上の被験者は含まれなかったが、海外臨床試験では本剤は高齢者を含む 56 歳以上の被験者においても優れた免疫原性及び良好な忍容性が認められている。

以上より、MEQ00068 試験の結果は、海外試験で得られた結論を支持するものであった。

7　付録

表 64 - 有効性に関する Pivotal 及び Supportive 臨床試験の一覧表

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的*	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国： 試験期間（FVFS-LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET28	5.3.4.1	複数製剤の MenACYW 結合型ワクチン（当時の呼称は TetraMen-T†である）及び Menjugate の記述統計学的免疫原性	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	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり莢膜多糖体 2 µg を含むアジュバントなし製剤 髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり莢膜多糖体 2 µg を含むアジュバントあり製剤（$AlPO_4$） 髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり莢膜多糖体 10 µg を含むアジュバントなし製剤 剤形：溶液 単回接種（成人及び幼児）又は 2、4 及び 6 か月齢時（乳児）に 3 回接種 +13 か月齢時（乳児の部分集団）に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	PP 223 名 健康成人 28 名 健康幼児 38 名 健康乳児 157 名 18 歳以上 40 未満の成人： Group 1：14 名（アジュバントあり低用量） Group 2：14 名（アジュバントなし高用量） 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児： Group 3：19 名（アジュバントあり低用量） Group 4：19 名（アジュバントなし高用量） 2 か月齢+28 日の乳児： Group 5：41 名（アジュバントなし低用量） Group 6：39 名（アジュバントあり低用量） Group 7：36 名（アジュバントなし高用量） Group 8：41 名（Menjugate）	カナダ 2006 年 7 月 25 日～ 2008 年 8 月 27 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的*	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国： 試験期間（FVFS-LCLS） 報告書の種類	試験の進行状況 報告書の種類
MET32	5.3.4.1	5製剤のMenACYW結合型ワクチン（TetraMen-T†）及びNeisVac-Cの記述統計学的免疫原性	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	各TetraMen-Tワクチンの0.5 mL用量は、以下の成分を含む、生理食塩液で中和したリン酸ナトリウムで生成された。 • 低用量：血清群A、C、W及びYの髄膜炎菌莢膜多糖体各4 µgに、破傷風トキソイドタンパク質22.1 µg（製剤1）又は33.9 µg（製剤2）を結合 • 中用量：血清群C及びYの髄膜炎菌莢膜多糖体各4 µg及び血清群A及びWの髄膜炎菌莢膜多糖体各10 µgに、破傷風トキソイドタンパク質36.6 µg（製剤1）を結合 • 高用量：血清群A、C、W及びYの髄膜炎菌莢膜多糖体各10 µgに、破傷風トキソイドタンパク質54.8 µg（製剤1）又は84.8 µg（製剤2）を結合 注：破傷風トキソイドタンパク質量は、莢膜多糖体とタンパク質の結合比率に依存する近似値である。 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM接種	PP 健康幼児306名 Group 1：54名（製剤1、低用量） Group 2：51名（製剤1、中用量） Group 3：51名（製剤1、高用量） Group 4：48名（製剤2、低用量） Group 6：51名（製剤2、高用量） Group 7：51名（NeisVac-C）	オーストラリア 2008年4月21日～2008年10月28日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的*	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国： 試験期間（FVFS-LCLS） 報告書の種類	試験の進行状況 報告書の種類
MET35	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンを Menveo と比較する免疫原性評価	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	**MenACYW 結合型ワクチン：**髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	PPAS 2～9 歳の健康小児 918 名 Group 1：458 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：460 名（Menveo）	米国、プエルトリコ 2017 年 2 月 17 日～2017 年 10 月 10 日	完了 完全な報告書
MET50	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンを Menveo と比較する免疫原性評価	第 II 相、非盲検（検査技師は Group の割り当てについて盲検化された）、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	**MenACYW 結合型ワクチン：**髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種（MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo） 又は 各ワクチン接種 D0 に単回接種：MenACYW 結合型ワクチン +Tdap+HPV 又は 各ワクチン接種 D0 に単回接種：Tdap+HPV 注：HPV（3 回接種）の 2 回目及び 3 回目接種は 1 回目接種後 2 か月及び 6 か月時にそれぞれ行う。0.5 mL/回 IM 接種	PPAS1 10～17 歳の健康思春期未成年 1550 名 Group 1：463 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：464 名（Menveo） Group 3：360 名（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap+HPV) Group 4：263 名 (Tdap+HPV)	米国、 2014 年 7 月 22 日～2015 年 10 月 2 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的*	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国： 試験期間（FVFS-LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET43	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンをメナクトラと比較するロット間の一貫性、免疫原性評価	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	**MenACYW 結合型ワクチン :** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	PPAS 10～55 歳の健康思春期未成年及び成人 3101 名 Group 1：843 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：820 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 3 : 845 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 4：593 名（メナクトラ）	米国 2016 年 7 月 15 日～2017 年 2 月 28 日	完了 完全な報告書
MET44	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチン及び Menomune – A/C/Y/W-135 の記述統計学的免疫原性	第 II 相、ランダム化、非盲検（検査技師は Group の割り当てについて盲検化された）、多施設共同試験	**MenACYW 結合型ワクチン :** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種（MenACYW 結合型ワクチン） SC 接種(Menomune – A/C/Y/W-135)	PPAS 56 歳以上の健康成人 289 名を 2 つの部分集団に層別化：(a) 56～64 歳(b) 65 歳以上 Group 1：195 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 1a：98 名 Group 1b：97 名 Group 2：94 名（Menomune） Group 2a：46 名 Group 2b：48 名	米国 2012 年 11 月 12 日～2013 年 1 月 17 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的*	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン、剤形、接種方法、接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国： 試験期間（FVFS-LCLS） 報告書の種類	試験の進行状況
MET49	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンを Menomune – A/C/Y/W-135 と比較する免疫原性評価	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	**MenACYW 結合型ワクチン :** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種（MenACYW 結合型ワクチン） SC 接種(Menomune – A/C/Y/W-135)	PPAS 56 歳以上の健康成人 864 名 Group 1：433 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：431 名（Menomune）	米国、プエルトリコ 2016 年 7 月 15 日～2017 年 2 月 13 日	完了 完全な報告書
MET56	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンの追加接種をメナクトラの追加接種と比較する免疫原性評価	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	**MenACYW 結合型ワクチン :** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	PPAS2 4 価髄膜炎菌ワクチンの初回接種を受けた 15 歳以上の健康思春期未成年及び成人 773 名 Group 1 : 384 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：389 名（メナクトラ）	米国、プエルトリコ 2016 年 4 月 15 日～2016 年 12 月 19 日	完了 完全な報告書
MEQ00068	5.3.5.1	MenACYW 結合型ワクチンをメナクトラと比較する免疫原性評価	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	**MenACYW 結合型ワクチン :** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	PPAS 髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～55 歳の健康小児、思春期未成年及び成人 353 名 Group 1 : 174 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：179 名（メナクトラ）	日本 2020 年 5 月 22 日～2020 年 11 月 7 日	完了 完全な報告書

$AlPO_4$：リン酸アルミニウム、FVFS：最初の被験者の初回来院日、IM：筋肉内、LCLS：最後の被験者の最終連絡日、PP：Per-Protocol、PPAS：Per-Protocol 解析対象集団、SC：皮下

*これら試験では有効性の目的／評価項目は設定しなかった。本表では免疫原性の評価項目を示す。

†初期の試験では MenACYW 結合型ワクチンの呼称は TetraMen-T であった。

8 参考文献

1. McVernon J, Nolan T, Richmond P, Reynolds G, Nissen M, Lambert SB, et al. A Randomized Trial to Assess Safety and Immunogenicity of Alternative Formulations of a Quadrivalent Meningococcal (A, C, Y, and W-135) Tetanus Protein Conjugate Vaccine in Toddlers. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(1):e15-23.
2. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998;17(8):873-90.
3. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. Stat Med. 1998;17(8):857-72.
4. Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orensein WA, and Offit PA, editors. Plotkin's Vaccine (7th Edition), Section 2, Chapter 38. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018:619-43.
5. 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.
6. 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.
7. Halperin SA, Baine Y, Domachowske JB, Aggarwal N, Simon M, Langley JM, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine and a marketed quadrivalent meningococcal ACWY-diphtheria toxoid conjugate vaccine in healthy individuals 10-25 years of age. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014:3(1):33-42.
8. Findlow H, Borrow R, Andrews N, Waight P, Sheasby E, Matheson M, et al. Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine given at 3 months of age to healthy infants in the United Kingdom. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(6):616-22.
9. Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. Eur J Pediatr. 2013;172(5):601-12.
10. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01311557. Safety and Immunogenicity of Adacel® Vaccine Administered to Persons 10 Years of Age. [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01311557
11. ClinicalTrials.gov Indentifier: NCT01629589. Immunogenicity of Adacel® and BOOSTRIX® Vaccines in Adolescents. [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01629589

12. Menveo® (prescribing information). GSK Vaccines Srl Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf
13. 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
14. Menveo® (Summary of Product Characteristics). GSK Vaccines S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy). [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information_en.pdf
15. Menactra® (prescribing information). Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf
16. Prevnar 13® (prescribing information). Pfizer Inc. Philadelphia PA (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf
17. 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.

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.4 臨床的安全性の概要

Total number of pages: 221

目　　次

2.7.4 臨床的安全性の概要 1

目　　次 2

表 目 次 7

略号と用語の定義 13

1　医薬品への曝露 14

1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 17

1.1.1　安全性試験の概要 17

1.1.2　安全性評価の各手法及び評価項目 17

1.1.2.1　即時性反応 21

1.1.2.2　特定反応 21

1.1.2.3　非特定非重篤有害事象／副反応 23

1.1.2.4　医療機関での受診を要する有害事象（MAAE） 24

1.1.2.5　死亡 24

1.1.2.6　重篤な有害事象 24

1.1.2.7　治験中止に至った有害事象 25

1.1.3　治験の目的 25

1.1.3.1　安全性試験の目的及び試験デザイン 25

1.1.3.2　安全性解析の統計学的手法 29

1.1.4　欠測値及び外れ値の取扱い 30

1.1.5　安全性データの統合方法 30

1.2　全般的な曝露状況 31

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 33

2　全ての被験者の臨床的安全性 41

2.1　全ての被験者における有害事象の解析 41

2.1.1　全ての被験者における安全性の概要 42

2.1.2　比較的よく見られる有害事象 45

2.1.2.1 即時性非特定副反応 45
2.1.2.2 特定反応 47
2.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応 51
2.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象 59
2.1.3 死亡 59
2.1.4 その他の重篤な有害事象 59
2.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象 59
2.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象 67
2.1.5 その他の重要な有害事象 73
2.1.5.1 治験中止に至った有害事象 73
2.1.5.2 特に注目すべき有害事象 73
2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析 73
2.2 個別有害事象の文章による説明 74
3 小児（2～9 歳）における臨床的安全性 74
3.1 小児における有害事象の解析 74
3.1.1 安全性の概要 74
3.1.2 比較的よく見られる有害事象 76
3.1.2.1 即時性非特定副反応 76
3.1.2.2 特定反応 76
3.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応 78
3.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象 81
3.1.3 死亡 81
3.1.4 その他の重篤な有害事象 82
3.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象 82
3.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象 84
3.1.5 その他の重要な有害事象 85
3.1.5.1 治験中止に至った有害事象 85
3.1.5.2 特に注目すべき有害事象 85
3.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析 85
3.2 個別有害事象の文章による説明 85
4 思春期未成年（10～17 歳）の併合集団の臨床的安全性 86
4.1 思春期未成年における有害事象の解析 86

4.1.1 安全性の概要 86
4.1.2 比較的よく見られる有害事象 91
4.1.2.1 即時性非特定副反応 91
4.1.2.2 特定反応 94
4.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応 100
4.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象 111
4.1.3 死亡 111
4.1.4 その他の重篤な有害事象 111
4.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象 111
4.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象 118
4.1.5 その他の重要な有害事象 123
4.1.5.1 治験中止に至った有害事象 123
4.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析 123
4.2 個別有害事象の文章による説明 123
5 成人（18～55 歳）の併合集団における臨床的安全性 123
5.1 成人における有害事象の解析 123
5.1.1 安全性の概要 123
5.1.2 比較的よく見られる有害事象 125
5.1.2.1 即時性非特定副反応 125
5.1.2.2 特定反応 126
5.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応 128
5.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象 132
5.1.3 死亡 132
5.1.4 その他の重篤な有害事象 133
5.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象 133
5.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象 135
5.1.5 その他の重要な有害事象 137
5.1.5.1 治験中止に至った有害事象 137
5.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析 137
5.2 個別有害事象の文章による説明 137
6 56 歳以上の成人後期及び高齢者の併合集団における臨床的安全性 138
6.1 成人後期（56～64 歳）有害事象の解析 139

6.1.1 成人後期における有害事象の解析 139
6.1.1.1 安全性の概要 139
6.1.1.2 比較的よく見られる有害事象 141
6.1.1.3 死亡 147
6.1.1.4 その他の重篤な有害事象 147
6.1.1.5 その他の重要な有害事象 151
6.1.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析 151
6.1.2 個別有害事象の文章による説明 151
6.2 高齢者（65 歳以上）における臨床的安全性 151
6.2.1 高齢者における有害事象の解析 151
6.2.1.1 安全性の概要 151
6.2.1.2 比較的よく見られる有害事象 154
6.2.1.3 死亡 160
6.2.1.4 その他の重篤な有害事象 160
6.2.1.5 その他の重要な有害事象 164
6.2.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析 164
6.2.2 個別有害事象の文章による説明 164
7 日本人における臨床的安全性の要約 164
7.1 国内試験（MEQ00068 試験）の概要及び結果の要約 164
7.1.1 安全性に関する目的及び試験デザイン 164
7.1.1.1 安全性に関する目的（副次） 164
7.1.1.2 試験デザイン 164
7.1.1.3 安全性評価項目（副次） 165
7.1.1.4 統計学的手法 166
7.1.2 曝露状況 166
7.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性 166
7.1.4 安全性の結果 167
7.1.4.1 安全性の概要 167
7.1.4.2 比較的よく見られる有害事象 168
7.1.4.3 死亡 179
7.1.4.4 その他の重篤な有害事象 179
7.1.4.5 その他の重要な有害事象 179
7.1.4.6 器官又は症候群別有害事象の解析 179
7.1.5 個別有害事象の文章による説明 179

7.2 国内試験（MET00068 試験）と海外試験（MET35 試験及び MET43 試験）の年齢別の比較 ... 179
7.2.1 成人（18～55 歳） ... 179
7.2.2 思春期未成年（10～17 歳） ... 181
7.2.3 小児（2～9 歳） ... 182
7.3 日本人における安全性の結論 ... 184
8 臨床検査値の評価 ... 184
9 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 ... 184
10 特別な患者集団及び状況下における安全性 ... 184
10.1 内因性要因 ... 184
10.2 外因性要因 ... 185
10.3 薬物相互作用 ... 185
10.4 妊娠及び授乳時の使用 ... 185
10.4.1 妊婦 ... 185
10.4.2 授乳婦 ... 186
10.5 過量接種 ... 186
10.6 薬物乱用 ... 186
10.7 離脱症状及び反跳現象 ... 187
10.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 ... 187
11 安全性の結論 ... 187
12 市販後データ ... 188
12.1 市販後安全性データベースの安全性データ ... 188
12.2 公表文献の安全性データ ... 189
12.3 市販後データの結論 ... 190
参 考 文 献 ... 191
13 付録 ... 192

表 目 次

表 1 - 各集団の統合／併合解析に含まれる試験 15
表 2 - 海外臨床試験におけるワクチン接種被験者数（海外臨床開発プログラム） 15
表 3 - 国内臨床試験における各ワクチン接種被験者数（MEQ00068 試験） 17
表 4 - 安全性の評価項目及び収集期間 18
表 5 - 評価項目ごとの解析方法の要約 19
表 6 - 特定注射部位反応：用語、定義及び重症度基準（対象：2〜9 歳） 22
表 7 - 特定注射部位反応：用語、定義及び重症度基準（対象：10 歳以上） 22
表 8 - 特定全身反応：用語、定義及び重症度基準 23
表 9 - MET50 study groups and vaccination schedule 26
表 10 - Overall extent of exposure - Safety Analysis Set 32
表 11 - Demographics at baseline - Subjects who received MenACYW conjugate vaccine - Safety Analysis Set 34
表 12 - Demographics at baseline - Subjects who received a control vaccine - Safety Analysis Set 36
表 13 - Demographics at baseline - Subjects who received concomitant licensed vaccines - Safety Analysis Set 39
表 14 - 米国申請時の Pivotal 試験で接種した被験ワクチン及び対照ワクチンの要約 41
表 15 - Safety overview after V01 vaccine injection - Safety Analysis Set 43
表 16 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set 46
表 17 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set 48
表 18 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set 50
表 19 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set 52
表 20 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set 56
表 21 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Safety Analysis Set 58

表 22 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term -Safety Analysis Set 60

表 23 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set 62

表 24 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term -Safety Analysis Set 68

表 25 - Safety overview after V01 vaccine injection - Children - Safety Analysis Set 75

表 26 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Children - Safety Analysis Set 77

表 27 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period – Children - Safety Analysis Set 78

表 28 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set 79

表 29 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set 80

表 30 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Children - Safety Analysis Set 81

表 31 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term -Children - Safety Analysis Set 82

表 32 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set 83

表 33 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term -Children - Safety Analysis Set 84

表 34 - Safety overview after V01 vaccine injection - Adolescents - Safety Analysis Set 88

表 35 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set 92

表 36 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adolescents - Safety Analysis Set 95

表 37 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adolescents - Safety Analysis Set 99

表 38 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set 101

表 39 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set 107

表 40 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Adolescents - Safety Analysis Set 109

表 41 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term -Adolescents - Safety Analysis Set 112

表 42 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set 114

表 43 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set 119

表 44 - Safety overview after V01 vaccine injection - Adults - Safety Analysis Set 124

表 45 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set 126

表 46 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adults - Safety Analysis Set 127

表 47 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adults - Safety Analysis Set 128

表 48 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set 129

表 49 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set 131

表 50 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Adults - Safety Analysis Set 132

表 51 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term -Adults - Safety Analysis Set 133

表 52 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set 134

表 53 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set 136

表 54 - Safety overview after V01 vaccine injection - Older Adults - Safety Analysis Set 140

表 55 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Older Adults - Safety Analysis Set 142

表 56 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Older Adults - Safety Analysis Set 143

表 57 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set 145

表 58 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set 146

表 59 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Older Adults - Safety Analysis Set 146

表 60 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term -Older Adults - Safety Analysis Set 148

表 61 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set 149

表 62 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set 150

表 63 - Safety overview after V01 vaccine injection - Elderly - Safety Analysis Set 152

表 64 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set 154

表 65 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Elderly - Safety Analysis Set 155

表 66 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Elderly - Safety Analysis Set 156

表 67 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set 158

表 68 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set 159

表 69 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Elderly - Safety Analysis Set 159

表 70 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term -Elderly - Safety Analysis Set 161

表 71 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set 161

表 72 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set 163

表 73 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 56 years of age) - Safety Analysis Set 167

表 74 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set .. 169

表 75 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set 170

表 76 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set 171

表 77 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children (2 through 9 years of age)- Safety Analysis Set 172

表 78 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set .. 173

表 79 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set 174

表 80 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set 175

表 81 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children (2 through 9 years of age) - Safety Analysis Set..... 176

表 82 - All unsolicited non-serious AEs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set 177

表 83 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set..... 178

表 84 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set 180

表 85 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set 182

表 86 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Children (2 through 9 years of age) - Safety Analysis Set 183

表 87 - MenACYW conjugate vaccine pregnancy exposure and pregnancy outcomes 186

表 88 - 臨床的安全性試験の一覧表 193

表 89 - Listing of serious adverse events - MET28 - Safety Analysis Set 198

表 90 - Listing of serious adverse events - MET32 - Safety Analysis Set 199

表 91 - Listing of serious adverse events - MET35 - Safety Analysis Set 200

表 92 - Listing of serious adverse events - MET50 - Safety Analysis Set 202

表 93 - Listing of serious adverse events - MET43 - Safety Analysis Set 204

表 94 - Listing of serious adverse events - MET44 - Safety Analysis Set 207

表 95 - Listing of serious adverse events - MET49 - Safety Analysis Set 208

表 96 - Listing of serious adverse events - MET56 - Safety Analysis Set 211

表 97 - Listing of serious adverse events - MEQ00068 - Safety Analysis Set..... 212

表 98 - Listing of deaths - MET28 213

表 99 - Listing of deaths - MET32 214

表 100 - Listing of deaths - MET35 215

表 101 - Listing of deaths - MET50 216
表 102 - Listing of deaths - MET43 217
表 103 - Listing of deaths - MET44 218
表 104 - Listing of deaths - MET49 219
表 105 - Listing of deaths - MET56 220
表 106 - Listing of deaths - MEQ00068 221

略号と用語の定義

AE	adverse event／有害事象
AESI	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
AR	adverse reaction／副反応
CI	confidence interval／信頼区間
CCDS	company core data sheet／企業中核データシート
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
DLP	data lock point／データロックポイント
FDA	Food and Drug Administration／米国医薬食品局
HPV	human papilloma virus／ヒトパピローマウイルス
IBD	International Birth Date／国際誕生日
iSAP	integrated Safety Analysis Plan
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
MenC	meningococcal C conjugate vaccine／髄膜炎菌 C 結合型ワクチン
MPSV4	quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine／4 価髄膜炎菌多糖体ワクチン
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report／定期的ベネフィット・リスク評価報告
PT	preferred term／基本語
SAE	serious adverse event／重篤な有害事象
SD	standard deviation／標準偏差
SOC	system organ class／器官別大分類
Tdap	tetanus, diphtheria, 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）
US	United States／米国

1　医薬品への曝露

海外の臨床開発プログラム

髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン（SP0047、以下「MenACYW 結合型ワクチン」）は、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症の予防を目的とする 4 価髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチンである。

MenACYW 結合型ワクチンは、1 回用量（0.5 mL）中に髄膜炎菌の 4 つの血清群 A、C、W 及び Y に特異的な莢膜由来の多糖体抗原を各 10 µg 含有し、これらの莢膜多糖体抗原は破傷風菌培養液から調製した破傷風トキソイドタンパク約 55 µg と共有結合している（破傷風トキソイドタンパクの実際の量は、結合体の莢膜多糖体／タンパク質比に依存する）。MenACYW 結合体ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液で調製された保存剤を含まない無菌の液剤であり、筋肉内に接種する。

本 Module には、米国での申請時に提出した乳児、幼児、小児、思春期未成年及び成人（56 歳以上を含む）を対象に実施した第 I 相、第 II 相及び第 III 相臨床試験の計 8 試験（Pivotal 試験及び Supportive 試験）が含まれる。

最初に実施した MET28 試験（乳児、幼児及び 18 歳以上 40 歳未満の成人を対象とした第 I 相臨床試験）及び MET32 試験（幼児を対象とした第 I/II 相臨床試験）の 2 試験については、試験の概要を Module [2.7.2]に示し、各試験の治験総括報告書（CSR）を Module 5.3.4.1 に添付した。開発用に選択された最終製剤を使用していないため、これら 2 試験のデータは統合／併合解析に含めなかった。なお、これらの試験では、安全性の懸念は認められなかった。また、MenACYW 結合型ワクチンの最終製剤は、これら 2 試験のデータを基に選択した。

米国では、小児、思春期未成年及び成人（56 歳以上の後期成人及び高齢者を含む）を対象とする 6 試験の臨床データが、「2 歳以上における血清群 A、C、W 及び Y による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防のための MenACYW 結合型ワクチン」の申請を支持するために用いられた。これらの試験には、2012～2018 年に米国及びプエルトリコで実施された第 II 相臨床試験の 2 試験（MET44 試験［Supportive 試験］及び MET50 試験［Pivotal 試験］）及び第 III 相 Pivotal 試験の 4 試験（MET35、MET43、MET49 及び MET56 試験）が含まれる。

本 Module では、Module 5.3.5.1 に添付した各試験の CSR の安全性データ及び Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety に示す安全性データの統合解析の結果を要約する。上述の安全性試験の試験デザインの要約を表 88 に示す。試験デザインの詳細については、Module [2.7.3]及び各 CSR に記載している。

安全性の統合／併合解析に含まれる 6 試験のデータの併合方法及び年齢層について表 1 に示す。

表 1 - 各集団の統合／併合解析に含まれる試験

集団	併合	年齢層	対象試験
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（56 歳以上）	成人後期を併合	56～64 歳	MET44, MET49, MET56*
	高齢者を併合	65 歳以上	MET44, MET49

*MET56 試験の対象は 15～55 歳の被験者とした。56 歳以上の被験者 1 名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。

海外で実施されたこれらの 8 試験において MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けた被験者数を試験の開発相及び試験識別コード別に表 2 に示す。

完了した試験での MenACYW 結合型ワクチン（用量検討に使用した製剤も含む全ての製剤）の接種被験者数は計 5,633 名であった（第 I 相臨床試験 209 名、第 I/II 及び II 相臨床試験 1,400 名、第 III 相臨床試験 4,024 名）。

統合／併合解析に含まれる 6 試験で MenACYW 結合型ワクチン最終製剤の単回接種（単独又は別のワクチンとの同時接種）を受けた被験者数は計 5,118 名であった（表 2）。

表 2 - 海外臨床試験におけるワクチン接種被験者数（海外臨床開発プログラム）

Trial Code (Phase)	**MenACYW conjugate vaccine**	**Controls**					**Concomitant Vaccines**
		Menomune (MPSV4)	**Menveo (MCV4-CRM)**	**Menactra (MCV4-DT)**	**Menjugate (MenC)**	**NeisVac-C (MenC)**	
MET28* (Phase I) Supportive	209	--	--	--	44	--	--
MET32* (Phase I/II) Supportive	306	--	--	--	--	62	--
MET44 (Phase II) Supportive	199	100	--	--	--	--	--
MET50 (Phase II) Pivotal	895†	--	501	--	--	--	296

Trial Code (Phase)	MenACYW conjugate vaccine	Controls					Concomitant Vaccines
		Menomune (MPSV4)	Menveo (MCV4-CRM)	Menactra (MCV4-DT)	Menjugate (MenC)	NeisVac-C (MenC)	
MET56 (Phase III) Pivotal	402	--	--	407	--	--	--
MET35 (Phase III) Pivotal	498	--	494	--	--	--	--
MET43 (Phase III) Pivotal	2676	--	--	635	--	--	--
MET49 (Phase III) Pivotal	448	453	--	--	--	--	--
Total Exposed Subjects	**5633**	**553**	**995**	**1042**	**44**	**62**	**296**

Note: The 6 studies that are part of this CTD were conducted in the US and Puerto Rico.
Abbreviations: MPSV4, quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine; MCV4-CRM, quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine; MCV4-DT, quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine; MenC, meningococcal C conjugate vaccine
* Not included in this CTD as part of the claimed indication
† Includes subjects that received either MenACYW conjugate vaccine or MenACYW conjugate vaccine + Tdap+HPV

本 Module では、海外臨床開発プログラムのうち 2 歳以上を対象とした 6 試験（MET44 及び MET50 試験［第 II 相臨床試験］、MET56、MET35、MET43 及び MET49 試験［第 III 相臨床試験］）の臨床データを提示し、MenACYW 結合型ワクチンの安全性を示した。

なお、これらの 6 試験の免疫原性データの要約は Module [2.7.3]に記載した。

日本の臨床開発プログラム

日本での承認申請のため、侵襲性髄膜炎菌感染症ワクチンとして国内で唯一承認されているメナクトラを対照として、日本の 2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人を対象に、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、並行群間比較第 III 相臨床試験（EFC16335_MEQ00068 試験［以下、MEQ00068 試験］）を実施し、MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する免疫学的非劣性の評価、並びに両治験ワクチンの安全性及びその他の免疫原性の記述的評価を行った。この試験の結果は安全性の統合／併合解析には含めなかった。試験方法及び安全性の結果については 7 項に記載した。

表 3 - 国内臨床試験における各ワクチン接種被験者数（MEQ00068 試験）

試験識別コード（試験の相）	MenACYW結合型ワクチン	メナクトラ	同時接種ワクチン
MEQ00068（第III相）	179名	180名	該当なし

本 Module には、国内 1 試験（MEQ00068 試験）及び海外 5 試験（MET28、MET32、MET35、MET43 及び MET49 試験）を評価資料として含めた。海外第 I 相臨床試験である MET28 試験は、MenACYW 結合型ワクチンの提示抗原及び用量（各血清群につき 10 μg）の適格性評価に使用した。海外第 I/II 相臨床試験である MET32 試験は最終製剤の選択に使用した。さらに、海外で実施された MET35 試験（2～9 歳）、MET43 試験（10～55 歳）及び MET49 試験（56 歳以上）は、国内で実施された MEQ00068 試験における各年齢層の日本人被験者での MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を、同じ年齢層の米国人被験者と記述的に比較するために使用した。

安全性の統合／併合解析に含まれるその他の海外試験（MET44、MET50 及び MET56 試験）は参考資料として本 Module に含めた。

日本の 2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人を対象に実施した MEQ00068 試験は、国外承認申請資料の免疫原性の統合／併合解析には含まれていない。以降は海外 6 試験の併合／統合解析について述べる。日本人の小児、思春期未成年及び成人被験者（2 歳以上 55 歳以下）における全ての安全性の結果及び日本人と外国人の比較解析を含む考察を 7 項に示す。本 Module に含まれる全ての試験の要約を表 88 に示す。

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

1.1.1 安全性試験の概要

2歳以上の米国人被験者(プエルトリコ人を含む)を対象とした海外6試験の目的の1つは､MenACYW結合型ワクチンに関する安全性プロファイルの評価である。これらの試験で統合解析及び併合解析を実施するため、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各試験間で十分な類似性を確保した（表 4）。integrated Safety Analysis Plan（iSAP）の目的に従い、「統合解析」では MenACYW 結合型ワクチンと各対照ワクチンのデータを比較する要約表を示す。一方､「併合解析」では全ての試験データを併合する。

1.1.2 安全性評価の各手法及び評価項目

小児､思春期未成年､成人(18～55 歳､56～64 歳､65 歳以上)を対象とした各試験における MenACYW 結合型ワクチン、対照ワクチン及び同時接種ワクチンの安全性プロファイルを、iSAP に要約する有害事象の分類に従って収集期間別に記述した。以下の各項で有害事象の分類の詳細を示す。

また、統計手法及び安全性の要約のために実施した全ての解析の包括的な概要についても Module 5.3.5.3 iSAP に記載している。各試験のデータ収集及び解析方法は Module 5.3.5.1 の各 CSR に記載している。

各試験で収集した安全性評価項目を表 4 に示す。

表 4 - 安全性の評価項目及び収集期間

安全性パラメータ	収集したデータ及び収集期間
即時性非特定有害事象／副反応*	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、発現までの時間、発現日数及び重症度
（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、発現までの時間、発現日数及び重症度
非重篤な非特定有害事象／副反応	ワクチン接種後 30 日間、SOC 及び PT、発現までの時間、発現期間及び重症度
医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）	Day 0 から Day 30 の来院†まで、及びワクチン接種後 Day 30 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）まで収集）
重篤な有害事象：全て及び関連あり	全て及び関連あり、試験期間を通して、Day 0 のワクチン接種後から Day 7、Day 8 から Day 30、Day 0 から Day 30、ワクチン接種後 Day 31 から、最後の来院／6 か月後の追跡調査連絡まで、SOC 及び PT、試験期間を通して（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）まで収集）、重篤度基準、転帰
死亡	追跡調査を含め、試験期間を通して
治験中止に至った有害事象（重篤及び非重篤）	試験期間を通して、SOC 及び PT

*ワクチンと有害事象の因果関係に少なくとも合理的な可能性がある場合、当該有害事象は副反応とみなした。

†Day 30 の来院は、MET56 試験で Day 6 に採血を受けた一部の被験者では 3 回目の来院（Visit 3）であり、6 試験の他の全ての被験者では 2 回目の来院（Visit 2）である。

有害事象は、特定注射部位反応、特定全身反応、非特定非重篤有害事象、重篤な有害事象、及び医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）に分類して評価した。安全性の併合解析では、Module 5.3.5.3 iSAP [Section 1.2.1.2]に記載した各評価項目の規定期間内に発現した事象のみを対象とし、Visit 1 のワクチン接種以降の発現状況を器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）別、並びに転帰別に評価した。

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）が改訂されているため、MedDRA の版数が試験間で異なる場合がある。統合／併合解析では、有害事象の分類方法を統一するため、特定、非特定、非重篤及び重篤な有害事象を MedDRA 第 21.0 版により再分類した。

有害事象の分類ごとに実施する解析方法の要約を表 5 に示す。

表 5 - 評価項目ごとの解析方法の要約

評価項目		試験	接種群	層別化因子
安全性の概要		全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体：年齢層、性別、人種 年齢層別：性別、人種
即時性非特定有害事象／副反応	SOC、PT	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
特定（あらかじめ規定した）反応（注射部位／全身）	ワクチン接種後 7 日以内	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現までの時間	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	重症度	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現日数	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
非特定非重篤有害事象	SOC、PT	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	グレード 3	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	重症度	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現までの時間	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現期間	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種

評価項目		試験	接種群	層別化因子
非特定非重篤副反応	SOC、PT	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層
	グレード 3	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	重症度	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現までの時間	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	発現期間	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
重篤な有害事象（SAE）（全て及び関連あり） D0～D7、 D8～D30、 D0～D30、 D31 から試験終了まで、 全試験期間	SOC、PT	D0～D30：全 6 試験 D30 以降：MET44 以外の 5 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	重篤度基準	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
	転帰	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
治験中止に至った有害事象（非重篤及び重篤）	SOC、PT	全 6 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種
医療機関での受診を要する有害事象（MAAE） D0～D30 来院、 D30 来院から試験終了まで†‡§	SOC、PT	D0～D30 来院：全 6 試験 D30 来院以降：MET44 以外の 5 試験	MenACYW 結合型ワクチン 対照ワクチン MenACYW+Tdap+HPV Tdap+HPV	全体、年齢層、性別、人種

D：Day、HPV：ヒトパピローマウイルス、MAAE：医療機関での受診を要する有害事象、SAE：重篤な有害事象、SOC：器官別大分類、PT：基本語、Tdap：破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳

† D30 来院は、MET56 試験で Day 6 に採血を受けた一部の被験者では 3 回目の来院（Visit 3）であり、6 試験の他の全ての被験者では 2 回目の来院（Visit 2）であった。

‡ D30 来院後の SAE 及び MAAE の収集期間は、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群では約 210 日間、その他の接種群では 180 日間であった。

§ MET44 試験では Day 30 来院以降の SAE 及び MAAE は収集されなかった。

1.1.2.1 即時性反応

即時性反応は、ワクチン接種後 0～30 分以内に発現した非特定非重篤全身有害事象及び重篤な有害事象とした。

非特定非重篤全身有害事象で「即時」欄の情報が欠けている場合は、30 分の観察期間後に発現したものとみなし、補完は行わなかった。

即時性反応の観察期間内に発現した重篤な有害事象は全て治験依頼者に報告することとした。

重篤な有害事象について、ワクチン接種後 24 時間以内の経過時間の全部又は一部が欠けている場合は欠測のままとし、補完は行わなかった。これらの重篤な有害事象は「即時」とはみなさなかった。

