サノフィ株式会社

SP0047

CTD 第二部－臨床概要

2.7.6 個々の試験のまとめ

Total number of pages: 232

目　　次

2.7.6 個々の試験のまとめ 1

目　　次 2

表 目 次 4

略号と用語の定義 7

1　　臨床試験報告書一覧表 9

2　　個々の試験の概要 14

2.1　　成人、幼児及び乳児を対象として 4 価髄膜炎菌多糖体（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価する第 I 相試験（MET28 試験、評価資料） 14

2.1.1　　概要 14

2.1.2　　有害事象 31

2.1.2.1　　特定反応 31

2.1.2.2　　非特定有害事象 35

2.1.3　　個別症例の詳細 43

2.2　　幼児を対象とした 4 価髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチン（TetraMen-T）の安全性及び免疫原性の評価（MET32 試験、評価資料） 44

2.2.1　　概要 44

2.2.2　　有害事象 55

2.2.2.1　　特定反応 55

2.2.2.2　　非特定有害事象 58

2.2.3　　個別症例の詳細 73

2.3　　56 歳以上の被験者を対象とした 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET44 試験、参考資料） 74

2.3.1　　概要 74

2.4　　健康な思春期未成年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の免疫原性及び安全性を評価する第 II 相試験（MET50 試験、参考資料） 83

2.4.1　　概要 83

2.5 2～9歳の健康な小児を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET35試験、評価資料） 105
2.5.1 概要 105
2.5.2 有害事象 122
2.5.2.1 特定反応 122
2.5.2.2 非特定有害事象 123
2.5.3 個別症例の詳細 129
2.6 10～55歳の思春期未成年及び成人を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンのロット間の免疫原性の一貫性、免疫原性及び安全性の評価（MET43試験、評価資料） 130
2.6.1 概要 130
2.6.2 有害事象 150
2.6.2.1 特定反応 150
2.6.2.2 非特定有害事象 152
2.6.3 個別症例の詳細 174
2.7 56歳以上の成人を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET49試験、評価資料） 175
2.7.1 概要 175
2.7.2 有害事象 189
2.7.2.1 特定反応 189
2.7.2.2 非特定有害事象 189
2.7.3 個別症例の詳細 198
2.8 思春期未成年及び成人を対象としてMenACYW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を評価する第III相試験（MET56試験、参考資料） 199
2.8.1 概要 199
2.9 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価髄膜炎菌結合体ワクチンを1回接種したときの免疫原性及び安全性の評価（EFC16335_MEQ00068試験、評価資料） 220
2.9.1 概要 220
2.9.2 有害事象 228
2.9.2.1 特定反応 228
2.9.2.2 非重篤な非特定有害事象及び非特定副反応 230
2.9.3 個別症例の詳細 232

表 目 次

表 1 - 臨床試験一覧表 10

表 2 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28 31

表 3 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28 31

表 4 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Each Primary Series Vaccination (Safety Population) - MET28 32

表 5 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days Post-Booster Dose (Safety Population) - MET28 32

表 6 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28 33

表 7 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28 33

表 8 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Each Primary Series Vaccination (Safety Population) - MET28 34

表 9 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days Post-Booster Dose (Safety Population) - MET28 34

表 10 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term – Stage I, Adults, MET28 - Safety Analysis Set 35

表 11 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage II, Toddlers, MET28 - Safety Analysis Set 36

表 12 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage III, Infant Primary Series, MET28 - Safety Analysis Set 37

表 13 - All unsolicited adverse events within 28 days after booster dose by system organ class and preferred term - Stage IV, Booster Dose, MET28 - Safety Analysis Set 39

表 14 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage I, Adults, MET28 - Safety Analysis Set 40

表 15 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage II, Toddlers, MET28 - Safety Analysis Set 41

表 16 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage III, Infant Primary Series, MET28 - Safety Analysis Set 41

表 17 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after booster dose by system organ class and preferred term - Stage IV, Booster Dose, MET28 - Safety Analysis Set 42

表 18 - Solicited Reactions After Vaccination for Groups 1, 2, and 3 (Safety Population) – MET32..... 56

表 19 - Solicited Reactions After Vaccination for Groups 4, 6, and 7 (Safety Population) – MET32..... 57

表 20 - All unsolicited adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 1-3, MET32 - Safety Analysis Set 59

表 21 - All unsolicited adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 4, 6, 7, MET32 - Safety Analysis Set 64

表 22 - All unsolicited adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 1-3, MET32 - Safety Analysis Set 69

表 23 - All unsolicited adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 4, 6, 7, MET32 - Safety Analysis Set 71

表 24 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET35 122

表 25 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set 123

表 26 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set 126

表 27 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set 128

表 28 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET43 151

表 29 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set 153

表 30 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set 161

表 31 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set 166

表 32 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET49 189

表 33 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set 189

表 34 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set 193

表 35 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set 195

表 36 - Solicited injection site reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set - MEQ00068 229

表 37 - Solicited systemic reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set - MEQ00068 230

表 38 - 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 – MEQ00068..... 230

表 39 - 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 – MEQ00068..... 232

略号と用語の定義

ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices
AE	adverse event／有害事象
AESI	adverse event of special interest／特に注目すべき有害事象
$AlPO_4$	aluminum phosphate／リン酸アルミニウム
AR	adverse reaction／副反応
CI	confidence interval／信頼区間
CRF	case report form／症例報告書
CSR	clinical study report／治験総括報告書
D	Day
DC	diary card／被験者日誌
DTaP	diphtheria, tetanus, acellular pertussis／ジフテリア、破傷風、無細胞性百日咳（小児用三種混合ワクチン）
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
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
GBS	Guillain-Barré syndrome／ギラン・バレー症候群
GMC	geometric mean concentration／幾何平均抗体濃度
GMT	geometric mean titer／幾何平均抗体価
GMTR	geometric mean titer ratio／幾何平均抗体価比
H_0	null hypothesis／帰無仮説
H_1	alternative hypothesis／対立仮説
HBsAg	hepatitis B surface antigen ／B 型肝炎表面抗原
HCP	healthcare provider／医療従事者
Hib	Haemophilus influenzae type b／インフルエンザ菌 b 型
HIV	human immunodeficiency virus／ヒト免疫不全ウイルス
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
ICF	informed consent form／同意説明文書
IEC	Independent Ethics Committee／独立倫理委員会
IM	intramuscular／筋肉内
IPV	inactivated poliovirus vaccine／不活化ポリオワクチン
IRB	Institutional Review Board／治験審査委員会
ITT	intent-to treat
IVRS	interactive voice response system／音声自動応答システム
LCLS	last contact of the last subject／最後の被験者の最終連絡日
Lf	limit of flocculation／フロキュレーション単位

LLOQ	lower limit of quantitation／定量下限
MAAE	medically attended adverse event／医療機関での受診を要する有害事象
MAAESI	medically attended adverse event of special interest／特に注目すべき医療機関での受診を要する有害事象
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities／ICH 国際医薬用語集
PPAS	Per-Protocol Analysis Set／Per-Protocol 解析対象集団
PRN	pertactin／パータクチン
PT	pertussis toxoid／百日咳トキソイド
RCDC	reverse cumulative distribution curve／逆累積分布曲線
rSBA	serum bactericidal assay using baby rabbit complement／幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法
SAE	serious adverse event／重篤な有害事象
SafAS	Safety Analysis Set／安全性解析対象集団
SBA-BR	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
SBA-HC	serum bactericidal assay using human complement／ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法
SC	subcutaneous／皮下
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）
ULOQ	upper limit of quantitation／定量上限
V	Visit
µg	microgram／マイクログラム

1　臨床試験報告書一覧表

MenACYW 結合型ワクチンの臨床データパッケージに含まれる臨床試験の一覧を表 1 に示す。

表 1 - 臨床試験一覧表

試験識別コード[a]	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 接種方法 接種経路	被験者数	実施国 治験期間（FVFS～LCLS[b]）	対象集団	試験の進行状況 報告書の種類
MET28	Module [5.3.4.1]	安全性：記述統計 免疫原性：記述統計	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	**MenACYW 結合型ワクチン**[c] 血清群当たり多糖体各 2 µg + $AlPO_4$（アジュバントあり低用量）、血清群当たり多糖体各 2 µg（アジュバントなし低用量）、血清群当たり多糖体各 10 µg（アジュバントなし高用量） 成人（ステージ I）：D0 に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種 幼児（ステージ II）：D0 に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種 乳児（ステージ III）：2、4 及び 6 か月齢時に MenACYW 結合型ワクチン又は Menjugate（対照ワクチン）を 3 回接種 全ての乳児が 2、4 及び 6 か月齢時に通常の定期接種ワクチン、Pentacel（DTaP-Hib-IPV ワクチン）、プレベナー（肺炎球菌ワクチン）及び Engerix-B（B 型肝炎ワクチン）の同時接種を受けた。 乳児（ステージ IV）：ステージ 3 からの 35 名の乳児のサブセットで、13 か月齢時に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種 0.5 mL/回 筋肉内（IM）接種	組入れ：250 名 成人 30 名（アジュバントあり低用量 15 名、アジュバントなし高用量 15 名） 幼児 41 名（アジュバントあり低用量 21 名、アジュバントなし高用量 20 名） 乳児 179 名（アジュバントなし低用量 45 名、アジュバントあり低用量 45 名、アジュバントなし高用量 45 名、Menjugate 44 名）	カナダ 2006 年 7 月 25 日～2008 年 8 月 27 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の健康被験者 成人（18 歳以上 40 歳未満） 幼児（12 か月齢以上 19 か月齢未満） 乳児（2 か月齢 +28 日	完了 完全な報告書

試験識別コード[a]	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 接種方法 接種経路	被験者数	実施国 治験期間（FVFS～LCLS[b]）	対象集団	試験の進行状況 報告書の種類
MET32	Module [5.3.4.1]	安全性：記述統計 免疫原性：記述統計	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	**MenACYW 結合型ワクチン[c]** 製剤 1 の 3 用量のうち 1 つを D0 に単回接種: • 血清群当たり多糖体各 4 µg • 血清群 C 及び Y の多糖体 4 µg、血清群 A 及び W の多糖体 10 µg • 血清群当たり多糖体各 10 µg 製剤 2 の 2 用量のうち 1 つを D0 に単回接種: • 血清群当たり多糖体各 4 µg • 血清群当たり多糖体各 10 µg NeisVac-C（対照ワクチン）：D0 に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：373 名 製剤 1： 4 µg：64 名 4/10 µg：62 名 10 µg：62 名 製剤 2 4 µg：61 名 10 µg：61 名 NeisVac-C：63 名	オーストラリア 2008 年 4 月 21 日～2008 年 10 月 28 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の 12 か月齢±21 日の健康幼児	完了 完全な報告書
MET44	Module [5.3.5.1]	免疫原性：記述統計 安全性：記述統計	第 II 相、ランダム化、非盲検、多施設共同試験	**MenACYW 結合型ワクチン[c]** MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135（対照ワクチン）を D0 に単回接種 0.5 mL/回 MenACYW 結合型ワクチン：IM 接種 Menomune-A/C/Y/W-135：皮下（SC）接種	組入れ：301 名 MenACYW：201 名 Menomune-A/C/Y/W-135：100 名	米国 2012 年 11 月 12 日～2013 年 1 月 17 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の健康成人（56～64 歳及び 65 歳以上）	完了 完全な報告書

試験識別コード[a]	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 接種方法 接種経路	被験者数	実施国 治験期間（FVFS～LCLS[b]）	対象集団	試験の進行状況 報告書の種類
MET50	Module [5.3.5.1]	免疫原性：非劣性、承認済みワクチンとの同時接種 安全性：記述統計	第 II 相、非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	**MenACYW 結合型ワクチン[c]** MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo（対照ワクチン）を D0 に単回接種 又は MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap + HPV を D0 に単回接種 又は Tdap + HPV を D0 に単回接種 注：HPV（3 回接種）の 2 回目及び 3 回目の接種は、1 回目の接種後、2 か月及び 6 か月齢時にそれぞれ接種。 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：1715 名 MenACYW：505 名 Menveo：507 名 MenACYW + Tdap + HPV：403 名 Tdap + HPV：300 名	米国 2014 年 7 月 22 日～2015 年 10 月 2 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～17 歳の健康思春期未成年	完了 完全な報告書
MET35	Module [5.3.5.1]	免疫原性：非劣性 安全性：記述統計	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[c]** D0 に単回接種： Group 1：MenACYW 結合型ワクチン Group 2：Menveo 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ： 合計：1000 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	髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～9 歳の健康小児	完了 完全な報告書
MET43	Module [5.3.5.1]	免疫原性：ロット間の一貫性、非劣性 安全性：記述統計	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[c]** MenACYW 結合型ワクチン 3 ロットのうち 1 つ又はメナクトラ（対照ワクチン）を D0 に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：3344 名 MenACYW ロット 1：902 名 ロット 2：895 名 ロット 3：906 名 メナクトラ：641 名	米国 2016 年 7 月 15 日～2017 年 2 月 28 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～55 歳の健康思春期未成年及び成人	完了 完全な報告書

試験識別コード[a]	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 接種方法 接種経路	被験者数	実施国 治験期間（FVFS～LCLS[b]）	対象集団	試験の進行状況 報告書の種類
MET49	Module [5.3.5.1]	免疫原性：非劣性 安全性：記述統計	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[c]** MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135（対照ワクチン）を D0 に単回接種 0.5 mL/回 MenACYW 結合型ワクチン：IM 接種 Menomune-A/C/Y/W-135：SC 接種	組入れ：907 名[d] MenACYW：451 名 Menomune-A/C/Y/W-135：455 名	米国、プエルトリコ 2016 年 7 月 15 日～2017 年 2 月 13 日	髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上の健康成人	完了 完全な報告書
MET56	Module [5.3.5.1]	免疫原性：追加接種の非劣性 安全性：記述統計	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[c]** MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ（対照ワクチン）を D0 に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：810 名 MenACYW：403 名 メナクトラ：407 名	米国、プエルトリコ 2016 年 4 月 15 日～2016 年 12 月 19 日	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	完了 完全な報告書
EFC16335_MEQ00068	Module [5.3.5.1]	免疫原性：非劣性 安全性：記述統計	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[c]** MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ（対照ワクチン）を D0 に単回接種 0.5 mL/回 IM 接種	組入れ：360 名 MenACYW：180 名[e] メナクトラ：180 名	日本 2020 年 5 月 22 日～2020 年 11 月 7 日	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	完了 完全な報告書

$AlPO_4$：リン酸アルミニウム、D：Day、DTaP：小児用三種混合ワクチン、Hib：インフルエンザ菌 b 型ワクチン、HPV：ヒトパピローマウイルスワクチン、IM：筋肉内、IPV：不活化ポリオワクチン、SC：皮下、Tdap：成人用三種混合ワクチン

a 本一覧表に示されている試験の順番は、Module 5.3 での提示順、最初の被験者の組入れ日及び試験番号に基づいている。

b FVFS～LCLS：最初の被験者の初回来院日–最後の被験者の最終連絡日

c 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

d 組み入れられたが、ランダム化又はワクチンを接種されず、試験を完了しなかった 1 名の被験者を含む。当該被験者はいずれの接種群にも割り付けられなかった。

e ランダム化されたが、ワクチン接種を受けず、試験を完了しなかった 1 名の被験者を含む。

2 個々の試験の概要

2.1 成人、幼児及び乳児を対象として 4 価髄膜炎菌多糖体（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価する第 I 相試験（MET28 試験、評価資料）

[Module 5.3.4.1-1]

2.1.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（TetraMen-T）。本治験では 3 種類の製剤を使用した。 アジュバントなし低用量：血清群当たり多糖体 2 µg アジュバントあり低用量：リン酸アルミニウム（$AlPO_4$）を用いたアジュバントのある血清群当たり多糖体 2 µg アジュバントなし高用量：血清群当たり多糖体 10 µg
有効成分：	破傷風トキソイドタンパク質に結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の精製莢膜多糖体

治験の標題：	成人、幼児及び乳児を対象として 4 価髄膜炎菌多糖体（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチンの安全性及び免疫原性を評価する第 I 相試験
開発のフェーズ：	第 I 相
治験実施医療機関：	本治験は、カナダで実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2006 年 7 月 25 日 最後の被験者の最終来院日：2008 年 8 月 27 日
方法／治験デザイン：	本治験は、成人、幼児及び乳児を対象に、4 価髄膜炎菌多糖体破傷風トキソイド結合型ワクチン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。 **ステージ I：** 18 歳以上 40 歳未満の成人に、アジュバントあり低用量（血清群当たり多糖体 2 µg、アジュバントとして $AlPO_4$ を含む）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）のいずれかの TetraMen-T を単回接種した。 ステージ II に移行する前に、ステージ I の全被験者の被験者日誌（DC）から収集した安全性データ（ワクチン接種後 Day 0～Day 7）のレビューを行い、以下について確認した。 • TetraMen-T と因果関係ありと判断される 1 件以上の重篤な有害事象（SAE）

	• TetraMen-T の接種以外に原因が考えられない 39.1°C 以上（口腔温）の発熱が 15%を上回る被験者で報告されたかどうか 上記のいずれかの事象が発現した場合、Sanofi Pasteur は入手したデータのレビュー結果が得られるまで組入れを中止し、幼児の組入れを開始するか否かを決定することとした。上記のいずれの基準にも該当しなかったため、治験はステージ II へ移行した。 **ステージ II：** 12 か月齢以上 19 か月齢未満の幼児に、アジュバントあり低用量（$AlPO_4$ を含む血清群当たり多糖体 2 μg）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 μg）のいずれかの TetraMen-T を単回接種した。 ステージ II でもステージ I と同じ中止基準を用いたが、異なる点として、発熱の基準を 39.1°C 以上（口腔温）の代わりに、39.6°C 以上（直腸温［推奨］又は腋窩温）とした。上記のいずれの基準にも該当しなかったため、治験はステージ III へ移行した。 **ステージ III：** 組入れ時に 2 か月齢+28 日（60～88 日）の乳児に、髄膜炎菌ワクチンを 2、4 及び 6 か月齢の時点で定期接種ワクチン Pentacel、プレベナー及び Engerix-B と同時接種した。髄膜炎菌ワクチンは、アジュバントなし低用量の TetraMen-T（血清群当たり多糖体 2 μg）、アジュバントあり低用量の TetraMen-T（血清群当たり多糖体 2 μg）、アジュバントなし高用量の TetraMen-T（血清群当たり多糖体 10 μg）、若しくは承認済みの髄膜炎菌ワクチンである Menjugate のいずれかを接種した。 ***Phase-in 期：*** 乳児のステージでは「phase-in」期を設定し、TetraMen-T が接種された最初の 15 名（各接種群 5 名）から収集した 1 回目の接種後 7 日間の安全性データを評価した後に、残りの被験者を組み入れることとした。これら 15 名は、残りの被験者と同じ安全性評価及び免疫原性評価を受けた。残りの乳児を組み入れる前に、これら被験者の安全性データのレビューを行い、以下について確認した。 • TetraMen-T と因果関係ありと判断される 1 件以上の SAE • ワクチン接種以外に原因が考えられない 39.6°C 以上（直腸温［推奨］又は腋窩温）の発熱が 2 名以上の被験者で報告されたかどうか 上記のいずれの基準にも該当しなかったため、乳児の組入れを継続した。 **ステージ IV：** ステージ III の 4 つの接種群全ての乳児のサブセットに、13 か月齢（±28 日）の時点で、TetraMen-T を追加接種した。ステージ III で TetraMen-T の 3 種類の製剤のいずれかを接種された被験者には、同じ製剤を追加接種した。ステージ III で Menjugate を接種された被験者には、アジュバントあり低用量の TetraMen-T を追加接種した。
主要目的：	主要目的とその評価項目は、ステージ III でいずれかの製剤の TetraMen-T を接種された乳児の 3 接種群を対象として評価した。 1) アジュバントなし低用量（血清群当たり多糖体 2 μg）、アジュバントあり低用量（血清群当たり多糖体 2 μg）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 μg）の TetraMen-T を、定期接種ワクチン（Pentacel、プレベナ

	一及び Engerix-B）と同時に乳児に 3 回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 2) アジュバントなし低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）、アジュバントあり低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）の TetraMen-T を、定期接種ワクチン（Pentacel、プレベナー一及び Engerix-B）と同時に乳児に 3 回接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。
主要評価項目：	**安全性：** • 各ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定（DC 及び症例報告書［CRF］にて特定）注射部位反応及び全身反応の発現、発現までの時間、発現日数及び重症度 • 各ワクチン接種後 28 日以内に発現した非特定（すなわち、自発的に報告された）AE 及び治験期間を通して発現した SAE の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現までの時間、発現日数、ワクチン接種との因果関係及び重症度 **免疫原性：** ベースライン（Day 0、ワクチン接種前）及び 3 回目のワクチン接種から 28 日（+14 日）後に採取した血液中の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体を、ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-HC）により測定した。SBA の結果を用いて以下を示した。 • 抗体価の分布 • 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合 • 幾何平均抗体価（GMT） • 逆累積分布曲線（RCDC）
主要評価項目に関する統計手法：	正式な統計検定は行わず、記述統計量を示した。
副次目的：	副次目的及び副次評価項目は、ステージ IV で TetraMen-T の追加接種を受けた乳児のサブセットを対象として評価した。 1) 13 か月齢時にアジュバントなし低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）、アジュバントあり低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）の TetraMen-T の追加接種を受けた乳児のサブセットにおける安全性プロファイルを評価する。 2) 13 か月齢時にアジュバントなし低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）、アジュバントあり低用量（血清群当たり多糖体 2 µg）又はアジュバントなし高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）の TetraMen-T の追加接種を受けた乳児のサブセットにおける免疫原性プロファイルを評価する。
副次評価項目：	**安全性：** • ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定注射部位反応及び全身反応の発現（DC 又は CRF にて特定）、発現までの時間、発現日数及び重症度 • ワクチン接種後 28 日以内に発現した非特定 AE（自発報告）及び治験期間を通して発現した SAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、

	発現期間、ワクチン接種との因果関係及び重症度 **免疫原性：** ワクチン追加接種の直前及び追加接種後 28 日（+14 日）に採取した血液中の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体を、SBA-HC により測定した。SBA の結果を用いて以下を示した。 • 抗体価の分布 • 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合 • GMT • RCDC
観察的目的：	観察的目的及びその評価項目は、次の接種群で評価した：成人（目的 1 及び 2）、幼児（目的 3 及び 4）、Menjugate を接種された乳児（目的 5 及び 6）及び全ての乳児（目的 7）。 1) TetraMen-T（アジュバントあり低用量又は高用量）を成人に単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 2) TetraMen-T（アジュバントあり低用量又は高用量）を成人に単回接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。 3) TetraMen-T（アジュバントあり低用量又は高用量）を幼児に単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 4) TetraMen-T（アジュバントあり低用量又は高用量）を幼児に単回接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。 5) Menjugate を乳児に 3 回接種したときの安全性プロファイルを評価する。 6) Menjugate を乳児に 3 回接種したときの免疫原性プロファイルを評価する。 7) Pentacel、プレベナー及び Engerix-B を 2、4 及び 6 か月齢時に定期接種した乳児における免疫原性プロファイルを評価する。
観察的評価項目：	**安全性：** • 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（DC 又は CRF にて特定）の発現、発現までの時間、発現日数及び重症度 • ワクチン接種後 28 日までに発現した非特定（自発報告）AE 及び治験期間を通して発現した SAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、ワクチン接種との因果関係及び重症度 **免疫原性：** • Day 0（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 28 日（+14 日）に採取した成人及び幼児の血液を用いて、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体を測定した。成人（Group 1 及び 2）では幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-BR）を用い、幼児（Group 3 及び 4）では SBA-HC を用いて測定した。 • Menjugate の接種を受けた乳児（Group 8）の 3 回目接種の Day 0（ワクチン接種前）及び接種後 28 日（+14 日）に採取した血液を用い、髄膜炎菌血清群 C に対する機能的抗体を SBA-HC により測定した。 SBA の結果を用いて以下を示した。 ○ 抗体価の分布

- SBA-HC で抗体価が 1:4 以上、SBA-BR で抗体価が 1:8 以上の被験者の割合
- GMT
- RCDC

- 同時接種ワクチンに含まれる抗原に対する免疫反応（Group 5、6、7 及び 8）
  - 次の抗原に対する抗体を指標とする抗体保有率 : ポリリボシルリビトールリン酸（PRP）、ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド、ポリオウイルス 1、2 及び 3 型、B 型肝炎表面抗原（HBsAg）、並びに肺炎球菌抗原（血清型 4、6B、9V、14、18C、19F 及び 23F）
  - 次の百日咳抗原に対する抗体陽転 : 百日咳トキソイド（PT）、線維状赤血球凝集素（FHA）、II、III 型線毛（FIM）、並びにパータクチン（PRN）。抗体陽転の定義は、以下に示すとおり、百日咳抗原の定量下限値（LLOQ）と比較したワクチン接種前の抗体価によって異なる。
    - ワクチン接種前の抗体価が LLOQ 未満の被験者では、3 回目の接種後の抗体価が LLOQ の 4 倍以上であること
    - ワクチン接種前の抗体価が LLOQ 以上かつ LLOQ の 4 倍未満の被験者では、3 回目接種後の抗体価が 4 倍以上の上昇を達成していること（3 回目接種後／1 回目接種前が 4 以上）
    - ワクチン接種前の抗体価が LLOQ の 4 倍以上の被験者では、3 回目接種後の抗体価が 2 倍以上の上昇を達成していること（3 回目接種後／1 回目接種前が 2 以上）
  - 全ての抗原に対する、GMT／幾何平均濃度（GMC）

被験者数：

Group	年齢層及びワクチン	計画	組入れ
1	成人、アジュバントあり低用量	15	15
2	成人、アジュバントなし高用量	15	15
計		30	30
3	幼児、アジュバントあり低用量	20	21
4	幼児、アジュバントなし高用量	20	20[a]
計		40	41
5	乳児、アジュバントなし低用量	50	45
6	乳児、アジュバントあり低用量	50	45
7	乳児、アジュバントなし高用量	50	45
8	乳児、Menjugate	50	44
計		200	179
5	乳児、アジュバントなし低用量、追加接種		7[b]
6	乳児、アジュバントあり低用量、追加接種		12
8	乳児、アジュバントあり低用量、追加接種		5
7	乳児、アジュバントなし高用量、追加接種		11
計			35

a 1 名の被験者は組み入れられたがワクチンは接種されなかった。
b 8 番目の被験者は早期に中止した。

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：	ワクチン接種： *ステージI：* 18歳以上40歳未満の成人を2つの接種群のいずれかにランダムに割り付け、Day 0に下記ワクチンのいずれかを単回接種した。 • Group 1：TetraMen-Tアジュバントあり低用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体2 µg、アジュバントとして$AlPO_4$を含む） • Group 2：TetraMen-Tアジュバントなし高用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体10 µg） *ステージII：* 12か月齢以上19か月齢未満の幼児を2つの接種群のいずれかにランダムに割り付け、Day 0に下記ワクチンのいずれかを単回接種した。 • Group 3：TetraMen-Tアジュバントあり低用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体2 µg、アジュバントとして$AlPO_4$を含む） • Group 4：TetraMen-Tアジュバントなし高用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体10 µg） *ステージIII：* 2か月齢（+28日）の乳児を4つの接種群のいずれかにランダムに割り付け、2、4及び6か月齢時に下記ワクチンのいずれかを3回接種した。 • Group 5：TetraMen-Tアジュバントなし低用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体2 µg） • Group 6：TetraMen-Tアジュバントあり低用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体2 µg、アジュバントとして$AlPO_4$を含む） • Group 7：TetraMen-Tアジュバントなし高用量（髄膜炎菌血清群当たり多糖体10 µg） • Group 8：Menjugate 全ての乳児で、定期接種ワクチンPentacel、プレベナー及びEngerix-Bの接種と同時に3回の接種を行った。 *ステージIV：* ステージIIIの被験者のサブセットが13か月齢（±28日）時にステージIVに参加した。 • Group 5、6及び7：被験者は、ステージIIIで接種されたものと同じ製剤のワクチンの追加接種を受けた。 • Group 8：被験者はTetraMen-T低用量アジュバントありの追加接種を受けた。 定期予防接種ワクチンは延期された。 **採血：** 血清学的検査用の血液（5.0 mL、ただし2か月齢の乳児は3.0～5.0 mL）を以下の時点で採取した。 成人（Group 1及び2）：Visit 1（Day 0）のワクチン接種前及びVisit 2（ワクチン接種後28～42日） 幼児（Group 3及び4）：Visit 1（Day 0）のワクチン接種前及びVisit 2（ワクチ

<table>
<tr><td></td><td>ン接種後 28～42 日）
乳児、ステージ III（Group 5、6、7 及び 8）：Visit 1（Day 0）のワクチン接種前及び Visit 4（3 回目のワクチン接種後 28～42 日）
乳児、ステージ IV（Group 5、6、7 及び 8）：13 か月齢時に追加接種を受けた被験者のサブセットでは、Visit 5（ワクチン接種直前）及び Visit 6（ワクチン接種後 28～42 日）でも血液を採取した。</td></tr>
<tr><td>被験ワクチン：</td><td>TetraMen-T：4 価髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y 当たり多糖体 2 µg 又は 10 µg）破傷風トキソイド結合型ワクチン</td></tr>
<tr><td>剤形：</td><td>注射剤</td></tr>
<tr><td>組成：</td><td>各 0.5 mL 用量の TetraMen-T は、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。
<table>
<tr><th></th><th>アジュバントなし低用量</th><th>アジュバントあり低用量</th><th>アジュバントなし高用量</th></tr>
<tr><td>有効成分：</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>血清群 A 髄膜炎菌莢膜多糖体</td><td>2 µg</td><td>2 µg</td><td>10 µg</td></tr>
<tr><td>血清群 C 髄膜炎菌莢膜多糖体</td><td>2 µg</td><td>2 µg</td><td>10 µg</td></tr>
<tr><td>血清群 Y 髄膜炎菌莢膜多糖体</td><td>2 µg</td><td>2 µg</td><td>10 µg</td></tr>
<tr><td>血清群 W 髄膜炎菌莢膜多糖体</td><td>2 µg</td><td>2 µg</td><td>10 µg</td></tr>
<tr><td>破傷風トキソイドタンパク質 a</td><td>[redacted] µg</td><td>[redacted] µg</td><td>[redacted]µg</td></tr>
<tr><td>他の成分：</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>$AlPO_4$（アジュバント）</td><td>なし</td><td>[redacted]µg</td><td>なし</td></tr>
</table>
a 破傷風トキソイドタンパク質の量は結合体の多糖体／タンパク質比に依存する。</td></tr>
<tr><td>接種経路：</td><td>筋肉内（IM）</td></tr>
<tr><td>バッチ番号：</td><td>[redacted]（TetraMen-T アジュバントなし低用量）
[redacted]（TetraMen-T アジュバントあり低用量）
[redacted]（TetraMen-T アジュバントなし高用量）
[redacted]（アジュバント混合物）</td></tr>
<tr><td>対照ワクチン：</td><td>Menjugate</td></tr>
<tr><td>剤形：</td><td>凍結乾燥製剤。水酸化アルミニウム希釈液で再調製</td></tr>
<tr><td>組成：</td><td>髄膜炎菌血清群 C-CRM_{197} 結合型ワクチン</td></tr>
<tr><td>接種経路：</td><td>IM</td></tr>
<tr><td>バッチ番号：</td><td>市販品を購入</td></tr>
<tr><td>他の治験薬：</td><td></td></tr>
<tr><td>ワクチン：</td><td>Pentacel：ジフテリア、破傷風トキソイド及び無細胞性百日咳（DTaP）吸着不活化ポリオウイルス（IPV）、並びにインフルエンザ菌 B 型結合型（破傷風トキソイド結合型）ワクチン（Sanofi Pasteur Ltd., Toronto, ON, Canada）</td></tr>
<tr><td>剤形：</td><td>凍結乾燥剤の ActHIB の再調製には DTaP-IPV を使用。</td></tr>
<tr><td>容量：</td><td>0.5 mL</td></tr>
</table>

接種経路：	IM
バッチ番号：	市販品を購入
ワクチン：	プレベナー：7 価肺炎球菌結合型ワクチン（ジフテリア CRM_{197} タンパク）（Wyeth Pharmaceuticals, Inc., Philadelphia, PA USA）
剤形：	注射剤
容量：	0.5 mL
接種経路：	IM
バッチ番号：	市販品を購入
ワクチン：	Engerix-B：B 型肝炎ワクチン（遺伝子組換え）（GlaxoSmithKline Biologicals, Philadelphia, PA）
剤形：	注射剤
容量：	0.5 mL
接種経路：	IM
バッチ番号：	市販品を購入
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の基準を満たすこととした。 1) 既往歴及び診察に基づいて健康であると判断される被験者。 2) Day 0 のワクチン接種時点で、以下の年齢である。 • 成人：18 歳以上 40 歳未満 • 幼児：12 か月齢以上 19 か月齢未満 • 乳児：2 か月齢+28 日（60～88 日） 3) 治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に被験者又は被験者の親／法的保護者が署名している。
除外基準（成人）：	下記のいずれかに該当する成人は治験から除外した。 1) 重篤な慢性疾患（すなわち、心疾患、腎疾患、神経疾患、代謝性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患など）を有する。 2) 既知の免疫機能障害又はその疑いがある。 3) 発熱の有無にかかわらず過去 72 時間以内に発現した急性の内科的疾患がある、又は組入れ時の口腔温が 37.5°C（99.5°F）以上である。 4) 既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎への感染。 5) 侵襲性髄膜炎菌感染症の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある。 6) 過去 3 か月以内の免疫グロブリン又はそのほかの血液製剤の投与歴、被験ワクチン接種前 6 週間以内の注射又は経口投与による副腎皮質ステロイド療法又はそのほかの免疫調整療法の施行歴がある。7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者（例、喘息患者）は、組入れ前 2 週間以内に 1 コースを超えて投与を受けていなければ、治験への組入れを可とした。 7) いずれかの血液検体の採取前 72 時間以内に抗生物質の全身投与を受けた者。

	抗生物質の局所投与は本基準に含まれない。 8) 被験ワクチン接種前 28 日間に何らかのワクチンの接種を受けた、若しくは接種予定がある、又は被験ワクチンの接種後かつ 2 回目の採血前 28 日間に何らかのワクチン（インフルエンザワクチン以外）の接種予定がある者。インフルエンザワクチンの接種は、被験ワクチンの接種 2 週間前まで又は接種 2 週間後から可能とした。 9) ワクチンのいずれかの成分に対する既知の過敏症又はその疑いがある者。 10) 治験期間全体を通じて連絡が取れない、又は予定来院に参加できない若しくは治験手順を遵守できない者。 11) ほかの薬剤、ワクチン又は医療機器の臨床試験に組み入れられている者。 12) 治験責任医師による判断で、被験者に健康上のリスクをもたらす、又はワクチンの評価に影響を及ぼす可能性がある状態にある者。 13) 女性の場合、ワクチン接種の時点で尿妊娠検査の結果が陽性又は不確定である者。 14) 授乳婦
除外基準（幼児）：	下記のいずれかに該当する幼児は治験から除外した。 1) 重篤な慢性疾患（心疾患、腎疾患、神経疾患、代謝性疾患、リウマチ性疾患など）を有する。 2) 既知の免疫機能障害又はその疑いがある。 3) 発熱の有無にかかわらず過去 72 時間以内に発現した急性の内科的疾患がある、又は組入れ時の直腸温が 38.0°C（100.4°F）以上である。 4) 親又は法的保護者によって報告された既知の HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎への感染。 5) 侵襲性髄膜炎菌感染症の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある。 6) 被験ワクチン接種前 28 日間に何らかのワクチンの接種を受けた若しくは接種予定がある、又は被験ワクチンの接種後かつ 2 回目の採血前 28 日間に何らかのワクチン（インフルエンザワクチン接種及び／又は減感作療法以外）の接種予定がある者。減感作療法及びインフルエンザワクチン接種は、被験ワクチンの接種 2 週間前まで又は接種 2 週間後から可能とした。 7) 熱性痙攣の既往歴を含む痙攣発作、又はそのほか何らかの神経系障害の既往歴がある。 8) 過去 3 か月以内の免疫グロブリン又はそのほかの血液製剤の投与歴、被験ワクチン接種前6週間以内の注射又は経口投与による副腎皮質ステロイド療法又はそのほかの免疫調整療法の施行歴がある。7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者（例、喘息患者）は、組入れ前 2 週間以内に 1 コースを超えて投与を受けていなければ、治験への組入れを可とした。 9) Day 0 及び Day 28 の採血前 72 時間以内に抗生物質の全身投与を受けた者。抗生物質の局所投与は本基準に含まれない。 10) ワクチン又はその成分に対する既知の過敏症又はその疑いがある。 11) 治験期間全体を通じて連絡が取れない、又は予定来院に参加できない若しくは治験手順を遵守できない者。

	12) ほかの薬剤、ワクチン又は医療機器の臨床試験に組み入れられている者。 13) 治験責任医師による判断で、被験者に健康上のリスクをもたらす、又はワクチンの評価に影響を及ぼす可能性がある状態にある者。
除外基準（乳児）：	下記のいずれかに該当する乳児は治験から除外した。 1) 重篤な慢性疾患（心疾患、腎疾患、神経疾患、代謝性疾患、リウマチ性疾患など）を有する。 2) 既知の免疫機能障害又はその疑いがある。 3) 発熱の有無にかかわらず過去 72 時間以内に発現した急性の内科的疾患がある、又は組入れ時の直腸温が 38.0°C（100.4°F）以上である。 4) 親又は法的保護者によって報告された既知の HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎への感染。 5) 侵襲性髄膜炎菌感染症の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある。 6) 被験ワクチン接種前 14 日間にほかのワクチンの接種を受けた若しくは接種予定がある、又は被験ワクチンの各接種後 14 日間に何らかのワクチンの接種予定がある。 7) 本治験で使用される定期接種ワクチンのうちいずれかの接種歴がある。ただし、B 型肝炎ワクチンは、組入れ前に 1 回又は 2 回の接種を受けていてもよい。 8) 熱性痙攣の既往歴を含む痙攣発作、又はそのほかの何らかの神経障害の既往歴がある。 9) 先天性代謝異常症、成長障害、気管支肺異形成症などの基礎疾患、又は手術若しくは長期的な治療を要する重大な先天異常がある。 10) 免疫グロブリン若しくはそのほかの血液製剤の投与を受けたことがある、又は被験ワクチン接種前 6 週間以内に注射若しくは経口投与による副腎皮質ステロイド療法又はそのほかの免疫調整療法を受けた者。7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者（例、喘息患者）は、組入れ前 2 週間以内に 1 コースを超えて投与を受けていなければ、治験への組入れを可とした。 11) いずれかの血液検体採取前 72 時間以内に抗生物質の全身投与を受けた者。抗生物質の局所投与は本基準に含まれない。 12) いずれかのワクチン又はそれらの成分に対する既知の過敏症又はその疑いがある。 13) 治験期間全体を通じて連絡が取れない、又は予定来院に参加できない若しくは治験手順を遵守できない者。 14) ほかの薬剤、ワクチン又は医療機器の臨床試験に組み入れられている者。 15) 治験責任医師による判断で、被験者に健康上のリスクをもたらす、又はワクチンの評価に影響を及ぼす可能性がある状態にある者。 治験を継続してステージ IV へ移行する被験者については、追加接種来院時のワクチン接種前に適格基準を再度確認した。これらの被験者に対する除外基準は、基準#5 の髄膜炎菌ワクチン接種歴を除き幼児の除外基準（上述）と同じとした。すなわち、当該基準は「侵襲性髄膜炎菌感染症の既往歴が確認された者」のみとした。

統計手法：	正式な統計学的検定は行わず、記述統計量を示した。P 値は探索的な目的のためにのみ表示した。基本的に、連続変数は要約統計量（すなわち、平均値、標準偏差（SD）、GMT/GMC 及びそれらの信頼区間［CI］）を提示し、カテゴリー変数は頻度分布（すなわち、頻度数、百分率及びそれらの CI）を示した。各抗原に対する log 抗体価は正規分布に従うと仮定した。

結果：

対象集団：

ステージI（成人）：

ステージ I では、Group 1 及び 2 にそれぞれ 15 名、合計 30 名の成人を組み入れた。全ての被験者が治験を完了し、安全性解析対象集団（SafAS）及び Intent-to-treat（ITT）集団に含まれた。治験実施計画書からの逸脱により、各群で 1 名の被験者が Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）から除外された。

Group 2 の黒人 1 名を除き、全ての被験者は白人であった。女性（22 名）が男性（8 名）より多く、その比は約 3:1 であった。被験者の年齢は 18～39 歳であり、平均年齢は Group 1 で 25.3 歳、Group 2 で 29.4 歳であった。

ステージII（幼児）：

ステージ II では合計 41 名の幼児が組み入れられ、Group 3 に 21 名、Group 4 に 20 名がランダムに割り付けられた。Group 3 では、全ての被験者が治験を完了し、SafAS 及び ITT 集団に含まれたが、2 名が治験実施計画書からの逸脱のために PPAS から除外された。Group 4 では、19 名が治験を完了し、SafAS、ITT 集団及び PPAS に含まれた。1 名は不遵守のため治験を中止した。

両接種群ともに、被験者の大多数は白人であった。男性（27 名）が女性（14 名）よりも多く、その比は約 2:1 であった。被験者は 12～18 か月齢で、平均月齢は Group 3 で 14.0 か月、Group 4 で 13.7 か月であった。

ステージIII（乳児の初回接種）：

ステージ III では合計 179 名の乳児を組み入れ、各 45 名が Group 5、6 及び 7 へ、44 名が Group 8 にランダムに割り付けられた。Group 6 及び 8 の全ての被験者が治験を完了した。Group 5 及び 7 の各 2 名が自発的に治験を中止し、Group 7 では 1 名が SAE（脂質代謝障害であるファーバー病）のため治験を中止した。Group 5、6、7 及び 8 で SafAS に含まれた被験者は、それぞれ 46 名、44 名、43 名及び 44 名、ITT 集団に含まれた被験者は、それぞれ 45 名、45 名、44 名及び 44 名、PPAS に含まれた被験者は、それぞれ 41 名、39 名、3 名 6 及び 41 名であった。

被験者の大多数は白人で、割合は 71.1%（Group 6）～91.1%（Group 7）であった。男性（N=94）と女性（N=85）の割合は、全接種群を通じてほぼ均等であった。被験者は組入れ時に 60～88 日齢で、平均日齢は 66.0 日（Group 6）～68.2 日（Group 8）であった。

ステージIV（追加接種）：

ステージ III の被験者 35 名をステージ IV に組み入れた。内訳は、Group 5 から 7 名、Group 6 から 12 名、Group 7 から 11 名、Group 8 から 5 名であった。全ての被験者が治験を完了した。Group 7 の被験者 1 名が DC を提出しなかったため、当該被験者は SafAS に含まれなかった。また、Group 8 の被験者 1 名が誤って TetraMen-T アジュバントなし低用量の製剤（Group 5 用のもの）を接種されたため、当該被験者を Group 5 の SafAS に含めた。

以上のとおり、Group 5、6、7 及び 8 の被験者それぞれ 8 名、12 名、10 名及び 4 名が SafAS に含まれた。

治験実施計画書の不遵守が認められた被験者は、Group 5 で 1 名、Group 6 で 0 名、Group 7 で 2 名、

Group 8 で 1 名であり、PPAS の被験者は、それぞれの Group で 6 名、12 名、9 名及び 4 名であった。

Group 6 の 4 名を除く全ての被験者が白人であった。男性（19 名）が女性（16 名）よりやや多かった。被験者は 10～15 か月齢であり、平均月齢は 12.0 か月（Group 8）～12.6 か月（Group 5）であった。

免疫原性の結果：

免疫原性データは PPAS を対象に解析した。主な結果を以下に示す。

ステージI（成人）：

SBA-BR 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合：

ワクチン接種後、両接種群の全ての被験者が、4 つの血清群全てについて抗体価 1:8 以上を達成した。

抗髄膜炎菌抗体の GMT：

両製剤のワクチンとも成人において免疫原性を示した。GMT の上昇は非常に高く、少なくとも 18 倍以上であった（Group 1、血清群 Y）。

ステージII（幼児）：

SBA-HC 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合：

Group 4 で SBA-HC 抗体価が 1:8 以上を達成した被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y で 89.5%、血清群 A で 63.2%であった。Group 3 における反応は Group 4 より僅かに低かったが、血清群 C については 100%の被験者が抗体価 1:8 以上を達成した。

SBA-HC 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合：

血清群 A に対する SBA-HC 抗体価が 1:4 以上を達成した被験者の割合は、Group 3 で 78.9%、Group 4 で 73.7%であった。血清群 C については、Group 3 で 100%、Group 4 で 94.7%であった。血清群 Y については、Group 3 で 84.2%、Group 4 で 94.7%であった。血清群 W については、Group 3 で 84.2%、Group 4 で 94.7%であった。

抗髄膜炎菌抗体の幾何平均抗体価：

血清群 A について、ワクチン接種後の GMT は、Group 3 では全く変化せず、Group 4 では僅かに上昇したのみであった（2 倍未満）。最大の GMT の上昇は血清群 C でみられ、Group 3 及び 4 で、それぞれ 40 倍及び 47 倍上昇した。GMT の上昇は、次いで血清群 Y（それぞれ 12 倍及び 15 倍）及び血清群 W（それぞれ 6 倍及び 12 倍）で大きかった。

ステージIII、乳児への 3 回接種：

SBA-HC 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合：

3 回の TetraMen-T 接種後に SBA-HC 抗体価が 1:8 以上を達成した被験者の割合は、血清群 A については 22.5%（Group 5）～61.5%（Group 6）、血清群 C では 94.9%（Group 6）～97.6%（Group 5）、血清群 W では 83.3%（Group 7）～87.2%（Group 6）、血清群 Y では 90.2%（Group 5）～100%（Group 6）であった。対照ワクチン接種群（Group 8）では、3 回目の接種後に全ての被験者が血清群 C に対して抗体価 1:8 以上を達成した。

SBA-HC 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合：

3 回の TetraMen-T 接種後に SBA-HC 抗体価が 1:4 以上を達成した被験者の割合は、血清群 A については 40.0%（Group 5）～69.2%（Group 6）、血清群 C では 97.2%（Group 7）～100%（Group 6）、血清群 W では 91.7%（Group 7）～95.0%（Group 5）、血清群 Y では全ての Group で 100%であった。対照ワクチン接種群では、3 回目の接種後に全ての被験者が血清群 C に対して抗体価 1:4 以上を達成した。

抗髄膜炎菌抗体の幾何平均抗体価：

TetraMen-T 接種群では、ワクチン接種後最大の GMT の上昇は血清群 C でみられ、40～59 倍の幅であ

った。次いで血清群 Y（13～35 倍）、血清群 W（5～6 倍）の順で GMT の上昇がみられた。血清群 A については、全ての TetraMen-T 接種群で GMT の上昇は 4 倍未満であった。対照ワクチン接種群では、血清群 C に対する上昇が非常に大きく、ワクチン接種前の 2.3 から接種後の 390.7 まで上昇した。

併用ワクチンの抗体保有：

抗 PRP 抗体濃度は、Group 5 の 1 名を除く全被験者が 0.15 µg/mL 以上を達成したが、1.0 µg/mL 以上の濃度を達成した被験者の割合は 70.6%（Group 7）～100%（Group 6）であった。

3 回目の接種 28 日後の抗 HbsAg 抗体濃度は、全被験者で 10 mIU/mL 以上であった。

3 回目の接種 28 日後のポリオウイルス抗体価（1、2、3 型）は、ほぼ全ての被験者（92.3%～100%）で 1:8 以上であった。

3 回目の接種後の抗ジフテリアトキソイド抗体及び抗破傷風トキソイド抗体の濃度は、全被験者で 0.01 IU/mL 以上であり、81.8%～100%の被験者では 0.1 IU/mL 以上に達した。

3 回目接種後の抗肺炎球菌抗体濃度は、ほぼ全ての被験者（85.7%～100%）が 0.35 µg/mL 以上を達成した。

百日咳抗原に関する抗体陽転（観察的評価項目）：

TetraMen-T 接種群では、3 回の接種により、PT については約 90.0%～100%、FHA については 81.8%～100%、PRN については 66.7%～100%、また、FIM 2 及び 3 については 100%の被験者が抗体陽転を達成した。百日咳抗原に対する反応は、対照ワクチン接種群でも同様であった。

3 回目の接種後の抗百日咳抗体の GMC は、全ての抗原について接種前よりも高かった。PT では 90.1（Group 6）～134.3（Group 5）、FHA では 100.0（Group 7）～107.3（Group 5）、PRN では 50.1（Group 7）～88.6（Group 5）、FIM 2 及び 3 では 217.0（Group 7）～312.9（Group 5）の範囲であった。対照ワクチン接種群の GMC も同程度であり、PT で 92.2、FHA で 73.9、PRN で 57.5、FIM 2 及び 3 で 164.4 であった。

ステージIV、追加接種：

SBA-HC 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合：

初回接種から約 7 か月後、血清群 A については 1 名（Group 6）のみが SBA-HC 抗体価 1:8 以上を維持していた。SBA-HC 抗体価 1:8 以上の被験者の割合は、血清群 C については 33.3%～83.3%、血清群 W については 83.3%～100%、また、血清群 Y については 83.3%～91.7%であった。

Group 5、6 及び 7 で追加接種後に SBA-HC 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合は、血清群 W 及び Y については 100%、血清群 C については 83.3%～100%、血清群 A については 22.2%～58.3%であった。

抗体価 1:4 以上についても同様の結果が得られた。

髄膜炎菌抗体の幾何平均抗体価：

Group 5、6 及び 7 では、追加接種後の SBA-HC GMT は、血清群 A を除く全ての血清群で明らかに上昇した。

安全性の結果：

安全性データは SafAS を対象に解析した。主な結果を以下に示す。

ステージI（成人）：

TetraMen-T アジュバントあり低用量の製剤（Group 1）及びアジュバントなし高用量の製剤（Group 2）の忍容性はいずれも良好であった。死亡及び SAE は認められず、AE のために治験を中止した被験者はなかった。

即時性非特定有害事象：

Group 1 の 2 名に即時性非特定 AE として浮動性めまいが発現し、いずれの事象もワクチン接種と因果関係ありと判断された。

Day 0～Day 7 の特定反応：

1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 2（86.7%［13/15 名］）の方が Group 1（73.3%［11/15 名］）より多かった。

Day 0～Day 7 の特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 2（13/15 名［86.7%］）の方が Group 1（7/15 名［46.7%］）より多かった。最も多くみられた特定注射部位反応は疼痛（Group 1 で 46.7%、Group 2 で 86.7%）であり、次いで腫脹（両接種群で 6.7%）及び紅斑（Group 1 で 0.0%、Group 2 で 6.7%）であった。

大多数の特定注射部位反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日間であり、治療を必要としなかった。Group 2 では、Group 1 の 2 倍の被験者が疼痛を報告した。

Day 0～Day 7 の特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、両接種群で同じ（各 8/15 名［53.3%］）であった。最も多くみられた特定全身反応は、頭痛（両接種群で 40.0%）及び筋肉痛（Group 1 で 46.7%、Group 2 で 33.3%）であった。

大多数の特定全身反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、また、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 28 の非特定有害事象：

13 名で合計 23 件の非特定 AE が報告された。Day 0 から Day 28 までの間に 1 件以上の非特定 AE を発現した被験者の割合は、Group 2（53.3%、8 名 12 件）の方が Group 1（33.3%、5 名 11 件）よりも多かった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。最も多くみられた AE は器官別大分類（SOC）「神経系障害」（6 名 7 件）の事象であり、次いで「傷害、中毒および処置合併症」（3 名 4 件）、「感染症および寄生虫症」及び「胃腸障害」（両 SOC ともに 2 名 2 件）の事象であった。そのほかの SOC では、2 名以上の被験者に認められた AE はなかった。Group 2 の被験者 1 名で発現した 1 件の非特定全身 AE は、重症度が重度と報告された。

治験責任医師によってワクチン接種と因果関係ありと判断された非特定 AE を副反応（AR）として特定した。合計 4 名の被験者で 4 件の AR が報告された。

- Group 1：2 名でワクチン接種直後に浮動性めまいが報告された。これらの AR の重症度は軽度であり、1 日で消失した。
- Group 2：下痢及び鼻咽頭炎が各 1 名で報告され、両 AR ともワクチン接種 4 日後に発現した。下痢は 3 日間、鼻咽頭炎は 8 日間持続した。両 AR とも重症度は軽度であった。

ステージII（幼児）：

TetraMen-T アジュバントあり低用量の製剤（Group 3）及びアジュバントなし高用量の製剤（Group 4）の忍容性は良好であった。死亡及び SAE は認められず、AE のために治験を中止した被験者はなかった。

即時性非特定有害事象：

ステージ II では、全ての被験者で即時性非特定 AE は報告されなかった。

Day 0～Day 7 の特定反応：

Day 0 から Day 7 までの間に 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 3（81.0%）と Group 4（78.9%）で同程度であった。

Day 0～Day 7 の特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3（61.9%［13/21 名］）の方が Group 4（36.8%［7/19 名］）よりも多かった。最も多くみられた特定注射部位反応は圧痛（Group 3 で 42.9%、Group 4 で 31.6%）であり、次いで紅斑（Group 3 で 38.1%、Group 4 で 10.5%）及び腫脹（Group 3 で 23.8%、Group 4 で 10.5%）であった。

大多数の特定注射部位反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。紅斑、腫脹及び圧痛の特定注射部位反応の発現割合は、Group 3 の方が Group 4 よりも高い傾向がみられた。

Day 0～Day 7 の特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は両接種群で同程度であり、Group 3 で 76.2%（16/21 名）、Group 4 で 73.7%（14/19 名）であった。最も多くみられた特定全身反応は易刺激性（Group 3 で 52.4%、Group 4 で 52.6%）であった。

大多数の特定全身反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 28 の非特定有害事象：

34 名で合計 89 件の非特定 AE が報告された。Day 0 から Day 28 までの間に 1 件以上の非特定 AE を発現した被験者の割合は、Group 3（81.0%、17 名 39 件）と Group 4（89.5%、17 名 50 件）で同程度であった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。最も多くみられた非特定 AE は SOC「感染症および寄生虫症」（18 名 21 件）の事象であり、次いで「胃腸障害」（16 名 22 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（14 名 21 件）、「全身障害および投与局所様態」（13 名 15 件）及び「皮膚および皮下組織障害」（7 名 8 件）の事象であった。「眼障害」及び「精神障害」では、それぞれ 1 名で 1 件のみの AE が発現した。

合計 12 件の全身 AE が重度と報告され、7 件は Group 7、5 件は Group 5 で報告された。

3 名で合計 3 件の AR が報告された。

- Group 3：1 名が不眠症を報告した。当該事象は軽度であり、ワクチン接種日に発現し、5 日間持続した。
- Group 4：1 名が下痢、1 名が注射部位出血を報告し、いずれも軽度であった。下痢はワクチン接種 3 日後に発現し、4 日間持続した。注射部位出血はワクチン接種日に発現し、4 日間持続した。

ステージ III（乳児への 3 回接種）：

TetraMen-T のアジュバントなし低用量の製剤（Group 5）、アジュバントあり低用量の製剤（Group 6）及びアジュバントなし高用量の製剤（Group 7）、並びに Menjugate（Group 8）の忍容性は良好であった。死亡は認められなかった。6 件の SAE が報告されたが、いずれもワクチン接種との因果関係はなかった。本ステージでは、1 名が SAE（ファーバー病）のために治験を中止した。

即時性非特定有害事象：

5 名（Group 5、6 及び 7 で各 1 名、Group 8 で 2 名）が即時性非特定 AE（注射部位内出血又は紅斑）を報告した。これらの AE は、同時接種ワクチンの注射部位に発現したことから、TetraMen-T と因果関係なしと判断された。全ての事象は軽度であった。

Day 0～Day 7 の特定反応：

1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、全ての接種群で同程度であり、Group 5 及び 6 で 100%、Group 7 及び 8 で 97.7%であった。

Day 0～Day 7 の特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応を発現した被験者の割合は、TetraMen-T 接種群では 54.3%（Group 5）～68.2%（Group 6）であり、対照ワクチン接種群（81.8%）の方が高かった。

最も多くみられた特定注射部位反応は圧痛（Group 5 で 45.7%、Group 6 で 63.6%、Group 7 で 51.2%、Group 8 で 65.9%）で、次いで紅斑（Group 5 で 39.1%、Group 6 で 40.9%、Group 7 で 30.2%、Group 8 で 52.3%）であった。

大多数の特定注射部位反応（1、2 及び 3 回目の接種後）は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 7 の特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を発現した被験者の割合は、TetraMen-T 接種群では 95.3%（Group 7）～97.8%（Group 5）であり、対照ワクチン接種群では 95.5%であった。最も多くみられた全身反応は易刺激性（Group 5 で 84.8%、Group 6 で 97.7%、Group 7 で 88.4%、Group 8 で 88.6%）であった。

大多数の特定全身反応（1、2 及び 3 回目の接種後）は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 28 の非特定有害事象：

119 名で合計 314 件の非特定 AE が報告された。Day 0 から Day 28 までの全接種群における非特定 AE の発現割合は、63.0%（Group 5）、79.5%（Group 6）、62.8%（Group 7）及び 63.6%（Group 8）であった。最も多くみられた非特定 AE は SOC「感染症および寄生虫症」（68 名 96 件）の事象であり、次いで「全身障害および投与局所様態」（47 名 74 件）、「胃腸障害」（36 名 49 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（33 名 45 件）、「皮膚および皮下組織障害」（23 名 34 件）、「眼障害」（4 名 6 件）、「傷害、中毒および処置合併症」（3 名 4 件）、「精神障害」（3 名 3 件）、「臨床検査」（2 名 2 件）、「代謝および栄養障害」（1 名 1 件）の事象であった。

合計 21 件の非特定全身 AE が重度と報告され、Group 5 で 6 件、Group 6 で 7 件、Group 7 で 5 件、Group 8（対照ワクチン接種群）で 3 件であった。

37 名で合計 53 件の AR が報告された。

- Group 5：9 名（19.6%）で 13 件の AR、うち 2 件（下痢、発疹）は重度であった。
- Group 6：9 名（20.5%）で 13 件の AR、うち 3 件（細気管支炎、鼻咽頭炎、耳感染）は重度であった。
- Group 7：10 名（23.3%）で 14 件の AR、うち重度の AR はなかった。
- Group 8：9 名（20.5%）で 13 件の AR、うち重度の AR はなかった。

ステージIV（追加接種）：

本ステージでは、Group 8 の被験者を含む全被験者に TetraMen-T が接種され、対照ワクチンの接種は行わなかった。TetraMen-T のアジュバントなし低用量の製剤（Group 5）、アジュバントあり低用量の製剤（Group 6 及び 8）及びアジュバントなし高用量の製剤（Group 7）の忍容性はいずれも良好であった。死亡及び SAE は認められず、本ステージで AE のために治験を中止した被験者はなかった。

即時性非特定有害事象：

ステージ IV の全ての被験者で、即時性非特定 AE は報告されなかった。

Day 0～Day 7 の特定反応：

1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は 62.5%（Group 5）～100%（Group 8）であった。

Day 0～Day 7 の特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、30.0%（3/10 名、Group 7）～100%（4/4 名、Group 8）であった。最も多くみられた特定注射部位反応は紅斑であり、発現割合は 25.0%（Group 5）～100%（Group 8）の範囲であった。圧痛の発現割合は 20.0%（Group 7）～75.0%（Group 8）の範囲であった。

大多数の特定注射部位反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 7 の特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、37.5%（3/8 名、Group 5）～80.0%（8/10 名、Group 7）であった。最も多くみられた特定全身反応は易刺激性（Group 5 で 37.5%、Group 6 で 50.0%、Group 7 で 70.0%、Group 8 で 75.0%）であった。

大多数の特定全身反応は、重症度が軽度であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であり、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 28 の非特定有害事象：

13 名で合計 17 件の非特定 AE が報告され、Group 5 で 8 名中 2 名（25.0%）、Group 6 で 12 名中 5 名（41.7%）、Group 7 で 10 名中 3 名（30.0%）、Group 8 で 4 名中 3 名（75.0%）であった。最も多くみられた AE は SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の事象（5 名 6 件）であり、次いで「全身障害および投与局所様態」及び「感染症および寄生虫症」（いずれも 3 名 3 件）、「胃腸障害」及び「皮膚および皮下組織障害」（いずれも 2 名 2 件）、並びに「免疫系障害」（1 名 1 件）の事象であった。

2 名で合計 2 件の AR が報告された。

- Group 6：中等度のおむつ皮膚炎が 1 件
- Group 7：軽度の発疹（下肢）が 1 件

結論：

- 低用量及び高用量の TetraMen-T を成人及び幼児に接種したときの忍容性はいずれも良好であった。
- TetraMen-T の 3 種類の製剤を乳児に 3 回接種したとき、また、13 か月齢で追加接種したときの忍容性はいずれも良好であった。
- いずれの接種群においても、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。
- TetraMen-T を 2、4、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、承認済みの対照ワクチン（Menjugate）と同様であった。
- TetraMen-T を定期接種の Pentacel、プレベナー及び Engerix-B と同時接種したときの忍容性は良好であった。
- 全 4 ステージのいずれの接種群においても、全体的な安全性プロファイルに意味のある違いはなかった。
- 高用量接種群では、僅かに抗体反応が高くなる傾向がみられた。

- アジュバントによる免疫応答の増強は観察されなかった。
- 乳児及び幼児では、全ての TetraMen-T 製剤で、血清群 A に対する免疫反応が他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、TetraMen-T 接種後の免疫応答は Menjugate 接種後の免疫応答と同程度であった。

2.1.2 有害事象

2.1.2.1 特定反応

Day 7 までに発現した全ての特定注射部位反応を表 2（ステージ I）、表 3（ステージ II）、表 4（ステージ III）及び表 5（ステージ IV）、並びに全ての特定全身反応を表 6（ステージ I）、表 7（ステージ II）、表 8（ステージ III）及び表 9（ステージ IV）に示す。

表 2 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28

	Group 1 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 15)			Group 2 TetraMen-T 10 µg (N= 15)		
Subjects with:	n/M	(%)	95% CI	n/M	(%)	95% CI
- Erythema	0/15	(0.0)	(0.0; 21.8)	1/15	(6.7)	(0.2; 31.9)
- Pain	7/15	(46.7)	(21.3; 73.4)	13/15	(86.7)	(59.5; 98.3)
- Swelling	1/15	(6.7)	(0.2; 31.9)	1/15	(6.7)	(0.2; 31.9)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.18)

表 3 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28

	Group 3 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 21)			Group 4 TetraMen-T 10 µg (N= 19)		
Subjects with:	n/M	(%)	95% CI	n/M	(%)	95% CI
- Erythema	8/21	(38.1)	(18.1; 61.6)	2/19	(10.5)	(1.3; 33.1)
- Swelling	5/21	(23.8)	(8.2; 47.2)	2/19	(10.5)	(1.3; 33.1)
- Tenderness	9/21	(42.9)	(21.8; 66.0)	6/19	(31.6)	(12.6; 56.6)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.18)

表 4 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days After Each Primary Series Vaccination (Safety Population) - MET28

		Group 5 TetraMen-T 2 µg (N= 46)			Group 6 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 44)			Group 7 TetraMen-T 10 µg (N= 43)			Group 8 Menjugate® (N= 44)		
		n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
Subjects with:													
- Swelling	Any	4/46	(8.7)	(2.4; 20.8)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	6/43	(14.0)	(5.3; 27.9)	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)
	Dose 1	1/46	(2.2)	(0.1; 11.5)	2/44	(4.5)	(0.6; 15.5)	1/43	(2.3)	(0.1; 12.3)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)
	Dose 2	3/44	(6.8)	(1.4; 18.7)	2/45	(4.4)	(0.5; 15.1)	4/41	(9.8)	(2.7; 23.1)	5/43	(11.6)	(3.9; 25.1)
	Dose 3	2/44	(4.5)	(0.6; 15.5)	4/44	(9.1)	(2.5; 21.7)	3/42	(7.1)	(1.5; 19.5)	5/44	(11.4)	(3.8; 24.6)
- Erythema	Any	18/46	(39.1)	(25.1; 54.6)	18/44	(40.9)	(26.3; 56.8)	13/43	(30.2)	(17.2; 46.1)	23/44	(52.3)	(36.7; 67.5)
	Dose 1	11/46	(23.9)	(12.6; 38.8)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	6/43	(14.0)	(5.3; 27.9)	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)
	Dose 2	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)	13/45	(28.9)	(16.4; 44.3)	10/41	(24.4)	(12.4; 40.3)	13/43	(30.2)	(17.2; 46.1)
	Dose 3	9/44	(20.5)	(9.8; 35.3)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	6/42	(14.3)	(5.4; 28.5)	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)
- Tenderness	Any	21/46	(45.7)	(30.9; 61.0)	28/44	(63.6)	(47.8; 77.6)	22/43	(51.2)	(35.5; 66.7)	29/44	(65.9)	(50.1; 79.5)
	Dose 1	15/46	(32.6)	(19.5; 48.0)	20/44	(45.5)	(30.4; 61.2)	18/43	(41.9)	(27.0; 57.9)	23/44	(52.3)	(36.7; 67.5)
	Dose 2	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)	18/45	(40.0)	(25.7; 55.7)	10/41	(24.4)	(12.4; 40.3)	18/43	(41.9)	(27.0; 57.9)
	Dose 3	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	17/44	(38.6)	(24.4; 54.5)	8/42	(19.0)	(8.6; 34.1)	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)

Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the safety population who take the study dose in question.
Note: The 'Any' category includes subjects who experienced the concerned AE after any of the doses. Each subject is counted once.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.18)

表 5 - Solicited Injection Site Reactions Observed Within 7 Days Post-Booster Dose (Safety Population) - MET28

	Group 5 TetraMen-T 2 µg (N= 8)			Group 6 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 12)			Group 7 TetraMen-T 10 µg (N= 10)			Group 8 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 4)		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
Subjects with:												
- Swelling	1/8	12.5	(0.3; 52.7)	2/12	16.7	(2.1; 48.4)	3/10	30.0	(6.7; 65.2)	3/4	75.0	(19.4; 99.4)
- Erythema	2/8	25.0	(3.2; 65.1)	5/12	41.7	(15.2; 72.3)	3/10	30.0	(6.7; 65.2)	4/4	100.0	(39.8; 100.0)
- Tenderness	3/8	37.5	(8.5; 75.5)	4/12	33.3	(9.9; 65.1)	2/10	20.0	(2.5; 55.6)	3/4	75.0	(19.4; 99.4)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.18)

表 6 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28

	Group 1 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 15)			Group 2 TetraMen-T 10 µg (N= 15)		
Subjects with:	n/M	(%)	95% CI	n/M	(%)	95% CI
- Fever	0/15	(0.0)	(0.0; 21.8)	1/15	(6.7)	(0.2; 31.9)
- Headache	6/15	(40.0)	(16.3; 67.7)	6/15	(40.0)	(16.3; 67.7)
- Malaise	3/15	(20.0)	(4.3; 48.1)	3/15	(20.0)	(4.3; 48.1)
- Myalgia	7/15	(46.7)	(21.3; 73.4)	5/15	(33.3)	(11.8; 61.6)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.25)

表 7 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Vaccination (Safety Population) - MET28

	Group 3 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 21)			Group 4 TetraMen-T 10 µg (N= 19)		
Subjects with:	n/M	(%)	95% CI	n/M	(%)	95% CI
- Fever	6/21	(28.6)	(11.3; 52.2)	1/19	(5.3)	(0.1; 26.0)
- Vomiting	1/21	(4.8)	(0.1; 23.8)	6/19	(31.6)	(12.6; 56.6)
- Crying Abnormal	5/21	(23.8)	(8.2; 47.2)	6/19	(31.6)	(12.6; 56.6)
- Drowsiness	6/21	(28.6)	(11.3; 52.2)	4/19	(21.1)	(6.1; 45.6)
- Appetite Lost	6/21	(28.6)	(11.3; 52.2)	8/19	(42.1)	(20.3; 66.5)
- Irritability	11/21	(52.4)	(29.8; 74.3)	10/19	(52.6)	(28.9; 75.6)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.25)

表 8 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days After Each Primary Series Vaccination (Safety Population) - MET28

		Group 5 TetraMen-T 2 µg (N= 46)			Group 6 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 44)			Group 7 TetraMen-T 10 µg (N= 43)			Group 8 Menjugate® (N= 44)		
Subjects with:		n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
- Fever	Any	25/46	(54.3)	(39.0; 69.1)	23/44	(52.3)	(36.7; 67.5)	13/43	(30.2)	(17.2; 46.1)	23/44	(52.3)	(36.7; 67.5)
	Dose 1	12/46	(26.1)	(14.3; 41.1)	11/44	(25.0)	(13.2; 40.3)	8/43	(18.6)	(8.4; 33.4)	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)
	Dose 2	16/44	(36.4)	(22.4; 52.2)	11/45	(24.4)	(12.9; 39.5)	5/41	(12.2)	(4.1; 26.2)	11/43	(25.6)	(13.5; 41.2)
	Dose 3	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)	7/42	(16.7)	(7.0; 31.4)	15/44	(34.1)	(20.5; 49.9)
- Vomiting	Any	17/46	(37.0)	(23.2; 52.5)	19/44	(43.2)	(28.3; 59.0)	14/43	(32.6)	(19.1; 48.5)	16/44	(36.4)	(22.4; 52.2)
	Dose 1	10/46	(21.7)	(10.9; 36.4)	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)	8/43	(18.6)	(8.4; 33.4)	8/44	(18.2)	(8.2; 32.7)
	Dose 2	5/44	(11.4)	(3.8; 24.6)	6/45	(13.3)	(5.1; 26.8)	6/41	(14.6)	(5.6; 29.2)	8/43	(18.6)	(8.4; 33.4)
	Dose 3	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)	7/42	(16.7)	(7.0; 31.4)	7/44	(15.9)	(6.6; 30.1)
- Crying abnormal	Any	34/46	(73.9)	(58.9; 85.7)	39/44	(88.6)	(75.4; 96.2)	34/43	(79.1)	(64.0; 90.0)	35/44	(79.5)	(64.7; 90.2)
	Dose 1	24/46	(52.2)	(36.9; 67.1)	27/44	(61.4)	(45.5; 75.6)	23/43	(53.5)	(37.7; 68.8)	30/44	(68.2)	(52.4; 81.4)
	Dose 2	22/44	(50.0)	(34.6; 65.4)	28/45	(62.2)	(46.5; 76.2)	24/41	(58.5)	(42.1; 73.7)	25/43	(58.1)	(42.1; 73.0)
	Dose 3	16/44	(36.4)	(22.4; 52.2)	22/44	(50.0)	(34.6; 65.4)	19/42	(45.2)	(29.8; 61.3)	25/44	(56.8)	(41.0; 71.7)
- Drowsiness	Any	33/46	(71.7)	(56.5; 84.0)	30/44	(68.2)	(52.4; 81.4)	31/43	(72.1)	(56.3; 84.7)	35/44	(79.5)	(64.7; 90.2)
	Dose 1	29/46	(63.0)	(47.5; 76.8)	20/44	(45.5)	(30.4; 61.2)	24/43	(55.8)	(39.9; 70.9)	27/44	(61.4)	(45.5; 75.6)
	Dose 2	22/44	(50.0)	(34.6; 65.4)	18/45	(40.0)	(25.7; 55.7)	23/41	(56.1)	(39.7; 71.5)	22/43	(51.2)	(35.5; 66.7)
	Dose 3	13/44	(29.5)	(16.8; 45.2)	17/44	(38.6)	(24.4; 54.5)	14/42	(33.3)	(19.6; 49.5)	16/44	(36.4)	(22.4; 52.2)
- Appetite lost	Any	24/46	(52.2)	(36.9; 67.1)	24/44	(54.5)	(38.8; 69.6)	27/43	(62.8)	(46.7; 77.0)	26/44	(59.1)	(43.2; 73.7)
	Dose 1	16/46	(34.8)	(21.4; 50.2)	16/44	(36.4)	(22.4; 52.2)	19/43	(44.2)	(29.1; 60.1)	15/44	(34.1)	(20.5; 49.9)
	Dose 2	13/44	(29.5)	(16.8; 45.2)	10/45	(22.2)	(11.2; 37.1)	14/41	(34.1)	(20.1; 50.6)	14/43	(32.6)	(19.1; 48.5)
	Dose 3	10/44	(22.7)	(11.5; 37.8)	12/44	(27.3)	(15.0; 42.8)	14/42	(33.3)	(19.6; 49.5)	17/44	(38.6)	(24.4; 54.5)
- Irritability	Any	39/46	(84.8)	(71.1; 93.7)	43/44	(97.7)	(88.0; 99.9)	38/43	(88.4)	(74.9; 96.1)	39/44	(88.6)	(75.4; 96.2)
	Dose 1	33/46	(71.7)	(56.5; 84.0)	39/44	(88.6)	(75.4; 96.2)	35/43	(81.4)	(66.6; 91.6)	37/44	(84.1)	(69.9; 93.4)
	Dose 2	30/44	(68.2)	(52.4; 81.4)	38/45	(84.4)	(70.5; 93.5)	27/41	(65.9)	(49.4; 79.9)	32/43	(74.4)	(58.8; 86.5)
	Dose 3	24/44	(54.5)	(38.8; 69.6)	28/44	(63.6)	(47.8; 77.6)	28/42	(66.7)	(50.5; 80.4)	31/44	(70.5)	(54.8; 83.2)

Note: The denominator for percentages is the number of subjects in the safety population who take the study dose in question.
Note: The 'Any' category includes subjects who experienced the concerned reaction after any of the doses. Each subject is counted once.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.35)

表 9 - Solicited Systemic Reactions Observed Within 7 Days Post-Booster Dose (Safety Population) - MET28

	Group 5 TetraMen-T 2 µg (N= 8)			Group 6 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 12)			Group 7 TetraMen-T 10 µg (N= 10)			Group 8 TetraMen-T 2 µg + AlPO4 adjuvant (N= 4)		
	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI	n/M	%	95% CI
Subjects with:												
- Fever	0/8	0.0	(0.0; 36.9)	2/12	16.7	(2.1; 48.4)	2/10	20.0	(2.5; 55.6)	1/4	25.0	(0.6; 80.6)
- Vomiting	0/8	0.0	(0.0; 36.9)	2/12	16.7	(2.1; 48.4)	1/10	10.0	(0.3; 44.5)	0/4	0.0	(0.0; 60.2)
- Crying abnormal	0/8	0.0	(0.0; 36.9)	4/12	33.3	(9.9; 65.1)	5/10	50.0	(18.7; 81.3)	1/4	25.0	(0.6; 80.6)
- Drowsiness	0/8	0.0	(0.0; 36.9)	6/12	50.0	(21.1; 78.9)	3/10	30.0	(6.7; 65.2)	1/4	25.0	(0.6; 80.6)
- Appetite lost	0/8	0.0	(0.0; 36.9)	1/12	8.3	(0.2; 38.5)	2/10	20.0	(2.5; 55.6)	1/4	25.0	(0.6; 80.6)
- Irritability	3/8	37.5	(8.5; 75.5)	6/12	50.0	(21.1; 78.9)	7/10	70.0	(34.8; 93.3)	3/4	75.0	(19.4; 99.4)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects with at least one safety record for that reaction.

Module 5.3.4.1 MET28 CSR (Table 9.25)

2.1.2.2 非特定有害事象

Day 28 までに発現した全ての非特定 AE を表 10（ステージ I）、表 11（ステージ II）、表 12（ステージ III）及び表 13（ステージ IV）、並びに非特定 AR を表 14（ステージ I）、表 15（ステージ II）、表 16（ステージ III）及び表 17（ステージ IV）に示す。

表 10 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term – Stage I, Adults, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 1 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=15)	**Group 2 TetraMen-T 10ug (N=15)**
Subjects with at least one unsolicited event:	5 (33.3)	8 (53.3)
眼障害	1 (6.7)	0
眼乾燥	1 (6.7)	0
胃腸障害	1 (6.7)	1 (6.7)
下痢	0	1 (6.7)
悪心	1 (6.7)	0
感染症および寄生虫症	0	2 (13.3)
鼻咽頭炎	0	2 (13.3)
傷害、中毒および処置合併症	1 (6.7)	2 (13.3)
眼外傷	1 (6.7)	0
手骨折	0	1 (6.7)
関節捻挫	0	1 (6.7)
筋損傷	1 (6.7)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (6.7)
背部痛	0	1 (6.7)
神経系障害	3 (20.0)	3 (20.0)
浮動性めまい	2 (13.3)	1 (6.7)
頭痛	1 (6.7)	2 (13.3)
片頭痛	1 (6.7)	0
生殖系および乳房障害	0	1 (6.7)
月経困難症	0	1 (6.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (6.7)	0
鼻閉	1 (6.7)	0
皮膚および皮下組織障害	1 (6.7)	0
ざ瘡	1 (6.7)	0

MedDRA 9.0.

	Group 1 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=15)	Group 2 TetraMen-T 10ug (N=15)

Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m28s1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m28s1_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 11 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage II, Toddlers, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 3 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=21)	Group 4 TetraMen-T 10ug (N=19)
Subjects with at least one unsolicited event:	17 (81.0)	17 (89.5)
眼障害	0	1 (5.3)
眼脂	0	1 (5.3)
流涙増加	0	1 (5.3)
胃腸障害	9 (42.9)	7 (36.8)
下痢	3 (14.3)	5 (26.3)
鼓腸	0	1 (5.3)
生歯	4 (19.0)	2 (10.5)
嘔吐	4 (19.0)	1 (5.3)
全身障害および投与局所様態	4 (19.0)	9 (47.4)
注射部位出血	0	1 (5.3)
易刺激性	0	1 (5.3)
発熱	4 (19.0)	7 (36.8)
感染症および寄生虫症	10 (47.6)	8 (42.1)
細気管支炎	1 (4.8)	0
気管支炎	1 (4.8)	0
感染性クループ	1 (4.8)	0
耳感染	2 (9.5)	1 (5.3)
眼感染	0	1 (5.3)
胃腸炎	0	1 (5.3)
鼻咽頭炎	3 (14.3)	3 (15.8)
ばら疹	0	1 (5.3)
副鼻腔炎	1 (4.8)	0
扁桃炎	0	1 (5.3)
上気道感染	2 (9.5)	0
精神障害	1 (4.8)	0
不眠症	1 (4.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (28.6)	8 (42.1)

	Group 3 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=21)	Group 4 TetraMen-T 10ug (N=19)
咳嗽	2 (9.5)	3 (15.8)
鼻閉	1 (4.8)	1 (5.3)
鼻漏	4 (19.0)	7 (36.8)
皮膚および皮下組織障害	2 (9.5)	5 (26.3)
おむつ皮膚炎	1 (4.8)	4 (21.1)
湿疹	1 (4.8)	0
紅斑	0	1 (5.3)
発疹	0	1 (5.3)

MedDRA 9.0.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m28s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m28s2_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 12 - All unsolicited adverse events within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage III, Infant Primary Series, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=46)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=44)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=43)	Group 8 Menjugate (N=44)
Subjects with at least one unsolicited event:	29 (63.0)	35 (79.5)	27 (62.8)	28 (63.6)
眼障害	1 (2.2)	2 (4.5)	1 (2.3)	0
結膜炎	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
後天性涙道狭窄	0	1 (2.3)	0	0
流涙増加	0	0	1 (2.3)	0
胃腸障害	8 (17.4)	12 (27.3)	8 (18.6)	8 (18.2)
腹痛	0	0	3 (7.0)	2 (4.5)
便秘	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
下痢	3 (6.5)	4 (9.1)	1 (2.3)	3 (6.8)
鼓腸	0	0	1 (2.3)	0
胃食道逆流性疾患	2 (4.3)	0	0	0
歯肉痛	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
歯肉腫脹	0	1 (2.3)	0	0
吐血	0	0	1 (2.3)	0
粘液便	0	0	0	1 (2.3)
食物の逆流	0	3 (6.8)	0	0
生歯	2 (4.3)	3 (6.8)	2 (4.7)	0
嘔吐	1 (2.2)	1 (2.3)	3 (7.0)	0
噴出性嘔吐	0	0	1 (2.3)	0
全身障害および投与局所様態	11 (23.9)	15 (34.1)	11 (25.6)	10 (22.7)

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=46)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=44)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=43)	Group 8 Menjugate (N=44)
熱感	0	2 (4.5)	0	0
注射部位内出血	3 (6.5)	4 (9.1)	1 (2.3)	2 (4.5)
注射部位変色	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
注射部位紅斑	2 (4.3)	3 (6.8)	2 (4.7)	3 (6.8)
注射部位出血	1 (2.2)	0	0	2 (4.5)
注射部位硬結	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
注射部位疼痛	1 (2.2)	4 (9.1)	1 (2.3)	0
注射部位腫脹	2 (4.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
注射部位熱感	0	1 (2.3)	0	0
易刺激性	1 (2.2)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
発熱	5 (10.9)	4 (9.1)	5 (11.6)	4 (9.1)
血管穿刺部位内出血	0	1 (2.3)	0	0
感染症および寄生虫症	19 (41.3)	17 (38.6)	16 (37.2)	16 (36.4)
ダニ皮膚炎	0	1 (2.3)	0	0
細気管支炎	0	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
気管支炎	0	0	1 (2.3)	0
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	1 (2.3)	0
カンジダ症	0	1 (2.3)	0	0
感染性クループ	1 (2.2)	0	0	0
耳感染	2 (4.3)	1 (2.3)	0	0
眼感染	0	1 (2.3)	0	0
真菌感染	1 (2.2)	0	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (2.3)
喉頭炎	1 (2.2)	0	1 (2.3)	1 (2.3)
限局性感染	1 (2.2)	0	0	0
下気道感染	1 (2.2)	0	0	0
鼻咽頭炎	11 (23.9)	11 (25.0)	12 (27.9)	10 (22.7)
口腔カンジダ症	1 (2.2)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
中耳炎	3 (6.5)	0	2 (4.7)	1 (2.3)
肺炎	0	0	0	1 (2.3)
鼻炎	3 (6.5)	0	0	0
上気道感染	0	2 (4.5)	0	1 (2.3)
尿路感染	1 (2.2)	1 (2.3)	0	0
ウイルス血症	1 (2.2)	0	0	0
外陰腟真菌感染	0	1 (2.3)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	1 (2.3)	0	1 (2.3)
擦過傷	0	0	0	1 (2.3)
関節脱臼	0	1 (2.3)	0	0
処置による疼痛	1 (2.2)	0	0	0
臨床検査	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=46)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=44)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=43)	Group 8 Menjugate (N=44)
尿中結晶陽性	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
代謝および栄養障害	0	0	1 (2.3)	0
食欲不振	0	0	1 (2.3)	0
精神障害	0	1 (2.3)	2 (4.7)	0
泣き	0	1 (2.3)	0	0
不眠症	0	0	2 (4.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (19.6)	13 (29.5)	5 (11.6)	6 (13.6)
喘息	1 (2.2)	0	0	0
咳嗽	4 (8.7)	10 (22.7)	1 (2.3)	3 (6.8)
発声障害	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
上気道分泌増加	0	1 (2.3)	0	0
鼻閉	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0
咽喉頭疼痛	0	0	1 (2.3)	1 (2.3)
気道うっ血	1 (2.2)	0	0	0
鼻漏	3 (6.5)	6 (13.6)	2 (4.7)	3 (6.8)
くしゃみ	1 (2.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	7 (15.2)	6 (13.6)	5 (11.6)	5 (11.4)
ざ瘡	1 (2.2)	0	0	0
乳児性ざ瘡	0	0	1 (2.3)	0
おむつ皮膚炎	2 (4.3)	0	1 (2.3)	3 (6.8)
皮膚乾燥	0	1 (2.3)	2 (4.7)	1 (2.3)
湿疹	0	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)
紅色汗疹	0	0	1 (2.3)	0
発疹	4 (8.7)	3 (6.8)	0	2 (4.5)
斑状丘疹状皮疹	0	1 (2.3)	0	0
脂漏性皮膚炎	1 (2.2)	0	0	0

MedDRA 9.0.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m28s3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m28s3_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 13 - All unsolicited adverse events within 28 days after booster dose by system organ class and preferred term - Stage IV, Booster Dose, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=8)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=12)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=10)	Group 8 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=4)
Subjects with at least one unsolicited event:	2 (25.0)	5 (41.7)	3 (30.0)	3 (75.0)

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=8)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=12)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=10)	Group 8 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=4)
胃腸障害	0	0	1 (10.0)	1 (20.0)
便秘	0	0	1 (10.0)	0
変色便	0	0	0	1 (20.0)
全身障害および投与局所様態	0	3 (25.0)	0	0
易刺激性	0	1 (8.3)	0	0
発熱	0	2 (16.7)	0	0
免疫系障害	0	0	1 (10.0)	0
食物アレルギー	0	0	1 (10.0)	0
感染症および寄生虫症	1 (14.3)	1 (8.3)	1 (10.0)	0
鼻咽頭炎	1 (14.3)	1 (8.3)	1 (10.0)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (14.3)	2 (16.7)	0	2 (40.0)
咳嗽	1 (14.3)	0	0	0
鼻漏	0	2 (16.7)	0	2 (40.0)
喘鳴	1 (14.3)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)	1 (10.0)	0
おむつ皮膚炎	0	1 (8.3)	0	0
発疹	0	0	1 (10.0)	0

MedDRA 9.0.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m28s4_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m28s4_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 14 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage I, Adults, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 1 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=15)	Group 2 TetraMen-T 10ug (N=15)
Subjects with at least one unsolicited reaction:	2 (13.3)	2 (13.3)
胃腸障害	0	1 (6.7)
下痢	0	1 (6.7)
感染症および寄生虫症	0	1 (6.7)
鼻咽頭炎	0	1 (6.7)
神経系障害	2 (13.3)	0
浮動性めまい	2 (13.3)	0

MedDRA 9.0.

	Group 1 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=15)	Group 2 TetraMen-T 10ug (N=15)

Note: Unsolicited reactions include all adverse events that are considered by the investigator to be related to vaccination.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m28s1_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m28s1_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:52)

表 15 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage II, Toddlers, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 3 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=21)	Group 4 TetraMen-T 10ug (N=19)
Subjects with at least one unsolicited reaction:	1 (4.8)	2 (10.5)
胃腸障害	0	1 (5.3)
下痢	0	1 (5.3)
全身障害および投与局所様態	0	1 (5.3)
注射部位出血	0	1 (5.3)
精神障害	1 (4.8)	0
不眠症	1 (4.8)	0

MedDRA 9.0.
Note: Unsolicited reactions include all adverse events that are considered by the investigator to be related to vaccination.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m28s2_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m28s2_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:52)

表 16 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Stage III, Infant Primary Series, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=46)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=44)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=43)	Group 8 Menjugate (N=44)
Subjects with at least one unsolicited reaction:	9 (19.6)	9 (20.5)	10 (23.3)	9 (20.5)
胃腸障害	2 (4.3)	2 (4.5)	4 (9.3)	3 (6.8)
腹痛	0	0	3 (7.0)	0
下痢	2 (4.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	2 (4.5)
鼓腸	0	0	1 (2.3)	0
吐血	0	0	1 (2.3)	0
粘液便	0	0	0	1 (2.3)
全身障害および投与局所様態	3 (6.5)	4 (9.1)	3 (7.0)	4 (9.1)
注射部位内出血	2 (4.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	2 (4.5)

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=46)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=44)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=43)	Group 8 Menjugate (N=44)
注射部位変色	0	1 (2.3)	1 (2.3)	0
注射部位紅斑	0	0	0	1 (2.3)
注射部位出血	1 (2.2)	0	0	2 (4.5)
注射部位硬結	0	1 (2.3)	0	0
注射部位腫脹	0	1 (2.3)	0	1 (2.3)
発熱	1 (2.2)	0	1 (2.3)	0
感染症および寄生虫症	2 (4.3)	2 (4.5)	2 (4.7)	3 (6.8)
細気管支炎	0	1 (2.3)	0	0
耳感染	0	1 (2.3)	0	0
胃腸炎	0	0	0	1 (2.3)
鼻咽頭炎	2 (4.3)	2 (4.5)	2 (4.7)	2 (4.5)
精神障害	0	0	1 (2.3)	0
不眠症	0	0	1 (2.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (4.3)	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)
咳嗽	2 (4.3)	1 (2.3)	1 (2.3)	1 (2.3)
発声障害	0	1 (2.3)	0	0
上気道分泌増加	0	1 (2.3)	0	0
くしゃみ	1 (2.2)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	2 (4.3)	0	1 (2.3)	0
紅色汗疹	0	0	1 (2.3)	0
発疹	2 (4.3)	0	0	0

MedDRA 9.0.
Note: Unsolicited reactions include all adverse events that are considered by the investigator to be related to vaccination.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m28s3_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m28s3_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:52)

表 17 - All unsolicited adverse reactions within 28 days after booster dose by system organ class and preferred term - Stage IV, Booster Dose, MET28 - Safety Analysis Set

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=8)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=12)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=10)	Group 8 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=4)
Subjects with at least one unsolicited reaction:	0	1 (8.3)	1 (10.0)	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (8.3)	1 (10.0)	0
おむつ皮膚炎	0	1 (8.3)	0	0
発疹	0	0	1 (10.0)	0

MedDRA 9.0.

	Group 5 TetraMen-T 2ug (N=8)	Group 6 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=12)	Group 7 TetraMen-T 10ug (N=10)	Group 8 TetraMen-T 2ug + AlPO4 adjuvant (N=4)

Note: Unsolicited reactions include all adverse events that are considered by the investigator to be related to vaccination.
Note: The denominator for percentages is the number of vaccinated subjects for whom safety data are available.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m28s4_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m28s4_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

2.1.3 個別症例の詳細

- 本治験では死亡例はなかった。
- そのほかの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.4.1 MET28 CSR [Section 6.3.2]に示す。

2.2 幼児を対象とした 4 価髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチン（TetraMen-T）の安全性及び免疫原性の評価（MET32 試験、評価資料）

[Module 5.3.4.1-2]

2.2.1 概要

被験ワクチン：	4 価髄膜炎菌多糖体（A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（TetraMen-T）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	幼児を対象とした 4 価髄膜炎菌（A、C、Y 及び W-135）破傷風トキソイド結合型ワクチン（TetraMen-T）の安全性及び免疫原性の評価
開発のフェーズ：	第 I/II 相
治験実施医療機関：	本治験は、オーストラリアで実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2008 年 4 月 21 日 最後の被験者の最終連絡日：2008 年 10 月 28 日
方法／治験デザイン：	本治験は第 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、並行群間試験である。12 か月齢（±21 日）の被験者を以下の 6 つの群のいずれかにランダムに割り付けた。 Group 1：TetraMen-T 製剤 1、低用量（血清群当たり多糖体 4 µg）を単回接種 Group 2：TetraMen-T 製剤 1、中用量（血清群 C 及び Y では多糖体 4 µg、血清群 A 及び W-135 では多糖体 10 µg）を単回接種 Group 3：TetraMen-T 製剤 1、高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）を単回接種 Group 4：TetraMen-T 製剤 2、低用量（血清群当たり多糖体 4 µg）を単回接種 Group 6：TetraMen-T 製剤 2、高用量（血清群当たり多糖体 10 µg）を単回接種 Group 7：NeisVac-C を単回接種 ワクチンの外観が異なるため、ワクチンを接種した治験スタッフは非盲検とした。安全性の追跡評価を行った治験スタッフ、親及び検査機関のスタッフに対して、接種内容を盲検化した（観察者盲検）。 注：当初の治験デザインでは 7 つの接種群を設定し、Group 1～7 としていたが、後に Group 5 を除外した。この変更前に製品ラベルが完了していたため、Group 6 及び 7 は、番号を Group 5 及び 6 へ変更せず、ラベルに合わせてそのままの番号とした。

目的：	**安全性：** 以下の安全性プロファイルを評価する。 • 12 か月齢時での 5 種類の TetraMen-T 製剤それぞれの単回接種 • 12 か月齢時での NeisVac-C の単回接種 **免疫原性：** 以下の免疫原性プロファイルを評価する。 • 12 か月齢時での 5 種類の TetraMen-T 製剤それぞれの単回接種 • 12 か月齢時での NeisVac-C の単回接種
評価項目：	**安全性：** • ワクチン接種後 Day 0 から Day 7 までの特定注射部位反応及び特定全身反応。以下の各特定反応について、発現、発現までの時間、実施された処置及び重症度を収集した。 **特定注射部位反応** - 注射部位圧痛 - 注射部位紅斑 - 注射部位腫脹 **特定全身反応** - 発熱 - 嘔吐 - 異常号泣 - 傾眠状態 - 食欲喪失 - 易刺激性 • 非特定（自発的に報告された）注射部位反応及び全身有害事象（AE）を Day 0 から Visit 2（Day 30［+7 日］）まで収集した。各反応／事象について、発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現日及び消失日、重症度、並びに実施された処置を収集した。非特定全身事象については、ワクチンとの因果関係及び当該 AE がワクチン接種後 30 分以内に発現したかどうかについて収集した。 • 重篤な有害事象（SAE）の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、ワクチン接種との因果関係及び転帰について治験期間全体を通して収集した。 **免疫原性：** • ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-HC）及び幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-BR）により、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体を測定し、以下を示した。 1. SBA-HC 抗体価が 1:8 以上及び 1:4 以上、又は SBA-BR 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合 2. 幾何平均抗体価（GMT） 3. 逆累積分布曲線（RCDC） 4. 抗体価の分布 • TetraMen-T に含まれる破傷風トキソイドに対する抗体価を ELISA により測定した。 TetraMen-T 又は対照ワクチンの接種前及び接種後 30 日（+7 日）に採取した血液

	検体を用いて測定した。
被験者数：	<table><tr><th>Group</th><th>1</th><th>2</th><th>3</th><th>4</th><th>6</th><th>7</th><th>Total</th></tr><tr><td>Planned</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>60</td><td>360</td></tr><tr><td>Received vaccination</td><td>63</td><td>61</td><td>61</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>368</td></tr><tr><td>Completed the study</td><td>63</td><td>61</td><td>61</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>368</td></tr><tr><td>ITT population</td><td>63</td><td>61</td><td>61</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>368</td></tr><tr><td>Safety population</td><td>63</td><td>61</td><td>61</td><td>60</td><td>61</td><td>62</td><td>368</td></tr><tr><td>Per-protocol population</td><td>54</td><td>51</td><td>51</td><td>48</td><td>51</td><td>51</td><td>306</td></tr></table>
ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：	Group 1、2、3、4 及び 6 の被験者には TetraMen-T を単回接種し、Group 7 の被験者には NeisVac-C を単回接種した。 全ての被験者で、Visit 1 のワクチン接種前及び Visit 2 のワクチン接種後 30 日（+7 日）の 2 回採血を行った。 各被験者の治験参加期間は 30 日（+7 日）であった。 定期接種ワクチンの同時接種は行わなかった。必要に応じ、被験ワクチンの接種前及び接種後 30 日以上空けて、標準的なワクチンを推奨されるスケジュールに従って接種した。ただし、インフルエンザワクチンは、被験ワクチン接種の 14 日後から接種可能とした。
被験ワクチン：	TetraMen-T：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
剤形：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量の TetraMen-T 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。 • 製剤 1（低用量）：合計 22.1 µg の破傷風トキソイドタンパク質*に結合させた、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 4 µg • 製剤 1（中用量）：合計 36.6 µg の破傷風トキソイドタンパク質*に結合させた、髄膜炎菌血清群 C 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 4 µg 並びに血清群 A 及び W の髄膜炎菌莢膜多糖体各 10 µg • 製剤 1（高用量）：合計 54.8 µg の破傷風トキソイドタンパク質*に結合させた、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 10 µg • 製剤 2（低用量）：合計 33.9 µg の破傷風トキソイドタンパク質*に結合させた、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 4 µg • 製剤 2（高用量）：合計 84.8 µg の破傷風トキソイドタンパク質*に結合させた、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌莢膜多糖体各 10 µg *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、結合体の多糖体／タンパク質比に依存する。
接種経路：	筋肉内（IM）

バッチ番号：	[redacted]（製剤 1［低用量］） [redacted]（製剤 1［中用量］） [redacted]（製剤 1［高用量］） [redacted]（製剤 2［低用量］） [redacted]（製剤 2［高用量］）
対照ワクチン：	NeisVac-C（Baxter Healthcare）
剤形：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量の NeisVac-C は以下の成分を含む： • 破傷風トキソイドタンパク質 10～20 µg に結合させた血清群 C の髄膜炎菌多糖体 10 µg • 水酸化アルミニウム 1.4 mg（アルミニウム 0.5 mg に相当） • 塩化ナトリウム 4.1 mg • 注射用水 0.5 mL 製剤に保存剤は添加していない。
接種経路：	IM
バッチ番号：	NeisVac-C は実施医療機関が準備した。
他の治験薬：	該当なし
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の基準を満たすこととした。 1) 既往歴及び診察に基づいて健康であると判断される者。 2) 組入れ日に 12 か月齢（±21 日）である。 3) 治験審査委員会（IRB）が承認した同意説明文書に被験者の親／法的保護者が署名している。 4) 予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。
除外基準：	下記のいずれかに該当する者は治験から除外した。 1) 治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性がある重篤な急性疾患又は慢性疾患（例、心疾患、腎疾患、代謝性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患、血液学的疾患、自己免疫障害、糖尿病、アトピー性疾患、先天異常、痙攣、脳症、血液疾患、白血病、あらゆる種類のリンパ腫、又は骨髄又はリンパ系に影響を及ぼすそのほかの悪性新生物、未治療の急性結核）を有する。 2) 既知の免疫機能障害又はその疑いがある。 3) 過去 72 時間以内に発現した急性の内科的疾患がある、又は組入れ時の体温（腋窩温）が 37.5°C 以上である（一時的な除外）。 4) 侵襲性髄膜炎菌感染症の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある。 5) 親又は法的保護者の報告により、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎に対する血清反応が陽性。 6) 過去 3 か月以内の免疫グロブリン又はそのほかの血液製剤の投与歴、被験ワクチン接種前 6 週間以内の注射若しくは経口投与による副腎皮質ステロイド療法又はそのほかの免疫調整療法の施行歴がある。7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者（例、

	喘息患者）は、組入れ前 2 週間以内に 1 コースを超えて投与を受けていなければ、治験への組入れを可とした。ステロイドの局所投与は本除外基準に含まれない。 7) 治験での採血前 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受ける予定がある。抗生物質の局所投与又は点眼抗生物質は、本除外基準に含まれない。 8) ワクチンのいずれかの成分に対する既知の過敏症又はその疑いがある。 9) ワクチンの IM 接種が禁忌となる、血小板減少症又は出血性障害を有する。 10) 親又は法的保護者に治験手順を遵守する能力又は意思がない者。 11) 組入れ前 30 日間にそのほかの介入を伴う臨床試験に参加した者、又は被験者の治験期間中に薬剤、ワクチン、治療手順、若しくは医療機器に関わるほかの臨床試験に参加した者。 12) 治験責任医師による判断で、被験者に健康上のリスクをもたらす、又はワクチンの評価に影響を及ぼす可能性がある状態にあると診断された者。 13) 被験ワクチン接種前 30 日間に何らかのワクチンの接種を受けた、又はいずれかの治験ワクチン接種後 30 日間にインフルエンザワクチン接種及び減感作療法以外の何らかのワクチン接種を受ける予定がある者。減感作療法及びインフルエンザワクチン接種は、被験ワクチンの接種の 14 日前まで、又は被験ワクチン接種の 14 日後から受けることができる。 14) 熱性痙攣を含む発作又はそのほかの何らかの神経系障害の既往歴がある。 15) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴又は家族歴がある。
統計手法：	正式な統計学的検定は行わず、記述統計量を示した。基本的に、連続変数は要約統計量（すなわち、平均値、標準偏差［SD］、GMT/GMC 及びそれらの信頼区間［CI］）により提示し、カテゴリー変数は頻度分布（すなわち、頻度数、百分率及びそれらの CI、並びに RCDC）により提示した。各抗原に対する log 抗体価は正規分布に従うものと仮定した。

結果：

対象集団：

組み入れた被験者 373 名のうち、5 名がワクチン接種前に治験を中止した。したがって、368 名にワクチンが接種され、安全性解析対象集団（SafAS）及び Intent-to-Treat（ITT）集団に含まれた。内訳は、Group 1 が 63 名、Group 7 が 62 名、Group 2、3 及び 6 が各 61 名、Group 4 が 60 名であった。ワクチンを接種された全ての被験者が治験を完了し、治験を中止した被験者はいなかった。治験実施計画書からの逸脱により、ワクチンを接種された被験者 62 名が Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）から除外された。最も多かった理由は、Visit 2 での許容期間外の血液検体採取であった。PPAS に含まれた被験者数は、Group 1 が 54 名、Group 2、3、6 及び 7 が各 51 名、Group 4 が 48 名、合計 306 名であった。

SafAS では、全体の男女比は同程度であり、男性が 189 名（51.4%）、女性が 179 名（48.6%）であった。接種群間では男女比にばらつきがあり、特に、Group 2 では 39.3%対 60.7%、Group 6 では 62.3%対 37.7%と差が大きかった。全接種群における月齢の範囲は 11.0～12.0 か月であった。全接種群を通じた平均月齢は 11.5～11.7 か月であった。被験者の大多数（91.8%）が白人であった。アジア系の被験者は 1.1%、ハワイ先住民又は太平洋諸島民及び黒人は 1%未満、「その他」は 6.0%であった。人種の分布は全接種群で同様であった。

安全性の結果：

主な安全性の結果を以下に示す。

ワクチン接種後の安全性プロファイル（それぞれの種類の AE 又は副反応［AR］がみられた被験者の数及び割合）の要約を表 S1 に示す。

TetraMen-T の全ての製剤で忍容性は良好であった。治験中に死亡は認められなかった。発現した 7 件の SAE のうち、1 件（反応性関節炎）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。

表 S1：Safety Overview After Vaccination (Safety Population)

	Group 1 (N=63)	Group 2 (N=61)	Group 3 (N=61)	Group 4 (N=60)	Group 6 (N=61)	Group 7 (N=62)
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)	n/M % (95% CI)
Immediate unsolicited AE	1/63 1.6 (0.0; 8.5)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	1/60 1.7 (0.0; 8.9)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/62 0.0 (0.0; 5.8)
Immediate unsolicited AR	1/63 1.6 (0.0; 8.5)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/60 0.0 (0.0; 6.0)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/62 0.0 (0.0; 5.8)
Solicited reaction	54/63 85.7 (74.6; 93.3)	57/61 93.4 (84.1; 98.2)	52/61 85.2 (73.8; 93.0)	47/59 79.7 (67.2; 89.0)	50/61 82.0 (70.0; 90.6)	53/62 85.5 (74.2; 93.1)
Solicited injection site reaction	30/63 47.6 (34.9; 60.6)	33/61 54.1 (40.8; 66.9)	34/61 55.7 (42.4; 68.5)	33/59 55.9 (42.4; 68.8)	36/61 59.0 (45.7; 71.4)	35/62 56.5 (43.3; 69.0)
Solicited systemic reaction	51/63 81.0 (69.1; 89.8)	55/61 90.2 (79.8; 96.3)	50/61 82.0 (70.0; 90.6)	40/59 67.8 (54.4; 79.4)	45/61 73.8 (60.9; 84.2)	50/62 80.6 (68.6; 89.6)
Unsolicited AE	56/63 88.9 (78.4; 95.4)	51/61 83.6 (71.9; 91.8)	53/61 86.9 (75.8; 94.2)	56/60 93.3 (83.8; 98.2)	57/61 93.4 (84.1; 98.2)	54/62 87.1 (76.1; 94.3)
Unsolicited AR	15/63 23.8 (14.0; 36.2)	14/61 23.0 (13.2; 35.5)	10/61 16.4 (8.2; 28.1)	15/60 25.0 (14.7; 37.9)	19/61 31.1 (19.9; 44.3)	16/62 25.8 (15.5; 38.5)
Unsolicited non-serious AE	56/63 88.9 (78.4; 95.4)	51/61 83.6 (71.9; 91.8)	52/61 85.2 (73.8; 93.0)	56/60 93.3 (83.8; 98.2)	57/61 93.4 (84.1; 98.2)	54/62 87.1 (76.1; 94.3)
Unsolicited non-serious AR	15/63 23.8 (14.0; 36.2)	14/61 23.0 (13.2; 35.5)	9/61 14.8 (7.0; 26.2)	15/60 25.0 (14.7; 37.9)	19/61 31.1 (19.9; 44.3)	16/62 25.8 (15.5; 38.5)
Unsolicited non-serious injection site AR	6/63 9.5 (3.6; 19.6)	6/61 9.8 (3.7; 20.2)	3/61 4.9 (1.0; 13.7)	3/60 5.0 (1.0; 13.9)	3/61 4.9 (1.0; 13.7)	3/62 4.8 (1.0; 13.5)
Unsolicited non-serious systemic AE	56/63 88.9 (78.4; 95.4)	50/61 82.0 (70.0; 90.6)	52/61 85.2 (73.8; 93.0)	55/60 91.7 (81.6; 97.2)	57/61 93.4 (84.1; 98.2)	54/62 87.1 (76.1; 94.3)
Unsolicited non-serious systemic AR	11/63 17.5 (9.1; 29.1)	9/61 14.8 (7.0; 26.2)	6/61 9.8 (3.7; 20.2)	12/60 20.0 (10.8; 32.3)	16/61 26.2 (15.8; 39.1)	13/62 21.0 (11.7; 33.2)
AE leading to study discontinuation*	0/63 0.0 (0.0; 5.7)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/60 0.0 (0.0; 6.0)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/62 0.0 (0.0; 5.8)
SAE	2/63 3.2 (0.4; 11.0)	1/61 1.6 (0.0; 8.8)	2/61 3.3 (0.4; 11.3)	2/60 3.3 (0.4; 11.5)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/62 0.0 (0.0; 5.8)
Deaths	0/63 0.0 (0.0; 5.7)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/60 0.0 (0.0; 6.0)	0/61 0.0 (0.0; 5.9)	0/62 0.0 (0.0; 5.8)

n is the number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
AE, AR: adverse event, adverse reaction
* Identified in the termination form as SAE or other AE
Note: All information available at the time of the analysis will be included in the table
Note: Unsolicited non-serious AEs and SAEs within 30 minutes are considered immediate. Some Unsolicited AEs/SAEs, collected beyond Day 30 post-vaccine but within Visit 2 Window, were included

即時性非特定有害事象：

2 名の被験者で即時性非特定 AE が発現し、うち 1 件（Group 1 の被験者の発疹）はワクチン接種と因果関係ありと判断された。

Day 0～Day 7 の特定注射部位反応：

全ての接種群の大多数の被験者で特定反応が発現した。全体として、特定反応の発現割合は、接種群間で同程度であった。注射部位反応を報告した被験者の割合は、TetraMen-T を接種された被験者（Group 1～6）と対照ワクチンを接種された被験者（Group 7）で同程度であった。

注射部位反応の発現割合と、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、明らかな相関は認められなかった。

最も多くみられた注射部位反応は圧痛であり、発現割合は 25.4%（Group 1）～39.3%（Group 6）であった。次いで紅斑の発現割合は 29.5%（Group 2）～39.3%（Group 6）であった。最も少なかった注射部位反応は腫脹であり、発現割合は 13.6%（Group 4）～23.0%（Group 3）であった。

大多数の特定注射部位反応は、重症度がグレード 1 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日で、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 7 の特定全身反応：

注射部位反応と同様に、全身反応の発現割合は、TetraMen-T 接種群を通じて同程度であり、対照ワクチン接種群の発現割合と同程度であった。

全ての接種群で最も多くみられた全身反応は易刺激性であり、発現割合は 54.2%（Group 4）～70.5%（Group 2 及び 6）であった。Group 2 を除く全接種群では、次に異常号泣が多くみられ、発現割合は 34.4%（Group 2）～48.4%（Group 7）であった。次いで食欲喪失が多くみられ（Group 2 では 2 番目に多かった）、発現割合は 27.9%（Group 6）～46.8%（Group 7）であった。嘔吐の発現割合は 18.6%（Group 4）～32.3%（Group 7）であった。発熱は最も報告が少なく、発現割合は 11.1%（Group 1）～29.5%（Group 3）であった。

大多数の特定全身反応は、重症度がグレード 1 であり、ワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日で、治療を必要としなかった。重症度、発現までの時間、発現期間及び実施された処置について、接種群間で傾向は認められなかった。

Day 0～Day 30 の非特定有害事象：

327 名で合計 931 件の非特定 AE が報告された。全接種群を通じて、明らかな傾向は認められなかった。

最も多くみられた AE は器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の事象であり、219 名で合計 346 件が発現した。次いで、「胃腸障害」（133 名 192 件）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（90 名 111 件）、「全身障害および投与局所様態」（88 名 109 件）、「皮膚および皮下組織障害」（65 名 82 件）及び「眼障害」（38 名 44 件）の順で多くみられた。残りの各 SOC では、10 名未満の被験者で 12 件未満の発現であった。

合計 107 件の非特定 AE 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、AR として特定された。最も多くみられた AR の SOC は「全身障害および投与局所様態」（25 件）であり、次い

で「感染症および寄生虫症」及び「皮膚および皮下組織障害」（各 20 件）、「胃腸障害」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 16 件）の順であった。AR の件数と接種したワクチンの間に明らかな関連は認められなかった。重症度がグレード 3 の全身 AR が合計 4 件報告され、Group 1 及び 4 で各 1 件、Group 6 で 2 件であった。

死亡：

治験中に死亡は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象：

本治験中に、7 名で合計 7 件の SAE が発現した。2 件は Group 1、1 件は Group 2、2 件は Group 3、2 件は Group 4 の被験者で発現した。Group 6 及び 7 では SAE の報告はなかった。これらのうち、Group 3 の被験者で発現した 1 件の SAE（反応性関節炎）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。当該被験者は 23 日後に完全に回復した。

免疫原性の結果：

免疫原性データは PPAS を用いて解析した。

抗体価 1:8 以上及び 1:4 以上を達成した被験者の割合：

ワクチン接種前の SBA-HC 抗体価：

ワクチン接種前の SBA-HC 抗体価は全接種群で同程度であり、血清群 A に対する抗体価が他の血清群よりも高かった。血清群 A については、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は 18.8%（Group 4）～35.2%（Group 1）であり、ワクチン接種前の抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は 56.9%（Group 7）～68.5%（Group 1）であった。血清群 C、W 及び Y では、抗体価 1:8 又は 1:4 以上の被験者の割合は 0%又は 0%に近い値であった。

ワクチン接種後の SBA-HC 抗体価が 1:8 以上：

TetraMen-T 接種群では、ワクチン接種後の SBA-HC 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、血清群 A については 75.0%（Group 4）～100.0%（Group 2）、血清群 C については 84.3%（Group 3）～96.1%（Group 6）、血清群 W については 62.5%（Group 4）～70.6%（Group 6）、血清群 Y については 66.7%（Group 1）～91.7%（Group 4）であった。対照ワクチン接種群では、血清群 A、W 及び Y についてそれぞれ 46.0%、2.0%及び 7.8%であり、血清群 C については 100.0%であった。表 S2 を参照のこと。

表 S2：Number and Proportion of Subjects with a Titer ≥1:8 at Baseline and 30 Days Post-vaccination, SBA-HC Assay (Per-Protocol Population)

Serogroup criterion	Time point	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)	Group 7 (N=51)
Antigen strain		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	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)	13/ 51 25.5 (14.3; 39.6)
	Post	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)	23/ 50 46.0 (31.8; 60.7)
C	Pre	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)	0/ 51 0.0 (0.0; 7.0)
	Post	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)	51/ 51 100.0 (93.0; 100.0)
Y	Pre	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)	3/ 51 5.9 (1.2; 16.2)
	Post	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)	4/ 51 7.8 (2.2; 18.9)
W-135	Pre	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)	0/ 51 0.0 (0.0; 7.0)
	Post	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)	1/ 50 2.0 (0.1; 10.6)

N is the total number of subjects per group from the per-protocol analysis set

n is the number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column

M: for fold-rise, number of subjects with both pre- and post-vaccination valid serology results for the particular antigen, including results reported as <LLOQ and >ULOQ

M: for titers, number of subjects with valid serology results for the particular antigen, including results reported as <LLOQ and >ULOQ

ワクチン接種後の SBA-HC 抗体価が 1:4 以上：

TetraMen-T 接種群で、ワクチン接種後の SBA-HC 抗体価が 1:4 以上を達成した被験者の割合は、血清群 A については 92.6%（Group 1）～100.0%（Group 2）、血清群 C については 86.3%（Group 3）～98.0%（Group 6）、血清群 W については 70.6%（Group 3）～80.4%（Group 6）、血清群 Y については 79.6%（Group 1）～95.8%（Group 4）であった。対照ワクチン接種群では、血清群 A、W 及び Y についてそれぞれ 82.0%、10.0%及び 15.7%であり、血清群 C については 100.0%であった。