1.1.2.2 特定反応

特定反応は、用語及び重篤度があらかじめ定義されている「予測される」副反応（徴候又は症状）であり、治験実施計画書及び症例報告書に規定されている条件（事象名及び発現までの時間）で観察・報告された事象である（例：ワクチン接種後 Day 0～Day 7 に認められた注射部位圧痛又は易刺激性）。

特定反応は、その定義上、接種されたワクチンと関連のある事象である。

注射用ワクチンに対する特定反応は、特定注射部位反応又は特定全身反応のいずれかである。

ワクチン接種日及びその後 7 日間（Day 0～Day 7）、被験者又は被験者の親／法的保護者は被験者日誌に特定反応（表 6、表 7 及び表 8）について記録し、回復するまで記録を継続することとした。

- 毎日の体温（及び測定方法）
- 他の全ての特定注射部位反応又は特定全身反応に関する毎日の測定値又は重症度
- 各事象に対して実施された処置（薬物療法など）（該当する場合）

発現までの時間、発現日数[1]及び重症度を評価した。

1.1.2.2.1 特定注射部位反応

2～9 歳を対象とした特定注射部位反応の一覧を表 6 に示す。また、10 歳以上を対象とした特定注射部位反応の一覧を表 7 に示す。

[1] 発現日数は事象の総発現日数であり、必ずしも連続した発現日数を意味するものではない。

表 6 - 特定注射部位反応：用語、定義及び重症度基準（対象：2～9 歳）

症例報告書記載（MedDRA LLT）	注射部位疼痛*	注射部位紅斑	注射部位腫脹
被験者日誌での症状名	痛み	赤み	腫れ
定義		注射針挿入部に近接した赤み	注射部位又は付近の腫れ 腫れや浮腫は組織への間質液の流入によって起こる。間質液が流入する間質次第で腫れは（通常は）柔らかくなるが、まれに硬くなることがある。そのため腫れの大きさは目視での測定が適している。
重症度基準*	グレード 1：容易に我慢できる グレード 2：不快感のために日常生活に支障を来す グレード 3：動けず、日常生活が妨げられる	グレード 1：0 mm より大きく 25 mm 未満 グレード 2 : 25 mm 以上 50 mm 未満 グレード 3：50 mm 以上	グレード 1：0 mm より大きく 25 mm 未満 グレード 2 : 25 mm 以上 50 mm 未満 グレード 3：50 mm 以上

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、LLT：下層語

*自覚症状である疼痛反応については、被験者又は被験者の親／保護者が被験者日誌に重症度（グレード 1、2 又は 3）を記録した。赤み及び腫れの測定可能な反応については、被験者が反応の実測値を記録し、統計解析時にグレード 1、2 又は 3 に分類した。

表 7 - 特定注射部位反応：用語、定義及び重症度基準（対象：10 歳以上）

症例報告書記載（MedDRA LLT）	注射部位疼痛	注射部位紅斑	注射部位腫脹
被験者日誌での症状名	痛み	赤み	腫れ
定義		注射針挿入部に近接した赤み	注射部位又は付近の腫れ 腫れや浮腫は組織への間質液の流入によって起こる。間質液が流入する間質次第で腫れは（通常は）柔らかくなるが、まれに硬くなることがある。そのため腫れの大きさは目視での測定が適している。
重症度基準*	グレード 1：日常生活に支障を来さない グレード 2：日常生活に支障を来す グレード 3：日常生活が著しく妨げられる	グレード 1 : 25 mm 以上 50 mm 以下 グレード 2：51 mm 以上 100 mm 以下 グレード 3：100 mm を超える	グレード 1 : 25 mm 以上 50 mm 以下 グレード 2：51 mm 以上 100 mm 以下 グレード 3：100 mm を超える

MedDRA：ICH 国際医薬用語集、LLT：下層語

*自覚症状である疼痛反応については、被験者が被験者日誌に重症度（グレード 1、2 又は 3）を記録した。赤み及び腫れの測定可能な反応については、被験者が反応の実測値を記録し、統計解析時にグレード 1、2 又は 3 に分類した。

1.1.2.2.2 特定全身反応

全ての試験／年齢層に対する特定全身反応を以下の表 8 に示す。

表 8 - 特定全身反応：用語、定義及び重症度基準

症例報告書記載（MedDRA LLT）	**発熱**	**頭痛**	**倦怠感**	**筋肉痛**
被験者日誌での症状名	体温	頭痛	体調不良	筋肉の疼きと痛み
定義	38.0°C（100.4°F）以上の発熱	頭部又は頭皮の痛みあるいは不快感がある。片頭痛は含まない。	全身の不調。 倦怠感は全身の不快感、不調、不健康感で、疾患の状態と関連している場合がある。疲労感又は日常生活を行うための活力不十分を伴う場合がある。	筋肉痛及び痛みは多くみられ、同時に複数の筋肉でみられる場合がある。筋肉痛は筋肉周囲の軟組織にも及ぶ場合がある。これらの構造は結合組織と呼ばれることが多く、靱帯、腱、及び筋膜（腱の太い帯）を含む。注射部位の筋肉痛は注射部位疼痛として報告しなければならず、これには当てはまらない。
重症度基準*	グレード 1 : 38.0°C 以上 38.4°C 以下（100.4°F 以上 101.1°F 以下） グレード 2 : 38.5°C 以上 38.9°C 以下（101.2°F 以上 102.0°F 以下） グレード 3 : 39.0°C 以上（102.1°F 以上）	グレード 1 : 日常生活に支障を来さない グレード 2 : 日常生活に支障を来す グレード 3 : 日常生活が著しく妨げられる	グレード 1 : 日常生活に支障を来さない グレード 2 : 日常生活に支障を来す グレード 3 : 日常生活が著しく妨げられる	グレード 1 : 日常生活に支障を来さない グレード 2 : 日常生活に支障を来す グレード 3 : 日常生活が著しく妨げられる

* 発熱を除く全ての反応については、被験者又は被験者の親／法的保護者が被験者日誌に重症度（グレード 1、2 又は 3）を記録した。発熱については、被験者が体温を記録し、統計解析時にグレード 1、2 又は 3 に分類した。

1.1.2.3 非特定非重篤有害事象／副反応

非特定有害事象は、観察された有害事象のうち症例報告書に規定されている事象名及びワクチン接種後から発現までの期間の条件を満たさない有害事象である。ワクチン接種後 30 日以内に発現した非特定有害事象を収集した。

非特定有害事象の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、重症度、実施された処置、ワクチン接種との因果関係（全身有害事象のみ）及び当該事象による治験中止の有無を収集した。

各有害事象について、被験者／被験者の親又は法的保護者が被験者日誌に発現日及び消失日、当該事象の重症度（特定反応と同じ重症度基準に基づく）、実施された処置及び当該事象による治験中止の有無を記録することとした。

1.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）

MAAE は、被験者又は被験者の親／保護者が診療所又は救急外来で予定外の診療を依頼するに至った事象が新規に発現した場合と定義する。この定義には、定期健診のために予定していた来院や試験組入れ前に発現した慢性疾患の追跡調査のための来院は含まれない。MAAE 収集の目的に従い、電話又は電子メールにより医療従事者に連絡した場合も医療機関への来院とみなした。医療従事者への連絡の結果（処方の有無）は MAAE の判断基準とせず、医療従事者に連絡した事象は全て MAAE として報告することとした。可能な限り因果関係や診断の評価ができるよう、事象に関して十分なデータを収集することとした。

Day 0（Visit 1）から Day 30 の来院（MET56 試験で Day 6 に採血を行った被験者では Visit 3、6 試験のその他全ての被験者では Visit 2）まで[2]に発現した MAAE は、非特定有害事象（ワクチン接種後に収集された全ての非特定有害事象の一部）として被験者日誌に記録された。Day 0 から Day 30 の来院までに発現した非特定有害事象のうち、実施された処置[3]の分類が 2 又は 3 の事象を当該期間の MAAE として集計し提示した。該当する場合は、Day 30 の来院から試験終了時までの MAAE を収集した。集計にあたっては、1.1.2.3 項に記載した非特定非重篤有害事象と同じ算出方法を用いた。

[redacted]、2013 年以降に実施した全ての米国試験で MAAE の収集を開始した。すなわち、MET50 試験が MAAE を収集した最初の試験である。MET44 試験では安全性の目的／評価項目に MAAE が含まれていなかったが、ワクチン接種後から Day 30 までの非特定有害事象データを記録していたため、MAAE を事後解析することで個別及び併合データとして本 Module に含めることが可能であった。ワクチン接種後 6 か月間の安全性追跡調査は規定されていなかったため、MET44 試験の CSR には Day 30 の来院後から試験終了時までに発現した MAAE は報告されていない。

1.1.2.5 死亡

各試験期間を通じて死亡に関する情報を収集した。死亡は定義上全て重篤な有害事象であるため、死亡に関するデータは重篤な有害事象データのサブセットとして扱った。

1.1.2.6 重篤な有害事象

重篤な有害事象とは、投与にかかわらず生じたあらゆる好ましくない医療上のできごとのうち、以下のものをいう。

---

[2] 重篤な有害事象及び MAAE の Day 30 の来院後の収集期間は、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群では約 210 日間、その他の群では約 180 日間とした。
MET44 試験は試験デザインにより安全性情報の収集期間を Day 30 までと規定したため、Day 30 の来院後の重篤な有害事象及び MAAE は収集しなかった。

[3] 非特定有害事象に対して被験者が実施した処置を以下の基準により分類した。
0： なし
1： 薬物療法（既存の処方薬又は市販薬による自己治療）
2： 医療従事者への連絡（新たな薬物の処方なし）
3： 医療従事者への連絡及び新たな薬物の処方（医療従事者が新たな薬物［市販薬又は処方薬］の服用を被験者に指示した場合）

- 死に至るもの
- 生命を脅かすもの [4]
- 治療のため入院又は入院期間の延長が必要となるもの [5]
- 永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの [6]
- 先天異常・出生異常を来すもの
- 重大な医学的事象
  上記以外でも、即座に生命を脅かしたり死や入院には至らなくとも、被験者の健康を危険にさらしたり、上記のいずれかに至らないための処置を必要とする重大な医学的事象などの場合には、緊急報告を要するか否かを医学的及び科学的根拠に基づいて判断する必要がある。通常、それらの重大な医学的事象も重篤とみなすべきである。例えば、救急処置室等又は自宅において集中治療を必要とするアレルギー性気管支痙攣、入院には至らないものの血液障害又は痙攣を来した場合、薬物依存症又は薬物乱用、新規発症糖尿病、自己免疫疾患などが挙げられる。

重篤な有害事象と治験ワクチンとの因果関係は「関連なし」又は「関連あり」のいずれかとし、治験責任医師が評価を行った。

1.1.2.7 治験中止に至った有害事象

治験中止に至った有害事象（重篤及び非重篤）は、全ての試験で試験期間全体を通じて収集した。発現事象は SOC 及び PT 別に示す。

1.1.3 治験の目的

1.1.3.1 安全性試験の目的及び試験デザイン

1.1.3.1.1 MET35 試験（2～9 歳の小児被験者）

観察的安全性の目的：

MenACYW 結合型ワクチン及び米国等で承認済みの Menveo の安全性プロファイルを評価する。

試験デザイン：

米国及びプエルトリコの2～9歳の健康な小児被験者を対象に、Menveo と比較したときの MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性の検討及び安全性の記述的評価を行う多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間比較第 III 相臨床試験。

---

[4] 「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に被験者が死の危険にさらされていたという意味である。仮にもっと重度であれば死を招いたかもしれないという意味ではない。

[5] 入院に至った全ての医学的事象を記録し、重篤な有害事象として報告した。ただし、治験組入れ前に予定されていた入院又は入院を伴わない外来治療は対象外とした。

[6] 「永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの」とは、通常の生活機能を遂行する能力が著しく損なわれていることを意味する。

MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo を Day 0 に単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：Menveo

組入れ時に被験者を年齢で層別化し、各接種群に 2～5 歳を 250 名、6～9 歳を 250 名組み入れることとした。ワクチン接種前の採血を Day 0、ワクチン接種後の採血を Visit 2（ワクチン接種 30～44 日後）に実施した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～194 日間であった。ワクチン接種 6 か月後（+14 日）に安全性追跡調査のための電話連絡を実施した。

1.1.3.1.2 MET50 試験（10～17 歳の思春期未成年被験者）

観察的安全性の目的：

米国等で承認済みのワクチンである Menveo と比較したとき、並びに破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳(Tdap)ワクチン及びヒトパピローマウイルス(HPV)ワクチンと同時接種したときの MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルを評価する。

試験デザイン：

米国の 10～17 歳の健康な思春期未成年被験者を対象に、承認ワクチンである Menveo の単回接種と比較したとき、並びに Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したときの MenACYW 結合型ワクチンの単回接種について免疫原性及び安全性プロファイルを評価する多施設共同、ランダム化、非盲検（接種群の割付けについて検査技師を盲検化）、並行群間比較第 II 相臨床試験。

以下の表 9 に示すスケジュールに従ってワクチン接種を実施した。全ての接種群で、ワクチン接種前の採血を Visit 1（Day 0）、ワクチン接種後の採血を Visit 2（Visit 1 のワクチン接種から 23～37 日後）に実施した。Group 3 及び 4 では、Day 210（Visit 5、Visit 4 の HPV ワクチン接種から 23～37 日後）に追加の採血を実施した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～210 日間であった。Group 1 及び 2 の全ての被験者に対してワクチン接種 6 か月後（+14 日）に安全性追跡調査のための電話連絡を実施し、Group 3 及び 4 では Visit 5（Day 210）に面談を実施した。

表 9 - MET50 study groups and vaccination schedule

Group	D0, Visit 1	D60, Visit 3	D180, Visit 4
1	MenACYW conjugate vaccine	NA	NA
2	Menveo	NA	NA
3	MenACYW conjugate vaccine Tdap, HPV	HPV	HPV
4	Tdap, HPV	HPV	HPV

Abbreviation: D, Day; NA, not applicable; Tdap, tetanus, diphtheria, acellular pertussis vaccine; HPV, human papilloma virus vaccine

1.1.3.1.3 MET43 試験（10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人被験者）

観察的安全性の目的：

MenACYW 結合型ワクチン及び承認済みメナクトラの安全性プロファイルを評価する。

試験デザイン：

米国の 10～55 歳の思春期未成年及び成人被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性に関するロット間の一貫性及びメナクトラに対する免疫応答の非劣性の検討、並びに両治験ワクチンの安全性及び追加の免疫原性の記述的評価を行う多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間比較第 III 相臨床試験。

MenACYW 結合型ワクチン（3 ロット中のいずれか）又はメナクトラを Day 0 に単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1）
  - Group 1a（10～17 歳の被験者）
  - Group 1b（18～55 歳の被験者）
- Group 2：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 2）
  - Group 2a（10～17 歳の被験者）
  - Group 2b（18～55 歳の被験者）
- Group 3：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 3）
  - Group 3a（10～17 歳の被験者）
  - Group 3b（18～55 歳の被験者）
- Group 4：メナクトラ
  - Group 4a（10～17 歳の被験者）
  - Group 4b（18～55 歳の被験者）

ワクチン接種前の採血を Day 0、ワクチン接種後の採血を Visit 2（Visit 1 のワクチン接種から 30～44 日後）に実施した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～194 日間であった。ワクチン接種 6 か月後（+14 日）に安全性追跡調査のための電話連絡を実施した。

1.1.3.1.4 MET44 試験（56 歳以上の成人被験者）

安全性に関する目的：

56 歳以上の被験者に対し 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。

試験デザイン：

米国の 56 歳以上の成人被験者に対し MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 のいずれかを接種する多施設共同、ランダム化、非盲検（検査技師に対し接種群の割付けを盲検化）第 II 相臨床試験。

MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を Day 0 に単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
  - Group 1a（56～64 歳の被験者）
  - Group 1b（65 歳以上の被験者）
- Group 2：Menomune – A/C/Y/W-135
  - Group 2a（56～64 歳の被験者）
  - Group 2b（65 歳以上の被験者）

ワクチン接種前の採血を Day 0、ワクチン接種後の採血を Visit 2（Visit 1 のワクチン接種から 30～44 日後）に実施した。

各被験者の治験参加予定期間は 30～44 日間であった。

1.1.3.1.5 MET49 試験（56 歳以上の成人被験者）

観察的安全性の目的：

MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの安全性プロファイルを Menomune – A/C/Y/W-135 と比較して評価する。

試験デザイン：

米国及びプエルトリコの 56 歳以上の成人被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を Menomune – A/C/Y/W-135 と比較検討する多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間比較第 III 相臨床試験。

MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune – A/C/Y/W-135 を Day 0 に単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：Menomune – A/C/Y/W-135

組入れ時に被験者を年齢（56～64 歳、65 歳以上）で層別化した。65 歳以上の被験者はさらに 2 つの年齢層（65～74 歳、75 歳以上）に層別化した。ワクチン接種前の採血を Day 0、ワクチン接種後の採血を Visit 2（Visit 1 のワクチン接種から 30～44 日後）に実施した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～194 日間であった。ワクチン接種 6 か月後（+14 日）に安全性追跡調査のための電話連絡を実施した。

1.1.3.1.6 MET56 試験（15 歳以上の思春期未成年及び成人被験者）

観察的安全性の目的：

MenACYW結合型ワクチンを追加接種したときの安全性プロファイルを承認済みメナクトラと比較して評価する。

試験デザイン：

過去に 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（MVC4）の接種を受けた米国及びプエルトリコの思春期未成年（15～17 歳）及び成人（18 歳以上）被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチンを追加接種したときの免疫原性を承認ワクチンと比較し、安全性の記述的評価を行う多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間比較第 III 相臨床試験。

本試験では 4～10 年前に MCV4 の接種を 1 回受けたことのある被験者を組み入れた。MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを Day 0 に単回接種した。

- Group 1：MenACYW 結合型ワクチン
- Group 2：メナクトラ

ワクチン接種前の採血を Day 0、ワクチン接種後の採血を Visit 1 のワクチン接種から 30～44 日後に実施した。また、両接種群の一部の被験者に対し、Visit 1 のワクチン接種から 5～7 日後に追加の採血を実施した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～194 日間であった。ワクチン接種 6 か月後（+14 日）に安全性追跡調査のための電話連絡を実施した。

1.1.3.2 安全性解析の統計学的手法

全ての安全性解析を記述的に行った。治験ワクチン接種を 1 回以上受け、安全性データが得られた被験者を安全性解析対象集団と定義し、安全性解析を実施した。

安全性併合データベースを用いて、MenACYW 結合型ワクチンの安全性の結果を記述した。試験で使用した対照ワクチンは全て米国等で承認済みのワクチンである。対照ワクチンの安全性プロファイルは種類ごとに異なるため、対照ワクチンの結果は併合せず、ワクチンの種類別にそれぞれ集計（統合）した。これにより、MenACYW 結合型ワクチンと複数種類の対照ワクチンの記述的比較を行った。

全ての安全性解析で、併合した MenACYW 結合型ワクチン単独接種群、MenACYW 結合型ワクチン及び他ワクチン同時接種群、統合した対照ワクチン接種群、他ワクチン単独接種群に群分けした。各接種群の詳細を以下に示す。

- MenACYW 結合型ワクチン単独接種群は、MenACYW 結合型ワクチンの単独接種を 1 回受け、安全性データが得られた被験者とした。この接種群には、髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者及び過去に 4 価髄膜炎菌ワクチンの接種を受けた被験者が含まれた。
- 対照ワクチン接種群は、対照髄膜炎菌ワクチンの単独接種を 1 回受け、安全性データが得られた被験者とした。

- MenACYW 結合型ワクチン及び他ワクチン同時接種群は、承認済み Tdap 及び HPV ワクチンと同時に MenACYW 結合型ワクチン接種を 1 回受け、安全性データが得られた被験者とした。
- 他ワクチン単独接種群は、MenACYW 結合型ワクチン接種を受けずに同時接種ワクチン接種を受け、安全性データが得られた被験者とした。

全ての表で、各年齢層（小児、思春期未成年、18～55 歳成人、56～64 歳成人後期及び 65 歳以上高齢者）の全ての被験者を含む併合集団を用いた。

1.1.4 欠測値及び外れ値の取扱い

安全性解析では、欠測データの補完は行わないこととした。被験者の一覧表では全て、不完全及び欠測データをそのまま記載した。

1.1.5 安全性データの統合方法

特に明記しない限り、安全性の結果は接種群別（MenACYW 結合型ワクチン、対照ワクチン、MenACYW 結合型ワクチン+同時接種ワクチン［MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン］、同時接種ワクチンのみ［Tdap ワクチン+HPV ワクチン］）に示した。各評価項目について、カテゴリカルデータを計数、割合及び該当する場合は 95%信頼区間（CI）を用いて示した。また、被験者一覧表を作成した。

Integrated Summary of Safety の表の「MenACYW」欄には、安全性解析対象集団のうち Visit 1 で MenACYW 結合型ワクチンの単独接種（同時接種ワクチンなし）を受けた被験者のみを表示した。MET50 試験の MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群は別々の欄に表示した。

被験者の人口統計学的特性

以下の人口学的特性を、年齢層、性別、人種及び試験別に要約した。

- 性別（男性又は女性）
- 初回ワクチン接種時の年齢
- 人種
- 民族

被験者が複数種類のワクチン接種を受けていた場合は、各接種群の人口統計学的特性の表に集計される可能性がある。その場合でも、被験者の年齢はワクチンの種類にかかわらず初回接種時の年齢に集計したため、各表で一致している。

1.2　全般的な曝露状況

統合／併合解析に含まれる海外 6 試験（MET35、MET43、MET44、MET49、MET50 及び MET56 試験）全てから安全性データを得た。これら 6 試験における年齢層別の各ワクチンの曝露状況を表 10 に示す。

MET35、MET43、MET44、MET49 及び MET50 試験では髄膜炎菌ワクチン未接種の被験者を対象に MenACYW 結合型ワクチン接種を評価した一方、MET56 試験では過去に MCV4 の接種を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人被験者を対象に MenACYW 結合型ワクチンの追加接種を評価した。

MET56 試験の安全性の結果の概要を Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Table 9.12]に示す。過去に MCV4 の接種を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人被験者に対する MenACYW 結合型ワクチンの追加接種は安全であることが示され、安全性の懸念は特定されなかった。MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは承認ワクチンであるメナクトラと同様であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群ではメナクトラ接種群に比べて紅斑及び腫脹の発現割合が高かったが、重症度及び発現期間は同程度であった。詳細は Module 5.3.5.1 MET56 CSR [Section 6.2.1.1]に記載した。

国内臨床試験における曝露状況は 7.1.2 項に記載した。

表 10 - Overall extent of exposure - Safety Analysis Set

Age group	Study	MenACYW conjugate vaccine* N	Menactra N	Menveo N	Menomune N	MenACYW+Tdap+HPV† N	Tdap+HPV† N
All	**All**	4726	1042	995	553	392	296
	MET35	498	-	494	-	-	-
	MET43	2676	635	-	-	-	-
	MET44	199	-	-	100	-	-
	MET49	448	-	-	453	-	-
	MET50	503	-	501	-	392	296
	MET56	402	407	-	-	-	-
All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	498	-	494	-	-	-
All Adolescents (10 through 17 years old)	**Pooled MET43, MET50 and MET56**	1897	536	501	-	392	296
All Adults (>=18 years old)	**Pooled MET43, MET44, MET49 and MET56**	2331	506	-	553	-	-
Adults (18 through 55 years old)	**Pooled MET43 and MET56**	1684	505	-	-	-	-
Older Adults and Elderly (>= 56 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	647	1	-	553	-	-
Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	298	1	-	249	-	-
Elderly (65 years and above)	**Pooled MET44 and MET49**	349	-	-	304	-	-
65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	258	-	-	224	-	-
75 years and above	**Pooled MET44 and MET49**	91	-	-	80	-	-

Abbreviations: N: number of subjects in the Safety Analysis Set
The Safety Analysis Set is defined as those subjects who have received at least one dose of the study vaccine and have any safety data available.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56. MET50 was the only study with concomitant vaccines.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
†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 Report, Table 2.1.1

1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

海外 6 試験を対象とした統合／併合解析における各ワクチン接種群の人口統計学的特性を年齢層別に表 11～表 13 に示す。

安全性解析対象集団での人口統計学的特性及びベースライン特性は、各年齢層において MenACYW 結合型ワクチン単独接種群と対照群の間で全体的に同程度であった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群では、小児及び思春期未成年を対象とした試験の全体的な男女被験者の割合は同程度であった。被験者の組入れ時の年齢は試験ごとに定義した。組入れ時の平均年齢（±標準偏差［SD］）は、小児（2～9 歳）で 6（±2.32）歳、思春期未成年（10～17 歳）で 12.4（±2.29）歳であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群の小児及び思春期未成年の人種は白人（79.9%～80.5%）が最も多く、次いで黒人（13.3%～13.7%）が多かった。民族は多くがヒスパニック系又はラテン系以外（76.9%～79.0%）であった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群の成人（18～55 歳）、成人後期（56～64 歳）及び高齢者（65 歳以上）では、女性（58.1%～64.8%）が男性（35.2%～41.9%）に比べてわずかに多かった。被験者の組入れ時の年齢は試験ごとに定義した。組入れ時の平均年齢（±標準偏差［SD］）は、成人で 37.7（±10.99）歳、成人後期で 60.3（±2.62）歳、高齢者で 72.1（±5.62）歳であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群の全ての年齢層で人種は白人（74.5%以上）が多く、民族は大半がヒスパニック系又はラテン系以外（80.3%以上）であった。

国内臨床試験における人口統計学的特性及びその他の特性は 7.1.3 項に記載した。

表 11 - Demographics at baseline - Subjects who received MenACYW conjugate vaccine - Safety Analysis Set

Age Group	Study	MenACYW conjugate vaccine*								
			Gender			Age (years)				
		N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	**All**	4726	4726	2639 (55.8)	2087 (44.2)	4726	28.2 (20.98)	2.0; 89.8	17.7	11.1; 44.6
	MET35	498	498	244 (49.0)	254 (51.0)	498	6.0 (2.32)	2.0; 10.0	6.0	4.0; 8.0
	MET43	2676	2676	1549 (57.9)	1127 (42.1)	2676	27.4 (15.58)	10.0; 56.0	25.8	11.7; 41.1
	MET44	199	199	121 (60.8)	78 (39.2)	199	66.1 (7.13)	56.0; 86.8	65.0	60.1; 70.4
	MET49	448	448	258 (57.6)	190 (42.4)	448	67.0 (7.52)	56.0; 89.8	65.9	60.5; 71.2
	MET50	503	503	260 (51.7)	243 (48.3)	503	11.4 (1.39)	10.0; 18.0	11.1	10.5; 11.8
	MET56	402	402	207 (51.5)	195 (48.5)	402	20.0 (5.97)	15.1; 55.5	17.8	16.5; 22.0
All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	498	498	244 (49.0)	254 (51.0)	498	6.0 (2.32)	2.0; 10.0	6.0	4.0; 8.0
All Adolescents (10 through 17 years old)	**Pooled MET43, MET50 and MET56**	1897	1897	924 (48.7)	973 (51.3)	1897	12.4 (2.29)	10.0; 18.0	11.5	10.8; 13.1
All Adults (≥ 18 years old)	**Pooled MET43, MET44, MET49 and MET56**	2331	2331	1471 (63.1)	860 (36.9)	2331	45.7 (16.48)	18.0; 89.8	45.1	32.0; 57.9
Adults (18 through 55 years old)	**Pooled MET43 and MET56**	1684	1684	1092 (64.8)	592 (35.2)	1684	37.7 (10.99)	18.0; 56.0	37.6	28.5; 47.5
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	647	647	379 (58.6)	268 (41.4)	647	66.7 (7.41)	56.0; 89.8	65.8	60.4; 71.0
Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	298	298	173 (58.1)	125 (41.9)	298	60.3 (2.62)	56.0; 65.0	60.1	58.2; 62.7
Elderly (65 years and above)	**Pooled MET44 and MET49**	349	349	206 (59.0)	143 (41.0)	349	72.1 (5.62)	65.0; 89.8	70.7	68.0; 75.2
65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	258	258	155 (60.1)	103 (39.9)	258	69.3 (2.66)	65.0; 74.9	69.2	67.0; 71.2
75 years and above	**Pooled MET44 and MET49**	91	91	51 (56.0)	40 (44.0)	91	80.0 (4.04)	75.0; 89.8	78.5	76.7; 83.5

Age Group	Study	MenACYW conjugate vaccine*								
		Race					Ethnicity			
		M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	**All**	4726	3747 (79.3)	717 (15.2)	69 (1.5)	193 (4.1)	4726	883 (18.7)	3833 (81.1)	10 (0.2)
	MET35	498	401 (80.5)	66 (13.3)	2 (0.4)	29 (5.8)	498	114 (22.9)	383 (76.9)	1 (0.2)
	MET43	2676	1989 (74.3)	523 (19.5)	47 (1.8)	117 (4.4)	2676	572 (21.4)	2100 (78.5)	4 (0.1)
	MET44	199	188 (94.5)	7 (3.5)	0 (0.0)	4 (2.0)	199	11 (5.5)	188 (94.5)	0 (0.0)
	MET49	448	388 (86.6)	52 (11.6)	5 (1.1)	3 (0.7)	448	35 (7.8)	412 (92.0)	1 (0.2)
	MET50	503	439 (87.3)	30 (6.0)	4 (0.8)	30 (6.0)	503	88 (17.5)	412 (81.9)	3 (0.6)
	MET56	402	342 (85.1)	39 (9.7)	11 (2.7)	10 (2.5)	402	63 (15.7)	338 (84.1)	1 (0.2)
All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	498	401 (80.5)	66 (13.3)	2 (0.4)	29 (5.8)	498	114 (22.9)	383 (76.9)	1 (0.2)
All Adolescents (10 through 17 years old)	**Pooled MET43, MET50 and MET56**	1897	1515 (79.9)	259 (13.7)	23 (1.2)	100 (5.3)	1897	394 (20.8)	1498 (79.0)	5 (0.3)
All Adults (≥ 18 years old)	**Pooled MET43, MET44, MET49 and MET56**	2331	1831 (78.5)	392 (16.8)	44 (1.9)	64 (2.7)	2331	375 (16.1)	1952 (83.7)	4 (0.2)
Adults (18 through 55 years old)	**Pooled MET43 and MET56**	1684	1255 (74.5)	333 (19.8)	39 (2.3)	57 (3.4)	1684	329 (19.5)	1352 (80.3)	3 (0.2)
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	647	576 (89.0)	59 (9.1)	5 (0.8)	7 (1.1)	647	46 (7.1)	600 (92.7)	1 (0.2)
Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44, MET49 and MET56**	298	250 (83.9)	41 (13.8)	4 (1.3)	3 (1.0)	298	26 (8.7)	272 (91.3)	0 (0.0)
Elderly (65 years and above)	**Pooled MET44 and MET49**	349	326 (93.4)	18 (5.2)	1 (0.3)	4 (1.1)	349	20 (5.7)	328 (94.0)	1 (0.3)
65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	258	238 (92.2)	17 (6.6)	0 (0.0)	3 (1.2)	258	16 (6.2)	242 (93.8)	0 (0.0)
75 years and above	**Pooled MET44 and MET49**	91	88 (96.7)	1 (1.1)	1 (1.1)	1 (1.1)	91	4 (4.4)	86 (94.5)	1 (1.1)

Abbreviations: n, number of subjects fulfilling the characteristic listed; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in the Safety Analysis Set; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation

Percentages are based on M.

For the quantitative descriptive statistics: Age in years = (Date of first vaccination - Date of birth + 1) / 365.25

Children are 2 through 9 years old, adolescents are 10 through 17 years old, adults are 18 through 55 years old, older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.