ワクチン接種前の SBA-BR 抗体価：

SBA-BR については、ワクチン接種前の抗体価は 1:8 以上のみ測定した。抗体価 1:8 以上の被験者の割合は、血清群 A については 2.0%（Group 2）～6.0%（Group 3）、血清群 C については、0.0%（Group 7）～9.8%（Group 2）、血清群 W については 13.7%（Group 7）～23.5%（Group 6）、血清群 Y については 47.1%（Group 6）～64.6%（Group 4）であった。

ワクチン接種後の SBA-BR 抗体価が 1:8 以上：

全ての TetraMen-T 接種群で、ワクチン接種後に大多数の被験者で SBA-BR 抗体価は 1:8 以上を達成した。被験者の割合は、血清群 A については 86.8%（Group 1）～92.2%（Group 6）、血清群 C については、76.0%（Group 2）～94.1%（Group 6）、血清群 W については 97.9%（Group 4）～100.0%（Group 1、3 及び 6）、血清群 Y については 96.1%（Group 3 及び 6）～100.0%（Group 4）であった。対照ワクチン接種群では、被験者の割合は、血清群 A、W 及び Y についてそれぞれ 8.0%、22.0%及び 54.9%であり、血清群 C については 100.0%であった。

抗髄膜炎菌抗体の幾何平均抗体価：

SBA-HC 幾何平均抗体価：

ワクチン接種前の幾何平均抗体価：

ワクチン接種前の GMT は全接種群を通じて同程度であり、血清群 A で 3.83～4.77、血清群 C で 2.00～2.08、血清群 W で 2.00～2.03、血清群 Y で 2.00～2.32 であった。

ワクチン接種後の GMT：

血清群 A：TetraMen-T 接種群では、ワクチン接種後の GMT は 14.89（Group 4）～41.64（Group 2）であった。対照ワクチン接種群では 6.87 であった。

血清群 C：TetraMen-T 接種群では、GMT は 46.19（Group 2）～252.54（Group 6）であった。対照ワクチン接種群では 471.91 であった。

血清群 Y：TetraMen-T 接種群では、GMT は 13.89（Group 1）～26.46（Group 6）であった。対照ワクチン接種群では 2.42 であった。

血清群 W：TetraMen-T 接種群では、GMT は 10.21（Group 1）～16.00（Group 3）であった。対照ワクチン接種群では 2.17 であった。

表 S3：Geometric Mean Titers (GMTs) at Baseline and 30 Days Post-Vaccination, SBA-HC Assay (Per-Protocol Population)

Antigen	Bleed	Group 1 (N=54)	Group 2 (N=51)	Group 3 (N=51)	Group 4 (N=48)	Group 6 (N=51)	Group 7 (N=51)
		GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)	GMT (95% CI)
A	Pre	4.79 (3.75; 6.11)	3.84 (3.12; 4.73)	4.17 (3.35; 5.19)	3.83 (3.07; 4.78)	4.77 (3.59; 6.35)	3.84 (3.11; 4.74)
	Post	21.22 (14.85; 30.33)	41.64 (30.30; 57.24)	29.10 (20.18; 41.95)	14.89 (10.54; 21.03)	29.10 (21.30; 39.75)	6.87 (5.10; 9.26)
C	Pre	2.00 (2.00; 2.00)	2.03 (1.97; 2.08)	2.03 (1.97; 2.08)	2.06 (1.94; 2.18)	2.00 (2.00; 2.00)	2.08 (1.99; 2.18)
	Post	60.80 (37.71; 98.01)	46.19 (29.29; 72.82)	73.32 (42.18; 127.43)	131.75 (80.90; 214.56)	252.54 (170.84; 373.32)	471.91 (373.90; 595.60)
Y	Pre	2.08 (1.96; 2.20)	2.14 (1.94; 2.36)	2.20 (1.86; 2.60)	2.00 (2.00; 2.00)	2.00 (2.00; 2.00)	2.32 (1.96; 2.76)
	Post	13.89 (9.19; 21.00)	17.36 (11.50; 26.21)	23.73 (14.86; 37.90)	26.52 (18.61; 37.79)	26.46 (17.29; 40.49)	2.42 (2.09; 2.80)
W-135	Pre	2.03 (1.97; 2.08)	2.00 (2.00; 2.00)	2.03 (1.97; 2.08)	2.03 (1.97; 2.09)	2.03 (1.97; 2.08)	2.00 (2.00; 2.00)
	Post	10.21 (7.32; 14.25)	13.00 (8.59; 19.66)	16.00 (9.74; 26.28)	10.53 (7.10; 15.60)	15.57 (10.56; 22.95)	2.17 (2.01; 2.34)

N is the total number of subjects per group from the per-protocol analysis set

n is the number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column

M is the number of subjects with valid serology results for the particular antigen, including results reported as <LLOQ and >ULOQ

SBA-BR 幾何平均抗体価：

ワクチン接種前の幾何平均抗体価：

血清群 A、C 及び W では、接種前の GMT は全接種群を通じて同程度であり、血清群 A で 4.22～5.26、血清群 C で 4.00～6.26、血清群 W で 6.01～8.45 であった。血清群 Y についてはより大きなばらつきが認められ、GMT は 17.36（Group 6）～35.92（Group 1）であった。

ワクチン接種後の幾何平均抗体価：

血清群 A：TetraMen-T 接種群では、ワクチン接種後の GMT は 336.91（Group 1）～759.35（Group 6）であった。対照ワクチン接種群では 5.66 であった。

血清群 C：GMT は 145.53（Group 1）～636.37（Group 6）であった。対照ワクチン接種群では 1,290.16 であった。

血清群 Y：GMT は 586.54（Group 3）～713.70（Group 4）であった。対照ワクチン接種群では 23.41 であった。

血清群 W：GMT は 912.28（Group 4）～1,518.71（Group 6）であった。対照ワクチン接種群では 8.57 であった。

逆累積分布曲線：

4 つの髄膜炎菌血清群それぞれについて、ワクチン接種前後の抗体価の RCDC を作成した。SBA-HC 及び SBA-BR の両方で、RCDC は分布表で示された知見を裏付けるものであった。TetraMen-T は、Group 1、2、3、4 及び 6 において 4 つの抗原全てに対して免疫原性を示したが、明確な用量反応は認められなかった。

抗破傷風トキソイド抗体価の分布に関する RCDC から、全ての接種群で強い反応が認められた。RCDC の結果でも、ワクチンに含まれる破傷風トキソイドの量にかかわらず、全接種群で反応は同程度であった。

抗体価の分布：

SBA-HC 抗体価：

ワクチン接種前の抗体価は、全ての血清群で低かった。血清群 A については、全接種群の大多数の被験者で抗体価は 8 以下であった。それ以外の 3 つの血清群については、ほとんど全ての被験者で 4 未満であった。

ワクチン接種後の結果には変動があり、TetraMen-T 接種群間の差について、明確な傾向は認められなかった。抗体価の大多数は、血清群 A では 8～128、血清群 C では 16～1,024、血清群 W では 4 未満～64、血清群 Y では 4 未満～128 であった。対照ワクチン接種群では、血清群 A、W 及び Y に対する抗体価はほとんどが 4 未満及び 4 であったが、血清群 C に対する抗体価はほとんどが 256～1,024 であった。

SBA-BR 抗体価：

血清群 A 及び C については、ほとんど全ての被験者でワクチン接種前の抗体価は 8 未満であった。それ以外の 2 つの血清群については、多くの被験者で抗体価が 8 未満であった一方で、血清群 W では大多数が 32～256、血清群 Y では大多数が 32～512 であった。

ワクチン接種後の結果には変動があり、TetraMen-T 接種群間の差について、明確な傾向は認められなかった。抗体価の大多数は、血清群 A では 128～4096、血清群 C では 128～2048、血清群 W では 256～8192、血清群 Y では 256～2,048 であった。対照ワクチン接種群では、大多数の被験者で血清群 A、W 及び Y に対する抗体価は 8 未満であったが、血清群 C に対する抗体価は 256～2,048 であった。

抗破傷風抗体の幾何平均抗体価：

ワクチン接種前の GMT は同程度であり、0.28（Group 6）～0.34（Group 7）であった。ワクチン接種後の GMT は、Group 1 で 1.63、Group 2 で 2.53、Group 3 で 3.02、Group 4 で 2.16、Group 6 で 2.57、Group 7 で 2.07 であった。

全接種群の全ての被験者（100.0%）で、ワクチン接種前及び接種後の抗体価は 0.01 IU/mL 以上であった。

ワクチン接種前の抗体価は、大多数の被験者で 0.1 IU/mL 以上であり、その割合は 81.3%（Group 3）～89.8%（Group 7）であった。ワクチン接種後、抗体価が 0.1 IU/mL 以上の被験者の割合は、Group 1 で 98.0%、Group 3 で 97.9%、Group 4 で 95.8%、Group 7 で 98.0%、Group 2 及び 6 で 100.0%であった。

4 倍以上の抗体価の上昇を達成した被験者の割合は、Group 1 で 76.5%、Group 2 で 83.7%、Group 3 で 85.4%、Group 4 で 72.9%、Group 6 で 86.0%、Group 7 で 63.3%であった。

結論：

- 11～12 か月齢の幼児に TetraMen-T を単回接種したときの忍容性は良好であった。
- いずれの接種群においても、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。
- TetraMen-T を様々な用量で単回接種したときの安全性プロファイルは、承認済みの対照ワクチン（NeisVac-C）を単回接種したときと同様であった。
- 高用量接種群では、低用量接種群と比較して抗体反応が高くなる傾向がみられた。
- 高用量接種群では、GMT、特に SBA-BR GMT が僅かに高値であった。
- TetraMen-T の 5 種類の製剤で、抗体価の分布に明らかな傾向はなかった。

2.2.2 有害事象

2.2.2.1 特定反応

Day 7 までに発現した全ての特定注射部位反応及び特定全身反応を表 18（Group 1、2 及び 3）及び表 19（Group 4、6 及び 7）に示す。

表 18 - Solicited Reactions After Vaccination for Groups 1, 2, and 3 (Safety Population) – MET32

	Group 1 (N=63)		Group 2 (N=61)		Group 3 (N=61)	
Subjects experiencing at least one:	n/M %	95% CI	n/M %	95% CI	n/M %	95% CI
Solicited Reaction	54/ 63 85.7	(74.6; 93.3)	57/ 61 93.4	(84.1; 98.2)	52/ 61 85.2	(73.8; 93.0)
Injection site reaction	30/ 63 47.6	(34.9; 60.6)	33/ 61 54.1	(40.8; 66.9)	34/ 61 55.7	(42.4; 68.5)
Tenderness	16/ 63 25.4	(15.3; 37.9)	21/ 61 34.4	(22.7; 47.7)	23/ 61 37.7	(25.6; 51.0)
Erythema	19/ 63 30.2	(19.2; 43.0)	18/ 61 29.5	(18.5; 42.6)	19/ 61 31.1	(19.9; 44.3)
Swelling	9/ 63 14.3	(6.7; 25.4)	9/ 61 14.8	(7.0; 26.2)	14/ 61 23.0	(13.2; 35.5)
Systemic reaction	51/ 63 81.0	(69.1; 89.8)	55/ 61 90.2	(79.8; 96.3)	50/ 61 82.0	(70.0; 90.6)
Fever	7/ 63 11.1	(4.6; 21.6)	12/ 61 19.7	(10.6; 31.8)	18/ 61 29.5	(18.5; 42.6)
Vomiting	13/ 63 20.6	(11.5; 32.7)	15/ 61 24.6	(14.5; 37.3)	15/ 61 24.6	(14.5; 37.3)
Crying Abnormal	25/ 63 39.7	(27.6; 52.8)	21/ 61 34.4	(22.7; 47.7)	28/ 61 45.9	(33.1; 59.2)
Drowsiness	18/ 63 28.6	(17.9; 41.3)	15/ 61 24.6	(14.5; 37.3)	22/ 61 36.1	(24.2; 49.4)
Appetite Lost	22/ 63 34.9	(23.3; 48.0)	27/ 61 44.3	(31.5; 57.6)	25/ 61 41.0	(28.6; 54.3)
Irritability	43/ 63 68.3	(55.3; 79.4)	43/ 61 70.5	(57.4; 81.5)	41/ 61 67.2	(54.0; 78.7)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint

Module 5.3.4.1 MET32 CSR (Table 9.13)

表 19 - Solicited Reactions After Vaccination for Groups 4, 6, and 7 (Safety Population) – MET32

	Group 4 (N=60)		Group 6 (N=61)		Group 7 (N=62)	
Subjects experiencing at least one:	n/M %	95% CI	n/M %	95% CI	n/M %	95% CI
Solicited Reaction	47/ 59 79.7	(67.2; 89.0)	50/ 61 82.0	(70.0; 90.6)	53/ 62 85.5	(74.2; 93.1)
Injection site reaction	33/ 59 55.9	(42.4; 68.8)	36/ 61 59.0	(45.7; 71.4)	35/ 62 56.5	(43.3; 69.0)
Tenderness	18/ 59 30.5	(19.2; 43.9)	24/ 61 39.3	(27.1; 52.7)	22/ 62 35.5	(23.7; 48.7)
Erythema	22/ 59 37.3	(25.0; 50.9)	24/ 61 39.3	(27.1; 52.7)	21/ 62 33.9	(22.3; 47.0)
Swelling	8/ 59 13.6	(6.0; 25.0)	11/ 61 18.0	(9.4; 30.0)	12/ 62 19.4	(10.4; 31.4)
Systemic reaction	40/ 59 67.8	(54.4; 79.4)	45/ 61 73.8	(60.9; 84.2)	50/ 62 80.6	(68.6; 89.6)
Fever	10/ 59 16.9	(8.4; 29.0)	8/ 61 13.1	(5.8; 24.2)	16/ 62 25.8	(15.5; 38.5)
Vomiting	11/ 59 18.6	(9.7; 30.9)	12/ 61 19.7	(10.6; 31.8)	20/ 62 32.3	(20.9; 45.3)
Crying Abnormal	21/ 59 35.6	(23.6; 49.1)	27/ 61 44.3	(31.5; 57.6)	30/ 62 48.4	(35.5; 61.4)
Drowsiness	13/ 59 22.0	(12.3; 34.7)	14/ 61 23.0	(13.2; 35.5)	18/ 62 29.0	(18.2; 41.9)
Appetite Lost	18/ 59 30.5	(19.2; 43.9)	17/ 61 27.9	(17.1; 40.8)	29/ 62 46.8	(34.0; 59.9)
Irritability	32/ 59 54.2	(40.8; 67.3)	43/ 61 70.5	(57.4; 81.5)	41/ 62 66.1	(53.0; 77.7)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint

Module 5.3.4.1 MET32 CSR (Table 9.14)

2.2.2.2 非特定有害事象

Day 30 までに発現した全ての非特定 AE を表 20（Group 1、2 及び 3）及び表 21（Group 4、6 及び 7）に、また、非特定 AR を表 22（Group 1、2 及び 3）及び表 23（Group 4、6 及び 7）に示す。

表 20 - All unsolicited adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 1-3, MET32 - Safety Analysis Set

	Group 1 (N=63)				Group 2 (N=61)				Group 3 (N=61)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited AE	56	88.9	(78.4 ; 95.4)	157	51	83.6	(71.9 ; 91.8)	158	53	86.9	(75.8 ; 94.2)	134
血液およびリンパ系障害	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
貧血	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
耳および迷路障害	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
耳痛	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
耳漏	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
鼓膜穿孔	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
眼障害	10	15.9	(7.9 ; 27.3)	12	8	13.1	(5.8 ; 24.2)	8	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	8
結膜充血	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
結膜炎	10	15.9	(7.9 ; 27.3)	12	8	13.1	(5.8 ; 24.2)	8	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	8
後天性涙道狭窄	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
眼の隈	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
眼部腫脹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
胃腸障害	24	38.1	(26.1 ; 51.2)	34	25	41.0	(28.6 ; 54.3)	32	19	31.1	(19.9 ; 44.3)	30
腹痛	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
便秘	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
下痢	8	12.7	(5.6 ; 23.5)	10	7	11.5	(4.7 ; 22.2)	7	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3
消化不良	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
乳児仙痛	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
生歯	14	22.2	(12.7 ; 34.5)	20	20	32.8	(21.3 ; 46.0)	22	16	26.2	(15.8 ; 39.1)	23
舌変色	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
嘔吐	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1

	Group 1 (N=63)				Group 2 (N=61)				Group 3 (N=61)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
全身障害および投与局所様態	14	22.2	(12.7 ; 34.5)	15	15	24.6	(14.5 ; 37.3)	20	14	23.0	(13.2 ; 35.5)	14
適用部位紅斑	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
熱感	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
インフルエンザ様疾患	0	0	(0 ; 5.7)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
注射部位内出血	5	7.9	(2.6 ; 17.6)	5	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	6	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3
注射部位腫瘤	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
注射部位反応	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
注射部位熱感	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
易刺激性	3	4.8	(1.0 ; 13.3)	3	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
末梢性浮腫	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
疼痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
発熱	6	9.5	(3.6 ; 19.6)	6	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	7	7	11.5	(4.7 ; 22.2)	7
口渇	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
血管穿刺部位血腫	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
血管穿刺部位反応	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
感染症および寄生虫症	33	52.4	(39.4 ; 65.1)	55	29	47.5	(34.6 ; 60.7)	51	34	55.7	(42.4 ; 68.5)	53
細気管支炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3
気管支炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
カンジダ性おむつ皮疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
蜂巣炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
感染性クループ	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
耳感染	3	4.8	(1.0 ; 13.3)	4	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
蟯虫症	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
胃腸炎	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
手足口病	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
蠕虫感染	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
下気道感染	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
鼻咽頭炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 (N=63) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs
外耳炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
中耳炎	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	7	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
急性中耳炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
ウイルス性中耳炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
眼窩周囲蜂巣炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
咽頭炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
肺炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
ＲＳウイルス肺炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
気道感染	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	6	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	6
ウイルス性気道感染	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
鼻炎	4	6.3	(1.8 ; 15.5)	5	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
猩紅熱	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
陰嚢感染	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
副鼻腔炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
扁桃炎	3	4.8	(1.0 ; 13.3)	3	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3
上気道感染	16	25.4	(15.3 ; 37.9)	22	17	27.9	(17.1 ; 40.8)	19	20	32.8	(21.3 ; 46.0)	23
尿路感染	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
水痘	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
ウイルス血症	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
ウイルス感染	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
ウイルス性咽頭炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
ウイルス性発疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
ウイルス性上気道感染	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	0	0	(0 ; 5.9)	0
傷害、中毒および処置合併症	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
節足動物咬傷	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
咬刺傷	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
挫傷	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
擦過傷	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
頭部損傷	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 (N=63) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs
皮膚裂傷	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
臨床検査	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
体温上昇	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
心雑音	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
食欲減退	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
脱水	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
反応性関節炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
腱鞘炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
神経系障害	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	3	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
熱性痙攣	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
頭痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
不規則睡眠期	1	1.6	(0 ; 8.5)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
傾眠	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
精神障害	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
息こらえ	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
泣き	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
失見当識	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
落ち着きのなさ	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
睡眠障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16	25.4	(15.3 ; 37.9)	20	15	24.6	(14.5 ; 37.3)	21	11	18.0	(9.4 ; 30.0)	15
喘息	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
咳嗽	6	9.5	(3.6 ; 19.6)	6	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	6	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	6
発声障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0

	Group 1 (N=63)				Group 2 (N=61)				Group 3 (N=61)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
鼻閉	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
咽喉頭疼痛	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
湿性咳嗽	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
鼻漏	12	19.0	(10.2 ; 30.9)	13	12	19.7	(10.6 ; 31.8)	12	9	14.8	(7.0 ; 26.2)	9
扁桃肥大	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
喘鳴	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
皮膚および皮下組織障害	10	15.9	(7.9 ; 27.3)	13	13	21.3	(11.9 ; 33.7)	17	7	11.5	(4.7 ; 22.2)	9
皮膚炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
接触性皮膚炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
おむつ皮膚炎	5	7.9	(2.6 ; 17.6)	6	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	6	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	4
皮膚乾燥	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
湿疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
紅斑	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
紅色汗疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
そう痒症	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
発疹	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	5	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
紅斑性皮疹	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
全身性皮疹	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
斑状丘疹状皮疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
皮膚障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
皮膚病変	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0

MedDRA 10.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
Some Unsolicited AEs/SAEs, collected beyond Day 30 post-vaccine but within Visit 2 Window, were included
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m32g1_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m32g1_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 21 - All unsolicited adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 4, 6, 7, MET32 - Safety Analysis Set

	Group 4 (N=60)				Group 6 (N=61)				Group 7 (N=62)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited AE	56	93.3	(83.8 ; 98.2)	149	57	93.4	(84.1 ; 98.2)	168	54	87.1	(76.1 ; 94.3)	165
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
貧血	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
耳および迷路障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
耳痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
耳漏	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
鼓膜穿孔	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
眼障害	5	8.3	(2.8 ; 18.4)	5	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	8	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
結膜充血	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
結膜炎	3	5.0	(1.0 ; 13.9)	3	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	6	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
後天性涙道狭窄	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
眼の腫	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
眼部腫脹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
胃腸障害	21	35.0	(23.1 ; 48.4)	28	17	27.9	(17.1 ; 40.8)	28	27	43.5	(31.0 ; 56.7)	40
腹痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
便秘	0	0	(0 ; 6.0)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.8)	0
下痢	8	13.3	(5.9 ; 24.6)	9	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	8	12.9	(5.7 ; 23.9)	8
消化不良	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
乳児仙痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
口腔内潰瘍形成	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
生歯	12	20.0	(10.8 ; 32.3)	15	13	21.3	(11.9 ; 33.7)	18	18	29.0	(18.2 ; 41.9)	23
舌変色	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
嘔吐	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	4	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	6	5	8.1	(2.7 ; 17.8)	8
全身障害および投与局所様態	14	23.3	(13.4 ; 36.0)	17	19	31.1	(19.9 ; 44.3)	26	12	19.4	(10.4 ; 31.4)	17

	Group 4 (N=60)				Group 6 (N=61)				Group 7 (N=62)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
適用部位紅斑	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
熱感	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
インフルエンザ様疾患	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
注射部位内出血	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
注射部位腫瘤	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
注射部位反応	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
注射部位熱感	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
易刺激性	5	8.3	(2.8 ; 18.4)	5	7	11.5	(4.7 ; 22.2)	7	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
末梢性浮腫	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
疼痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
発熱	6	10.0	(3.8 ; 20.5)	7	10	16.4	(8.2 ; 28.1)	12	6	9.7	(3.6 ; 19.9)	7
口渇	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
血管穿刺部位血腫	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
血管穿刺部位反応	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
感染症および寄生虫症	39	65.0	(51.6 ; 76.9)	57	43	70.5	(57.4 ; 81.5)	64	41	66.1	(53.0 ; 77.7)	66
細気管支炎	1	1.7	(0 ; 8.9)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
気管支炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
カンジダ性おむつ皮疹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
蜂巣炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
感染性クループ	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	4	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
耳感染	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	6	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	4
蟯虫症	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
胃腸炎	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	4	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
手足口病	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
蠕虫感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
下気道感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
鼻咽頭炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
外耳炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 4 (N=60) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 6 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 7 (N=62) n	%	(95% CI)	n AEs
中耳炎	8	13.3	(5.9 ; 24.6)	9	8	13.1	(5.8 ; 24.2)	8	4	6.5	(1.8 ; 15.7)	4
急性中耳炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
ウイルス性中耳炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
眼窩周囲蜂巣炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
咽頭炎	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
肺炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
ＲＳウイルス肺炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
気道感染	5	8.3	(2.8 ; 18.4)	8	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4	8	12.9	(5.7 ; 23.9)	9
ウイルス性気道感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
鼻炎	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	4	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
猩紅熱	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
陰嚢感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
副鼻腔炎	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
扁桃炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
上気道感染	20	33.3	(21.7 ; 46.7)	23	23	37.7	(25.6 ; 51.0)	25	20	32.3	(20.9 ; 45.3)	21
尿路感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
水痘	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
ウイルス血症	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
ウイルス感染	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	5	8.1	(2.7 ; 17.8)	5
ウイルス性咽頭炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
ウイルス性発疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	4	6.5	(1.8 ; 15.7)	4
ウイルス性上気道感染	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	3	5.0	(1.0 ; 13.9)	3	1	1.6	(0 ; 8.8)	3	0	0	(0 ; 5.8)	0
節足動物咬傷	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
咬刺傷	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
挫傷	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
擦過傷	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
頭部損傷	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
皮膚裂傷	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 4 (N=60) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 6 (N=61) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 7 (N=62) n	%	(95% CI)	n AEs
臨床検査	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
体温上昇	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
心雑音	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
代謝および栄養障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	2
食欲減退	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
脱水	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
反応性関節炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
腱鞘炎	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
神経系障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
熱性痙攣	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
頭痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
不規則睡眠期	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
傾眠	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
精神障害	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	4	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
息こらえ	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
泣き	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
失見当識	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
落ち着きのなさ	0	0	(0 ; 6.0)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.8)	0
睡眠障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13	21.7	(12.1 ; 34.2)	18	20	32.8	(21.3 ; 46.0)	22	15	24.2	(14.2 ; 36.7)	15
喘息	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
咳嗽	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	5	9	14.8	(7.0 ; 26.2)	9	5	8.1	(2.7 ; 17.8)	5
発声障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
鼻閉	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1

	Group 4 (N=60)				Group 6 (N=61)				Group 7 (N=62)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
咽喉頭疼痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.8)	0
湿性咳嗽	1	1.7	(0 ; 8.9)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
鼻漏	8	13.3	(5.9 ; 24.6)	9	9	14.8	(7.0 ; 26.2)	9	7	11.3	(4.7 ; 21.9)	7
扁桃肥大	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
喘鳴	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
皮膚および皮下組織障害	12	20.0	(10.8 ; 32.3)	15	9	14.8	(7.0 ; 26.2)	10	14	22.6	(12.9 ; 35.0)	18
皮膚炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
接触性皮膚炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
おむつ皮膚炎	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	4	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
皮膚乾燥	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
湿疹	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
紅斑	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
紅色汗疹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
そう痒症	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
発疹	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	5	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4	6	9.7	(3.6 ; 19.9)	9
紅斑性皮疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
全身性皮疹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
皮膚障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
皮膚病変	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0

MedDRA 10.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
Some Unsolicited AEs/SAEs, collected beyond Day 30 post-vaccine but within Visit 2 Window, were included
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m32g2_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m32g2_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 22 - All unsolicited adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 1-3, MET32 - Safety Analysis Set

	Group 1 (N=63)				Group 2 (N=61)				Group 3 (N=61)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited AR	15	23.8	(14.0 ; 36.2)	22	14	23.0	(13.2 ; 35.5)	15	10	16.4	(8.2 ; 28.1)	12
耳および迷路障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
耳痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
眼障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
眼部腫脹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
胃腸障害	4	6.3	(1.8 ; 15.5)	5	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	0	0	(0 ; 5.9)	0
腹痛	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
下痢	4	6.3	(1.8 ; 15.5)	4	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	0	0	(0 ; 5.9)	0
全身障害および投与局所様態	6	9.5	(3.6 ; 19.6)	6	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	6	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4
注射部位内出血	5	7.9	(2.6 ; 17.6)	5	6	9.8	(3.7 ; 20.2)	6	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3
注射部位腫瘤	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
注射部位熱感	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
疼痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
感染症および寄生虫症	5	7.9	(2.6 ; 17.6)	5	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
胃腸炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
中耳炎	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
気道感染	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
扁桃炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
上気道感染	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
ウイルス血症	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
反応性関節炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 (N=63) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 2 (N=61) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 3 (N=61) n	%	(95% CI)	n ARs
神経系障害	1	1.6	(0 ; 8.5)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
頭痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
不規則睡眠期	1	1.6	(0 ; 8.5)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
精神障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
失見当識	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
落ち着きのなさ	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
睡眠障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	3
咳嗽	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
発声障害	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0
咽喉頭疼痛	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
湿性咳嗽	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
鼻漏	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
皮膚および皮下組織障害	3	4.8	(1.0 ; 13.3)	3	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2
おむつ皮膚炎	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
皮膚乾燥	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
湿疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
紅斑	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
紅色汗疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0
発疹	2	3.2	(0.4 ; 11.0)	2	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.9)	0
紅斑性皮疹	1	1.6	(0 ; 8.5)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	(0 ; 5.7)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0

MedDRA 10.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column, n ARs: number of ARs
Some Unsolicited ARs/SARs, collected beyond Day 30 post-vaccine but within Visit 2 Window, were included
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m32g1_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m32g1_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 23 - All unsolicited adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - Group 4, 6, 7, MET32 - Safety Analysis Set

	Group 4 (N=60)				Group 6 (N=61)				Group 7 (N=62)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited AR	15	25.0	(14.7 ; 37.9)	17	19	31.1	(19.9 ; 44.3)	19	16	25.8	(15.5 ; 38.5)	22
耳および迷路障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
耳痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
眼障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
眼部腫脹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
胃腸障害	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	4	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
腹痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
下痢	4	6.7	(1.8 ; 16.2)	4	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
全身障害および投与局所様態	3	5.0	(1.0 ; 13.9)	3	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
注射部位内出血	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
注射部位腫瘤	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
注射部位熱感	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
疼痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
感染症および寄生虫症	3	5.0	(1.0 ; 13.9)	3	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	5	5	8.1	(2.7 ; 17.8)	5
胃腸炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
中耳炎	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
気道感染	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	2	3.2	(0.4 ; 11.2)	2
扁桃炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
上気道感染	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	4	6.6	(1.8 ; 15.9)	4	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
ウイルス血症	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 4 (N=60) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 6 (N=61) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 7 (N=62) n	%	(95% CI)	n ARs
反応性関節炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
頭痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
不規則睡眠期	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
精神障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	0	0	(0 ; 5.8)	0
失見当識	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
落ち着きのなさ	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
睡眠障害	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	3.3	(0.4 ; 11.5)	2	5	8.2	(2.7 ; 18.1)	5	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
咳嗽	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
発声障害	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
咽喉頭疼痛	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
湿性咳嗽	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
鼻漏	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	0	0	(0 ; 5.8)	0
皮膚および皮下組織障害	3	5.0	(1.0 ; 13.9)	3	3	4.9	(1.0 ; 13.7)	3	6	9.7	(3.6 ; 19.9)	6
おむつ皮膚炎	0	0	(0 ; 6.0)	0	1	1.6	(0 ; 8.8)	1	0	0	(0 ; 5.8)	0
皮膚乾燥	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
湿疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
紅斑	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0
紅色汗疹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
発疹	1	1.7	(0 ; 8.9)	1	2	3.3	(0.4 ; 11.3)	2	3	4.8	(1.0 ; 13.5)	3
紅斑性皮疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	1	1.6	(0 ; 8.7)	1
斑状丘疹状皮疹	0	0	(0 ; 6.0)	0	0	0	(0 ; 5.9)	0	0	0	(0 ; 5.8)	0

MedDRA 10.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column, n ARs: number of ARs
Some Unsolicited ARs/SARs, collected beyond Day 30 post-vaccine but within Visit 2 Window, were included
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m32g2_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m32g2_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

2.2.3 個別症例の詳細

- 本治験では死亡例はなかった。
- そのほかの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.4.1 MET32 CSR [Section 5.3.2]に示す。

2.3 56歳以上の被験者を対象とした4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET44 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-1]

2.3.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW 結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	56歳以上の被験者を対象とした4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価
開発のフェーズ：	第 II 相
治験実施医療機関：	本治験は、米国の 12 の実施医療機関で実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2012 年 11 月 12 日 最後の被験者の最終来院日：2013 年 1 月 17 日

方法／治験デザイン：	本治験は、米国の 56 歳以上の成人に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune -A/C/Y/W-135 を接種する第 II 相、ランダム化、非盲検（臨床検査技師に対しては接種群の割付けを盲検化した）、多施設共同試験である。被験者の組入れには音声自動応答システム（IVRS）を使用し、各群に適切な数の被験者を確実に組み入れた。
	以下のとおり、組入れ日に 56 歳以上であった被験者を MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）又は Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2）のいずれかの接種群に 2:1 の比でランダムに割り付け、56～64 歳と 65 歳以上の 2 つのサブセットに層別化した。
	• Group 1：MenACYW 結合型ワクチンを接種（n=200）
	  • Group 1a：56～64 歳の被験者 100 名
	  • Group 1b：65 歳以上の被験者 100 名
	• Group 2：Menomune-A/C/Y/W-135 を接種（n=100）
	  • Group 2a：56～64 歳の被験者 50 名
	  • Group 2b：65 歳以上の被験者 50 名
	全ての被験者にワクチンが単回接種され、免疫原性評価用血液検体を Day 0（D0）のベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後の D30（+14 日）に採取した。安全性データは D0～D30（+14 日）の期間収集した。

目的：	**免疫原性：** 56 歳以上の被験者において、MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135 の単回接種により惹起された、ヒト補体（hSBA）及び幼若ウサギ補体（rSBA）を用いた血清殺菌活性測定法により測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応を評価する。 **安全性：** 56 歳以上の被験者に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135 を単回接種したときの安全性プロファイルを評価する。
評価項目：	**免疫原性：** 免疫原性の評価項目は以下のとおりである。 • 全ての被験者における、D0 及び D30 に hSBA 及び rSBA により測定した髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）に対する機能的抗体 **安全性：** 全ての被験者について、以下の評価項目から安全性を評価した。 1) ワクチン接種後 30 分以内に報告された非特定全身有害事象（AE）の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係 2) ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定注射部位反応（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）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 3) ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定全身反応（DC 及び CRF にて特定）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 4) ワクチン接種後 30 日以内に発現した、非特定 AE 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 AE のみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか 5) 治験期間を通して発現した、重篤な有害事象（SAE）の発現、事象名（MedDRA 基本語）、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

被験者数：

表 S1: Planned and actual number of subjects enrolled

	Group 1 n (%)	Group 2 n (%)	Group 1a n (%)	Group 1b n (%)	Group 2a n (%)	Group 2b n (%)	All n (%)
Planned sample size	200	100	100	100	50	50	300
Actual number of enrolled subjects	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Subjects completing the study	200 (99.5)	100 (100.0)	100 (99.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	300 (99.7)
Subjects who discontinued	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
Full Analysis Set	201 (100.0)	100 (100.0)	101 (100.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	301 (100.0)
Per-Protocol Analysis Set	195 (97.0)	94 (94.0)	98 (97.0)	97 (97.0)	46 (92.0)	48 (96.0)	289 (96.0)
Safety Analysis Set	199 (99.0)	100 (100.0)	99 (98.0)	100 (100.0)	50 (100.0)	50 (100.0)	299 (99.3)

合計 301 名の被験者を本治験に組み入れた。被験者を Group 1 又は Group 2 へ 2:1 の比でランダムに割り付け（Group 1 に 201 名、Group 2 に 100 名）、年齢により 2 つのサブセットに層別化した（Group 1a に 101 名、Group 1b に 100 名、Group 2a に 50 名、Group 2b に 50 名）。

Group 1a の 1 名を除く全ての被験者が本治験を完了した。早期中止の理由は「AE 以外の理由による自発的中止」と報告された。

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：

ワクチン接種：

全ての被験者が D0 に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135（対照ワクチン）の単回接種を受けた。

血液検体採取：

全ての被験者から、D0 にワクチン接種前の血液検体を、また、D30 にワクチン接種後の検体を採取した。

安全性データの収集：

- 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に非特定全身 AE が発現した場合は、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。
- 被験者は、特定反応に関する情報をワクチン接種後 D0 から D7 まで、非特定 AE に関する情報を D0 から D30 まで、DC に記録した。
- 被験者は、治験期間中のいつでも、SAE の可能性がある場合は直ちに治験実施医療機関に連絡した。
- 治験スタッフはワクチン接種後 D8 に被験者に電話し、SAE の発現の有無を

	確認した。 **治験参加期間：** 各被験者の治験参加予定期間は 30～44 日であった。
被験ワクチン：	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：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に､破傷風トキソイドタンパク質約 65 µg に結合させた髄膜炎菌莢膜多糖体（血清群 A、C、W 及び Y 各 10 µg）を含む。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	Menomune-A/C/Y/W-135：髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W-135）ワクチン（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	凍結乾燥製剤入り単回接種用バイアル及び溶解液の 0.6 mL バイアル
組成：	添付文書に従って溶解したとき、各 0.5 mL 用量の生理食塩液中に血清群 A、C、Y 及び W-135 に特異的な多糖体抗原 50 µg を含む。 安定化剤として 1 回接種量当たり 2.5～5 mg の乳糖が含まれる。
接種経路：	皮下（SC）
バッチ番号：	[redacted]
他の治験薬：	該当せず
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の全ての基準を満たすこととした。 1) Group 1a 及び Group 2a：組入れ日に 56～64 歳、Group 1b 及び Group 2b：組入れ日に 65 歳以上。 2) 同意説明文書に署名及び日付が記入されている。 3) 予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。
除外基準：	以下の基準のいずれかに抵触した者は、治験の組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠可能な女性（閉経後少なくとも 1 年間が経過した女性、避妊手術を受けた女性、又はワクチン接種の 4 週間以上前から接種の 4 週間後までの期間に有効な避妊法を実施若しくは禁欲した女性は、妊娠可能な女性とはみなさない）。 2) 治験への組入れ時（又は被験ワクチン接種前 4 週間以内）に、ほかのワクチン、薬物、医療機器又は治療手順の治験に参加した、又は本治験実施期間中にこうした治験に参加を予定している。 3) 被験ワクチン接種前 4 週間以内に何らかのワクチンを接種された、又は治験でのワクチン接種後 4 週間以内に何らかのワクチン接種を予定している。ただし、インフルエンザワクチン接種は、治験ワクチン接種の 2 週間以上前又は後であれば許容される。 4) 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン又はそのほかのワクチンの接種歴があ

	る。 5) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた。 6) 先天性又は後天性免疫不全を有することが既知又は疑われる、過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた、長期の全身性副腎皮質ステロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤の投与）を受けた。 7) 臨床的、血清学的又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症の既往歴がある。 8) 治験中に髄膜炎菌感染のリスクが高い者。 9) ラテックス又はいずれかのワクチン成分に対して全身性過敏反応を示すことが既知、又は本治験で使用するワクチン若しくはそれに含まれる成分を含有するワクチンに対して重度の反応を示したことがある。 10) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 11) 本治験におけるワクチンの接種前の少なくとも 10 年以内に、破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後にアルサス様反応が認められたことがある。 12) 血小板減少症が口頭で報告され、ワクチンの IM 接種が禁忌である者。 13) 出血障害を有する、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固薬が投与され、ワクチンの IM 接種が禁忌である者。 14) 行政若しくは裁判所の命令により自由を奪われている、又は緊急事態若しくは強制入院下にある者。 15) アルコール乱用又は薬物中毒の者。 16) 治験責任医師が、本治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性があると判断した慢性疾患患者。 17) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0℃ 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復するか発熱が消失するまで、本治験に組み入れられない。 18) いずれかの採血前 3 日間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた者。いずれかの採血前 3 日間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受ける場合、治験責任医師は、被験者が最後に抗生物質の経口投与又は注射を受けてから 3 日間が経過するまで採血を延期する。ただし、延期の範囲は、可能な限り治験スケジュール表に示された採血期間内としなければならない。 19) 治験責任医師又はその被雇用者、本治験の実施に直接関与する実施医療機関の従業員、又は治験責任医師又は本治験に直接関与する従業員の家族（すなわち、親、配偶者、実子若しくは養子）。 被験者に治験責任医師以外の主治医がいた場合は、被験者の同意を得た上で実施医療機関が当該主治医に連絡を取り、被験者が治験に参加することを伝えることとした。
統計手法：	全ての解析は記述的解析とし、仮説の検定は行わなかった。 一般に、カテゴリー変数は要約し、頻度数、割合（百分率）及び信頼区間（CI）を示した。主なパラメータについて、点推定値の 95% CI は、定量データについては正規近似、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算

	出した。幾何平均抗体価（GMT）について、点推定値の 95% CI は対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。 **被験者数の計算：** 本治験は、予備的な安全性及び免疫原性データの取得を目的とした第 II 相探索的試験である。これらのデータは、何らかの仮説検定に使用することを意図したものではなく、正式な被験者数の計算は行わなかった。 統計学的な検出力のある仮説はないが、全体のコホート（N=300）で、真の発現割合が 1%の AE を観察する確率は約 95%であった。真の発現割合が 3%の AE を観察する確率は N=100 の各群で約 95%であった。

結果：

被験者の内訳：

合計 301 名の被験者を本治験に組み入れた。被験者を Group 1 又は Group 2 へ 2:1 の比でランダムに割り付け（Group 1 に 201 名、Group 2 に 100 名）、年齢に従って 2 つのサブセットに層別化した（Group 1a に 101 名、Group 1b に 100 名、Group 2a に 50 名、Group 2b に 50 名）。

301 名全ての被験者から Visit 1 に血液検体を採取し、ランダムに割り付けたワクチンを接種した（Group 1 は MenACYW 結合型ワクチン、Group 2 は Menomune-A/C/Y/W-135）。

Group 1a の 1 名を除く全ての被験者が本治験を完了した。1 名の被験者は自発的に治験を中止した。早期中止の理由は「AE 以外の理由による自発的中止」と報告された。

Group 1a で治験を中止した被験者及び静脈穿刺が困難であった被験者の合計 2 名では、Visit 2 で血液検体が採取されなかった。

人口統計学的及びベースラインの特性：

Group 1 及び Group 2 とも、女性被験者（それぞれ 60.8%［121/199 名］及び 55.0%［55/100 名］）の方が男性被験者（それぞれ 39.2%［78/199 名］及び 45.0%［45/100 名］）よりもやや多かった。同じ傾向はサブセットでも認められたが、Group 2b では男女が同数（50.0%［25/50 名］）であった。

組入れ時の平均年齢は、Group 1 及び Group 2（それぞれ 66.1±7.13 歳及び 65.8±6.58 歳）並びに各サブセット（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）で同様であった。

Group 1 及び Group 2 とも、被験者の大多数は白人であった（Group 1 で 94.5%［188/199 名］、Group 2 で 97.0%［97/100 名］）。

免疫原性：

血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体反応：

ベースラインの 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）と Group 2（Menomune-A/C/Y/W-135）で同程度であった。抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、いずれの接種群でも血清群 A がそのほかの血清群よりも高かった。hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、血清群 A については Group 1 で 76.4%（149/195 名）、Group 2 で 79.8%（75/94 名）、血清群 C については Group 1 で 17.4%（34/195 名）、Group 2 で 10.6%（10/94 名）、血清群 W については Group 1 で 13.3%（26/195 名）、Group 2 で 8.5%（8/94 名）、血清群 Y については Group 1 で 13.3%（26/195 名）、Group 2 で 24.5%（23/94 名）であった。

D30 に血清群 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、ベースラインから顕著に増加していた。D30 に hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、血清群 A が血清群 C、W 及び Y よりも高かった。ワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、

血清群 A 及び C については MenACYW 結合型ワクチンと Menomune-A/C/Y/W-135 で同程度であり、血清群 W 及び Y については MenACYW 結合型ワクチンの方が高かった。hSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、血清群 A については Group 1 で 93.8%（183/195 名）、Group 2 で 85.1%（80/94 名）、血清群 C については Group 1 で 74.9%（146/195 名）、Group 2 で 62.8%（59/94 名）、血清群 W については Group 1 で 79.5%（155/195 名）、Group 2 で 60.6%（57/94 名）、血清群 Y については Group 1 で 80.5%（157/195 名）、Group 2 で 59.6%（56/94 名）であった。

全体として、各ワクチン接種群内（MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135 を接種された被験者）で、56～64 歳のサブセットにおける結果は、65 歳以上のサブセットにおける結果と比較して類似しているか、一貫した傾向はみられなかった。

hSBA ワクチン抗体応答：

hSBA のベースラインにおけるカットオフ抗体価を 1:8 とした抗体応答：

血清群 A、W 及び Y については、Group 1 の方が Group 2 より高い hSBA ワクチン抗体応答が認められた。血清群 A については Group 1 で 65.1%（127/195 名）、Group 2 で 46.8%（44/94 名）、血清群 W については Group 1 で 74.4%（145/195 名）、Group 2 で 55.3%（52/94 名）、血清群 Y については Group 1 で 75.4%（147/195 名）、Group 2 で 48.9%（46/94 名）であった。血清群 C については、Group 1 で 70.8%（138/195 名）、Group 2 で 59.6%（56/94 名）であり、hSBA ワクチン抗体応答は両ワクチン接種群で同程度であった。

56～64 歳のサブセットでは、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1a）の hSBA ワクチン抗体応答は、全ての血清群について Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2a）と同程度か高かった。

65 歳以上のサブセットでは、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1b）の hSBA ワクチン抗体応答は、全ての血清群について Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2b）と同程度か高かった。

各ワクチン接種群内では、56～64 歳のサブセットと 65 歳以上のサブセットで、抗体応答は同程度であった。

hSBA 幾何平均抗体価：

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 で同程度であり、血清群 A については Group 1 で 9.73、Group 2 で 10.4、血清群 C については Group 1 で 3.32、Group 2 で 2.87、血清群 W については両ワクチン接種群で 2.83、血清群 Y については Group 1 で 3.02、Group 2 で 3.53 であった。D30 の hSBA GMT は、全ての血清群について両ワクチン接種群でベースラインから大幅に上昇していた。ワクチン接種後の hSBA GMT は、血清群 A 及び血清群 W については MenACYW 結合型ワクチンと Menomune-A/C/Y/W-135 で同程度であり、血清群 C 及び血清群 Y については MenACYW 結合型ワクチンの方が高かった。血清群 A については Group 1 で 51.0、Group 2 で 31.8、血清群 C については Group 1 で 48.3、Group 2 で 18.5、血清群 W については Group 1 で 29.0、Group 2 で 17.1、血清群 Y については Group 1 で 41.9、Group 2 で 16.6 であった。

56～64 歳のサブセットでは、ワクチン接種前及び接種後の hSBA GMT は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチン（Group 1a）と Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2a）で同程度であった。

65 歳以上のサブセットでは、ワクチン接種後の hSBA GMT は、血清群 A 及び血清群 W については MenACYW 結合型ワクチン（Group 1b）と Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2b）で同程度であり、血清群 C 及び血清群 Y については MenACYW 結合型ワクチンの方が高かった。

各ワクチン接種群内では、56～64 歳のサブセットと 65 歳以上のサブセットで、hSBA GMT は同程度であった。

血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体反応：

ベースラインの rSBA 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 と Group 2 で同程度であった。D30 の rSBA 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

ついてベースラインより顕著に増加し、87.2%～98.4%に達した。ワクチン接種後に rSBA 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 MenACYW 結合型ワクチン接種後と Menomune-A/C/Y/W-135 で同程度であった。

同様の傾向は、ワクチン接種群内及び接種群間で年齢層ごとに比較した場合にも認められた。

rSBA ワクチン抗体応答：

rSBA のベースラインにおけるカットオフ抗体価を 1:8 とした抗体応答：

ワクチン接種後の rSBA ワクチン抗体応答は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチンと Menomune-A/C/Y/W-135 で同程度であった。

同様の傾向は、ワクチン接種群内及び接種群間で年齢層ごとに比較した場合にも認められた。

rSBA 幾何平均抗体価：

ベースラインの rSBA 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 の rSBA GMT は、全ての血清群についてベースラインから大幅に上昇していた。ワクチン接種後の rSBA GMT は、血清群 A 及び血清群 W については MenACYW 結合型ワクチンと Menomune-A/C/Y/W-135 で同程度であり、血清群 C 及び血清群 Y については MenACYW 結合型ワクチンの方が高かった。

結果を年齢層ごとに比較すると、血清群 C を除き、ワクチン接種群内及び接種群間で rSBA GMT は同程度であった。血清群 C については、65 歳以上の被験者におけるワクチン接種後の rSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチンの方が Menomune-A/C/Y/W-135 より高かった。

安全性：

Day 0～Day 7 の特定反応：

全体として、1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は両ワクチン接種群で同程度であり、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）及び Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2）でそれぞれ 57.8%（115/119 名）及び 53.0%（53/100 名）であった。ほとんどの特定反応は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、56～64 歳のサブセットの方が 65 歳以上のサブセットよりも全体的に高かった。

特定注射部位反応：

Group 1 の 35.7%（71/199 名）及び Group 2 の 35.0%（35/100 名）の被験者が特定注射部位反応を報告した。1 件以上の特定注射部位反応（疼痛、紅斑又は腫脹）を報告した被験者の割合は、両ワクチン接種群で同程度であった。一方、注射部位紅斑及び注射部位腫脹を報告した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 より数値上高かった。注射部位紅斑は、Group 1 で 11.6%（23/199 名）、Group 2 で 5.0%（5/100 名）の被験者で報告された。注射部位腫脹は、Group 1 で 7.6%（15/198 名）、Group 2 で 2.0%（2/100 名）の被験者で報告された。最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1 で 30.7%（61/199 名）、Group 2 で 32.0%（32/100 名）であった。1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1 では 56～64 歳のサブセットの方が 65 歳以上のサブセットよりも全体として高かったが、Group 2 では両サブセットで同程度であった。特定注射部位反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D3 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

特定全身反応：

Group 1 では 46.7%（93/199 名）、Group 2 では 41.0%（41/100 名）の被験者が特定全身反応を報告した。1 件以上の特定全身反応（発熱、頭痛、倦怠感又は筋肉痛）を報告した被験者の割合は、両ワクチン接種群で同程度であった。最も多く報告された特定全身反応は、Group 1 では筋肉痛（Group 1 では 35.2%［70/199 名］、Group 2 では 26.0%［26/100 名］）であり、Group 2 では頭痛（Group 1 では 23.6%［47/199 名］、Group 2 では 28.0%［28/100 名］）であった。発熱の発現割合は非常に低く、Group 1 では 1.5%（3/197 名）、Group 2 では 1.0%（1/99 名）であった。1 件以上の特定全身反応を発現した被

験者の割合は、Group 1 では 56～64 歳のサブセットの方が 65 歳以上のサブセットよりも全体として高かったが、Group 2 では両サブセットで同程度であった。特定全身反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D3 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

Day 0～Day 30 の非特定有害事象：

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は Group 1 と Group 2 で同程度であった（それぞれ 20.6%［41/199 名］及び 17.0%［17/100 名］）。

即時性非特定有害事象：

本治験の全ての被験者で即時性非特定 AE 及び副反応（AR）は認められなかった。

非特定有害事象：

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった。Group 1 で報告された主な非特定 AE は、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」（6.0%［12/199 名］）の事象であり、次いで「全身障害および投与部位の状態」（5.0%［10/199 名］）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（4.5%［9/199 名］）及び「胃腸障害」（4.5%［9/199 名］）の順であった。Group 2 で報告された主な非特定 AE は、SOC「感染症および寄生虫症」（7.0%［7/100 名］）の事象であり、次いで「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（5.0%［5/100 名］）及び「筋骨格系および結合組織障害」（4.0%［4/100 名］）の順であった。Group 1 で報告された主な非特定 AE（MedDRA 基本語）は、注射部位そう痒感（3.0%［6/199 名］）、上気道感染（2.5%［5/199 名］）、咳嗽（2.0%［4/199 名］）及び下痢（2.0%［4/199 名］）であった。Group 2 で報告された主な事象（MedDRA 基本語）は、上気道感染、咳嗽、頭痛及び頚部痛（各 2.0%［2/100 名］）であった。1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、56～64 歳のサブセットと 65 歳以上のサブセットで同程度であった。ほとんどの非特定 AE は、重症度がグレード 1 又は 2 であった。

非特定副反応：

全体で、1 件以上の非特定 AR を報告した被験者の割合は両接種群とも低かったが、Group 1 の方が Group 2 より高かった（Group 1 で 6.5%［13/199 名］、Group 2 で 2.0%［2/100 名］）。1 件以上の非特定 AR が報告された被験者の割合は、56～64 歳のサブセットと 65 歳以上のサブセットで同程度であった。ほとんどの非特定 AR は、重症度がグレード 1 又は 2 であった。

死亡、その他の重篤な有害事象及びその他の重大な有害事象：

治験中に、死亡、SAE 及び治験中止に至った AE は認められなかった。

結論：

- hSBA 及び rSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性反応は、以下の点から Menomune-A/C/Y/W-135 の免疫原性反応と同程度であった。
  - 抗体価 1:8 以上を達成した被験者の割合
  - ワクチン抗体応答を示した被験者の割合
  - GMT
- 56 歳以上の成人に MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135 を接種したときの忍容性は良好で、安全性上の懸念は認められなかった。
- 全体として、両接種群における安全性プロファイルは、56～64 歳のサブセットと 65 歳以上のサブセットで同様であったが、56～64 歳のサブセットでは注射部位反応の発現割合が僅かに高かった。

2.4 健康な思春期未成年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の免疫原性及び安全性を評価する第II相試験（MET50試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-2]

2.4.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、Y及びW）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群A、C、W及びY由来の莢膜多糖体

治験の標題：	健康な思春期未成年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の免疫原性及び安全性を評価する第II相試験
開発のフェーズ：	第II相
治験実施医療機関：	本治験は、米国の40の実施医療機関の40名の治験責任医師が参加した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2014年7月22日 最後の被験者の最終来院日：2015年10月2日
方法／治験デザイン：	米国において髄膜炎菌ワクチン未接種の10～17歳の健康な思春期未成年に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、既承認ワクチンであるMENVEOを対照に評価するとともに、MenACYW結合型ワクチンをAdacel（破傷風、ジフテリア及び無細胞性百日咳［Tdap］ワクチン）及びガーダシル（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免疫原性及び安全性プロファイルを評価する、第II相、非盲検（検査技師に対しては接種群の割付けを盲検化した）、ランダム化、並行群間、実薬対照、多施設共同試験。 被験者を4つの接種群のいずれかにランダムに割り付けた。 Group 1 - MenACYW結合型ワクチン Group 2 - MENVEO Group 3 - MenACYW結合型ワクチン、Tdapワクチン及びHPV*ワクチン Group 4 – Tdapワクチン及びHPV*ワクチン *HPVワクチンは、初回接種をD0に実施し、初回接種の2か月後及び6か月後に、それぞれ2回目及び3回目の接種を実施した。 全被験者のうち、最初に組み入れられた40%の被験者を対象に、予備的な解析を実施した。評価項目として、髄膜炎菌に対するヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）による抗体価、破傷風、ジフテリア及び百日咳ワクチンの免疫原性、並びにVisit 1～Visit 2までの安全性を評価した。この解析は記述的なもので仮説検定を含まないため、統計的な調整は不要とした。

	全ての被験者が予定された来院及び長期安全性追跡調査を完了した時点で治験終了とし、全被験者を対象とした最終解析を実施した。
早期安全性データレビュー：	本治験では早期安全性データレビューは行わなかった。ただし、被験ワクチンの安全性プロファイルが変更されるような新たなデータが入手された場合や、治験依頼者、独立倫理委員会／治験審査委員会（IEC/IRB）、又は治験実施国である米国の規制当局から助言があった場合には、いつでも本治験を中断することとした。 治験が早期中止又は中断された場合は、治験依頼者は速やかに治験責任医師、IEC/IRB 及び規制当局に対して中止又は中断の理由を連絡することとした。本治験を早期中止した場合は、その理由にかかわらず、治験責任医師は速やかに被験者の親／法的保護者に連絡し、適切な治療及び追跡を保証することとした。
主要目的：	MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときの各抗原に対する抗体反応を、MENVEO を単独で接種したときと比較して評価する。
主要評価項目：	Group 1 及び Group 2 で D0（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日に測定した hSBA による髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価
主要評価項目に関する統計手法：	主要目的について： MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の接種後 30 日に髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対して 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 の被験者の割合に対して非劣性である。 帰無仮説（H_0）：$p_{(men, G1)} - p_{(men, G2)} \leq -10\%$ 対立仮説（H_1）：$p_{(men, G1)} - p_{(men, G2)} > -10\%$ $p_{(men, G1)}$及び$p_{(men, G2)}$は、Group 1 及び Group 2 それぞれで hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。 血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者の場合は接種後の hSBA 抗体価が 1:8 以上であること、また、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の場合はワクチン接種後の hSBA 抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上であることと定義する。
副次目的：	1) MenACYW結合型ワクチンに含まれる髄膜炎菌の各抗原に対する抗体反応について、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ときと、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときを比較して評価する。 2) Tdap ワクチンに含まれる抗原に対する抗体反応について、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と、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときを比較して評価する。 3) HPV ワクチンを 3 回接種した後の HPV ワクチンに含まれる抗原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と、HPV ワクチンの初回接種を Tdap ワクチンのみと同時接種したときを比較して評価する。

副次評価項目：	• Group 1 及び Group 3 の D0（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価 • Group 3 及び Group 4 のワクチン接種後 30 日における抗百日咳抗体濃度（百日咳トキソイド［PT］、線維状赤血球凝集素［FHA］、パータクチン［PRN］、II、III 型線毛［FIM］） • Group 3 及び Group 4 のワクチン接種後 30 日における抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体の濃度 • Group 3 及び Group 4 の D0 及び HPV ワクチンの 3 回目の接種から 30 日後における抗 HPV 抗体価（6、11、16 及び 18 型）
観察的目的：	**免疫原性：** 1) MenACYW 結合型ワクチンを単独接種したとき又は既承認のワクチン（Tdap ワクチン及び 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 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 が接種された被験者における抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体の濃度を評価する。 4) 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、又は Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときの抗体濃度を評価する。 5) HPV ワクチン 3 回接種後の抗体価について、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、又は Tdap ワクチンのみと同時接種したときの抗体価を評価する。 **安全性：** MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルを既承認の MENVEO と比較して評価する。また、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ときの安全性プロファイルを評価する。
観察的評価項目：	**免疫原性：** • Group 1、2 及び 3 の MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo の接種前及び接種後 30 日における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 及び幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌抗体測定法（rSBA）による抗体価 • Group 1（100 名のサブセット）又は Group 2（100 名のサブセット）の MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo の接種前及び接種後 30 日における抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体の濃度 • Group 3 及び Group 4 の MenACYW 結合型ワクチン又は Menveo の接種前及び接種後 30 日における抗百日咳抗体（PT、FHA、PRN、FIM）、抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体の濃度 • Group 3 及び Group 4 の百日咳ワクチン反応 • Group 3 及び Group 4 の D0（ベースライン）及び HPV ワクチンの 3 回目の接種から 30 日後の抗 HPV 抗体価（6、11、16 及び 18 型）

安全性：

- ワクチン接種後 30 分以内に報告された非特定全身有害事象（AE）の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係
- Visit 1 のワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）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
- Visit 1 のワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定（DC 及び CRF にて特定）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
- Visit 1 のワクチン接種後 Visit 2 までに発現した、非特定 AE 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 AE のみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか
- Visit 1 のワクチン接種後 180 日（Group 1 及び Group 2）又は 210 日（Group 3 及び Group 4）までの治験期間を通して発現した、重篤な有害事象（SAE）の発現、事象名（MedDRA 基本語）、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
- Visit 2～6 か月の追跡調査連絡まで（Group 1 及び Group 2）又は Visit 2～Visit 5 まで（Group 3 及び Group 4）に発現した、特に注目すべき医療機関での受診を要する AE（MAAESI）の発現、事象名（MedDRA 基本語）、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及び転帰。MAAESI は、Visit 2 までは非特定 AE として収集した。

被験者数：

以下のとおり、合計 1,715 名の被験者を組み入れた。

表 S1：Planned and actual number of subjects enrolled

Trial group	Group 1 MenACYW (N=505)	Group 2 MENVEO® (N=507)	Group 3 MenACYW+ Tdap+HPV (N=403)	Group 4 Tdap+HPV (N=300)	All (N=1715)
Planned sample size	500	500	400	300	1700
Actual number of enrolled subjects	505	507	403	300	1715
Full Analysis Set	492	499	388	286	1665
Per-Protocol Analysis Set 1	463	464	360	263	1550
Per-Protocol Analysis Set 2	-	-	242	164	406
Safety Analysis Set	503	501	392	296	1692

N: number of subjects randomized.

Note: Four subjects were randomized to Group 2 but received Group 1 vaccination and were analyzed for safety as Group 1; 1 subject was randomized to Group 3 but received Group 2 vaccination and was analyzed for safety as Group 2; 1 subject was randomized to Group 4 but received Group 3 vaccinations and was analyzed for safety as Group 3.

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：

治験ワクチンは、以下のスケジュールに従って接種した。

表 S2：ワクチン接種スケジュール

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 ワクチン HPV ワクチン	HPV ワクチン	HPV ワクチン *a*
4	Tdap ワクチン HPV ワクチン	HPV ワクチン	HPV ワクチン *a*

NA：該当なし
注：米国予防接種実施諮問委員会（ACIP）が勧告するそのほかの予防接種は、医療従事者（HCP）の判断により、2 回目の採血後に ACIP の推奨に従って試験参加者に接種することとした。これらの予防接種は、2 回目の採血前には接種しないこととし（ただし、インフルエンザワクチンは D0 から 2 週間以内に接種しない）、被験者が治験に参加している期間中に接種した場合は CRF に記録することとした。
a ACIP の勧告では、HPV ワクチンの 3 回目の接種は、1 回目の接種から少なくとも 24 週間後に行うことになっている。

血液検体の採取：

全ての被験者から、少なくとも D0（ベースライン、ワクチン接種前）及び D30（Visit 1 のワクチン接種の 23～37 日後）の 2 回採血することとした。Group 3 及び Group 4 の被験者には、D210（Visit 4 の HPV ワクチン接種の 23～37 日後）に追加の採血を行うこととした。

血液検体の採取及び抗原検査のスケジュールを表 S3 に示す。

表 S3：血液検体採取及び抗原検査のスケジュール

Group	D0, Visit 1	D30, Visit 2	D210, Visit 5
1	ACYW*a* TT*b* 及び DT*c*	ACYW*a* TT*b* 及び DT*c*	NA
2	ACYW*a* TT*b* 及び DT*c*	ACYW*a* TT*b* 及び DT*c*	NA
3	ACYW*a* Tdap*d* HPV**	ACYW*a* Tdap*d*	HPV*e*
4	Tdap*d* HPV*e*	Tdap*d*	HPV*e*

NA：該当なし
接種したワクチンの抗原について、所定の時期に検査した。
a ACYW：髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1 及び Group 3）並びに MENVEO（Group 2）の抗原
b TT：破傷風トキソイド抗原検査（100 名のサブセットで実施）
c DT：ジフテリアトキソイド抗原検査（100 名のサブセットで実施）
d Tdap：破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド及び無細胞性百日咳抗原（百日咳ト

	キソイド［PT］、線維状赤血球凝集素［FHA］、パータクチン［PRN］、II、III 型線毛 2 及び線毛 3［FIM］） e HPV：HPV の抗原（6、11、16 及び 18 型） **安全性データの収集：** 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に非特定全身 AE が発現した場合は、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。 被験者又は被験者の親／法的保護者は、Visit 1 のワクチン接種後から D07 までの特定反応、全ての非特定 AE 及び SAE に関する情報を DC に記録し、引き続き D08 から Visit 2 までの全ての非特定 AE 及び SAE に関する情報を記録した。 被験者又は被験者の親／法的保護者は、Visit 2 から Visit 1 のワクチン接種後 6 か月（+14 日）の電話連絡又は（該当する場合は）Visit 5 までの期間は、SAE 及び MAAESI*に関する情報のみを記憶補助装置に記録した。 さらに、被験者の親／法的保護者には、治験期間中のいかなるときも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に報告するよう指示した。 実施医療機関のスタッフは、ワクチン接種後 8 日に被験者の親／法的保護者に電話連絡し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、Visit 1 の 30 日後まで DC に記録を続けるよう伝えた。 記入済みの DC は、Visit 2（全接種群）に被験者又は被験者の親／法的保護者とともに確認した。 Group 1 及び Group 2 では、実施医療機関のスタッフは、Visit 1 後 6 か月（+14 日）に被験者の親／法的保護者に電話連絡し、記憶補助装置を確認し、MAAESI 及び未報告の SAE の発現がないかを確認した。Group 3 及び Group 4 では、実施医療機関のスタッフは、Visit 5 に被験者の親／法的保護者とともに記憶補助装置を確認し、Visit 3 又は Visit 4 の際に未報告であった MAAESI 及び SAE がないかを確認した。 *注：本治験の目的に照らし、MAAESI とは、被験者又は被験者の親／法的保護者が医師の診察室又は救急科で予定外の医療行為を求めるきっかけとなる、新たな症状の発現と定義している。本定義には、小児の定期健診や治験参加前に発症した慢性疾患の追跡を目的とした来院といった、事前に計画された来院は含まれない。電話や電子メールによる医師との連絡は、MAAESI の収集を目的とした診察室への来院とみなすこととした。Visit 1（D0）から Visit 2 までに発現した MAAESI は、ワクチン接種後の当該期間中に収集する全ての非特定 AE の一部として、DC に非特定 AE として記録した。Visit 2 から D180 又は D210（2 回目の電話連絡又は Visit 5、該当する場合のみ）までに発現した MAAESI は、MAAESI として記録した。治験期間内に発現した SAE の定義を満たす MAAESI は、CRF の MAAESI のページではなく、SAE 報告用フォームのみで報告することとした。
被験ワクチン：	**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：	注射剤

組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 髄膜炎菌莢膜多糖体： 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……約 65 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体とタンパク質の比率に依存する。[redacted] のバッチについては、各 0.5 mL 中の破傷風トキソイドキャリアタンパク質の量は [redacted]µg であった。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	**MENVEO：**髄膜炎菌オリゴ糖（血清群 A、C、Y 及び W-135）ジフテリア CRM_{197} 結合型ワクチン（Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.l., Sovicille, Italy）
剤形：	凍結乾燥製剤と溶解液を混合し、IM 注射用溶液とする。
組成：	各 0.5 mL 用量のワクチンは以下の有効成分を含む。 MenA オリゴ糖……10 µg MenC オリゴ糖……5 µg MenY オリゴ糖……5 µg MenW-135 オリゴ糖……5 µg CRM_{197} タンパク質……32.7～64.1 µg 各 5 mL 中のそのほかの成分：残留ホルムアルデヒド ≤ 0.30 µg
接種経路：	IM
バッチ番号：	実施医療機関が市販品を用意した。
他の治験薬：	
ワクチン 1：	**Adacel（Tdap ワクチン）**：破傷風トキソイド、弱毒化ジフテリアトキソイド、無細胞性百日咳沈降ワクチン（Sanofi Pasteur Limited, Toronto Ontario Canada）
剤形：	懸濁液

組成：	各 0.5 mL 用量のワクチンは以下の有効成分を含む： 破傷風トキソイド... 5 フロキュレーション単位（Lf） ジフテリアトキソイド..... 2 Lf 無細胞性百日咳抗原 無毒化百日咳トキソイド（PT） ..... 2.5 µg 線維状赤血球凝集素（FHA） ..... 5 µg パータクチン（PRN） ..... 3 µg II、III 型線毛（FIM） ..... 5 µg 各 0.5 mL 中のそのほかの成分として、リン酸アルミニウム、ホルムアルデヒド、グルタルアルデヒド及び 2-フェノキシエタノールを含む。
接種経路：	IM
バッチ番号：	[redacted]
ワクチン 2：	***ガーダシル（HPV ワクチン）***：組換え 4 価ヒトパピローマウイルス（6、11、16 及び 18 型）ワクチン（Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA）
剤形：	懸濁液
組成：	各 0.5 mL 用量のワクチンは以下の成分を含む： HPV 6 L1 タンパク質 ..... 20 µg HPV 11 L1 タンパク質 ..... 40 µg HPV 16 L1 タンパク質 ..... 40 µg HPV 18 L1 タンパク質 ..... 20 µg 各 0.5 mL 中のそのほかの成分として、アルミニウム、塩化ナトリウム、L-ヒスチジン、ポリソルベート 80、ホウ酸ナトリウム、酵母タンパク質及び注射用水などを含む。
接種経路：	IM
バッチ番号：	実施医療機関が市販品を用意した。
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の全ての基準を満たすこととした。 1) 組入れ日の年齢が 10～17 歳である。 2) 同意説明文書に親又は法的保護者による署名及び日付が記入されている。 3) アセント文書に被験者の署名及び日付が記入されている。 4) 被験者及び親又は法的保護者が、予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。
除外基準：	以下のいずれかの基準に抵触した者は、治験の組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠可能な女性（初経前、避妊手術を受けた、又は初回ワクチン接種の 4 週間以上前から最終接種の 4 週間後までの期間に有効な避妊法を実施若しくは禁欲した女性は、妊娠可能な女性とはみなさない）。 2) 治験ワクチンの初回接種前 4 週間以内に、他のワクチン、薬剤、医療機器又は治療手順の治験に参加した、又は本治験実施期間中にこうした治験に参加

	を予定している。 3) 治験ワクチンの初回接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチンを接種された、又は Visit 2 までに何らかのワクチン接種を予定している。ただし、インフルエンザワクチン接種は、いずれかの治験ワクチン接種の 2 週間以上前又は後であれば許容される。この例外には、1 価インフルエンザワクチン及び多価インフルエンザワクチンが含まれる。 4) 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン、又は血清群 A、C、W 又は Y を含む、1 価若しくは多価の多糖体若しくは結合型の髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある。 5) 過去 4 年間に破傷風、ジフテリア又は百日咳ワクチンの接種歴がある。 6) HPV ワクチンの接種歴がある。 7) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた。 8) 先天性又は後天性免疫不全を有することが既知又は疑われる、過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた、長期の全身性副腎皮質ステロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤の投与）を受けた。 9) 臨床的、血清学的又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症の既往歴がある。 10) 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（すなわち、持続性補体欠損症患者、解剖学的又は機能的無脾症患者、又は風土病及び流行病が蔓延している国に渡航する被験者）。 11) いずれかのワクチン成分に対して全身性過敏反応を示すことが既知、又は本治験で使用するワクチン若しくはそれに含まれる成分を含有するワクチンに対して、生命を脅かす反応（過去の百日咳抗原含有ワクチンの接種後 7 日間以内に認められた脳症［例：昏睡、意識レベルの低下、遷延性痙攣］など）を示したことがある。 12) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 13) 本治験におけるワクチンの接種前の少なくとも 10 年以内に、破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後にアルサス様反応が認められたことがある。 14) 血小板減少症が口頭で報告され、ワクチンの IM 接種が禁忌である者。 15) 出血性疾患、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固剤が投与され、ワクチンの IM 接種が禁忌である者。 16) 行政若しくは裁判所の命令により自由を奪われている、又は緊急事態若しくは強制入院下にある者。 17) アルコール乱用又は薬物中毒の者。 18) 治験責任医師が、本治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性があると判断した慢性疾患患者（ヒト免疫不全ウイルス［HIV］、B 型肝炎、C 型肝炎など）。 19) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0℃ 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復するか発熱が消失するまで、本治験に組み入れられない。

	20) 初回採血前 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた。 21) 治験責任医師又はその被雇用者、本治験の実施に直接関与する実施医療機関の従業員、又は治験責任医師又は本治験に直接関与する従業員の家族（すなわち、実子若しくは養子）。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。 **副次目的：** ***副次目的 1 について：*** MenACYW 結合型ワクチンの接種後 30 日に、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対して hSBA ワクチン抗体応答を達成した Group 3 の被験者の割合は、Group 1 の被験者の割合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）：$p_{(men, G3)} - p_{(men, G1)} > -10\%$ $p_{(men, G1)}$及び$p_{(men, G3)}$は、Group 1 及び Group 3 それぞれで hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 ***副次目的 2 について：*** <u>百日咳抗原の非劣性：</u> • Tdap ワクチンの接種後 30 日に、Group 3 の百日咳抗原（PT、FHA、PRN 及び FIM）に対する抗体の幾何平均抗体濃度（GMC）は、Group 4 の GMC 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）：$GMC_{(pert, G3)}/GMC_{(pert, G4)} > 2/3$ $GMC_{(pert, G3)}$及び$GMC_{(pert, G4)}$は、それぞれ Group 3 及び Group 4 における百日咳抗原（PT、FHA、PRN 及び FIM）に対する抗体の GMC を指す。PT、FHA、PRN 及び FIM の各抗原について個別に検定した。各抗原について、2 群の GMC の比の両側 95% CI の下限が 2/3 を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 <u>破傷風／ジフテリア抗原の非劣性：</u> • Tdap ワクチンの接種後 30 日に、抗破傷風（又は抗ジフテリア）抗体の濃度が 1.0 IU/mL 以上に達した Group 3 の被験者の割合は、Group 4 の被験者の割合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、それぞれ Group 3 及び Group 4 で抗破傷風抗体の濃度が 1.0 IU/mL 以上（又は抗ジフテリア抗体濃度が 1.0 IU/mL 以上）に達した被験者の割合を指す。抗破傷風抗体と抗ジフテリア抗体はそれぞれ個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

副次目的3について：

幾何平均抗体価（GMT）からみたHPVワクチンの非劣性：

- HPVワクチンの3回目の接種後30日に、Group 3におけるHPV抗原（6、11、16及び18型）に対する抗体のGMTは、Group 4におけるGMT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、それぞれGroup 3及びGroup 4におけるHPV抗原（6、11、16及び18型）に対する抗体のGMTを指す。HPV 6、11、16及び18型の各抗原に対する抗体について個別に検定した。各抗体について、2群のGMTの比の両側95% CIの下限が2/3を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

抗体陽転を示した被験者の割合からみたHPVワクチンの非劣性：

- HPVワクチンの3回目の接種後30日に、HPV 6、11、16及び18型についてHPV抗体陽転*を達成したGroup 3の被験者の割合は、Group 4の被験者の割合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を指す。抗HPV 6、11、16及び18型抗体について個別に検定した。2群の割合の差の両側95% CIの下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

*HPV抗体陽転とは、抗体保有状態が抗体陰性から抗体陽性に変わることと定義した。HPV抗体陽性のカットオフ値は、6型及び16型では20 mMU/mL以上、11型では16 mMU/mL以上、18型では24 mMU/mL以上とした。

観察的目的：

免疫原性：

MenACYW結合型ワクチン及びMENVEOに含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体濃度、Tdapワクチンに含まれる各抗原に対する抗体濃度、並びにガーダシルに含まれるHPVに対する抗体価について、記述統計量を示した。百日咳ワクチン応答*及びrSBAワクチン抗体応答†を算出した。一般に、カテゴリー変数は要約し、頻度数、割合（百分率）及びCIを示した。点推定値の95% CIは、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson法）を用いて算出した。GMT及びGMCについては、点推定値の95% CIは対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。

MenACYW結合型ワクチン及びMENVEOに含まれる髄膜炎菌血清群、Tdapワクチンに含まれる各抗原、並びにHPVワクチンに含まれるタンパク質に対する抗体濃度又は抗体価について、記述統計量及び逆累積分布曲線（RCDC）を示した。

*百日咳ワクチン応答とは、ベースライン（D0）の抗百日咳抗体濃度が定量下限（LLOQ）の4倍未満の場合は、ワクチン接種後の抗体濃度がベースラインの4倍以上であることとし、D0の抗百日咳抗体濃度がLLOQの4倍以上の場合は、ワクチン接種後の抗体濃度がベースラインの2倍以上であることと定義した。

†rSBA ワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の場合は、接種後の抗体価が 1:32 以上であることとし、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の場合は、ワクチン接種後の抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上であることと定義した。

安全性：

全ての接種群の被験者について、安全性の結果を記述した。安全性評価項目の主なパラメータについて、95% CI（Clopper-Pearson 法）を算出した。

被験者数の計算：

合計 1,700 名の被験者の組入れを計画した。組入れから 15%の脱落率を推定すると、免疫原性の解析に利用できる PPAS は約 1,445 名となる。検出力は、被験ワクチン群の推定値が対照ワクチン群の推定値と等しいと仮定して算出した。

主要目的について：

評価可能な被験者が Group 1 で 425 名、Group 2 で 425 名とすると、A、C、W 及び Y に対する抗体応答に基づいて、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を宣言するために、本治験は 87%の検出力を有していた。

表 S4：主要目的に基づく治験の検出力

抗原	評価項目	非劣性マージン	推定値 [a]	検出力 (%)
A	抗体応答	10%	82%	96.5
C	抗体応答	10%	84%	97.6
W	抗体応答	10%	81%	95.9
Y	抗体応答	10%	82%	96.5
全体				87.1

a 抗体応答の推定値は、思春期未青年を対象にノバルティス社が実施した MENVEO の試験 V59P18 の Group II（MenACYW を単独で接種）で観察された結果に基づいている。

結果：

被験者の内訳：

合計 1,715 名の被験者を本治験に組み入れ、Group 1（505 名）、Group 2（507 名）、Group 3（403 名）及び Group 4（300 名）にランダムに割り付けた。

Group 2（MENVEO）に割り付けられた 4 名が Group 1 のワクチン（MenACYW 結合型ワクチン）を接種されたため、安全性解析ではこれらの被験者は Group 1 に含めた。Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap ワクチン+ HPV ワクチン）に割り付けられた 1 名が Group 2 のワクチンを接種されたため、安全性解析では当該被験者は Group 2 に含めた。Group 4（Tdap ワクチン+ HPV ワクチン）に割り付けられた 1 名が Group 3 のワクチンを接種されたため、安全性解析では当該被験者は Group 3 に含めた。

合計 1,641 名（95.7%）が本治験を完了し、Group 1 で 98.0%、Group 2 で 98.6%、Group 3 で 93.3%、Group 4 で 90.0%であった。

中止理由：

Group 1 で 10 名（2.0%）、Group 2 で 7 名（1.4%）、Group 3 で 27 名（6.7%）、Group 4 で 30 名（10.0%）、合計 74 名（4.3%）の被験者が本治験を中止した。

主な中止理由は、AE 以外の理由による自主的な中止、追跡不能及び治験実施計画書の不遵守であった。SAE 又はそのほかの AE による早期中止はなかった。

逸脱：

1 件以上の治験実施計画書からの逸脱が認められ、PPAS1 から除外された被験者は、Group 1 で 42 名（8.3%）、Group 2 で 43 名（8.5%）、Group 3 で 43 名（10.7%）、Group 4 で 37 名（12.3%）、合計 165 名（9.6%）であった。主な逸脱として、90 名（5.2%）で Visit 2 のワクチン接種後の血液検体が採取されなかったか、又は許容期間内に採取されず、20 名（1.2%）にワクチンが接種されず、17 名（1.0%）が治験実施計画書に規定された全ての選択基準を満たしていなかったか除外基準に抵触しており、6 名（0.3%）にランダム割付けされたワクチン以外のワクチンが接種され、3 名（0.6%）が治験実施計画書で制限された治療法／薬剤投与／ワクチン接種を受け、また、29 名（1.7%）でそのほかの逸脱が認められた。

1 件以上の治験実施計画書からの逸脱が認められ、PPAS2 から除外された被験者は、Group で 161 名（40.0%）及び Group 4 で 136 名（45.3%）、合計 297 名（42.2%）であった。主な逸脱として、188 名（26.7%）で Visit 5 のワクチン接種後の血液検体が採取されなかったか、又は許容期間内に採取されず、48 名（6.8%）にワクチンが接種されず、2 名（0.3%）にランダム割付けされたワクチン以外のワクチンが接種され、また、49 名（7.0%）でそのほかの逸脱が認められた。

解析用データセット：

4 つの解析対象集団を使用した。全ての免疫原性の解析は PPAS1 又は PPAS2 を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は FAS を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

人口統計学的データ：

男性と女性の分布は 4 つの接種群を通じて同様であった。合計 871 名の男性（51.5%）と 821 名の女性（48.5%）が SafAS に含まれた。全体では、男性の女性に対する比は 1.06 であった。

全体として、年齢は 4 つの接種群を通じて同程度であり、組入れ時の被験者の平均年齢は 11.4±1.33 歳であった。

人種の分布は 4 つの接種群を通じて同様であった。本治験のほとんどの被験者は白人（88.5%）であり、次いで黒人（5.0%）、混血（4.8%）、ハワイ先住民又は太平洋諸島民（0.6%）、アメリカ先住民又はアラスカ先住民（0.5%）及びアジア人（0.4%）の順であった。被験者の 0.1%で人種の情報が欠落していた。被験者の大多数（80.4%）はヒスパニック又はラテン系ではなかった。

免疫原性の結果：

主要目的：

hSBA ワクチン抗体応答*に基づき、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）は MENVEO（Group 2）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%を上回っていた。hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも高く、血清群 A については Group 1 で 75.6%（350/463 名）、Group 2 で 66.4%（308/464 名）、血清群 C については Group 1 で 97.2%（449/462 名）、Group 2 で 72.6%（336/463 名）、血清群 W については Group 1 で 86.2%（399/463 名）、Group 2 で 66.6%（309/464 名）、血清群 Y については Group 1 で 97.0%（448/462 名）、Group 2 で 80.8%（375/464 名）であった。

*血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 未満の被験者の場合は、接種後の hSBA 抗体価が 1:8 以上であること、また、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の場合は、ワクチン接種後の hSBA 抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上であることと定義した。

副次目的 1：

MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチンの同時接種（Group 3）は、MenACYW 結合型ワクチンの単独接種（Group 1）に対して非劣性であった。髄膜炎菌の各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について両接種群で同程度であり、血清群 A については Group 1 で 75.6%（350/463 名）、Group 3 で 80.6%（290/360 名）、血清群 C については Group 1 で 97.2%（449/462 名）、Group 3 で 97.2%（350/360 名）、血清群 W については Group 1 で 86.2%（399/463 名）、Group 3 で 83.9%（302/360 名）、血清群 Y については Group 1 で 97.0%（448/462 名）、Group 3 で 95.6%（344/360 名）であった。

副次目的 2：

百日咳抗原の非劣性：

Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したとき（Group 3）と、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したとき（Group 4）との比較では、PT 抗原については非劣性が示されたが、FHA、PRN 及び FIM 抗原については非劣性が示されなかった。2 群の GMC の比の両側 95% CI の下限が 2/3（0.667）を上回る場合に非劣性が示されるとしたが、FHA 及び PRN の下限値（それぞれ 0.661 及び 0.627）はカットオフ値に近かったものの、FIM の下限値は 0.525 であった。

ベースラインでは、PT、FHA、PRN 及び FIM に対する GMC は両治験群で同程度であった。

破傷風及びジフテリア抗原の非劣性：

抗破傷風抗体濃度又は抗ジフテリア抗体濃度が 1.0 IU/mL 以上に達した被験者の割合に関し、Tdap ワクチンを MenACYW 結合型ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種したときの抗破傷風及び抗ジフテリア抗体反応は、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したときの抗体反応に対して非劣性であった。2 群の割合の比の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。

Visit 2 に抗ジフテリア抗体濃度が 1.0 IU/mL 以上であった被験者の割合は、Group 3 及び Group 4 でそれぞれ 97.8%（352/360 名）及び 98.9%（260/263 名）であった。抗破傷風抗体濃度が 1.0 IU/mL 以上であった被験者の割合は、Group 3 及び Group 4 でそれぞれ 99.7%（359/360 名）及び 99.6%（261/262 名）であった。

副次目的 3：

HPV 抗原の非劣性：

PPAS2 では、HPV ワクチンを初回に MenACYW 結合型ワクチン及び Tdap ワクチンと同時接種し、その後 2 回接種した後の HPV ワクチン反応は、HPV ワクチンを初回に Tdap ワクチンのみと同時接種したときの HPV ワクチン反応に対して非劣性であった。HPV ワクチンの 3 回目の接種後 30 日に、Group 3 の HPV 抗原（6、11、16 及び 18 型）に対する抗体の GMT は、Group 4 における GMT に対して非劣性であった。各抗原について、2 群の GMT の比の両側 95% CI の下限は 2/3（0.667）を上回っていた。

Group 3 で HPV ワクチンの 3 回目の接種後 30 日に、HPV 6、11、16 及び 18 型に対して抗体陽転を達成した被験者の割合は、Group 4 の被験者の割合に対して非劣性であった。HPV6、HPV11、HPV16 及び HPV18 に対して抗体陽転を達成した被験者の割合は、Group 3 でそれぞれ 97.5%（236/242 名）、99.6%（241/242 名）、99.2%（240/242 名）及び 99.2%（240/242 名）、Group 4 でそれぞれ 95.7%（157/164 名）、98.8%（162/164 名）、98.8%（162/164 名）及び 98.8%（162/164 名）であった。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っており、非劣性が示された。

観察的目的：

rSBA ワクチン抗体応答：

PPAS1 では、MenACYW 結合型ワクチンの接種後 30 日に rSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について接種群間で同程度であり、血清群 A については Group 1 で 85.0%（390/459 名）、Group 2 で 88.9%（407/458 名）、Group 3 で 81.0%（281/347 名）、血清群 C については Group 1

で 98.3%（451/459 名）、Group 2 で 91.0%（417/458 名）、Group 3 で 98.6%（345/350 名）、血清群 W については Group 1 で 98.9%（454/459 名）、Group 2 で 98.3%（450/458 名）、Group 3 で 100%（350/350 名）、血清群 Y については Group 1 で 98.3%（451/459 名）、Group 2 で 96.9%（444/458 名）、Group 3 で 99.1%（347/350 名）であった。

ワクチン接種前及び接種後 30 日の hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上：

Group 1 と Group 2 との比較：

ベースラインで 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）と Group 2（MENVEO）で同程度であり、血清群 A については Group 1 で 42.3%（196/463 名）、Group 2 で 40.7%（189/464 名）、血清群 C については Group 1 で 16.2%（75/463 名）、Group 2 で 15.1%（70/464 名）、血清群 W については Group 1 で 38.0%（176/463 名）、Group 2 で 39.0%（181/464 名）、血清群 Y については Group 1 で 5.6%（26/462 名）、Group 2 で 5.8%（27/464 名）であった。

Visit 2 では、全ての血清群について、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、ベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、全ての血清群について MENVEO の接種後よりも高く、血清群 A については Group 1 で 93.5%（433/463 名）、Group 2 で 82.8%（384/464 名）、血清群 C については Group 1 で 98.5%（455/462 名）、Group 2 で 76.0%（352/463 名）、血清群 W については Group 1 で 99.1%（459/463 名）、Group 2 で 90.7%（421/464 名）、血清群 Y については Group 1 で 97.2%（450/463 名）、Group 2 で 83.2%（386/464 名）であった。

Group 1 と Group 3 との比較：

ベースラインで 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）と Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap ワクチン+ HPV ワクチン）で同程度であり、血清群 A については Group 1 で 42.3%（196/463 名）、Group 3 で 37.5%（135/360 名）、血清群 C については Group 1 で 16.2%（75/463 名）、Group 3 で 16.7%（60/360 名）、血清群 W については Group 1 で 38.0%（176/463 名）、Group 3 で 45.8%（165/360 名）、血清群 Y については Group 1 で 5.6%（26/462 名）、Group 3 で 7.5%（27/360 名）であった。

Visit 2 では、全ての血清群について、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、ベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後に hSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、各血清群について MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap ワクチン+ HPV ワクチンの接種後と同程度で、血清群 A については Group 1 で 93.5%（433/463 名）、Group 3 で 94.4%（340/360 名）、血清群 C については Group 1 で 98.5%（455/462 名）、Group 3 で 99.2%（357/360 名）、血清群 W については Group 1 で 99.1%（459/463 名）、Group 3 で 99.2%（357/360 名）、血清群 Y については Group 1 で 97.2%（450/463 名）、Group 3 で 96.7%（348/360 名）であった。

ワクチン接種前及び接種後 30 日の rSBA 抗体価が 1:8 以上及び 1:128 以上：

Group 1 と Group 2 との比較：

ベースラインで rSBA 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）と Group 2（MENVEO）で同程度であった。

Visit 2 では、全ての血清群について、rSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、ベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後に rSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、MENVEO の接種後と比較して、全ての血清群について同程度であった。

Group 1 と Group 3 との比較：

ベースラインで rSBA 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）と Group 3（MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap ワクチン+ HPV ワクチン）で同程度であった。

Visit 2 では、全ての血清群について、rSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、ベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後に rSBA 抗体価が 1:8 以上となった被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン+ Tdap ワクチン+ HPV ワクチン接種後と比較して、全ての血清群について同程度であった。

hSBA 幾何平均抗体価：

Group 1 と Group 2 との比較：

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

Visit 2 の hSBA GMT は、両接種群とも全ての血清群についてベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチン接種後の血清群 A に対する hSBA GMT は、MENVEO 接種後よりも数値上高かった（Group 1 で 44.1、Group 2 で 35.2）。血清群 C、W 及び Y に対する hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチン接種後の方が、MENVEO 接種後よりも高く、血清群 C については Group 1 で 387、Group 2 で 51.4、血清群 W については Group 1 で 86.9、Group 2 で 36.0、血清群 Y については Group 1 で 75.7、Group 2 で 27.6 であった。

Group 1 と Group 3 との比較：

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

Visit 2 の hSBA GMT は、両接種群とも全ての血清群についてベースラインから上昇していた。Group 1 の hSBA GMT は、Group 3 の hSBA GMT と同程度であり、血清群 A については Group 1 で 44.1、Group 3 で 47.9、血清群 C については Group 1 で 387、Group 3 で 335、血清群 W については Group 1 で 86.9、Group 3 で 91.0、血清群 Y については Group 1 で 75.7、Group 3 で 77.3 であった。

rSBA 幾何平均抗体価：

Group 1 と Group 2 との比較：

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

Visit 2 の rSBA GMT は、両接種群とも全ての血清群についてベースラインから上昇していた。MenACYW 結合型ワクチン接種後の血清群 A に対する rSBA GMT は、MENVEO 接種後よりも低く、95% CI は重なっていなかった（Group 1 で 7,518、Group 2 で 13,618）。そのほかの血清群については、MenACYW 結合型ワクチン接種後の rSBA GMT は、MENVEO 接種後よりも高く、血清群 C については Group 1 で 7,748、Group 2 で 1,741、血清群 W については Group 1 で 20,820、Group 2 で 9,550、血清群 Y については Group 1 で 6,218、Group 2 で 4,585 であり、95% CI は重なっていなかった。

Group 1 と Group 3 との比較：

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

Visit 2 の rSBA GMT は、両接種群とも全ての血清群についてベースラインから上昇していた。血清群 A 及び C については、Group 1 の rSBA GMT は Group 3 よりも数値上高く、血清群 A については Group 1 で 7,518、Group 3 で 6,308、血清群 C については Group 1 で 7,748、Group 3 で 6,092 であったが、95% CI は重なっていた。血清群 W 及び Y については、Group 1 の rSBA GMT は Group 3 と同程度であり、血清群 W については Group 1 で 20,820、Group 3 で 20,510、血清群 Y については Group 1 で 6,218、Group 3 で 6,406 であった。

ジフテリア及び破傷風：

ベースラインの抗ジフテリア抗体及び抗破傷風抗体濃度が 0.1 IU/mL 以上であった被験者数及び割合（抗体保有率）は、Group 3 と Group 4 で同程度であった。

Visit 2 の抗破傷風抗体又は抗ジフテリア抗体の濃度が 0.1 IU/mL 以上であった被験者の割合は、両接種群ともベースラインから増加していた。各抗体の濃度は両接種群で同程度であった。

Visit 2 の抗ジフテリア抗体濃度が 0.1 IU/mL 以上であった被験者の割合は、Group 3 及び Group 4 でそれぞれ 99.4%（358/360 名）及び 99.6%（262/263 名）であった。抗破傷風抗体濃度が 0.1 IU/mL 以上であった被験者の割合は、Group 3 及び Group 4 でそれぞれ 99.7%（359/360 名）及び 100.0%（262/262 名）であった。

百日咳抗原に対する反応：

Visit 2 に PT、FHA、PRN 及び FIM に対する百日咳ワクチン反応*が認められた被験者の割合は、Group 3 と Group 4 で同程度であった。Group 3 で百日咳ワクチン反応が認められた被験者の割合は PT については 82.2%（259/315 名）、FHA については 92.1%（327/355 名）、PRN については 95.6%（344/360 名）、FIM については 93.4%（311/333 名）であった。Group 4 で百日咳ワクチン反応が認められた被験者の割合は、PT については 85.2%（207/243 名）、FHA については 89.7%（236/263 名）、PRN については 97.0%（255/263 名）、FIM については 96.8%（242/250 名）であった。

*百日咳ワクチン反応とは、ベースライン（D0）の抗百日咳抗体濃度が LLOQ の 4 倍未満の場合は、ワクチン接種後の抗体濃度がベースライン濃度の 4 倍以上、また、ベースライン（D0）の抗百日咳抗体濃度が LLOQ の 4 倍以上の場合は、ワクチン接種後の抗体濃度がベースライン濃度の 2 倍以上でと定義した。

HPV ワクチンに対する反応：

HPV ワクチンの 3 回目の接種後、Visit 5 に HPV 抗体陽転が認められた被験者数及び割合は、Group 3 と Group 4 で同程度であった。Group 3 で HPV 抗体陽転が認められた被験者の割合は、HPV 6 型で 97.5%（236/242 名）、HPV 11 型で 99.6%（241/242 名）、HPV 16 型で 99.2%（240/242 名）、HPV 18 型で 99.2%（240/242 名）であった。Group 4 で HPV 抗体陽転が認められた被験者の割合は、HPV 6 型で 95.7%（157/164 名）、HPV 11 型で 98.8%（162/164 名）、HPV 16 型で 98.8%（162/164 名）、HPV 18 型で 98.8%（162/164 名）であった。

安全性の結果：

D0～D07 の特定反応：

D0～D07 に 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）と MENVEO（Group 2）で同程度であり、Group 1 では 63.5%（315/496 名）、Group 2 では 64.2%（316/492 名）であった。1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチンの同時接種を受けた被験者（Group 3）と、Tdap ワクチン及び HPV ワクチンのみの接種を受けた被験者（Group 4）の間で同程度であり、Group 3 で 88.9%（345/388 名）、Group 4 で 89.0%（258/290 名）であった。

特定注射部位反応：

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO：

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1、Group 2 及び Group 3 で同程度であり、それぞれ 46.6%（231/496 名）、45.7%（225/492 名）及び 49.0%（190/388 名）であった。MenACYW 結合型ワクチンを単独接種したとき（Group 1）と比較して、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とき（Group 3）に、MenACYW 結合型ワクチンに対する局所での反応原性の増大は認められなかった。

最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1 で 45.2%（224/496 名）、Group 2 で 42.5%（209/492 名）、Group 3 で 47.2%（183/388 名）の被験者で報告された。次いで注射部位紅斑が、Group 1 で 5.0%（25/496 名）、Group 2 で 7.5%（37/491 名）、Group 3 で 3.9%（15/388 名）、また、注射部位

腫脹が Group 1 で 5.4%（27/496 名）、Group 2 で 6.5%（32/491 名）、Group 3 で 4.4%（17/388 名）の被験者で報告された。

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位で認められた反応の大多数は、重症度がグレード 1 又は 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

Tdap ワクチン：

Tdap ワクチンの接種部位に 1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 と Group 4 で同程度であり、それぞれ 74.2%（288/388 名）及び 73.7%（213/289 名）であった。最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 3 で 73.7%（286/388 名）、Group 4 で 73.0%（211/289 名）の被験者で報告された。注射部位腫脹は、Group 3 で 6.2%（24/388 名）、Group 4 で 6.9%（20/289 名）の被験者で報告された。注射部位紅斑は、Group 3 で 7.2%（28/388 名）、Group 4 で 4.8%（14/289 名）の被験者で報告された。

Tdap ワクチンの注射部位で認められた反応の大多数は、重症度がグレード 1 又は 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

HPV ワクチン：

HPV ワクチンの接種部位に 1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 では 74.2%（288/388 名）、Group 4 では 71.3%（206/289 名）であった。最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 3 で 74.2%（288/388 名）、Group 4 で 69.6%（201/289 名）の被験者で報告された。注射部位腫脹は、Group 3 で 6.7%（26/388 名）、Group 4 で 8.0%（23/289 名）の被験者で報告された。注射部位紅斑は、Group 3 で 8.0%（31/388 名）、Group 4 で 5.5%（16/289 名）の被験者で報告された。

HPV ワクチンの注射部位で認められた反応の大多数は、重症度がグレード 1 又は 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

グレード 3 の特定注射部位反応：

何らかのグレード 3 の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であり、それぞれ 1.8%（9/496 名）及び 2.2%（11/492 名）であった。何らかのグレード 3 の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 の方が Group 4 よりも数値上高く、それぞれ 10.3%（40/388 名）及び 6.9%（20/289 名）であった。何らかのグレード 3 の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 の方が Group 1 よりも高かった。Group 3 でグレード 3 の特定注射部位反応が多かった理由は、主に Tdap ワクチン及び HPV ワクチンの注射部位でグレード 3 の反応がより高頻度で認められたことによると考えられる。ワクチンの接種回数は、Group 3 では 3 回であったが、それ以外の接種群では 1 回又は 2 回であった。

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位：

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位で何らかのグレード 3 の注射部位反応が認められた被験者の割合は、Group 1 で 1.8%（9/496 名）、Group 2 で 2.2%（11/492 名）、Group 3 で 2.8%（11/388 名）であった。

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位でグレード 3 の疼痛が認められた被験者の割合は、Group 1 で 1.4%（7/496 名）、Group 2 で 1.0%（5/492 名）、Group 3 で 2.3%（9/388 名）であった。グレード 3 の紅斑が認められた被験者の割合は、Group 1 で 0.4%（2/496 名）、Group 2 で 1.2%（6/491 名）、Group 3 で 0.5%（2/388 名）であった。グレード 3 の腫脹が認められた被験者の割合は、Group 1 で 0.2%（1/496 名）、Group 2 で 0.4%（2/491 名）、Group 3 で 0.3%（1/388 名）であった。

Tdap ワクチンの注射部位：

Tdap ワクチンの注射部位でグレード 3 の疼痛が認められた被験者の割合は、Group 3 で 6.2%（24/388 名）、Group 4 で 3.8%（11/289 名）であった。グレード 3 の紅斑が認められた被験者の割合は、Group 3

で 0.8%（3/388 名）、Group 4 で 0.7%（2/289 名）であった。グレード 3 の腫脹が認められた被験者の割合は、Group 3 で 0.3%（1/388 名）、Group 4 で 1.4%（4/289 名）であった。

HPV ワクチンの注射部位：

HPV ワクチンの注射部位でグレード 3 の疼痛が認められた被験者の割合は、Group 3 で 6.4%（25/388 名）、Group 4 で 4.5%（13/289 名）であった。グレード 3 の紅斑が認められた被験者の割合は、Group 3 で 1.0%（4/388 名）、Group 4 で 1.0%（3/289 名）であった。グレード 3 の腫脹が認められた被験者の割合は、Group 3 で 0.5%（2/388 名）、Group 4 で 1.4%（4/289 名）であった。

特定全身反応：

Group 1 と Group 2 との比較：

ワクチン接種後に 1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1（52.0%［258/496 名］）と Group 2（51.0%［251/492 名］）で同程度であった。最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛であり、次いで頭痛及び倦怠感であり、発熱の報告はごく少数であった。筋肉痛は、Group 1 で 35.3%（175/496 名）、Group 2 で 35.2%（173/492 名）の被験者で報告された。頭痛は、Group 1 で 30.2%（150/496 名）、Group 2 で 30.9%（152/492 名）の被験者で報告された。倦怠感は、Group 1 で 26.0%（129/496 名）、Group 2 で 26.4%（130/492 名）の被験者で報告された。発熱は、Group 1 で 1.4%（7/494 名）、Group 2 で 1.2%（6/488 名）の被験者で報告された。

Group 3 と Group 4 との比較：

ワクチン接種後に 1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 3（70.6%［274/388 名］）と Group 4（65.9%［191/290 名］）で同程度であった。最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛であり、Group 3 で 61.3%（238/388 名）、Group 4 で 55.4%（160/289 名）の被験者で報告された。頭痛は、Group 3 で 33.8%（131/388 名）、Group 4 で 29.0%（84/290 名）の被験者で報告された。倦怠感は、Group 3 で 29.1%（113/388 名）、Group 4 で 27.9%（81/290 名）の被験者で報告された。発熱は、Group 3 で 1.6%（6/387 名）、Group 4 で 0.7%（2/285 名）の被験者で報告された。

全体として、特定全身反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

グレード 3 の特定全身反応：

全体として、グレード 3 の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1（3.8%［19/496 名］）と Group 2（4.3%［21/492 名］）で同程度であった。グレード 3 の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 3（7.5%［29/388 名］）と Group 4（5.5%［16/290 名］）で同程度であった。

最も多く報告されたグレード 3 の特定全身反応は筋肉痛であり、次いで倦怠感及び頭痛であった。グレード 3 の筋肉痛を報告した被験者の割合は、Group 1（1.6%［8/496 名］）と Group 2（1.8%［9/492 名］）で、また、Group 3（4.6%［18/388 名］）と Group 4（3.8%［11/289 名］）で同程度であった。グレード 3 の倦怠感を報告した被験者の割合は、Group 1（2.2%［11/496 名］）と Group 2（2.8%［14/492 名］）で同程度であった。グレード 3 の倦怠感は Group 3（2.6%［10/388 名］）の方が Group 4（1.7%［5/290 名］）より多く報告された。グレード 3 の頭痛を報告した被験者の割合は、Group 1（1.8%［9/496 名］）と Group 2（1.8%［9/492 名］）で同じであった。グレード 3 の頭痛は Group 3（2.8%［11/388 名］）の方が Group 4（1.7%［5/290 名］）より多く報告された。

D0～D30 の非特定有害事象：

全体で、1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、4 つの接種群を通じて同程度であり、Group 1 で 22.9%（115/503 名）、Group 2 で 25.9%（130/501 名）、Group 3 で 26.3%（103/392 名）、Group 4 で 22.6%（67/296 名）であった。

即時性有害事象：

即時性非特定 AE を報告した被験者は少数であり、Group 1 で 0.6%（3/503 名）、Group 2 で 0.2%（1/501 名）、Group 3 で 0.8%（3/392 名）、Group 4 で 0.7%（2/296 名）であった。

アナフィラキシー又は生命を脅かす事象を含めた即時性の SAE は認められなかった。Visit 1 に 9 名で合計 12 件の即時性非特定 AE が報告された。Visit 4 に 1 名の被験者で 1 件の即時性非特定 AE が報告された。

非重篤な非特定注射部位副反応：

Visit 1 のワクチン接種後に 1 件以上の非重篤な非特定注射部位副反応（AR）を報告した被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であり、それぞれ 1.4%（7/503 名）及び 1.6%（8/501 名）であった。1 件以上の非重篤な非特定注射部位 AR を報告した被験者の割合は、Group 3 の方が Group 4 よりも数値上高く、それぞれ 4.3%（17/392 名）及び 2.0%（6/296 名）であった。

最も多く報告された非特定注射部位 AR はそう痒症であり、全体の 14 名で報告され、次いで注射部位内出血が 13 名で報告された。上記の非特定注射部位 AR は、通常、あらゆるワクチンの接種後に発現する可能性がある。

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位反応：

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位で 1 件以上の非重篤な非特定注射部位 AR を報告した被験者の割合は低く、Group 1 で 1.4%（7/503 名）、Group 2 で 1.6%（8/501 名）、Group 3 で 1.8%（7/392 名）で同程度であった。

Group 2 の被験者 1 名が 1 件のグレード 3 の非重篤な非特定注射部位 AR（注射部位熱感）を報告した。当該事象は D01 に発現し、4 日間持続した後自然消失した。処置は実施されなかった。

Group 1 及び Group 3 の MenACYW 結合型ワクチン接種部位では、グレード 3 の非重篤な非特定注射部位 AR は報告されなかった。

Tdap ワクチンの注射部位反応：

Tdap ワクチンの接種部位で 1 件以上の非重篤な非特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 で 1.3%（5/392 名）、Group 4 で 1.4%（4/296 名）で同程度あった。

Group 3 の被験者 1 名で、左腕の Tdap ワクチン接種部位に 1 件のグレード 3 の非重篤な非特定注射部位 AR（蜂巣炎）を報告した。本事象は D01 に発現し、8 日間持続した。被験者は医師に連絡し、蜂巣炎治療のため薬剤が使用された。

HPV ワクチンの注射部位反応：

HPV ワクチンの注射部位で 1 件以上の非重篤な非特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 3 で 1.5%（6/392 名）、Group 4 で 1.4%（4/296 名）で同程度であった。グレード 3 の非重篤な非特定注射部位 AR は報告されなかった。

非重篤な非特定有害事象：

ワクチン接種後 30 日以内に 1 件以上の非重篤な非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1 で 22.7%（114/503 名）、Group 2 で 25.7%（129/501 名）、Group 3 で 26.3%（103/392 名）、Group 4 で 22.3%（66/296 名）で、4 つの接種群を通じて同程度であった。

Visit 1 からワクチン接種後 30 日以内に最も多く報告された非重篤な非特定 AE の器官別大分類（SOC）は「感染症および寄生虫症」であり、Group 1 で 7.2%（36/503 名）、Group 2 で 8.0%（40/501 名）、Group 3 で 8.2%（32/392 名）、Group 4 で 6.1%（18/296 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AE は上気道感染であり、Group 1 で 1.2%（6/503 名）、Group 2 で 2.0%（10/501 名）、Group 3 で 1.8%（7/392 名）、Group 4 で 1.0%（3/296 名）の被験者で報告された。次いで、鼻咽頭炎が Group 1 で 1.4%（7/503 名）、Group 2 で 1.8%（9/501 名）、Group 3 で 1.3%（5/392

名）、Group 4 で 1.0%（3/296 名）の被験者で報告された。

次に多く報告された非重篤な非特定 AE の SOC は「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、Group 1 で 5.2%（26/503 名）、Group 2 で 7.0%（35/501 名）、Group 3 で 5.6%（22/392 名）、Group 4 で 8.4%（25/296 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AE は咳嗽であり、Group 1 で 2.8%（14/503 名）、Group 2 で 3.6%（18/501 名）、Group 3 で 2.8%（11/392 名）、Group 4 で 2.7%（8/296 名）の被験者で報告された。

そのほかに多く報告された非重篤な非特定 AE の SOC は「胃腸障害」であり、Group 1 で 4.4%（22/503 名）、Group 2 で 6.6%（33/501 名）、Group 3 で 5.4%（21/392 名）、Group 4 で 5.4%（16/296 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AE は嘔吐であり、Group 1 で 1.0%（5/503 名）、Group 2 で 2.4%（12/501 名）、Group 3 で 1.8%（7/392 名）、Group 4 で 2.0%（6/296 名）の被験者で報告された。

Visit 1 からワクチン接種後 30 日以内に発現した非重篤な非特定 AE のほとんどは、重症度がグレード 1 又は 2 であった。

グレード3 の非重篤な非特定有害事象：

Visit 1 のワクチン接種後 30 日以内に 1 件以上のグレード 3 の非重篤な非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1 で 3.0%（15/503 名）、Group 2 で 4.2%（21/501 名）、Group 3 で 4.8%（19/392 名）、Group 4 で 4.1%（12/296 名）で、4 つの接種群を通じて同程度であった。

ワクチン接種後 30 日以内に発現した非重篤な非特定副反応：

1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は、Group 1 で 3.0%（15/503 名）、Group 2 で 3.4%（17/501 名）で同程度であった。1 件以上の非重篤な非特定 AR を報告した被験者の割合は、Group 3（8.7%［34/392 名］）の方が Group 4（4.1%［12/296 名］）よりも数値上高かった。

最も多く報告された非重篤な非特定 AR の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、Group 1 で 1.8%（9/503 名）、Group 2 で 1.2%（6/501 名）、Group 3 で 4.1%（16/392 名）、Group 4 で 2.4%（7/296 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AR は注射部位のそう痒症及び注射部位内出血であり、それぞれ Group 1 で 0.6%（3/503 名）及び 0.2%（1/503 名）、Group 2 で 0.6%（3/501 名）及び 0.2%（1/501 名）、Group 3 で 1.8%（7/392 名）及び 1.5%（6/392 名）、Group 4 で 0.3%（1/296 名）及び 1.7%（5/296 名）の被験者で報告された。

そのほかに多く報告された非重篤な非特定 AR（いずれかの接種群で 1.0%以上の被験者で報告されたもの）の SOC は「胃腸障害」であり、Group 1 で 0.2%（1/503 名）、Group 2 で 0.8%（4/501 名）、Group 3 で 2.6%（10/392 名）、Group 4 で 0.7%（2/296 名）であった。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AR は悪心であり、Group 1 で 0.2%（1/503 名）、Group 2 で 0.2%（1/501 名）、Group 3 で 1.0%（4/392 名）の被験者で報告されたが、Group 4 では報告されなかった。

グレード3 の非重篤な非特定副反応：

グレード 3 の非重篤な非特定 AR を報告した被験者は少数であった。Group 2 では 0.4%（2/501 名）の被験者が 2 件のグレード 3 の AR（注射部位熱感及び嘔吐）を報告した。Group 3 では 1.3%（5/392 名）の被験者が 6 件のグレード 3 の非特定 AR（悪心 2 件、嘔吐 2 件、失神及び注射部位蜂巣炎各 1 件）を報告した。Group 1 及び Group 4 では、グレード 3 の非重篤な非特定 AR を報告した被験者はいなかった。

医療機関での受診を要する特に注目すべき有害事象：

Visit 2 以降に 1 件以上の MAAESI を報告した被験者の割合は、Group 1 で 23.3%（117/503 名）、Group 2 で 27.7%（139/501 名）で同程度であった。Visit 2 以降に 1 件以上の MAAESI を報告した被験者の割合は、Group 3 で 29.8%（117/392 名）、Group 4 で 24.3%（72/296 名）で同程度であった。また、Group 1 と Group 3 との間でも同程度であった。

有害事象による中止：

AE（治験中止のフォームに SAE 又はそのほかの AE と記載されているものを特定）のために治験を中止した被験者はなかった。

重篤な有害事象：

治験期間中に 16 名の被験者が SAE を報告した。4 名は、D0 のワクチン接種後 30 日以内に SAE を報告した。これらのうち、治験責任医師によってワクチンと因果関係ありと判断された SAE や治験の中止に至った SAE はなく、全ての被験者が回復した。

死亡：

治験期間中に死亡は報告されなかった。

結論：

MET50 試験に組入れられた 1,715 名の被験者の結果に基づき、

- 思春期未成年における MenACYW 結合型ワクチンの接種は安全であり、単独で接種した場合でも Tdap ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種した場合でも、安全性上の懸念は認められなかった。
- MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、既承認の MENVEO の安全性プロファイルと同様であった。
- hSBA ワクチン抗体応答に基づき、MenACYW 結合型ワクチンは MENVEO に対して非劣性であった。
- rSBA ワクチン抗体応答に基づき、MenACYW 結合型ワクチンと MENVEO は同程度の免疫反応を惹起した。
- MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン及び HPV ワクチンを同時接種したときの髄膜炎菌に対する抗体応答は、MenACYW 結合型ワクチンを単独で接種したときの抗体応答に対して非劣性であった。
- MenACYW 結合型ワクチンと Tdap ワクチン（及び HPV ワクチン）を同時接種したとき、ジフテリア、破傷風及び PT に対する反応は、Tdap ワクチン及び HPV ワクチンのみを接種した場合に対して非劣性であった。百日咳抗原の一部（FHA、PRN 及び FIM）については、MenACYW 結合型ワクチンとの同時接種によって GMC が低下したが、ワクチン抗体応答は同程度であり、全体的な免疫原性のプロファイルは、Tdap ワクチンを思春期未成年に接種した他の試験で観察されたデータと類似していた。
- HPV ワクチンの初回接種時に MenACYW 結合型ワクチン（及び Tdap ワクチン）を同時接種したとき、HPV ワクチン 3 回目接種後の反応は、HPV ワクチンの初回接種時に Tdap ワクチンのみを同時接種したときの反応に対して非劣性であった。

2.5　2～9歳の健康な小児を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET35 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-3]

2.5.1　概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW 結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	2～9 歳の健康な小児を対象とした被験ワクチンである 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価
開発のフェーズ：	第 III 相
治験実施医療機関：	本治験は、米国及びプエルトリコの 36 の実施医療機関の 36 名の治験責任医師が参加した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2017 年 2 月 17 日 最後の被験者の最終連絡日：2017 年 10 月 10 日
方法／治験デザイン：	本治験は、米国及びプエルトリコの 2～9 歳の健康小児を対象に、MENVEO を対照として MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性及び安全性を評価する、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、多施設共同試験である。 髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～9 歳の健康な小児約 1,000 名を以下の 2 群に 1:1 の比でランダムに割り付けた。 • Group 1：MenACYW 結合型ワクチン • Group 2：MENVEO 組入れは年齢によって層別化し、2～5 歳の小児 250 名と 6～9 歳の小児 250 名を各群にそれぞれ組み入れることとした。 全ての被験者で、ベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30～44 日に免疫原性評価用の血液検体を採取した。特定有害事象（AE）の情報は、ワクチン接種後 7 日間収集した。非特定 AE の情報は、Visit 1（V01、Day 0［D0］）から V02（D30［+14 日］）まで、重篤な有害事象（SAE）の情報（特に注目すべき有害事象［AESI］を含む）は、ワクチン接種後 D0 から D180（+14 日）までの治験期間全体を通じて収集した。医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）は、V01 から V02 まで（非特定 AE の情報収集の一環として）及び V02 から D180（+14 日）まで（MAAE として）収集した。
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が、MENVEO を単回接種したと

	きに観察されるワクチン抗体応答に対して非劣性であることを示す。
主要評価項目：	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、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日（+14 日）における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答
主要評価項目に関する統計手法：	MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）又は MENVEO（Group 2）の接種後 30 日（D30［+14 日］）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について、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を検証するために、以下の仮説を設定した。 • 帰無仮説（H_0）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} \leq -10\%$ • 対立仮説（H_1）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} > -10\%$ $p_{(G1)}$及び$p_{(G2)}$は、Group 1 及び Group 2 それぞれで hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義する。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。
副次目的：	1) 2〜9 歳の小児を対象に、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）について、MENVEO を接種したときの GMT と比較する。 2) 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 と MENVEO を接種したときの hSBA GMT を、2〜5 歳の小児と 6〜9 歳の小児でそれぞれ評価する。 3) ワクチン接種前及び接種後 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、2〜5 歳の小児と 6〜9 歳の小児でそれぞれ評価する。
副次評価項目：	• MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO 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 hSBA GMT • MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO のワクチン接種前及び接種後 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
観察的目的：	**免疫原性：** 1) MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO 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 hSBA 抗体価を評価する。 2) 被験者のサブセットを対象に、MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO 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 に対する幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）による抗体価を評価する。

	安全性： MenACYW結合型ワクチン及び承認済みのMENVEOの安全性プロファイルを評価する。
観察的評価項目：	**免疫原性：** 1) MenACYW結合型ワクチン又はMENVEOの接種前及び接種後30日の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA抗体価 2) 被験者のサブセットにおける、MenACYW結合型ワクチン又はMENVEOの接種前及び接種後30日の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するrSBA抗体価 **安全性：** • ワクチン接種後30分以内に報告された非特定全身AEの発現、事象名（ICH国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係 • ワクチン接種後7日までに発現した、特定（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）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 • ワクチン接種後7日までに発現した、特定（DC及びCRFにて特定）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 • ワクチン接種後V02までに発現した、非特定AE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（全身性AEのみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか • 治験期間を通して発現した、SAE（AESIを含む）の発現、事象名（MedDRA基本語）、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SAEかどうか • V02から6か月後の追跡調査電話連絡までのMAAEの発現、事象名（MedDRA基本語）、発現までの時間、発現期間、重篤性、ワクチン接種との因果関係及び転帰。MAAEは、V02までは非特定AEとして収集した。

被験者数：

以下のとおり、合計 1,000 名の被験者を組み入れた。

表 S1：Number of subjects planned, randomized, completed, or early termination

	Group 1 MenACYW* (N=499)	Group 2 MENVEO® (N=501)	All Subjects (N=1000)
Planned sample size	500	500	1000
Enrolled subjects	499	501	1000
Subjects aged 2 to 5 years	251	247	498
Subjects aged 6 to 9 years	248	254	502
Subjects who completed the trial	487	487	974
Discontinued subjects	12	14	26
SAE	0	0	0
Other AE	0	0	0
Non-compliance with the protocol	3	5	8
Lost to follow-up	6	3	9
Voluntary withdrawal not due to an AE	3	6	9
Subjects who performed safety follow-up	483	486	969
FAS	480	482	962
PPAS	458	460	918
SafAS†	498	494	992

Abbreviations: FAS, full analysis set; PPAS, per-protocol analysis set; SafAS, safety analysis set
For SafAS:
N: number of subjects based on the actual vaccination received

For other analysis sets and items in the table:
N: number of subjects randomized

*MenACYW: MenACYW conjugate vaccine

†2 subjects randomized to Group 1 and 6 subjects randomized to Group 2 were not treated and did not have safety data available and so that were excluded from the SafAS. One subject was randomized to Group 2 but received MenACYW conjugate vaccine so this subject was included in Group 1 for the SafAS.