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

Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.1.2

表 12 - Demographics at baseline - Subjects who received a control vaccine - Safety Analysis Set

		Menactra								
			Gender			Age (years)				
Age Group	Study	N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	All	1042	1042	555 (53.3)	487 (46.7)	1042	23.5 (12.85)	10.0; 58.7	17.8	14.0; 31.2
	MET43	635	635	355 (55.9)	280 (44.1)	635	25.7 (15.42)	10.0; 56.0	17.7	11.4; 39.6
	MET56	407	407	200 (49.1)	207 (50.9)	407	19.9 (5.59)	15.0; 58.7	17.9	16.4; 22.5
All Adolescents (10 through 17 years old)	Pooled MET43 and MET56	536	536	235 (43.8)	301 (56.2)	536	13.9 (2.71)	10.0; 18.0	14.6	11.2; 16.4
All Adults (≥ 18 years old)	Pooled MET43 and MET56	506	506	320 (63.2)	186 (36.8)	506	33.6 (11.53)	18.0; 58.7	31.6	23.6; 43.3
Adults (18 through 55 years old)	Pooled MET43 and MET56	505	505	320 (63.4)	185 (36.6)	505	33.6 (11.49)	18.0; 56.0	31.6	23.6; 43.0
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	MET56	1	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1	58.7 (NC)	58.7; 58.7	58.7	58.7; 58.7
Older Adults (56 through 64 years old)	MET56	1	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1	58.7 (NC)	58.7; 58.7	58.7	58.7; 58.7

		Menactra								
		Race					Ethnicity			
Age Group	Study	M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	All	1042	813 (78.0)	166 (15.9)	17 (1.6)	46 (4.4)	1042	208 (20.0)	834 (80.0)	0 (0.0)
	MET43	635	473 (74.5)	120 (18.9)	14 (2.2)	28 (4.4)	635	137 (21.6)	498 (78.4)	0 (0.0)
	MET56	407	340 (83.5)	46 (11.3)	3 (0.7)	18 (4.4)	407	71 (17.4)	336 (82.6)	0 (0.0)
All Adolescents (10 through 17 years old)	Pooled MET43 and MET56	536	423 (78.9)	76 (14.2)	8 (1.5)	29 (5.4)	536	114 (21.3)	422 (78.7)	0 (0.0)
All Adults (≥ 18 years old)	Pooled MET43 and MET56	506	390 (77.1)	90 (17.8)	9 (1.8)	17 (3.4)	506	94 (18.6)	412 (81.4)	0 (0.0)
Adults (18 through 55 years old)	Pooled MET43 and MET56	505	389 (77.0)	90 (17.8)	9 (1.8)	17 (3.4)	505	94 (18.6)	411 (81.4)	0 (0.0)
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	MET56	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)
Older Adults (56 through 64 years old)	MET56	1	1 (100.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1	0 (0.0)	1 (100.0)	0 (0.0)

Age Group	Study	Menveo								
			Gender			Age (years)				
		N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	**All**	995	995	461 (46.3)	534 (53.7)	995	8.7 (3.34)	2.0; 18.0	10.0	6.1; 11.2
	MET35	494	494	232 (47.0)	262 (53.0)	494	6.0 (2.37)	2.0; 10.0	6.1	3.9; 8.1
	MET50	501	501	229 (45.7)	272 (54.3)	501	11.4 (1.40)	10.0; 18.0	11.2	10.6; 11.9
All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	494	494	232 (47.0)	262 (53.0)	494	6.0 (2.37)	2.0; 10.0	6.1	3.9; 8.1
All Adolescents (10 through 17 years old)	**MET50**	501	501	229 (45.7)	272 (54.3)	501	11.4 (1.40)	10.0; 18.0	11.2	10.6; 11.9

Age Group	Study	Menveo								
		Race					Ethnicity			
		M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	**All**	995	862 (86.6)	82 (8.2)	4 (0.4)	47 (4.7)	995	210 (21.1)	783 (78.7)	2 (0.2)
	MET35	494	411 (83.2)	60 (12.1)	2 (0.4)	21 (4.3)	494	115 (23.3)	379 (76.7)	0 (0.0)
	MET50	501	451 (90.0)	22 (4.4)	2 (0.4)	26 (5.2)	501	95 (19.0)	404 (80.6)	2 (0.4)
All Children (2 through 9 years old)	**MET35**	494	411 (83.2)	60 (12.1)	2 (0.4)	21 (4.3)	494	115 (23.3)	379 (76.7)	0 (0.0)
All Adolescents (10 through 17 years old)	**MET50**	501	451 (90.0)	22 (4.4)	2 (0.4)	26 (5.2)	501	95 (19.0)	404 (80.6)	2 (0.4)

Age Group	Study	Menomune								
			Gender			Age (years)				
		N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	**All**	553	553	314 (56.8)	239 (43.2)	553	67.0 (7.39)	56.0; 97.2	65.9	60.7; 72.3
	MET44	100	100	55 (55.0)	45 (45.0)	100	65.8 (6.58)	56.2; 88.9	64.9	60.6; 69.2
	MET49	453	453	259 (57.2)	194 (42.8)	453	67.3 (7.54)	56.0; 97.2	66.6	60.7; 72.7
All Adults (≥ 18 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	553	553	314 (56.8)	239 (43.2)	553	67.0 (7.39)	56.0; 97.2	65.9	60.7; 72.3
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	553	553	314 (56.8)	239 (43.2)	553	67.0 (7.39)	56.0; 97.2	65.9	60.7; 72.3
Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	249	249	152 (61.0)	97 (39.0)	249	60.5 (2.51)	56.0; 65.0	60.3	58.3; 62.6
Elderly (65 years and above)	**Pooled MET44 and MET49**	304	304	162 (53.3)	142 (46.7)	304	72.4 (5.50)	65.0; 97.2	71.4	68.3; 75.8
65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	224	224	127 (56.7)	97 (43.3)	224	69.7 (2.89)	65.0; 74.9	69.5	67.2; 72.3
75 years and above	**Pooled MET44 and MET49**	80	80	35 (43.8)	45 (56.3)	80	79.8 (4.09)	75.1; 97.2	79.0	76.6; 81.3

Age Group	Study	Menomune							
		Race					Ethnicity		
		M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	**All**	553	500 (90.4)	48 (8.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	553	36 (6.5)	516 (93.3)	1 (0.2)
	MET44	100	97 (97.0)	2 (2.0)	0 (0.0)	1 (1.0)	100	4 (4.0)	96 (96.0)	0 (0.0)
	MET49	453	403 (89.0)	46 (10.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	453	32 (7.1)	420 (92.7)	1 (0.2)
All Adults (≥ 18 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	553	500 (90.4)	48 (8.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	553	36 (6.5)	516 (93.3)	1 (0.2)
Older Adults and Elderly (≥ 56 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	553	500 (90.4)	48 (8.7)	1 (0.2)	4 (0.7)	553	36 (6.5)	516 (93.3)	1 (0.2)
Older Adults (56 through 64 years old)	**Pooled MET44 and MET49**	249	214 (85.9)	34 (13.7)	1 (0.4)	0 (0.0)	249	22 (8.8)	227 (91.2)	0 (0.0)
Elderly (65 years and above)	**Pooled MET44 and MET49**	304	286 (94.1)	14 (4.6)	0 (0.0)	4 (1.3)	304	14 (4.6)	289 (95.1)	1 (0.3)
65 through 74 years old	**Pooled MET44 and MET49**	224	209 (93.3)	11 (4.9)	0 (0.0)	4 (1.8)	224	10 (4.5)	214 (95.5)	0 (0.0)
75 years and above	**Pooled MET44 and MET49**	80	77 (96.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	80	4 (5.0)	75 (93.8)	1 (1.3)

Abbreviations: n, number of subjects fulfilling the characteristic listed; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in the Safety Analysis Set; NC, not computed (if M <= 3 or SD=0); Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation;
Percentages are based on M.
For the quantitative descriptive statistics: Age in years = (Date of first vaccination - Date of birth + 1) / 365.25
Children are 2 through 9 years old, adolescents are 10 through 17 years old, adults are 18 through 55 years old, older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.1.2

表 13 - Demographics at baseline - Subjects who received concomitant licensed vaccines - Safety Analysis Set

		MenACYW+Tdap+HPV*								
			Gender			Age (years)				
Age Group	Study	N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	All	392	392	191 (48.7)	201 (51.3)	392	11.3 (1.10)	10.0; 17.5	11.1	10.5; 11.9
	MET50	392	392	191 (48.7)	201 (51.3)	392	11.3 (1.10)	10.0; 17.5	11.1	10.5; 11.9
All Adolescents (10 through 17 years old)	MET50	392	392	191 (48.7)	201 (51.3)	392	11.3 (1.10)	10.0; 17.5	11.1	10.5; 11.9

		MenACYW+Tdap+HPV*								
			Race				Ethnicity			
Age Group	Study	M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	All	392	350 (89.3)	15 (3.8)	1 (0.3)	26 (6.6)	392	83 (21.2)	309 (78.8)	0 (0.0)
	MET50	392	350 (89.3)	15 (3.8)	1 (0.3)	26 (6.6)	392	83 (21.2)	309 (78.8)	0 (0.0)
All Adolescents (10 through 17 years old)	MET50	392	350 (89.3)	15 (3.8)	1 (0.3)	26 (6.6)	392	83 (21.2)	309 (78.8)	0 (0.0)

Age Group	Study	Tdap+HPV†								
			Gender			Age (years)				
		N	M	Female n (%)	Male n (%)	M	Mean (SD)	Min; Max	Median	Q1; Q3
All	**All**	296	296	141 (47.6)	155 (52.4)	296	11.4 (1.38)	10.0; 17.9	11.1	10.6; 11.9
	MET50	296	296	141 (47.6)	155 (52.4)	296	11.4 (1.38)	10.0; 17.9	11.1	10.6; 11.9
All Adolescents (10 through 17 years old)	**MET50**	296	296	141 (47.6)	155 (52.4)	296	11.4 (1.38)	10.0; 17.9	11.1	10.6; 11.9

Age Group	Study	Tdap+HPV†								
			Race				Ethnicity			
		M	White n (%)	Black or African American n (%)	Asian n (%)	Other n (%)	M	Hispanic or Latino n (%)	Not Hispanic or Latino n (%)	Missing n (%)
All	**All**	296	258 (87.2)	18 (6.1)	0 (0.0)	20 (6.8)	296	60 (20.3)	236 (79.7)	0 (0.0)
	MET50	296	258 (87.2)	18 (6.1)	0 (0.0)	20 (6.8)	296	60 (20.3)	236 (79.7)	0 (0.0)
All Adolescents (10 through 17 years old)	**MET50**	296	258 (87.2)	18 (6.1)	0 (0.0)	20 (6.8)	296	60 (20.3)	236 (79.7)	0 (0.0)

Abbreviations: n, number of subjects fulfilling the characteristic listed; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in the Safety Analysis Set; Q1, first quartile; Q3, third quartile; SD, standard deviation

Percentages are based on M.

For the quantitative descriptive statistics: Age in years = (Date of first vaccination - Date of birth + 1) / 365.25

Children are 2 through 9 years old, adolescents are 10 through 17 years old, adults are 18 through 55 years old, older adults are 56 through 64 years old, and elderly subjects are 65 years old and above.

*MenACYW+Tdap+HPV only include the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.

†Tdap+HPV only include the subjects who received Tdap+HPV at V01 in MET50.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.1.2

2　全ての被験者の臨床的安全性

本項から 6 項までは海外 6 試験の統合／併合解析に基づく臨床的安全性について記述した。なお、MET28 試験及び MET32 試験は統合／併合解析に含まれないが、重篤な有害事象の一覧表（表 89 及び表 90）及び死亡の一覧（表 98 及び表 99、両試験とも該当なし）のみ、本 Module の付録に示した。また、国内 1 試験（MEQ00068 試験）に基づく日本人における臨床的安全性は 7 項に記述した。

2.1　全ての被験者における有害事象の解析

MenACYW 結合型ワクチン接種は全ての年齢層に対して実施した。一方、承認済み対照ワクチン接種は、Advisory Committee on Immunization Practices の勧告又は FDA が承認した適応症に従い、各年齢層に対して実施した。以下の項では、全ての被験者における MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性の結果を示す。MenACYW 結合型ワクチンと各対照ワクチンとの比較は各年齢層の項に記載する。

接種した年齢層ごとの被験ワクチン及び対照ワクチンを表 14 に要約する。

表 14 - 米国申請時の Pivotal 試験で接種した被験ワクチン及び対照ワクチンの要約

対象集団	ワクチン	組成（抗原及びキャリア）		接種経路	適応
被験ワクチン					
2 歳以上の小児、思春期未成年及び成人	MenACYW 結合型ワクチン	莢膜多糖体：		筋肉内	2 歳以上を対象に承認済み
		血清群 A	10 µg		
		血清群 C	10 µg		
		血清群 Y	10 µg		
		血清群 W	10 µg		
		破傷風トキソイドキャリアタンパク質	~55 µg*		
対照ワクチン					
2～9 歳の小児（MET35 試験） 10～17 歳の思春期未成年（MET50 試験）	Menveo	オリゴ糖：		筋肉内	2 か月齢～55 歳を対象に承認済み
		血清群 A	10 µg		
		血清群 C	5 µg		
		血清群 Y	5 µg		
		血清群 W-135	5 µg		
		CRM_{197} キャリアタンパク質	32.7 – 64.1 µg		
10～17 歳の思春期未成年及び 18～55 歳の成人（MET43 試験） 15～17 歳の思春期未成年及び 18 歳以上の成人（MET56 試験）	メナクトラ	莢膜多糖体：		筋肉内	9 か月齢～55 歳を対象に承認済み
		血清群 A	4 µg		
		血清群 C	4 µg		
		血清群 Y	4 µg		
		血清群 W-135	4 µg		
		ジフテリアトキソイドキャリアタンパク質	~48 µg		

対象集団	ワクチン	組成（抗原及びキャリア）	接種経路	適応
56 歳以上の成人（MET44 試験、MET49 試験）	Menomune - A/C/Y/W-135	莢膜多糖体： 血清群 A 50 µg 血清群 C 50 µg 血清群 Y 50 µg 血清群 W-135 50 µg キャリアタンパク質なし 非該当	皮下	2 歳以上への使用（米国等で承認済み）

* 破傷風トキソイドタンパクの量は概算であり、各製剤で使用される結合体の莢膜多糖体／タンパク質比に依存する。

2.1.1 全ての被験者における安全性の概要

全ての被験者を含む併合集団（MET50 試験で同時ワクチン接種を受けた被験者を除く）におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 15 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群における安全性の結果を以下に示す。

Visit 1（Day 0）の MenACYW 結合型ワクチン接種後 30 分以内に認められた即時性非特定有害事象及び副反応の発現割合はいずれも 0.3%とまれであった。アナフィラキシーや生命を脅かす事象など、重篤な即時性有害事象は認められなかった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 7 日以内に認められた特定注射部位反応の発現割合は 40.5%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は 2.0%と低かった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 7 日以内に認められた特定全身反応の発現割合は 43.9%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の全身反応の発現割合は 4.1%と低かった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で非特定非重篤有害事象の発現割合は 16.9%、非特定非重篤副反応の発現割合は 2.8%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で治験中止に至った有害事象や副反応は認められなかった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で MAAE の発現割合は Day 0 から Day 30 の来院までの期間では 6.5%、Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間では 15.7%であった。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で試験期間中に重篤な有害事象の発現割合は 1.2%と低く、死亡は認められなかった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

表 15 - Safety overview after V01 vaccine injection - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)			Menactra (N=1042)			Menveo (N=995)			Menomune (N=553)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections												
Immediate unsolicited AE	16/4726	0.3	(0.2; 0.5)	3/1042	0.3	(0.1; 0.8)	1/995	0.1	(0.0; 0.6)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Immediate unsolicited AR	12/4726	0.3	(0.1; 0.4)	1/1042	<0.1	(0.0; 0.5)	1/995	0.1	(0.0; 0.6)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Within 7 days after V01 vaccine injections												
Solicited reaction	2584/4643	55.7	(54.2; 57.1)	616/1017	60.6	(57.5; 63.6)	612/978	62.6	(59.5; 65.6)	174/551	31.6	(27.7; 35.6)
Solicited injection site reaction	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)
MenACYW conjugate vaccine, Menactra, Menveo, or Menomune	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)
Solicited systemic reaction	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)
Grade 3 solicited reaction	232/4643	5.0	(4.4; 5.7)	56/1017	5.5	(4.2; 7.1)	92/978	9.4	(7.7; 11.4)	16/551	2.9	(1.7; 4.7)
Grade 3 injection site reaction	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)
MenACYW conjugate vaccine, Menactra, Menveo, or Menomune	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)
Grade 3 systemic reaction	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)
Within 30 days after V01 vaccine injections												
Unsolicited AE	808/4726	17.1	(16.0; 18.2)	191/1042	18.3	(16.0; 20.8)	275/995	27.6	(24.9; 30.5)	67/553	12.1	(9.5; 15.1)
Unsolicited AR	133/4726	2.8	(2.4; 3.3)	19/1042	1.8	(1.1; 2.8)	34/995	3.4	(2.4; 4.7)	12/553	2.2	(1.1; 3.8)
Unsolicited non-serious AE	799/4726	16.9	(15.8; 18.0)	188/1042	18.0	(15.8; 20.5)	273/995	27.4	(24.7; 30.3)	64/553	11.6	(9.0; 14.5)
Unsolicited non-serious AR	133/4726	2.8	(2.4; 3.3)	19/1042	1.8	(1.1; 2.8)	34/995	3.4	(2.4; 4.7)	12/553	2.2	(1.1; 3.8)
Unsolicited non-serious injection site AR	68/4726	1.4	(1.1; 1.8)	7/1042	0.7	(0.3; 1.4)	21/995	2.1	(1.3; 3.2)	5/553	0.9	(0.3; 2.1)
MenACYW conjugate vaccine, Menactra, Menveo, or Menomune	68/4726	1.4	(1.1; 1.8)	7/1042	0.7	(0.3; 1.4)	21/995	2.1	(1.3; 3.2)	5/553	0.9	(0.3; 2.1)
Unsolicited non-serious systemic AE	756/4726	16.0	(15.0; 17.1)	182/1042	17.5	(15.2; 19.9)	257/995	25.8	(23.1; 28.7)	61/553	11.0	(8.5; 13.9)
Unsolicited non-serious systemic AR	73/4726	1.5	(1.2; 1.9)	12/1042	1.2	(0.6; 2.0)	13/995	1.3	(0.7; 2.2)	8/553	1.4	(0.6; 2.8)
AE leading to study discontinuation	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	1/553	0.2	(0.0; 1.0)
AR leading to study discontinuation	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	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)

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)			Menactra (N=1042)			Menveo (N=995)			Menomune (N=553)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
MAAEs (after D30 visit)†	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)
During the study†												
SAE	59/4726	1.2	(1.0; 1.6)	9/1042	0.9	(0.4; 1.6)	7/995	0.7	(0.3; 1.4)	15/553	2.7	(1.5; 4.4)
Related SAE	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	2/553	0.4	(0.0; 1.3)
D0 to D07 after V01 vaccine injections												
SAE	2/4726	<0.1	(0.0; 0.2)	1/1042	<0.1	(0.0; 0.5)	1/995	0.1	(0.0; 0.6)	2/553	0.4	(0.0; 1.3)
Related SAE	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
D08 to D30 after V01 vaccine injections												
SAE	10/4726	0.2	(0.1; 0.4)	2/1042	0.2	(0.0; 0.7)	1/995	0.1	(0.0; 0.6)	1/553	0.2	(0.0; 1.0)
Related SAE	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
>=D31 after V01 vaccine injections†												
SAE	47/4726	1.0	(0.7; 1.3)	6/1042	0.6	(0.2; 1.2)	5/995	0.5	(0.2; 1.2)	13/553	2.4	(1.3; 4.0)
Related SAE	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	0/553	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/4726	0.0	(0.0; 0.1)	0/1042	0.0	(0.0; 0.4)	0/995	0.0	(0.0; 0.4)	2/553	0.4	(0.0; 1.3)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
SAE and MAAE are not collected in MET44 after D30 visit. D30 visit is V03 for a subset of subjects in MET56 that had a blood draw on D06, and V02 for all other subjects in the six studies.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
†The period of the collection for SAEs and MAAEs after D30 visit was approximately 210 days for subjects who received MenACYW+HPV+Tdap at V01, and 180 days for the other subjects.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.1. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV.

2.1.2 比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1 即時性非特定副反応

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種（Visit 1）後に認められた即時性非特定副反応を表 16 に示す。

即時性非特定副反応の発現は極めてまれであった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群におけるワクチン接種後の即時性非特定副反応の発現割合は 0.3%であり、最も発現割合の高かった事象は浮動性めまい（0.2%、8 名）であった。

表 16 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Immediate unsolicited AR	12	0.3	(0.1 ; 0.4)	14	1	<0.1	(0 ; 0.5)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1
神経系障害	9	0.2	(0.1 ; 0.4)	10	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1
浮動性めまい	8	0.2	(0.1 ; 0.3)	8	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
味覚異常	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
失神	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1
皮膚および皮下組織障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
そう痒症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
発疹	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
胃腸障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
悪心	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
嘔吐	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
疲労	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs: N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Data for subjects receiving Menomune − A/C/Y/W-135 are not shown in this table as there were no subjects with immediate unsolicited ARs.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.3. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_immed_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_immed_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

2.1.2.2 特定反応

2.1.2.2.1 特定注射部位反応

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 17 に示す。

MenACYW結合型ワクチン単独接種群で最も発現割合が高かった特定注射部位反応は疼痛（38.3%）であり、紅斑及び腫脹の発現割合は比較的低かった。特定注射部位反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、そのほとんどがワクチン接種後 3 日間に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.5]及び[Table 2.2.7]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でのグレード 3 の特定注射部位反応の発現割合は総じて低く、1.4%以下であった。

表 17 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)			Menactra (N=1042)			Menveo (N=995)			Menomune (N=553)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
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)
	Grade 1	1385/4641	29.8	(28.5; 31.2)	321/1016	31.6	(28.7; 34.6)	318/978	32.5	(29.6; 35.6)	67/550	12.2	(9.6; 15.2)
	Grade 2	327/4641	7.0	(6.3; 7.8)	91/1016	9.0	(7.3; 10.9)	87/978	8.9	(7.2; 10.9)	5/550	0.9	(0.3; 2.1)
	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)
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)
	Grade 1	208/4642	4.5	(3.9; 5.1)	19/1016	1.9	(1.1; 2.9)	103/976	10.6	(8.7; 12.7)	5/551	0.9	(0.3; 2.1)
	Grade 2	93/4642	2.0	(1.6; 2.4)	10/1016	1.0	(0.5; 1.8)	33/976	3.4	(2.3; 4.7)	0/551	0.0	(0.0; 0.7)
	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)
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)
	Grade 1	160/4636	3.5	(2.9; 4.0)	14/1014	1.4	(0.8; 2.3)	82/974	8.4	(6.8; 10.3)	2/551	0.4	(0.0; 1.3)
	Grade 2	82/4636	1.8	(1.4; 2.2)	13/1014	1.3	(0.7; 2.2)	25/974	2.6	(1.7; 3.8)	0/551	0.0	(0.0; 0.7)
	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)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.6. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV

2.1.2.2.2 特定全身反応

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 18 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で最も発現割合の高かった特定全身反応は筋肉痛（30.7%）及び頭痛（26.4%）であった。特定全身反応の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.9]及び [Table 2.2.11]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でのグレード 3 の特定全身反応の発現割合は総じて低く、2.2%以下であった。

表 18 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)			Menactra (N=1042)			Menveo (N=995)			Menomune (N=553)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
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)
	Grade 1	28/4572	0.6	(0.4; 0.9)	4/1002	0.4	(0.1; 1.0)	10/967	1.0	(0.5; 1.9)	2/548	0.4	(0.0; 1.3)
	Grade 2	21/4572	0.5	(0.3; 0.7)	2/1002	0.2	(0.0; 0.7)	4/967	0.4	(0.1; 1.1)	1/548	0.2	(0.0; 1.0)
	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)
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)
	Grade 1	792/4640	17.1	(16.0; 18.2)	178/1017	17.5	(15.2; 20.0)	140/978	14.3	(12.2; 16.7)	71/551	12.9	(10.2; 16.0)
	Grade 2	341/4640	7.3	(6.6; 8.1)	99/1017	9.7	(8.0; 11.7)	57/978	5.8	(4.4; 7.5)	19/551	3.4	(2.1; 5.3)
	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)	4/551	0.7	(0.2; 1.8)
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)
	Grade 1	595/4640	12.8	(11.9; 13.8)	143/1017	14.1	(12.0; 16.4)	144/978	14.7	(12.6; 17.1)	42/551	7.6	(5.5; 10.2)
	Grade 2	319/4640	6.9	(6.2; 7.6)	69/1017	6.8	(5.3; 8.5)	66/978	6.7	(5.3; 8.5)	14/551	2.5	(1.4; 4.2)
	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)
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)
	Grade 1	990/4641	21.3	(20.2; 22.5)	248/1017	24.4	(21.8; 27.1)	205/978	21.0	(18.4; 23.6)	76/551	13.8	(11.0; 17.0)
	Grade 2	332/4641	7.2	(6.4; 7.9)	78/1017	7.7	(6.1; 9.5)	67/978	6.9	(5.3; 8.6)	11/551	2.0	(1.0; 3.5)
	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)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.10. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV

2.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

2.1.2.3.1 非特定有害事象

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群におけるワクチン接種後 30 日以内の非特定非重篤有害事象の発現割合は 16.9%であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.12]）。

2.1.2.3.2 非特定副反応

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 19 に示す。

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められたグレード 3 の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 20 に示す。

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 21 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応の発現割合は 2.8%と低く、最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（1.7%）であった。この SOC のうち MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は注射部位そう痒感（0.8%）であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 30 日以内に全身副反応を発現した被験者の割合は、疲労及び悪心が 0.2%、浮動性めまいが 0.3%であった。予測できない副反応は認められなかった。

非特定非重篤副反応の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 30 日以内にグレード 3 の非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は 0.1%と低かった。

表 19 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	133	2.8	(2.4 ; 3.3)	181	19	1.8	(1.1 ; 2.8)	26	34	3.4	(2.4 ; 4.7)	38	12	2.2	(1.1 ; 3.8)	16
一般・全身障害および投与部位の状態	80	1.7	(1.3 ; 2.1)	101	9	0.9	(0.4 ; 1.6)	9	20	2.0	(1.2 ; 3.1)	24	9	1.6	(0.7 ; 3.1)	9
注射部位そう痒感	39	0.8	(0.6 ; 1.1)	39	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	11	1.1	(0.6 ; 2.0)	11	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
注射部位熱感	19	0.4	(0.2 ; 0.6)	19	0	0	(0 ; 0.4)	0	6	0.6	(0.2 ; 1.3)	6	0	0	(0 ; 0.7)	0
疲労	8	0.2	(0.1 ; 0.3)	8	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.5	(0.1 ; 1.6)	3
注射部位内出血	7	0.1	(0.1 ; 0.3)	7	3	0.3	(0.1 ; 0.8)	3	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
注射部位発疹	5	0.1	(0 ; 0.2)	5	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位硬結	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腋窩痛	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪寒	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
注射部位腫瘤	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位疼痛	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
慢性疲労症候群	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
泣き	1	<0.1	(0 ; 0.1)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
熱感	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位不快感	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位出血	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
注射部位過敏反応	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
倦怠感	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位変色	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位乾燥	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位紅斑	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位反応	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
注射部位腫脹	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位蕁麻疹	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	18	0.4	(0.2 ; 0.6)	24	5	0.5	(0.2 ; 1.1)	6	5	0.5	(0.2 ; 1.2)	5	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
悪心	8	0.2	(0.1 ; 0.3)	8	4	0.4	(0.1 ; 1.0)	4	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
嘔吐	5	0.1	(0 ; 0.2)	5	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
上腹部痛	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
下痢	4	<0.1	(0 ; 0.2)	5	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
口内乾燥	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
鼓腸	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部不快感	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
神経系障害	16	0.3	(0.2 ; 0.5)	17	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
浮動性めまい	13	0.3	(0.1 ; 0.5)	13	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
味覚異常	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
傾眠	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	10	0.2	(0.1 ; 0.4)	11	1	<0.1	(0 ; 0.5)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	3
筋骨格硬直	2	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
四肢痛	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節腫脹	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋力低下	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
筋肉痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
頚部痛	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	2

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	10	0.2	(0.1 ; 0.4)	11	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	3	0.3	(0.1 ; 0.9)	3	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
咳嗽	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
鼻漏	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
鼻閉	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉乾燥	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
口腔咽頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉刺激感	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	9	0.2	(0.1 ; 0.4)	9	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
そう痒症	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
発疹	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
全身性皮疹	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
蕁麻疹	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
血液およびリンパ系障害	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
リンパ節症	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
リンパ節痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	1	<0.1	(0 ; 0.5)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
不眠症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
易刺激性	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
気分動揺	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
眼障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
羞明	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	3	0.3	(0.1 ; 0.9)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位感染	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
注射部位蜂巣炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位膿疱	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
口腔ヘルペス	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
上気道感染	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
食欲減退	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set;
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.13. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 20 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	6	0.1	(0 ; 0.3)	9	4	0.4	(0.1 ; 1.0)	7	3	0.3	(0.1 ; 0.9)	3	1	0.2	(0 ; 1.0)	3
一般・全身障害および投与部位の状態	3	<0.1	(0 ; 0.2)	6	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
注射部位熱感	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪寒	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
疲労	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
注射部位疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位そう痒感	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位変色	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	3	0.3	(0.1 ; 0.8)	4	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
悪心	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	3	0.3	(0.1 ; 0.8)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
嘔吐	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部不快感	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格硬直	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
リンパ節痛	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
食欲減退	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
神経系障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
浮動性めまい	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.15. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 21 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	133	2.8	(2.4; 3.3)	181	19	1.8	(1.1; 2.8)	26	34	3.4	(2.4; 4.7)	38	12	2.2	(1.1; 3.8)	16
Max intensity																
Missing	15	0.3	(0.2; 0.5)	18	1	<0.1	(0.0; 0.5)	1	3	0.3	(0.1; 0.9)	3	1	0.2	(0.0; 1.0)	1
Grade 1	82	1.7	(1.4; 2.1)	115	9	0.9	(0.4; 1.6)	10	20	2.0	(1.2; 3.1)	23	7	1.3	(0.5; 2.6)	8
Grade 2	30	0.6	(0.4; 0.9)	39	5	0.5	(0.2; 1.1)	8	8	0.8	(0.3; 1.6)	9	3	0.5	(0.1; 1.6)	4
Grade 3	6	0.1	(0.0; 0.3)	9	4	0.4	(0.1; 1.0)	7	3	0.3	(0.1; 0.9)	3	1	0.2	(0.0; 1.0)	3
Time of onset																
Missing	0	0.0	(0.0; 0.1)	0	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
D0-D3	122	2.6	(2.1; 3.1)	161	15	1.4	(0.8; 2.4)	20	29	2.9	(2.0; 4.2)	33	12	2.2	(1.1; 3.8)	15
D4-D7	8	0.2	(0.1; 0.3)	17	3	0.3	(0.1; 0.8)	5	5	0.5	(0.2; 1.2)	5	0	0.0	(0.0; 0.7)	1
D8-D14	2	<0.1	(0.0; 0.2)	2	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
>=D15	1	<0.1	(0.0; 0.1)	1	1	<0.1	(0.0; 0.5)	1	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
Duration																
Missing	0	0.0	(0.0; 0.1)	0	1	<0.1	(0.0; 0.5)	1	0	0.0	(0.0; 0.4)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
1-3 days	87	1.8	(1.5; 2.3)	126	13	1.2	(0.7; 2.1)	19	23	2.3	(1.5; 3.4)	27	8	1.4	(0.6; 2.8)	12
4-7 days	34	0.7	(0.5; 1.0)	42	4	0.4	(0.1; 1.0)	5	8	0.8	(0.3; 1.6)	8	2	0.4	(0.0; 1.3)	2
8 days or more	12	0.3	(0.1; 0.4)	13	1	<0.1	(0.0; 0.5)	1	3	0.3	(0.1; 0.9)	3	2	0.4	(0.0; 1.3)	2

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set; Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.17. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV

2.1.2.4　医療機関での受診を要する有害事象

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で Day 0 から Day 30 の来院までに MAAE を発現した被験者の割合は 6.5%であった。MAAE の報告が最も多い SOC は「感染症および寄生虫症」であり、次に「傷害、中毒および処置合併症」であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.18]）。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに MAAE を発現した被験者の割合は 15.7%であった。MAAE の報告が最も多い SOC は「感染症および寄生虫症」であり、続いて「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（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

2.1.3　死亡

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。

MET49 試験の Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 2 件の死亡が認められた。詳細は 6.1.1.3 項及び 6.2.1.3 項に記載した。試験ごとの死亡の一覧を表 100～表 105 に示す。

2.1.4　その他の重篤な有害事象

2.1.4.1　ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 22 に示す。

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 23 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 までの期間で 0.3%、Day 31 から試験終了時までの期間で 1.0%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で Day 31 から試験終了時までに発現した重篤な有害事象の多くは「感染症および寄生虫症」の SOC（0.2%）であった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.22]及び[Table 2.2.76]）。

試験ごとの重篤な有害事象の一覧を表 91～表 96 に示す。

表 22 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	12	0.3	(0.1 ; 0.4)	12	3	0.3	(0.1 ; 0.8)	3	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	3	0.5	(0.1 ; 1.6)	3
神経系障害	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
錯感覚	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
てんかん重積状態	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
脊髄係留症候群	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
大腸菌性敗血症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
粘膜感染	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
虫垂炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
うつ病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
身体症状症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
大うつ病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺塞栓症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肝胆道系障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆道仙痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
１型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
変形性関節症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
心臓障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
冠動脈疾患	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胸痛	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.76. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 23 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)				
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	47	1.0	(0.7 ; 1.3)	56	6	0.6	(0.2 ; 1.2)	8	5	0.5	(0.2 ; 1.2)	6	13	2.4	(1.3 ; 4.0)	17
感染症および寄生虫症	11	0.2	(0.1 ; 0.4)	11	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	4	0.7	(0.2 ; 1.8)	5
虫垂炎	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部膿瘍	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
限局性感染	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性骨髄炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
シュードモナス菌性肺炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎盂腎炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
敗血症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
医療機器関連感染	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
骨髄炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
肺炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
神経系障害	5	0.1	(0 ; 0.2)	5	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
アルコール性痙攣	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
片頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発性硬化症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
痙攣発作	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
虚血性脳卒中	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
部分発作	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
一過性脳虚血発作	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	0.1	(0 ; 0.2)	6	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
アデノイド肥大	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息発作重積	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘鳴	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	2
虚血性大腸炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
糞塊	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性胃腸潰瘍	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性膵炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
腸管穿孔	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
再発性膵炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
傷害、中毒および処置合併症	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	3
鎖骨骨折	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
頭蓋脳損傷	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
足骨折	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肉離れ	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発骨折	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
骨盤骨折	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
脊柱損傷	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
乳腺浸潤性小葉癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺腺癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
前立腺癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
子宮平滑筋腫	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胸痛	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
非心臓性胸痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肝胆道系障害	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆石症	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆管結石	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
心臓障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
心房細動	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
冠動脈疾患	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
筋骨格系および結合組織障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
足変形	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節拘縮	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
変形性関節症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
	n	%	(95% CI)	n SAEs	n	%	(95% CI)	n SAEs	n	%	(95% CI)	n SAEs	n	%	(95% CI)	n SAEs
妊娠、産褥および周産期の状態	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
不全自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	2	0.2	(0 ; 0.7)	3	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
転換性障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自殺念慮	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
異常行動	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
血管障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
循環虚脱	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
深部静脈血栓症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
末梢血管障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
免疫系障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
アナフィラキシー反応	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
２型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
製品の問題	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
医療機器不具合	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
生殖系および乳房障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
良性前立腺肥大症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
腎結石症	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚潰瘍	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set; Percentages are based on N.
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
The period of the collection for SAEs after D30 visit was approximately on 210 days for subjects received MenACYW+HPV+Tdap at V01, and 180 days for the other subjects.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.22. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

2.1.4.2　ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

全ての被験者を含む併合集団でワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 24 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後の全試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は 1.2%と低く、これらの重篤な有害事象の多くが「感染症および寄生虫症」の SOC（0.3%）であった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 2.2.23]）。

表 24 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	59	1.2	(1.0 ; 1.6)	68	9	0.9	(0.4 ; 1.6)	11	7	0.7	(0.3 ; 1.4)	8	15	2.7	(1.5 ; 4.4)	20
感染症および寄生虫症	13	0.3	(0.1 ; 0.5)	13	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.7	(0.2 ; 1.8)	5
虫垂炎	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部膿瘍	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
大腸菌性敗血症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
限局性感染	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
粘膜感染	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性骨髄炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
シュードモナス菌性肺炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎盂腎炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
敗血症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
医療機器関連感染	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
骨髄炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
肺炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
神経系障害	8	0.2	(0.1 ; 0.3)	8	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
アルコール性痙攣	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
片頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発性硬化症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
錯感覚	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
痙攣発作	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
てんかん重積状態	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
脊髄係留症候群	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
虚血性脳卒中	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
部分発作	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
一過性脳虚血発作	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	0.1	(0.1 ; 0.3)	8	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	2	0.2	(0 ; 0.7)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
アデノイド肥大	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺塞栓症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息発作重積	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘鳴	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	2
虚血性大腸炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
糞塊	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性胃腸潰瘍	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性膵炎	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
腸管穿孔	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
再発性膵炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
肝胆道系障害	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆石症	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆管結石	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆道仙痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726)				Menactra (N=1042)				Menveo (N=995)				Menomune (N=553)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
傷害、中毒および処置合併症	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	3
鎖骨骨折	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
頭蓋脳損傷	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
足骨折	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肉離れ	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発骨折	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
骨盤骨折	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
脊柱損傷	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
乳腺浸潤性小葉癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺腺癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
前立腺癌	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
子宮平滑筋腫	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
精神障害	4	<0.1	(0 ; 0.2)	4	3	0.3	(0.1 ; 0.8)	4	2	0.2	(0 ; 0.7)	2	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
転換性障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
うつ病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
身体症状症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自殺念慮	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
異常行動	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
一般・全身障害および投与部位の状態	3	<0.1	(0 ; 0.2)	3	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
胸痛	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
非心臓性胸痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	3	<0.1	(0 ; 0.2)	5	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
変形性関節症	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
足変形	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節拘縮	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
心臓障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	4	0.7	(0.2 ; 1.8)	4
心房細動	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
冠動脈疾患	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.4	(0 ; 1.3)	2
心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
代謝および栄養障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
１型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
２型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
不全自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
血管障害	2	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
循環虚脱	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
深部静脈血栓症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine* (N=4726) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=1042) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=995) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=553) n	%	(95% CI)	n SAEs
末梢血管障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
免疫系障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
アナフィラキシー反応	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
製品の問題	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
医療機器不具合	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
生殖系および乳房障害	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
良性前立腺肥大症	1	<0.1	(0 ; 0.1)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎結石症	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	<0.1	(0 ; 0.5)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚潰瘍	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set;
Percentages are based on N
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
Contributing studies: MET35, MET43, MET44, MET49, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 2.2.23. The Integrated Summary of Safety Report contains pooled data for all treatment groups, including MenACYW + Tdap + HPV and Tdap + HPV
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