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：

ワクチン接種：

全ての被験者は、V01（D0）に MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の単回接種を受けた。

血液検体の採取：

全ての被験者から、D0 にワクチン接種前のベースラインを、また、V02（V01 のワクチン接種後 30～44 日）にワクチン接種後の血液検体を採取した。

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体は、全被験者で hSBA により測定し、被験者のサブセットでは rSBA でも測定した。

表 S2：髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の検査

	髄膜炎菌血清群 ACYW に対する抗体 hSBA による測定（全被験者）	髄膜炎菌血清群 ACYW に対する抗体 rSBA による測定（サブセット）
Group 1		
Group 1a（2～5 歳）	250	100
Group 1b（6～9 歳）	250	100
Group 2		
Group 2a（2～5 歳）	250	100
Group 2b（6～9 歳）	250	100

表中の被験者数は計画被験者数。

安全性データの収集：

- 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に非特定全身 AE が発現した場合は、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。
- 被験者の親／保護者は、D0 のワクチン接種後から D07 までの特定反応、及び D0 から V02 までの非特定 AE に関する情報を DC に記録した。SAE は、治験期間を通じて報告した。
- 被験者の親／保護者は、V02 から 6 か月後（+14 日）の追跡調査電話連絡まで、SAE 及び MAAE の可能性がある情報のみを記憶補助装置に記録した。
- さらに、被験者の親／保護者には、治験期間中のいつでも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に通知するよう依頼した。
- 実施医療機関のスタッフは、D08（+2 日）に被験者又は被験者の親／保護者に電話し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、V02 の来院まで DC に記録を続け、V02 の来院時に DC を持参するよう伝えた。
- 記入済みの DC は、V02 に被験者の親／保護者とともに確認した。
- 実施医療機関のスタッフは、6 か月後（+14 日）の追跡調査連絡時に被験者の親／保護者に電話連絡し、記憶補助装置を確認し、また、MAAE 及び未報告の SAE の発現がないかを確認した。

各被験者の治験参加予定期間は約 180～194 日であった。

6 か月後（+14 日）の追跡調査電話連絡時に安全性に関する追跡調査のための電話連絡を行った。

被験ワクチン：	**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（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤

組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 髄膜炎菌莢膜多糖体： 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.....約 65 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体とタンパク質の比率に依存する。[redacted] のバッチについては、各 0.5 mL 中の破傷風トキソイドキャリアタンパク質の量は[redacted]µg であった。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	**MENVEO：**髄膜炎菌オリゴ糖（血清群 A、C、Y 及び W-135）ジフテリア CRM_{197} 結合型ワクチン（Novartis Vaccines and Diagnostics S.r.1., Sovicille, Italy）
剤形：	凍結乾燥粉末と溶解液を混合して IM 注射用溶液とした。
組成：	各 0.5 mL 用量の MENVEO は以下の有効成分を含む： MenA オリゴ糖.....10 µg MenC オリゴ糖.....5 µg MenY オリゴ糖.....5 µg MenW-135 オリゴ糖.....5 µg CRM_{197} タンパク質.....32.7～64.1 µg 各 0.5 mL 中のそのほかの成分：残留ホルムアルデヒド 0.30 µg 以下
接種経路：	IM
バッチ番号：	[redacted]
他の治験薬：	該当なし
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の**全ての**基準を満たすこととした。 1) 組入れ日の年齢が 2～9 歳[1]。 2) （現地の規制要件に従って）被験者がアセント文書に署名及び日付を記入、並びに親又は保護者が同意説明文書（ICF）に署名及び日付を記入している。 3) 被験者と親／保護者は、予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。
除外基準：	以下の**いずれかの**基準に抵触した者は、治験の組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠の可能性がある女性でワクチン接種の少なくとも 4 週間前から接種後少なくとも 4 週間までの期間、有効な避妊法又は

[1] 「2～9 歳」とは、2 歳の誕生日を迎えた日から 10 歳の誕生日の前日までを指す。

	禁欲を実施していない者。妊娠の可能性がないとは、初潮前[2]の女性とする。 2) 被験ワクチン接種前 4 週間以内に、ほかのワクチン、薬剤、医療機器又は治療手順の治験に参加した、又は本治験実施期間中にこれらの治験に参加する予定がある。 3) 被験ワクチン接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチンを接種された、又は V02 前に何らかのワクチン接種を予定している者。ただし、インフルエンザワクチン接種は、被験ワクチン接種の 2 週間以上前又は後であれば許容される。この例外には、1 価、多価、生及び弱毒化インフルエンザワクチンが含まれる。 4) 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン又はそのほかのワクチン（すなわち、血清群 A、C、W 若しくは Y を含む、1 価又は多価、多糖体又は結合型の髄膜炎菌ワクチン、あるいは髄膜炎菌血清群 B を含むワクチン）の接種歴がある。 5) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた者。 6) 既知の先天性又は後天性免疫不全又はその疑いがある。過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた者。長期の全身性副腎皮質ステロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤の投与）を受けた者。 7) 臨床的、血清学的又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症の既往がある。 8) 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（具体的には、持続性補体欠損症患者、解剖学的又は機能的無脾症患者、又は風土病及び流行病が蔓延している国に渡航する者を含むが、これらに限定されない）。 9) いずれかのワクチン成分に対する既知の全身性過敏反応、又は本治験で使用するワクチン若しくはそれに含まれる成分を含有するワクチンに対して生命を脅かす反応を示したことがある。 10) 血小板減少症が口頭で報告され、治験責任医師の判断でワクチンの IM 接種が禁忌とされた者。 11) 出血性疾患、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固剤が投与され、治験責任医師の判断でワクチンの IM 接種が禁忌とされた者。 12) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 13) 破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後のアルサス様反応の病歴がある。 14) 治験責任医師の判断により、本治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性がある慢性疾患[3]を有する。 15) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0°C 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復するか発熱が消失するまで、本治験に組み入れ

[2]まだ月経が始まっていないことを自己申告した初潮前の女性。治験期間中に初潮を迎えた若い女性被験者は、その時点から妊娠の可能性がある女性とみなした。

[3]慢性疾患には、心臓疾患、腎臓疾患、自己免疫疾患、糖尿病、精神運動疾患、既知の先天性疾患や遺伝性疾患などが含まれるが、これらに限定されない。

	てはならない。 16) 初回採血前 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた者。 17) 治験責任医師又は本治験に直接関与する従業員の実子又は養子であることが判明した者。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、最大の解析対象集団（FAS）を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。 **副次目的：** 1) MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）又は MENVEO（Group 2）の接種後 30 日（D30［+14 日］）における hSBA 幾何平均抗体価比（GMTR）及びその 95% CI を算出する。 2) MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の接種後 30 日（D30［+14 日］）における Group 1a と Group 2a 間及び Group 1b と Group 2b 間の hSBA GMTR 及びその 95% CI を算出する。 3) MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の接種後 30 日（D30［+14 日］）における Group 1a と Group 2a 間及び Group 1b と Group 2b 間の hSBA ワクチン抗体応答*を示した被験者の割合の差及びその 95% CI を算出する。 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義した： • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。 **観察的目的：** ***免疫原性：*** MenACYW 結合型ワクチン及び MENVEO に含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価の記述統計量を提示する。 基本的に、カテゴリー変数は要約し、頻度数、百分率及び CI により表示した。点推定値の 95% CI は、定量データについては正規近似を用い、百分率については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。GMT については、点推定値の 95% CI は対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。 MenACYW 結合型ワクチン及び MENVEO 接種群に含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価について、逆累積分布曲線（RCDC）の図を作成する。 D0 及び D30（+14 日）における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価の記述的解析は以下を含むが、これらに限定されない。 • Group 1、Group 2、Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b の GMT 及び 95% CI • 抗体価の分布及び RCDC • Group 1、Group 2、Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b で、抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上の被験者の割合及び 95% CI

- Group 1、Group 2、Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b で、ワクチン接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI
- Group 1、Group 2、Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b で、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合及び 95% CI

D0 及び D30（+14 日）における血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体価の記述的解析は、以下を含むが、これらに限定されない。

- Group 1 及び 2 の被験者 200 名のサブセット、並びに Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b の被験者 100 名のサブセットにおける GMT 及び 95% CI
- 抗体価の分布及び RCDC
- Group 1 及び 2 の被験者 200 名のサブセット、並びに Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b の被験者 100 名のサブセットで、抗体価が 1:8 以上及び 1:128 以上の被験者の割合及び 95% CI
- Group 1 及び 2 の被験者 200 名のサブセット、並びに Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b の被験者 100 名のサブセットで、ワクチン接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI
- Group 1 及び 2 の被験者 200 名のサブセット、並びに Group 1a、Group 1b、Group 2a 及び Group 2b の被験者 100 名のサブセットで、rSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合及び 95% CI

安全性：

Group 1 及び 2 の被験者について、安全性の結果を評価する。安全性評価項目の主なパラメータは、95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）により評価する。

被験者数の計算：

合計 1,000 名の被験者の組入れを計画した。組入れから 20%の脱落率を推定すると、免疫原性の解析に利用できる PPAS は約 800 名となる。検出力は、評価群（Group 1）の推定値が対照群（Group 2）の推定値と等しいと仮定して算出した。

主要目的について：

主要目的について、Group 1 で評価可能な被験者が 400 名、Group 2 で評価可能な被験者が 400 名とすると、A、C、W 及び Y に対する抗体応答に基づき、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を宣言するために、本治験は 90%を上回る検出力を有していた。

表 S3：主要目的に基づく治験の検出力

抗原	評価項目	非劣性マージン	推定値 [a]	検出力 (%)
A	抗体応答	10%	77%	91.81
C	抗体応答	10%	98%	> 99
W	抗体応答	10%	86%	98.02
Y	抗体応答	10%	96%	> 99
全体	抗体応答	10%		90.0

a 抗体応答の推定値は、MenACYW 結合型ワクチンを単回接種した MET50 試験の Group 1 の結果に基づいている。

結果：

被験者の内訳：

合計 1,000 名の被験者が本治験に組み入れられ、Group 1（499 名）又は 2（501 名）にランダムに割り付けられた。Group 1 では 487 名（97.6%）、Group 2 では 487 名（97.2%）、全体で 974 名（97.4%）が治験を完了した。SAE 又はそのほかの AE による早期中止はなかった。Group 1 の 483 名（96.8%）、Group 2 の 486 名（97.0%）、全体で 969 名（96.9%）の被験者で、最終来院後に安全性の追跡調査を実施した。

逸脱：

Group 1 の 41 名（8.2%）及び Group 2 の 41 名（8.2%）、合計 82 名（8.2%）の被験者で 1 つ以上の治験実施計画書からの逸脱があり、PPAS から除外された。全体では、V02 で血液検体が許容時間内に採取できなかった又はベースラインで採血されなかった被験者が 56 名（5.6%）、ワクチンが接種されなかった被験者が 8 名（0.8%）、治験実施計画書で制限された治療法／薬剤投与／ワクチン接種を受けた被験者が 8 名（0.8%）、治験実施計画書に規定された全ての選択基準を満たさなかった／除外基準に抵触した被験者が 6 名（0.6%）、そのほかの治験実施計画書からの逸脱があった被験者が 2 名（0.2%）、割付けられたワクチン以外のワクチンを接種された被験者が 1 名（0.1%）、ワクチンが治験実施計画書に従って調製／接種されなかった被験者が 1 名（0.1%）であった。

解析用データセット：

全ての免疫原性の解析は、PPAS を用いて実施した。追加の免疫原性の解析は、FAS を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

人口統計学的データ：

被験者のうち、男性は 516 名（52.0%）、女性は 476 名（48.0%）であった。全体では、男性の女性に対する比は 1.08 であった。両接種群ともに男性が女性よりも多かった（男性の女性に対する比は Group 1 で 1.04、Group 2 で 1.13 であった）。

被験者の年齢は両接種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、ランダム化された全被験者で 6.0±2.34 歳、2～5 歳の被験者のサブセットで 4.0±1.20 歳、6～9 歳の被験者のサブセットで 8.0±1.16 歳であった。

人種の分布は両接種群で同様であった。本治験のほとんどの被験者は白人（81.9%）であり、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（12.7%）、混血（4.2%）の順に多かった。被験者の 0.3%で人種の情報が欠落していた。被験者の大多数（76.8%）はヒスパニック又はラテン系ではなかった。

免疫原性の結果：

主要目的：髄膜炎菌 hSBA ワクチン抗体応答

MenACYW 結合型ワクチン接種後の免疫応答は、4 つの血清群全てについて MENVEO 接種後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%を上回っていた。

表 S4：Non-inferiority of the percentage of subjects achieving hSBA vaccine seroresponse at D30 between Group 1 and Group 2 - Per-Protocol Analysis Set

Serogroup	Group 1 MenACYW (N=458) n/M	Group 1 MenACYW (N=458) Seroresponse rate (%)	Group 1 MenACYW (N=458) 95% CI	Group 2 MENVEO (N=460) n/M	Group 2 MENVEO (N=460) Seroresponse rate (%)	Group 2 MENVEO (N=460) 95% CI	Group 1 - Group 2 Difference (%)	Group 1 - Group 2 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

n: number of subjects who achieve an hSBA vaccine seroresponse.
M: number of subjects with available data for the endpoint.
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 was > -10% for all four serogroups

副次目的 1：D30 における hSBA 幾何平均抗体価

血清群 A については、D30 の GMT は、Group 1（24.8）の方が Group 2（22.6）よりも数値的に僅かに高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 A の GMTR（Group 1／Group 2）は 1.09 であり、GMTR の両側 95% CI の下限は 1.0 を下回った。

血清群 C、W 及び Y については、D30 の GMT は Group 1（それぞれ 238、37.5 及び 68.8）の方が Group 2（それぞれ 17.0、26.2 及び 43.5）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 C、W 及び Y の GMTR はそれぞれ 14.0、1.43 及び 1.58 であり、GMTR の両側 95% CI の下限は、全て 1.0 を上回った。

副次目的 2：D30 における年齢層別の hSBA 幾何平均抗体価

全ての血清群について、D30 の GMTR は、2～5 歳の被験者で 1.14～17.4、6～9 歳の被験者で 1.06～11.5 であった。

2～5 歳の被験者では、D30 の GMT は、血清群 A 及び Y については Group 1a の方が Group 2a よりも数値的に高かったが（Group 1a でそれぞれ 21.6 及び 49.8、Group 2a でそれぞれ 18.9 及び 36.1）、95% CI は重なっていた。血清群 A 及び Y の GMTR はそれぞれ 1.14 及び 1.38 であった。血清群 C 及び W については、GMT は Group 1a の方が Group 2a よりも高く（Group 1a でそれぞれ 208 及び 28.8、Group 2a でそれぞれ 11.9 及び 20.1）、95% CI は重なっていなかった。血清群 C 及び W の GMTR はそれぞれ 17.4 及び 1.43 であった。

6～9 歳の被験者では、D30 の GMT は、血清群 A については Group 1b（28.4）の方が Group 2b（26.8）よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっており、GMTR は 1.06 であった。血清群 C、W 及び Y については、GMT は Group 1b の方が Group 2b よりも高く、95% CI は重なっておらず、Group 1b で 48.9～272、Group 2b で 23.7～51.8 であった。GMTR は 1.45～11.5 であった。

副次目的 3：D30 における年齢層別の hSBA ワクチン抗体応答

2～5 歳の被験者及び 6～9 歳の被験者のうち、D30 に 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 Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に多かった。2～5 歳の被験者では、

hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1a と Group 2a の差は、全ての血清群を通じて 7.6%～51.1%であり、6～9 歳の被験者では、全ての血清群を通じて 7.7%～44.0%であった。

2～5 歳の被験者では、D30 に hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1a では 52.4%（119/227 名）～94.3%（216/229 名）、Group 2a では 43.2%（96/222 名）～77.0%（171/222 名）であった。Group 1a と Group 2a の間の抗体応答率の差は、7.6%～51.1%であった。

6～9 歳の被験者では、D30 に hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1b では 58.3%（133/228 名）～96.1%（220/229 名）、Group 2b では 50.6%（120/237 名）～81.4%（193/237 名）であった。Group 1b と Group 2b の間の抗体応答率の差は、7.7%～44.0%であった。

観察的目的：

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する幾何平均抗体価：

ベースラインでは、全ての血清群に対する hSBA GMT は Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 では 2.63～6.37、Group 2 では 2.70～6.69 であった。

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、両接種群とも全ての血清群について数値的にベースラインよりも高く、Group 1 では 24.8～238、Group 2 では 17.0～43.5 であった。

ワクチン接種後 30 日の血清群 A に対する GMT は、Group 1（24.8）の方が Group 2（22.6）よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C、W 及び Y については、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

抗髄膜炎菌抗体価の逆累積分布曲線：

両接種群で D30 に血清群 A、C、W 及び Y に対する免疫応答が認められた。全ての血清群について、D30 の抗体価は、D0 に比べ右側へシフトした。D30 において、ワクチン接種後の血清群 C、W 及び Y に対する抗体価は、Group 1 の方が Group 2 と比較して更に右側へシフトしていたが、血清群 A のシフトは、両接種群で同程度であった。

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価 1:4 以上及び 1:8 以上：

hSBA 抗体価 1:4 以上：

ワクチン接種後 30 日の hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について両接種群ともにベースラインから増加していた。hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、血清群 A については、Group 1（96.1%）の方が Group 2（93.0%）よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C、W 及び Y については、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

hSBA 抗体価 1:8 以上：

ワクチン接種後 30 日の 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両接種群ともにベースラインから増加していた。hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、血清群 A については、Group 1（86.4%）の方が Group 2（79.3%）よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C、W 及び Y については、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

hSBA 抗体価の上昇：

Group 1 と Group 2 の比較：2～9 歳の被験者：

ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、血清群 A については、Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C、W 及び Y については、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

Group 1a と Group 2a の比較：2～5 歳の被験者：

2～5 歳の被験者では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、血清群 A 及び W については Group 1a の方が Group 2a よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C 及び Y については、Group 1a の方が Group 2a よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

Group 1b と Group 2b の比較：6～9 歳の被験者：

6～9 歳の被験者では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、血清群 A については Group 1b の方が Group 2b よりも数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C、W 及び Y については、Group 1b の方が Group 2b よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

髄膜炎菌に対する hSBA ワクチン抗体応答：

Group 1 と Group 2 の比較：2～9 歳の被験者：

D30 では、両接種群の多くの被験者で hSBA ワクチン抗体応答が認められた。hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A については両接種群で同程度（Group 1 で 55.4%［252/455 名］、Group 2 で 47.8%［219/458 名］）であり、血清群 C、W 及び Y については Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に高かった（Group 1 でそれぞれ 95.2%［436/458 名］、78.8%［361/458 名］及び 91.5%［419/458 名］、Group 2 でそれぞれ 47.8%［219/458 名］、64.1%［294/459 名］及び 79.3%［364/459 名］）。

Group 1a と Group 2a の比較：2～5 歳の被験者：

2～5 歳の被験者では、hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A 及び W については両接種群で同程度（それぞれ Group 1a で 52.4%［119/227 名］及び 73.8%［169/229 名］、Group 2a で 44.8%［99/221 名］及び 61.3%［136/222 名］）であり、血清群 C 及び Y については Group 1a の方が Group 2a よりも高かった（Group 1a でそれぞれ 94.3%［216/229 名］及び 88.2%［202/229 名］、Group 2a でそれぞれ 43.2%［96/222 名］及び 77.0%［171/222 名］）。

Group 1b と Group 2b の比較：6～9 歳の被験者：

6～9 歳の被験者では、hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A については両接種群で同程度（Group 1b で 58.3%［133/228 名］、Group 2b で 50.6%［120/237 名］）であり、血清群 C、W 及び Y については、Group 1b の方が Group 2b よりも高かった（Group 1b でそれぞれ 96.1%［220/229 名］、83.8%［192/229 名］及び 94.8%［217/229 名］、Group 2b でそれぞれ 52.1%［123/236 名］、66.7%［158/237 名］及び 81.4%［193/237 名］）。

髄膜炎菌に対する rSBA ワクチン抗体応答：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する幾何平均抗体価：

ベースラインでは、血清群 A、C 及び Y に対する rSBA GMT は Group 1 と Group 2 で同程度であり、95% CI は重なっていた。血清群 W については、Group 1（2.17）の方が Group 2（3.13）よりも低く、95% CI は重なっていなかった。全ての血清群について、rSBA GMT は Group 1 で 2.17～38.5、Group 2 で 2.79～38.2 であった。

ワクチン接種後 30 日の rSBA GMT は、全ての血清群について両接種群とも数値的にベースラインよりも高く、Group 1 では 2,852～6,165、Group 2 では 849～9,425 であった。

血清群 A に対する D30 の GMT は、Group 1（3,924）の方が Group 2（9,425）よりも低く、95% CI は重なっていなかった。血清群 C については、Group 1（2,852）の方が Group 2（849）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 Y 及び W については、Group 1 と Group 2 で同程度であり、95% CI は重なっていた。

Group 1a と Group 2a の比較：2～5 歳の被験者：

2～5 歳の被験者では、ベースラインの rSBA GMT は、全ての血清群について Group a1 と Group 2a で同程度であり、95% CI は重なっていた。D30 の rSBA GMT は、血清群 A については Group 1a（3,353）の方が Group 2a（8,794）よりも低く、95% CI は重なっていなかった。血清群 W 及び Y については、それぞれ Group 1a（4,778、2,941）と Group 2a（4,467、2,942）で同程度であり、95% CI は重なっていた。血清群 C に対する GMT は、Group 1a（2,112）の方が Group 2a（516）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

Group 1b と Group 2b の比較：6～9 歳の被験者：

6～9 歳の被験者では、ベースラインでの rSBA GMT は、全ての血清群について Group 1b と Group 2b で同程度であり、95% CI は重なっていた。D30 の rSBA GMT は、血清群 A については Group 1b（4,610）の方が Group 2b（10,086）よりも低く、95% CI は重なっていなかった。血清群 C については、Group 1b（3,876）の方が Group 2b（1,383）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 W 及び Y については、Group 1b と Group 2b で同程度であり、95% CI は重なっていた。

抗髄膜炎菌抗体価の逆累積分布曲線：

Group 1 及び 2 とも、D30 に髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する免疫応答が認められた。全ての血清群について、D30 の抗体価は D0 に比較して右側へシフトした。D30 では、血清群 C に対する抗体価は、Group 1 の方が Group 2 と比較して更に右側へシフトしており、血清群 A については、Group 2 の方が Group 1 と比較して更に右側へシフトしていた。一方、血清群 W 及び Y については、両接種群のシフトは同程度であった。

髄膜炎菌に対する rSBA 抗体価 1:8 以上及び 1:128 以上：

rSBA 抗体価 1:8 以上：

ワクチン接種後 30 日に rSBA 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両接種群ともにベースラインから増加していた。全ての血清群について、rSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であり、95% CI は重なっていた。

rSBA 抗体価 1:128 以上：

ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について両接種群ともにベースラインから増加していた。rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、血清群 C については Group 1（100.0%）の方が Group 2（93.3%）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 A、W 及び Y については、Group 1 と Group 2 で同程度であり、95% CI は重なっていた。

rSBA 抗体価の上昇：

Group 1 と Group 2 の比較：2～9 歳の被験者

ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y については、Group 1 と Group 2 で同程度であり、95% CI は重なっていた。血清群 A については、Group 1（90.2%）の方が Group 2（97.0%）よりも数値的に低かったが、95% CI は重なっていた。

Group 1a と Group 2a の比較：2～5 歳の被験者

2～5 歳の被験者では、ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y については、Group 1a と Group 2a で同程度であり、95% CI は重なっていた。血清群 A については、Group 1a（89.8%）の方が Group 2a（95.2%）よりも数値的に低かったが、95% CI は重なっていた。

Group 1b と Group 2b の比較：6～9 歳の被験者

6～9 歳の被験者では、ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、

血清群 C、W 及び Y については、Group 1b と Group 2b で同程度であり、95% CI は重なっていた。血清群 A については、Group 1b（90.6%）の方が Group 2b（98.8%）よりも数値的に低かったが、95% CI は重なっていた。

髄膜炎菌に対する rSBA ワクチン抗体応答：

Group 1 と Group 2 の比較：2～9 歳の被験者

D30 では、両接種群の大多数の被験者が rSBA ワクチン抗体応答を示した。rSBA ワクチン抗体応答が得られた被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y については両接種群で同程度（Group 1 でそれぞれ 97.7%［169/173 名］、100.0%［173/173 名］及び 98.8%［171/173 名］、Group 2 でそれぞれ 95.8%［159/166 名］、98.8%［164/166 名］及び 98.2%［163/166 名］）であり、95% CI は重なっていた。血清群 A については Group 1（90.2%）の方が Group 2（97.0%）よりも数値的に低かったが、95% CI は重なっていた。

Group 1a と Group 2a の比較：2～5 歳の被験者

2～5 歳の被験者では、rSBA ワクチン抗体応答が得られた被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y については両接種群で同程度（Group 1 でそれぞれ 97.7%［86/88 名］、100.0%［88/88 名］及び 98.9%［87/88 名］、Group 2 でそれぞれ 96.4%［80/83 名］、98.8%［82/83 名］及び 97.6%［81/83 名］）であり、95% CI は重なっていた。血清群 A については Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に低かったが（Group 1 で 89.8%［79/88 名］、Group 2 で 95.2%［79/83 名］）、95% CI は重なっていた。

Group 1b と Group 2b の比較：6～9 歳の被験者

6～9 歳の被験者では、rSBA ワクチン抗体応答が得られた被験者の割合は、血清群 C、W 及び Y については両接種群で同程度（Group 1 でそれぞれ 97.6%［83/85 名］、100.0%［85/85 名］及び 98.8%［84/85 名］、Group 2 でそれぞれ 95.2%［79/83 名］、98.8%［82/83 名］及び 98.8%［82/83 名］）であった。血清群 A については Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に低かったが（Group 1 で 90.6%［77/85 名］、Group 2 で 98.8%［82/83 名］）、95% CI は重なっていた。

安全性の結果：

D0～D07 の特定反応：

全体では、1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に低く、Group 1 で 55.4%（270/487 名）、Group 2 で 60.9%（296/486 名）であった。ほとんどの特定反応は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。1 件以上のグレード 3 の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 よりも低く、Group 1 で 4.9%（24/487 名）、Group 2 で 13.0%（63/486 名）であった。

特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応（疼痛、紅斑、腫脹）を報告した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 よりも数値的に低く、Group 1 では 46.8%（228/487 名）、Group 2 では 53.9%（262/486 名）であった。

最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1 の 38.6%（188/487 名）、Group 2 の 42.4%（206/486 名）で報告された。次に、注射部位紅斑が、Group 1 の 22.6%（110/487 名）、Group 2 の 31.5%（153/485 名）の被験者で報告され、さらに、注射部位腫脹が Group 1 の 13.8%（67/484 名）、Group 2 の 21.5%（104/483 名）で報告された。

MenACYW 結合型ワクチン又は MENVEO の注射部位で認められた大多数の反応は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間が 1～3 日間であった。

注射部位疼痛を報告した被験者の割合は、Group 1 と 2 の間で同程度であったが、紅斑及び腫脹の報告した被験者の割合は、Group 1 の方が Group 2 よりもそれぞれ僅かに少なかった（95% CI は重なっていない）。グレード 3 の注射部位疼痛を報告した被験者の割合は、Group 1（0.6%［3/487 名］）と Group 2

（1.0%［5/486 名］）で同程度であったが、グレード 3 の紅斑及び腫脹の報告頻度は、Group 1（それぞれ 3.1%［15/487 名］及び 1.4%［7/484 名］）の方が Group 2（それぞれ 9.9%［48/485 名］及び 5.6%［27/483 名］）よりも低かった。

特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1 と 2 で同程度であり、Group 1 では 34.5%（168/487 名）、Group 2 では 37.0%（180/486 名）であった。

最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛及び倦怠感、次いで頭痛であり、発熱の報告はごく少数であった。筋肉痛は、Group 1 の 20.1%（98/487 名）、Group 2 の 23.0%（112/486 名）で報告された。倦怠感は、Group 1 の 21.1%（103/487 名）、Group 2 の 20.4%（99/486 名）で報告された。頭痛は、Group 1 の 12.5%（61/487 名）、Group 2 の 11.5%（56/486 名）Group で報告された。

発熱は、Group 1 の 1.9%（9/485 名）、Group 2 の 2.7%（13/479 名）で報告された。

全体では、ほとんどの特定全身反応は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D30 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日間であった。

グレード 3 の特定全身反応を報告した被験者はほとんどなく、その割合は、各特定全身反応について Group 1 と 2 で同程度であった（グレード 3 の発熱がそれぞれ 0.0%［0/485 名］及び 0.4%［2/479 名］、グレード 3 の頭痛がそれぞれ 0.0%［0/487 名］及び 0.4%［2/486 名］、グレード 3 の倦怠感がそれぞれ 1.8%［9/487 名］及び 1.0%［5/486 名］、グレード 3 の筋肉痛がそれぞれ 0.4%［2/487 名］及び 0.8%［4/486 名］）。

D0～D30 の非特定有害事象：

全体では、1 件以上の非重篤な非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1（23.9%［119/498 名］）の方が Group 2（29.1%［144/494 名］）よりも数値的に少なかった。ほとんどの事象は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。

即時性有害事象：

いずれの接種群においても、ワクチン接種後に即時性 AE 及び副反応（AR）は報告されなかった。

非重篤な非特定注射部位副反応：

Group 1 で 1 件以上の非重篤な非特定注射部位 AR を報告した被験者の割合は、Group 2 よりも数値的に低く、Group 1 で 0.6%［3/498 名］、Group 2 で 2.6%［13/494 名］であった。いずれの接種群においても、グレード 3 の非重篤な非特定注射部位 AR の報告はなかった。

非重篤な非特定全身有害事象：

最も多くみられた非重篤な非特定全身 AE は、器官別大分類（SOC）「感染症および寄生虫症」の AE であり、発現割合は Group 1 で 10.8%［54/498 名］、Group 2 で 11.5%［57/494 名］であった。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は、上気道感染（Group 1 で 1.8%［9/498 名］、Group 2 で 1.8%［9/494 名］）及びレンサ球菌性咽頭炎（Group 1 で 1.4%［7/498 名］、Group 2 で 2.2%［11/494 名］）であった。

そのほかの多く報告された非重篤な非特定全身 AE は、SOC「呼吸器、胸郭および縦隔障害」の AE であり、発現割合は Group 1 で 8.6%［43/498 名］、Group 2 で 6.5%［32/494 名］であった。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は咳嗽であり、発現割合は Group 1 で 5.4%（27/498 名）、Group 2 で 4.7%（23/494 名）であった。

ワクチン接種後 30 日以内に報告された非重篤な非特定 AE のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。1 件以上のグレード 3 の非重篤な非特定全身 AE を報告した被験者の割合は、両接種群で同程度であり、Group 1 で 3.8%（19/498 名）、Group 2 で 2.8%（14/494 名）であった。

非重篤な非特定全身副反応：

Group 1 で最も多く報告された AR は嘔吐（0.6%［3/498 名］）であり、次いで上腹部痛（0.4%［2/498 名］）及び易刺激性（0.4%［2/498 名］）であった。グレード 3 の非重篤な非特定全身 AR は、Group 1 の 1 名と Group 2 の 1 名で報告された。

特に注目すべき有害事象：

6 か月後の追跡調査までに、Group 2 の被験者 1 名で 1 件の AESI が報告された。

医療機関での受診を要する有害事象：

V01～V02 まで：

V01 から V02 までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（13.1%［65/498 名］）と Group 2（15.4%［76/494 名］）で同程度であった。MAAE のほとんどは、治験責任医師により、ワクチン接種との因果関係はなく、小児期によくみられる疾患や感染症と一致していると判断された。最も多く報告された MAAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は Group 1 で 9.8%（49/498 名）、Group 2 で 10.3%（51/494 名）であった。当該 SOC で最も多く報告された MAAE はレンサ球菌性咽頭炎で、Group 1 で 1.6%（8/498 名）、Group 2 で 2.2%（11/494 名）、次いで上気道感染が Group 1 で 1.6%（8/498 名）、Group 2 で 1.6%（8/494 名）の被験者で報告された。

V02～6 か月後の追跡調査まで：

6 か月間の追跡調査中に 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（31.1%［155/498 名］）の方が Group 2（27.5%［136/494 名］）よりも数値的に少なかった。全ての MAAE は、治験責任医師により、ワクチン接種との因果関係はなく、ほとんどは小児期によくみられる疾患や感染症と一致していると判断された。最も多く報告された MAAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、発現割合は Group 1 で 19.1%（95/498 名）、Group 2 で 19.0%（94/494 名）であった。当該 SOC で最も多く報告された MAAE は咽頭炎（Group 1 で 4.0%［20/498 名］、Group 2 で 4.5%［22/494 名］）、次いでレンサ球菌性咽頭炎（Group 1 で 2.6%［13/498 名］、Group 2 で 4.9%［24/494 名］）さらに、上気道感染（Group 1 で 2.4%［12/498 名］、Group 2 で 3.4%［17/494 名］）であった。

有害事象による中止：

AE 又は AR のために治験を中止した被験者はなかった。

死亡：

治験中に死亡は報告されなかった。

重篤な有害事象：

30 日以内：

ワクチン接種後 30 日までに、3 名（Group 1 の 2 名及び Group 2 の 1 名）で 3 件の SAE が発現した。治験責任医師によりワクチンとの因果関係があると判断されたものはなく、治験の中止に至った SAE もなかった。

6 か月の追跡調査期間：

D30 の後、6 か月後の追跡調査期間に、7 名の被験者で合計 9 件の SAE が発現した。Group 1 の 5 名（1.0%）で 6 件の SAE が発現し、Group 2 の 2 名（0.4%）で 3 件の SAE が発現した。治験責任医師によりワクチンと関連ありと判断された SAE はなく、治験の中止に至った SAE もなかった。

結論：

本治験の結果から、MenACYW 結合型ワクチンを 2～9 歳の小児に単回接種したときの hSBA ワクチン抗体応答は、米国の承認済みワクチンである MENVEO を単回接種したときの hSBA ワクチン抗体応答に対して非劣性であることが示された。

全体では、MenACYW 結合型ワクチンに対する hSBA 免疫応答は、MENVEO のワクチン接種後の免疫応答よりも数値的に高かった（抗体応答、抗体保有、GMT 及び 4 倍の抗体価上昇に関して）。

過去の知見と一致して、免疫応答は年齢とともに増大する傾向がみられた。

MenACYW 結合型ワクチンを 2～9 歳の小児に接種したときの忍容性は良好で、安全性上の懸念は認められなかった。

MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、承認済のワクチンである MENVEO の安全性プロファイルと同様であった。MenACYW 結合型ワクチンの注射部位の反応原性の方が MENVEO の注射部位の反応原性よりも低かった。

2.5.2 有害事象

2.5.2.1 特定反応

D07 までに発現した全ての特定注射部位反応及び特定全身反応を表 24 に示す。

表 24 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET35

	Group 1 MenACYW (N=498)			Group 2 MENVEO (N=494)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Solicited reaction	270/487	55.4	(50.9; 59.9)	296/486	60.9	(56.4; 65.3)
Injection site reaction	228/487	46.8	(42.3; 51.4)	262/486	53.9	(49.4; 58.4)
Pain	188/487	38.6	(34.3; 43.1)	206/486	42.4	(37.9; 46.9)
Erythema	110/487	22.6	(18.9; 26.6)	153/485	31.5	(27.4; 35.9)
Swelling	67/484	13.8	(10.9; 17.2)	104/483	21.5	(17.9; 25.5)
Systemic reaction	168/487	34.5	(30.3; 38.9)	180/486	37.0	(32.7; 41.5)
Fever	9/485	1.9	(0.9; 3.5)	13/479	2.7	(1.5; 4.6)
Headache	61/487	12.5	(9.7; 15.8)	56/486	11.5	(8.8; 14.7)
Malaise	103/487	21.1	(17.6; 25.0)	99/486	20.4	(16.9; 24.2)
Myalgia	98/487	20.1	(16.7; 24.0)	112/486	23.0	(19.4; 27.1)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on M.

Module 5.3.5.1 MET35 CSR (Table 9.12)

2.5.2.2 非特定有害事象

D30 までに発現した全ての非重篤な非特定 AE を表 25 に、また、非重篤な非特定 AR を表 26 に示す。

表 25 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 MENVEO (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited non-serious AE	119	23.9	(20.2 ; 27.9)	198	144	29.1	(25.2 ; 33.4)	222
感染症および寄生虫症	54	10.8	(8.3 ; 13.9)	68	57	11.5	(8.9 ; 14.7)	67
上気道感染	9	1.8	(0.8 ; 3.4)	9	9	1.8	(0.8 ; 3.4)	10
レンサ球菌性咽頭炎	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	7	11	2.2	(1.1 ; 3.9)	11
結膜炎	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	6	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
鼻咽頭炎	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	6	4	0.8	(0.2 ; 2.1)	4
咽頭炎	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	6	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	7
インフルエンザ	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
中耳炎	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
副鼻腔炎	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	4	0	0	(0 ; 0.7)	0
胃腸炎	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
ウイルス性上気道感染	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
急性副鼻腔炎	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
シラミ寄生	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
急性中耳炎	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	4	0.8	(0.2 ; 2.1)	4
気管支炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ウイルス性結膜炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
感染性クループ	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
耳感染	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
マイコプラズマ感染	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
外耳炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ウイルス感染	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
体部白癬	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
蟯虫症	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.7)	0	4	0.8	(0.2 ; 2.1)	4
下気道感染	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
爪囲炎	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ウイルス性気道感染	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
ウイルス性発疹	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	43	8.6	(6.3 ; 11.5)	54	32	6.5	(4.5 ; 9.0)	44
咳嗽	27	5.4	(3.6 ; 7.8)	29	23	4.7	(3.0 ; 6.9)	25
鼻閉	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	6	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
口腔咽頭痛	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	6	2	0.4	(0 ; 1.5)	2

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 MENVEO (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
鼻漏	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	8	1.6	(0.7 ; 3.2)	8
気管支反応性亢進	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
アレルギー性鼻炎	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
発声障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
くしゃみ	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘鳴	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	0	0	(0 ; 0.7)	0	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
鼻出血	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
副鼻腔分泌過多	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
副鼻腔うっ血	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
胃腸障害	22	4.4	(2.8 ; 6.6)	29	23	4.7	(3.0 ; 6.9)	32
嘔吐	12	2.4	(1.3 ; 4.2)	12	11	2.2	(1.1 ; 3.9)	11
上腹部痛	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	8	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5
下痢	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	7
悪心	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
腹痛	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	4	0.8	(0.2 ; 2.1)	4
齲歯	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
肛門そう痒症	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
アフタ性潰瘍	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	12	2.4	(1.3 ; 4.2)	13	24	4.9	(3.1 ; 7.1)	27
発熱	8	1.6	(0.7 ; 3.1)	8	9	1.8	(0.8 ; 3.4)	9
注射部位内出血	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
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
末梢性浮腫	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
無力症	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
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
傷害、中毒および処置合併症	11	2.2	(1.1 ; 3.9)	12	15	3.0	(1.7 ; 5.0)	15
裂傷	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5
体内異物	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
靭帯捻挫	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
挫傷	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
耳部手術合併症	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
頭部損傷	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 MENVEO (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
橈骨頭脱臼	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
皮膚擦過傷	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
四肢損傷	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
肉離れ	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
表在性異物	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
歯牙破折	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
筋骨格系および結合組織障害	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	6	1.2	(0.4 ; 2.6)	8
四肢痛	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	2	0.4	(0 ; 1.5)	4
関節痛	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
背部痛	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
足変形	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
肋軟骨炎	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
筋痙縮	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
筋骨格硬直	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
皮膚および皮下組織障害	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5	12	2.4	(1.3 ; 4.2)	13
発疹	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
アトピー性皮膚炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
全身性皮疹	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
蕁麻疹	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
おむつ皮膚炎	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
皮膚乾燥	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
湿疹	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
丘疹性皮疹	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
痂皮	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
皮膚刺激	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
代謝および栄養障害	2	0.4	(0 ; 1.4)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
食欲減退	2	0.4	(0 ; 1.4)	2	0	0	(0 ; 0.7)	0
ビタミンD欠乏	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
精神障害	2	0.4	(0 ; 1.4)	3	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
易刺激性	2	0.4	(0 ; 1.4)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
反抗挑戦性障害	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
耳および迷路障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	4	0.8	(0.2 ; 2.1)	4
耳垢栓塞	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
耳痛	0	0	(0 ; 0.7)	0	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	3
乗物酔い	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
眼障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
眼脂	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 MENVEO (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
免疫系障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
季節性アレルギー	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
臨床検査	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
血圧上昇	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	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	7
頭痛	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	5	1.0	(0.3 ; 2.3)	5
精神運動亢進	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
失神	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
腎および尿路障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
排尿困難	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.7)	0	2	0.4	(0 ; 1.5)	2
リンパ節痛	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1
リンパ節炎	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1

MedDRA v19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m35_nser_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m35_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 26 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 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
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
一般・全身障害および投与部位の状態	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	4	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
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

	Group 1 MenACYW (N=498)				Group 2 MENVEO (N=494)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
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
精神障害	2	0.4	(0 ; 1.4)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
易刺激性	2	0.4	(0 ; 1.4)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
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
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
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 v19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n ARs: number of ARs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m35_nser_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m35_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

治験期間を通じて発現した全ての SAE 及び因果関係が否定できない SAE を表 27 に示す。

表 27 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET35 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=498)								Group 2 MENVEO (N=494)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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	7	1.4	(0.6 ; 2.9)	8	0	0	(0 ; 0.7)	0	3	0.6	(0.1 ; 1.8)	4	0	0	(0 ; 0.7)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.8	(0.2 ; 2.0)	5	0	0	(0 ; 0.7)	0	2	0.4	(0 ; 1.5)	3	0	0	(0 ; 0.7)	0
アデノイド肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘息発作重積	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
扁桃肥大	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0
喘鳴	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	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	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
骨髄炎	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
神経系障害	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	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	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
部分発作	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	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	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0
循環虚脱	1	0.2	(0 ; 1.1)	1	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0	0	0	(0 ; 0.7)	0

MedDRA v19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n SAEs: number of SAEs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
Related: relationship reported by investigator as related. If the relationship is missing, the SAE will be considered as related.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m35_relser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m35_relser_s_t_j_i.rtf (11MAY2021 9:11)

2.5.3 個別症例の詳細

- 本治験では死亡例はなかった。
- そのほかの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 MET35 CSR [Section 6.3.2]に示す。

2.6 10～55 歳の思春期未成年及び成人を対象とした被験ワクチンである 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンのロット間の免疫原性の一貫性、免疫原性及び安全性の評価（MET43 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-4]

2.6.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW 結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	10～55 歳の思春期未成年及び成人を対象とした被験ワクチンである 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンのロット間の免疫原性の一貫性、免疫原性及び安全性の評価
開発のフェーズ：	第 III 相
治験実施医療機関：	本治験は、米国の約 90 の実施医療機関で実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2016 年 7 月 15 日 最後の被験者の最終来院日：2016 年 10 月 21 日 6 か月の追跡調査の最終連絡日：2017 年 2 月 28 日
方法／治験デザイン：	本治験は、米国の 10～55 歳の思春期未成年及び成人を対象として、MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性のロット間の一貫性を評価し、メナクトラに対する免疫原性の非劣性を評価し、また、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、多施設共同試験である。 髄膜炎菌ワクチン未接種の健康な思春期未成年及び成人を以下の各接種群に 3:3:3:2 の比でランダムに割り付けた。 • **Group 1：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1）** 　• Group 1a：10～17 歳の被験者 400 名 　• Group 1b：18～55 歳の被験者 500 名 • **Group 2：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 2）** 　• Group 2a：10～17 歳の被験者 400 名 　• Group 2b：18～55 歳の被験者 500 名 • **Group 3：MenACYW 結合型ワクチン（ロット 3）** 　• Group 3a：10～17 歳の被験者 400 名 　• Group 3b：18～55 歳の被験者 500 名 • **Group 4：メナクトラ**

	• Group 4a：10～17 歳の被験者 300 名 • Group 4b：18～55 歳の被験者 300 名 全ての被験者から、免疫原性評価用の血液検体をベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30～44 日に採取した。特定有害事象（AE）の情報は、ワクチン接種後 7 日間収集した。非特定 AE の情報は Visit 1（V01）（Day 0［D0］）から V02（D30［+14 日］）まで、重篤な有害事象（SAE）の情報は D0 から D180（+14 日）までの期間収集した。医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）は、V01 から V02 までの期間（非特定 AE の情報収集の一環として）と V02 から D180（+14 日）までの期間（MAAE として）の治験期間全体を通じて収集した。
主要目的：	1) ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）による幾何平均抗体価（GMT）を指標として、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免疫原性の一貫性を検証する。 2) MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1～3 を併合）を単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応が、メナクトラを単回接種したときの抗体反応に対して非劣性であることを検証する。
主要評価項目：	1) ロット間の免疫原性の一貫性の評価を目的として、ワクチン接種後 30 日（+14 日）に hSBA によって測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の幾何平均抗体価比（GMTR） 2) MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する免疫原性の非劣性（Group 1～3 の併合群と Group 4 の比較）の評価を目的として、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日（+14 日）に評価した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答
主要評価項目に関する統計手法：	**主要目的 1 について：** ***MenACYW 結合型ワクチン 3 ロット間の GMT の同等性：*** MenACYW 結合型ワクチンの接種後 30 日における 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）：いずれかの i≠j について、$GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} \leq 1/2$ 又は $GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} \geq 2$ 対立仮説（H_1）：全ての i≠j について、$1/2 < GMT_{(Gi)}/GMT_{(Gj)} < 2$ $GMT_{(Gi)}$及び $GMT_{(Gj)}$は、それぞれ i 番目のロットと j 番目のロットにおける髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体の GMT。 血清群 A、C、W 及び Y の各抗原それぞれの検定を計画した。各抗原について、GMTR の両側 95%信頼区間（CI）が 1/2 より大きく、かつ 2 未満の場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 **主要目的 2 について：** ***MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性：*** MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの接種後 30 日において、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 Group 1～3 併合群（MenACYW 結合型ワクチン）の被験者の割合は、Group 4（メナクトラ）の被験者の割合に対して非劣性である。

	帰無仮説（H_0）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} \leq -10\%$ 対立仮説（H_1）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} > -10\%$ $p_{(G123)}$及び$p_{(G4)}$は、それぞれ Group 1～3 併合群及び Group 4 において hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合。 血清群 A、C、W 及び Y についてそれぞれ検定した。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。
副次目的：	1) 成人（18～55 歳）を対象に、MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1～3 を併合）を単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応が、メナクトラを単回接種したときの抗体反応に対して非劣性であることを検証する。 2) 思春期未成年（10～17 歳）を対象に、MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1～3 を併合）を単回接種したときの髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応が、メナクトラを単回接種したときの抗体反応に対して非劣性であることを検証する。 3) 3 ロットの MenACYW 結合型ワクチンの各ロットについて、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の GMT と比較する。
副次評価項目：	1) 成人における MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性のメナクトラに対する非劣性（Group 1b、2b 及び 3b の併合と Group 4b の比較）について、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 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 2) 思春期未成年における MenACYW 結合型ワクチンの免疫原性のメナクトラに対する非劣性（Group 1a、2a 及び 3a の併合と Group 4a の比較）について、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 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 3) MenACYW 結合型ワクチン（Group 1、2 及び 3）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 4) MenACYW 結合型ワクチン（Group 1～3 の併合）及びメナクトラ（Group 4）接種後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMTR
観察的目的：	**免疫原性：** 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）における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応を評価する。 **安全性：** 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。
観察的評価項目：	**免疫原性：** 全ての接種群の被験者のサブセットを対象に、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及び接種後 30 日（+14 日）に hSBA 及び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

	安全性： • ワクチン接種後 30 分以内に報告された非特定全身 AE の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係 • ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）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 • ワクチン接種後 7 日以内に発現した、特定（DC 及び CRF にて特定）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 • ワクチン接種後 V02 までに発現した、非特定 AE 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 AE のみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか • 治験期間を通して発現した、SAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、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 • V02 から 6 か月後の追跡調査連絡までの MAAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、重篤性、ワクチン接種との因果関係及び転帰。MAAE は、V02 までは非特定 AE として収集した。

被験者数：

以下のとおり、合計 3,344 名の被験者を組み入れた。

表 S1：Planned and actual number of subjects enrolled

Trial group	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=902)	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=895)	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=906)	Group 4 Menactra® (N=641)	All (N=3344)
Planned sample size	900	900	900	600	3300
Actual number of enrolled subjects	902	895	906	641	3344
Subjects who completed the trial	879	861	885	617	3242
Discontinued subjects	23	34	21	24	102
SAE	0	0	0	0	0
Other AE	0	0	0	0	0
Non-compliance with the protocol	3	7	2	5	17
Lost to follow-up	9	13	10	11	43
Voluntary withdrawal not due to an AE	11	13	9	8	41
Subjects who performed safety follow-up after last visit	855	847	873	608	3183
FAS	874	861	875	615	3225
FAS 2	869	856	870	612	3207
PPAS	843	820	845	593	3101
PPAS2	838	816	840	590	3084
SafAS	895	883	898	635	3311

Abbreviations: AE, adverse event; FAS, Full Analysis Set; PPAS, Per-Protocol Analysis Set; SAE, serious adverse event; SafAS, Safety Analysis Set
N: number of subjects randomized.

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：

ワクチン接種：

全ての被験者に、3 ロット（ロット 1、2 又は 3）のうちいずれかの MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを D0 に単回接種した。

血液検体の採取：

全ての被験者から、D0 にワクチン接種前の血液検体を、また、V02（V01 のワクチン接種後 30～44 日）にワクチン接種後の検体を採取した。

血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価は、MenACYW 結合型ワクチン（Group 1、2 及び 3）及びメナクトラ（Group 4）の全被験者で測定し、rSBA 抗体価は各接種群 100 名のサブセットで測定した。

安全性データの収集：

- 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に非特定全身 AE が発現した場合は、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。
- 被験者又は被験者の親／保護者は、ワクチン接種後の D0 から D07 までの特

	定反応、及び D0 から V02 までの非特定 AE に関する情報を DC に記録した。SAE は、治験期間を通じて報告した。 • 被験者又は被験者の親／保護者は、V02 から 6 か月（+14 日）後の電話連絡まで、SAE 及び MAAE の可能性がある AE に関する全ての情報を記憶補助装置に記録した。 • さらに、被験者又は被験者の親／保護者には、治験期間中のいつでも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に通知するよう依頼した。 • 実施医療機関のスタッフは、D08（+2 日）に被験者又は被験者の親／保護者に電話し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、V02 の来院まで DC に記録を続け、V02 の来院時に DC を持参するよう伝えた。 • 記入済みの DC は、V02 の来院時に被験者又は被験者の親／保護者とともに確認した。 • 実施医療機関のスタッフは、6 か月（+14 日）後に被験者又は被験者の親／保護者に電話連絡し、記憶補助装置を確認し、また、MAAE 及び未報告の SAE の発現がないかを確認した。
被験ワクチン：	**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（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 髄膜炎菌莢膜多糖体： 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.....約 65 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体とタンパク質の比率に依存する。各 0.5 mL 中の破傷風トキソイドキャリアタンパク質の量は、ロット 1 では[redacted]µg、ロット 2 では[redacted]µg、ロット 3 では[redacted]µg であった。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	3 ロット（[redacted]、[redacted]、[redacted]）
対照ワクチン：	**メナクトラ：**髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W-135）ジフテリアトキソイド結合型ワクチン（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤

組成：	各 0.5 mL 用量のワクチンは、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。 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 ...約 48 µg
接種経路：	IM
バッチ番号：	[redacted]（治験依頼者が提供）
選択基準：	治験への組入れにあたり、被験者は以下の**全ての**基準を満たすこととした。 1) 組入れ日の年齢が 10～55 歳である。 2) 被験者（18～55 歳）が署名し日付を記入した同意説明文書（ICF）が得られている、又は被験者が署名し日付を記入したアセント文書及び親又は保護者が署名し日付を記入した ICF が得られている（10 歳以上 18 歳未満の被験者の場合）。 3) 被験者（18 歳以上）又は被験者（10 歳以上 18 歳未満）と親／保護者が、予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。
除外基準：	以下の**いずれかの**基準に抵触した者は、治験の組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中の女性、又は妊娠可能な女性（初経前又は閉経後少なくとも 1 年間が経過した女性、避妊手術を受けた女性、ワクチン初回接種の 4 週間以上前から少なくとも最終接種の 4 週間後までの期間に有効な避妊法を実施又は禁欲した女性は、妊娠可能な女性とはみなさない） 2) 治験ワクチン接種前 4 週間以内に、他のワクチン、薬物、医療機器又は治療手順の治験に参加した者、又は本治験実施期間中にこれらの治験に参加を予定している。 3) 治験ワクチン接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチンを接種された者、又は Visit 2 前に何らかのワクチン接種を予定している。ただし、インフルエンザワクチン接種は、治験ワクチン接種の 2 週間以上前又は後であれば許容される。この例外には、1 価パンデミックインフルエンザワクチン及び多価インフルエンザワクチンが含まれる。 4) 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン又はそのほかのワクチン（すなわち、血清群 A、C、W 又は Y を含む、1 価若しくは多価、多糖体、又は結合型の髄膜炎菌ワクチン、あるいは髄膜炎菌血清群 B ワクチン）の接種歴がある。 5) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた。 6) 先天性又は後天性免疫不全を有することが既知又は疑われる、過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた、長期の全身性副腎皮質ステロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤の投与）を受けた。 7) 臨床的、血清学的又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症が確認されたことがある。 8) 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（具体的には、持続性補体欠損

	症患者、解剖学的又は機能的無脾症患者、又は風土病及び流行病が蔓延している国に渡航する被験者を含むが、これに限定されない）。 9) いずれかのワクチン成分に対して全身性過敏反応を示すことが既知の者、又は本治験で使用するワクチン若しくはそれに含まれる成分を含有するワクチンに対して生命を脅かす反応を示したことがある。 10) 被験者又は被験者の親／保護者により血小板減少症が口頭で報告され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 11) 出血性疾患、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固剤が投与され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 12) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 13) 本治験におけるワクチンの接種前 10 年以内に、破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後にアルサス様反応が認められたことがある。 14) 行政若しくは裁判所の命令により自由を奪われている、又は緊急事態若しくは強制入院下にある者。 15) アルコール乱用又は薬物中毒の者。 16) 治験責任医師が、本治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性があると判断した慢性疾患患者。 17) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0°C 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復するか発熱が消失するまで、本治験に組み入れられない。 18) 初回採血前 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた。 19) 治験責任医師若しくはその被雇用者、本治験の実施に直接関与する実施医療機関の従業員、又は治験責任医師若しくは本治験に直接関与する従業員の家族（すなわち、両親、配偶者、実子又は養子）。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、ランダム化された接種群に従い、最大の解析対象集団（FAS）を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。 **副次目的：** ***副次目的 1：*** 成人（18～55 歳）における MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性： ワクチン接種後 30 日に髄膜炎菌血清群 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（Group 1b、2b 及び 3b 併合群）はメナクトラ（Group 4b）に対して非劣性である。 帰無仮説（H_0）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} \leq -10\%$ 対立仮説（H_1）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} > -10\%$ $p_{(G123)}$及び$p_{(G4)}$は、それぞれ Group 1b、2b 及び 3b 併合群と Group 4b において hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限が−10%を

上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

*血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義した。

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。

副次目的 2：

<u>思春期未成年（10～17 歳）における MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性：</u>

ワクチン接種後 30 日に髄膜炎菌血清群 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（Group 1a、2a 及び 3a 併合群）は、メナクトラ（Group 4a）に対して非劣性である。

帰無仮説（H_0）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} \leq -10\%$

対立仮説（H_1）：$p_{(G123)} - p_{(G4)} > -10\%$

$p_{(G123)}$及び$p_{(G4)}$は、それぞれ Group 1a、2a 及び 3a 併合群と Group 4a において hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95% CI の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。

副次目的 3：

<u>hSBA ワクチン抗体応答の MenACYW 結合型ワクチン 3 ロット間の比較：</u>

ワクチン接種後 30 日に髄膜炎菌血清群 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、Group 1、2 及び 3 の差を算出し、95% CI を算出した。

*血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義した：

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。

副次目的 4：

<u>MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラ接種後の hSBA GMT の比較：</u>

Group 1～3 を併合した MenACYW 結合型ワクチン（ロット 1、2、3 の併合）とメナクトラ（Group 4）のワクチン接種後 30 日における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する GMTR を算出し、95% CI を算出した。

観察的目的：

免疫原性：

各ロットの MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラに含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価について、記述統計量を示した。

一般に、カテゴリー変数は要約し、頻度数、割合及び CI を示した。点推定値の

95% CI は、定量データについては正規近似、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。GMT について、点推定値の 95% CI は対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価について、逆累積分布曲線（RCDC）の図を提示した。

要約すると、血清群 A、C、W 及び Y に関する記述的解析は、以下を含むが、これらに限定されない。

- 各接種群の各時点における hSBA GMT 及び 95% CI
- hSBA 抗体価の分布及び RCDC
- 各接種群で 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及び 95% CI
- ワクチン接種後の hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇した被験者の割合及び 95% CI
- 各接種群の 100 名のサブセットにおける各時点の rSBA GMT 及び 95% CI
- rSBA 抗体価の分布及び RCDC
- 各接種群の 100 名のサブセットにおいて、D0 及び D30 に rSBA 抗体価が 1:8 以上及び 1:128 以上であった被験者の割合及び 95% CI
- ワクチン接種後の rSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上に上昇した被験者の割合及び 95% CI
- rSBA で測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答*及び 95% CI

*rSBA ワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合は接種後の抗体価が 1:32 以上、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合は接種後の抗体価が接種前の 4 倍以上と定義した。

安全性：

全ての接種群の被験者について、安全性の結果を記述した。安全性評価項目の主なパラメータについて、95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）により記述した。

被験者数の計算：

合計 3,300 名の被験者の組入れを計画した。組入れから 10%の脱落率を推定すると、免疫原性の解析に利用できる PPAS は約 2,970 名となる。Group 1、2 及び 3 の各群で評価可能被験者が 810 名、Group 4 で評価可能被験者が 540 名となるよう計画した。

主要目的について：

Group 1、2 及び 3 の評価可能被験者を各群 810 名、Group 4 の評価可能被験者を 540 名とすると、3 つの MenACYW 結合型ワクチンロットの臨床的同等性を宣言するために、本治験は約 88%の検出力を有していた。また、血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価に基づき、Group 1、2 及び 3 併合群の Group 4 に対する非劣性を宣言するために、本治験は 99.9%の検出力を有していた。

2 つの主要目的を合わせて考慮したとき、ロット間の臨床的同等性と非劣性を宣言するために、本治験は約 88%の検出力を有していた。

表 S2：同等性の主要目的 1 に基づく治験の検出力

抗原	評価項目	同等性マージン	推定値 [a]	検出力 (%)
A	GMT	2	1.34	98.6
C	GMT	2	1.66	91.7
Y	GMT	2	1.45	97.0
W	GMT	2	1.11	99.9
全体				87.7

GMT：幾何平均抗体価

a 標準偏差の推定値は、MET50 試験の自然対数スケールでの MenACYW 結合型ワクチン接種群の結果に基づいて算出した。検出力は、ロット間変動がロット内変動の 1%であると仮定して算出した。

表 S3：非劣性の主要目的 2 に基づく治験の検出力

抗原	評価項目	非劣性マージン	推定値 [a]	検出力 (%)
A	抗体応答	10%	77%	99.9
C	抗体応答	10%	98%	> 99.9
Y	抗体応答	10%	96%	> 99.9
W	抗体応答	10%	86%	> 99.9
全体				99.9

GMT：幾何平均抗体価

a 抗体応答の推定値は、MET50 試験の MenACYW 結合型ワクチン接種群の結果に基づいて算出した。検出力は、被験ワクチン群の推定値と対照ワクチン群の推定値が等しいと仮定して算出した。

結果：

被験者の内訳：

合計 3,344 名の被験者が本治験に組み入れられ、Group 1（902 名）、Group 2（895 名）、Group 3（906 名）及び Group 4（641 名）にランダムに割り付けられた。3,344 名中 3,242 名（96.9%）が本治験を完了した。治験を完了した被験者の割合は、Group 1 では 97.5%（879/902 名）、Group 2 では 96.2%（861/895 名）、Group 3 では 97.7%（885/906 名）、Group 4 では 96.3%（617/641 名）であった。SAE 又は AE による早期中止はなかった。3,344 名中 3,183 名（95.2%）が最終来院から 6 か月後の安全性追跡調査を実施し、Group 1 では 94.8%（855/902 名）、Group 2 では 94.6%（847/895 名）、Group 3 では 96.4%（873/906 名）、Group 4 では 94.9%（608/641 名）であった。

逸脱：

Group 1 の 59 名（6.5%）、Group 2 の 75 名（8.4%）、Group 3 の 60 名（6.6%）、Group 4 の 48 名（7.5%）、合計 242 名（7.2%）の被験者で 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱が認められた。全体として、169 名（5.1%）で V02 の許容期間内に接種後の血液検体が採取できなかったか、採血が実施されなかった。31 名（0.9%）が治験実施計画書に規定された全ての選択基準を満たしていなかったか除外基準に抵触していた。21 名（0.6%）がワクチン接種を受けなかった。また、11 名（0.3%）が治験実施計画書で制限された治療法／薬剤投与／ワクチン接種を受け、10 名（0.3%）でそのほかの逸脱が認められた。さらに、実施医療機関 022 では GCP に関連した問題が確認され、その結果 6 名が SafAS 解析から除外された。実施医療機関 038 では検体ラベルの誤表示の問題が確認されたため、当該医療機関からの被験者を除外した。

解析用データセット：

全ての免疫原性の解析は PPAS を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は FAS を対象に探索的な目的で実施した。FAS 2 及び PPAS 2 を対象とした追加解析も実施した。これら 2 つの解析対象集団は、実施医療機関 038 の全被験者を除外した以外は、それぞれ FAS 及び PPAS と同一である。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。実施医療機関 022 については、GCP 上の問題のため、6 名を SafAS から除外した。

人口統計学的データ：

SafAS では、被験者の 42.5%（1,407/3,311 名）が男性であり、57.5%（1,904/3,311 名）が女性であった。4 つの接種群を通じて男性は女性より少なく、全体の男女比は 0.74 であった（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）。

被験者の年齢は 4 つの接種群を通じて同程度であった。組入れ時の被験者の平均年齢は 27.1 歳、標準偏差（SD）は 15.6 歳であった。

人種の分布は4つの接種群を通じて同様であった。本治験のほとんどの被験者は白人（74.4%［2,462/3,311 名］）であり、次いで黒人又はアフリカ系アメリカ人（19.4%［643/3,311 名］）、混血（3.3%［109/3,311 名］）の順に多かった。被験者の 0.2%（5/3,311 名）で人種の情報が欠落していた。被験者の大多数（78.5%［2,598/3,311 名］）はヒスパニック又はラテン系ではなかった。

免疫原性の結果：

主要目的 1：

MenACYW 結合型ワクチン 3 ロット間の幾何平均抗体価の同等性：

各ロットの組合せ及び各血清群について、GMTR の両側 95% CI は 1/2 より大きくかつ 2 未満であり、3 ロット全体を通じた免疫原性の同等性が示された。

表 S4 : 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: CI, confidence interval
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 2-sided 95% CI for the ratio of GMTs lies between 1/2 and 2.

主要目的 2：

MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性：

MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間で、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づく免疫応答の非劣性が示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回って

いた。

hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1～3 併合群の方が Group 4 より数値上高く、Group 1～3 併合群で 73.8%（1,846/2,503 名）～91.4%（2,290/2,505 名）、Group 4 では 47.9%（284/593 名）～73.4%（435/593 名）であった。

表 S5：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

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

4 つ全ての血清群について、群間差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っており、全体の非劣性が示された。

副次目的 1：

成人（18～55 歳）における MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性：

18～55 歳の被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間で、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づく免疫応答の非劣性が示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。

hSBA ワクチン抗体応答が認められた 18～55 歳の被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1b～3b 併合群の方が Group 4b より数値上高く、Group 1b～3b 併合群で 73.5%（1,034/1,406 名）～88.1%（1,241/1,408 名）、Group 4b では 42.3%（124/293 名）～60.8%（178/293 名）であった。

副次目的 2：

思春期未成年集団（10～17 歳）における MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答のメナクトラに対する非劣性：

10～17 歳の被験者を対象に、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間で、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に基づく免疫応答の非劣性が示された。各血清群について、差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。

hSBA ワクチン抗体応答が認められた 10～17 歳の被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1a～3a 併合群の方が Group 4a より数値上高く、Group 1a～3a 併合群で 74.0%（812/1,097 名）～95.6%（1,049/1,097 名）、Group 4a では 53.3%（160/300 名）～85.7%（257/300 名）であった。

副次目的 3：

hSBA ワクチン抗体応答の MenACYW 結合型ワクチン 3 ロット間の比較：

hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の差は、ロット 1−ロット 2 では血清群 A で−5.4%、血清群 C で 1.3%、血清群 W で 0.8%、血清群 Y で 0.5%であった。ロット 2−ロット 3 では、血清群 A で 2.9%、血清群 C で 2.4%、血清群 W で 2.0%、血清群 Y で 2.0%であった。ロット 1−ロット 3 では、血清群 A で−2.5%、血清群 C で 3.7%、血清群 W で 2.8%、血清群 Y で 2.5%であった。ロット間の差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。

hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 C についてはロット 1 の方がロット 3 よりも数値上高く、そのほかの血清群については同程度であった。hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、血清群 A についてはロット 2 の方がロット 1 よりも数値上高く、そのほかの血清群については同程度であった。ロット 2 とロット 3 では、全ての血清群について同程度であった。

副次目的 4：

MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラ接種後の hSBA 幾何平均抗体価の比較：

D30 では、Group 1～3 併合群／Group 4 の GMTR は、全ての血清群について 1.90～8.05（血清群 A で 1.93、血清群 C で 8.05、血清群 W で 1.90、血清群 Y で 3.22）であり、95% CI の下限は 1 を上回っていた。

D30 では、GMT は全ての血清群について Group 1～3 併合群の方が Group 4 よりも大きく、Group 1～3 併合群では 84.4～328、Group 4 では 40.7～66.4 であった。

観察的目的：

免疫原性：

各接種群の各時点における hSBA 幾何平均抗体価及び 95% CI：

ベースラインにおける髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群と Group 4 との間で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインよりも高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA GMT は、全ての血清群についてメナクトラ接種後の GMT より高かった。

血清群 A：

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群）は 84.9～97.9 であったのに対し、メナクトラ接種後（Group 4）は 48.1 であった。

血清群 C：

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群）は 305～352 であったのに対し、メナクトラ接種後（Group 4）は 40.7 であった。

血清群 Y：

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群）は 210～218 であったのに対し、メナクトラ接種後（Group 4）は 66.4 であった。

血清群 W：

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、MenACYW 結合型ワクチン接種後（Group 1、2、3 及び Group 1

～3 併合群）は 81.6～87.2 であったのに対し、メナクトラ接種後（Group 4）は 44.5 であった。

hSBA 抗体価の分布及び RCDC：

D30 に髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する免疫応答が Group 1～Group 4 で認められた。全ての血清群について、D30 の抗体価は D0 よりも右側へシフトした。D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価は、Group 1、2 及び 3 の方が Group 4 と比較して更に右側へシフトしていた。

各接種群で 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及び 95% CI：

hSBA 抗体価が 1:4 以上：

ベースラインで髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、全ての接種群で同程度であった（Group 1 で 38.8%～91.1%、Group 2 で 39.3%～93.4%、Group 3 で 38.1%～93.5%、Group 1～3 併合群で 38.7%～92.7%、Group 4 で 38.1%～94.1%）。

ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインから増加していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後、hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、Group 1、2 及び 3 で同程度であった。Group 1～3 併合群では、hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は 97.8%～99.2%であった。Group 4 でメナクトラ接種後の hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は 88.2%～96.5%であり、数値的に低い傾向がみられた。

hSBA 抗体価が 1:8 以上：

ベースラインで髄膜炎菌血清群 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、全ての接種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 併合群で 27.5%～73.9%、Group 4 で 24.8%～75.5%）。血清群 C 及び血清群 W については、ベースラインで髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:8 以上であった Group 3 の被験者の割合は、Group 1 及び Group 2 よりも多く、Group 4 とは同程度であった。

ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインから増加していた。MenACYW 結合型ワクチンの接種後、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、Group 1、2 及び 3 で同程度であった。Group 1～3 併合群では、hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は 94.7%～98.8%であった。Group 4 でメナクトラ接種後の hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は 76.2%～88.5%であり、数値的に低い傾向がみられた。

ワクチン接種後の hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI：

ほとんどの被験者（Group 1 の 71.1%以上、Group 2 の 76.5%以上、Group 3 の 73.7%以上、Group 1～3 併合群の 73.8%以上、Group 4 の 47.9%以上）で、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた。hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1、2 及び 3 の方が Group 4 よりも高かった。

- 血清群 A：Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 71.1%（599/842 名）、76.5%（626/818 名）、73.7%（621/843 名）及び 73.8%（1,846/2,503 名）、Group 4 で 54.6%（324/593 名）。
- 血清群 C：Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 90.5%（760/840 名）、89.1%（730/819 名）、86.7%（732/844 名）及び 88.8%（2,222/2,503 名）、Group 4 で 47.9%（284/593 名）。
- 血清群 Y：Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 92.4%（778/842 名）、91.9%（753/819 名）、89.9%（759/844 名）及び 91.4%（2,290/2,505 名）、Group 4 で 73.4%（435/593 名）。
- 血清群 W：Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 81.5%（686/842 名）、80.7%（661/819 名）、78.7%（664/844 名）及び 80.3%（2,011/2,505 名）、Group 4 で 61.2%（363/593 名）。

各接種群の 100 名のサブセットの各時点における rSBA 幾何平均抗体価及び 95% CI：

ベースラインにおける髄膜炎菌に対する rSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1、2、3、及び Group 1～3 併合群並びに Group 4 で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日の髄膜炎菌に対する rSBA GMT は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインよりも高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種後の rSBA GMT は、全ての血清群についてメナクトラ接種後の rSBA GMT より高かった

- 血清群 A : Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 7,427、6,950、8,005 及び 7,435、Group 4 で 4,403。
- 血清群 C : Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 8,786、8,674、9,780 及び 9,048、Group 4 で 679。
- 血清群 Y : Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群でそれぞれ 8,250、7,519、7,300 及び 7,692、Group 4 で 1,785。
- 血清群 W : Group 1、2、3 及び Group 1～3 の併合群でそれぞれ 14,545、16,980、14,045 及び 15,161、Group 4 で 6,363。

rSBA 抗体価の分布及び逆累積分布曲線：

D30 に髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する免疫応答が Group 1～4 で認められた。全ての血清群について、D30 の抗体価は D0 よりも右側へシフトしていた。D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体価は、Group 1、2 及び 3 の方が Group 4 と比較して更に右側へシフトしていた。

各接種群の 100 名のサブセットにおいて、D0 及び D30 に rSBA 抗体価が 1:8 以上及び 1:128 以上であった被験者の割合及び 95% CI：

rSBA 抗体価 1:8 以上：

ベースラインで髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての接種群で同程度であった（Group 1 で 25.0%～62.0%、Group 2 で 24.5%～64.3%、Group 3 で 22.7%～63.9%、Group 1～3 併合群で 24.1%～63.4%、Group 4 で 24.0%～55.0%）。

ワクチン接種後 30 日の rSBA 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、全ての接種群でベースラインから増加していた。Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群では、MenACYW 結合型ワクチンの接種後、全ての被験者（100%）で rSBA 抗体価が 1:8 以上であった。Group 4 では、メナクトラの接種後、rSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は 92.7%（89/96 名）～96.9%（93/96 名）であった。

rSBA 抗体価 1:128 以上：

ベースラインで髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、全ての接種群で同程度であった（Group 1 で 16.0%～59.0%、Group 2 で 14.3%～61.2%、Group 3 で 13.4%～60.8%、Group 1～3 で 14.6%～60.3%、Group 4 で 14.0%～53.0%）。

ワクチン接種後 30 日の rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインから増加していた。Group 1、2、3 及び Group 1～3 併合群では、MenACYW 結合型ワクチンの接種後、全ての被験者（100%）で rSBA 抗体価が 1:128 以上であった。Group 4 では、メナクトラの接種後、rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は 85.4%（82/96 名）～96.9%（93/96 名）であった。

ワクチン接種後の rSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI：

ほとんどの被験者（Group 1 の 89.9%以上、Group 2 の 89.6%以上、Group 3 の 91.0%以上、Group 1～3 併合群の 90.1%以上、Group 4 の 84.4%以上）で、ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について、全ての接種群を通じて同程度であった。

- 血清群 A：Group 1、2、3 及び Group 1～3 の併合群並びに Group 4 でそれぞれ 89.9%（89/99 名）、89.6%（86/96 名）、91.0%（81/89 名）、90.1%（256/284 名）及び 84.4%（81/96 名）。

- 血清群 C：Group 1、2、3 及び Group 1～3 の併合群並びに Group 4 でそれぞれ 100%（99/99 名）、99.0%（95/96 名）、98.9%（88/89 名）、99.3%（282/284 名）及び 86.5%（83/96 名）。
- 血清群 Y：Group 1、2、3 及び Group 1～3 の併合群並びに Group 4 でそれぞれ 97.0%（96/99 名）、99.0%（95/96 名）、98.9%（88/89 名）、98.2%（279/284 名）及び 88.5%（85/96 名）。
- 血清群 W：Group 1、2、3 及び Group 1～3 の併合群並びに Group 4 でそれぞれ 96.0%（95/99 名）、99.0%（95/96 名）、96.6%（86/89 名）、97.2%（276/284 名）及び 94.8%（91/96 名）。

rSBA で測定した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答及び 95% CI：

D30 において、全ての接種群のほとんどの被験者で rSBA ワクチン抗体応答が認められた。rSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A 及び血清群 W については全ての接種群で同程度であった（Group 1 で 89.9%［89/99 名］～100%［99/99 名］、Group 2 で 89.6%［86/96 名］～99.0%［95/96 名］、Group 3 で 91.0%［81/89 名］～98.9%［88/89 名］、Group 1～3 併合群で 90.1%［256/284 名］～99.3%［282/284 名］、Group 4 で 84.4%［81/96 名］～94.8%［91/96 名］）。rSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 C 及び血清群 Y については、Group 1（それぞれ 100%［99/99 名］及び 97.0%［96/99 名］）、Group 2（各 99.0%［95/96 名］）、Group 3（各 98.9%［88/99 名］）及び Group 1～3 併合群（それぞれ 99.3%［282/284 名］及び 98.2%［279/284 名］）の方が Group 4（それぞれ 86.5%［83/96 名］及び 88.5%［85/96 名］）より多かった。

安全性の結果：

D0～D07 の特定反応：

全体として、1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 54.4%［477/877 名］、Group 2 で 56.2%［484/861 名］、Group 3 で 55.0%［485/882 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 併合群で 55.2%［1,446/2,620 名］、Group 4 で 57.4%［353/615 名］）。1 件以上のグレード 3 の特定反応を報告した被験者の割合も、全ての接種群を通じて同程度であり、Group 1 で 6.4%（56/877 名）、Group 2 で 5.1%（44/861 名）、Group 3 で 5.4%（48/882 名）、Group 1～3 併合群で 5.6%（148/2,620 名）、Group 4 で 5.5%（34/615 名）であった。

<u>特定注射部位反応：</u>

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 40.5%［355/877 名］、Group 2 で 41.0%［353/861 名］、Group 3 で 38.7%［341/882 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 の併合群で 40.0%［1,049/2,620 名］、Group 4 で 39.4%［242/614 名］）。

最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1～3 併合群で 38.8%（1,015/2,618 名）、Group 4 で 38.3%（235/614 名）であった。注射部位紅斑及び腫脹の発現頻度はより低かった。紅斑は Group 1～3 併合群で 4.8%（127/2,619 名）、Group 4 で 4.1%（25/614 名）の被験者で報告され、腫脹は Group 1～3 併合群で 4.2%（110/2,617 名）、Group 4 で 4.1%（25/612 名）の被験者で報告された。

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの注射部位で認められた反応の大多数は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D3 までの間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

<u>特定全身反応：</u>

1 件以上の特定全身反応を発現した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 43.2%［379/877 名］、Group 2 で 44.1%［379/860 名］、Group 3 で 45.8%［404/882 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 併合群で 44.4%［1,162/2,619 名］、Group 4 で 45.7%［281/615 名］）。

最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛であり、Group 1～3 併合群で 32.0%（838/2,619 名）、Group 4

で 31.2%（192/615 名）であった。頭痛が次に多く報告され、Group 1～3 併合群で 27.9%（730/2,618 名）、Group 4 で 27.8%（171/615 名）の被験者で報告された。

全体として、特定全身反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D03 までの間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

D0～D30 の非特定有害事象：

即時性有害事象：

即時性非特定 AE を報告した被験者は少なく、Group 1 で 0.3%（3/895 名）、Group 2 で 0.5%（4/883 名）、Group 3 で 0.3%（3/898 名）、Group 1～3 併合群で 0.4%（10/2,676 名）、Group 4 では 0.5%（3/635 名）であった。

アナフィラキシー又は生命を脅かす事象を含めた即時性の SAE はなかった。

非重篤な非特定注射部位副反応：

MenACYW 結合型ワクチン（Group 1、2 及び 3）及びメナクトラ（Group 4）の注射部位で 1 件以上の非重篤な非特定注射部位副反応（AR）を報告した被験者の割合は、4 つの接種群で同程度であり、Group 1 で 1.6%（14/895 名）、Group 2 で 1.1%（10/883 名）、Group 3 で 1.2%（11/898 名）、Group 1～3 併合群で 1.3%（35/2,676 名）、Group 4 で 0.2%（1/635 名）であった。

最も多く報告された非特定注射部位反応は注射部位そう痒感であり、Group 1～3 併合群の 20 名で報告された。次いで注射部位熱感が Group 1～3 併合群の 11 名で報告された。

非重篤な非特定全身有害事象：

1 件以上の非重篤な非特定全身 AE を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 11.3%［101/895 名］、Group 2 で 13.7%［121/883 名］、Group 3 で 12.8%［115/898 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 併合群で 12.6%［337/2,676 名］、Group 4 で 13.2%［84/635 名］）。

最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE の器官別大分類（SOC）は、「感染症および寄生虫症」であった（Group 1～3 併合群で 3.7%［100/2,676 名］、Group 4 で 4.3%［27/635 名］）。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は上気道感染（Group 1～3 併合群で 0.6%［16/2,676 名］、Group 4 で 0.8%［5/635 名］）であり、次いで上咽頭炎（Group 1～3 併合群で 0.5%［13/2,676 名］、Group 4 で 0.2%［1/635 名］）であった。

そのほかの多く報告された非重篤な非特定全身 AE は、SOC「胃腸障害」（Group 1～3 併合群で 2.1%［57/2,676 名］、Group 4 で 3.0%［19/635 名］）の事象であった。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は悪心（Group 1～3 併合群で 0.6%［15/2,676 名］、Group 4 で 0.8%［5/635 名］）であり、次いで上腹部痛（Group 1～3 併合群で 0.5%［13/2,676 名］、Group 4 で 0.9%［6/635 名］）であった。

ワクチン接種後 30 日以内に認められた非重篤な非特定 AE のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。

非重篤な非特定全身副反応：

非重篤な非特定全身 AR を報告した被験者は少なかった。1 件以上の非重篤な非特定全身 AR を報告した被験者の割合は、全ての接種群を通じて同程度であった（Group 1 で 2.6%［23/895 名］、Group 2 で 2.6%［23/883 名］、Group 3 で 2.4%［22/898 名］、Group 1～3 併合群で 2.5%［68/2,676 名］、Group 4 で 1.1%［7/635 名］）。

最も多く報告された非重篤な非特定全身 AR の SOC は「胃腸障害」であった（Group 1～3 併合群で 0.4%［11/2,676 名］、Group 4 で 0.5%［3/635 名］）。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AR は悪心であり、Group 1～3 併合群の 0.2%（6/2,676 名）、Group 4 の 0.3%（2/635 名）の被験者で報

告された。1 件以上のグレード 3 の非重篤な非特定全身 AR を報告した被験者は少なく、Group 2 の 2 名（0.2%）、Group 3 の 1 名（0.1%）及び Group 4 の 2 名（0.3%）であった。

有害事象による中止：

治験の中止に至った AE 及び AR はなかった。

医療機関での受診を要する有害事象：

V01 から V02 まで：

V01 から V02 までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 4.7%［42/895 名］、Group 2 で 4.9%［43/883 名］、Group 3 で 5.7%［51/898 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 併合群で 5.1%［136/2,676 名］、Group 4 で 5.8%［37/635 名］）。

MAAE のほとんどは、治験責任医師によりワクチン接種と因果関係なしと判断された。最も多く報告された MAAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、Group 1～3 併合群で 2.5%（68/2,676 名）、Group 4 で 2.8%（18/635 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された MAAE はウイルス性咽頭炎であり、Group 1～3 併合群の 0.2%（6/2,676 名）、Group 4 の 0.3%（2/635 名）の被験者で報告された。

6 か月間の追跡調査期間：

6 か月間の追跡調査期間に 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であり（Group 1 で 12.0%［107/895 名］、Group 2 で 12.7%［112/883 名］、Group 3 で 14.1%［127/898 名］）、MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラの間でも同程度であった（Group 1～3 併合群で 12.9%［346/2,676 名］、Group 4 で 12.6%［80/635 名］）。

全ての MAAE は、治験責任医師によりワクチン接種と因果関係なしと判断された。最も多く報告された MAAE の SOC は「感染症および寄生虫症」であり、Group 1～3 併合群で 7.9%（211/2,676 名）、Group 4 で 7.4%（47/635 名）の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された MAAE は上気道感染であり、Group 1～3 併合群の 1.4%（38/2,676）、Group 4 の 1.1%（7/635）の被験者で報告された。

重篤な有害事象：

ワクチン接種後 30 日以内：

D30 までに、5 名の被験者で SAE が発現したが、治験責任医師によってワクチンと因果関係ありと判断されたものはなく、治験の中止に至った事象もなかった。

6 か月間の追跡調査期間：

D30 から 6 か月の追跡調査期間に、28 名の被験者で SAE が発現したが、治験責任医師によってワクチンと因果関係ありと判断されたものはなく、治験の中止に至った事象もなかった。

死亡：

治験中に死亡例は報告されなかった。

妊娠：

治験中に合計 13 件の妊娠が報告された（Group 1 で 5 件、Group 2 で 5 件、Group 3 で 1 件、Group 4 で 2 件）。これらの妊娠のうち、1 件は MenACYW 結合型ワクチン接種日の尿妊娠検査が陰性であったが、「妊娠中に治験ワクチンに曝露」に分類された。8 件は「曝露なし」に分類され、4 件は「非妊娠中に治験ワクチンに曝露」に分類された。MenACYW 結合型ワクチンが接種された 11 名と、メナクトラが接種された 2 名のうち 1 名について、妊娠の転帰が判明している。

10 名が健康な子を出産し、2 名で自然流産が報告され（両被験者とも MenACYW 結合型ワクチンが接種されたが、いずれの妊娠も「曝露なし」に分類され、治験責任医師によりワクチンと因果関係あり

と判断されたものはなかった）、1 件の妊娠については追跡不能であった。

「妊娠中に治験ワクチンに曝露」及び「妊娠前に治験ワクチンに曝露」のいずれのカテゴリーでも、先天異常の症例は報告されなかった。

結論：

MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラの免疫原性：

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

- D30 において、各ロットの組合せ及び各血清群について、GMTR の両側 95% CI は 1/2 を上回り、かつ 2 未満であったことから、3 ロット全ての同等性が示された。
- D30 の hSBA ワクチン抗体応答に基づき、MenACYW 結合型ワクチンはメナクトラ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%を上回っていた。
- D30 の hSBA ワクチン抗体応答に基づき、18～55 歳の被験者において MenACYW 結合型ワクチンはメナクトラ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%を上回っていた。
- D30 の hSBA ワクチン抗体応答に基づき、10～17 歳の被験者において MenACYW 結合型ワクチンはメナクトラ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%を上回っていた。
- D30 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の MenACYW 結合型ワクチン 3 ロット間の差は、全ての血清群について−5.4%～3.7%の範囲であった。
- D30 の Group 1～3 併合群／Group 4 の GMTR は、全ての血清群について 1.90～8.05 の範囲であり、95% CI の下限は 1 を上回っていた。
- D30 の髄膜炎菌に対する rSBA GMT は、全ての血清群について、全ての接種群でベースラインよりも高かった。MenACYW 結合型ワクチン接種後の rSBA GMT は、全ての血清群についてメナクトラ接種後の rSBA GMT より高かった。
- D30 に 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後（Group 1～3 併合群）は 94.7%～98.8%の範囲であり、メナクトラの接種後（Group 4）は 76.2%～88.5%の範囲であった。
- hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 A については Group 1～3 併合群で 73.8%、Group 4 で 54.6%、血清群 C については Group 1～3 併合群で 88.8%、Group 4 で 47.9%、血清群 W については Group 1～3 併合群で 80.3%、Group 4 で 61.2%、血清群 Y については Group 1～3 併合群で 91.4%、Group 4 で 73.4%であった。
- 全ての接種群で、ほとんどの被験者が D30 に rSBA ワクチン抗体応答を示した（全接種群を通して 84.4%～100%）。
- D30 に rSBA 抗体価 1:128 以上を示した被験者の割合は、全ての接種群の全ての血清群についてベースラインから増加した。Group 1（ロット 1 [redacted]）、Group 2（ロット 2 [redacted]）、Group 3（ロット 3 [redacted]）及び Group 1～3 併合群では、全ての被験者で rSBA 抗体価は 1:128 以上であった。Group 4 では、rSBA 抗体価 1:128 以上を示した被験者の割合は、85.4%（82/96 名）～96.9%（93/96 名）の範囲であった。
- rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての接種群及び全ての血清群を通して同程度であり、84.4%～100%の範囲であった。

安全性：

- 10～55 歳の思春期未成年及び成人において、MenACYW 結合型ワクチンの接種は安全であり、安全性上の懸念は認められず、SAE やそのほかの AE による中止はなく、ワクチンと因果関係のあ

る SAE も認められなかった。

- 反応原性は MenACYW 結合型ワクチンのロット間で同程度であった。
- MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、承認済みワクチンのメナクトラと同様であった。

2.6.2 有害事象

2.6.2.1 特定反応

D07 までに発現した全ての特定注射部位反応及び特定全身反応を表 28 に示す。

表 28 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET43

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)			Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)			Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)			Group 1-3 pooled (N=2676)			Group 4 Menactra (N=635)		
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)**
Solicited reaction	477/877	54.4	(51.0; 57.7)	484/861	56.2	(52.8; 59.6)	485/882	55.0	(51.6; 58.3)	1446/2620	55.2	(53.3; 57.1)	353/615	57.4	(53.4; 61.3)
Injection site reaction	355/877	40.5	(37.2; 43.8)	353/861	41.0	(37.7; 44.4)	341/882	38.7	(35.4; 42.0)	1049/2620	40.0	(38.2; 41.9)	242/614	39.4	(35.5; 43.4)
Pain	343/877	39.1	(35.9; 42.4)	339/860	39.4	(36.1; 42.8)	333/881	37.8	(34.6; 41.1)	1015/2618	38.8	(36.9; 40.7)	235/614	38.3	(34.4; 42.2)
Erythema	45/877	5.1	(3.8; 6.8)	39/860	4.5	(3.2; 6.1)	43/882	4.9	(3.6; 6.5)	127/2619	4.8	(4.1; 5.7)	25/614	4.1	(2.7; 6.0)
Swelling	36/877	4.1	(2.9; 5.6)	36/858	4.2	(3.0; 5.8)	38/882	4.3	(3.1; 5.9)	110/2617	4.2	(3.5; 5.0)	25/612	4.1	(2.7; 6.0)
Systemic reaction	379/877	43.2	(39.9; 46.6)	379/860	44.1	(40.7; 47.5)	404/882	45.8	(42.5; 49.2)	1162/2619	44.4	(42.5; 46.3)	281/615	45.7	(41.7; 49.7)
Fever	8/865	0.9	(0.4; 1.8)	11/842	1.3	(0.7; 2.3)	9/863	1.0	(0.5; 2.0)	28/2570	1.1	(0.7; 1.6)	7/607	1.2	(0.5; 2.4)
Headache	242/876	27.6	(24.7; 30.7)	241/860	28.0	(25.0; 31.2)	247/882	28.0	(25.1; 31.1)	730/2618	27.9	(26.2; 29.6)	171/615	27.8	(24.3; 31.5)
Malaise	184/877	21.0	(18.3; 23.8)	186/860	21.6	(18.9; 24.5)	189/881	21.5	(18.8; 24.3)	559/2618	21.4	(19.8; 23.0)	132/615	21.5	(18.3; 24.9)
Myalgia	276/877	31.5	(28.4; 34.7)	270/860	31.4	(28.3; 34.6)	292/882	33.1	(30.0; 36.3)	838/2619	32.0	(30.2; 33.8)	192/615	31.2	(27.6; 35.0)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on M.

Module 5.3.5.1 MET43 CSR (Table 9.12)

2.6.2.2 非特定有害事象

D30 までに発現した全ての非重篤な非特定 AE を表 29 に、また、非重篤な非特定 AR を表 30 に示す。

表 29 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)				Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)				Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)				Group 1-3 pooled (N=2676)				Group 4 Menactra (N=635)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited non-serious AE	110	12.3	(10.2 ; 14.6)	158	126	14.3	(12.0 ; 16.8)	187	121	13.5	(11.3 ; 15.9)	172	357	13.3	(12.1 ; 14.7)	517	85	13.4	(10.8 ; 16.3)	113
血液およびリンパ系障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
白血球増加症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
耳および迷路障害	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	5	0.2	(0.1 ; 0.4)	5	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
耳痛	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
回転性めまい	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
内分泌障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
甲状腺機能低下症	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
眼障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
後天性涙道狭窄	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
眼痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
羞明	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
胃腸障害	13	1.5	(0.8 ; 2.5)	20	31	3.5	(2.4 ; 4.9)	35	13	1.4	(0.8 ; 2.5)	14	57	2.1	(1.6 ; 2.8)	69	19	3.0	(1.8 ; 4.6)	23
腹痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
上腹部痛	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	4	8	0.9	(0.4 ; 1.8)	8	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	13	0.5	(0.3 ; 0.8)	14	6	0.9	(0.3 ; 2.0)	6
便秘	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
齲歯	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
下痢	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	5	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	12	5	0.8	(0.3 ; 1.8)	6
口内乾燥	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
消化不良	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
鼓腸	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
胃食道逆流性疾患	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
胃酸過多	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
大腸ポリープ	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
悪心	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	6	0.7	(0.2 ; 1.4)	6	15	0.6	(0.3 ; 0.9)	15	5	0.8	(0.3 ; 1.8)	5
口腔内痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
歯痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
嘔吐	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	5	9	1.0	(0.5 ; 1.9)	9	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	14	0.5	(0.3 ; 0.9)	15	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
一般・全身障害および投与部位の状態	23	2.6	(1.6 ; 3.8)	29	20	2.3	(1.4 ; 3.5)	26	19	2.1	(1.3 ; 3.3)	26	62	2.3	(1.8 ; 3.0)	81	6	0.9	(0.3 ; 2.0)	6
無力症	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
腋窩痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
胸痛	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
悪寒	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
疲労	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	8	0.9	(0.4 ; 1.8)	8	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	17	0.6	(0.4 ; 1.0)	17	4	0.6	(0.2 ; 1.6)	4
注射部位内出血	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位不快感	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位過敏反応	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位硬結	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位腫瘤	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位疼痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位そう痒感	8	0.9	(0.4 ; 1.8)	8	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	7	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	20	0.7	(0.5 ; 1.2)	20	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位発疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位反応	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
注射部位熱感	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	11	0	0	(0 ; 0.6)	0
倦怠感	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
末梢性浮腫	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
疼痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
末梢腫脹	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
発熱	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
血管穿刺部位疼痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
乾燥症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
免疫系障害	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	4	1	0.1	(0 ; 0.6)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	5	0.2	(0.1 ; 0.4)	7	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
節足動物刺傷アレルギー	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	3	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
季節性アレルギー	2	0.2	(0 ; 0.8)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	4	0	0	(0 ; 0.6)	0
感染症および寄生虫症	24	2.7	(1.7 ; 4.0)	27	42	4.8	(3.4 ; 6.4)	44	34	3.8	(2.6 ; 5.3)	40	100	3.7	(3.1 ; 4.5)	111	27	4.3	(2.8 ; 6.1)	30
急性副鼻腔炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
細菌性膣症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
気管支炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
蜂巣炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
感染性皮膚炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
皮膚糸状菌症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
耳感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
蟯虫症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
眼感染	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
胃腸炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
ウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
手足口病	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
麦粒腫	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
膿痂疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
伝染性単核症	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
注射部位感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
シラミ寄生	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
限局性感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
下気道感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
乳腺炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
鼻咽頭炎	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	6	0.7	(0.2 ; 1.4)	7	13	0.5	(0.3 ; 0.8)	14	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
骨髄炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
外耳炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
中耳炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
急性中耳炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
咽頭炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
細菌性咽頭炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
レンサ球菌性咽頭炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
肺炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
ウイルス性気道感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
副鼻腔炎	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	8	0.3	(0.1 ; 0.6)	8	0	0	(0 ; 0.6)	0
扁桃炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	5	0.2	(0.1 ; 0.4)	5	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
歯膿瘍	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
歯感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	2	0.3	(0 ; 1.1)	3
トリコモナス症	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
上気道感染	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	6	0.7	(0.2 ; 1.5)	6	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	16	0.6	(0.3 ; 1.0)	16	5	0.8	(0.3 ; 1.8)	5
尿路感染	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	7	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
細菌性膣炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
ウイルス感染	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	4	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	8	0.3	(0.1 ; 0.6)	8	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
ウイルス性咽頭炎	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
外陰膣真菌感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	9	1.0	(0.5 ; 1.9)	11	15	1.7	(1.0 ; 2.8)	17	13	1.4	(0.8 ; 2.5)	14	37	1.4	(1.0 ; 1.9)	42	10	1.6	(0.8 ; 2.9)	10

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
足関節部骨折	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
節足動物咬傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
節足動物刺傷	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
胸部損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
脳振盪	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
挫傷	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
角膜擦過傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
頭蓋脳損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
上顆炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
骨端骨折	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
転倒	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
体内異物	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
手骨折	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
頭部損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
関節損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
裂傷	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	0	0	(0 ; 0.6)	0
靭帯捻挫	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	3	0.5	(0.1 ; 1.4)	3
下肢骨折	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
半月板損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
肉離れ	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
外傷後頚部症候群	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
外傷後疼痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
橈骨骨折	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
皮膚擦過傷	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
サンバーン	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
歯牙破折	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
上肢骨折	1	0.1	(0 ; 0.6)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
創傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
臨床検査	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
心拍数増加	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
食欲減退	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
筋骨格系および結合組織障害	21	2.3	(1.5 ; 3.6)	22	12	1.4	(0.7 ; 2.4)	13	16	1.8	(1.0 ; 2.9)	17	49	1.8	(1.4 ; 2.4)	52	10	1.6	(0.8 ; 2.9)	12
関節痛	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	7	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
背部痛	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	11	4	0.6	(0.2 ; 1.6)	4
肋軟骨炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
外骨腫	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
成長痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
椎間板突出	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋力低下	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋骨格系胸痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋骨格痛	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
筋骨格硬直	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋肉痛	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
頚部痛	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
骨端症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
四肢痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	4	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	8	0.3	(0.1 ; 0.6)	8	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
脊椎痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
顎関節症候群	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
神経系障害	12	1.3	(0.7 ; 2.3)	12	14	1.6	(0.9 ; 2.6)	18	22	2.4	(1.5 ; 3.7)	22	48	1.8	(1.3 ; 2.4)	52	6	0.9	(0.3 ; 2.0)	6
手根管症候群	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
浮動性めまい	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	7	6	0.7	(0.2 ; 1.4)	6	16	0.6	(0.3 ; 1.0)	16	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
味覚異常	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
頭痛	6	0.7	(0.2 ; 1.5)	6	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	8	13	1.4	(0.8 ; 2.5)	13	26	1.0	(0.6 ; 1.4)	27	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
感覚鈍麻	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
片頭痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
錯感覚	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
外傷後頭痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
傾眠	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
失神	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
精神障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
不安	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
情動障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
不眠症	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
神経過敏	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
腎結石症	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
多尿	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
生殖系および乳房障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
月経困難症	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	22	2.5	(1.5 ; 3.7)	23	13	1.5	(0.8 ; 2.5)	14	16	1.8	(1.0 ; 2.9)	20	51	1.9	(1.4 ; 2.5)	57	11	1.7	(0.9 ; 3.1)	13
喘息	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
気管支拡張症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
気管支痙攣	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
咳嗽	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.7	(0.2 ; 1.5)	6	6	0.7	(0.2 ; 1.4)	6	14	0.5	(0.3 ; 0.9)	14	4	0.6	(0.2 ; 1.6)	4
咽喉乾燥	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
発声障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
呼吸困難	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
鼻出血	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.1	(0 ; 0.3)	4	0	0	(0 ; 0.6)	0
鼻閉	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
鼻乾燥	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
口腔咽頭痛	6	0.7	(0.2 ; 1.5)	6	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	11	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
副鼻腔不快感	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
気道うっ血	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
アレルギー性鼻炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
鼻漏	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	0	0	(0 ; 0.6)	0
副鼻腔うっ血	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
睡眠時無呼吸症候群	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
くしゃみ	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
咽喉刺激感	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
上気道刺激症状	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	7	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	7	10	1.1	(0.5 ; 2.0)	10	24	0.9	(0.6 ; 1.3)	24	4	0.6	(0.2 ; 1.6)	4
ざ瘡	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
皮膚炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
アレルギー性皮膚炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
接触性皮膚炎	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	0	0	(0 ; 0.6)	0
多汗症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
汗疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
そう痒症	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
発疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	7	2	0.3	(0 ; 1.1)	2

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n AEs
全身性皮疹	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
蕁麻疹	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
血管障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
高血圧	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

MedDRA 19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m43_nser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m43_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 30 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n ARs
Unsolicited non-serious AR	23	2.6	(1.6 ; 3.8)	32	23	2.6	(1.7 ; 3.9)	34	22	2.4	(1.5 ; 3.7)	29	68	2.5	(2.0 ; 3.2)	95	7	1.1	(0.4 ; 2.3)	12
眼障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
羞明	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
胃腸障害	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	4	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	6	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	13	3	0.5	(0.1 ; 1.4)	4
上腹部痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
下痢	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
口内乾燥	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n ARs
悪心	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
嘔吐	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14	1.6	(0.9 ; 2.6)	18	11	1.2	(0.6 ; 2.2)	15	14	1.6	(0.9 ; 2.6)	20	39	1.5	(1.0 ; 2.0)	53	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
腋窩痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
疲労	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
注射部位内出血	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位不快感	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位過敏反応	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位硬結	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位腫瘤	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位疼痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位そう痒感	8	0.9	(0.4 ; 1.8)	8	7	0.8	(0.3 ; 1.6)	7	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	20	0.7	(0.5 ; 1.2)	20	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位発疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
注射部位反応	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
注射部位熱感	5	0.6	(0.2 ; 1.3)	5	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	11	0.4	(0.2 ; 0.7)	11	0	0	(0 ; 0.6)	0
倦怠感	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
疼痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
感染症および寄生虫症	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
注射部位感染	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
代謝および栄養障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
食欲減退	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 1-3 pooled (N=2676) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 4 Menactra (N=635) n	%	(95% CI)	n ARs
筋骨格系および結合組織障害	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	5	0	0	(0 ; 0.4)	0	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	8	1	0.2	(0 ; 0.9)	2
関節痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
背部痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
筋力低下	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋骨格痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋骨格硬直	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.6)	0
頚部痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
四肢痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
神経系障害	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	5	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	9	0.3	(0.2 ; 0.6)	10	2	0.3	(0 ; 1.1)	2
浮動性めまい	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	4	0.5	(0.1 ; 1.2)	4	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	7	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
味覚異常	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
傾眠	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
失神	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4	0.4	(0.1 ; 1.1)	4	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	5	0.2	(0.1 ; 0.4)	5	0	0	(0 ; 0.6)	0
咽喉乾燥	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
鼻閉	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
鼻漏	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
上気道刺激症状	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
皮膚および皮下組織障害	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	0	0	(0 ; 0.6)	0
そう痒症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
発疹	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	2	0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
蕁麻疹	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

MedDRA 19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)				Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)				Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)				Group 1-3 pooled (N=2676)				Group 4 Menactra (N=635)			
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**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**

n ARs: number of ARs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m43_nser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m43_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

治験期間を通じて発現した全ての SAE 及び因果関係が否定できない SAE を表 31 に示す。

表 31 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET43 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)								Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)								Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
SAE	9	1.0	(0.5 ; 1.9)	11	0	0	(0 ; 0.4)	0	13	1.5	(0.8 ; 2.5)	14	0	0	(0 ; 0.4)	0	6	0.7	(0.2 ; 1.4)	7	0	0	(0 ; 0.4)	0
心臓障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
冠動脈疾患	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
胃腸障害	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
穿孔性胃腸潰瘍	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
急性膵炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	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	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
胸痛	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
肝胆道系障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
胆石症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
感染症および寄生虫症	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
腹部膿瘍	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
虫垂炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
穿孔性虫垂炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0

	Group 1-3 pooled (N=2676)								Group 4 Menactra (N=635)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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	28	1.0	(0.7 ; 1.5)	32	0	0	(0 ; 0.1)	0	5	0.8	(0.3 ; 1.8)	7	0	0	(0 ; 0.6)	0
心臓障害	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
冠動脈疾患	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
胃腸障害	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
穿孔性胃腸潰瘍	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
急性膵炎	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
胸痛	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
肝胆道系障害	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
胆石症	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
感染症および寄生虫症	7	0.3	(0.1 ; 0.5)	7	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
腹部膿瘍	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
虫垂炎	3	0.1	(0 ; 0.3)	3	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
穿孔性虫垂炎	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
ノロウイルス性胃腸炎	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)								Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)								Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
シュードモナス菌性肺炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
腎盂腎炎	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
頭蓋脳損傷	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
足骨折	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
代謝および栄養障害	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
２型糖尿病	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
背部痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	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 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
子宮平滑筋腫	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
神経系障害	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	3	0.3	(0.1 ; 1.0)	3	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0
アルコール性痙攣	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
片頭痛	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
多発性硬化症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0

	Group 1-3 pooled (N=2676)								Group 4 Menactra (N=635)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**
シュードモナス菌性肺炎	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
腎盂腎炎	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
傷害、中毒および処置合併症	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
頭蓋脳損傷	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
足骨折	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
代謝および栄養障害	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
コントロール不良の糖尿病	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
２型糖尿病	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
背部痛	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	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 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
子宮平滑筋腫	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
神経系障害	6	0.2	(0.1 ; 0.5)	6	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
アルコール性痙攣	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
片頭痛	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
多発性硬化症	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)								Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)								Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
錯感覚	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
失神寸前の状態	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
てんかん重積状態	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
自然流産	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
不全自然流産	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
精神障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0
転換性障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
うつ病	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
身体症状症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
自殺念慮	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
腎結石症	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	0.2	(0 ; 0.8)	2	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
喘息	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	0.1	(0 ; 0.6)	1	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0

	Group 1-3 pooled (N=2676)								Group 4 Menactra (N=635)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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
錯感覚	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
失神寸前の状態	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
てんかん重積状態	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
不全自然流産	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
精神障害	4	0.1	(0 ; 0.4)	4	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
転換性障害	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
うつ病	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
重篤気分調節症	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	2	0	0	(0 ; 0.6)	0
身体症状症	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
自殺念慮	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
腎および尿路障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
腎結石症	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	<0.1	(0 ; 0.3)	2	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
喘息	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
慢性閉塞性肺疾患	1	<0.1	(0 ; 0.2)	1	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0	0	0	(0 ; 0.6)	0
咽喉絞扼感	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

	Group 1 MenACYW Lot 1 (N=895)								Group 2 MenACYW Lot 2 (N=883)								Group 3 MenACYW Lot 3 (N=898)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n SAEs**
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0	0	0	(0 ; 0.4)	0

	Group 1-3 pooled (N=2676)								Group 4 Menactra (N=635)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0
ヘノッホ・シェーンライン紫斑病	0	0	(0 ; 0.1)	0	0	0	(0 ; 0.1)	0	1	0.2	(0 ; 0.9)	1	0	0	(0 ; 0.6)	0

MedDRA 19.0

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column

n SAEs: number of SAEs

N: number of subjects in safety analysis set

Percentages are based on N.

Related: relationship reported by investigator as related. If the relationship is missing, the SAE will be considered as related.

Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.

PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m43_relser_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m43_relser_s_t_j_i.rtf (11MAY2021 9:11)

2.6.3 個別症例の詳細

- 本治験では死亡例はなかった。
- そのほかの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Section 6.3.2]に示す。

2.7　56歳以上の成人を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価（MET49試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-5]

2.7.1　概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群A、C、Y及びW）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群A、C、W及びY由来の莢膜多糖体

治験の標題：	56歳以上の成人を対象とした被験ワクチンである4価髄膜炎菌結合型ワクチンの免疫原性及び安全性の評価
開発のフェーズ：	第III相
治験実施医療機関：	本治験は、米国及びプエルトリコの35の実施医療機関で実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2016年7月15日 最後の被験者の最終連絡日：2017年2月13日
方法／治験デザイン：	本治験は、米国及びプエルトリコの56歳以上の成人を対象に、MenACYW結合型ワクチンとMenomune-A/C/Y/W-135の免疫原性及び安全性を比較する、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、多施設共同試験である。 約900名の健康成人を以下の接種群に1:1の比でランダムに割り付けた。 • Group 1：MenACYW結合型ワクチン • Group 2：Menomune-A/C/Y/W-135 組入れは年齢で層別化した。Group 1とGroup 2の両群に56～64歳の被験者200名を組み入れた。 65歳以上の被験者については、Group 1とGroup 2の両群に250名を組み入れた。さらに、被験者を65～74歳と75歳以上の2つのサブグループに層別化した。250名の25%以上の被験者を各サブグループに組み入れた。 全ての被験者から、ワクチン接種前のベースライン（Visit［V］01）及びワクチン接種後30日（D30［+14日］）（V02）に免疫原性評価用の血液検体を採取した。特定有害事象（AE）の情報は、ワクチン接種後7日間収集した。非特定AEの情報はV01からD30（V02）まで、重篤な有害事象（SAE）の情報はD0からワクチン接種後のD180（+14日）までの期間収集した。医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）はV01からV02までの期間（非特定AEの情報収集の一環として）及びV02からD180（+14日）までの期間（MAAEとして）収集した。
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がMenomune-A/C/Y/W-135を単回接種したときのワクチン抗体応答に対して非劣性であることを検証する。
主要評価項目：	ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後30日に評価した、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に対するワクチン抗体応答
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抗体の幾何平均抗体価（GMT）をMenomune-A/C/Y/W-135を接種したときのGMTと比較する。
副次評価項目：	MenACYW結合型ワクチン又はMenomune-A/C/Y/W-135によるワクチン接種後30日（+14日）に評価した髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA GMT
観察的目的：	**免疫原性：** • MenACYW結合型ワクチン又はMenomune-A/C/Y/W-135のベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後30日の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA抗体価を評価する。 • 各接種群100名の被験者のサブセットを対象に、MenACYW結合型ワクチン又はMenomune-A/C/Y/W-135のベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後30日に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。 **安全性：** • 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、既承認のMenomune-A/C/Y/W-135と比較して評価する。
観察的評価項目：	**免疫原性：** MenACYW結合型ワクチン又はMenomune-A/C/Y/W-135のワクチン接種前及びワクチン接種後30日（+14日）の髄膜炎菌血清群A、C、W及びYに対するhSBA及びrSBA抗体価。 **安全性：** • ワクチン接種後30分以内に報告された非特定全身AEの発現、事象名（ICH国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係 • ワクチン接種後7日以内に発現した、特定（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）注射部位反応の発現、発現時期、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 • ワクチン接種後7日以内に発現した、特定（DC及びCRFにて規定）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 • V02までに発現した、非特定AE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、ワクチン接種との関連性（全身AEのみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか • 治験期間を通して発現したSAEの発現、事象名（MedDRA基本語）、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

	• V02 から 6 か月後の追跡調査連絡までの MAAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、重篤性、ワクチン接種との因果関係及び転帰。MAAE は、V02 までは非特定 AE として収集した。
被験者数：	以下のとおり、合計 907 名の被験者を組み入れた。 **表 S1：Planned and actual number of subjects enrolled**

	Group 1 MenACYW (N=451) n(%)	Group 2 Menomune (N=455) n(%)	All (N=907) n(%)
Planned sample size	450	450	900
Enrolled at V01	451 (100.0)	455 (100.0)	907* (100.0)
Randomized at V01	451 (100.0)	455 (100.0)	906 (99.9)
Received vaccine at V01	448 (99.3)	453 (99.6)	901 (99.3)
Provided blood sample at V02	444 (98.4)	451 (99.1)	895 (98.7)
Completed trial	444 (98.4)	452 (99.3)	896 (98.8)
Performed safety follow-up after last visit	440 (97.6)	447 (98.2)	887 (97.8)
FAS	443 (98.2)	450 (98.9)	893* (98.6)
rSBA subset	98 (21.7)	98 (21.5)	196 (21.6)
PPAS	433 (96.0)	431 (94.7)	864 (95.4)
SafAS	448 (99.3)	453 (99.6)	901 (99.4)

Abbreviations: FAS, Full Analysis Set; PPAS, Per-Protocol Analysis Set; rSBA, serum bactericidal assay using baby rabbit complement; SafAS, Safety Analysis Set; V, Visit
n: number of subjects fulfilling the item listed
* This number includes 1 subject, Subject [redacted], who was enrolled but not randomized or vaccinated, and did not complete the trial. This subject could not be assigned to either group.

ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：

ワクチン接種：

全ての被験者で、V01（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。

血液検体の採取：

全ての被験者から、V01（D0）にワクチン接種前の血液検体を、また、V02（V01 のワクチン接種後 30～44 日）にワクチン接種後の検体を採取した。

安全性データの収集：

- 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に非特定全身 AE が発現した場合は、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。
- 被験者は、D0 からワクチン接種後の D07 までの特定反応、及び D0 から V02 までの非特定 AE に関する情報を DC に記録した。SAE は、治験期間を通じて報告した。
- 被験者は、V02 から 6 か月（+14 日）後の電話連絡まで、SAE 及び MAAE の可能性がある事象の情報を記憶補助装置に記録した。
- さらに、被験者には、治験期間中のいつでも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に連絡するよう依頼した。
- 実施医療機関のスタッフは、D08（+2 日）に被験者に電話し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、DC を V02 まで記入し、V02 の来院時に持参する

	よう伝えた。 • 記入済みの DC は、V02 に被験者と共に確認した。 • 実施医療機関のスタッフは、6 か月（+14 日）後に被験者に電話連絡し、記憶補助装置を確認し、また、MAAE 及び未報告の SAE の発現がないかを確認した。 **治験参加期間：** 各被験者の治験参加予定期間は 180～194 日であった。ワクチン接種の 6 か月（+14 日）後に安全性に関する追跡調査の電話連絡を行った。
被験ワクチン：	**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（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 髄膜炎菌莢膜多糖体： 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.....約 65 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体とタンパク質の比率に依存する。[redacted] のバッチについては、各 0.5 mL 中の破傷風トキソイドキャリアタンパク質の量は [redacted] µg であった。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	**Menomune-A/C/Y/W-135：**髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W-135）ワクチン（Sanofi Pasteur Inc., Swiftwater, PA, USA）
剤形：	凍結乾燥製剤入り単回接種用バイアル及び溶解液の 0.6 mL バイアル（保存剤を含まない滅菌済、パイロジェンフリーの蒸留水）
組成：	添付文書に従って溶解したとき、各 0.5 mL 用量の生理食塩液中に血清群 A、C、Y 及び W-135 に特異的な多糖体抗原 50 µg を含む。 安定化剤として 1 回接種量当たり 2.5～5 mg の乳糖が含まれる。
接種経路：	皮下（SC）
バッチ番号：	[redacted]
他の治験薬：	該当なし
選択基準：	本治験への組入れにあたり、被験者は以下の**全ての**基準を満たすこととした。 1) 組入れ日の年齢が 56 歳以上。 2) 同意説明文書（ICF）に署名及び日付が記入されている。 3) 予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。

除外基準：	以下の基準の**いずれかに**抵触した者は、本治験への組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠可能な女性（閉経後 1 年以上経過している場合、避妊手術を受けている場合、又はワクチン接種の 4 週間以上前から接種後少なくとも 4 週間の期間に有効な避妊法を実施又は禁欲している場合は、妊娠可能な女性とはみなさない）。 2) 治験ワクチン接種前 4 週間以内に、ほかのワクチン、薬剤、医療機器又は治療手順の治験に参加した、又は本治験実施期間中にこれらの治験に参加を予定している。 3) 治験ワクチン接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチンを接種された、又は D30 前に何らかのワクチン接種を予定している。ただし、インフルエンザワクチン接種は、治験ワクチン接種の 2 週間以上前又は後であれば許容される。この例外には、1 価パンデミックインフルエンザワクチン及び多価インフルエンザワクチンが含まれる。 4) 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン又はそのほかのワクチン（すなわち、血清群 A、C、W 又は Y を含む、1 価若しくは多価、多糖体若しくは結合型の髄膜炎菌ワクチン、又は髄膜炎菌血清群 B ワクチン）の接種歴がある。 5) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた者。 6) 先天性又は後天性免疫不全を有することが既知又は疑われる、過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた、長期の全身性副腎皮質ステロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬剤の投与）を受けた。 7) 臨床的、血清学的又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症の既往歴がある。 8) 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（具体的には、持続性補体欠損症患者、解剖学的又は機能的無脾症患者、又は風土病及び流行病が蔓延している国に渡航する被験者を含むが、これに限定されない）。 9) ラテックス又はいずれかのワクチン成分に対する全身性過敏反応が既知、又は本治験で使用するワクチン若しくは同一成分を含有するワクチンに対して生命を脅かす反応を示したことがある。 10) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 11) 本治験におけるワクチンの接種前の少なくとも 10 年以内に、破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後にアルサス様反応が認められたことがある。 12) 血小板減少症が口頭で報告され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 13) 出血性疾患、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固剤が投与され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 14) 行政若しくは裁判所の命令により自由を奪われている、又は緊急事態若しくは強制入院下にある者。 15) アルコール乱用又は薬物中毒の者。 16) 治験責任医師が、本治験の実施又は完了に影響を及ぼす可能性があると判断した慢性疾患患者。 17) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の

	判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0℃ 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復するか発熱が消失するまで、本治験に組み入れられない。 18) 初回採血前 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた。 19) 治験責任医師若しくはその被雇用者、本治験の実施に直接関与する実施医療機関の従業員、又は治験責任医師若しくは本治験に直接関与する従業員の家族（すなわち、両親、配偶者、実子又は養子）。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は Per Protocol 解析対象集団（PPAS）を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、ランダムに割り付けられた接種群に従い、最大の解析対象集団（FAS）を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。なお、解析は実際に接種されたワクチンに従って行った。 **主要目的：** MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）又は Menomune-A/C/Y/W-135（Group 2）の接種後 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*を達成した被験者の割合について、Group 1 は Group 2 に対して非劣性である。 帰無仮説（H_0）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} \leq -10\%$ 対立仮説（H_1）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} > -10\%$ $p_{(G1)}$及び $p_{(G2)}$は、Group 1 及び Group 2 それぞれで hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。 血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 抗体応答率を用いた 4 つの非劣性における仮説について、連続修正を行わない Wilson Score 法を用いて、割合の差の 95% CI を算出した。4 つの個々の帰無仮説が全て棄却された場合に、全体の非劣性が証明されるものとした。 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義する。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。 **副次目的：** MenACYW 結合型ワクチン又は Menomune-A/C/Y/W-135 の接種後 30 日（D30［+14 日］）における Group 1 と Group 2 の hSBA GMT の比（GMTR）及び 95% CI を算出する。 **観察的目的：** ***免疫原性：*** MenACYW結合型ワクチン及びMenomune-A/C/Y/W-135に含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する hSBA 抗体価及び rSBA*抗体価の記述統計量を示した。一般に、カテゴリー変数は要約し、頻度数、割合及び CI を表示した。点推定値の 95% CI

は、定量データについては正規近似、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。GMT について、点推定値の 95% CI は対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。

*rSBA ワクチン抗体応答とは以下のように定義した。

- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:32 以上でなければならない。
- ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。

MenACYW結合型ワクチン及びMenomune-A/C/Y/W-135接種群に含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価については、逆累積分布曲線（RCDC）の図を提示した。

安全性：

両治験群の被験者の安全性の結果を記述した。安全性評価項目の主なパラメータは、95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）を算出した。

被験者数の計算：

合計900名の被験者の組入れを計画した。組入れから15%の脱落率を推定すると、免疫原性の解析に利用できる PPAS は約 765 名となる。各血清群について、被験ワクチン群の抗体応答の推定値が対照ワクチン群より 4%高いと仮定して検出力を算出した。

主要目的：

各接種群で評価可能な被験者が 382 名とすると、A、C、W 及び Y に対する抗体について、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を宣言するために、本治験は 90%の検出力を有していた。

表 S2：主要目的に基づく治験の検出力

抗原	評価項目	非劣性マージン	被験ワクチン群の推定値 [a]	対照ワクチン群の推定値 [a]	検出力 (%)
A	抗体応答	10%	60%	56%	97.6
C	抗体応答	10%	65%	61%	98.0
W	抗体応答	10%	63%	59%	97.8
Y	抗体応答	10%	70%	66%	98.6
全体					92.2

a 抗体応答の推定値は、被験ワクチン群及び対照ワクチン群とも、第 II 相試験の MET44 試験で得られた結果に基づいている。

結果：

治験対象集団：

合計 907 名の被験者を本治験に組み入れた。組み入れた 907 名のうち、906 名をランダム化した。1 名の被験者は割り付けられず、ワクチンを接種されず、また、血液検体も採取されなかった。

合計 901 名（99.3%）の被験者から血液検体を採取し、その後、ランダム化されたワクチンが接種された（Group 1［448 名］では MenACYW 結合型ワクチン、Group 2［453 名］では Menomune-A/C/Y/W-135）。

合計 896 名（98.8%）の被験者が V02 に来院し、D30 までの手順を完了した（Group 1 の 444 名［98.4%］、Group 2 の 452 名［99.3%］）。

11 名の被験者が D30 までに治験を中止した。この被験者数には、組み入れられたがいずれの接種群にも割り付けられず、ワクチンが接種されなかった被験者 1 名が含まれている。Menomune-A/C/Y/W-135 接種群の被験者 1 名が、SAE（冠動脈疾患の悪化）により V01～D30 の期間に治験を早期に中止した（当該被験者は入院し、開胸手術を受けた）。本事象は治験責任医師及び治験依頼者によってワクチン接種と因果関係なしと判断された。7 名（Group 1 の 4 名、Group 2 の 2 名及び組み入れられたが割り付けられなかった被験者 1 名）が治験実施計画書の不遵守により早期に治験を中止し、2 名（いずれも Group 1）が追跡不能となり、1 名（Group 1）が AE 以外の理由で自主的に治験を中止した。

Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン接種群で、V02 から 6 か月後の追跡調査までに 2 件の死亡が認められた。1 名の被験者は転移性肺癌のため死亡し、治験中止となった。もう 1 名の被験者は交通事故による脊椎の脱臼のため死亡し、治験中止となった。これらの死亡のうち、治験責任医師及び治験依頼者によってワクチンと因果関係ありと判断されたものはなかった。

ランダム化され、ワクチンが接種された 906 名の被験者のうち、893 名（98.6%）が FAS に含まれた。ワクチンが接種された 196 名（21.6%）でワクチン接種後に有効な rSBA の結果が得られ、rSBA のサブセットとして定義した解析対象集団に含まれた。864 名（95.4%）が PPAS に含まれ、SafAS には 901 名（99.4%）が含まれた。

両接種群とも、女性が男性より多かった（Group 1 で 259 名［57.4%］及び 192 名［42.6%］、Group 2 で 261 名［57.4%］及び 194 名［42.6%］）。

組入れ時の被験者の平均年齢は Group 1 と Group 2（それぞれ 66.9±7.51 歳及び 67.3±7.53 歳）及び各年齢層において同程度であった（56～64 歳の被験者では Group 1 と Group 2 でそれぞれ 60.4±2.68 歳及び 60.4±2.48 歳、65 歳以上の被験者は Group 1 と Group 2 でそれぞれ 72.2±5.77 歳及び 72.7±5.47 歳）。

両接種群とも、大多数の被験者は白人（Group 1 で 389 名［86.3%］、Group 2 で 404 名［88.8%］）であった。

免疫原性：

主要目的：

<u>hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合に関する Group 1 の Group 2 に対する非劣性：</u>

MenACYW 結合型ワクチン接種後の hSBA ワクチン抗体応答により測定した免疫応答は、4 つの血清群全てについて Menomune-A/C/Y/W-135 接種後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%を上回っていた。

hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 より高く、95% CI は重なっていなかった。

D30 の hSBA ワクチン抗体応答に関する MenACYW 結合型ワクチンの Menomune-A/C/Y/W-135 に対する非劣性は、FAS においても 4 つ全ての血清群で確認された。

抗体保有に関する補足的結果：

抗体保有状態別の抗体応答：

ベースラインで抗体陰性であった被験者における抗体応答率は、Group 1（63.5%［血清群 W］～82.9%［血清群 Y］）の方が Group 2（44.5%［血清群 W］～53.7%［血清群 C］）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。ベースラインで抗体陽性であった被験者における抗体応答率も、全ての血清について、Group 1（49.5%［血清群 Y］～73.7%［血清群 C］）の方が Group 2（37.2%［血清群 Y］～45.9%［血清群 W］）よりも高く、血清群 A 及び血清群 C については、95% CI は重なっていなかった。

年齢群別の抗体応答：

- 56～64 歳の被験者

56～64 歳の被験者の結果は、全体集団と同様であった。全ての血清群について、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、Group 1（58.9%［血清群 A］～80.2%［血清群 C］）の方が Group 2（44.4%［血清群 A］～52.9%［血清群 C］）よりも高かった。血清群 A を除き、いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。

- 65 歳以上の被験者

65 歳以上の被験者の結果は、全体集団と同様であった。全ての血清群について、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、Group 1（57.7%［血清群 A］～74.7%［血清群 C］）の方が Group 2（40.5%［血清群 Y］～47.1%［血清群 C］）よりも高かった。いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。

- 56～64 歳の被験者と 65 歳以上の被験者の比較

MenACYW 結合型ワクチンの接種後、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について、56～64 歳の被験者の方が 65 歳以上の被験者よりも僅かに高かった。同様に、Menomune-A/C/Y/W-135 の接種後、hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について、56～64 歳の被験者の方が 65 歳以上の被験者よりも僅かに高かった。

- 65～74 歳の被験者

65～74 歳の被験者の結果は、全体集団と同様であった。全ての血清群について、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、Group 1（57.6%［血清群 A］～73.8%［血清群 C 及び血清群 Y］）の方が Group 2（41.7%［血清群 A］～48.6%［血清群 C］）よりも高かった。いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。

- 75 歳以上の被験者

75 歳以上の被験者では、全ての血清群について、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、Group 1（49.3%［血清群 W］～76.8%［血清群 C］）の方が Group 2（34.3%［血清群 Y］～43.3%［血清群 C］）よりも高く、血清群 C 及び血清群 Y については、95% CI は重なっていなかった。

人種別の抗体応答：

D30 では、白人及び黒人若しくはアフリカ系アメリカ人の被験者における抗体応答率は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも高く、白人では 95% CI は重なっていなかった。黒人又はアフリカ系アメリカ人では、血清群 C を除く全ての血清群について 95% CI は重なっていた。

男女別の抗体応答：

男性と女性の抗体応答率の差は、Group 1（男性で 57.1%［血清群 A］～72.0%［血清群 C］、女性で 59.0%［血清群 A］～80.9%［血清群 C］）と Group 2（男性で 41.9%［血清群 W］～45.2%［血清群 Y］、女性で 42.0%［血清群 Y］～54.3%［血清群 C］）で同程度であった。95% CI は、女性ではいずれの血清群についても重なっておらず、男性では血清群 C、W 及び Y について重なっていなかった。

副次目的：

MenACYW 結合型ワクチン及び Menomune-A/C/Y/W-135 接種後の hSBA 幾何平均抗体価の比較：

ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、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）であり、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。Group 1／Group 2 の GMTR は、全ての血清群について 1.75～4.10 の範囲であった。

観察的目的：

全体集団における hSBA 幾何平均抗体価：

D30 の hSBA GMT は、両接種群ともに全ての血清群についてベースラインから上昇していた。hSBA GMT は 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）であり、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、全ての血清群について 95% CI は重なっていなかった。

FAS 集団においても同様の結果が認められた。

幾何平均抗体価に関する補足的結果：

年齢層別の hSBA 幾何平均抗体価：

- 56～64 歳の被験者

56～64 歳の被験者の結果は、全体集団と同様であった。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 の hSBA GMT は、全ての血清群について両群でベースラインから上昇しており、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、全ての血清群について 95% CI は重なっていなかった。血清群 C 及び血清群 Y については、Group 1 と Group 2 との差がより大きかった。

- 65 歳以上の被験者

65 歳以上の被験者の結果は、全体集団と同様であった。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 の hSBA GMT は、全ての血清群について両群でベースラインから上昇しており、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。

- 56～64 歳の被験者と 65 歳以上の被験者の比較

MenACYW 結合型ワクチンの接種後、全ての血清群、特に血清群 C 及び血清群 Y について、hSBA GMT は 56～64 歳の被験者の方が 65 歳以上の被験者より高かった。一方、Menomune-A/C/Y/W-135 の接種後、hSBA GMT は全ての血清群について 56～64 歳の被験者と 65 歳以上の被験者で同程度であった。

- 65～74 歳の被験者

65～74 歳の被験者の結果は、全体集団と同様であった。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 の hSBA GMT は、全ての血清群について両群でベースラインから上昇しており、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、血清群 A を除いて 95% CI は重なっていなかった。

- 75 歳以上の被験者

75 歳以上の被験者では、ベースラインの hSBA GMT は、全ての血清群について Group 1 と Group 2 で同程度であった。D30 の hSBA GMT は、全ての血清群について両接種群でベースラインから上昇しており、Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。ただし、血清群 C を除いて 95% CI は重なっていた。

人種別の hSBA 幾何平均抗体価：

アジア人及び「その他」の人種が極めて少数（10 名未満）であったことから、人種別の結果は、白人（全体の約 90%）及び黒人若しくはアフリカ系アメリカ人（全体の約 10%）についてのみ記載する。

白人及び黒人若しくはアフリカ系アメリカ人では、ベースラインの hSBA GMT は接種群間で同程度であった。白人では、D30 における hSBA GMT は、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、血清群 A で 53.8 及び 32.2、血清群 C で 94.9 及び 23.5、血清群 W で 27.2 及び 14.9、及び血清群 Y で 65.6 及び 20.9 であった。同様に、黒人又はアフリカ系アメリカ人の hSBA GMT も Group 1 の方が Group 2 よりも高く、血清群 A で 62.2 及び 26.0、血清群 C で 162 及び 37.4、血清群 W で 37.8 及び 20.0、及び血清群 Y で 98.4 及び 22.6 であった。白人では、全ての血清群について 95% CI は重なっておらず、黒人又はアフリカ系アメリカ人では、血清群 C 及び血清群 Y で 95% CI は重なっていなかった。

男女別の hSBA 幾何平均抗体価：

男性及び女性の D30 における GMT は、Group 1（男性で 30.3［血清群 W］～98.4［血清群 C］、女性で 26.5［血清群 W］～104［血清群 C］）の方が Group 2（男性で 15.8［血清群 W］～32.8［血清群 A］、女性で 15.2［血清群 W］～30.4［血清群 A］）よりも高く、男女ともにいずれの 95% CI も重なっていなかった。

hSBA 抗体価 1:4 以上及び 1:8 以上：

ワクチン接種後 30 日の hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について両接種群ともにベースラインから増加していた。被験者の割合は、血清群 A については Group 1 と Group 2 で同程度（95.8 及び 94.2）であったが、血清群 C（95.6 及び 87.5）、血清群 W（88.0 及び 79.6）並びに血清群 Y（94.5 及び 73.3）については Group 1 の方が Group 2 より高く、95% CI は重なっていなかった。

ワクチン接種後 30 日の 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両接種群ともにベースラインから増加していた。被験者の割合は、血清群 A については 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 については、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった（Group 1 及び Group 2 で、それぞれ 90.1%及び 71.0%、77.4%及び 63.1%、並びに 91.7%及び 67.7%）。

hSBA 抗体価の 4 倍の上昇：

D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。Group 1 では、全ての血清群について、大多数の被験者がワクチン接種後 30 日に 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇を示した（58.2%［血清群 A］～77.1%［血清群 C］）。一方 Group 2 では、ワクチン接種後 30 日に 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇が認められた被験者の割合は、全ての血清群について 50%未満であった（42.5%［血清群 A］～49.7%［血清群 C］）。

rSBA 免疫原性の結果：

- 全体として、D30 に rSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A（Group 1 で 90.7%［88/97 名］、Group 2 で 82.7%［81/98 名］）、血清群 C（Group 1 で 96.9%［94/97 名］、Group 2 で 84.7%［83/98 名］）及び血清群 W（Group 1 で 91.8%［89/97 名］、Group 2 で 80.6%［79/98 名］）では Group 1 の方が Group 2 よりも数値上高かった。血清群 Y（Group 1 で 96.9%［94/97 名］、Group 2 で 76.5%［75/98 名］）では 95% CI は重なっていなかった。
- ベースラインで抗体陰性で D30 に抗体応答を示した被験者の割合は、全ての血清群について Group 1（90.2%［血清群 W］～98.8%［血清群 C］）の方が Group 2（78.8%［血清群 Y］～91.8%［血清群 A］）よりも高かった。ベースラインで抗体陽性で D30 でも抗体応答を示した被験者の割合についても、全ての血清群について Group 1（73.1%［血清群 A］～100%［血清群 W 及び血清群 Y］）の方が Group 2（61.5%［血清群 Y］～88.2%［血清群 W］）より高かった。全体として、D30 に抗体応答を示した被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 より高かった。
- ワクチン接種後 30 日の rSBA GMT は、両接種群ともに全ての血清群についてベースラインから上昇していた。rSBA GMT は Group 1 で 1,479（血清群 Y）～2,586（血清群 C）、Group 2 で 362

（血清群 Y）～1,171（血清群 A）であり、Group 1 の方が Group 2 よりも高く、いずれの血清群についても 95% CI は重なっていなかった。

- ワクチン接種後 30 日の rSBA 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両接種群ともにベースラインから増加していた。全ての血清群について、被験者の割合は Group 1（92.9%［血清群 W］～98.0%［血清群 A、C 及び Y］）と Group 2（82.7%［血清群 Y］～94.9%［血清群 A］）で同程度であった。
- ワクチン接種後 30 日の rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について両接種群ともにベースラインから増加していた。全ての血清群について、被験者の割合は Group 1（91.8%［血清群 W］～98.0%［血清群 A］）の方が Group 2（79.6%［血清群 W］～92.9%［血清群 A］）よりも僅かに高かった。
- 両接種群とも、ほとんどの被験者でワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた。rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇していた被験者の割合は、Group 1（89.8%［血清群 A］～95.9%［血清群 C 及び血清群 W］）の方が Group 2（76.5%［血清群 Y］～84.7%［血清群 C］）より数値上高かった。

安全性：

即時性有害事象：

即時性非特定 AE は Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）の 1 名のみで報告された。1 名の被験者がグレード 1 の口の中の金属味（MedDRA 基本語：味覚異常）を発現したが、当該事象は同日中に自然消失した。当該被験者は回復し、治験を完了した。味覚異常はワクチン接種後 30 分以内に発現した AE であったことから、治験責任医師によって被験ワクチン（MenACYW 結合型ワクチン）と因果関係ありと判断された。ただし、過去の試験で同じ被験ワクチンを接種された被験者において同事象は報告されていないため、上記判断は治験依頼者の評価とは一致していない。

アナフィラキシー又は生命を脅かす事象を含めた即時性の SAE はなかった。

D0～D07 の特定反応：

D0～D07 に 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 1（41.1%）の方が Group 2（26.8%）より高く、95% CI は重なっていなかった。

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1（26.6%）の方が、Group 2（9.5%）より高く、95% CI は重なっていなかった。

最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1 の 25.5%、Group 2 の 9.6%の被験者に認められた。注射部位紅斑及び腫脹の発現頻度はより低かった。紅斑は Group 1 の 5.2%の被験者で認められたが、Group 2 ではみられなかった。腫脹は Group 1 の 4.5%の被験者で認められたが、Group 2 ではみられなかった。Group 1 の 3 名（0.7%）及び Group 2 の 3 名（0.7%）でグレード 3 の疼痛が報告され、また、Group 1 の 1 名（0.2%）でグレード 3 の紅斑が報告された。グレード 3 の注射部位腫脹はいずれの接種群でも報告されなかった。MenACYW 結合型ワクチン及び Menomune-A/C/Y/W-135 の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、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1（31.2%）と Group 2（24.2%）で同程度であった。

最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛（Group 1 で 21.9%、Group 2 で 15.3%）であり、次いで頭痛（Group 1 で 19.0%、Group 2 で 14.6%）及び倦怠感（Group 1 で 14.5%、Group 2 で 11.3%）であった。発熱（Group 1 で 2.1%、Group 2 で 0.4%）の報告はごく僅かであった。全体として、特定全身反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D03 までの期間に発現し、発現期間は 1～3 日であった。全体として、両接種群の数名がグレード 3 の特定全身反応を報告し、グレード 3

の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1（1.8%）と Group 2（2.4%）で同程度であった。

D0～D30 の非特定有害事象：

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1 で 17.9%、Group 2 で 13.5%であり、MenACYW 結合型ワクチンの接種後と Menomune-A/C/Y/W-135 の接種後で同程度であった。非特定 AE のほとんど（Group 1 の 15.0%、Group 2 の 10.8%）は非重篤であり、非重篤な非特定 AE のほとんど（Group 1 の 13.4%、Group 2 の 10.2%の被験者）は全身性であった。

が最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE の器官別大分類（SOC）は、「筋骨格系および結合組織障害」（Group 1 で 3.8%、Group 2 で 2.0%）であった。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は「関節痛」（Group 1 で 1.3%、Group 2 で 0.2%）及び「背部痛」（Group 1 で 1.1%、Group 2 で 0.4%）であった。

D0～D30 の非特定副反応：

1 件以上の非重篤な非特定副反応（AR）を報告した被験者の割合は低く、Group 1 と Group 2 で同程度であった（Group 1 で 3.3%、Group 2 で 2.2%）。非特定 AR は全て非重篤であった。非重篤な非特定 AR として、Group 1 の 2.2%及び Group 2 の 1.1%の被験者で注射部位反応が認められ、Group 1 の 1.1%及び Group 2 の 1.3%の被験者で全身反応が認められた。

最も多く報告された非重篤な非特定 AR の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、Group 1 の 2.5%、Group 2 の 1.8%の被験者で報告された。当該 SOC で最も多く報告された非重篤な非特定 AR は「注射部位そう痒感」であり、Group 1 の 1.8%、Group 2 の 0.4%の被験者で認められた。

有害事象による中止：

Group 1（MenACYW 結合型ワクチン接種群）では、AE のために治験を中止した被験者はいなかった。

Group 2（Menomune-A/C/Y/W-135 接種群）では、1 名が V01 から D30 の間に SAE として冠動脈疾患の悪化を発現し、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ってワクチン接種と因果関係なしと判断された。

V02 から 6 か月後の追跡調査連絡までに、Group 2 で 2 件の死亡が認められた。1 名の被験者は転移性肺癌のため死亡し、治験中止となった。もう 1 名の被験者は交通事故による脊椎の脱臼のため死亡し、治験中止となった。これらの死亡のうち、治験責任医師及び治験依頼者によってワクチンと因果関係ありと判断されたものはなかった。

医療機関での受診を要する有害事象：

V01 から V02 までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（5.8%）と Group 2（3.5%）で同程度であった。ほとんどの MAAE は、重症度がグレード 1 又は 2 であった。ほとんど全ての MAAE は治験責任医師によってワクチンと因果関係なしと判断されたが、Group 1 の 1 件の MAAE は、ワクチンと因果関係ありと判断され、1 名の被験者が医師の診察と薬剤投与を要するグレード 2 の発疹を発現した。

V02 から 6 か月後の追跡調査連絡までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（10.5%）と Group 2（13.9%）で同程度であった。

重篤な有害事象：

Group 1 の 15 名で 19 件、Group 2 の 15 名で 20 件、併せて 30 名の被験者で合計 39 件の SAE が発現した。ワクチン接種後 7 日以内に 1 件以上の SAE を発現した被験者は 2 名（いずれも Group 2）であり、ワクチン接種後 30 日以内では 6 名（各接種群 3 名）、D30 から 6 か月後の追跡調査連絡まででは 25 名（Group 1 の 12 名、Group 2 の 13 名）であった。

治験責任医師又は治験依頼者によってワクチン接種と因果関係ありと判断された SAE はなかった。

死亡：

Menomune-A/C/Y/W-135 接種群（Group 2）で、V02 から 6 か月後の追跡調査連絡までの期間に 2 件の死亡が認められた。1 名の被験者は転移性肺癌のため死亡し、治験中止となった。もう 1 名の被験者は交通事故による脊椎の脱臼のため死亡し、治験中止となった。これらの死亡のうち、治験責任医師及び治験依頼者によってワクチンと因果関係ありと判断されたものはなかった。

妊娠：

妊娠の報告はなかった。

結論：

- hSBA ワクチン抗体応答により測定した MenACYW 結合型ワクチン接種後の免疫応答は、4 つの髄膜炎菌血清群（A、C、W 及び Y）全てについて、Menomune-A/C/Y/W-135 接種後の免疫応答に対して非劣性であった。
- 全体として、D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。
- ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が Menomune-A/C/Y/W-135 接種群より高く、95% CI は重なっていなかった。
- ワクチン接種後 30 日の 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両接種群ともにベースラインから増加していた。被験者の割合は Group 1 の方が Group 2 より高く、血清群 C、W 及び Y については 95% CI は重なっていなかった。
- D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも高く、95% CI は重なっていなかった。
- 56～64 歳の被験者及び 65 歳以上の被験者における免疫原性は、全体集団と同様であった。
- 全体として、D30 に rSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、血清群 A、C 及び W については Group 1 の方が Group 2 よりも数値上高く、血清群 Y では 95% CI は重なっていなかった。
- rSBA GMT は、全ての血清群について MenACYW 結合型ワクチン接種後の方が Menomune-A/C/Y/W-135 接種後よりも高く、95% CI は重なっていなかった。
- ワクチン接種後 30 日の rSBA 抗体価が 1:128 以上であった被験者の割合は、全ての血清群について両接種群ともにベースラインから増加していた。被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 の方が Group 2 よりも数値上高かった。
- D30 の rSBA 抗体価が 4 倍以上に上昇していた被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1 の方が Group 2 よりも高かった。
- 全体として、MenACYW 結合型ワクチンは安全で忍容性が良好であり、安全性上の懸念は認められなかった。特定反応、特に注射部位反応は、MenACYW 結合型ワクチンを接種された被験者の方が Menomune-A/C/Y/W-135 を接種された被験者よりも多く、95% CI は重なっていなかったが、重症度の悪化は認められなかった。ワクチン接種と因果関係のある SAE 及び死亡は認められなかった。

2.7.2 有害事象

2.7.2.1 特定反応

D07 までに発現した全ての特定注射部位反応及び特定全身反応を表 32 に示す。

表 32 - Solicited reactions within 7 days after vaccine injection - Safety Analysis Set - MET49

	Group 1 MenACYW (N=448)			Group 2 Menomune (N=453)		
Subjects experiencing at least one:	**n/M**	**%**	**(95% CI)**	**n/M**	**%**	**(95% CI)**
Solicited reaction	182/443	41.1	(36.5; 45.8)	121/451	26.8	(22.8; 31.2)
Injection site reaction	118/443	26.6	(22.6; 31.0)	43/451	9.5	(7.0; 12.6)
Pain	113/443	25.5	(21.5; 29.8)	43/450	9.6	(7.0; 12.7)
Erythema	23/443	5.2	(3.3; 7.7)	0/451	0.0	(0.0; 0.8)
Swelling	20/443	4.5	(2.8; 6.9)	0/451	0.0	(0.0; 0.8)
Systemic reaction	138/442	31.2	(26.9; 35.8)	109/451	24.2	(20.3; 28.4)
Fever	9/436	2.1	(0.9; 3.9)	2/449	0.4	(0.1; 1.6)
Headache	84/442	19.0	(15.5; 23.0)	66/451	14.6	(11.5; 18.2)
Malaise	64/442	14.5	(11.3; 18.1)	51/451	11.3	(8.5; 14.6)
Myalgia	97/442	21.9	(18.2; 26.1)	69/451	15.3	(12.1; 19.0)

n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
M: number of subjects with available data for the relevant endpoint
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on M.

Module 5.3.5.1 MET49 CSR (Table 9.12)

2.7.2.2 非特定有害事象

D30 までに発現した全ての非重篤な非特定 AE を表 33 に、非重篤な非特定 AR を表 34 に示す。

表 33 - All unsolicited non-serious adverse events within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=448)				Group 2 Menomune (N=453)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
Unsolicited non-serious AE	63	14.1	(11.0 ; 17.6)	99	47	10.4	(7.7 ; 13.6)	67

	Group 1 MenACYW (N=448)				Group 2 Menomune (N=453)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
筋骨格系および結合組織障害	17	3.8	(2.2 ; 6.0)	26	9	2.0	(0.9 ; 3.7)	9
関節痛	6	1.3	(0.5 ; 2.9)	6	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
背部痛	5	1.1	(0.4 ; 2.6)	7	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
四肢痛	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
筋痙縮	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
側腹部痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
関節硬直	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
筋肉痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	3	0	0	(0 ; 0.8)	0
頚部痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
顎痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
肩回旋筋腱板症候群	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
足変形	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
筋骨格系胸痛	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
一般・全身障害および投与部位の状態	14	3.1	(1.7 ; 5.2)	15	9	2.0	(0.9 ; 3.7)	9
注射部位そう痒感	8	1.8	(0.8 ; 3.5)	8	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
倦怠感	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
胸痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
疲労	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
注射部位出血	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
注射部位熱感	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
末梢性浮腫	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
悪寒	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
注射部位内出血	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
末梢腫脹	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
感染症および寄生虫症	12	2.7	(1.4 ; 4.6)	12	5	1.1	(0.4 ; 2.6)	5
上気道感染	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
ダニ皮膚炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
気管支炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
カンジダ感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
蜂巣炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
耳感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
精巣上体炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
真菌感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
インフルエンザ	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
限局性感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
尿路感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
ウイルス性気管支炎	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
帯状疱疹	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
口腔ヘルペス	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
腟感染	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1

	Group 1 MenACYW (N=448)				Group 2 Menomune (N=453)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
胃腸障害	9	2.0	(0.9 ; 3.8)	10	7	1.5	(0.6 ; 3.2)	9
上腹部痛	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
腹部不快感	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
腹痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
下痢	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
消化不良	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
軟便	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
消化器痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
過敏性腸症候群	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
悪心	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8	1.8	(0.8 ; 3.5)	9	8	1.8	(0.8 ; 3.4)	11
咳嗽	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3
口腔咽頭痛	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3
発声障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
鼻出血	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
胸膜炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
鼻漏	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
副鼻腔うっ血	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
慢性閉塞性肺疾患	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
鼻閉	0	0	(0 ; 0.8)	0	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3
神経系障害	7	1.6	(0.6 ; 3.2)	8	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
浮動性めまい	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
味覚異常	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
頭痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
神経圧迫	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
錯感覚	1	0.2	(0 ; 1.2)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
坐骨神経痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
手根管症候群	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
皮膚および皮下組織障害	6	1.3	(0.5 ; 2.9)	7	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
発疹	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
皮膚炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
接触性皮膚炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
全身紅斑	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
そう痒症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
皮膚刺激	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
皮膚病変	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
耳および迷路障害	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
メニエール病	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
回転性めまい	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
耳痛	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW (N=448) n	%	(95% CI)	n AEs	Group 2 Menomune (N=453) n	%	(95% CI)	n AEs
眼障害	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	3	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	3
眼瞼炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
白内障	1	0.2	(0 ; 1.2)	2	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
眼そう痒症	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
黄斑線維症	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
傷害、中毒および処置合併症	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	3	8	1.8	(0.8 ; 3.4)	9
足骨折	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
処置後便秘	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
処置による疼痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
挫傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
手骨折	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
関節損傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
裂傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
靭帯捻挫	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
半月板損傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
皮膚擦過傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
血液およびリンパ系障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
貧血	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
リンパ節症	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
臨床検査	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
血中ブドウ糖増加	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
代謝および栄養障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
２型糖尿病	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
生殖系および乳房障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
良性前立腺肥大症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
免疫系障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
節足動物刺傷アレルギー	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	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 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
扁平上皮癌	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
精神障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
不眠症	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
血管障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3
血腫	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1

	Group 1 MenACYW (N=448)				Group 2 Menomune (N=453)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
ほてり	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
高血圧	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1

MedDRA 19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n AEs: number of AEs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m49_nser_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m49_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

表 34 - All unsolicited non-serious adverse reactions within 30 days after vaccine injection by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=448)				Group 2 Menomune (N=453)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**
Unsolicited non-serious AR	15	3.3	(1.9 ; 5.5)	16	10	2.2	(1.1 ; 4.0)	11
一般・全身障害および投与部位の状態	11	2.5	(1.2 ; 4.4)	11	8	1.8	(0.8 ; 3.4)	8
注射部位そう痒感	8	1.8	(0.8 ; 3.5)	8	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
疲労	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
注射部位出血	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
注射部位熱感	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
悪寒	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
注射部位内出血	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2
皮膚および皮下組織障害	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
そう痒症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
発疹	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
四肢痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
頚部痛	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
神経系障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
味覚異常	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
口腔咽頭痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
咳嗽	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
胃腸障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1
悪心	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1

MedDRA 19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n ARs: number of ARs

Subjects experiencing at least one:	Group 1 MenACYW (N=448) n	%	(95% CI)	n ARs	Group 2 Menomune (N=453) n	%	(95% CI)	n ARs

N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ar_socpt_m49_nser_s_t_j.sas
OUT=REPORT/OUTPUT/ar_socpt_m49_nser_s_t_j_i.rtf (28APR2021 7:53)

治験期間を通じて発現した全ての SAE 及び因果関係のある SAE を表 35 に示す。

表 35 - All and related serious adverse events during the study by system organ class and preferred term - MET49 - Safety Analysis Set

	Group 1 MenACYW (N=448)								Group 2 Menomune (N=453)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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	15	3.3	(1.9 ; 5.5)	19	0	0	(0 ; 0.8)	0	15	3.3	(1.9 ; 5.4)	20	0	0	(0 ; 0.8)	0
感染症および寄生虫症	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3	0	0	(0 ; 0.8)	0	4	0.9	(0.2 ; 2.2)	5	0	0	(0 ; 0.8)	0
大腸菌性敗血症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
限局性感染	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
敗血症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
医療機器関連感染	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
インフルエンザ	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
骨髄炎	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
肺炎	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	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）	3	0.7	(0.1 ; 1.9)	3	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
乳腺浸潤性小葉癌	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
肺腺癌	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
前立腺癌	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
遠隔転移を伴う肺癌	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
肝胆道系障害	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
胆管結石	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
胆道仙痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
筋骨格系および結合組織障害	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	4	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
変形性関節症	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0

	Group 1 MenACYW (N=448)								Group 2 Menomune (N=453)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**
足変形	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
関節拘縮	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
心臓障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	4	0.9	(0.2 ; 2.2)	4	0	0	(0 ; 0.8)	0
心房細動	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
急性心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
冠動脈疾患	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
心筋梗塞	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
胃腸障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
虚血性大腸炎	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
急性膵炎	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
再発性膵炎	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
非心臓性胸痛	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
傷害、中毒および処置合併症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	3	0	0	(0 ; 0.8)	0
肉離れ	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
多発骨折	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
骨盤骨折	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
脊柱損傷	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
製品の問題	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
医療機器不具合	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
生殖系および乳房障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0

	Group 1 MenACYW (N=448)								Group 2 Menomune (N=453)							
	All SAEs				Related SAEs				All SAEs				Related SAEs			
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**
良性前立腺肥大症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
血管障害	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
深部静脈血栓症	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0
末梢血管障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
神経系障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	2	0.4	(0.1 ; 1.6)	2	0	0	(0 ; 0.8)	0
虚血性脳卒中	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
一過性脳虚血発作	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
精神障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0
皮膚潰瘍	0	0	(0 ; 0.8)	0	0	0	(0 ; 0.8)	0	1	0.2	(0 ; 1.2)	1	0	0	(0 ; 0.8)	0

MedDRA 19.0.
n: number of subjects experiencing the endpoint listed in the first column
n SAEs: number of SAEs
N: number of subjects in safety analysis set
Percentages are based on N.
Related: relationship reported by investigator as related. If the relationship is missing, the SAE will be considered as related.
Information on serious adverse events was collected and assessed throughout the trial, from inclusion until 180 days (+14 days) after vaccination.
PGM=PRODOPS/SP0047/OVERALL/CTD_2021_JPN/REPORT/PGM/ae_socpt_m49_relser_s_t_j.sas OUT=REPORT/OUTPUT/ae_socpt_m49_relser_s_t_j_i.rtf (11MAY2021 9:11)

2.7.3 個別症例の詳細

- 本治験では、Menomune-A/C/Y/W-135 接種群で 2 名の死亡例が認められた。個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.3.1]に示す。
- そのほかの SAE の個別症例の詳細を Module 5.3.5.1 MET49 CSR [Section 6.3.2]に示す。

2.8 思春期未成年及び成人を対象として MenACYW 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を評価する第 III 相試験（MET56 試験、参考資料）

[Module 5.3.5.1-6]

2.8.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW 結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	思春期未成年及び成人を対象として MenACYW 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を評価する第 III 相試験
開発のフェーズ:	第 III 相
治験実施医療機関	本治験は、米国及びプエルトリコの実施医療機関 30 施設（治験責任医師 30 名）において実施された多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の初回来院日：2016 年 4 月 15 日 最後の被験者の最終連絡日：2016 年 12 月 19 日（6 か月の追跡調査）
方法／治験デザイン	本治験は、米国及びプエルトリコにおいて 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人を対象とし、MenACYW 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をメナクトラと比較して検討する第 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、多施設共同試験である。4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを 4～10 年前に 1 回接種したことがある合計 810 名の健康な思春期未成年及び成人を 1:1 の比で以下の接種群にランダム化した。 • Group 1：MenACYW 結合型ワクチン • Group 2：メナクトラ 本治験に組み入れられ、2 つの接種群のいずれかに 1:1 でランダム化された最初の 120 名の被験者（すなわち、Group 1 及び Group 2 にランダム化された各 60 名の被験者）からなるサブセットでは、ワクチン接種後 6 日目（D06）（±1 日）に追加の血液検体を採取した。この部分集団では、合計 3 回の来院があった。 全ての被験者で、免疫原性評価のためベースライン（ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30～44 日に血液検体を採取した。特定有害事象（AE）の情報はワクチン接種後 7 日間収集し、非特定 AE の情報は D0 から D30（+14 日）まで収集し、重篤な有害事象（SAE）の情報は D0 から D180（+14 日）まで収集した。医療機関での受診を要する有害事象（MAAE）は、D30 から D180（+14 日）まで収集した。
主要目的：	4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの追加接種を受ける 4～10 年前に初回の単回接種を受けた被験者において、MenACYW 結合型ワクチンの追加接種後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答を、メナクトラの追加接種後に観察されたワクチン抗体応答と比較し、非劣性を検証する。

主要評価項目：	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、ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日（+14 日）における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答
主要評価項目に関する統計手法:	MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）又はメナクトラ（Group 2）のワクチン接種後 30 日に髄膜炎菌血清群 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、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を検証するために、以下の仮説を設定した。 帰無仮説（H_0）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} \leq -10\%$ 対立仮説（H_1）：$p_{(G1)} - p_{(G2)} > -10\%$ $p_{(G1)}$と $p_{(G2)}$は、Group 1 と Group 2 のそれぞれで hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合を指す。血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に検定した。2 群の割合の差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が−10%を上回る場合、帰無仮説は棄却されるものとした。 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは以下のとおり定義する。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。
副次目的：	1) 120 名の被験者のサブセットで、ワクチン接種後 6 日（±1 日）に採取した血清検体の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を評価する。 2) ワクチン接種前及び接種後 30 日（+14 日）における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体反応（幾何平均抗体価［GMT］）を評価する。
副次評価項目：	120 名の被験者のサブセットで、ワクチン接種後 6 日に評価した髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答。 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日における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT。
観察的目的：	**免疫原性：** D0 並びに D06 及び D30 における、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価を評価する。 被験者のサブセットで、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）に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 に対する抗体反応を評価する。 **安全性：** MenACYW 結合型ワクチンの追加接種後の安全性プロファイルを、既承認のメナクトラの安全性プロファイルと比較して評価する。
観察的評価項目：	**免疫原性：** • D0 並びにワクチン接種後 D06 及び D30 に評価した、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価 • 200 名の被験者のサブセットにおける、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 rSBA 抗体価

安全性：

- ワクチン接種後 30 分以内に報告された非特定全身 AE の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係
- 接種後 7 日までに発現した特定注射部位反応（被験者日誌［DC］及び電子症例報告書［CRF］にて特定）の発現、発現までの時間、発現日数、重症度、処置及び治験の早期中止に至ったかどうか
- 接種後 7 日までに発現した、特定全身反応（DC 及び CRF にて特定）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
- D30（+14 日）の来院までに発現した、非特定 AE 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 AE のみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか
- 治験期間を通して発現した、SAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、重篤の基準、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
- D30 の来院から 6 か月後の追跡調査連絡までの MAAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、発現までの時間、発現期間、重篤性、ワクチン接種との因果関係及び転帰。MAAE は、D30（+14 日）の来院までは非特定 AE として収集される。

注：上述の MAAE の重篤性と転帰は解析されなかった。MAAE は全て重篤ではなかったため、MAAE の解析は、非特定 AE と同様であった。

被験者数：

合計 810 名の被験者が以下のとおり組み入れられた。

表 S1: Planned and actual number of subjects enrolled

	Group 1 MenACYW* (N=403)	Group 2 Menactra® (N=407)	All Subjects (N=810)
Planned sample size	400	400	800
Enrolled subjects	403	407	810
Subjects who completed the trial	396	402	798
Discontinued subjects	7	5	12
SAE	0	0	0
Other AE	0	0	0
Non-compliance with the protocol	2	1	3
Lost to follow-up	3	2	5
Voluntary withdrawal not due to an AE	2	2	4
Subjects who performed safety follow-up	391	399	790
Full Analysis Set (FAS) (D06)	56	63	119
Per-Protocol Analysis Set (PPAS) 1 (D06)	55	62	117
FAS (D30)	396	402	798
PPAS2 (D30)	384	389	773
Safety Analysis Set (SafAS)	402	407	809

	N: number of subjects randomized *MenACYW = MenACYW conjugate vaccine
ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間:	**ワクチン接種：** 全ての被験者が、D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの追加接種を受けた。 **採血：** 全ての被験者から、D0 にワクチン接種前の血液検体を、また、D30（D0 のワクチン接種後 30～44 日）にワクチン接種後の血液検体を採取することとした。治験に組み入れられ、2 つの接種群のいずれかに 1:1 でランダム化された最初の 120 名の被験者（すなわち、Group 1 にランダム化された 60 名の被験者と Group 2 にランダム化された 60 名の被験者）からなるサブセットでは、ワクチン接種後の D06（±1 日）に追加の血液検体を採取した。このサブセットは、合計 3 回来院することとした。 **安全性データの収集：** • 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に発現した非特定全身 AE を、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。 • 被験者又は被験者の親／保護者は、D0 のワクチン接種後から D07 までの特定反応、及び D0 から D30（+14 日）の来院までの非特定 AE に関する情報を DC に記録した。SAE は、治験期間を通じて報告することとした。 • 被験者又は被験者の親／保護者は、D30 の来院から D180（+14 日）の電話連絡まで、SAE 及び MAAE の可能性がある AE に関する全ての情報を記憶補助装置に記録した。 • さらに、被験者又は被験者の親／保護者には、治験期間中のいつでも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に通知するよう依頼した。 • 実施医療機関のスタッフは、D08（+2 日）に被験者又は被験者の親／保護者に電話し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、D30（+14 日）の来院まで DC の記録を続け、D30 の来院時に DC を持参するよう伝えた。 • 記入済みの DC は、D30（+14 日）の来院時に被験者又は被験者の親／保護者とともに確認した。 • 実施医療機関のスタッフは、ワクチン接種後 6 か月（+14 日）に被験者又は被験者の親／保護者に電話連絡し、記憶補助装置を確認し、また、MAAE 及び未報告の SAE の発現がないかを確認した。 本治験において、MAAE とは、被験者又は被験者の親／保護者が医師のオフィス又は救急科で予定外の医学的アドバイスを求めるようになった何らかの新たな状態の発現と定義する。
被験ワクチン：	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（Sanofi Pasteur、Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤

組成：	各 0.5 mL 用量の MenACYW 結合型ワクチンは、酢酸ナトリウム緩衝生理食塩水中に以下の成分を含む。 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……約 65 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体（PS）とタンパク質の比率に依存する。[redacted] のバッチについては、各 0.5 mL 中の破傷風トキソイドキャリアタンパク質の量は [redacted] µg であった。
接種経路：	筋肉内（IM）
バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	メナクトラ：髄膜炎菌（血清群 A、C、Y 及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン（Sanofi Pasteur、Swiftwater, PA, USA）
剤形：	注射剤
組成：	各 0.5 mL 用量のメナクトラは、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。 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……約 48 µg
接種経路：	IM
バッチ番号：	[redacted]
他の治験薬：	該当なし
選択基準：	治験への組入れにあたり、被験者は以下の全ての基準を満たすこととした。 1) 組入れ日の年齢が 15 歳以上である。 2) 治験ワクチン接種の 4～10 年前*に 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンを 1 回接種した記録を有する被験者。 3) **15 歳以上 18 歳未満の被験者**†：被験者が署名及び日付を記入したアセント文書と、親又は保護者が署名及び日付を記入した同意説明文書（ICF） **18 歳以上の被験者**†：被験者が署名及び日付を記入した ICF 4) **15 歳以上 18 歳未満の被験者**†：被験者と親／保護者の両方が、予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。 **18 歳以上の被験者**†：予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を遵守できる。 *「4 年」とは、最後のワクチン接種の 4 年後の初日からを意味する。「10 年」とは、最後のワクチン接種の 11 年後の日の前日までを意味する。

	†18 歳と異なる場合は法定成人年齢。
除外基準：	以下のいずれかの基準に抵触した者は、治験の組入れから除外することとした。 1) 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠可能な女性（初経前又は閉経後少なくとも 1 年間が経過した女性、避妊手術を受けた女性、ワクチン初回接種の 4 週間以上前から少なくとも最終接種の 4 週間後までの期間に有効な避妊法を実施又は禁欲した女性は、妊娠可能な女性とはみなさない）。 2) 治験ワクチン接種前 4 週間以内に、他のワクチン、薬物、医療機器又は治療手順の治験に参加した、又は本治験実施期間中にこれらの治験に参加を予定している。 3) 治験ワクチン接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチンを接種された、又は D30 の来院前に何らかのワクチン接種を予定している。ただし、インフルエンザワクチン接種は治験ワクチン接種の 2 週間以上前であれば許容される。この例外には、一価パンデミックインフルエンザワクチン及び多価インフルエンザワクチンが含まれる。 4) 髄膜炎菌感染症に対する開発中又は既承認の髄膜炎菌血清群 B ワクチンの接種歴がある。 5) 過去 3 か月間に免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた。 6) 先天性又は後天性免疫不全を有することが既知若しくは疑われる、又は過去 6 か月間にがん化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けた、又は長期の全身性副腎皮質テロイド療法（過去 3 か月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾロン又は同等の薬物の投与）を受けた。 7) 臨床的、血清学的又は微生物学的に髄膜炎菌感染症が確認されたことがある。 8) 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（具体的には、持続性補体欠損症患者、解剖学的若しくは機能的無脾症患者、又は風土病及び流行病が蔓延している国に渡航する被験者を含むが、これに限定されない）。 9) いずれかのワクチン成分に対して全身性過敏反応を示すことが既知、又は本治験で使用するワクチン若しくはそれに含まれる成分を含有するワクチンに対して生命を脅かす反応を示したことがある。 10) 破傷風トキソイド含有ワクチンの接種後にアルサス様反応が認められたことがある。 11) ギラン・バレー症候群（GBS）の病歴がある。 12) 血小板減少症が口頭で報告され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 13) 出血性疾患の既往、又は組入れ前 3 週間以内に抗凝固剤が投与され、治験責任医師によりワクチンの IM 接種が禁忌と判断された者。 14) 行政若しくは裁判所の命令により自由を奪われている、又は緊急事態若しくは強制入院下にある者。 15) アルコール乱用又は薬物中毒の者。 16) 治験責任医師が、本治験の実施又は完了に影響を及ぼすと判断した慢性疾患患者。 17) ワクチン接種日に中等度若しくは重度の急性疾患／感染症（治験責任医師の判断による）又は発熱性疾患（体温 38.0°C 以上）が認められた者。これらの被験者候補は、病態が回復する又は発熱が消失するまで、本治験に組み入れられない。 18) 初回採血前の 72 時間以内に抗生物質の経口投与又は注射を受けた。 19) 治験責任医師若しくはその被雇用者、本治験の実施に直接関与する実施医療機関の従業員、又は治験責任医師若しくは本治験の実施と直接関与する実施医療機関

	の従業員の家族（すなわち、両親、配偶者、実子又は養子）。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は、PPAS（D06 については PPAS1、D30 については PPAS2）を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、ランダム化された接種群に従い、最大の解析対象集団（FAS）を対象に探索的な目的で実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。 **副次目的：** • MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの接種から 6 日後に、hSBA ワクチン抗体応答率の Group 1 と Group 2 との差及びその 95% CI を算出した。 • MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの接種から 30 日後に、Group 1 と Group 2 の間の hSBA 幾何平均抗体価比（GMTR）及びその 95% CI を算出した。 **観察的目的：** *免疫原性：* MenACYW結合型ワクチン及びメナクトラに含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価の記述統計量を提示する。一般に、カテゴリカル変数は要約し、頻度、割合及び CI により表示する。点推定値の 95% CI は、定量データについては正規近似させて、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて算出した。GMT について、点推定値の 95% CI は対数正規分布を仮定し、正規近似を用いて算出した。 MenACYW結合型ワクチン及びメナクトラ接種群に含まれる髄膜炎菌の各血清群に対する抗体価については、逆累積分布曲線（RCDC）の図を提示した。 要約すると、hSBA を用いた D0、D06 及び D30 における血清群 A、C、W 及び Y に関する記述的解析は、以下を含むが、これらに限定されない。 • GMT 及び 95% CI • 抗体価の分布及び RCDC • 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上となった被験者の割合並びに 95% CI • ワクチン接種前から接種後に抗体価が 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*が得られた被験者の割合 *血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答とは、以下のとおり定義する。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合、ワクチン接種後の抗体価は 1:16 以上でなければならない。 • ワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合、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 倍以上でなければならない。 rSBA を用いた D0 及び D30 における血清群 A、C、W 及び Y に関する記述的解析は以下を含むが、これらに限定されない。 • GMT 及び 95% CI • 抗体価の分布及び RCDC • 抗体価が 1:8 以上及び 1:128 以上となった被験者の割合並びに 95% CI • ワクチン接種前から接種後に抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合及び 95% CI • rSBA ワクチン抗体応答*が得られた被験者の割合 *rSBA ワクチン抗体応答とは、ワクチン接種前の抗体価が 1:8 未満の被験者の場合

はワクチン接種後の抗体価が 1:32 以上、又はワクチン接種前の抗体価が 1:8 以上の被験者の場合はワクチン接種後の抗体価がワクチン接種前の抗体価の 4 倍以上と定義する。

安全性：

安全性の結果は、両接種群の被験者について記述する。安全性評価項目の主なパラメータは、95% CI（Clopper-Pearson 法に基づく）により記述する。

被験者数の計算：

計 800 名の被験者の組入れを計画した。組入れから 15%の脱落率を推定すると、免疫原性の解析に利用できる PPAS は約 680 名となる。検出力は、評価群の推定値は対照群の推定値と等しいと仮定して算出した。

主要目的：

Group 1 で 340 名の評価可能な被験者、Group 2 で 340 名の評価可能な被験者とすると、A、C、W 及び Y に対する抗体に基づいて、Group 1 の Group 2 に対する非劣性を宣言するために、本治験は 99.9%を上回る検出力を有していた。

表 S2：主要目的に基づく試験の検出

抗原	評価項目	非劣性マージン	推定値 [a]	検出力（%）
A	抗体応答	10%	94%	>99.9
C	抗体応答	10%	94%	>99.9
Y	抗体応答	10%	94%	>99.9
W	抗体応答	10%	94%	>99.9
全体				>99.9

a 抗体応答の推定値は、MTA77 試験（メナクトラの初回接種の 4～6 年後にメナクトラを追加接種したときの安全性及び免疫原性、NCT01442675）で観察された結果に基づいている。

結果：

被験者の内訳：

合計 810 名の被験者が本治験に組み入れられ、Group 1（403 名）又は Group 2（407 名）にランダムに割り付けられた。Group 1 の 98.3%（396/403 名）及び Group 2 の 98.8%（402/407 名）、全体で 798 名（98.5%）が試験を完了した。SAE 又は AE による早期中止はなかった。Group 1 の 97.0%（391/403 名）及び Group 2 の 98.0%（399/407 名）、全体で 790 名（97.5%）において、最終来院後の安全性の追跡調査を実施した。

逸脱：

追加の血液検体を採取するためにランダム化された 120 名の被験者のうち、合計 3 名で、D06 に 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱があった。Group 1 の 1 名（0.2%）では許容時間内に接種後の血液検体が採取できず、Group 2 の 2 名（0.5%）では接種後の血液検体が採取されなかった。

D30 では、Group 1 の 19 名（4.7%）及び Group 2 の 18 名（4.4%）、合計 37 名（4.6%）で 1 件以上の治験実施計画書からの逸脱があった。Group 1 の 12 名（3.0%）及び Group 2 の 12 名（2.9%）は、接種後の血液検体が許容時間内に採取できなかったか、血液検体が採取されなかった。Group 1 の 3 名（0.7%）及び Group 2 の 3 名（0.7%）は、選択基準を 1 つ以上満たさなかったか、除外基準に 1 つ以上抵触していた。Group 1 の 3 名（0.7%）及び Group 2 の 3 名（0.7%）は、D30 の前に治験実施計画書で制限し

た治療／医薬品／ワクチンを受けていた。Group 1 の 1 名（0.2%）はワクチン接種を受けなかった。

解析用データセット：

全ての免疫原性の解析は、PPAS1 及び PPAS2 を対象に実施した。追加の免疫原性の解析は、FAS を対象に探索目的で実施した。全ての安全性の解析は SafAS を対象に実施した。

人口統計学的データ：

男性及び女性の分布は、両接種群で同程度であった。SafAS は、402 名の男性被験者（49.7%）及び 407 名の女性被験者（50.3%）から成った。男性／女性の比率は、Group 1 で 0.94、Group 2 で 1.04、全体で 0.99 であった。

被験者の年齢は両接種群で同程度であった。組入れ時の平均年齢は 20.0±5.78 歳であった。

人種の分布は、両接種群で同程度であった。本治験のほとんどの被験者は白人（84.3%）で、続いて黒人（10.5%）、混血（3.1%）及びアジア人（1.7%）であった。0.1%の被験者では人種の情報が欠落していた。被験者の大多数（83.3%）はヒスパニック又はラテン系ではなかった。

免疫学的結果：

主要目的：追加接種に使用した場合の MenACYW 結合型ワクチンのメナクトラに対する非劣性：

MenACYW 結合型ワクチンに対する hSBA ワクチン抗体応答（Group 1）は、4 つの血清群全てについてメナクトラに対する hSBA ワクチン抗体応答（Group 2）に対して非劣性であった。各血清群について、群間差の両側 95% CI の下限は−10%を上回っていた。

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

	Group 1 – Group 2 P1 - P2		
Serogroup	**Difference (%)**	**2-sided 95% CI for Difference**	**Non-inferior***
A	5.0	(0.735; 9.38)	Yes
C	5.4	(2.16; 8.76)	Yes
Y	1.8	(-0.907; 4.55)	Yes
W	7.4	(4.30; 10.9)	Yes

*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.