2.1.5 その他の重要な有害事象

2.1.5.1 治験中止に至った有害事象

MenACYW結合型ワクチン単独接種群では、治験中止に至った重篤な有害事象は認められなかった。

MET49 試験の Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では、1 名が Day 0 から Day 30 までの期間に発現した重篤な有害事象により治験を中止した。

- 被験者 [redacted] に冠動脈疾患の悪化が発現した。当該被験者は入院し、開心術を受けた。本事象はワクチン接種から約 2～6 週間後（日付は不明）に報告された。発現日が不明であるため、本事象は Visit 番号に示されたワクチン接種日直後に発現したものとされた。本事象は重篤と判定され、治験責任医師及び治験依頼者により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。被験者は本事象から回復した。詳細は Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Appendix 19]参照。

Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では、Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに死亡が 2 名報告された。

- 被験者 [redacted] は、タバコ乱用及び慢性閉塞性肺疾患等の既往歴を有する 6[redacted]歳の男性で、ワクチン接種から 45 日後に転移性肺癌のため死亡し、治験を中止した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。
- 被験者 [redacted] は、ワクチン接種 39 日後に交通事故により脊椎を脱臼した。当該被験者は 6 日後に死亡した。本事象は、治験責任医師及び治験依頼者により治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。注：この被験者の重篤な有害事象は試験終了（Day 30）後に発現したが、当該事象の発現までの時間（Day 0～Day 30 又は Day 30 後）を記録するデータベース項目に誤って分類されていた。生データの重大な誤りではなかったため、当該被験者は解析に含まれた。詳細は Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.3.3.1]参照。

2.1.5.2 特に注目すべき有害事象

全試験期間を通して重篤な特に注目すべき有害事象（AESI）（川崎病、ギラン・バレー症候群、熱性痙攣を含む全般発作、特発性血小板減少性紫斑病）が認められたのは MET35 試験のみであった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で AESI は認められなかった。Menveo 接種群の[redacted]歳の被験者 1 名でワクチン接種 43 日後に AESI（側頭葉由来の部分発作）が認められた。当該被験者はてんかんの[redacted]歴を有していた。本事象は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された（Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Appendix 19]）。

2.1.6 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.1.5 項に記載した以外で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

3 小児（2～9 歳）における臨床的安全性

3.1 小児における有害事象の解析

3.1.1 安全性の概要

小児被験者（2～9 歳）におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 25 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群及び Menveo 接種群のいずれも、ワクチン接種後 30 分以内の即時性非特定有害事象及び副反応は認められなかった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（46.8%）で Menveo 接種群（53.9%）に比べて低い傾向が認められた。グレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合も、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（3.7%）で Menveo 接種群（11.1%）に比べて低かった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（34.5%）及び Menveo 接種群（37.0%）で同程度であった。グレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.8%、Menveo 接種群 2.3%）。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 23.9%、Menveo 接種群 29.1%）。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.0%、Menveo 接種群 3.4%）。Day 0 のワクチン接種後 30 日以内又は全試験期間中に治験中止に至った有害事象及び副反応は両接種群ともに認められなかった。

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 13.1%、Menveo 接種群 15.4%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 31.1%、Menveo 接種群 27.5%）のいずれも両接種群で同程度であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.4%、Menveo 接種群 0.6%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された事象はなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

表 25 - Safety overview after V01 vaccine injection - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)			Menveo (N=494)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections						
Immediate unsolicited AE	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Immediate unsolicited AR	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Within 7 days after V01 vaccine injections						
Solicited reaction	270/487	55.4	(50.9; 59.9)	296/486	60.9	(56.4; 65.3)
Solicited injection site reaction	228/487	46.8	(42.3; 51.4)	262/486	53.9	(49.4; 58.4)
Solicited systemic reaction	168/487	34.5	(30.3; 38.9)	180/486	37.0	(32.7; 41.5)
Grade 3 solicited reaction	24/487	4.9	(3.2; 7.2)	63/486	13.0	(10.1; 16.3)
Grade 3 injection site reaction	18/487	3.7	(2.2; 5.8)	54/486	11.1	(8.5; 14.2)
Grade 3 systemic reaction	9/487	1.8	(0.8; 3.5)	11/486	2.3	(1.1; 4.0)
Within 30 days after V01 vaccine injections						
Unsolicited AE	121/498	24.3	(20.6; 28.3)	145/494	29.4	(25.4; 33.6)
Unsolicited AR	10/498	2.0	(1.0; 3.7)	17/494	3.4	(2.0; 5.5)
Unsolicited non-serious AE	119/498	23.9	(20.2; 27.9)	144/494	29.1	(25.2; 33.4)
Unsolicited non-serious AR	10/498	2.0	(1.0; 3.7)	17/494	3.4	(2.0; 5.5)
Unsolicited non-serious injection site AR	3/498	0.6	(0.1; 1.8)	13/494	2.6	(1.4; 4.5)
Unsolicited non-serious systemic AE	116/498	23.3	(19.6; 27.3)	135/494	27.3	(23.4; 31.5)
Unsolicited non-serious systemic AR	7/498	1.4	(0.6; 2.9)	4/494	0.8	(0.2; 2.1)
AE leading to study discontinuation	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
AR leading to study discontinuation	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	65/498	13.1	(10.2; 16.3)	76/494	15.4	(12.3; 18.9)
MAAEs (after D30 visit)	155/498	31.1	(27.1; 35.4)	136/494	27.5	(23.6; 31.7)
During the study						
SAE	7/498	1.4	(0.6; 2.9)	3/494	0.6	(0.1; 1.8)
Related SAE	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
D0 to D07 after V01 vaccine injections						
SAE	1/498	0.2	(0.0; 1.1)	1/494	0.2	(0.0; 1.1)
Related SAE	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
D08 to D30 after V01 vaccine injections						
SAE	1/498	0.2	(0.0; 1.1)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Related SAE	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)			Menveo (N=494)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
>=D31 after V01 vaccine injections						
SAE	5/498	1.0	(0.3; 2.3)	2/494	0.4	(0.0; 1.5)
Related SAE	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/498	0.0	(0.0; 0.7)	0/494	0.0	(0.0; 0.7)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
D30 visit is V02 for MET35.
Contributing study: MET35
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.1

3.1.2 比較的よく見られる有害事象

3.1.2.1 即時性非特定副反応

ワクチン接種（Day 0）後 30 分以内の即時性非重篤有害事象及び副反応は認められなかった。

3.1.2.2 特定反応

3.1.2.2.1 特定注射部位反応

小児被験者においてワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 26 に示す。

小児被験者で最も発現割合が高かった特定注射部位反応は疼痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 38.6%、Menveo 接種群 42.4%）であり、続いて紅斑（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 22.6%、Menveo 接種群 31.5%）及び腫脹（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 13.8%、Menveo 接種群 21.5%）であった。注射部位反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ほとんどがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.5]及び[Table 3.1.7]）。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全体的に低かった。グレード 3 の注射部位疼痛を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であったが、グレード 3 の紅斑及び腫脹を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で Menveo 接種群に比べて低かった。

表 26 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Children - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=498)			Menveo (N=494)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Pain	Any	188/487	38.6	(34.3; 43.1)	206/486	42.4	(37.9; 46.9)
	Grade 1	162/487	33.3	(29.1; 37.6)	173/486	35.6	(31.3; 40.0)
	Grade 2	23/487	4.7	(3.0; 7.0)	28/486	5.8	(3.9; 8.2)
	Grade 3	3/487	0.6	(0.1; 1.8)	5/486	1.0	(0.3; 2.4)
Erythema	Any	110/487	22.6	(18.9; 26.6)	153/485	31.5	(27.4; 35.9)
	Grade 1	88/487	18.1	(14.8; 21.8)	91/485	18.8	(15.4; 22.5)
	Grade 2	7/487	1.4	(0.6; 2.9)	14/485	2.9	(1.6; 4.8)
	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 1	52/484	10.7	(8.1; 13.8)	69/483	14.3	(11.3; 17.7)
	Grade 2	8/484	1.7	(0.7; 3.2)	8/483	1.7	(0.7; 3.2)
	Grade 3	7/484	1.4	(0.6; 3.0)	27/483	5.6	(3.7; 8.0)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET35
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.6

3.1.2.2.2 特定全身反応

小児被験者においてワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 27 に示す。

小児被験者で最も発現割合が高かった特定全身反応は倦怠感（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 21.1%、Menveo 接種群 20.4%）であり、続いて筋肉痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 20.1%、Menveo 接種群 23.0%）及び頭痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 12.5%、Menveo 接種群 11.5%）であった。発熱を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.9%、Menveo 接種群 2.7%）。

全体的に、特定全身反応のほとんどが重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.9]及び[Table 3.1.11]）。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 1.8%以下と低かった。

表 27 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period – Children - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=498)			Menveo (N=494)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	9/485	1.9	(0.9; 3.5)	13/479	2.7	(1.5; 4.6)
	Grade 1	5/485	1.0	(0.3; 2.4)	8/479	1.7	(0.7; 3.3)
	Grade 2	4/485	0.8	(0.2; 2.1)	3/479	0.6	(0.1; 1.8)
	Grade 3	0/485	0.0	(0.0; 0.8)	2/479	0.4	(0.1; 1.5)
Headache	Any	61/487	12.5	(9.7; 15.8)	56/486	11.5	(8.8; 14.7)
	Grade 1	45/487	9.2	(6.8; 12.2)	40/486	8.2	(5.9; 11.0)
	Grade 2	16/487	3.3	(1.9; 5.3)	14/486	2.9	(1.6; 4.8)
	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 1	67/487	13.8	(10.8; 17.1)	67/486	13.8	(10.8; 17.2)
	Grade 2	27/487	5.5	(3.7; 8.0)	27/486	5.6	(3.7; 8.0)
	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 1	80/487	16.4	(13.2; 20.0)	89/486	18.3	(15.0; 22.0)
	Grade 2	16/487	3.3	(1.9; 5.3)	19/486	3.9	(2.4; 6.0)
	Grade 3	2/487	0.4	(0.0; 1.5)	4/486	0.8	(0.2; 2.1)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing study: MET35
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.10

3.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

3.1.2.3.1 非特定有害事象

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.12]）。

3.1.2.3.2 非特定副反応

小児被験者においてワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 28 に示す。

小児被験者においてワクチン接種後 30 日以内に認められたグレード 3 の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 29 に示す。

小児被験者においてワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 30 に示す。

ワクチン接種後 30 日以内に非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.0%、Menveo 接種群 3.4%）。最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.8%、Menveo 接種群 2.8%）であり、ほとんどが一般的なワクチン接種後に発現する可能性のある注射部位反応に該当するものであった。

全体的に非特定非重篤副反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。

表 28 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	10	2.0	(1.0 ; 3.7)	15	17	3.4	(2.0 ; 5.5)	20
一般・全身障害および投与部位の状態	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	6	14	2.8	(1.6 ; 4.7)	17
注射部位内出血	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
泣き	1	0.2	(0 ; 1.1)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位硬結	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位熱感	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
疲労	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位乾燥	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位紅斑	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位そう痒感	0	0	(0 ; 0.7)	0	8	1.6	(0.7 ; 3.2)	8
注射部位腫脹	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位蕁麻疹	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	5	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
嘔吐	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
上腹部痛	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪心	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
代謝および栄養障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
食欲減退	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
易刺激性	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
咳嗽	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
皮膚および皮下組織障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
全身性皮疹	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
リンパ節痛	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
口腔ヘルペス	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set.
Percentages are based on N.
Contributing study: MET35
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.13
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_child_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_child_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 29 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
嘔吐	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
リンパ節痛	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing study: MET35
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.15
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_child_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_child_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 30 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	10	2.0	(1.0; 3.7)	15	17	3.4	(2.0; 5.5)	20
Max intensity								
Missing	2	0.4	(0.0; 1.4)	2	1	0.2	(0.0; 1.1)	1
Grade 1	3	0.6	(0.1; 1.8)	5	10	2.0	(1.0; 3.7)	12
Grade 2	4	0.8	(0.2; 2.0)	7	5	1.0	(0.3; 2.3)	6
Grade 3	1	0.2	(0.0; 1.1)	1	1	0.2	(0.0; 1.1)	1
Time of onset								
Missing	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
D0-D3	9	1.8	(0.8; 3.4)	13	16	3.2	(1.9; 5.2)	19
D4-D7	1	0.2	(0.0; 1.1)	2	1	0.2	(0.0; 1.1)	1
D8-D14	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
>=D15	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
Duration								
Missing	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
1-3 days	5	1.0	(0.3; 2.3)	9	12	2.4	(1.3; 4.2)	15
4-7 days	4	0.8	(0.2; 2.0)	5	5	1.0	(0.3; 2.3)	5
8 days or more	1	0.2	(0.0; 1.1)	1	0	0.0	(0.0; 0.7)	0

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing study: MET35
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.17

3.1.2.4　医療機関での受診を要する有害事象

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 13.1%、Menveo 接種群 15.4%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 31.1%、Menveo 接種群 27.5%）のいずれも両接種群で同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.18]及び[Table 3.1.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

3.1.3　死亡

両接種群ともに死亡は認められなかった。

3.1.4　その他の重篤な有害事象

3.1.4.1　ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

小児被験者においてワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 31 に示す。

小児被験者においてワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 32 に示す。

Day 0 から Day 30 までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.4%、Menveo 接種群 0.2%）。これらの事象を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。Day 31 から試験終了時までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合も両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.0%、Menveo 接種群 0.4%）。両接種群で認められた重篤な有害事象の多くは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の SOC（0.2%～0.6%）であった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.22]及び[Table 3.1.28]）。

表 31 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
神経系障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
脊髄係留症候群	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘息	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing study: MET35
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.28
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_child_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_child_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 32 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=498) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menveo (N=494) n	%	(95% CI)	n SAEs
SAE	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	6	2	0.4	(0 ; 1.5)	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	4	1	0.2	(0 ; 1.1)	2
アデノイド肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘息発作重積	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘鳴	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性骨髄炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
血管障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
循環虚脱	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
部分発作	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET35
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.22
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_child_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_child_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

3.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

小児被験者においてワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象のSOC及びPTを表33に示す。

ワクチン接種後の全試験期間中で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW結合型ワクチン単独接種群1.4%、Menveo接種群0.6%）。両接種群で認められた重篤な有害事象の多くは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」のSOC（MenACYW結合型ワクチン単独接種群0.8%、Menveo接種群0.4%）であった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 3.1.23]）。

表33 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Children - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=498)				Menveo (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	8	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	5	2	0.4	(0 ; 1.5)	3
アデノイド肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘息	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘息発作重積	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
喘鳴	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性骨髄炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
脊髄係留症候群	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
部分発作	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
血管障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
循環虚脱	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N: number of subjects in Safety Analysis Set;
Percentages are based on N.
Contributing study: MET35
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 3.1.23
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_child_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_child_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

3.1.5 その他の重要な有害事象

3.1.5.1 治験中止に至った有害事象

いずれの接種群も治験中止に至った有害事象は認められなかった。

3.1.5.2 特に注目すべき有害事象

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後の AESI は認められなかった。Menveo 接種群の[redacted]歳の被験者 1 名でワクチン接種 43 日後に AESI（側頭葉由来の部分発作）が認められた。当該被験者はてんかんの[redacted]歴を有していた。本事象は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された（Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Appendix 19]）。

3.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析

3.1.5 項に記載した以外で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

3.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

4　思春期未成年（10～17 歳）の併合集団の臨床的安全性

4.1　思春期未成年における有害事象の解析

4.1.1 安全性の概要

思春期未成年被験者（10～17 歳）の併合集団におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 34 に示す。

ワクチン接種（Day 0）後 30 分以内に即時性非特定有害事象及び副反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（0.4%）、メナクトラ接種群及び Menveo 接種群（0.0%～0.2%）でいずれも低く、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（0.8%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（0.3%～0.7%）の間で同程度であった。

ワクチン接種後 7 日以内に髄膜炎菌ワクチン接種部位に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（40.2%）、メナクトラ接種群（43.0%）及び Menveo 接種群（45.7%）で同程度であった。ワクチン接種後 7 日以内にいずれかのワクチン接種部位に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+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（84.5%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（82.4%）の間で同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は全体で 1.8%と低かった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（45.9%）、メナクトラ接種群（50.1%）及び Menveo 接種群（51.0%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（70.6%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（65.9%）の間で同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は全体で 4.0%と低かった。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（19.2%）、メナクトラ接種群（20.1%）及び Menveo 接種群（25.7%）で同程度であった。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合も MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（3.1%）、メナクトラ接種群（1.3%）及び Menveo 接種群（3.4%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（8.7%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（4.1%）の間で同程度であった。いずれの接種群も治験中止に至った有害事象及び副反応は認められなかった。

Day 0 から Day 30 の来院までに MAAE を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（7.2%）、メナクトラ接種群（6.9%）及び Menveo 接種群（8.6%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（11.5%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（6.4%）の間で同程度であった。

Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに MAAE を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（19.8%）、メナクトラ接種群（24.8%）及び Menveo 接種群（27.7%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（29.8%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（24.3%）の間で同程度であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（0.5%）、メナクトラ接種群（0.6%）及び Menveo 接種群（0.8%）と同程度に低く、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（1.0%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（1.4%）の間でも同程度に低かった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。いずれの接種群も死亡は認められなかった。

表 34 - Safety overview after V01 vaccine injection - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)			Menactra (N=536)			Menveo (N=501)			MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections															
Immediate unsolicited AE	8/1897	0.4	(0.2; 0.8)	1/536	0.2	(0.0; 1.0)	1/501	0.2	(0.0; 1.1)	3/392	0.8	(0.2; 2.2)	2/296	0.7	(0.1; 2.4)
Immediate unsolicited AR	7/1897	0.4	(0.1; 0.8)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	1/501	0.2	(0.0; 1.1)	3/392	0.8	(0.2; 2.2)	1/296	0.3	(0.0; 1.9)
Within 7 days after V01 vaccine injections															
Solicited reaction	1052/1868	56.3	(54.0; 58.6)	320/523	61.2	(56.9; 65.4)	316/492	64.2	(59.8; 68.5)	345/388	88.9	(85.4; 91.9)	258/290	89.0	(84.8; 92.3)
Solicited injection site reaction	751/1868	40.2	(38.0; 42.5)	225/523	43.0	(38.7; 47.4)	225/492	45.7	(41.3; 50.2)	328/388	84.5	(80.5; 88.0)	238/289	82.4	(77.5; 86.6)
MenACYW, Menactra, Menveo, or Menomune	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)	-	-	-
Tdap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	288/388	74.2	(69.6; 78.5)	213/289	73.7	(68.2; 78.7)
HPV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	288/388	74.2	(69.6; 78.5)	206/289	71.3	(65.7; 76.4)
Solicited systemic reaction	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 solicited reaction	90/1868	4.8	(3.9; 5.9)	26/523	5.0	(3.3; 7.2)	29/492	5.9	(4.0; 8.4)	50/388	12.9	(9.7; 16.6)	27/290	9.3	(6.2; 13.3)
Grade 3 injection site reaction	33/1868	1.8	(1.2; 2.5)	10/523	1.9	(0.9; 3.5)	11/492	2.2	(1.1; 4.0)	40/388	10.3	(7.5; 13.8)	20/289	6.9	(4.3; 10.5)
MenACYW, Menactra, Menveo, or Menomune	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)	-	-	-
Tdap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26/388	6.7	(4.4; 9.7)	14/289	4.8	(2.7; 8.0)
HPV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	27/388	7.0	(4.6; 10.0)	17/289	5.9	(3.5; 9.3)
Grade 3 systemic reaction	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)
Within 30 days after V01 vaccine injections															
Unsolicited AE	367/1897	19.3	(17.6; 21.2)	108/536	20.1	(16.8; 23.8)	130/501	25.9	(22.2; 30.0)	103/392	26.3	(22.0; 30.9)	67/296	22.6	(18.0; 27.8)
Unsolicited AR	58/1897	3.1	(2.3; 3.9)	7/536	1.3	(0.5; 2.7)	17/501	3.4	(2.0; 5.4)	34/392	8.7	(6.1; 11.9)	12/296	4.1	(2.1; 7.0)

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)			Menactra (N=536)			Menveo (N=501)			MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Unsolicited non-serious AE	365/1897	19.2	(17.5; 21.1)	108/536	20.1	(16.8; 23.8)	129/501	25.7	(22.0; 29.8)	103/392	26.3	(22.0; 30.9)	66/296	22.3	(17.7; 27.5)
Unsolicited non-serious AR	58/1897	3.1	(2.3; 3.9)	7/536	1.3	(0.5; 2.7)	17/501	3.4	(2.0; 5.4)	34/392	8.7	(6.1; 11.9)	12/296	4.1	(2.1; 7.0)
Unsolicited non-serious injection site AR	29/1897	1.5	(1.0; 2.2)	4/536	0.7	(0.2; 1.9)	8/501	1.6	(0.7; 3.1)	17/392	4.3	(2.5; 6.9)	6/296	2.0	(0.7; 4.4)
MenACYW, Menactra, Menveo, or Menomune	29/1897	1.5	(1.0; 2.2)	4/536	0.7	(0.2; 1.9)	8/501	1.6	(0.7; 3.1)	7/392	1.8	(0.7; 3.6)	-	-	-
Tdap	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5/392	1.3	(0.4; 3.0)	4/296	1.4	(0.4; 3.4)
HPV	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6/392	1.5	(0.6; 3.3)	4/296	1.4	(0.4; 3.4)
Unsolicited non-serious systemic AE	349/1897	18.4	(16.7; 20.2)	104/536	19.4	(16.1; 23.0)	122/501	24.4	(20.7; 28.4)	89/392	22.7	(18.6; 27.2)	63/296	21.3	(16.8; 26.4)
Unsolicited non-serious systemic AR	32/1897	1.7	(1.2; 2.4)	3/536	0.6	(0.1; 1.6)	9/501	1.8	(0.8; 3.4)	18/392	4.6	(2.7; 7.2)	7/296	2.4	(1.0; 4.8)
AE leading to study discontinuation	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
AR leading to study discontinuation	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	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)
MAAEs (after D30 visit)†	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)
During the study†															
SAE	10/1897	0.5	(0.3; 1.0)	3/536	0.6	(0.1; 1.6)	4/501	0.8	(0.2; 2.0)	4/392	1.0	(0.3; 2.6)	4/296	1.4	(0.4; 3.4)
Related SAE	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
D0 to D07 after V01 vaccine injections															
SAE	1/1897	<0.1	(0.0; 0.3)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	1/296	0.3	(0.0; 1.9)
Related SAE	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
D08 to D30 after V01 vaccine injections															

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)			Menactra (N=536)			Menveo (N=501)			MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
SAE	2/1897	0.1	(0.0; 0.4)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	1/501	0.2	(0.0; 1.1)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
Related SAE	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
>=D31 after V01 vaccine injections†															
SAE	7/1897	0.4	(0.1; 0.8)	3/536	0.6	(0.1; 1.6)	3/501	0.6	(0.1; 1.7)	4/392	1.0	(0.3; 2.6)	3/296	1.0	(0.2; 2.9)
Related SAE	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/1897	0.0	(0.0; 0.2)	0/536	0.0	(0.0; 0.7)	0/501	0.0	(0.0; 0.7)	0/392	0.0	(0.0; 0.9)	0/296	0.0	(0.0; 1.2)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M. 'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
D30 visit is V03 for a subset of subjects in MET56 that had a blood draw on D06, and V02 for all other subjects in MET43, MET50 and MET56.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
†The period of the collection for SAEs and MAAEs after D30 visit was approximately on 210 days for MenACYW+HPV+Tdap and Tdap+HPV groups, and 180 days for the other groups.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.1

4.1.2 比較的よく見られる有害事象

4.1.2.1 即時性非特定副反応

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後に認められた即時性非特定副反応を表 35 に示す。

即時性非特定副反応の発現は極めてまれであった。ワクチン接種後に即時性非特定副反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群、メナクトラ接種群及び Menveo 接種群でいずれも 0.4%以下であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で最も発現割合が高かった即時性非特定副反応は浮動性めまい（5 名、0.3%）であった。上述の事象の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、同日中に自然に消失した。いずれの事象でも被験者は回復し試験を完了した。浮動性めまいは治験責任医師により MenACYW 結合型ワクチンとの因果関係があると判断された。MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群では 1 名にグレード 3 の失神が認められ、転倒して頭部及び頸部を損傷した。また、対照ワクチン接種群の 2 名に同様の血管迷走神経性失神が認められた（Menveo 接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群に各 1 名）。これらの事象はいずれも非重篤で同日中に消失し、評価の結果、安全性の懸念は特定されなかった（Module 5.3.5.1 の各 CSR）。

血管迷走神経性失神は注射の種類にかかわらず注射後に発現する可能性があり、米国で思春期未成年を対象に承認された全てのワクチンの添付文書に使用上の注意としてその発現リスクが記載されている。

アナフィラキシーや生命を脅かす事象など、重篤な即時性有害事象は認められなかった。

表 35 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Immediate unsolicited AR	7	0.4	(0.1 ; 0.8)	8	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
神経系障害	5	0.3	(0.1 ; 0.6)	5	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
浮動性めまい	5	0.3	(0.1 ; 0.6)	5	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪心	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
嘔吐	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
そう痒症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
耳および迷路障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
回転性めまい	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Immediate unsolicited AR	3	0.8	(0.2 ; 2.2)	3	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
神経系障害	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
浮動性めまい	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
失神寸前の状態	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
失神	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
胃腸障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
悪心	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
嘔吐	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
そう痒症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
耳および迷路障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
回転性めまい	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.3
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_immed_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_immed_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

4.1.2.2 特定反応

4.1.2.2.1 特定注射部位反応

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 36 に示す。

髄膜炎菌ワクチン接種部位の特定注射部位反応で最も発現割合が高かった事象は、いずれの接種群も疼痛であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 38.3%、メナクトラ接種群 41.5%、Menveo 接種群 42.5%、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群 47.2%）。紅斑及び腫脹は比較的低頻度に認められた。これらの注射部位反応の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.5] 及び[Table 4.1.7]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でのグレード 3 の注射部位反応の発現割合は全体的に 1.5%以下と低かった。MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の比較では、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に同程度であった。

表 36 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adolescents - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)			Menactra (N=536)			Menveo (N=501)			MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
MenACYW, Menactra, Menveo													
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 1	564/1868	30.2	(28.1; 32.3)	169/523	32.3	(28.3; 36.5)	145/492	29.5	(25.5; 33.7)	130/388	33.5	(28.8; 38.4)
	Grade 2	123/1868	6.6	(5.5; 7.8)	39/523	7.5	(5.4; 10.1)	59/492	12.0	(9.3; 15.2)	44/388	11.3	(8.4; 14.9)
	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 1	50/1868	2.7	(2.0; 3.5)	11/523	2.1	(1.1; 3.7)	12/491	2.4	(1.3; 4.2)	6/388	1.5	(0.6; 3.3)
	Grade 2	34/1868	1.8	(1.3; 2.5)	7/523	1.3	(0.5; 2.7)	19/491	3.9	(2.3; 6.0)	7/388	1.8	(0.7; 3.7)
	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 1	48/1867	2.6	(1.9; 3.4)	9/523	1.7	(0.8; 3.2)	13/491	2.6	(1.4; 4.5)	8/388	2.1	(0.9; 4.0)
	Grade 2	32/1867	1.7	(1.2; 2.4)	9/523	1.7	(0.8; 3.2)	17/491	3.5	(2.0; 5.5)	8/388	2.1	(0.9; 4.0)
	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)

		MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Tdap							
Pain	Any	286/388	73.7	(69.0; 78.0)	211/289	73.0	(67.5; 78.0)
	Grade 1	167/388	43.0	(38.1; 48.1)	125/289	43.3	(37.5; 49.2)
	Grade 2	95/388	24.5	(20.3; 29.1)	75/289	26.0	(21.0; 31.4)
	Grade 3	24/388	6.2	(4.0; 9.1)	11/289	3.8	(1.9; 6.7)
Erythema	Any	28/388	7.2	(4.8; 10.3)	14/289	4.8	(2.7; 8.0)
	Grade 1	14/388	3.6	(2.0; 6.0)	10/289	3.5	(1.7; 6.3)
	Grade 2	11/388	2.8	(1.4; 5.0)	2/289	0.7	(0.1; 2.5)
	Grade 3	3/388	0.8	(0.2; 2.2)	2/289	0.7	(0.1; 2.5)
Swelling	Any	24/388	6.2	(4.0; 9.1)	20/289	6.9	(4.3; 10.5)
	Grade 1	12/388	3.1	(1.6; 5.3)	12/289	4.2	(2.2; 7.1)
	Grade 2	11/388	2.8	(1.4; 5.0)	4/289	1.4	(0.4; 3.5)
	Grade 3	1/388	0.3	(0.0; 1.4)	4/289	1.4	(0.4; 3.5)

		MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
HPV							
Pain	Any	288/388	74.2	(69.6; 78.5)	201/289	69.6	(63.9; 74.8)
	Grade 1	172/388	44.3	(39.3; 49.4)	115/289	39.8	(34.1; 45.7)
	Grade 2	91/388	23.5	(19.3; 28.0)	73/289	25.3	(20.4; 30.7)
	Grade 3	25/388	6.4	(4.2; 9.4)	13/289	4.5	(2.4; 7.6)
Erythema	Any	31/388	8.0	(5.5; 11.1)	16/289	5.5	(3.2; 8.8)
	Grade 1	17/388	4.4	(2.6; 6.9)	10/289	3.5	(1.7; 6.3)
	Grade 2	10/388	2.6	(1.2; 4.7)	3/289	1.0	(0.2; 3.0)
	Grade 3	4/388	1.0	(0.3; 2.6)	3/289	1.0	(0.2; 3.0)
Swelling	Any	26/388	6.7	(4.4; 9.7)	23/289	8.0	(5.1; 11.7)
	Grade 1	13/388	3.4	(1.8; 5.7)	13/289	4.5	(2.4; 7.6)
	Grade 2	11/388	2.8	(1.4; 5.0)	6/289	2.1	(0.8; 4.5)
	Grade 3	2/388	0.5	(0.1; 1.8)	4/289	1.4	(0.4; 3.5)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
*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.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.6

4.1.2.2.2 特定全身反応

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 37 に示す。

全ての接種群で最も発現割合が高かった特定全身反応は筋肉痛、続いて頭痛であった。筋肉痛の発現割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 30.5%、メナクトラ接種群で 32.9%、Menveo 接種群で 35.2%、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群で 61.3%、Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群で 55.4%であった。頭痛の発現割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 28.8%、メナクトラ接種群で 31.0%、Menveo 接種群で 30.9%、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群で 33.8%、Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群で 29.0%であった。全体的に特定全身反応の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であり、ほとんどがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.9]及び[Table 4.1.11]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の特定全身反応を発現した被験者の割合は全体的に 2.1%以下と低かった。MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の比較では、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に同程度であった。

表 37 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adolescents - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)			Menactra (N=536)			Menveo (N=501)			MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)			Tdap+HPV** (N=296)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
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 1	7/1835	0.4	(0.2; 0.8)	2/518	0.4	(0.0; 1.4)	2/488	0.4	(0.0; 1.5)	3/387	0.8	(0.2; 2.2)	1/285	0.4	(0.0; 1.9)
	Grade 2	4/1835	0.2	(0.1; 0.6)	0/518	0.0	(0.0; 0.7)	1/488	0.2	(0.0; 1.1)	1/387	0.3	(0.0; 1.4)	0/285	0.0	(0.0; 1.3)
	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 1	338/1866	18.1	(16.4; 19.9)	96/523	18.4	(15.1; 21.9)	100/492	20.3	(16.9; 24.2)	84/388	21.6	(17.7; 26.1)	51/290	17.6	(13.4; 22.5)
	Grade 2	160/1866	8.6	(7.3; 9.9)	54/523	10.3	(7.9; 13.3)	43/492	8.7	(6.4; 11.6)	36/388	9.3	(6.6; 12.6)	28/290	9.7	(6.5; 13.7)
	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 1	249/1867	13.3	(11.8; 15.0)	87/523	16.6	(13.5; 20.1)	77/492	15.7	(12.6; 19.2)	64/388	16.5	(12.9; 20.6)	42/290	14.5	(10.6; 19.1)
	Grade 2	128/1867	6.9	(5.8; 8.1)	41/523	7.8	(5.7; 10.5)	39/492	7.9	(5.7; 10.7)	39/388	10.1	(7.2; 13.5)	34/290	11.7	(8.3; 16.0)
	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 1	403/1867	21.6	(19.7; 23.5)	120/523	22.9	(19.4; 26.8)	116/492	23.6	(19.9; 27.6)	139/388	35.8	(31.0; 40.8)	93/289	32.2	(26.8; 37.9)
	Grade 2	136/1867	7.3	(6.1; 8.6)	44/523	8.4	(6.2; 11.1)	48/492	9.8	(7.3; 12.7)	81/388	20.9	(16.9; 25.3)	56/289	19.4	(15.0; 24.4)
	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)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
*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.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.10

4.1.2.3　非特定非重篤有害事象及び副反応

4.1.2.3.1　非特定有害事象

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合はいずれの接種群も同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.12]）。

4.1.2.3.2　非特定副反応

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後30日以内に認められた全ての非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 38 に示す。

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後30日以内に認められたグレード3の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 39 に示す。

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後30日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 40 に示す。

非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（3.1%）、メナクトラ接種群（1.3%）及び Menveo 接種群（3.4%）で同程度であった。最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC はいずれの接種群も「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.7%、メナクトラ接種群 0.7%、Menveo 接種群 1.2%）。この SOC のうち最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は注射部位そう痒感であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.6%、メナクトラ接種群 0.2%、Menveo 接種群 0.6%）。

MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の比較では、非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合はそれぞれ 8.7%及び 4.1%であった。両接種群ともに最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群 4.1%、Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群 2.4%）。この SOC のうち最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は注射部位そう痒感であった（MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群 1.8%、Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群 0.3%）。

非特定非重篤副反応の大部分は全体的に重症度がグレード 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 30 日以内にグレード 3 の非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は 0.1%未満と低かった。

表 38 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	58	3.1	(2.3 ; 3.9)	77	7	1.3	(0.5 ; 2.7)	7	17	3.4	(2.0 ; 5.4)	18
一般・全身障害および投与部位の状態	33	1.7	(1.2 ; 2.4)	39	4	0.7	(0.2 ; 1.9)	4	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	7
注射部位そう痒感	12	0.6	(0.3 ; 1.1)	12	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
注射部位熱感	11	0.6	(0.3 ; 1.0)	11	0	0	(0 ; 0.7)	0	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
疲労	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位内出血	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	2	0.4	(0 ; 1.3)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位発疹	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位硬結	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
腋窩痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪寒	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
熱感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位過敏反応	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位変色	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位知覚低下	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
発熱	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	9	0.5	(0.2 ; 0.9)	9	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
浮動性めまい	8	0.4	(0.2 ; 0.8)	8	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
傾眠	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
胃腸障害	8	0.4	(0.2 ; 0.8)	10	0	0	(0 ; 0.7)	0	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	4
悪心	6	0.3	(0.1 ; 0.7)	6	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
嘔吐	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
上腹部痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
下痢	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
腹部不快感	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
軟便	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	0.3	(0.1 ; 0.6)	6	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
咳嗽	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
鼻閉	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
咽喉乾燥	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
鼻漏	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
口腔咽頭痛	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	5	0.3	(0.1 ; 0.6)	5	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
そう痒症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
発疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
全身性皮疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
蕁麻疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
多汗症	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
全身性そう痒症	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	4	0.2	(0.1 ; 0.5)	5	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節腫脹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋力低下	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格硬直	1	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
関節痛	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
血液およびリンパ系障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
リンパ節痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
眼障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
羞明	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
注射部位感染	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位蜂巣炎	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位膿疱	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
上気道感染	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
耳および迷路障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
回転性めまい	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
不安	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
チック	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	34	8.7	(6.1 ; 11.9)	45	12	4.1	(2.1 ; 7.0)	18
一般・全身障害および投与部位の状態	16	4.1	(2.4 ; 6.5)	21	7	2.4	(1.0 ; 4.8)	10
注射部位そう痒感	7	1.8	(0.7 ; 3.6)	9	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
注射部位熱感	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
疲労	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位内出血	6	1.5	(0.6 ; 3.3)	6	5	1.7	(0.6 ; 3.9)	7
注射部位発疹	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位硬結	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
腋窩痛	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
悪寒	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
熱感	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
注射部位過敏反応	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位疼痛	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位変色	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位知覚低下	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
発熱	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	3	0.8	(0.2 ; 2.2)	4	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
浮動性めまい	1	0.3	(0 ; 1.4)	2	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
傾眠	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
失神寸前の状態	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
失神	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
胃腸障害	10	2.6	(1.2 ; 4.6)	12	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
悪心	4	1.0	(0.3 ; 2.6)	4	0	0	(0 ; 1.2)	0
嘔吐	4	1.0	(0.3 ; 2.6)	4	0	0	(0 ; 1.2)	0
上腹部痛	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
下痢	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
腹部不快感	0	0	(0 ; 0.9)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
軟便	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
咳嗽	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
鼻閉	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
咽喉乾燥	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
鼻漏	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
口腔咽頭痛	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
皮膚および皮下組織障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
そう痒症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
発疹	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
全身性皮疹	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
蕁麻疹	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
多汗症	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
全身性そう痒症	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
背部痛	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
関節腫脹	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
筋力低下	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
筋骨格硬直	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
関節痛	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
リンパ節痛	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
眼障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
羞明	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
感染症および寄生虫症	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位感染	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位蜂巣炎	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位膿疱	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
上気道感染	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
耳および迷路障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
回転性めまい	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
精神障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
不安	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
チック	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint: n ARs: number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set.
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.13
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 39 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位熱感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位変色	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
悪心	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
嘔吐	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位蜂巣炎	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	5	1.3	(0.4 ; 3.0)	6	0	0	(0 ; 1.2)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位熱感	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位変色	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
胃腸障害	3	0.8	(0.2 ; 2.2)	4	0	0	(0 ; 1.2)	0
悪心	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
嘔吐	2	0.5	(0.1 ; 1.8)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
感染症および寄生虫症	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位蜂巣炎	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
失神	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.15
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 40 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	58	3.1	(2.3; 3.9)	77	7	1.3	(0.5; 2.7)	7	17	3.4	(2.0; 5.4)	18
Max intensity												
Missing	4	0.2	(0.1; 0.5)	4	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	2	0.4	(0.0; 1.4)	2
Grade 1	42	2.2	(1.6; 3.0)	57	3	0.6	(0.1; 1.6)	3	10	2.0	(1.0; 3.6)	11
Grade 2	11	0.6	(0.3; 1.0)	15	2	0.4	(0.0; 1.3)	2	3	0.6	(0.1; 1.7)	3
Grade 3	1	<0.1	(0.0; 0.3)	1	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	2	0.4	(0.0; 1.4)	2
Time of onset												
Missing	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
D0-D3	55	2.9	(2.2; 3.8)	70	5	0.9	(0.3; 2.2)	5	13	2.6	(1.4; 4.4)	14
D4-D7	3	0.2	(0.0; 0.5)	7	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	4	0.8	(0.2; 2.0)	4
D8-D14	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
>=D15	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
Duration												
Missing	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
1-3 days	45	2.4	(1.7; 3.2)	62	4	0.7	(0.2; 1.9)	4	11	2.2	(1.1; 3.9)	12
4-7 days	9	0.5	(0.2; 0.9)	10	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	3	0.6	(0.1; 1.7)	3
8 days or more	4	0.2	(0.1; 0.5)	5	1	0.2	(0.0; 1.0)	1	3	0.6	(0.1; 1.7)	3

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
	n	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	34	8.7	(6.1; 11.9)	45	12	4.1	(2.1; 7.0)	18
Max intensity								
Missing	8	2.0	(0.9; 4.0)	9	3	1.0	(0.2; 2.9)	7
Grade 1	15	3.8	(2.2; 6.2)	21	8	2.7	(1.2; 5.3)	10
Grade 2	6	1.5	(0.6; 3.3)	9	1	0.3	(0.0; 1.9)	1
Grade 3	5	1.3	(0.4; 3.0)	6	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
Time of onset								
Missing	1	0.3	(0.0; 1.4)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
D0-D3	30	7.7	(5.2; 10.7)	36	11	3.7	(1.9; 6.6)	17
D4-D7	1	0.3	(0.0; 1.4)	6	1	0.3	(0.0; 1.9)	1
D8-D14	1	0.3	(0.0; 1.4)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
>=D15	1	0.3	(0.0; 1.4)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
Duration								
Missing	1	0.3	(0.0; 1.4)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
1-3 days	23	5.9	(3.8; 8.7)	33	11	3.7	(1.9; 6.6)	17
4-7 days	7	1.8	(0.7; 3.6)	7	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
8 days or more	3	0.8	(0.2; 2.2)	4	1	0.3	(0.0; 1.9)	1

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.17

4.1.2.4　医療機関での受診を要する有害事象

Day 0 から Day 30 の来院までに MAAE を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（7.2%）、メナクトラ接種群（6.9%）及び Menveo 接種群（8.6%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（11.5%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（6.4%）の間でも同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.18]）。

Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに MAAE を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（19.8%）、メナクトラ接種群（24.8%）及び Menveo 接種群（27.7%）で同程度であり、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（29.8%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（24.3%）の間でも同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

4.1.3　死亡

いずれの接種群も死亡は認められなかった。

4.1.4　その他の重篤な有害事象

4.1.4.1　ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 41 に示す。

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 42 に示す。

Day 0 から Day 30 までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（0.2%）、メナクトラ接種群（0.0%）及び Menveo 接種群（0.2%）で同程度に低く、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（0.0%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（0.3%）の間でも低かった。Day 31 から試験終了時までに有害事象を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（0.4%）、メナクトラ接種群（0.6%）及び Menveo 接種群（0.6%）で同程度に低く、また、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（1.0%）及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群（1.0%）の間でも同程度に低かった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.2.22]及び[Table 4.1.28]）。

表 41 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
感染症および寄生虫症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
粘膜感染	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
虫垂炎	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
１型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
身体症状症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
粘膜感染	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
虫垂炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
１型糖尿病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
精神障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
身体症状症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.28
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 42 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	7	0.4	(0.1 ; 0.8)	8	3	0.6	(0.1 ; 1.6)	5	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
胃腸障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
糞塊	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性膵炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.0)	2	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
転換性障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自殺念慮	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
異常行動	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
感染症および寄生虫症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
鎖骨骨折	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
２型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
痙攣発作	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
内分泌障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
甲状腺機能低下症	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	4	1.0	(0.3 ; 2.6)	4	3	1.0	(0.2 ; 2.9)	4
胃腸障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
糞塊	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
急性膵炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
精神障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	2
転換性障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
自殺念慮	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	2
異常行動	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.9)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
虫垂炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
鎖骨骨折	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
２型糖尿病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
痙攣発作	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
内分泌障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
甲状腺機能低下症	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
喘息	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
The period of the collection for SAEs after D30 visit was approximately on 210 days for MenACYW+HPV+Tdap and Tdap+HPV groups, and 180 days for the other groups.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV in MET50.
**MenACYW+Tdap+HPV only includes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV in MET50. Tdap+HPV only includes the subjects who received Tdap+HPV in MET50.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.22
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

4.1.4.2　ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

思春期未成年被験者の併合集団でワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 43 に示す。

重篤な有害事象を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（0.5%）、メナクトラ接種群（0.6%）及び Menveo 接種群（0.8%）といずれの接種群も低く、同程度であった。MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群及び Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の比較では、重篤な有害事象を発現した被験者の割合はそれぞれ 1.0%及び 1.4%と両接種群ともに低く、同程度であった。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 4.1.23]）。

表 43 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adolescents - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	10	0.5	(0.3 ; 1.0)	11	3	0.6	(0.1 ; 1.6)	5	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	4
精神障害	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	1	0.2	(0 ; 1.0)	2	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
転換性障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
身体症状症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
自殺念慮	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
異常行動	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
糞塊	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
急性膵炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
粘膜感染	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
１型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
２型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
鎖骨骨折	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine* (N=1897)				Menactra (N=536)				Menveo (N=501)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
神経系障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
痙攣発作	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
内分泌障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
甲状腺機能低下症	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.2)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.0)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	4	1.0	(0.3 ; 2.6)	4	4	1.4	(0.4 ; 3.4)	5
精神障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	2
転換性障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
身体症状症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
自殺念慮	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	1	0.3	(0 ; 1.9)	2
異常行動	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
胃腸障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
糞塊	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
急性膵炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.9)	0	3	1.0	(0.2 ; 2.9)	3
虫垂炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
粘膜感染	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	0	0	(0 ; 0.9)	0	1	0.3	(0 ; 1.9)	1
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
１型糖尿病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
２型糖尿病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
鎖骨骨折	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
痙攣発作	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

	MenACYW+Tdap+HPV** (N=392)				Tdap+HPV** (N=296)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
内分泌障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
甲状腺機能低下症	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
喘息	1	0.3	(0 ; 1.4)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
多形紅斑	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.9)	0	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set; Percentages are based on N.
*MenACYW conjugate vaccine includes the subjects who received MenACYW conjugate vaccine only without concomitant vaccines at V01, and excludes the subjects who received MenACYW+Tdap+HPV at V01 in MET50.
**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.
Contributing studies: MET43, MET50 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 4.1.23
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_adol_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_adol_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

4.1.5 その他の重要な有害事象

4.1.5.1 治験中止に至った有害事象

いずれの接種群も治験中止に至った有害事象は認められなかった。

4.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析

その他の重要な有害事象が認められなかったため、該当しない。

4.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

5 成人（18～55 歳）の併合集団における臨床的安全性

5.1 成人における有害事象の解析

5.1.1 安全性の概要

成人被験者（18～55 歳）の併合集団におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 44 に示す。

Visit 1（Day 0）の MenACYW 結合型ワクチン接種後 30 分以内に認められた即時性非特定有害事象及び副反応の発現割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群及びメナクトラ接種群の両接種群ともに、それぞれ 0.4%及び 0.2%とまれであった。

Visit 1（Day 0）のワクチン接種後 7 日以内に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 43.4%、メナクトラ接種群 43.7%）。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に低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.1%、メナクトラ接種群 2.2%）。

Visit 1（Day 0）ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 47.6%、メナクトラ接種群 47.9%）。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に低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.7%、メナクトラ接種群 5.7%）。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 12.5%、メナクトラ接種群 15.8%）。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.2%、メナクトラ接種群 2.4%）。Day 0 のワクチン接種後 30 日以内又は全試験期間中に治験中止に至った有害事象及び副反応は両接種群ともに認められなかった。

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 4.3%、メナクトラ接種群 5.0%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 9.7%、メナクトラ接種群 9.3%）のいずれも両接種群ともに低く、同程度であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.6%、メナクトラ接種群 1.0%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

表 44 - Safety overview after V01 vaccine injection - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)			Menactra (N=505)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections						
Immediate unsolicited AE	7/1684	0.4	(0.2; 0.9)	2/505	0.4	(0.0; 1.4)
Immediate unsolicited AR	4/1684	0.2	(0.1; 0.6)	1/505	0.2	(0.0; 1.1)
Within 7 days after V01 vaccine injections						
Solicited reaction	965/1646	58.6	(56.2; 61.0)	295/493	59.8	(55.4; 64.2)
Solicited injection site reaction	714/1646	43.4	(41.0; 45.8)	215/492	43.7	(39.3; 48.2)
Solicited systemic reaction	783/1646	47.6	(45.1; 50.0)	236/493	47.9	(43.4; 52.4)
Grade 3 solicited reaction	102/1646	6.2	(5.1; 7.5)	30/493	6.1	(4.1; 8.6)
Grade 3 injection site reaction	35/1646	2.1	(1.5; 2.9)	11/492	2.2	(1.1; 4.0)
Grade 3 systemic reaction	94/1646	5.7	(4.6; 6.9)	28/493	5.7	(3.8; 8.1)
Within 30 days after V01 vaccine injections						
Unsolicited AE	214/1684	12.7	(11.2; 14.4)	82/505	16.2	(13.1; 19.7)
Unsolicited AR	37/1684	2.2	(1.6; 3.0)	12/505	2.4	(1.2; 4.1)
Unsolicited non-serious AE	211/1684	12.5	(11.0; 14.2)	80/505	15.8	(12.8; 19.3)
Unsolicited non-serious AR	37/1684	2.2	(1.6; 3.0)	12/505	2.4	(1.2; 4.1)
Unsolicited non-serious injection site AR	18/1684	1.1	(0.6; 1.7)	3/505	0.6	(0.1; 1.7)
Unsolicited non-serious systemic AE	201/1684	11.9	(10.4; 13.6)	78/505	15.4	(12.4; 18.9)
Unsolicited non-serious systemic AR	24/1684	1.4	(0.9; 2.1)	9/505	1.8	(0.8; 3.4)
AE leading to study discontinuation	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
AR leading to study discontinuation	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	72/1684	4.3	(3.4; 5.4)	25/505	5.0	(3.2; 7.2)
MAAEs (after D30 visit)	164/1684	9.7	(8.4; 11.3)	47/505	9.3	(6.9; 12.2)
During the study						
SAE	27/1684	1.6	(1.1; 2.3)	5/505	1.0	(0.3; 2.3)
Related SAE	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)			Menactra (N=505)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Death	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
D0 to D07 after V01 vaccine injections						
SAE	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	1/505	0.2	(0.0; 1.1)
Related SAE	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
D08 to D30 after V01 vaccine injections						
SAE	4/1684	0.2	(0.1; 0.6)	1/505	0.2	(0.0; 1.1)
Related SAE	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
>=D31 after V01 vaccine injections						
SAE	23/1684	1.4	(0.9; 2.0)	3/505	0.6	(0.1; 1.7)
Related SAE	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)
Death	0/1684	0.0	(0.0; 0.2)	0/505	0.0	(0.0; 0.7)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
D30 visit is V03 for a subset of subjects in MET56 that had a blood draw on D06, and V02 for all other subjects in MET43 and MET56.
Contributing studies: MET43 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.1

5.1.2 比較的よく見られる有害事象

5.1.2.1 即時性非特定副反応

成人被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後に認められた即時性非特定副反応を表 45 に示す。

即時性非特定有害事象及び副反応の発現は極めてまれであった。ワクチン接種後の即時性非特定副反応の発現割合は両接種群ともに 0.2%と低かった。最も発現割合が高かった即時性非特定副反応は浮動性めまい（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.2%［3/1,684 名］、メナクトラ接種群 0.2%［1/505 名］）であった。即時性非特定副反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、発現日当日中に自然消失した。いずれの事象でも被験者は回復し試験を完了した。浮動性めまいは治験責任医師により MenACYW 結合型ワクチンとの因果関係があると判断された。アナフィラキシーや生命を脅かす事象などの重篤な事象は認められなかった。

表 45 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Immediate unsolicited AR	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	5	1	0.2	(0 ; 1.1)	2
神経系障害	3	0.2	(0 ; 0.5)	4	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
浮動性めまい	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
味覚異常	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
発疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
疲労	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.3
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_immed_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_immed_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

5.1.2.2 特定反応

5.1.2.2.1 特定注射部位反応

成人被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 46 に示す。

最も発現割合の高かった特定注射部位反応は疼痛であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 42.7%、メナクトラ接種群 43.5%）。紅斑及び腫脹の発現割合は両接種群とも低く、両接種群ともに 5.0%以下であった。特定注射部位反応の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.5]及び [Table 5.1.7]）。グレード 3 の特定注射部位反応の発現割合は両接種群ともに低く、2.0%以下であった。

表 46 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adults - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=1684)			Menactra (N=505)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Pain	Any	702/1644	42.7	(40.3; 45.1)	214/492	43.5	(39.1; 48.0)
	Grade 1	516/1644	31.4	(29.1; 33.7)	152/492	30.9	(26.8; 35.2)
	Grade 2	155/1644	9.4	(8.1; 10.9)	52/492	10.6	(8.0; 13.6)
	Grade 3	31/1644	1.9	(1.3; 2.7)	10/492	2.0	(1.0; 3.7)
Erythema	Any	83/1645	5.0	(4.0; 6.2)	12/492	2.4	(1.3; 4.2)
	Grade 1	46/1645	2.8	(2.1; 3.7)	8/492	1.6	(0.7; 3.2)
	Grade 2	33/1645	2.0	(1.4; 2.8)	3/492	0.6	(0.1; 1.8)
	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 1	40/1644	2.4	(1.7; 3.3)	5/490	1.0	(0.3; 2.4)
	Grade 2	28/1644	1.7	(1.1; 2.5)	4/490	0.8	(0.2; 2.1)
	Grade 3	3/1644	0.2	(0.0; 0.5)	1/490	0.2	(0.0; 1.1)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N: number of subjects in Safety Analysis Set;
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET43 and MET56;
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.6

5.1.2.2.2 特定全身反応

成人被験者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 47 に示す。

成人被験者の併合集団で最も発現割合の高かった特定全身反応は筋肉痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 35.8%、メナクトラ接種群 35.5%）であり、次いで頭痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 30.0%、メナクトラ接種群 29.0%）及び倦怠感（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 23.9%、メナクトラ接種群 20.9%）であった。

全体的に特定全身反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.9]及び[Table 5.1.11]）。グレード 3 の特定全身反応を発現した被験者の割合は両接種群とも 3.9%以下と低かった。

表 47 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Adults - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=1684)			Menactra (N=505)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	20/1619	1.2	(0.8; 1.9)	7/483	1.4	(0.6; 3.0)
	Grade 1	8/1619	0.5	(0.2; 1.0)	2/483	0.4	(0.1; 1.5)
	Grade 2	10/1619	0.6	(0.3; 1.1)	2/483	0.4	(0.1; 1.5)
	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 1	319/1646	19.4	(17.5; 21.4)	82/493	16.6	(13.5; 20.2)
	Grade 2	127/1646	7.7	(6.5; 9.1)	45/493	9.1	(6.7; 12.0)
	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 1	213/1645	12.9	(11.4; 14.7)	56/493	11.4	(8.7; 14.5)
	Grade 2	130/1645	7.9	(6.6; 9.3)	28/493	5.7	(3.8; 8.1)
	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 1	383/1646	23.3	(21.2; 25.4)	127/493	25.8	(22.0; 29.9)
	Grade 2	146/1646	8.9	(7.5; 10.3)	34/493	6.9	(4.8; 9.5)
	Grade 3	60/1646	3.6	(2.8; 4.7)	14/493	2.8	(1.6; 4.7)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET43 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.10

5.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

5.1.2.3.1 非特定有害事象

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.12]）。

5.1.2.3.2 非特定副反応

成人被験者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた全ての非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 48 に示す。

成人被験者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められたグレード 3 の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 49 に示す。

成人被験者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 50 に示す。

ワクチン接種後 30 日以内に非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.2%、メナクトラ接種群 2.4%）。最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.4%、メナクトラ接種群 1.0%）。この SOC のうち最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は疲労であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.2%、メナクトラ接種群 0.4%）。

全体的に非特定非重篤副反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。ワクチン接種後 30 日以内にグレード 3 の非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.2%、メナクトラ接種群 0.6%）。

表 48 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	37	2.2	(1.6 ; 3.0)	55	12	2.4	(1.2 ; 4.1)	19
一般・全身障害および投与部位の状態	23	1.4	(0.9 ; 2.0)	35	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5
注射部位そう痒感	13	0.8	(0.4 ; 1.3)	13	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位熱感	5	0.3	(0.1 ; 0.7)	5	0	0	(0 ; 0.7)	0
疲労	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	4	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
腋窩痛	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位内出血	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位腫瘤	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
悪寒	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位不快感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位硬結	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位発疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
倦怠感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位反応	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位蕁麻疹	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	5	0.3	(0.1 ; 0.7)	5	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	6
悪心	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	4
上腹部痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
下痢	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
口内乾燥	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
嘔吐	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
神経系障害	5	0.3	(0.1 ; 0.7)	6	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
浮動性めまい	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	4	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
味覚異常	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	4	1	0.2	(0 ; 1.1)	2
関節痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格硬直	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
四肢痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
頚部痛	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
血液およびリンパ系障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
リンパ節症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
鼻漏	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
咽喉刺激感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
発疹	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
食欲減退	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
精神障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	2
易刺激性	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
気分動揺	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.13
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 49 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	3	0.2	(0 ; 0.5)	6	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	6
胃腸障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	4
悪心	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
嘔吐	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	4	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
疲労	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
注射部位疼痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位そう痒感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
注射部位熱感	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格硬直	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
食欲減退	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.15
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 50 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	37	2.2	(1.6; 3.0)	55	12	2.4	(1.2; 4.1)	19
Max intensity								
Missing	4	0.2	(0.1; 0.6)	7	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
Grade 1	19	1.1	(0.7; 1.8)	30	6	1.2	(0.4; 2.6)	7
Grade 2	11	0.7	(0.3; 1.2)	12	3	0.6	(0.1; 1.7)	6
Grade 3	3	0.2	(0.0; 0.5)	6	3	0.6	(0.1; 1.7)	6
Time of onset								
Missing	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
D0-D3	35	2.1	(1.5; 2.9)	52	10	2.0	(1.0; 3.6)	15
D4-D7	1	<0.1	(0.0; 0.3)	2	2	0.4	(0.0; 1.4)	4
D8-D14	1	<0.1	(0.0; 0.3)	1	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
>=D15	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
Duration								
Missing	0	0.0	(0.0; 0.2)	0	0	0.0	(0.0; 0.7)	0
1-3 days	22	1.3	(0.8; 2.0)	35	9	1.8	(0.8; 3.4)	15
4-7 days	13	0.8	(0.4; 1.3)	18	3	0.6	(0.1; 1.7)	4
8 days or more	2	0.1	(0.0; 0.4)	2	0	0.0	(0.0; 0.7)	0

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs, number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.17

5.1.2.4　医療機関での受診を要する有害事象

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 4.3%、メナクトラ接種群 5.0%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 9.7%、メナクトラ接種群 9.3%）のいずれも両接種群で同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.18]及び[Table 5.1.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

5.1.3　死亡

いずれの接種群も死亡は認められなかった。

5.1.4　その他の重篤な有害事象

5.1.4.1　ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

成人被験者の併合集団でワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 51 に示す。

成人被験者の併合集団でワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 52 に示す。

Day 0 から Day 30 までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.2%、メナクトラ接種群 0.4%）。これらの事象を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。Day 31 から試験終了時までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合も両接種群とも同様に低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.4%、メナクトラ接種群 0.6%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.22]及び[Table 5.1.28]）。

表 51 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	4	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
神経系障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
錯感覚	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
てんかん重積状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
うつ病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺塞栓症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.28
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 52 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	23	1.4	(0.9 ; 2.0)	26	3	0.6	(0.1 ; 1.7)	3
感染症および寄生虫症	7	0.4	(0.2 ; 0.9)	7	0	0	(0 ; 0.7)	0
虫垂炎	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部膿瘍	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
シュードモナス菌性肺炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎盂腎炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	4	0.2	(0.1 ; 0.6)	4	0	0	(0 ; 0.7)	0
アルコール性痙攣	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
片頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発性硬化症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
胸痛	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
肝胆道系障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆石症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
頭蓋脳損傷	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
足骨折	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
不全自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
心臓障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
冠動脈疾患	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
穿孔性胃腸潰瘍	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腸管穿孔	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
免疫系障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=1684) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=505) n	%	(95% CI)	n SAEs
アナフィラキシー反応	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
子宮平滑筋腫	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
自殺念慮	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
腎結石症	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.22
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

5.1.4.2　ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

成人被験者の併合集団においてワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 53 に示す。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.6%、メナクトラ接種群 1.0%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 5.1.23]）。

表 53 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=1684)				Menactra (N=505)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	27	1.6	(1.1 ; 2.3)	30	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5
感染症および寄生虫症	7	0.4	(0.2 ; 0.9)	7	0	0	(0 ; 0.7)	0
虫垂炎	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
腹部膿瘍	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
穿孔性虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
シュードモナス菌性肺炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腎盂腎炎	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	6	0.4	(0.1 ; 0.8)	6	0	0	(0 ; 0.7)	0
アルコール性痙攣	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
片頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
多発性硬化症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
錯感覚	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
失神寸前の状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
てんかん重積状態	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	0.2	(0 ; 0.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
肺塞栓症	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
胸痛	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
肝胆道系障害	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
胆石症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
傷害、中毒および処置合併症	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
頭蓋脳損傷	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
足骨折	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2	0.1	(0 ; 0.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
不全自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
心臓障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
冠動脈疾患	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=1684) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menactra (N=505) n	%	(95% CI)	n SAEs
穿孔性胃腸潰瘍	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
腸管穿孔	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
免疫系障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
アナフィラキシー反応	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
子宮平滑筋腫	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	2	0.4	(0 ; 1.4)	2
うつ病	1	<0.1	(0 ; 0.3)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
大うつ病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
自殺念慮	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
腎結石症	0	0	(0 ; 0.2)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs: number of SAEs; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET43 and MET56
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 5.1.23
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_adult_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_adult_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

5.1.5 その他の重要な有害事象

5.1.5.1 治験中止に至った有害事象

いずれの接種群も治験中止に至った有害事象は認められなかった。

5.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析

その他の重要な有害事象が認められなかったため、該当しない。

5.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

6　56 歳以上の成人後期及び高齢者の併合集団における臨床的安全性

56 歳以上の成人後期及び高齢者の併合集団におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要は Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 8.1.1]に記載している。

メナクトラは米国で15～55歳を対象に髄膜炎菌感染症のリスクが継続する場合の追加接種として承認されているが、MET56 試験の 1 名にメナクトラが誤って接種された。当該被験者に認められた有害事象は特定全身反応（筋肉痛）1 件のみであり、安全性の懸念は認められなかった。このため、メナクトラ接種群のデータは本項の表に含まれていない。

ワクチン接種（Day 0）後 30 分以内に即時性非特定有害事象及び副反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 0.2%であり、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群ではこれらの事象は認められなかった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（29.4%）で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（14.2%）に比べて高かった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は全体で 1.2%と低かった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（36.0%）で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（27.2%）に比べて高かった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は 1.9%と低かった。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 16.1%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 11.6%であった。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 4.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 2.2%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で治験中止に至った有害事象や副反応は認められなかった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では、1 名がワクチン接種（Day 0）後 30 日以内に発現した重篤な有害事象（冠動脈疾患の増悪）のため治験を中止した（6.1.1.5.1 項）。

Day 0 から Day 30 の来院までに MAAE を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 5.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 3.6%であった。Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに MAAE を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 7.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 11.4%であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 2.7%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 2 名の死亡（転移性肺癌及び交通事故による脊椎脱臼）が認められた（6.1.1.3 項及び 6.2.1.3 項）。

6.1　成人後期（56～64 歳）有害事象の解析

6.1.1　成人後期における有害事象の解析

6.1.1.1　安全性の概要

成人後期被験者（56～64 歳）の併合集団におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 54 に示す。

Visit 1（Day 0）のワクチン接種後 30 分以内の即時性非重篤有害事象及び副反応は認められなかった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（38.0%）で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（17.0%）に比べて高かった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は全体で 1.7%と低かった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（42.5%）で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（29.6%）に比べて高かった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は 2.4%と低かった。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 15.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 10.0%であった。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 3.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 1.6%であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で治験中止に至った有害事象や副反応は認められなかった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では、1 名がワクチン接種（Day 0）後 30 日以内に発現した重篤な有害事象（冠動脈疾患の増悪）のため治験を中止した（6.1.1.5.1 項）。

Day 0 から Day 30 の来院までに MAAE を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 5.0%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 1.2%であった。Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までに MAAE を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 5.7%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 11.2%であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.7%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 2.4%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名の死亡（転移性肺癌）が認められた（6.1.1.3 項）。

表 54 - Safety overview after V01 vaccine injection - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)			Menomune (N=249)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections						
Immediate unsolicited AE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Immediate unsolicited AR	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Within 7 days after V01 vaccine injections						
Solicited reaction	158/295	53.6	(47.7; 59.4)	88/247	35.6	(29.7; 41.9)
Solicited injection site reaction	112/295	38.0	(32.4; 43.8)	42/247	17.0	(12.5; 22.3)
Solicited systemic reaction	125/294	42.5	(36.8; 48.4)	73/247	29.6	(23.9; 35.7)
Grade 3 solicited reaction	10/295	3.4	(1.6; 6.1)	4/247	1.6	(0.4; 4.1)
Grade 3 injection site reaction	5/295	1.7	(0.6; 3.9)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)
Grade 3 systemic reaction	7/294	2.4	(1.0; 4.8)	4/247	1.6	(0.4; 4.1)
Within 30 days after V01 vaccine injections						
Unsolicited AE	46/298	15.4	(11.5; 20.0)	27/249	10.8	(7.3; 15.4)
Unsolicited AR	10/298	3.4	(1.6; 6.1)	4/249	1.6	(0.4; 4.1)
Unsolicited non-serious AE	46/298	15.4	(11.5; 20.0)	25/249	10.0	(6.6; 14.5)
Unsolicited non-serious AR	10/298	3.4	(1.6; 6.1)	4/249	1.6	(0.4; 4.1)
Unsolicited non-serious injection site AR	6/298	2.0	(0.7; 4.3)	2/249	0.8	(0.1; 2.9)
Unsolicited non-serious systemic AE	42/298	14.1	(10.4; 18.6)	24/249	9.6	(6.3; 14.0)
Unsolicited non-serious systemic AR	4/298	1.3	(0.4; 3.4)	2/249	0.8	(0.1; 2.9)
AE leading to study discontinuation	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	1/249	0.4	(0.0; 2.2)
AR leading to study discontinuation	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	15/298	5.0	(2.8; 8.2)	3/249	1.2	(0.2; 3.5)
MAAEs (after D30 visit)	17/298	5.7	(3.4; 9.0)	28/249	11.2	(7.6; 15.8)
During the study						
SAE	5/298	1.7	(0.5; 3.9)	6/249	2.4	(0.9; 5.2)
Related SAE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Death	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	1/249	0.4	(0.0; 2.2)
D0 to D07 after V01 vaccine injections						
SAE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	2/249	0.8	(0.1; 2.9)
Related SAE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Death	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
D08 to D30 after V01 vaccine injections						
SAE	1/298	0.3	(0.0; 1.9)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Related SAE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Death	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)			Menomune (N=249)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
>=D31 after V01 vaccine injections						
SAE	4/298	1.3	(0.4; 3.4)	4/249	1.6	(0.4; 4.1)
Related SAE	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	0/249	0.0	(0.0; 1.5)
Death	0/298	0.0	(0.0; 1.2)	1/249	0.4	(0.0; 2.2)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M: number of subjects with available data for the relevant endpoint; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
SAE and MAAE are not collected in MET44 after D30 visit. D30 visit is V02 for MET44 and MET49.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.1

6.1.1.2 比較的よく見られる有害事象

6.1.1.2.1 即時性非特定副反応

ワクチン接種（Day 0）後 30 分以内の即時性非重篤有害事象及び副反応は認められなかった。

6.1.1.2.2 特定反応

6.1.1.2.2.1 特定注射部位反応

成人後期の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 55 に示す。

最も発現割合が高かった特定注射部位反応は疼痛であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 35.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 16.2%）。紅斑及び腫脹の発現はより低頻度であった。特定注射部位反応の大部分は重症度がグレード 1 又は 2 であり、多くがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.5]及び[Table 6.1.7]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の注射部位反応を発現した被験者の割合は全体的に 1.0%以下と低かった。

表 55 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Older Adults - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=298)			Menomune (N=249)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Pain	Any	105/295	35.6	(30.1; 41.3)	40/247	16.2	(11.8; 21.4)
	Grade 1	84/295	28.5	(23.4; 34.0)	37/247	15.0	(10.8; 20.1)
	Grade 2	18/295	6.1	(3.7; 9.5)	3/247	1.2	(0.3; 3.5)
	Grade 3	3/295	1.0	(0.2; 2.9)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)
Erythema	Any	26/295	8.8	(5.8; 12.6)	3/247	1.2	(0.3; 3.5)
	Grade 1	12/295	4.1	(2.1; 7.0)	3/247	1.2	(0.3; 3.5)
	Grade 2	12/295	4.1	(2.1; 7.0)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)
	Grade 3	2/295	0.7	(0.1; 2.4)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)
Swelling	Any	21/295	7.1	(4.5; 10.7)	1/247	0.4	(0.0; 2.2)
	Grade 1	11/295	3.7	(1.9; 6.6)	1/247	0.4	(0.0; 2.2)
	Grade 2	9/295	3.1	(1.4; 5.7)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)
	Grade 3	1/295	0.3	(0.0; 1.9)	0/247	0.0	(0.0; 1.5)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.6

6.1.1.2.2.2 特定全身反応

成人後期の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 56 に示す。

最も発現割合が高かった定全身反応は筋肉痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 30.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 17.0%）であり、続いて頭痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 25.9%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 19.0%）であった。全体的に特定全身反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.9]及び[Table 6.1.11]）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の特定全身反応を発現した被験者の割合は全体的に 1.7%以下と低かった。

表 56 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Older Adults - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=298)			Menomune (N=249)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	6/290	2.1	(0.8; 4.4)	3/245	1.2	(0.3; 3.5)
	Grade 1	2/290	0.7	(0.1; 2.5)	2/245	0.8	(0.1; 2.9)
	Grade 2	3/290	1.0	(0.2; 3.0)	1/245	0.4	(0.0; 2.3)
	Grade 3	1/290	0.3	(0.0; 1.9)	0/245	0.0	(0.0; 1.5)
Headache	Any	76/294	25.9	(20.9; 31.3)	47/247	19.0	(14.3; 24.5)
	Grade 1	49/294	16.7	(12.6; 21.4)	37/247	15.0	(10.8; 20.1)
	Grade 2	24/294	8.2	(5.3; 11.9)	9/247	3.6	(1.7; 6.8)
	Grade 3	3/294	1.0	(0.2; 3.0)	1/247	0.4	(0.0; 2.2)
Malaise	Any	59/294	20.1	(15.6; 25.1)	34/247	13.8	(9.7; 18.7)
	Grade 1	35/294	11.9	(8.4; 16.2)	25/247	10.1	(6.7; 14.6)
	Grade 2	19/294	6.5	(3.9; 9.9)	7/247	2.8	(1.1; 5.8)
	Grade 3	5/294	1.7	(0.6; 3.9)	2/247	0.8	(0.1; 2.9)
Myalgia	Any	90/294	30.6	(25.4; 36.2)	42/247	17.0	(12.5; 22.3)
	Grade 1	63/294	21.4	(16.9; 26.6)	33/247	13.4	(9.4; 18.2)
	Grade 2	22/294	7.5	(4.7; 11.1)	6/247	2.4	(0.9; 5.2)
	Grade 3	5/294	1.7	(0.6; 3.9)	3/247	1.2	(0.3; 3.5)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.10

6.1.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

6.1.1.2.3.1 非特定有害事象

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 15.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 10.0%であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.12]）。

6.1.1.2.3.2 非特定副反応

成人後期の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた全ての非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 57 に示す。

成人後期の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められたグレード 3 の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 58 に示す。

成人後期の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 59 に示す。

ワクチン接種後 30 日以内に非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 3.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 1.6%）。最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.7%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 1.2%）。この SOC のうち最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応は疲労であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1 名［0.3%］、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 1 名［0.4%］）。

全体的に非特定非重篤副反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種後 30 日以内にグレード 3 の非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は 0.3%と低かった。

表 57 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)				Menomune (N=249)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	10	3.4	(1.6 ; 6.1)	12	4	1.6	(0.4 ; 4.1)	5
一般・全身障害および投与部位の状態	8	2.7	(1.2 ; 5.2)	9	3	1.2	(0.2 ; 3.5)	3
注射部位そう痒感	6	2.0	(0.7 ; 4.3)	6	0	0	(0 ; 1.5)	0
悪寒	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
疲労	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
注射部位熱感	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
注射部位内出血	0	0	(0 ; 1.2)	0	2	0.8	(0.1 ; 2.9)	2
胃腸障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	2	0	0	(0 ; 1.5)	0
下痢	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
鼓腸	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
精神障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
不眠症	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	2
筋骨格痛	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
頚部痛	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.13
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_older_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_older_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 58 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)				Menomune (N=249)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
悪寒	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.15
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_older_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_older_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 59 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)				Menomune (N=249)			
	n	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	10	3.4	(1.6; 6.1)	12	4	1.6	(0.4; 4.1)	5
Max intensity								
Missing	1	0.3	(0.0; 1.9)	1	1	0.4	(0.0; 2.2)	1
Grade 1	7	2.3	(0.9; 4.8)	9	2	0.8	(0.1; 2.9)	2
Grade 2	1	0.3	(0.0; 1.9)	1	1	0.4	(0.0; 2.2)	2
Grade 3	1	0.3	(0.0; 1.9)	1	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
Time of onset								
Missing	0	0.0	(0.0; 1.2)	0	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
D0-D3	9	3.0	(1.4; 5.7)	11	4	1.6	(0.4; 4.1)	5
D4-D7	1	0.3	(0.0; 1.9)	1	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
D8-D14	0	0.0	(0.0; 1.2)	0	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
>=D15	0	0.0	(0.0; 1.2)	0	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
Duration								
Missing	0	0.0	(0.0; 1.2)	0	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
1-3 days	5	1.7	(0.5; 3.9)	6	2	0.8	(0.1; 2.9)	3
4-7 days	4	1.3	(0.4; 3.4)	5	0	0.0	(0.0; 1.5)	0
8 days or more	1	0.3	(0.0; 1.9)	1	2	0.8	(0.1; 2.9)	2

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.17

6.1.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.0%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 1.2%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.7%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 11.2%）のいずれの期間でも両接種群ともに低く、同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.18]及び[Table 6.1.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

6.1.1.3 死亡

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。

Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名の死亡が認められた（表 104）。当該被験者はタバコ乱用及び慢性肺疾患の既往歴を有する 6[redacted]歳の男性であり、ワクチン接種 45 日後に転移性肺癌のため死亡した。この転移性肺癌の事象は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された（Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Appendix 19]）。

6.1.1.4 その他の重篤な有害事象

6.1.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

成人後期の併合集団でワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 60 に示す。

成人後期の併合集団でワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 61 に示す。

Day 0 から Day 30 までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 0.8%）。これらの事象を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。Day 31 から試験終了時までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群間で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 1.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 1.6%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.22]及び[Table 6.1.28]）。

表 60 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=298) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=249) n	%	(95% CI)	n SAEs
SAE	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	2	0.8	(0.1 ; 2.9)	2
肝胆道系障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
胆道仙痛	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
心臓障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
冠動脈疾患	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
精神障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
希死念慮を有するうつ病	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set;
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.28
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_older_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_older_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 61 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)				Menomune (N=249)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	4	1.3	(0.4 ; 3.4)	6	4	1.6	(0.4 ; 4.1)	7
胃腸障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	1	0.4	(0 ; 2.2)	2
虚血性大腸炎	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
急性膵炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
再発性膵炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
肝胆道系障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
胆管結石	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	3	0	0	(0 ; 1.5)	0
足変形	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
関節拘縮	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
変形性関節症	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
血管障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
深部静脈血栓症	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 1.2)	0	2	0.8	(0.1 ; 2.9)	3
インフルエンザ	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
骨髄炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
敗血症	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
皮膚潰瘍	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.22
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_older_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_older_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.1.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

成人後期の併合集団においてワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象のSOC及びPTを表62に示す。

ワクチン接種後の全試験期間中で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群とも同程度であった（MenACYW結合型ワクチン単独接種群 1.7%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 2.4%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 6.1.23]）。

表 62 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Older Adults - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=298)				Menomune (N=249)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	5	1.7	(0.5 ; 3.9)	7	6	2.4	(0.9 ; 5.2)	9
肝胆道系障害	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2	0	0	(0 ; 1.5)	0
胆管結石	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
胆道仙痛	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
胃腸障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	1	0.4	(0 ; 2.2)	2
虚血性大腸炎	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
急性膵炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
再発性膵炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	3	0	0	(0 ; 1.5)	0
足変形	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
関節拘縮	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
変形性関節症	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
血管障害	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
深部静脈血栓症	1	0.3	(0 ; 1.9)	1	0	0	(0 ; 1.5)	0
心臓障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
冠動脈疾患	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 1.2)	0	2	0.8	(0.1 ; 2.9)	3
インフルエンザ	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
骨髄炎	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
敗血症	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=298) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=249) n	%	(95% CI)	n SAEs
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
精神障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
希死念慮を有するうつ病	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1
皮膚潰瘍	0	0	(0 ; 1.2)	0	1	0.4	(0 ; 2.2)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 6.1.23
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_older_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_older_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.1.1.5 その他の重要な有害事象

6.1.1.5.1 治験中止に至った有害事象

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で治験中止例は認められなかった。

Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では、1 名が Visit 1 から Day 30 までの期間に重篤な有害事象（冠動脈疾患の増悪）のため治験を中止した。また、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群の別の 1 名が Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間に重篤な有害事象（転移性肺癌）のため治験を中止した（Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Appendix 19]）。

6.1.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析

6.1.1.5 項に記載した以外で、その他の重要な有害事象が認められなかったため、該当しない。

6.1.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

6.2 高齢者（65 歳以上）における臨床的安全性

6.2.1 高齢者における有害事象の解析

6.2.1.1 安全性の概要

高齢者被験者（65 歳以上）の併合集団におけるワクチン接種（Visit 1）後の安全性の概要を表 63 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でワクチン接種（Day 0）後 30 分以内に即時性非特定有害事象及び副反応が各 1 件認められた。

ワクチン接種後 7 日以内に特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群（22.2%）で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群（11.8%）に比べて高かった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の特定注射部位反応を発現した被験者の割合は 0.9%と低かった。

ワクチン接種後 7 日以内に特定全身反応を発現した被験者の割合は両接種群とも同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 30.5%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 25.3%）。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でグレード 3 の全身反応を発現した被験者の割合は 1.4%と低かった。

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 16.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 12.8%であった。非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で 5.2%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群で 2.6%であった。治験中止に至った有害事象や副反応は認められなかった。

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 5.6%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 8.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 11.5%）のいずれも両接種群ともに低く、同程度であった。

試験期間中に重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群とも同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.9%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 3.0%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名の死亡が認められた（交通事故による脊椎脱臼）。この重篤な有害事象は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された（6.2.1.3 項）。

表 63 - Safety overview after V01 vaccine injection - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)			Menomune (N=304)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 mins after V01 vaccine injections						
Immediate unsolicited AE	1/349	0.3	(0.0; 1.6)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Immediate unsolicited AR	1/349	0.3	(0.0; 1.6)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Within 7 days after V01 vaccine injections						
Solicited reaction	139/347	40.1	(34.9; 45.4)	86/304	28.3	(23.3; 33.7)
Solicited injection site reaction	77/347	22.2	(17.9; 26.9)	36/304	11.8	(8.4; 16.0)
Solicited systemic reaction	106/347	30.5	(25.7; 35.7)	77/304	25.3	(20.5; 30.6)
Grade 3 solicited reaction	6/347	1.7	(0.6; 3.7)	12/304	3.9	(2.1; 6.8)
Grade 3 injection site reaction	3/347	0.9	(0.2; 2.5)	3/304	1.0	(0.2; 2.9)
Grade 3 systemic reaction	5/347	1.4	(0.5; 3.3)	10/304	3.3	(1.6; 6.0)

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)			Menomune (N=304)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 days after V01 vaccine injections						
Unsolicited AE	60/349	17.2	(13.4; 21.6)	40/304	13.2	(9.6; 17.5)
Unsolicited AR	18/349	5.2	(3.1; 8.0)	8/304	2.6	(1.1; 5.1)
Unsolicited non-serious AE	58/349	16.6	(12.9; 20.9)	39/304	12.8	(9.3; 17.1)
Unsolicited non-serious AR	18/349	5.2	(3.1; 8.0)	8/304	2.6	(1.1; 5.1)
Unsolicited non-serious injection site AR	12/349	3.4	(1.8; 5.9)	3/304	1.0	(0.2; 2.9)
Unsolicited non-serious systemic AE	48/349	13.8	(10.3; 17.8)	37/304	12.2	(8.7; 16.4)
Unsolicited non-serious systemic AR	6/349	1.7	(0.6; 3.7)	6/304	2.0	(0.7; 4.2)
AE leading to study discontinuation	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
AR leading to study discontinuation	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
MAAEs (between D0 and D30 visit)	19/349	5.4	(3.3; 8.4)	17/304	5.6	(3.3; 8.8)
MAAEs (after D30 visit)	30/349	8.6	(5.9; 12.0)	35/304	11.5	(8.2; 15.6)
During the study						
SAE	10/349	2.9	(1.4; 5.2)	9/304	3.0	(1.4; 5.5)
Related SAE	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	1/304	0.3	(0.0; 1.8)
D0 to D07 after V01 vaccine injections						
SAE	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Related SAE	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
D08 to D30 after V01 vaccine injections						
SAE	2/349	0.6	(0.1; 2.1)	1/304	0.3	(0.0; 1.8)
Related SAE	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
≥D31 after V01 vaccine injections						
SAE	8/349	2.3	(1.0; 4.5)	9/304	3.0	(1.4; 5.5)
Related SAE	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
Death	0/349	0.0	(0.0; 1.1)	1/304	0.3	(0.0; 1.8)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M, number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
'Immediate unsolicited AE' is collected only for immediate unsolicited systemic AE. 'Unsolicited AE' also includes immediate and serious unsolicited AEs.
'Unsolicited non-serious AE' includes any unsolicited AE that is non-serious. 'MAAE' is medically-attended adverse event.
SAE and MAAE are not collected in MET44 after D30 visit. D30 visit is V02 for MET44 and MET49.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.1

6.2.1.2 比較的よく見られる有害事象

6.2.1.2.1 即時性非特定副反応

高齢者の併合集団でワクチン接種後に認められた即時性非特定副反応を表 64 に示す。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群の 1 名にグレード 1 の口内金属味（味覚異常）が認められ、同日中に自然に消失した。本事象は Visit 1（Day 0）のワクチン接種後 30 分以内に認められたため、治験責任医師により治験ワクチン接種と関係ありと判断された（Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.2.2.1]）。

表 64 - Immediate unsolicited ARs after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Immediate unsolicited AR	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
味覚異常	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.3
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_immed_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_immed_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

6.2.1.2.2 特定反応

6.2.1.2.2.1 特定注射部位反応

高齢者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定注射部位反応を重症度別に表 65 に示す。

最も発現割合が高かった特定注射部位反応は疼痛であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 19.9%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 11.6%）。紅斑及び腫脹の発現はより低頻度であり、発現割合は MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で Menomune – A/C/Y/W-135 接種群より高かった。注射部位反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ほとんどがワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.5]及び[Table 7.1.7]）。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全体的に低かった。

表 65 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Elderly - Safety Analysis Set

		MenACYW conjugate vaccine (N=349)			Menomune (N=304)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Pain	Any	69/347	19.9	(15.8; 24.5)	35/303	11.6	(8.2; 15.7)
	Grade 1	59/347	17.0	(13.2; 21.4)	30/303	9.9	(6.8; 13.8)
	Grade 2	8/347	2.3	(1.0; 4.5)	2/303	0.7	(0.1; 2.4)
	Grade 3	2/347	0.6	(0.1; 2.1)	3/303	1.0	(0.2; 2.9)
Erythema	Any	20/347	5.8	(3.6; 8.8)	2/304	0.7	(0.1; 2.4)
	Grade 1	12/347	3.5	(1.8; 6.0)	2/304	0.7	(0.1; 2.4)
	Grade 2	7/347	2.0	(0.8; 4.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
	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 1	9/346	2.6	(1.2; 4.9)	1/304	0.3	(0.0; 1.8)
	Grade 2	5/346	1.4	(0.5; 3.3)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)
	Grade 3	0/346	0.0	(0.0; 1.1)	0/304	0.0	(0.0; 1.2)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M: number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.6

6.2.1.2.2.2 特定全身反応

高齢者の併合集団でワクチン接種（Visit 1）後の特定反応観察期間中に認められた特定全身反応を重症度別に表 66 に示す。

最も発現割合が高かった特定全身反応は筋肉痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 22.2%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 17.4%）であり、続いて頭痛（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 15.9%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 15.5%）であった。全体的に特定全身反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.9]及び[Table 7.1.11]）。いずれの接種群もグレード 3 の特定全身反応を発現した被験者の割合は全体的に低かった。

表 66 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Elderly - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=349)			Menomune (N=304)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	6/343	1.7	(0.6; 3.8)	0/303	0.0	(0.0; 1.2)
	Grade 1	6/343	1.7	(0.6; 3.8)	0/303	0.0	(0.0; 1.2)
	Grade 2	0/343	0.0	(0.0; 1.1)	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 1	41/347	11.8	(8.6; 15.7)	34/304	11.2	(7.9; 15.3)
	Grade 2	14/347	4.0	(2.2; 6.7)	10/304	3.3	(1.6; 6.0)
	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 1	31/347	8.9	(6.2; 12.4)	17/304	5.6	(3.3; 8.8)
	Grade 2	15/347	4.3	(2.4; 7.0)	7/304	2.3	(0.9; 4.7)
	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 1	61/347	17.6	(13.7; 22.0)	43/304	14.1	(10.4; 18.6)
	Grade 2	12/347	3.5	(1.8; 6.0)	5/304	1.6	(0.5; 3.8)
	Grade 3	4/347	1.2	(0.3; 2.9)	5/304	1.6	(0.5; 3.8)

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; M: number of subjects with available data for the relevant endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on M.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.10

6.2.1.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

6.2.1.2.3.1 非特定有害事象

非特定非重篤有害事象を発現した被験者の割合は両接種群で同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.12]）。

6.2.1.2.3.2 非特定副反応

高齢者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた全ての非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 67 に示す。

高齢者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められたグレード 3 の非特定非重篤副反応の SOC 及び PT を表 68 に示す。

高齢者の併合集団でワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を重症度、発現までの時間及び発現期間別に表 69 に示す。

ワクチン接種後 30 日以内に非特定非重篤副反応を発現した被験者の割合は両接種群ともに低く、同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.2%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 2.6%）。最も発現割合が高かった非特定非重篤副反応の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 3.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 2.0%）。

全体的に非特定非重篤副反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、消失した。ワクチン接種後 30 日以内にグレード 3 の非特定非重篤副反応を発現した被験者は Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名のみ（0.3%）、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群では認められなかった。

表 67 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	18	5.2	(3.1 ; 8.0)	22	8	2.6	(1.1 ; 5.1)	11
一般・全身障害および投与部位の状態	12	3.4	(1.8 ; 5.9)	12	6	2.0	(0.7 ; 4.2)	6
注射部位そう痒感	8	2.3	(1.0 ; 4.5)	8	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
慢性疲労症候群	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位出血	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
注射部位発疹	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
注射部位熱感	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
悪寒	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
疲労	0	0	(0 ; 1.1)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
筋骨格系および結合組織障害	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
筋肉痛	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
四肢痛	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
頚部痛	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
神経系障害	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
浮動性めまい	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
味覚異常	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
口腔咽頭痛	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
鼻漏	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
咳嗽	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
皮膚および皮下組織障害	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
そう痒症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
発疹	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
胃腸障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	2	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
下痢	1	0.3	(0 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 1.2)	0
腹部不快感	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
悪心	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs: number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.13
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 68 - Grade 3 unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Grade 3 Unsolicited non-serious AR	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	3
胃腸障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
腹部不快感	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
疲労	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
神経系障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
浮動性めまい	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviation: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs: number of ARs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.15
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_g3_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_g3_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 69 - Unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by maximum intensity, time of onset, and duration - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
	n	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	18	5.2	(3.1; 8.0)	22	8	2.6	(1.1; 5.1)	11
Max intensity								
Missing	4	1.1	(0.3; 2.9)	4	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
Grade 1	11	3.2	(1.6; 5.6)	14	5	1.6	(0.5; 3.8)	6
Grade 2	3	0.9	(0.2; 2.5)	4	2	0.7	(0.1; 2.4)	2
Grade 3	0	0.0	(0.0; 1.1)	0	1	0.3	(0.0; 1.8)	3
Time of onset								
Missing	0	0.0	(0.0; 1.1)	0	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
D0-D3	14	4.0	(2.2; 6.6)	15	8	2.6	(1.1; 5.1)	10
D4-D7	2	0.6	(0.1; 2.1)	5	0	0.0	(0.0; 1.2)	1
D8-D14	1	0.3	(0.0; 1.6)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
>=D15	1	0.3	(0.0; 1.6)	1	0	0.0	(0.0; 1.2)	0

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
	n	%	(95% CI)	n ARs	n	%	(95% CI)	n ARs
Duration								
Missing	0	0.0	(0.0; 1.1)	0	0	0.0	(0.0; 1.2)	0
1-3 days	10	2.9	(1.4; 5.2)	14	6	2.0	(0.7; 4.2)	9
4-7 days	4	1.1	(0.3; 2.9)	4	2	0.7	(0.1; 2.4)	2
8 days or more	4	1.1	(0.3; 2.9)	4	0	0.0	(0.0; 1.2)	0

Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n ARs: number of ARs; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Reproduced from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.17

6.2.1.2.4 医療機関での受診を要する有害事象

MAAE を発現した被験者の割合は、Day 0 から Day 30 の来院までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 5.4%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 5.6%）及び Day 30 の来院後 6 か月の追跡調査期間終了までの期間（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 8.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 11.5%）のいずれの期間でも両接種群ともに低く、同程度であった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.18]及び[Table 7.1.19]）。MAAE を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。

6.2.1.3 死亡

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群で死亡は認められなかった。

Menomune – A/C/Y/W-135 接種群では 1 名の死亡が認められた（表 104）。被験者 1 名がワクチン接種 39 日後に交通事故により脊椎を脱臼した。当該被験者は 6 日後に死亡した。本事象は治験ワクチン接種との因果関係はないと判断された。詳細は Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.3.1]参照。

6.2.1.4 その他の重篤な有害事象

6.2.1.4.1 ワクチン接種後に認められた期間別の重篤な有害事象

高齢者の併合集団でワクチン接種後の Day 0 から Day 30 までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 70 に示す。

高齢者の併合集団でワクチン接種後の Day 31 から試験終了時までに認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 71 に示す。

Day 0 から Day 30 までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群ともに低かった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 0.6%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 0.3%）。これらの事象を評価した結果、安全性の懸念は認められなかった。Day 31 から試験終了時までに重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群間で同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.3%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 3.0%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.22]及び[Table 7.1.29]）。

表 70 - All SAEs from Day 0 to Day 30 after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
感染症および寄生虫症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
大腸菌性敗血症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
変形性関節症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
心臓障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs, number of SAEs; N: number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.29
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d0_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d0_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 71 - All SAEs from Day 31 to end of study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	8	2.3	(1.0 ; 4.5)	10	9	3.0	(1.4 ; 5.5)	10
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	0.9	(0.2 ; 2.5)	3	0	0	(0 ; 1.2)	0
乳腺浸潤性小葉癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
肺腺癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
前立腺癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
感染症および寄生虫症	2	0.6	(0.1 ; 2.1)	2	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
限局性感染	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
敗血症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
医療機器関連感染	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
肺炎	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
心臓障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
心房細動	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=349) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=304) n	%	(95% CI)	n SAEs
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
心筋梗塞	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
非心臓性胸痛	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	3
肉離れ	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
多発骨折	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
骨盤骨折	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
脊柱損傷	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
製品の問題	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
医療機器不具合	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
生殖系および乳房障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
良性前立腺肥大症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
虚血性脳卒中	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
一過性脳虚血発作	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
血管障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
末梢血管障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.22
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_d31_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_d31_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.2.1.4.2 ワクチン接種後の全試験期間中に認められた重篤な有害事象

高齢者の併合集団においてワクチン接種後の全試験期間中に認められた全ての重篤な有害事象の SOC 及び PT を表 72 に示す。

ワクチン接種後の全試験期間中で重篤な有害事象を発現した被験者の割合は両接種群とも同程度であった（MenACYW 結合型ワクチン単独接種群 2.9%、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群 3.0%）。治験ワクチン接種との因果関係があると判断された重篤な有害事象はなかった（Module 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety [Table 7.1.23]）。

表 72 - All SAEs during the entire study after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Elderly - Safety Analysis Set

	MenACYW conjugate vaccine (N=349)				Menomune (N=304)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	10	2.9	(1.4 ; 5.2)	12	9	3.0	(1.4 ; 5.5)	11
感染症および寄生虫症	3	0.9	(0.2 ; 2.5)	3	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
大腸菌性敗血症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
限局性感染	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
敗血症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
医療機器関連感染	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
肺炎	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3	0.9	(0.2 ; 2.5)	3	0	0	(0 ; 1.2)	0
乳腺浸潤性小葉癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
肺腺癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
前立腺癌	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
心臓障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	3	1.0	(0.2 ; 2.9)	3
心房細動	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 1.1)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
心筋梗塞	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
非心臓性胸痛	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	3
肉離れ	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
多発骨折	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
骨盤骨折	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
脊柱損傷	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
変形性関節症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
製品の問題	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
医療機器不具合	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
生殖系および乳房障害	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
良性前立腺肥大症	1	0.3	(0 ; 1.6)	1	0	0	(0 ; 1.2)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	2	0.7	(0.1 ; 2.4)	2
虚血性脳卒中	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
一過性脳虚血発作	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

Subjects experiencing at least one:	MenACYW conjugate vaccine (N=349) n	%	(95% CI)	n SAEs	Menomune (N=304) n	%	(95% CI)	n SAEs
血管障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1
末梢血管障害	0	0	(0 ; 1.1)	0	1	0.3	(0 ; 1.8)	1

MedDRA v21.0.
Abbreviations: n, number of subjects experiencing the endpoint; n SAEs: number of SAEs; N, number of subjects in Safety Analysis Set
Percentages are based on N.
SAE is not collected in MET44 after D30 visit.
Contributing studies: MET44 and MET49
Modified from 5.3.5.3 Integrated Summary of Safety Report, Table 7.1.23
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_ser_elder_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_ser_elder_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

6.2.1.5 その他の重要な有害事象

6.2.1.5.1 治験中止に至った有害事象

Menomune – A/C/Y/W-135 接種群の 1 名が重篤な有害事象（交通事故による脊椎脱臼）のため治験を中止した（Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Appendix 19]）。

6.2.1.6 器官又は症候群別有害事象の解析

6.2.1.5 項に記載した以外で、その他の重要な有害事象は認められなかった。

6.2.2 個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象の文章による説明は、各試験 CSR の Appendix 19 に記載している。

7 日本人における臨床的安全性の要約

7.1 国内試験（MEQ00068 試験）の概要及び結果の要約

7.1.1 安全性に関する目的及び試験デザイン

7.1.1.1 安全性に関する目的（副次）

MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラの安全性プロファイルを評価する。

7.1.1.2 試験デザイン

日本人小児（2～9 歳）、思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）を対象に、MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する免疫学的非劣性の評価、両治験ワクチンの安全性及びその他の

免疫原性の記述的評価を行う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 相臨床試験。

健康な小児、思春期未成年及び成人被験者約 360 名を層別化し、以下の接種群に 1:1 の比率でランダムに割り付けた。

- Group 1（被験ワクチン）：MenACYW 結合型ワクチン（180 名）
- Group 2（対照ワクチン）：メナクトラ（180 名）

全ての被験者から、ベースライン時（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日時に免疫原性評価用の血液検体を採取した。特定注射部位反応及び特定全身反応の収集期間はワクチン接種後 7 日間、非特定有害事象の収集期間は Visit 1（Day 0）から Visit 2（Day 30［+14 日］）まで、重篤な有害事象の収集期間は Day 0 の同意取得時からワクチン接種後の Day 30（+14 日）までとした。

全ての被験者に対し、Day 0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを筋肉内に単回接種した。

7.1.1.3 安全性評価項目（副次）

安全性評価項目の定義及び収集期間は海外試験と同じであるが、MAAE の収集及び重篤な有害事象の 6 か月の追跡調査は実施しなかった（1.1.2 項）。

7.1.1.3.1 即時性非特定有害事象／副反応 [7]

即時性非特定有害事象／副反応として、ワクチン接種後 30 分以内に認められた非特定全身有害事象の発現、事象名（MedDRA の PT）、発現期間、重症度、及びワクチン接種との因果関係を収集した。

7.1.1.3.2 特定注射部位反応

特定注射部位反応（被験者日誌及び電子症例報告書にあらかじめ記載）として、ワクチン接種後 7 日以内に認められた特定注射部位反応の発現、発現までの時間、発現日数、重症度、実施された処置、及び治験の早期中止に至ったかどうかを収集した。

7.1.1.3.3 特定全身反応

特定全身反応（被験者日誌及び電子症例報告書にあらかじめ記載）として、ワクチン接種後 7 日以内に認められた特定全身反応の発現、発現までの時間、発現日数、重症度、実施された処置、及び治験の早期中止に至ったかどうかを収集した。

7.1.1.3.4 非特定非重篤有害事象／副反応

非特定有害事象／副反応として、ワクチン接種後の Visit 2 までに認められた非特定有害事象の発現、事象名、発現までの時間、発現期間、重症度、実施された処置、ワクチン接種との因果関係（全身有害事象のみ）、及び治験の早期中止に至ったかどうかを収集した。

---

[7] ワクチンと有害事象の因果関係に少なくとも合理的な可能性がある場合、当該有害事象は副反応とみなした。

7.1.1.3.5 重篤な有害事象

重篤な有害事象として、ワクチン接種後の Visit 1（Day 0）から Visit 2（Day 30［+14 日］）までに認められた重篤な有害事象の発現、事象名、発現までの時間、発現期間、重篤度基準、ワクチン接種との因果関係、転帰、及び治験の早期中止に至ったかどうかを収集した。

7.1.1.4 統計学的手法

全ての安全性解析を記述的に行った。治験ワクチン接種を 1 回以上受け、安全性データが得られた被験者を安全性解析対象集団と定義し、安全性解析を実施した。全ての被験者について、実際に接種されたワクチンに従って安全性を解析した。

安全性評価項目の主なパラメータは、95% CI を用いて記述した（Clopper-Pearson 法に基づく）。

特定注射部位反応及び全身反応を示した被験者の頻度及び割合を 95% CI とともに示した。各接種群のこれらの有害事象は、反応の種類及び重症度並びに評価項目で規定されたその他の分類別に表にまとめた。

非特定有害事象は、MedDRA の SOC 及び PT 別に、採取、コード化及び要約した。各非特定有害事象について、少なくとも 1 件の事象が認められた被験者数を報告した。非特定有害事象も、評価項目で規定されたその他の分類別に表にまとめた。

7.1.2 曝露状況

本試験では 2～55 歳の健康な被験者 360 名が本試験に組み入れられ、MenACYW 結合型ワクチン接種群（Group 1）及びメナクトラ接種群（Group 2）にそれぞれ 180 名がランダムに割り付けられた。採血後に有害事象（迷走神経反射）を発現しワクチン接種前に同意撤回した MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名を除き、全ての被験者に治験ワクチンが接種された（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.4]）。

治験ワクチンが接種され試験を完了した MenACYW 結合型ワクチン接種群 179 名及びメナクトラ接種群 180 名の計 359 名を安全性解析対象集団とした。

7.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性

安全性解析対象集団の被験者の性別は、男性が 180 名（50.1%）、女性が 179 名（49.9%）であり、男女比は 1.01 であった。組入れ時の平均年齢（±SD）は、MenACYW 結合型ワクチン接種群及びメナクトラ接種群で同程度であり、それぞれ 25.2（±11.07）歳及び 24.1（±10.27）歳であった。年齢層の内訳は、2～9 歳の小児が 8 名（各 4 名）、10～17 歳の思春期未成年が 108 名（53 名及び 55 名）、18～55 歳の成人が 243 名（122 名及び 121 名）であった。各年齢層での平均年齢も両接種群で同程度であり、小児が 7.3（±3.50）歳及び 6.8（±2.06）歳、思春期未成年が 13.6（±2.20）歳及び 13.9（±2.51）歳、成人が 30.8（±8.76）歳及び 29.3（±8.30）歳であった（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.13]）。

7.1.4 安全性の結果

7.1.4.1 安全性の概要

安全性解析対象集団でのワクチン接種後の安全性の概要を表 73 に示す。

ワクチン接種（Visit 1）後 7 日までに特定反応（特定注射部位反応又は特定全身反応）が認められた被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 54.2%（97/179 名）、メナクトラ接種群で 46.1%（83/180 名）と両接種群で同程度であった。特定注射部位反応が認められた被験者の割合は MenACYW 結合型ワクチン接種群で 44.1%（79/179 名）、メナクトラ接種群で 38.3%（69/180 名）であり、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で 36.3%（65/179 名）、メナクトラ接種群で 26.1%（47/180 名）といずれも両接種群で同程度であった。

非特定有害事象の発現割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 8.4%（15/179 名）、メナクトラ接種群で 6.1%（11/180 名）と両接種群とも低く、同程度であった。

表 73 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 56 years of age) - 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)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 8.14

7.1.4.2 比較的よく見られる有害事象

7.1.4.2.1 即時性非特定有害事象

即時性非特定有害事象は両接種群のいずれにおいても認められなかった。

7.1.4.2.2 特定反応

7.1.4.2.2.1 特定注射部位反応

ワクチン接種後の特定注射部位反応を重症度別に表 74 に示す。

ワクチン接種後の特定注射部位反応が認められた被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 44.1%、メナクトラ接種群で 38.3%であった（表 73）。最も発現割合が高かった特定注射部位反応は両接種群ともに注射部位疼痛（MenACYW結合型ワクチン接種群40.2%、メナクトラ接種群36.7%、以下同順）であった。注射部位疼痛に比べ低頻度で注射部位紅斑（8.9%及び 4.4%）、注射部位腫脹（7.8%及び 3.3%）、及び注射部位硬結（3.4%及び 2.8%）が認められた。

両接種群とも、認められた特定注射部位反応の多くは重症度がグレード 1 又は 2 であり、接種後 3 日間に発現し、接種後 7 日間の特定反応収集期間中の発現日数は 1～3 日であった（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.24]及び[Table 8.25]）。グレード 3 の特定注射部位反応は、注射部位疼痛が MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名（0.6%）、注射部位紅斑がメナクトラ接種群の 1 名（0.6%）、注射部位腫脹が MenACYW 結合型ワクチン接種群の 3 名（1.7%）及びメナクトラ接種群の 1 名（0.6%）、注射部位硬結が MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名（0.6%）に認められた。

表 74 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=179)			Menactra (N=180)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Injection site pain	Any	72/179	40.2	(33.0 ; 47.8)	66/180	36.7	(29.6 ; 44.2)
	Grade 1	67/179	37.4	(30.3 ; 45.0)	64/180	35.6	(28.6 ; 43.0)
	Grade 2	4/179	2.2	(0.6 ; 5.6)	2/180	1.1	(0.1 ; 4.0)
	Grade 3	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Injection site erythema	Any	16/179	8.9	(5.2 ; 14.1)	8/180	4.4	(1.9 ; 8.6)
	Grade 1	6/179	3.4	(1.2 ; 7.2)	5/180	2.8	(0.9 ; 6.4)
	Grade 2	10/179	5.6	(2.7 ; 10.0)	2/180	1.1	(0.1 ; 4.0)
	Grade 3	0/179	0	(0 ; 2.0)	1/180	0.6	(0 ; 3.1)
Injection site swelling	Any	14/179	7.8	(4.3 ; 12.8)	6/180	3.3	(1.2 ; 7.1)
	Grade 1	4/179	2.2	(0.6 ; 5.6)	3/180	1.7	(0.3 ; 4.8)
	Grade 2	7/179	3.9	(1.6 ; 7.9)	2/180	1.1	(0.1 ; 4.0)
	Grade 3	3/179	1.7	(0.3 ; 4.8)	1/180	0.6	(0 ; 3.1)
Injection site induration	Any	6/179	3.4	(1.2 ; 7.2)	5/180	2.8	(0.9 ; 6.4)
	Grade 1	3/179	1.7	(0.3 ; 4.8)	3/180	1.7	(0.3 ; 4.8)
	Grade 2	2/179	1.1	(0.1 ; 4.0)	2/180	1.1	(0.1 ; 4.0)
	Grade 3	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	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: T08023.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08023_i.rtf (19MAR2021 10:11)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 8.23

成人（18～55 歳）

日本人の 18～55 歳の成人被験者における特定注射部位反応の発現状況を重症度別に表 75 に示す。

日本人の成人被験者で最も発現割合の高かった特定注射部位反応は両接種群ともに注射部位疼痛であり、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 36.1%（44/122 名）、メナクトラ接種群で 33.1%（40/121 名）であった。注射部位紅斑、注射部位腫脹、及び注射部位硬結の発現割合は両接種群ともに低く、いずれも 5%未満であった。両接種群ともにグレード 3 の特定注射部位反応は認められなかった。

表 75 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=122)			Menactra (N=121)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Injection site pain	Any	44/122	36.1	(27.6 ; 45.3)	40/121	33.1	(24.8 ; 42.2)
	Grade 1	43/122	35.2	(26.8 ; 44.4)	39/121	32.2	(24.0 ; 41.3)
	Grade 2	1/122	0.8	(0 ; 4.5)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Injection site erythema	Any	6/122	4.9	(1.8 ; 10.4)	2/121	1.7	(0.2 ; 5.8)
	Grade 1	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 2	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Injection site swelling	Any	6/122	4.9	(1.8 ; 10.4)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 1	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 2	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Injection site induration	Any	4/122	3.3	(0.9 ; 8.2)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 1	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 2	1/122	0.8	(0 ; 4.5)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08055_i.rtf (01APR2021 6:20)

思春期未成年（10～17 歳）

日本人の 10～17 歳の思春期未成年被験者における特定注射部位反応の発現状況を重症度別に表 76 に示す。

日本人の思春期未成年被験者で最も発現割合の高かった特定注射部位反応は両接種群ともに注射部位疼痛であり、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 50.9%（27/53 名）、メナクトラ接種群で 45.5%（25/55 名）であった。注射部位紅斑、注射部位腫脹、及び注射部位硬結は比較的低頻度（15%未満）に認められた。特定注射部位反応の大半は重症度がグレード 1 又は 2 であった。グレード 3 の特定注射部位反応は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で注射部位腫脹が 2 名に発現した以外は、いずれも 1 名以下の発現であった。

表 76 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=53)			Menactra (N=55)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Injection site pain	Any	27/53	50.9	(36.8 ; 64.9)	25/55	45.5	(32.0 ; 59.4)
	Grade 1	23/53	43.4	(29.8 ; 57.7)	24/55	43.6	(30.3 ; 57.7)
	Grade 2	3/53	5.7	(1.2 ; 15.7)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 3	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	0/55	0	(0 ; 6.5)
Injection site erythema	Any	7/53	13.2	(5.5 ; 25.3)	4/55	7.3	(2.0 ; 17.6)
	Grade 1	0/53	0	(0 ; 6.7)	3/55	5.5	(1.1 ; 15.1)
	Grade 2	7/53	13.2	(5.5 ; 25.3)	0/55	0	(0 ; 6.5)
	Grade 3	0/53	0	(0 ; 6.7)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
Injection site swelling	Any	7/53	13.2	(5.5 ; 25.3)	5/55	9.1	(3.0 ; 20.0)
	Grade 1	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	2/55	3.6	(0.4 ; 12.5)
	Grade 2	4/53	7.5	(2.1 ; 18.2)	2/55	3.6	(0.4 ; 12.5)
	Grade 3	2/53	3.8	(0.5 ; 13.0)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
Injection site induration	Any	2/53	3.8	(0.5 ; 13.0)	5/55	9.1	(3.0 ; 20.0)
	Grade 1	0/53	0	(0 ; 6.7)	3/55	5.5	(1.1 ; 15.1)
	Grade 2	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	2/55	3.6	(0.4 ; 12.5)
	Grade 3	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	0/55	0	(0 ; 6.5)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08054_i.rtf (01APR2021 6:20)

小児（2～9 歳）

日本人の 2～9 歳の小児被験者における特定注射部位反応の発現状況を重症度別に表 77 に示す。

日本人の小児被験者 4 名中、多く発現した特定注射部位反応は両接種群ともに注射部位紅斑であった（MenACYW 結合型ワクチン接種群 3 名、メナクトラ接種群 2 名）。その他の特定注射部位反応の発現は両接種群とも 1 名以下であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名にグレード 3 の注射部位腫脹が認められた以外は、重症度は全てグレード 1 又は 2 であった。

表 77 - Solicited injection site reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children (2 through 9 years of age)- Safety Analysis Set

		MenACYW (N=4)			Menactra (N=4)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Injection site pain	Any	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)
	Grade 1	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Injection site erythema	Any	3/4	75.0	(19.4 ; 99.4)	2/4	50.0	(6.8 ; 93.2)
	Grade 1	3/4	75.0	(19.4 ; 99.4)	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Injection site swelling	Any	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Injection site induration	Any	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08053_i.rtf (01APR2021 6:20)

7.1.4.2.2.2 特定全身反応

安全性解析対象集団におけるワクチン接種後の特定全身反応を重症度別に表 78 を示す。

特定全身反応が認められた被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群が 36.3%、メナクトラ接種群が 26.1%と両接種群で同程度であった（表 73）。

全体的に、両接種群で発現した特定全身反応の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 であり、接種後 3 日間に発現し、接種後 7 日間の特定反応観察期間中の発現日数は 1～3 日間であった（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.29]及び[Table 8.30]）。

最も発現割合が高かった特定全身反応は両接種群ともに筋肉痛（MenACYW 結合型ワクチン接種群 21.2%、メナクトラ接種群 16.7%）であり、次いで頭痛（MenACYW 結合型ワクチン接種群 19.0%、メナクトラ接種群 9.4%）であった。また、低頻度で発熱（MenACYW 結合型ワクチン接種群 1.7%、メナクトラ接種群 0.6%）が認められた。

グレード 3 の特定全身反応の被験者ごとの一覧を Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR Appendix 16 [Listing 7.4]に示す。

表 78 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=179)			Menactra (N=180)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	3/179	1.7	(0.3 ; 4.8)	1/180	0.6	(0 ; 3.1)
	Grade 1	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	1/180	0.6	(0 ; 3.1)
	Grade 2	2/179	1.1	(0.1 ; 4.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
	Grade 3	0/179	0	(0 ; 2.0)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Headache	Any	34/179	19.0	(13.5 ; 25.5)	17/180	9.4	(5.6 ; 14.7)
	Grade 1	25/179	14.0	(9.2 ; 19.9)	12/180	6.7	(3.5 ; 11.4)
	Grade 2	8/179	4.5	(1.9 ; 8.6)	5/180	2.8	(0.9 ; 6.4)
	Grade 3	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Malaise	Any	22/179	12.3	(7.9 ; 18.0)	9/180	5.0	(2.3 ; 9.3)
	Grade 1	16/179	8.9	(5.2 ; 14.1)	6/180	3.3	(1.2 ; 7.1)
	Grade 2	5/179	2.8	(0.9 ; 6.4)	3/180	1.7	(0.3 ; 4.8)
	Grade 3	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	0/180	0	(0 ; 2.0)
Myalgia	Any	38/179	21.2	(15.5 ; 28.0)	30/180	16.7	(11.5 ; 22.9)
	Grade 1	32/179	17.9	(12.6 ; 24.3)	29/180	16.1	(11.1 ; 22.3)
	Grade 2	5/179	2.8	(0.9 ; 6.4)	1/180	0.6	(0 ; 3.1)
	Grade 3	1/179	0.6	(0 ; 3.1)	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: T08028.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08028_i.rtf (19MAR2021 10:12)
Module 5.3.5.1 MEQ00068 Table 8.28

成人（18～55 歳）

日本人の 18～55 歳の成人被験者における特定全身反応の発現状況を重症度別に表 79 に示す。

日本人の成人被験者で最も発現割合の高かった特定全身反応は、MenACYW 結合型ワクチン接種群では頭痛及び筋肉痛が各 19.7%（24/122 名）、メナクトラ接種群では頭痛が 14.9%（18/121 名）であった。両接種群ともにグレード 3 の特定全身反応は認められなかった。

表 79 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=122)			Menactra (N=121)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 1	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 2	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Headache	Any	24/122	19.7	(13.0 ; 27.8)	12/121	9.9	(5.2 ; 16.7)
	Grade 1	19/122	15.6	(9.6 ; 23.2)	8/121	6.6	(2.9 ; 12.6)
	Grade 2	5/122	4.1	(1.3 ; 9.3)	4/121	3.3	(0.9 ; 8.2)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Malaise	Any	11/122	9.0	(4.6 ; 15.6)	7/121	5.8	(2.4 ; 11.6)
	Grade 1	9/122	7.4	(3.4 ; 13.5)	5/121	4.1	(1.4 ; 9.4)
	Grade 2	2/122	1.6	(0.2 ; 5.8)	2/121	1.7	(0.2 ; 5.8)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)
Myalgia	Any	24/122	19.7	(13.0 ; 27.8)	18/121	14.9	(9.1 ; 22.5)
	Grade 1	21/122	17.2	(11.0 ; 25.1)	17/121	14.0	(8.4 ; 21.5)
	Grade 2	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	1/121	0.8	(0 ; 4.5)
	Grade 3	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/121	0	(0 ; 3.0)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08058_i.rtf (01APR2021 6:20)

思春期未成年（10～17 歳）

日本人の 10～17 歳の思春期未成年被験者における特定全身反応の発現状況を重症度別に表 80 に示す。

日本人の思春期未成年被験者で最も発現割合の高かった特定全身反応は両接種群ともに筋肉痛であり、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 26.4%（14/53 名）、メナクトラ接種群で 21.8%（12/55 名）であった。MenACYW 結合型ワクチン接種群では、次いで倦怠感（18.9%［10/53 名］）及び頭痛（17.0%［9/53 名］）であり、メナクトラ接種群でのこれらの事象の発現割合はいずれも 10%未満であった。グレード 3 の特定全身反応は MenACYW 結合型ワクチン接種群で頭痛、倦怠感及び筋肉痛が各 1 名のみに認められた。

表 80 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=53)			Menactra (N=55)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	3/53	5.7	(1.2 ; 15.7)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 1	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 2	2/53	3.8	(0.5 ; 13.0)	0/55	0	(0 ; 6.5)
	Grade 3	0/53	0	(0 ; 6.7)	0/55	0	(0 ; 6.5)
Headache	Any	9/53	17.0	(8.1 ; 29.8)	5/55	9.1	(3.0 ; 20.0)
	Grade 1	5/53	9.4	(3.1 ; 20.7)	4/55	7.3	(2.0 ; 17.6)
	Grade 2	3/53	5.7	(1.2 ; 15.7)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 3	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	0/55	0	(0 ; 6.5)
Malaise	Any	10/53	18.9	(9.4 ; 32.0)	2/55	3.6	(0.4 ; 12.5)
	Grade 1	6/53	11.3	(4.3 ; 23.0)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 2	3/53	5.7	(1.2 ; 15.7)	1/55	1.8	(0 ; 9.7)
	Grade 3	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	0/55	0	(0 ; 6.5)
Myalgia	Any	14/53	26.4	(15.3 ; 40.3)	12/55	21.8	(11.8 ; 35.0)
	Grade 1	11/53	20.8	(10.8 ; 34.1)	12/55	21.8	(11.8 ; 35.0)
	Grade 2	2/53	3.8	(0.5 ; 13.0)	0/55	0	(0 ; 6.5)
	Grade 3	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	0/55	0	(0 ; 6.5)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08057_i.rtf (01APR2021 6:20)

小児（2～9 歳）

日本人の 2～9 歳の小児被験者における特定全身反応の発現状況を重症度別に表 81 に示す。

日本人の小児被験者で発現した特定全身反応は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で認められたグレード 1 の頭痛及び倦怠感（各 1 名）のみであった。

表 81 - Solicited systemic reactions after V01 vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Japanese Children (2 through 9 years of age) - Safety Analysis Set

		MenACYW (N=4)			Menactra (N=4)		
Subjects experiencing at least one:	**Maximum intensity**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Fever	Any	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Headache	Any	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Malaise	Any	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
Myalgia	Any	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 1	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 2	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)
	Grade 3	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/4	0	(0 ; 60.2)

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: T08053toT08058.sas Datasets=ADSL ADRC Output: PRODOPS/SP0047/EFC16335/CSR_01/REPORT/OUTPUT/T08056_i.rtf (01APR2021 6:20)

7.1.4.2.3 非特定非重篤有害事象及び副反応

7.1.4.2.3.1 非特定有害事象

安全性解析対象集団におけるワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤有害事象を表 82 に示す。

非特定非重篤有害事象が認められた被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 8.4%、メナクトラ接種群で 6.1%と両接種群で同程度であった（表 73）。

非特定非重篤有害事象が多く認められた SOC は、「胃腸障害」（MenACYW 結合型ワクチン接種群 2.8%、メナクトラ接種群 1.1%）及び「感染症および寄生虫症」（MenACYW 結合型ワクチン接種群 1.7%、メナクトラ接種群 2.2%）であった。

表 82 - All unsolicited non-serious AEs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

	MenACYW (N=179)				Menactra (N=180)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited non-serious AE	15	8.4	(4.8 ; 13.4)	19	11	6.1	(3.1 ; 10.7)	12
耳および迷路障害	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
耳管開放	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
胃腸障害	5	2.8	(0.9 ; 6.4)	5	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	3
齲歯	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
臍径ヘルニア	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
悪心	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
口内炎	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	1	0.6	(0 ; 3.1)	2
嘔吐	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	4	2.2	(0.6 ; 5.6)	4
悪寒	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
注射部位内出血	0	0	(0 ; 2.0)	0	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	2
注射部位そう痒感	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
感染症および寄生虫症	3	1.7	(0.3 ; 4.8)	3	4	2.2	(0.6 ; 5.6)	4
クラミジア感染	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
胃腸炎	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
伝染性単核症	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
上咽頭炎	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
外耳炎	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
扁桃炎	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
外陰部腟カンジダ症	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
傷害、中毒および処置合併症	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	3	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
挫傷	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
手骨折	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
熱中症	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
創傷	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
神経系障害	3	1.7	(0.3 ; 4.8)	3	0	0	(0 ; 2.0)	0
頭痛	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	2	0	0	(0 ; 2.0)	0
感覚鈍麻	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0

Subjects experiencing at least one:	MenACYW (N=179) n	%	(95% CI)	n AEs	Menactra (N=180) n	%	(95% CI)	n AEs
生殖系および乳房障害	1	0.6	(0 ; 3.1)	2	0	0	(0 ; 2.0)	0
月経困難症	1	0.6	(0 ; 3.1)	2	0	0	(0 ; 2.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
鼻漏	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0

MedDRA 23.1.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
Table sorted by Primary SOC and PT alphabetical order.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_nser_16335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_nser_16335_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

7.1.4.2.3.2 非特定副反応

安全性解析対象集団におけるワクチン接種後 30 日以内に認められた非特定非重篤副反応を表 83 に示す。

非特定非重篤副反応が認められた被験者の割合は両接種群ともに低く、MenACYW 結合型ワクチン接種群が 2.2%、メナクトラ接種群が 2.8%であった。非特定非重篤副反応が最も多く認められた SOC は、「一般・全身障害および投与部位の状態」（MenACYW 結合型ワクチン接種群 0.6%、メナクトラ接種群 2.2%）及び「胃腸障害」（両接種群ともに 0.6%）であった。グレード 3 の非特定非重篤副反応は認められなかった（Module 5.3.5.1 MEQ00068 CSR [Table 8.34]）。

表 83 - All unsolicited non-serious ARs within 30 days after V01 vaccine injection, by system organ class and preferred term - Japanese Children, Adolescents and Adults (2 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

Subjects experiencing at least one:	MenACYW (N=179) n	%	(95% CI)	n ARs	Menactra (N=180) n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	4	2.2	(0.6 ; 5.6)	4	5	2.8	(0.9 ; 6.4)	5
胃腸障害	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
悪心	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
嘔吐	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	4	2.2	(0.6 ; 5.6)	4
悪寒	0	0	(0 ; 2.0)	0	1	0.6	(0 ; 3.1)	1
注射部位内出血	0	0	(0 ; 2.0)	0	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	2
注射部位そう痒感	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	1	0.6	(0 ; 3.1)	1

	MenACYW (N=179)				Menactra (N=180)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
神経系障害	2	1.1	(0.1 ; 4.0)	2	0	0	(0 ; 2.0)	0
頭痛	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0
感覚鈍麻	1	0.6	(0 ; 3.1)	1	0	0	(0 ; 2.0)	0

MedDRA 23.1.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n ARs: number of ARs
Table sorted by Primary SOC and PT alphabetical order.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_nser_16335_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_nser_16335_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

7.1.4.3 死亡

両接種群とも死亡は認められなかった。

7.1.4.4 その他の重篤な有害事象

両接種群とも重篤な有害事象は認められなかった。

7.1.4.5 その他の重要な有害事象

両接種群とも治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.1.4.6 器官又は症候群別有害事象の解析

その他の重要な有害事象は認められなかったため、該当しない。

7.1.5 個別有害事象の文章による説明

両接種群とも死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかったため、個別有害事象の文章による説明は記載していない。

7.2 国内試験（MET00068 試験）と海外試験（MET35 試験及び MET43 試験）の年齢別の比較

7.2.1 成人（18～55 歳）

安全性解析対象集団の 18～55 歳の成人被験者におけるワクチン接種後の安全性を、日本人被験者（MEQ00068 試験）と非日本人被験者（MET43 試験：Group 1～3 を併合）とで比較した。両接種群の安全性の概要を表 84 に示す。

18～55 歳の成人被験者におけるワクチン接種（Visit 1）後 7 日までに認められた特定反応（特定注射部位反応又は特定全身反応）の発現割合は、日本人で 50.8%（62/122 名）、非日本人で 57.9%（845/1,460 名）と両接種群で同程度であった。

特定注射部位反応の発現割合は日本人で 39.3%（48/122 名）、非日本人で 42.4%（619/1,460 名）であった。成人被験者において最もよくみられた特定注射部位反応は、日本人（7.1.4.2.2.1 項）、非日本

人（MET43、MET56 試験［5.1.2.2.1 項］）ともに注射部位疼痛であり、他の特定注射部位反応の発現割合はともに低かった。

特定全身反応の発現割合は日本人で 34.4%（42/122 名）、非日本人で 46.8%（684/1,460 名）といずれも両接種群で同程度であった。成人被験者において最もよくみられた特定全身反応は、日本人（7.1.4.2.2.2 項）、非日本人（MET43、MET56 試験［5.1.2.2.2 項］）ともに筋肉痛及び頭痛であり、非日本人では発現割合が高い傾向がみられた。

成人被験者での非特定有害事象の発現割合は、日本人で 7.4%（9/122 名）、非日本人で 11.0%（165/1,495 名）と両接種群ともに低く、同程度であった。

表 84 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Adults (18 through 55 years of age) - Safety Analysis Set

Period/	**MenACYW conjugate vaccine**					
	MEQ00068 (N=122)			**MET43 Group 1-3 pooled (N=1495)**		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 days after vaccine injection						
Immediate unsolicited AE	0/122	0	(0 ; 3.0)	7/1495	0.5	(0.2 ; 1.0)
Immediate unsolicited AR	0/122	0	(0 ; 3.0)	4/1495	0.3	(0.1 ; 0.7)
Solicited reaction	62/122	50.8	(41.6 ; 60.0)	845/1460	57.9	(55.3 ; 60.4)
Solicited injection site reaction	48/122	39.3	(30.6 ; 48.6)	619/1460	42.4	(39.8 ; 45.0)
Solicited systemic reaction	42/122	34.4	(26.1 ; 43.6)	684/1460	46.8	(44.3 ; 49.4)
Unsolicited AE	9/122	7.4	(3.4 ; 13.5)	165/1495	11.0	(9.5 ; 12.7)
Unsolicited AR	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	31/1495	2.1	(1.4 ; 2.9)
Unsolicited non-serious AE	9/122	7.4	(3.4 ; 13.5)	163/1495	10.9	(9.4 ; 12.6)
Unsolicited non-serious AR	3/122	2.5	(0.5 ; 7.0)	31/1495	2.1	(1.4 ; 2.9)
Unsolicited non-serious injection site AR	1/122	0.8	(0 ; 4.5)	16/1495	1.1	(0.6 ; 1.7)
Unsolicited non-serious systemic AE	8/122	6.6	(2.9 ; 12.5)	154/1495	10.3	(8.8 ; 12.0)
Unsolicited non-serious systemic AR	2/122	1.6	(0.2 ; 5.8)	20/1495	1.3	(0.8 ; 2.1)
AE leading to study discontinuation	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/1495	0	(0 ; 0.2)
SAE	0/122	0	(0 ; 3.0)	3/1495	0.2	(0 ; 0.6)
Death	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/1495	0	(0 ; 0.2)
During the study						
SAE	0/122	0	(0 ; 3.0)	24/1495	1.6	(1.0 ; 2.4)
Death	0/122	0	(0 ; 3.0)	0/1495	0	(0 ; 0.2)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_adult_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_adult_jp_s_t_i.rtf (28APR2021 7:54)

7.2.2　思春期未成年（10～17 歳）

安全性解析対象集団の 10～17 歳の思春期未成年被験者におけるワクチン接種後の安全性を、日本人被験者（MEQ00068 試験）と非日本人被験者（MET43 試験の Group 1～3 を併合）とで比較した。両接種群の安全性の概要を表 85 に示す。

10～17 歳の思春期未成年被験者におけるワクチン接種（Visit 1）後 7 日までに認められた特定反応（特定注射部位反応又は特定全身反応）の発現割合は、日本人で 60.4%（32/53 名）、非日本人で 51.8%（601/1,160 名）と両接種群で同程度であった。

特定注射部位反応の発現割合は日本人で 52.8%（28/53 名）、非日本人で 37.1%（430/1,160 名）であった。思春期未成年被験者において最もよくみられた特定注射部位反応は、日本人（7.1.4.2.2.1 項）、非日本人（MET43、MET50、MET56 試験［4.1.2.2.1 項］）ともに注射部位疼痛であり、他の特定注射部位反応の発現割合はともに低かった。

特定全身反応の発現割合は日本人で 41.5%（22/53 名）、非日本人で 41.2%（478/1,159 名）であり、いずれも両接種群で同程度であった。思春期未成年被験者において最もよくみられた特定全身反応は、日本人、非日本人ともに筋肉痛であり、次いで頭痛及び倦怠感であった。筋肉痛及び倦怠感の発現割合は日本人（7.1.4.2.2.2 項）と非日本人（MET43、MET50、MET56 試験［4.1.2.2.2 項］）で同程度であったが、頭痛は日本人に比べて非日本人で発現割合が高い傾向がみられた。

思春期未成年被験者での非特定有害事象の発現割合は日本人で 9.4%（5/53 名）、非日本人で 16.5%（195/1,181 名）と両接種群とも同程度であった。

表 85 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Adolescents (10 through 17 years of age) - Safety Analysis Set

Period/	MenACYW conjugate vaccine					
	MEQ00068 (N=53)			MET43 Group 1-3 pooled (N=1181)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 days after vaccine injection						
Immediate unsolicited AE	0/53	0	(0 ; 6.7)	3/1181	0.3	(0.1 ; 0.7)
Immediate unsolicited AR	0/53	0	(0 ; 6.7)	3/1181	0.3	(0.1 ; 0.7)
Solicited reaction	32/53	60.4	(46.0 ; 73.5)	601/1160	51.8	(48.9 ; 54.7)
Solicited injection site reaction	28/53	52.8	(38.6 ; 66.7)	430/1160	37.1	(34.3 ; 39.9)
Solicited systemic reaction	22/53	41.5	(28.1 ; 55.9)	478/1159	41.2	(38.4 ; 44.1)
Unsolicited AE	5/53	9.4	(3.1 ; 20.7)	195/1181	16.5	(14.4 ; 18.8)
Unsolicited AR	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	37/1181	3.1	(2.2 ; 4.3)
Unsolicited non-serious AE	5/53	9.4	(3.1 ; 20.7)	194/1181	16.4	(14.4 ; 18.7)
Unsolicited non-serious AR	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	37/1181	3.1	(2.2 ; 4.3)
Unsolicited non-serious injection site AR	0/53	0	(0 ; 6.7)	19/1181	1.6	(1.0 ; 2.5)
Unsolicited non-serious systemic AE	5/53	9.4	(3.1 ; 20.7)	183/1181	15.5	(13.5 ; 17.7)
Unsolicited non-serious systemic AR	1/53	1.9	(0 ; 10.1)	20/1181	1.7	(1.0 ; 2.6)
AE leading to study discontinuation	0/53	0	(0 ; 6.7)	0/1181	0	(0 ; 0.3)
SAE	0/53	0	(0 ; 6.7)	1/1181	<0.1	(0 ; 0.5)
Death	0/53	0	(0 ; 6.7)	0/1181	0	(0 ; 0.3)
During the study						
SAE	0/53	0	(0 ; 6.7)	4/1181	0.3	(0.1 ; 0.9)
Death	0/53	0	(0 ; 6.7)	0/1181	0	(0 ; 0.3)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_adol_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_adol_jp_s_t_i.rtf (28APR2021 7:54)

7.2.3 小児（2～9 歳）

安全性解析対象集団の 2～9 歳の小児被験者におけるワクチン接種後の安全性を、日本人被験者（MEQ00068 試験）と非日本人被験者（MET35 試験）とで比較した。両接種群の安全性の概要を表 86 に示す。

2～9 歳の小児被験者におけるワクチン接種（Visit 1）後 7 日までに認められた特定反応（特定注射部位反応又は特定全身反応）の発現割合は日本人で 75.0%（3/4 名）、非日本人で 55.4%（270/487 名）であった。

特定注射部位反応の発現割合は日本人で 75.0%（3/4 名）、非日本人で 46.8%（228/487 名）であり、日本人では注射部位紅斑、非日本人では注射部位疼痛の発現が多かった（7.1.4.2.2.1 項、3.1.2.2.1 項）。

特定全身反応の発現割合は日本人で 25.0%（1/4 名）、非日本人で 34.5%（168/487 名）であり、日本人では頭痛及び倦怠感が各 1 名に発現し、非日本人では倦怠感及び筋肉痛の発現が多かった（7.1.4.2.2.2 項、3.1.2.2.2 項）。

小児被験者での非特定有害事象の発現割合は、日本人で 25.0%（1/4 名）、非日本人で 24.3%（121/498 名）であった。

日本人小児の被験者数は限られていたため、日本人及び非日本人での特定反応の事象ごとの比較は困難であった。

表 86 - Safety overview after V01 vaccine injection - Japanese Children (2 through 9 years of age) - Safety Analysis Set

Period/	MenACYW conjugate vaccine					
	MEQ00068 (N=4)			MET35 (N=498)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Within 30 days after vaccine injection						
Immediate unsolicited AE	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/498	0	(0 ; 0.7)
Immediate unsolicited AR	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/498	0	(0 ; 0.7)
Solicited reaction	3/4	75.0	(19.4 ; 99.4)	270/487	55.4	(50.9 ; 59.9)
Solicited injection site reaction	3/4	75.0	(19.4 ; 99.4)	228/487	46.8	(42.3 ; 51.4)
Solicited systemic reaction	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	168/487	34.5	(30.3 ; 38.9)
Unsolicited AE	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	121/498	24.3	(20.6 ; 28.3)
Unsolicited AR	0/4	0	(0 ; 60.2)	10/498	2.0	(1.0 ; 3.7)
Unsolicited non-serious AE	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	119/498	23.9	(20.2 ; 27.9)
Unsolicited non-serious AR	0/4	0	(0 ; 60.2)	10/498	2.0	(1.0 ; 3.7)
Unsolicited non-serious injection site AR	0/4	0	(0 ; 60.2)	3/498	0.6	(0.1 ; 1.8)
Unsolicited non-serious systemic AE	1/4	25.0	(0.6 ; 80.6)	116/498	23.3	(19.6 ; 27.3)
Unsolicited non-serious systemic AR	0/4	0	(0 ; 60.2)	7/498	1.4	(0.6 ; 2.9)
AE leading to study discontinuation	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/498	0	(0 ; 0.7)
SAE	0/4	0	(0 ; 60.2)	2/498	0.4	(0 ; 1.4)
Death	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/498	0	(0 ; 0.7)
During the study						
SAE	0/4	0	(0 ; 60.2)	7/498	1.4	(0.6 ; 2.9)
Death	0/4	0	(0 ; 60.2)	0/498	0	(0 ; 0.7)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_overview_child_jp_s_t.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_overview_child_jp_s_t_i.rtf (28APR2021 7:54)

7.3　日本人における安全性の結論

日本人の思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）に MenACYW 結合型ワクチンを接種した結果、国内既承認のメナクトラと比べて安全性プロファイルに大きな差はなく、忍容性は良好であった。

MenACYW 結合型ワクチンの安全性を年齢層ごとに海外臨床試験と比較した結果、10～17 歳の思春期未成年及び18～55歳の成人では、日本人と非日本人の間に大きな差はなかった。国内臨床試験では、小児は被験者数が少なく、また 56 歳以上の成人は対象としていなかった。したがって、これらの年齢層での評価は困難である。海外臨床試験では、思春期未成年及び 18～55 歳の成人と比較して小児及び成人後期及び高齢者での安全性が懸念されるデータは認められないため、日本人の小児、成人後期及び高齢者においても安全性プロファイルに大きな差はなく、忍容性は良好であると考えられた。

8　臨床検査値の評価

臨床検査値の評価は実施しなかった。

9　バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

バイタルサインの測定はワクチン接種前のみ実施し、データベースへの系統的収集は行わなかった（データは原資料に記録した）。MenACYW 結合型ワクチンの臨床開発に際して、安全性に関する追加の臨床データは収集していない。

10　特別な患者集団及び状況下における安全性

10.1　内因性要因

MenACYW 結合型ワクチン及び承認ワクチンの安全性プロファイルの比較では、人種及び性別に関して明らかな差は認められなかった。人種及び性別に関する表は、Module 5.3.5.3 [Integrated Summary of Safety]に示した。

小児で特定注射部位反応（グレード 3 の事象を含む）の発現割合が高かったが、これは当該年齢層で使用した重症度基準の影響が考えられる。小児の重症度基準ではグレード 3 の紅斑／腫脹の基準は 5 cm 以上、その他の年齢層では 10 cm 以上であった。また、小児では全ての紅斑／腫脹を注射部位反応として収集したが、その他の年齢層では測定値が 2.5 cm 以上のもののみを解析対象とした。全体的に、思春期未成年、成人及び高齢者では発現割合は同程度であった。

高齢者では、局所及び全身反応が若齢者と比較して低い一方、重篤な有害事象の発現割合は高かった。この発現割合の高さは予測されたものであり、Menomune – A/C/Y/W-135 接種群と同程度であった。

10.2　外因性要因

今回の臨床開発プログラムに含まれる試験では、外因性要因（喫煙、飲酒、食習慣など）に関連するデータは収集しなかった。ワクチンが外因性要因と相互作用する可能性は予想されない。

10.3　薬物相互作用

今回の臨床開発プログラムでは、薬物相互作用に関連するデータは収集しなかった。

10.4　妊娠及び授乳時の使用

10.4.1 妊婦

妊婦を対象とする MenACYW 結合型ワクチンの試験は実施されていない。MenACYW 結合型ワクチンの全ての試験で妊娠を除外基準としており、各ワクチン接種前に妊娠検査を実施したが、妊娠に気付かず誤って接種された症例及びワクチン接種後に妊娠した症例があった。

完了した試験で MenACYW 結合型ワクチン接種を受けた被験者から計 12 件の妊娠が報告された。

解析のため、妊娠時の状況を以下の 3 つに分類した。

- 妊娠中に治験ワクチンに曝露
- 妊娠前に治験ワクチンに曝露
- 曝露なし

「妊娠中に治験ワクチンに曝露」は、最終月経日の 7 日後又は推定受胎日の 7 日前（保守的なリスク期間）以降の妊娠中に接種を受けた場合とした。

「妊娠前に治験ワクチンに曝露」は、最終月経日の 30 日前から 7 日後までの期間（推定受胎日の 44～7 日前）に接種を受けた場合とした。

ほかの全ての場合の妊娠は「曝露なし」とした。

MenACYW 結合型ワクチン接種を受けた被験者における 12 件の妊娠の内訳を以下に示す。

- 曝露なし：7 名
- 妊娠前に治験ワクチンに曝露：4 名
- 妊娠中に治験ワクチンに曝露：1 名

MenACYW 結合型ワクチンへの曝露状況及び各妊娠の転帰の要約を表 87 に示す。

表 87 - MenACYW conjugate vaccine pregnancy exposure and pregnancy outcomes

	MenACYW conjugate vaccine (n=12)		
Pregnancy exposure	**Unexposed**	**Exposed but not yet pregnant**	**Exposed and pregnant**
Pregnancy Outcome	**n**	**n**	**n**
Spontaneous abortion	2	0	0
Ectopic pregnancy	0	0	0
Elective termination	0	0	0
Live birth	5	4	1
Stillbirth†	0	0	0
Death in utero‡	0	0	0
Unknown	0	0	0
Total	7	4	1

n: number of pregnancy cases; † at or after 20 weeks of gestation ‡ before 20 weeks of gestation

「妊娠中に治験ワクチンに曝露」に分類された 1 名で、出生児の先天異常は報告されなかった。当該症例について、以下に簡潔に叙述する。

- 2[redacted]歳の女性被験者（MET43 試験）が妊娠した。最終月経日は MenACYW 結合型ワクチン接種の 36 日前であったが、ワクチン接種日の尿妊娠検査は陰性であった。妊娠合併症は報告されなかった。ワクチン接種後 271 日に被験者は妊娠 41 週目で経腟分娩により男児（身長 5[redacted]cm）を出産した。男児に先天異常は認められず、出生時体重は 3[redacted]kg であった。アプガースコアは報告されなかった。被験者に分娩／出産時の合併症は認められなかった。被験者は過去に 2 回の妊娠歴があり、1 回は妊娠 6 週目に自然流産（理由は不明）、もう 1 回は先天異常のない生児を出産した。

10.4.2 授乳婦

授乳婦を対象とする MenACYW 結合型ワクチンの試験は実施されていない。

10.5 過量接種

本 Module に含まれる試験で使用したワクチンは全て単回接種であり、訓練を受けた医療機関の担当者が実施したため、過量接種の懸念は想定しなかった（思春期未成年を対象とした MET50 試験の同時接種 HPV ワクチンのみ、3 回接種スケジュールにより接種した）。

10.6 薬物乱用

本ワクチンは自己注射製品ではないため、薬物乱用のリスクは想定されない。また、ワクチンによる薬物乱用行動誘発を示唆するエビデンスは示されていない。

10.7　離脱症状及び反跳現象

ワクチン開発では離脱症状及び反跳現象は該当しない。

10.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

ほかのワクチンと同様、MenACYW 結合型ワクチン接種による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害については今回の試験で検討されていない。

しかし、薬力学的作用及び安全性プロファイルから、MenACYW 結合型ワクチン接種による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害は生じないことが予想される。

MenACYW 結合型ワクチン単独接種群では、浮動性めまい（SOC「神経系障害」、PT「浮動性めまい」）がワクチン接種後 30 分以内の即時性有害事象（10 名、0.2%）及び即時性副反応（8 名、0.2%）としてまれに認められた。上述の即時性有害事象 10 件のほか、回転性めまい、血管迷走神経反応及び血管迷走神経性失神が各 1 件認められた。これらの事象は全て非重篤であり、思春期未成年又は若年成人の女性に多く認められた。血管迷走神経反応はこの年齢層の女性によく見られる事象である。上述の事象は全て自然に消失し、MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン接種群の 1 名に認められた血管迷走神経性失神を除いて重症度はグレード 1 又は 2 であった。血管迷走神経性失神は注射の種類にかかわらず注射後に発現する可能性があり、米国で思春期未成年を対象に承認された全てのワクチンの添付文書には使用上の注意としてその発現リスクが記載されている。

11　安全性の結論

海外臨床試験

MenACYW 結合型ワクチン単回接種の安全性を、小児、思春期未成年、成人被験者（56 歳以上を含む）を対象に評価した。本 Module に示した海外 6 試験の安全性データは、記述的解析により要約した。

MenACYW 結合型ワクチンを 2 歳以上の被験者に単回接種した結果、全体的に良好な忍容性が示された。即時性過敏症反応、治験中止に至った有害事象、接種に関連する重篤な有害事象は認められず、承認済みの対照ワクチン（Menveo、メナクトラ、Menomune – A/C/Y/W-135）と同様の安全性プロファイルが示された。

小児における MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは Menveo と同様であった。MenACYW 結合型ワクチン単独接種群では、Menveo 接種群に比べて注射部位での反応原性が低い傾向が示された。

髄膜炎菌ワクチン未接種の思春期未成年及び成人（試験ごとの集団）及びこれらの被験者に過去に MCV4 の接種を受けた思春期未成年及び成人を加えた集団（思春期未成年及び成人の各併合集団）において MenACYW 結合型ワクチン単独接種の安全性を評価した結果、メナクトラ及び Menveo と同様の安全性プロファイルが示された。

過去に MCV4（メナクトラ又は Menveo）の接種を受けた思春期未成年及び成人では、MenACYW 結合型ワクチン単独接種群でメナクトラ接種群に比べて特定反応の注射部位紅斑及び注射部位腫脹の

発現割合が高かったが、重症度や発現日数は同等であり、その他の安全性プロファイルは両接種群とも同様であった。

成人後期及び高齢者では、MenACYW結合型ワクチン単独接種群でMenomune – A/C/Y/W-135接種群に比べて特定反応、特に注射部位反応の発現割合が高かったが、重症度の増加は認められず、発現割合に関しても思春期未成年、成人及び小児との比較ではより低かった。このことに関して、MenACYW結合型ワクチンは結合体として破傷風トキソイドタンパクを約55 µg含有する一方、Menomune – A/C/Y/W-135は結合タンパクを使用せず、莢膜多糖体のみを含有するため、上述の発現割合の差は両ワクチンの薬剤学的性質に起因する可能性が考えられた。

思春期未成年を対象としたMenACYW結合型ワクチン+Tdapワクチン+HPVワクチン接種群及びTdapワクチン+HPVワクチン接種群の比較では、安全性プロファイルは両接種群とも同様であった。

完了した試験で安全性の懸念や予期しない安全性の結果は認められなかった。

以上のとおり、MenACYW結合型ワクチンの単独接種及びTdapワクチン+HPVワクチンとの同時接種は全ての年齢層で良好な忍容性が認められ、現在承認されている髄膜炎菌結合型ワクチンと同様の安全性プロファイルが示された。

国内臨床試験

2～55歳の日本人におけるMenACYW結合型ワクチン接種後の安全性を評価した結果、全体的に良好な忍容性が認められ、承認済みメナクトラと同様の安全性プロファイルが示された。

また、海外臨床試験の併合データと比較した結果、全体的な安全性プロファイルは日本人と非日本人で同様であった。

年齢層別に日本人と海外臨床試験の非日本人で比較した結果、思春期未成年及び成人では同じ年齢層の非日本人と比較して同様の安全性プロファイルが示された。国内臨床試験では小児の被験者数が少なく、また56歳以上の成人後期及び高齢者は対象としていなかったため、これらの年齢層での日本人と非日本人の比較は困難又は不可能であったが、海外臨床試験で小児、成人後期及び高齢者での安全性が懸念されるデータは認められないため、日本人の小児、成人後期及び高齢者においても忍容性は良好であると考えられた。

12　市販後データ

12.1　市販後安全性データベースの安全性データ

本項では、MenACYW結合型ワクチンの国際誕生日（IBD）である2020年4月23日から、最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告（PBRER）（20[redacted]年発行、報告対象期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）のデータロックポイント（DLP）までの市販後データの要約を示す。

MenACYW結合型ワクチンは、初めに米国で承認された。DLPまでに欧州連合（中央審査方式）を含む30か国以上で承認され、米国のみで販売されている。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から20[redacted]年[redacted]月[redacted]日まで

の入手可能な販売データに基づくと、当該期間に合計[redacted]回接種分の MenACYW 結合型ワクチンが全世界で出荷された。なお、米国での販売開始は 2021 年 3 月であるため、累積でも出荷数は同一である。

市販後安全性データの集計にあたっては以下のデータを対象とした。

- 医療従事者、消費者、科学文献、及び規制当局からの報告を含む、重篤及び非重篤な副反応の自発報告
- 非介入試験からの重篤な副反応報告
- 依頼に基づく重篤な副反応報告

対象データを集計した結果、累積で（すなわち当該報告対象期間中に）、59 件の副反応が報告された。ほとんどの事象は 1 件のみの報告であった。複数報告された副反応は、発熱が 3 件、髄膜炎菌感染が 2 件、疲労が 2 件、発疹が 2 件、注射部位炎症が 2 件であった。複数報告された重篤な副反応は、発熱が 2 件、髄膜炎菌感染が 2 件、疲労が 2 件であった。重要な潜在的なリスクであるアナフィラキシー、ギラン・バレー症候群及びベル麻痺、並びにその他のリスクである血管迷走神経性失神は報告されなかった。

12.2 公表文献の安全性データ

PBRER に含めるべき記録を、以下の基準を用いて特定した。

- サノフィ製品に関する症例報告以外の安全性に関して記載した出版物
- 接種過誤、誤用、乱用、過量接種（急性又は慢性）について記載した出版物
- 有効性の欠如を記載した出版物
- 安全性に影響を与える適応外使用を記載した出版物
- 既知の相互作用又は未知の相互作用に関する新しいデータを記載した出版物
- 妊娠、又は親を介した薬物曝露を報告した出版物（結果は問わない）
- 製品情報に記載されていない特別な集団（対象集団ではない）における医学的に重要な安全性情報を記載した出版物
- AESI に関する出版物で、ワクチン接種後のリスク増加を示唆するもの又は AESI とワクチン接種の間に関連性がないことを示すもの
- In vitro 試験及び動物実験など安全性に関する非臨床データを含む出版物
- 薬物動態試験など安全性に関連する臨床データを含む出版物

公表文献から MenACYW 結合型ワクチンに関する新たな安全性情報は特定されなかった。

12.3　市販後データの結論

IBD から直近の PBRER 報告対象期間までの市販後データ及び公表文献データから、新たな安全性上の懸念は特定されなかった。企業中核データシート（CCDS）などの参考安全性情報に変更はなく、安全上の理由で実施された措置もなかった。市販後の累積的な安全性データの評価とリスク・ベネフィット分析に基づくと、現在承認されている使用条件において、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市販後においても良好である。

参 考 文 献

該当なし

13　付録

表 88 - 臨床的安全性試験の一覧表

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン 剤形 接種方法 接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 試験期間（FVFS～LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET28	5.3.4.1	乳児に MenACYW 結合型ワクチン（TetraMen-T と称した）の低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし又はアジュバントありのいずれか）、又はアジュバントなし高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg）の 3 回接種を、定期接種ワクチン（Pentacel、プレベナー及び 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。 TetraMen-T のアジュバントなし低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg）、アジュバントあり低用量製剤（血清群当たり多糖体 2 µg）、又はアジュバントなし高用量製剤（血清群当たり多糖体 10 µg）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。 成人に TetraMen-T のアジュバントあり低用量製剤又は高用量製剤を単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 幼児に TetraMen-T のアジュバントあり低用量製剤又は高用量製剤を単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 乳児に Menjugate を 3 回接種したときの	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	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントなし 髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバント（$AlPO_4$）あり 髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）多糖体破傷風タンパク質結合型ワクチン（TetraMen-T）：血清群当たり多糖体 10 µg、アジュバントなし 剤形：溶液 単回接種（成人及び幼児）又は 2、4 及び 6 か月齢時（乳児）に 3 回接種+13 か月齢時（乳児のサブセット）に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：250 名 健康成人 30 名 健康幼児 41 名 健康乳児 179 名 18 歳以上 40 未満の成人： Group 1：15 名（アジュバントあり低用量） Group 2：15 名（アジュバントなし高用量） 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児： Group 3：21 名（アジュバントあり低用量） Group 4：20 名（アジュバントなし高用量） 2 か月齢+28 日の乳児： Group 5：45 名（アジュバントなし低用量） Group 6：45 名（アジュバントあり低用量）	カナダ 2006 年 7 月 25 日～2008 年 8 月 27 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン 剤形 接種方法 接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 試験期間（FVFS～LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
		安全性プロファイルを評価する。			Group 7：45 名 （アジュバントなし高用量） Group 8：44 名 （Menjugate）		
MET32	5.3.4.1	以下の安全性プロファイルを評価する。 • 12 か月齢時に MenACYW 結合型ワクチン（TetraMen-T と称した）の 5 つの異なる製剤を単回接種したとき • 12か月齢時にNeisVac-C ワクチンを単回接種したとき	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	各 TetraMen-T ワクチンの 0.5 mL 用量はリン酸緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 低用量：血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 4 µg に、破傷風トキソイドタンパク質 22.1 µg（製剤 1）又は 33.9 µg（製剤 2）を結合 中用量：血清群 C 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 4 µg 及び血清群 A 及び W の髄膜炎菌莢膜多糖体各 10 µg に、破傷風トキソイドタンパク質 36.6 µg(製剤 1）を結合 高用量：血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 10 µg に、破傷風トキソイドタンパク質 54.8 µg（製剤 1）又は 84.8 µg（製剤 2）を結合 注 : 破傷風トキソイドタンパク質量は概算値であり、多糖体とタンパク質の結合比率に依存する。 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	12 か月齢の健康幼児 組入れ：373 名 Group 1：64 名 Group 2：62 名 Group 3：62 名 Group 4：61 名 Group 6：61 名 Group 7：63 名 注：Group 5 は試験開始前に中止された。製剤にラベルを貼付済みであったため、Group 6 及び 7 の番号は変更されなかった。	オーストラリア 2008 年 4 月 21 日～2008 年 10 月 28 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン 剤形 接種方法 接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 試験期間（FVFS～LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET35	5.3.5.1	MenACYW結合型ワクチン及び承認済みMenveo の安全性プロファイルを評価する。	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	**MenACYW結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、W及びY）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM接種	2～9 歳の健康小児 組入れ：1,000 名 Group 1：499 名 Group 2：501 名	米国、プエルトリコ 2017 年 2 月 17 日～2017年10月10日	完了 完全な報告書
MET50	5.3.5.1	MenACYW結合型ワクチンの安全性プロファイルを、承認ワクチンの Menevo の単独接種並びに MenACYW 結合型ワクチンと Tdap 及び HPV ワクチンとの同時接種と比較して評価する。	第 II 相、非盲検（検査技師は Group の割り当てについて盲検化された）、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	**MenACYW 結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種（MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo） 又は 各ワクチン接種 Day 0 に単回接種 : MenACYW 結合型ワクチン+Tdap ワクチン+HPV ワクチン 又は 各ワクチン接種 Day 0 に単回接種 : Tdap ワクチン+HPV ワクチン 注：HPV（3 回接種）の 2 回目及び 3 回目接種は 1 回目接種後 2 か月及び 6 か月齢時にそれぞれ行った。 0.5 mL/回 IM 接種	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～17 歳の健康思春期未成年 組入れ：1,715 名 Group 1：505 名 Group 2：507 名 Group 3：403 名 Group 4：300 名	米国 2014 年 7 月 22 日～2015 年 10 月 2 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン 剤形 接種方法 接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 試験期間（FVFS～LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET43	5.3.5.1	MenACYW結合型ワクチンの安全性プロファイルを承認済みメナクトラと比較して評価する。	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	**MenACYW 結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	米国在住の 10～55 歳の健康思春期未成年及び成人 組入れ：3,344 名 Group 1：902 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 2：895 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 3：906 名（MenACYW 結合型ワクチン） Group 4：641 名（メナクトラ）	米国 2016 年 7 月 15 日～2017 年 2 月 28 日	完了 完全な報告書
MET44	5.3.5.1	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。	第 II 相、ランダム化、非盲検（検査技師は Group の割り当てについて盲検化された）、多施設共同試験	**MenACYW 結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ時に 56～64 歳及び 65 歳以上の健康成人 組入れ：301 名 Group 1：201 名 Group 1a：101 名 Group 1b：100 名 Group 2：100 名 Group 2a：50 名 Group 2b：50 名	米国 2012 年 11 月 12 日～2013 年 1 月 17 日	完了 完全な報告書

試験識別コード	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験ワクチン 剤形 接種方法 接種経路	被験者数及び対象集団の種類	実施国 試験期間（FVFS～LCLS）	試験の進行状況 報告書の種類
MET49	5.3.5.1	MenACYW結合型ワクチン又は承認済み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評価する。	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	**MenACYW結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、W及びY）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM接種	56歳以上の健康成人 組入れ：907名 Group 1：451名 Group 2：455名	米国、プエルトリコ 2016年7月15日～2017年2月13日	完了 完全な報告書
MET56	5.3.5.1	MenACYW結合型ワクチンを追加接種したときの安全性プロファイルを、承認済みメナクトラと比較して評価する。	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	**MenACYW結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、W及びY）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM接種	4価髄膜炎菌ワクチンの初回接種を受けた15歳以上18歳未満の健康思春期未成年及び18歳以上の健康成人 組入れ：810名 Group 1：403名 Group 2：407名	米国、プエルトリコ 2016年4月15日～2016年12月19日	完了 完全な報告書
EFC16335_MEQ00068	5.3.5.1	MenACYW結合体ワクチン及びメナクトラの安全性プロファイルを評価する。	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	**MenACYW結合型ワクチン：** 髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、W及びY）破傷風トキソイド結合型ワクチン 剤形：溶液 単回接種 0.5 mL/回 IM接種	日本在住の2～55歳の健康小児、思春期未成年及び成人 組入れ：360名 MenACYW：180名 メナクトラ：180名	日本 2020年5月22日～2020年11月7日	完了 完全な報告書

$AlPO_4$：リン酸アルミニウム、FVFS：最初の被験者の初回来院日、HPV：ヒトパピローマウイルス、LCLS：最後の被験者の最終連絡日、IM：筋肉内、SC：皮下、Tdap：成人用三種混合ワクチン

表 89 - Listing of serious adverse events - MET28 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(days)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
TetraMen-T 2ug	[redacted]	Caucasian/F/6[redacted]	Kidney infection/ 腎感染	Y	20[redacted](162)	20[redacted](183)	Not related	Recovered
	[redacted]	Caucasian/F/6[redacted]	Respiratory syncytial virus infection/ ＲＳウイルス感染	Y	20[redacted](184)	20[redacted](186)	Not related	Recovered
TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant	[redacted]	Caucasian/M/6[redacted]	Gastroenteritis Norwalk virus/ ノーウォークウイルス性胃腸炎	Y	20[redacted](136)	20[redacted](151)	Not related	Recovered
	[redacted]	Caucasian/F/6[redacted]	Gastroenteritis Norwalk virus/ ノーウォークウイルス性胃腸炎	Y	20[redacted](136)	20[redacted](151)	Not related	Recovered
	[redacted]	Caucasian/F/6[redacted]	Respiratory syncytial virus infection/ ＲＳウイルス感染	Y	20[redacted](275)	20[redacted](285)	Not related	Recovered
TetraMen-T 10ug	[redacted]	Caucasian/M/7[redacted]	Lipid metabolism disorder/ 脂質代謝障害	Y	20[redacted](7)		Not related	Ongoing

MedDRA 9.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial. For subjects in Stage III who did not receive a booster dose, the trial ended 28 to 42 days after the third vaccination; for those subjects in Stage III who continued on to Stage IV, it ended 28 to 42 days after the booster vaccination.
Age (days) at enrollment
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m28_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m28_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

＊198–206頁、新薬承認情報提供時に有害事象の転帰日（EndDate）として治験ワクチン接種日からの日数を追加

表 90 - Listing of serious adverse events - MET32 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(mnts)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
Group 1	[redacted]	Caucasian/M/1[redacted]	Viral infection/ ウイルス感染	Y	[redacted]20[redacted](22)	[redacted]20[redacted] (41)	No	Recovered
	[redacted]	Caucasian/F/1[redacted]	Febrile convulsion/ 熱性痙攣	Y	[redacted]20[redacted](9)	[redacted]20[redacted] (9)	No	Recovered
Group 2	[redacted]	Caucasian/M/1[redacted]	Breath holding/ 息こらえ	Y	[redacted]20[redacted](26)	[redacted]20[redacted] (26)	No	Recovered
Group 3	[redacted]	Caucasian/F/1[redacted]	Bronchiolitis/ 細気管支炎	Y	[redacted]20[redacted](1)	[redacted]20[redacted] (6)	No	Recovered
	[redacted]	Caucasian/F/1[redacted]	Arthritis reactive/ 反応性関節炎	Y	[redacted]20[redacted](1)	[redacted]20[redacted] (23)	Yes	Recovered
Group 4	[redacted]	Other(CAUCASIAN/ ASIAN)/M/1[redacted]	Bronchiolitis/ 細気管支炎	Y	[redacted]20[redacted](7)	[redacted]20[redacted] (19)	No	Recovered
	[redacted]	Caucasian/M/1[redacted]	Tenosynovitis/ 腱鞘炎	Y	[redacted]20[redacted](3)	[redacted]20[redacted] (14)	No	Recovered

MedDRA 10.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 30 days (+7 days) after vaccination.
Group 1: TetraMen-T formulation 1, low dose, Group 2: TetraMen-T formulation 1, intermediate dose, Group 3: TetraMen-T formulation 1, high dose, Group 4: TetraMen-T formulation 2, low dose, Group 6: TetraMen-T formulation 2, high dose, Group 7: NeisVac-C
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
Age (months) at enrollment
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m32_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m32_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 91 - Listing of serious adverse events - MET35 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
MenACYW	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/F/[redacted]4	Circulatory collapse/ 循環虚脱	Y	20[redacted](114)	20[redacted](114)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/[redacted]1	Osteomyelitis acute/ 急性骨髄炎	Y	20[redacted](71)	20[redacted](118)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/[redacted]2	Tethered cord syndrome/ 脊髄係留症候群	Y	20[redacted](3)	20[redacted](16)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/[redacted]2	Wheezing/ 喘鳴	Y	20[redacted](154)	20[redacted](159)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/[redacted]2	Adenoidal hypertrophy/ アデノイド肥大	Y	20[redacted](146)	20[redacted](168)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Tonsillar hypertrophy/ 扁桃肥大	Y	20[redacted](146)	20[redacted](168)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/F/[redacted]3	Asthma/ 喘息	Y	20[redacted](16)	20[redacted](20)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/F/[redacted]0	Status asthmaticus/ 喘息発作重積	Y	20[redacted](134)	20[redacted](137)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
Menveo	[redacted]	WHITE/F/[redacted]4	Asthma/ 喘息	Y	20[redacted](1)	20[redacted](3)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/[redacted]1	Adenoidal hypertrophy/ アデノイド肥大	Y	20[redacted](151)	20[redacted](166)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Tonsillar hypertrophy/ 扁桃肥大	Y	20[redacted](151)	20[redacted](166)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/[redacted]1	Partial seizures/ 部分発作	Y	20[redacted](43)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m35_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m35_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 92 - Listing of serious adverse events - MET50 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
MenACYW	[redacted]	WHITE/M/1[redacted].8	Type 1 diabetes mellitus/ １型糖尿病	Y	20[redacted](6)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].5	Faecaloma/ 糞塊	Y	20[redacted](87)	20[redacted] (92)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted].7	Mucosal infection/ 粘膜感染	Y	20[redacted](26)	20[redacted] (56)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].4	Seizure/ 痙攣発作	Y	20[redacted](107)	20[redacted] (107)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
Menveo	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/1[redacted].1	Abnormal behaviour/ 異常行動	Y	20[redacted](132)	20[redacted] (156)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].8	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](21)	20[redacted] (22)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].0	Major depression/ 大うつ病	Y	20[redacted](72)	20[redacted] (156)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted].1	Erythema multiforme/ 多形紅斑	Y	20[redacted](84)	20[redacted] (110)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
MenACYW+Tdap+HPV	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].1	Asthma/ 喘息	Y	20[redacted](38)	20[redacted] (39)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].0	Hypothyroidism/ 甲状腺機能低下症	Y	20[redacted](165)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].7	Suicidal ideation/ 自殺念慮	Y	20[redacted](73)	20[redacted] (73)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/1[redacted].3	Seizure/ 痙攣発作	Y	20[redacted](253)	20[redacted] (254)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
Tdap+HPV	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]4	Suicidal ideation/ 自殺念慮	Y	20[redacted](35)	20[redacted] (44)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Suicidal ideation/ 自殺念慮	Y	20[redacted](93)	20[redacted] (97)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted]6	Staphylococcal scalded skin syndrome/ ブドウ球菌性熱傷様皮膚症候群	Y	20[redacted](163)	20[redacted] (174)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]1	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](3)	20[redacted] (5)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]2	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](83)	20[redacted] (86)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 6 months (for Group 1, 2) or 7 months (for Group 3,4) after vaccination(s) at Visit 1, as applicable.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m50_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m50_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 93 - Listing of serious adverse events - MET43 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
MenACYW Lot1	[redacted]	WHITE/F/3[redacted]5	Paraesthesia/ 錯感覚	Y	20[redacted](16)	20[redacted](16)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]5	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](172)	20[redacted](173)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/3[redacted]9	Uterine leiomyoma/ 子宮平滑筋腫	Y	20[redacted](67)	20[redacted](133)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/2[redacted]8	Pyelonephritis/ 腎盂腎炎	Y	20[redacted](95)	20[redacted](110)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/4[redacted]9	Asthma/ 喘息	Y	20[redacted](152)	20[redacted](164)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/1[redacted]2	Type 2 diabetes mellitus/ ２型糖尿病	Y	20[redacted](105)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
			Pancreatitis acute/ 急性膵炎	Y	20[redacted](140)	20[redacted](221)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]9	Chest pain/ 胸痛	Y	20[redacted](93)	20[redacted](94)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/F/5[redacted]4	Chronic obstructive pulmonary disease/ 慢性閉塞性肺疾患	Y	20[redacted](96)	20[redacted](174)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Pneumonia pseudomonal/ シュードモナス菌性肺炎	Y	20[redacted](104)	20[redacted](123)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/3[redacted]3	Foot fracture/ 足骨折	Y	20[redacted](156)	20[redacted](164)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
MenACYW Lot2	[redacted]	WHITE/F/3[redacted]2	Chest pain/ 胸痛	Y	20[redacted](32)	20[redacted](36)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Abortion spontaneous incomplete/ 不全自然流産	Y	20[redacted](105)	20[redacted](115)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/5[redacted]8	Appendicitis perforated/ 穿孔性虫垂炎	Y	20[redacted](168)	20[redacted](173)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted].6	Somatic symptom disorder/ 身体症状症	Y	20[redacted](21)	20[redacted](39)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	MULTIPLE/M/5[redacted].0	Craniocerebral injury/ 頭蓋脳損傷	Y	20[redacted](171)	20[redacted](181)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/2[redacted].5	Abortion spontaneous/ 自然流産	Y	20[redacted](149)	20[redacted](149)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/4[redacted].5	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](61)	20[redacted](62)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/4[redacted].9	Multiple sclerosis/ 多発性硬化症	Y	20[redacted](105)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted].1	Back pain/ 背部痛	Y	20[redacted](.)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/3[redacted].2	Depression/ うつ病	Y	20[redacted](29)	20[redacted](32)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/5[redacted].0	Coronary artery disease/ 冠動脈疾患	Y	20[redacted](92)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/2[redacted].9	Status epilepticus/ てんかん重積状態	Y	20[redacted](22)	20[redacted](22)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/4[redacted].4	Alcoholic seizure/ アルコール性痙攣	Y	20[redacted](59)	20[redacted](59)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/F/3[redacted].1	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](142)	20[redacted](143)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
MenACYW Lot3	[redacted]	WHITE/F/3[redacted].1	Cholelithiasis/ 胆石症	Y	20[redacted](124)	20[redacted](127)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
	[redacted]	MULTIPLE/F/1[redacted]8	Suicidal ideation/ 自殺念慮	Y	20[redacted](43)	20[redacted](44)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	WHITE/M/5[redacted]8	Migraine/ 片頭痛	Y	20[redacted](110)	20[redacted](113)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/3[redacted]3	Presyncope/ 失神寸前の状態	Y	20[redacted](46)	20[redacted](47)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]7	Gastrointestinal ulcer perforation/ 穿孔性胃腸潰瘍	Y	20[redacted](57)	20[redacted](63)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Abdominal abscess/ 腹部膿瘍	Y	20[redacted](75)	20[redacted](83)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]5	Conversion disorder/ 転換性障害	Y	20[redacted](176)	20[redacted](178)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
Menactra	[redacted]	WHITE/M/1[redacted]3	Disruptive mood dysregulation disorder/ 重篤気分調節症	Y	20[redacted](75)	20[redacted](78)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Disruptive mood dysregulation disorder/ 重篤気分調節症	Y	20[redacted](169)	20[redacted](171)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted]1	Throat tightness/ 咽喉絞扼感	Y	20[redacted](.)		Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]5	Diabetes mellitus inadequate control/ コントロール不良の糖尿病	Y	20[redacted](11)	20[redacted](13)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]7	Henoch-Schonlein purpura/ ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	Y	20[redacted](156)	20[redacted](216)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Gastroenteritis norovirus/ ノロウイルス性胃腸炎	Y	20[redacted](183)	20[redacted](188)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/3[redacted]6	Nephrolithiasis/ 腎結石症	Y	20[redacted](91)	20[redacted](96)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m43_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m43_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 94 - Listing of serious adverse events - MET44 - Safety Analysis Set

No data

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 30 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m44_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m44_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 95 - Listing of serious adverse events - MET49 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
MenACYW	[redacted]	WHITE/F/6[redacted]4	Osteoarthritis/ 変形性関節症	Y	20[redacted](23)	20[redacted](148)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/8[redacted]8	Muscle strain/ 肉離れ	Y	20[redacted](156)	20[redacted](217)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]5	Biliary colic/ 胆道仙痛	Y	20[redacted](14)	20[redacted](35)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/7[redacted]0	Benign prostatic hyperplasia/ 良性前立腺肥大症	Y	20[redacted](73)	20[redacted](76)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	WHITE/F/6[redacted]6	Foot deformity/ 足変形	Y	20[redacted](178)	20[redacted](179)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Joint contracture/ 関節拘縮	Y	20[redacted](178)	20[redacted](179)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
			Osteoarthritis/ 変形性関節症	Y	20[redacted](178)	20[redacted](179)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]4	Prostate cancer/ 前立腺癌	Y	20[redacted](99)	20[redacted](178)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Non-cardiac chest pain/ 非心臓性胸痛	Y	20[redacted](181)	20[redacted](182)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/7[redacted]3	Escherichia sepsis/ 大腸菌性敗血症	Y	20[redacted](20)	20[redacted](32)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]9	Colitis ischaemic/ 虚血性大腸炎	Y	20[redacted](121)	20[redacted](194)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]6	Localised infection/ 限局性感染	Y	20[redacted](183)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

＊208–211頁、新薬承認情報提供時に有害事象の転帰日（EndDate）として治験ワクチン接種日からの日数を追加

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
	[redacted]	WHITE/F/7[redacted]4	Device failure/ 医療機器不具合	Y	20[redacted](154)	20[redacted](182)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]0	Lung adenocarcinoma/ 肺腺癌	Y	20[redacted](186)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]8	Deep vein thrombosis/ 深部静脈血栓症	Y	20[redacted](48)	20[redacted](146)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]3	Bile duct stone/ 胆管結石	Y	20[redacted](48)	20[redacted](51)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/7[redacted]7	Atrial fibrillation/ 心房細動	Y	20[redacted](111)	20[redacted](113)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/6[redacted]8	Sepsis/ 敗血症	Y	20[redacted](57)	20[redacted](68)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Invasive lobular breast carcinoma/ 乳腺浸潤性小葉癌	Y	20[redacted](120)	20[redacted](151)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
Menomune	[redacted]	WHITE/M/7[redacted]3	Acute myocardial infarction/ 急性心筋梗塞	Y	20[redacted](94)	20[redacted](101)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]7	Transient ischaemic attack/ 一過性脳虚血発作	Y	20[redacted](153)	20[redacted](154)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]9	Influenza/ インフルエンザ	Y	20[redacted](.)	20[redacted](174)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/7[redacted]1	Pneumonia/ 肺炎	Y	20[redacted](67)	20[redacted](81)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	BLACK OR AFRICAN AMERICAN/M/5[redacted]3	Coronary artery disease/ 冠動脈疾患	Y	20[redacted](.)	20[redacted](.)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]3	Peripheral vascular disorder/ 末梢血管障害	Y	20[redacted](98)	20[redacted](98)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]1	Depression suicidal/ 希死念慮を有するうつ病	Y	20[redacted](1)	20[redacted](12)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/8[redacted]0	Multiple fractures/ 多発骨折	Y	20[redacted](63)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
			Pelvic fracture/ 骨盤骨折	Y	20[redacted](63)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/8[redacted]5	Myocardial infarction/ 心筋梗塞	Y	20[redacted](113)	20[redacted](125)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/5[redacted]1	Skin ulcer/ 皮膚潰瘍	Y	20[redacted](164)	20[redacted](176)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Osteomyelitis/ 骨髄炎	Y	20[redacted](174)	20[redacted](176)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Sepsis/ 敗血症	Y	20[redacted](174)	20[redacted](188)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]2	Lung cancer metastatic/ 遠隔転移を伴う肺癌	Y	20[redacted](35)	20[redacted](45)	Not related	FATAL
	[redacted]	WHITE/F/5[redacted]2	Pancreatitis acute/ 急性膵炎	Y	20[redacted](63)	20[redacted](69)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Pancreatitis relapsing/ 再発性膵炎	Y	20[redacted](76)	20[redacted](80)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/7[redacted]8	Spinal column injury/ 脊柱損傷	Y	20[redacted](39)	20[redacted](45)	Not related	FATAL
	[redacted]	WHITE/M/9[redacted]5	Device related infection/ 医療機器関連感染	Y	20[redacted](136)	20[redacted](147)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/8[redacted]1	Ischaemic stroke/ 虚血性脳卒中	Y	20[redacted](.)	20[redacted](58)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
			Acute myocardial infarction/ 急性心筋梗塞	Y	20[redacted](25)	20[redacted](25)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m49_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m49_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 96 - Listing of serious adverse events - MET56 - Safety Analysis Set

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
MenACYW	[redacted]	WHITE/M/2[redacted]7	Anaphylactic reaction/ アナフィラキシー反応	Y	20[redacted](175)	20[redacted](176)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/2[redacted]1	Pulmonary embolism/ 肺塞栓症	Y	20[redacted](8)	20[redacted](12)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED WITH SEQUELAE
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted]5	Clavicle fracture/ 鎖骨骨折	Y	20[redacted](142)	ONGOING	Not related	NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/1[redacted]7	Appendicitis/ 虫垂炎	Y	20[redacted](40)	20[redacted](42)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/1[redacted]5	Cholelithiasis/ 胆石症	Y	20[redacted](102)	20[redacted](102)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
Menactra	[redacted]	WHITE/M/2[redacted]4	Major depression/ 大うつ病	Y	20[redacted](3)	20[redacted](7)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/2[redacted]6	Intestinal perforation/ 腸管穿孔	Y	20[redacted](80)	20[redacted](88)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/F/2[redacted]6	Suicidal ideation/ 自殺念慮	Y	20[redacted](145)	20[redacted](152)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED
	[redacted]	WHITE/M/5[redacted]7	Chest pain/ 胸痛	Y	20[redacted](28)	20[redacted](29)	Not related	RECOVERED/ RESOLVED

MedDRA v21.0.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_m56_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_m56_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 97 - Listing of serious adverse events - MEQ00068 - Safety Analysis Set

No data

MedDRA 23.1.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 30 days (+14 days) after vaccination.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_ser_16335_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_ser_16335_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 98 - Listing of deaths - MET28

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m28_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m28_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 99 - Listing of deaths - MET32

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m32_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m32_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 100 - Listing of deaths - MET35

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m35_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m35_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 101 - Listing of deaths - MET50

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m50_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m50_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 102 - Listing of deaths - MET43

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m43_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m43_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 103 - Listing of deaths - MET44

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m44_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m44_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 104 - Listing of deaths - MET49

Actual Treatment	Subject Identifier	Race/Sex/Age(yrs)	Adverse Event (Preferred Term)	Serious Event	Start Date (Day of Onset)	End Date	Relationship to Study Vaccine	Outcome
Menomune	[redacted]	WHITE/M/6[redacted]2	Lung cancer metastatic/ 遠隔転移を伴う肺癌	Y	20[redacted](35)	20[redacted](45)	Not related	FATAL
	[redacted]	WHITE/F/7[redacted]8	Spinal column injury/ 脊柱損傷	Y	20[redacted](39)	20[redacted](45)	Not related	FATAL

MedDRA v21.0.
Day of onset is relative day to the last injection date (0 day)
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m49_s_1_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m49_s_1_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

＊新薬承認情報提供時に有害事象の転帰日（End Date）として治験ワクチン接種日からの日数を追加

表 105 - Listing of deaths - MET56

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_m56_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_m56_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

表 106 - Listing of deaths - MEQ00068

No data

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_death_16335_s_l_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_death_16335_s_l_j_i.rtf (28APR2021 7:54)

サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.5 参考文献

Total number of pages: 2

参考文献は、Module 2.7.1、Module 2.7.2、Module 2.7.3 及び Module 2.7.4 の参考文献の項にそれぞれ示した。