副次目的 1：D06 における hSBA ワクチン抗体応答：

D06 では、血清群 A、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の Group 1 と Group 2 間の差は 0 より大きかった（それぞれ 6.6%、10.7%及び 7.0%）。血清群 C については、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 間の差は 0 未満（−3.5%）であった。

副次目的 2：D30 における抗体反応（幾何平均抗体価）：

D30 では、Group 1 の Group 2 に対する GMTR は、全ての血清群について 1.68～4.37 の範囲であった。

観察的目的：

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する GMT：

PPAS1 の D06 の結果：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1 では 6.30～12.1、Group 2 では 9.67～19.6 の範囲であった。

ワクチン接種後 6 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、両接種群ともにベースラインよりも高かった。血清群 A 及び Y については、Group 1 の hSBA GMT は、Group 2 の GMT と同程度で、Group 1 ではそれぞれ 173 及び 302、Group 2 ではそれぞれ 226 及び 335 であった。血清群 C に対する hSBA GMT については、Group 2（448）と比較して Group 1（334）では数値的に低かった。血清群 W に対する hSBA GMT は、Group 2（346）と比較して Group 1（499）で数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1（7.70～13.7 の範囲）と Group 2（7.27～15.1 の範囲）で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、両接種群ともにベースラインよりも高かった。全ての血清群について、Group 1 の hSBA GMT（497～2,618）は Group 2 の hSBA GMT（296～811）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:4 以上及び 1:8 以上：

PPAS1 の D06 の結果：

hSBA 抗体価 1:4 以上：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、血清群 A 及び W については、Group 1（それぞれ 92.7%［51/55 名］及び 78.2%［43/55 名］）と Group 2（それぞれ 96.8%［60/62 名］及び 80.6%［50/62 名］）で同程度であった。血清群 C 及び Y については、髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、Group 2（それぞれ 87.1%［54/62 名］及び 67.7%［42/62 名］）と比較して Group 1（それぞれ 72.7%［40/55 名］及び 54.5%［30/55 名］）で数値的に低かった。

ワクチン接種後 6 日では、hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群でベースラインから増加した。D06 で hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1 と Group 2 で同程度又は同じであり、Group 1 で 96.4%（53/55 名）～100.0%（55/55 名）、Group 2 で 96.8%（60/62 名）～100.0%（62/62 名）の範囲であった。

hSBA 抗体価 1:8 以上：

ベースラインでは、血清群 A、C 及び W の髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった（Group 1 では 50.9%～76.4%、Group 2 では 56.5%～83.9%の範囲）。血清群 Y については、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、Group 2（50.0%［31/62 名］）よりも Group 1（38.2%［21/55 名］）の方が数値的に低かった。

ワクチン接種後 6 日では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群ともにベースラインから増加した。D06 で hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 で 96.4%（53/55 名）～98.2%（54/55 名）、Group 2 で 96.8%（60/62 名）～98.4%（61/62 名）の範囲であった。

PPAS2 の D30 の結果：

hSBA 抗体価 1:4 以上：

ベースラインでは、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった（Group 1 では 55.2%［212/384 名］～92.4%［355/384 名］の範囲、Group 2 では 54.0%［210/389 名］～95.4%［371/389 名］の範囲）。

ワクチン接種後 30 日では、hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群ともにベースラインから増加した。D30 で hSBA 抗体価が 1:4 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 で 99.7%（383/384 名）～100.0%（384/384 名）、Group 2 で 99.2%（386/389 名）～99.7%（388/389 名）の範囲であった。

hSBA 抗体価 1:8 以上：

ベースラインでは、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌に対する hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であった（Group 1 では 43.8%［168/384 名］～80.2%［308/384 名］の範囲、Group 2 では 42.7%［166/389 名］～82.3%［320/389 名］の範囲）。

ワクチン接種後 30 日では、hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群ともにベースラインから増加した。D30 で hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 で 99.5%（382/384 名）～100.0%（384/384 名）、Group 2 で 99.0%（385/389 名）～99.7%（388/389 名）の範囲であった。

hSBA 抗体価の上昇：

PPAS1 の D06 の結果：

多くの被験者（Group 1 で 72.7%以上、Group 2 で 66.1%以上）は、ワクチン接種後 6 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。血清群 A、W 及び Y については、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%［40/55 名］、94.5%［52/55 名］及び 90.9%［50/55 名］）の方が Group 2（それぞれ 66.1%［41/62 名］、83.9%［52/62 名］及び 83.9%［52/62 名］）より数値的に高かった。血清群 C については、hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、Group 2（87.1%［54/62 名］）よりも Group 1（83.6%［46/55 名］）の方が数値的に低かった。

PPAS2 の D30 の結果

ほとんどの被験者（Group 1 で 92.2%以上、Group 2 で 87.1%以上）で、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、血清群 C 及び W については、Group 1（それぞれ 97.1%［373/384 名］及び 98.2%［377/384 名］）の方が Group 2（それぞれ 91.8%［357/389 名］及び 90.7%［353/389 名］）より高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 A については、Group 1（92.2%［354/384 名］の方が Group 2（87.1%［339/389 名］）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 Y については、Group 1（97.4%［374/384 名］）と Group 2（95.6%［372/389 名］）と同程度であった。

髄膜炎菌に対するワクチン抗体応答：

PPAS1 の D06 の結果：

D06 では、両接種群の多くの被験者が hSBA ワクチン抗体応答を示した。hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1 では 72.7%（40/55 名）～94.5%（52/55 名）、Group 2 では 66.1%（41/62 名）～87.1%（54/62 名）の範囲であった。血清群 A、W 及び Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 72.7%［40/55 名］、94.5%［52/55 名］及び 90.9%［50/55 名］）の方が Group 2（それぞれ 66.1%［41/62 名］、83.9%［52/62 名］及び 83.9%［52/62 名］）より数値的に高かった。血清群 C については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 2（87.1%［54/62 名］）よりも Group 1（83.6%［46/55 名］）の方が数値的に低かった。

PPAS2 の D30 の結果：

D30 では、両接種群のほとんどの被験者が hSBA ワクチン抗体応答を示した。血清群 A 及び Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は Group 1（それぞれ 92.2%［354/384 名］及び 97.4%［374/384 名］）の方が Group 2（それぞれ 87.1%［339/389 名］及び 95.6%［372/389 名］）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C 及び W については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 97.1%［373/384 名］及び 98.2%［377/384 名］）の方が Group 2（それぞれ 91.8%［357/389 名］及び 90.7%［353/389 名］）より高く、95% CI は重なっていなかった。

髄膜炎菌に対する rSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、Y 及び W に対する幾何平均抗体価：

ベースラインにおける髄膜炎菌に対する rSBA GMT は、Group 1 と Group 2 との間で、血清群 A（それぞれ 1,097 及び 1,144）及び W（それぞれ 141 及び 145）については同程度であった。血清群 C 及び Y に対する GMT は、Group 1（それぞれ 15.2 及び 84.2）の方が、Group 2（それぞれ、9.13 及び 52.7）と比較して数値的に高かった。

ワクチン接種後 30 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する rSBA GMT は、両接種群のベースラインよりも高かった。Group 1 の rSBA GMT（9,468～21,227）は、全ての血清群で Group 2 の GMT（2,665～9,410）より高く、95% CI は重なっていなかった。

髄膜炎菌に対する rSBA 抗体価 1:8 以上及び 1:128 以上：

rSBA 抗体価 1:8 以上：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する rSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、Group 1 では 48.4%（44/91 名）～93.4%（85/91 名）の範囲であり、Group 2 では 33.0%（33/100 名）～96.0%（96/100 名）の範囲であった。

ワクチン接種後 30 日では、rSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群ともにベースラインから増加した。rSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者の割合は、両接種群で同程度又は同じであり、Group 1 で全ての血清群について 100.0%（91/91 名）、Group 2 では 98.0%（98/100 名）～100.0%（100/100 名）の範囲であった。

rSBA 抗体価 1：128 以上：

ベースラインでは、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体価が 1：128 以上の被験者の割合は、Group 1 と Group 2 で同程度であり、Group 1 では 28.6%（26/91 名）～92.3%（84/91 名）、Group 2 では 23.0%（23/100 名）～95.0%（95/100 名）の範囲であった。

ワクチン接種後 30 日では、rSBA 抗体価が 1：128 以上の被験者の割合は、全ての血清群について、また、両接種群ともにベースラインから増加した。rSBA 抗体価が 1：128 以上の被験者の割合は、両接種群で同程度又は同じであり、Group 1 で 100.0%（91/91 名）、Group 2 で 98.0%（98/100 名）～100.0%（100/100 名）の範囲であった。

rSBA 抗体価の上昇：

多くの被験者（Group 1 で 80.2%以上、Group 2 で 71.0%以上）は、ワクチン接種後 30 日に rSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した。血清群 C 及び W については、rSBA 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 98.9%［90/91 名］及び 94.5%［86/91 名］）と Group 2（96.0%［96/100 名］及び 95.0%［95/100 名］）で同程度であった。血清群 A 及び Y については、rSBA 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 80.2%［73/91 名］及び 95.6%［87/91 名］）の方が Group 2（それぞれ 71.0%［71/100 名］及び 87.0%［87/100 名］）よりも数値的に高かった。

髄膜炎菌に対するワクチン抗体応答：

両接種群のほとんどの被験者は、D30 に rSBA ワクチン抗体応答を示した。rSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、血清群 C 及び W については両接種群で同程度であった（Group 1 ではそれぞれ 98.9%［90/91 名］及び 94.5%［86/91 名］、Group 2 ではそれぞれ 96.0%［96/100 名］及び 95.0%［95/100 名］）。血清群 A 及び Y については、rSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 80.2%［73/91 名］及び 95.6%［87/91 名］）の方が、Group 2（それぞれ 71.0%［71/100 名］及び 87.0%［87/100 名］）より数値的に高かった。

追加の予定された解析：

追加接種時の年齢ごとの結果：

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する幾何平均抗体価：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

15 歳以上 18 歳未満の被験者：

ベースラインでは、髄膜炎菌血清群 A、C 及び W に対する hSBA GMT は、Group 1 及び 2 の被験者で同程度であった。血清群 Y に対する GMT については、Group 1（3.77）の方が Group 2（9.71）と比較して数値的に低かった。

ワクチン接種後 6 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 の被験者（163～336 の範囲）の方が Group 2 の被験者（367～541 の範囲）より数値的に低かった。

18 歳以上の被験者：

ベースラインでは、髄膜炎菌血清群 C、W 及び Y に対する hSBA GMT は、Group 1 及び 2 の被験者で同程度であった。血清群 A に対する GMT は、Group 1（9.72）の方が Group 2（18.9）と比較して数値的に低かった。

ワクチン接種後 6 日では、血清群 A 及び Y の髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 181 及び 332）と Group 2（それぞれ 163 及び 309）で同程度であった。血清群 C に対する GMT は、Group 1（354）の方が Group 2（433）よりも数値的に低かった。血清群 W に対する GMT は、Group 1（664）の方が Group 2（256）よりも数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

15 歳以上 18 歳未満の被験者：

ベースラインでは、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT は、Group 1 及び 2 の被験者で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1（528～2,952 の範囲）の方が Group 2（313～895 の範囲）よりも高く、95% CI は重なっていなかった。

18 歳以上の被験者：

ベースラインでは、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT は、Group 1 及び 2 の被験者で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 の被験者（466～2,294 の範囲）の方が Group 2 の被験者（280～729 の範囲）より高く、95% CI は重なっていなかった。

髄膜炎菌に対するワクチン抗体応答：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

15 歳以上 18 歳未満の被験者：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1（69.6%［16/23 名］～91.3%［21/23 名］の範囲）と Group 2（68.0%［17/25 名］～92.0%［23/25 名］の範囲）で同程度で

あった。

18 歳以上の被験者：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、血清群 A、C 及び Y については、Group 1（75.0%［24/32 名］～90.6%［29/32 名］の範囲）と Group 2（64.9%［24/37 名］～86.5%［32/37 名］の範囲）で同程度であった。血清群 W については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（96.9%［31/32 名］）の方が Group 2（78.4%［29/37 名］）より数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

15 歳以上 18 歳未満の被験者：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、血清群 A、C 及び Y については、Group 1（91.0%［183/201 名］～98.5%［198/201 名］の範囲）と Group 2（90.0%［181/201 名］～97.0%［195/201 名］の範囲）で同程度であった。血清群 W については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（98.0%［197/201 名］）の方が Group 2（93.5%［188/201 名］）より数値的に僅かに高かった。

18 歳以上の被験者：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、血清群 A 及び C については、Group 1（それぞれ 93.4%［171/183 名］及び 96.7%［177/183 名］）の方が Group 2（それぞれ 84.0%［158/188 名］及び 88.8%［167/188 名］）より数値的に高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 W については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（98.4%［180/183 名］）の方が Group 2（87.8%［165/188 名］）より高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（96.2%［176/183 名］）と Group 2（94.1%［177/188 名］）で同程度であった。

hSBA ワクチン抗体応答の比較：

D06 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、15 歳以上 18 歳未満の被験者ではそれぞれ 1.6、−5.4、−0.7 及び 7.3、18 歳以上の被験者ではそれぞれ 10.1、−2.1、18.5 及び 6.8 であった。

D30 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、15 歳以上 18 歳未満の被験者ではそれぞれ 1.0、3.0、4.5 及び 1.5、また、18 歳以上の被験者ではそれぞれ 9.4、7.9、10.6 及び 2.0 であった。

4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種からの時間ごとの結果：

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する幾何平均抗体価：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

初回接種から 7 年未満：

ベースラインでは、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 5.49～14.5、Group 2 では 9.40～21.7 の範囲であった。

ワクチン接種後 6 日では、hSBA GMT は Group 1 で 150～455、Group 2 で 306～465 の範囲であった。血清群 A 及び C に対する GMT は、Group 1（それぞれ 150 及び 318）の方が Group 2（それぞれ 306 及び 465）より数値的に低かった。

初回接種から 7 年以上経過：

ベースラインでは、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 7.73～8.88、Group 2 では 9.26～15.4 の範囲であった。

ワクチン接種後 6 日では、hSBA GMT は、Group 1 では 223～588、Group 2 では 115～411 の範囲であった。血清群 A 及び W に対する GMT は、Group 1（それぞれ 223 及び 588）の方が Group 2（それぞれ 115 及び 206）より数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

初回接種から 7 年未満：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1 では 6.97～14.3、Group 2 では 6.93～14.5 の範囲であり、同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について Group 1 及び 2 のベースラインよりも高かった。hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1（515～2,904 の範囲）の方が Group 2（315～870 の範囲）より高く、95% CI は重なっていなかった。

初回接種から 7 年以上経過：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1 では 9.57～12.5、Group 2 では 8.21～16.7 の範囲であった。

ワクチン接種後 30 日では、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、全ての血清群について、Group 1 及び 2 のベースラインよりも高かった。hSBA GMT は、血清群 C、W 及び Y については、Group 1（1,615～2,009 の範囲）の方が Group 2（586～683 の範囲）より高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 A については、GMT は Group 1（456）の方 Group 2（253）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。

髄膜炎菌に対するワクチン抗体応答：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

初回接種から 7 年未満：

血清群 A 及び C に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 65.7%［23/35 名］及び 85.7%［30/35 名］）と Group 2（67.4%［29/43 名］及び 83.7%［36/43 名］）で同程度であった。血清群 Y 及び W については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 91.4%［32/35 名］及び 94.3%［33/35 名］）の方が Group 2（83.7%［36/43 名］及び 86.0%［37/43 名］）より数値的に高かった。

初回接種から 7 年以上経過：

血清群 A 及び W に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 85.0%［17/20 名］及び 95.0%［19/20 名］）の方が Group 2（63.2%［12/19 名］及び 78.9%［15/19 名］）より数値的に高かった。血清群 C については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（80.0%［16/20 名］）の方が Group 2（94.7%［18/19 名］）より数値的に低かった。血清群 Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（90.0%［18/20 名］）と Group 2（84.2%［16/19 名］）で同程度であった。

PPAS2 の D30 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

初回接種から 7 年未満：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、血清群 W については、Group 1（98.6%［272/276 名］）の方が Group 2（91.1%［256/281 名］より高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 A 及び C については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 92.0%［254/276 名］及び 97.5%［269/276 名］）の方が Group 2（それぞれ 89.0%［250/281 名］及び 93.2%［262/281 名］）より数値的に僅かに高かった。血清群 Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（98.2%［271/276 名］）と Group 2（97.5%［274/281 名］）で同程度であった。

初回接種から 7 年以上経過：

hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、全ての血清群について、Group 1（92.6%［100/108 名］～97.2%［105/108 名］の範囲）の方が Group 2（82.4%［89/108 名］～90.7%［98/108 名］の範囲）より数値的に高かった。

hSBA ワクチン抗体応答の比較：

PPAS1 の D06 の結果：

D06 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種から 7 年未満の被験者では、それぞれ −1.7、2.0、8.2 及び 7.7、4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種を 7 年以上前に受けた被験者では、それぞれ 21.8、−14.7、16.1 及び 5.8 であった。

PPAS1 の D30 の結果：

D30 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種から 7 年未満の被験者では、それぞれ 3.1、4.2、7.4 及び 0.7、4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種を 7 年以上前に受けた被験者では、それぞれ 10.2、8.3、7.4 及び 4.6 であった。

初回接種の 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの種類ごとの結果：

髄膜炎菌に対する hSBA 抗体反応：

髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する幾何平均抗体価：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

メナクトラの初回接種：

ベースラインでは、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 6.38～11.1、Group 2 では 9.90～20.9 の範囲であった。

ワクチン接種後 6 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 190～542、Group 2 では 249～547 の範囲であった。髄膜炎菌血清群 A 及び Y に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 190 及び 299）と Group 2（それぞれ 249 及び 339）で同程度であった。髄膜炎菌血清群 W に対する hSBA GMT は、Group 1（542）の方が Group 2（343）より数値的に高かった。髄膜炎菌血清群 C に対する hSBA GMT は、Group 1（340）の方が Group 2（547）より数値的に低かった。

MENVEO の初回接種：

ベースラインでは、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 4.59～36.8、Group 2

では 8.57～13.9 の範囲であった。

ワクチン接種後 6 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 では 147～512、Group 2 では 137～362 の範囲であった。髄膜炎菌血清群 A 及び W に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 147 及び 388）と Group 2（それぞれ 137 及び 362）で同程度であった。髄膜炎菌血清群 C 及び Y に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 446 及び 512）の方が Group 2（それぞれ 158 及び 315）より数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

メナクトラの初回接種：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、Group 1（7.67～13.2 の範囲）と Group 2（7.09～15.1 の範囲）で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、全ての髄膜炎菌血清群に対する hSBA GMT は、Group 1 の MenACYW 結合型ワクチン接種後（490～2505 の範囲）の方が、Group 2 のメナクトラワクチン接種後（298～771 の範囲）より高く、95% CI は重なっていなかった。

MENVEO の初回接種：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、Group 1（7.13～17.4 の範囲）と Group 2（7.72～14.4 の範囲）で同程度であった。

ワクチン接種後 30 日では、髄膜炎菌血清群 A 及び C に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 636 及び 4,096）の方が Group 2（それぞれ 238 及び 771）より高く、95% CI は重なっていなかった。髄膜炎菌血清群 Y 及び W に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 2,981 及び 1,773）の方が Group 2（それぞれ 1,245 及び 1,202）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。

不明なワクチンの初回接種：

ベースラインでは、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、Group 1 で 9.33～20.2、Group 2 で 6.06～14.9 の範囲であった。髄膜炎菌血清群 Y 及び W に対する hSBA GMT は、Group 1（それぞれ 13.7 及び 20.2）の方が Group 2（それぞれ 6.06 及び 8.57）よりも数値的に高かった。

ワクチン接種後 30 日では、髄膜炎菌に対する hSBA GMT は、血清群 W 及び Y については、Group 1（それぞれ 1,290 及び 878）と Group 2（それぞれ 1,261 及び 832）で同程度であった。髄膜炎菌血清群 A に対する hSBA GMT は、Group 1（237）の方が Group 2（549）より数値的に低かったが、95% CI は重なっていた。髄膜炎菌血清群 C に対する hSBA GMT は、Group 1（1,195）の方が Group 2（891）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。

髄膜炎菌に対するワクチン抗体応答：

PPAS1 の D06 の結果：

Group 1 と Group 2 の比較：

メナクトラの初回接種：

血清群 A、W 及び Y に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（77.6%［38/49 名］～95.9%［47/49 名］の範囲）の方が Group 2（67.3%［35/52 名］～82.7%［43/52 名］の範囲）より数値的に高かった。血清群 C については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（83.7%［41/49 名］）の方が Group 2（88.5%［46/52 名］）より数値的に低かった。

MENVEO の初回接種：

血清群 A に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（40.0%［2/5 名］）の方

が Group 2（60.0%［6/10 名］）より数値的に低かった。血清群 C については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（80.0%［4/5 名］）と Group 2（80.0%［8/10 名］）で同程度であった。血清群 W 及び Y については、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（いずれの血清群も 100.0%［5/5 名］）の方が Group 2（いずれの血清群も 90.0%［9/10 名］）より数値的に高かった。

PPAS2 の D30 の結果 ：

Group 1 と Group 2 の比較：

メナクトラの初回接種：

血清群 A に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（92.7%［303/327 名］）の方が Group 2（87.6%［298/340 名］）より数値的に高かったが、95% CI は重なっていた。血清群 C 及び W に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 96.9%［317/327 名］及び 98.5%［322/327 名］）の方が Group 2（それぞれ 91.5%［311/340 名］及び 90.0%［306/340 名］）より高く、95% CI は重なっていなかった。血清群 Y に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（97.2%［318/327 名］）と Group 2（95.6%［325/340 名］）で同程度であった。

MENVEO の初回接種：

全ての血清群に対して hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（89.6%［43/48 名］～100.0%［48/48 名］の範囲）の方が Group 2（79.5%［31/39 名］～94.9%［37/39 名］の範囲）より数値的に高かった。

不明なワクチンの初回接種：

全ての血清群について、hSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、Group 1（全ての血清群で 88.9%［8/9 名］）の方が Group 2（100.0%［10/10 名］）より数値的に低かった。しかし、Group 1（9 名）及び Group 2（10 名）とも、初回接種した 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの種類が不明な被験者はほとんどいなかった。

hSBA ワクチン抗体応答の比較：

D06 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、以前にメナクトラを接種された被験者では、それぞれ 10.2、−4.8、13.2 及び 9.1、以前に MENVEO を接種された被験者では、それぞれ−20.0、0.0、10.0 及び 10.0 であった。

D30 では、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の Group 1 と Group 2 との差は、血清群 A、C、W 及び Y について、以前にメナクトラを接種された被験者では、それぞれ 5.0、5.5、8.5 及び 1.7、以前に MENVEO を接種された被験者では、それぞれ 10.1、7.7、3.0 及び 5.1 であった。以前に不明な 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの接種を受けた被験者では、4 つの血清群全てについて−11.1 であった。

安全性の結果：

D0 から D07 までの間の特定反応：

全体として、1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 1 で 64.3%（256/398 名）、Group 2 で 65.4%（263/402 名）であり、Group 1 と Group 2 で同程度であった。1 件以上のグレード 3 の特定反応を報告した被験者の割合は、Group 1 で 5.0%（20/398 名）、Group 2 で 5.5%（22/402 名）であり、Group 1 と Group 2 で同程度であった。

特定注射部位反応：

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、Group 1 で 46.5%（185/398 名）、Group 2 で 49.3%（198/402 名）であり、Group 1 と Group 2 で同程度であった。最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛であり、Group 1 の 44.7%（178/398 名）、Group 2 の 48.8%（196/402 名）で報告された。紅

斑及び腫脹の報告は少なかった。

紅斑及び腫脹は、Group 1（それぞれ 5.0%［20/398 名］と 4.0%［16/398 名］）の方が Group 2（それぞれ 1.5%［6/402 名］及び 0.7%［3/402 名］）より多く報告された。重症度は、ほとんどがグレード 1 であった。グレード 2 の紅斑及び腫脹を報告した被験者の割合は、Group 1（それぞれ 0.5%［2/398 名］及び 0.8%［3/398 名］）と Group 2（それぞれ 0.2%［1/402 名］及び 0.5%［2/402 名］）で同程度であった。いずれの接種群でもグレード 3 の紅斑や腫脹は報告されなかった。

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの注射部位反応は、大部分はグレード 1 又は 2 の重症度であり、ほとんどが D0 から D03 の間に発現し、ほとんどは発現期間が 1～3 日間であった。グレード 3 の特定注射部位反応を報告した被験者はほとんどいなかった。Group 1 の 1.0%（4/398 名）及び Group 2 の 2.0%（8/402 名）がグレード 3 の疼痛を報告した。いずれの接種群でも、グレード 3 の紅斑又は腫脹を報告した被験者はいなかった。

特定全身反応：

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1 で 55.3%（220/398 名）、Group 2 で 54.2%（218/402 名）であり、Group 1 と Group 2 で同程度であった。最も多く報告された全身反応は、筋肉痛及び頭痛であった。筋肉痛は、Group 1 の 36.7%（146/398 名）及び Group 2 の 38.8%（156/402 名）で報告された。頭痛は、Group 1 の 37.9%（151/398 名）及び Group 2 の 33.3%（134/402 名）で報告された。倦怠感は、Group 1 の 27.6%（110/398 名）及び Group 2 の 26.9%（108/402 名）で報告された。発熱は、Group 1 では報告されず（0.0%［0/390 名］）、Group 2 の 0.5%（2/395 名）で報告された。

全体として、特定全身反応のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であり、D0 から D30 の間に発現し、発現期間が 1～3 日間であった。

グレード 3 の特定全身反応を報告した被験者はほとんどいなかった。グレード 3 の特定全身反応を報告した被験者の割合は、Group 1 と Group 2 の間で類似しており、発熱でそれぞれ 0.0%（0/390 名）及び 0.3%（1/395 名）、頭痛でそれぞれ 2.3%（9/398 名）及び 3.5%（14/402 名）、倦怠感でそれぞれ 2.8%（11/398 名）及び 3.5%（14/402 名）、並びに筋肉痛でそれぞれ 2.0%（8/398 名）及び 2.2%（9/402 名）であった。

D0 から D30 までの非特定有害事象：

1 件以上の非重篤な非特定 AE を報告した被験者の割合は、Group 1（26.1%［105/402 名］）と Group 2（25.3%［103/407 名］）で同程度であった。非重篤な非特定 AE の件数は、Group 1（164 件）と Group 2（164 件）で同じであった。

非重篤な非特定 AE のうち、少数で同程度の割合の AE が、治験責任医師により D0 に接種されたワクチンと因果関係ありと判断され、Group 1 で 3.0%（12/402 名）及び Group 2 で 2.9%（12/407 名）であった。これらの事象のほとんどは、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。

即時性非特定有害事象：

1 件以上の即時性非特定 AE を報告した被験者は、Group 1 では 2 名（0.5%）（いずれもめまい）、Group 2 ではいなかった（0.0%）。

非重篤の非特定注射部位反応：

Group 1 の 5 名（1.2%）及び Group 2 の 6 名（1.5%）が、1 件以上の非重篤な非特定注射部位反応を報告した。Group 1 の 2 名（0.5%）及び Group 2 の 3 名（0.7%）で、注射部位の挫傷が報告された。Group 1 の 2 名（0.5%）及び Group 2 の 1 名（0.2%）で、注射部位のそう痒症が報告された。

Group 1 の 1 名（0.2%）で、注射部位の温感が報告された。Group 2 の各 1 名（0.2%）で、注射部位の変色及び注射部位の蕁麻疹が報告された。注射部位の変色はグレード 3 で、治験終了時に持続していた。

非重篤な非特定全身有害事象：

非重篤な非特定全身 AE は、「感染症および寄生虫症」の SOC が最も多く報告された（Group 1 の 7.5%［30/402 名］及び Group 2 の 6.6%［27/407 名］）。この SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は鼻咽頭炎及び上気道感染であり、鼻咽頭炎は Group 1 の 1.7%（7/402 名）及び Group 2 の 1.7%（7/407 名）で報告され、上気道感染は Group 1 の 1.0%（4/402 名）及び Group 2 の 1.7%（7/407 名）で報告された。

そのほかの多く報告された非重篤な非特定全身 AE の SOC は、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」であり、Group 1 の 6.0%（24/402 名）及び Group 2 の 6.6%（27/407 名）で報告された。この SOC で多く報告された非重篤な非特定全身 AE は咳嗽及び口腔咽頭痛であり、咳嗽は Group 1 の 3.5%（14/402 名）及び Group 2 の 2.9%（12/407 名）で報告され、口腔咽頭痛は Group 1 の 1.5%（6/402 名）及び Group 2 の 2.5%（10/407 名）で報告された。

D30 までに発現したほとんどの非重篤な非特定 AE は、重症度がグレード 1 又はグレード 2 であった。1 件以上のグレード 3 の非重篤な非特定全身 AE を報告した被験者の割合は、両接種群で同程度であり、Group 1 で 3.7%（15/402 名）及び Group 2 で 4.2%（17/407 名）であった。

非重篤の非特定全身副反応：

最も多く報告された非重篤な非特定全身副反応（AR）の SOC は「一般・全身障害および投与部位の状態」であり、Group 1 の 2.2%（9/402 名）及び Group 2 の 1.7%（7/407 名）で報告された。この SOC で最も多く報告された非重篤な非特定全身 AR は疲労であり、Group 1 の 0.5%（2/402 名）及び Group 2 の 0.2%（1/407 名）で報告された。

Group 2 の 1 名のみが 2 件のグレード 3 の非重篤な非特定全身 AR（SOC「胃腸障害」の悪心、及び SOC「一般・全身障害および投与部位の状態」の疲労）を報告した。いずれも D0 から始まり、2 日間持続した。悪心のために薬剤が投与されたが、疲労に対する処置はなかった。

有害事象による中止：

いずれの接種群でも、治験の中止に至った AE 又は AR はなかった。

医療機関での受診を要する有害事象：

Visit 1 から D30 まで：

Visit 1 から D30 までの間に 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（7.5%［30/402 名］）と Group 2（6.1%［25/407 名］）で同程度であった。

MAAE のほとんどは、治験責任医師によりワクチン注射との因果関係はないと判断された。MAAE は、「感染症および寄生虫症」の SOC が最も多く報告された：Group 1 の 3.2%（13/402 名）及び Group 2 の 3.2%（13/407 名）。この SOC で最も多く報告された MAAE は上気道感染症であり、Group 1 の 0.5%（2/402 名）及び Group 2 の 0.7%（3/407 名）で報告された。

6 か月の追跡調査期間（D30 以降）：

6 か月の追跡調査期間中に 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、Group 1（18.9%［76/402 名］）よりも Group 2（24.6%［100/407 名］）の方が高かった。

全ての MAAE は、治験責任医師によりワクチン接種と因果関係がなく、偶発的な呼吸器感染症又は外傷にあてはまると判断された。MAAE は、「感染症および寄生虫症」の SOC が最も多く報告された：Group 1 の 10.9%（44/402 名）及び Group 2 の 14.3%（58/407 名）。この SOC で最も多く報告された MAAE は咽頭炎であり、Group 1 の 3.5%（14/402 名）及び Group 2 の 3.2%（13/407 名）で報告された。次は上気道感染であり、Group 1 の 3.7%（15/402 名）及び Group 2 の 1.2%（5/407 名）で報告された。MAAE は、「傷害、中毒および処置合併症」の SOC でも多く報告され、Group 1 で 2.7%（11/402 名）及び Group 2 で 5.7%（23/407 名）であった。この SOC で最も多く報告された MAAE は挫傷、靭帯捻挫

及び脳震盪であり、挫傷は Group 1 の 0.5%（2/402 名）及び Group 2 の 0.5%（2/407 名）で報告され、靭帯捻挫は Group 1 の 0.2%（1/402 名）及び Group 2 の 0.7%（3/407 名）で報告され、脳震盪は Group 2 の被験者でのみ報告された（1.0%［4/407 名］）。

重篤な有害事象：

ワクチン接種後 30 日まで：

ワクチン接種後 30 日までに 3 名の被験者で SAE が発現し、Group 1 の 1 名に両側性肺塞栓症、Group 2 の各 1 名に大うつ病性障害及び胸痛が発現した。これらの SAE は、いずれも治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判断され、治験の中止に至ったものはなかった。

6 か月の追跡調査期間：

6 名の被験者（Group 1 の 4 名及び Group 2 の 2 名）で、D30 以降の 6 か月の追跡調査期間に計 6 件の SAE が発現した。Group 1 の 4 名（1.0%）に 4 件の SAE が発現し、Group 2 の 2 名（0.5%）に 2 件の SAE が発現した。これらの SAE は、いずれも治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判断され、治験の中止に至ったものはなかった。

死亡：

本治験期間中に死亡例は報告されなかった。

妊娠：

2 名の被験者（Group 1 の 1 名及び Group 2 の 1 名）が治験中に妊娠した。各被験者は、それぞれ妊娠 40 週及び妊娠 39 週に生存女児を出産し、先天性の異常はみられなかった。

結論：

免疫原性：

hSBA 及び rSBA により評価した MenACYW 結合型ワクチンを追加接種したときの免疫応答は、メナクトラを追加接種したときの免疫応答とおおむね同程度であった。

- D30 の hSBA ワクチン抗体応答については、MenACYW 結合型ワクチンは、4 つの血清群全てについてメナクトラに対して非劣性を示した。
- D06 に hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合の MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群との差は、血清群 A、W 及び Y については 0 を上回った（それぞれ 6.6%、10.7% 及び 7.0%）。血清群 C については 0 未満（−3.5%）であったが、95% CI は重なっていた。
- D30 の hSBA GMTR（Group 1／Group 2）は、全ての血清群について 1.68～4.37 の範囲であった。
- D30 の髄膜炎菌各血清群に対する rSBA GMT は、全ての血清群について、メナクトラの接種後よりも MenACYW 結合型ワクチンの接種後の方が高かった。rSBA ワクチン抗体応答を示した被験者の割合は、MenACYW 結合型ワクチンの接種後の方がメナクトラ接種後よりも数値的に高かったか、又は同程度であった。
- 免疫応答のデータを年齢、最初の髄膜炎菌ワクチン接種からの時間及び初回接種に用いた 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの種類ごとに解析した結果、MenACYW 結合型ワクチンはメナクトラと同程度であった。

安全性：

4 価髄膜炎菌結合型ワクチンの初回接種を受けた 15 歳以上の思春期未成年及び成人における MenACYW 結合型ワクチンの追加接種は安全であり、安全上の懸念は認められなかった。

全体として、MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルは、既承認ワクチンのメナクトラの安全性プロファイルと同様であった。

2.9 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 価髄膜炎菌結合体ワクチンを 1 回接種したときの免疫原性及び安全性の評価（EFC16335_MEQ00068 試験、評価資料）

[Module 5.3.5.1-7]

2.9.1 概要

被験ワクチン：	髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン（以下「MenACYW 結合型ワクチン」）
有効成分：	破傷風トキソイドに結合させた髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y 由来の莢膜多糖体

治験の標題：	2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人を対象として被験ワクチンである 4 価髄膜炎菌結合体ワクチンを 1 回接種したときの免疫原性及び安全性の評価
開発のフェーズ：	第 III 相
治験実施医療機関：	本治験は、日本の 4 施設で実施した多施設共同試験である。
公表文献：	報告書作成時点で該当せず。
治験期間：	最初の被験者の組入れ日：2020 年 5 月 22 日 最後の被験者の完了日：2020 年 11 月 7 日
方法／治験デザイン：	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）を対象に、MenACYW 結合型ワクチンを接種したときとメナクトラとを比較した免疫学的非劣性の評価、並びに治験ワクチンの安全性及びそのほかの免疫原性の評価を目的とした、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 相試験である。健康な小児、思春期未成年及び成人約 360 名を年齢で層別化し、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）：メナクトラ（180 名） ベースライン（ワクチン接種前、Visit 1、Day［D］0）及びワクチン接種後 30 日（Visit 2、D30［+14 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。特定注射部位反応及び特定全身反応はワクチン接種後から 7 日間、非特定有害事象（AE）は Visit 1（D0）から Visit 2（D30［+14 日］）まで、重篤な有害事象（SAE）は D0 の同意取得後から D30（+14 日）まで収集した。 全ての被験者に対し、D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラを単回筋肉内（IM）接種することとした。 早期の安全性データレビューは計画しなかった。
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 に対する抗体反応が、メナクトラを単回接種したときの抗体反応と比較して非

	劣性であることを検証する。
主要評価項目：	メナクトラ（Group 2）に対する MenACYW 結合型ワクチン（Group 1）の免疫学的非劣性を示すため、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］）にヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答率を測定する（Group 1 と Group 2 の比較）。
副次目的：	• 免疫原性 : 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。 • 安全性：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。
副次評価項目：	• 免疫原性：両接種群のベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 D30（+14 日）における 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 ○ 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 幾何平均抗体価（GMT） ○ hSBA 抗体価の分布及び逆累積分布曲線（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 • 安全性： ○ ワクチン接種後 30 分以内に認められた全ての非特定全身 AE の発現、事象名（ICH 国際医薬用語集［MedDRA］基本語）、発現期間、重症度及びワクチン接種との因果関係 ○ ワクチン接種後 7 日までに認められた特定注射部位反応（被験者日誌［DC］及び症例報告書［CRF］にて特定）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 ○ ワクチン接種後 7 日までに認められた特定全身反応（DC 及び CRF にて特定）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 ○ ワクチン接種後の Visit 2 までに認められた非特定 AE 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 AE のみ）及び治験の早期中止に至ったかどうか ○ Visit 1（D0）のワクチン接種後から Visit 2（D30［+14 日］）までに認められた SAE の発現、事象名（MedDRA 基本語）、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

被験者数：	目標被験者数として合計でおよそ 360 名の組入れを計画した。合計で 360 名の被験者をランダム化し、359 名に治験ワクチンが接種された。
ワクチン接種及び検体採取のスケジュール並びに治験参加期間：	**ワクチン接種：** 全ての被験者に対し、D0 に MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ（対照ワクチン）を単回 IM 接種することとした。 **血液検体の採取：** 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、Visit 2（Visit 1 のワクチン接種後 D30［+14 日］）にワクチン接種後の血液検体をそれぞれ採取した。 **安全性データの収集：** • 全ての被験者をワクチン接種後 30 分間観察し、その間に発生した非特定全身 AE を、即時性非特定全身 AE として CRF に記録した。 • 被験者又は被験者の親／法的保護者は、D0 のワクチン接種後から D7 までの特定反応、及び Visit 1（D0）から Visit 2（D30［+14 日］）までの非特定 AE に関する情報を DC に記録した。SAE は、同意説明文書又はアセント文書への署名後、治験期間を通じて報告することとした。 • 被験者又は被験者の親／法的保護者に、治験実施期間中のいかなるときも、SAE の可能性がある場合は直ちに実施医療機関に報告するよう指示した。 • 実施医療機関のスタッフは、D8（+2 日）に各被験者又は被験者の親／法的保護者に電話連絡し、未報告の SAE の発現がないかを確認し、Visit 2 まで DC に記録を続け、Visit 2 に DC を持参するよう伝えた。 • 実施医療機関のスタッフは、Visit 2 に被験者又は被験者の親／法的保護者とともに DC の記録を確認した。 **治験参加期間：** 各被験者の治験参加予定期間は 30～44 日であった。
被験ワクチン：	MenACYW 結合型ワクチン：髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、Y 及び W）破傷風トキソイド結合型ワクチン
剤形：	注射剤
組成：	MenACYW 結合型ワクチン（0.5 mL）は酢酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に以下の成分を含む。 髄膜炎菌莢膜多糖体： 血清群 A.....10 µg 血清群 C.....10 µg 血清群 Y.....10 µg 血清群 W.....10 µg 破傷風トキソイドのキャリアタンパク質.....約 55 µg* *破傷風トキソイドタンパク質の量は概算であり、各製剤で使用される結合体の多糖体とタンパク質の比率に依存する。
接種経路：	IM

バッチ番号：	[redacted]
対照ワクチン：	メナクトラ：髄膜炎菌（血清群 A、C、Y 及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合型ワクチン
剤形：	注射剤
組成：	ワクチン（0.5 mL）はリン酸ナトリウム緩衝生理食塩液中に、有効成分としてジフテリアトキソイドタンパク質約 48 µg と結合した以下の髄膜炎菌莢膜多糖体を含有する。 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のキャリアタンパク質……約 48 µg
接種経路：	IM
バッチ番号：	[redacted]
診断及び主な選択基準：	組入れ時の年齢が 2～55 歳で、治験ワクチン接種前の 4 週間以内にインフルエンザワクチン以外のワクチンを接種されておらず、過去に髄膜炎菌感染症に対するワクチン接種を受けたことがなく、臨床的、血清学的、又は微生物学的に確認された髄膜炎菌感染症の既往がなく、治験中に髄膜炎菌感染症に罹るリスクが高くない被験者を組み入れることとした。
統計手法：	全ての免疫原性の解析は、Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）を対象に実施した。そのほかの免疫原性の解析では、探索的な目的のためにランダム化の接種群に従った最大の解析対象集団（FAS）を対象として実施した。全ての安全性の解析は、安全性解析対象集団（SafAS）を対象に実施した。 **主要目的：** メナクトラと比較して MenACYW 結合型ワクチンの hSBA ワクチン抗体応答率の非劣性を検討する。 MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラ接種後 30 日に、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*が認められた被験者の割合が、Group 2 と比較して Group 1 で劣らないと仮定する。 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、それぞれ Group 1 及び 2 の hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合を示す。血清群 A、C、W 及び Y それぞれについて個別に検定する。2 つの割合の差の両側 95%信頼区間（CI）の下限が−10%よりも大きいならば、帰無仮説は棄却される。 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、割合の差の CI を、連続修正を伴わない Wilson スコア法により算出する。4 つ全ての帰無仮説が棄却されれば、主要目的である全ての非劣性が検証される。 *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 未満の被験者において、ワクチン接種後に hSBA 抗体価が 1:16 以上

であった場合、又はワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1:8 以上の被験者において、ワクチン接種後に hSBA 抗体価が接種前より少なくとも 4 倍増加した場合と定義する。

副次目的：

免疫原性：

MenACYW結合型ワクチン及びメナクトラの各ロットの髄膜炎菌血清群に対する抗体価について記述統計を示す。

全体として、カテゴリカル変数は頻度、割合及びその CI により要約して表示する。95% CI は、計量データについては正規近似に基づき、割合については正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）に基づき算出する。GMT については、対数正規分布に従うと仮定して、正規近似に基づき点推定の 95% CI を算出する。髄膜炎菌血清群に対する抗体価の RCDC を作成する。

血清群 A、C、W 及び Y の記述的な解析を以下に要約するが、これに限定されない。

- hSBA ワクチン抗体応答率及び 95% CI
- 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及び 95% CI
- hSBA GMT 及び 95% CI
- 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及び 95% CI

安全性：

両接種群の被験者の安全性の結果を記述する。安全性評価項目の主なパラメータは、95% CI を用いて記述する（Clopper-Pearson 法に基づく）。

被験者数の決定：

合計 360 名の被験者（各群 180 名）を組み入れ、各接種群にランダムに割り付けることとした。

ランダム化後の脱落率を約 5%とすると、免疫原性解析の対象となる PPAS は各群 171 名となる。血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体応答率を主要評価項目とし、非劣性マージンを 10%として、Farrington Manning 検定を用いてメナクトラに対する MenACYW 結合型ワクチンの非劣性を示す場合、各群の被験者数が 171 名であれば、全体の検出力は 90%以上になる。

日本人を対象にした臨床試験において hSBA を用いて評価した免疫原性データは存在しないため、以下の試験結果を基に、MenACYW 結合型ワクチン及びメナクトラの免疫応答を予測し、被験者数を決定した。

- MTA89 試験 : 医薬品医療機器総合機構に対する市販後のコミットメントとして実施され、20～55 歳の日本人被験者を対象として、メナクトラを 2 回接種したときの各接種後の幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）による抗体価が 1:128 以上を示した被験者の割合を評価項目として評価した臨床試験。MTA89 試験では血清検体を rSBA を用いて評価したが、hSBA を用いて再評価した結果を参照して、日本人被験者にメナクトラを初回接種したときの抗体応答率を推定した。
- MET43 試験 : 米国の 10～55 歳の思春期未成年及び成人を対象とし、MenACYW

結合型ワクチンとメナクトラの hSBA に基づく抗体応答率の差を評価した。各群の被験者 171 名が評価可能であった場合の主要目的である非劣性の検出力は以下のとおり。

血清群	MenACYW 結合型ワクチンの予測値 [a]	メナクトラの予測値 [b]	非劣性マージン	検出力
A	82.2%	72.2%	10%	>99%
C	58.1%	48.1%	10%	96%
Y	78.5%	68.5%	10%	99%
W	48.9%	38.9%	10%	96%
全体				91%

a MET43 試験において MenACYW 結合型ワクチンとメナクトラのワクチン抗体応答率の差は 18.1～40.9%（Module 5.3.5.1 MET43 CSR [Table 5.2]）となり、これを基に両ワクチンのワクチン抗体応答率の差を 10%と仮定した。MTA89 試験を再評価して得たメナクトラのワクチン抗体応答率に、この 10%を加えて、MenACYW 結合型ワクチンのワクチン抗体応答率を予測した。

b メナクトラのワクチン抗体応答率は、MTA89 試験の血清検体を hSBA を用いて再評価した結果に基づき予測した。

結果：

解析用データセット：

合計で 353 名の被験者が PPAS に、359 名が FAS に、359 名が SafAS に含まれた。

人口統計学的及び他の基準値の特性：

全体の被験者のうち、男性が 181 名（50.3%）、女性が 179 名（49.7%）であり、男性／女性被験者の比率は 1.01 であった。組入れ時の平均年齢は、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（それぞれ 25.1±11.09 歳、24.1±10.27 歳、以下同順）、各年齢層の平均年齢も同程度であった（2～9 歳の被験者の平均年齢は 7.3±3.50 歳及び 6.8±2.06 歳、10～17 歳の被験者の平均年齢は 13.5±2.24 歳及び 13.9±2.51 歳、18 歳以上の被験者の平均年齢は 30.8±8.76 歳及び 29.3±8.30 歳）。

曝露：

合計で 360 名の被験者（各接種群 180 名）が治験に組み入れられ、ランダム化された。全ての被験者で採血を実施し、MenACYW 結合型ワクチン接種群の 1 名を除く全ての被験者にワクチンを接種した。ワクチン接種をしなかった 1 名は、採血後に迷走神経反射を発現したため、ワクチン接種前に同意を撤回した。

免疫原性の結果：

PPAS では、hSBA ワクチン抗体応答により評価した MenACYW 結合型ワクチン接種後の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、メナクトラ接種後の免疫応答に対して非劣性であった。各血清群について、群間差の両側 95% CI の下限値は−10%より大きかった。

PPAS では、全体として D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合はメナクトラ接種群より MenACYW 結合型ワクチン接種群の方が高く、血清群 A では MenACYW 結合型ワクチン接種群及びメナクトラ接種群でそれぞれ 85.6%（149/174 名）及び 65.4%（117/179 名）（以下同順）、血清群 C では 96.6%（168/174 名）及び 62.6%（112/179 名）、血清群 W では 87.4%（152/174 名）及び 49.2%（88/179 名）、血清群 Y では 97.7%（170/174 名）及び 63.5%（113/178 名）であった。

PPAS では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 1:4 以上であった被験者の割合は、全ての血清群

でベースラインから増加し、また、両接種群で同様の結果であった。該当する被験者の割合は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、血清群 A で 98.3%及び 98.9%、血清群 W で 100%及び 96.6%、血清群 Y で 100%及び 97.2%であった。ただし、血清群 C については 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（100%及び 90.5%）。PPAS では、ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群でベースラインから増加し、また、両接種群で同様の結果であった。該当する被験者の割合は、血清群 A については MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群で同程度（96.6%及び 92.7%）であった。血清群 C、W 及び Y については、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群より高かった（それぞれ 98.9%及び 81.0%、99.4%及び 91.1%、並びに 100%及び 89.4%）。

PPAS では、D30 の hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について 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。全ての血清群について、MenACYW 結合型ワクチン接種群の大多数の被験者でワクチン接種後 30 日に 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇がみられたが（85.6%［血清群 A］～97.7%［血清群 Y］の範囲）、メナクトラ接種群の被験者ではより少なかった（49.2%［血清群 W］～65.4%［血清群 A］の範囲）。

PPAS では、D30 の GMT は全ての血清群について 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く、MenACYW 結合型ワクチン接種群では 123（血清群 A）～544（血清群 C）、メナクトラ接種群では 36.5（血清群 W）～41.5（血清群 Y）の範囲であった。GMT 比（MenACYW 結合型ワクチン接種群／メナクトラ接種群）は、2.98（血清群 A）～14.8（血清群 C）の範囲であった。

10～17 歳及び 18 歳以上の被験者における記述的な免疫原性のデータは、全体集団と同様であった。2～9 歳では被験者数が少なかったため、全体集団との比較は行わなかった。全体として、この年齢層の免疫応答は、メナクトラ接種群と比較して MenACYW 結合型ワクチン接種群で同程度か数値的に高い傾向がみられた。男女ともに、全体集団でみられた結果と同様の結果がみられた。

安全性の結果：

D0～D7 の特定反応：

D0～D7 の間に 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、接種群間で同程度であり、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）であった。

1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合は、接種群間で同程度であり、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）であった。

1 件以上の特定全身反応を報告した被験者の割合は、接種群間で同程度であり、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）であった。

非特定有害事象：

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は低く、接種群間で同程度であり、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）であった。非特定 AE は全て非重篤であった。

即時性有害事象：

MenACYW 結合型ワクチン又はメナクトラの接種後に即時性の AE や副反応（AR）は認められなかった。

非重篤な非特定注射部位副反応：

1 件以上の非重篤な非特定注射部位 AR を報告した被験者は両接種群とも少なく、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 0.6%（1/179 名）、メナクトラ接種群で 1.7%（3/180 名）であった。

非重篤な非特定全身有害事象：

1 件以上の非重篤な非特定全身 AE を報告した被験者の割合は、接種群間で同程度であり、MenACYW

結合型ワクチン接種群で 7.8%（14/179 名）、メナクトラ接種群で 4.4%（8/180 名）であった。

非重篤な非特定全身副反応：

1 件以上の非重篤な非特定全身 AR を報告した被験者は少なく、MenACYW 結合型ワクチン接種群で 1.7%（3/179 名）、メナクトラ接種群で 1.1%（2/180 名）であった。

有害事象による中止：

AE 又は AR により治験を中止した被験者はいなかった。

重篤な有害事象：

本治験の実施中に SAE は報告されなかった。

死亡：

本治験の実施中に死亡は報告されなかった。

妊娠：

本治験の実施中に妊娠は報告されなかった。

両接種群を比較したとき、10～17 歳及び 18 歳以上の年齢層別の安全性の概要においても、全体集団の MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群の間でみられたものと同様の違いがみられた。両年齢層を比較したとき、主な違いは以下のとおりであった。

- 特定反応は、18 歳以上の被験者（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 50.8%、メナクトラ接種群で 43.0%）に比べ、10～17 歳の被験者（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 60.4%、メナクトラ接種群で 52.7%）でより多い傾向がみられた。
- 非重篤な非特定 AE は、18 歳以上の被験者（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 7.4%、メナクトラ接種群で 5.0%）に比べ、10～17 歳の被験者（MenACYW 結合型ワクチン接種群で 9.4%、メナクトラ接種群で 9.1%）でより多い傾向がみられた。

2～9 歳の年齢層では、被験者数が少なかったため、他の年齢層との比較は行わなかった。

そのほかの結果：

COVID-19 のパンデミック下で、SARS-CoV-2 感染が疑われた被験者が 1 名いた。当該被験者では、COVID-19（当初疑われたが最終的に否定された）により重大な治験実施計画書からの逸脱が認められた。当該被験者は Visit 2 を実施したが、来院の許容範囲外であった。

結論：

本治験では、2～55 歳の日本人被験者を対象とし、MenACYW 結合型ワクチン単回接種の免疫原性及び安全性を評価した。主要目的は、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 に対する抗体応答が、メナクトラを単回接種したときの抗体応答と比較して非劣性であることを検証することであった。副次目的は、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 日の、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体応答と、安全性プロファイルを評価することであった。

免疫原性の結論：

- hSBA ワクチン抗体応答により評価した MenACYW 結合型ワクチン単回接種後の免疫応答は、4 つの血清群全てについて、メナクトラの単回接種後の免疫応答に対して非劣性であった。
- D30 に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、全ての血清群について 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。
- ワクチン接種後 30 日に hSBA 抗体価が 1:8 以上であった被験者の割合は、全ての血清群でベース

ラインから増加し、また、両接種群で同様の結果であった。該当する被験者の割合は、血清群 A については MenACYW 結合型ワクチン接種群（96.6%）とメナクトラ接種群（92.7%）で同程度であった。血清群 C、W 及び Y については、MenACYW 結合型ワクチン接種群の方がメナクトラ接種群よりも高かった（それぞれ 98.9%及び 81.0%、99.4%及び 91.1%、並びに 100%及び 89.4%）。

- D30 の hSBA 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群について 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。
- ワクチン接種後 30 日の hSBA GMT は、全ての血清群について 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く、MenACYW 結合型ワクチン接種群では 123（血清群 A）～544（血清群 C）、メナクトラ接種群では 36.5（血清群 W）～41.5（血清群 Y）の範囲であった。GMT 比（MenACYW 結合型ワクチン接種群／メナクトラ接種群）は、2.98（血清群 A）～14.8（血清群 C）の範囲であった。
- 10～17 歳及び 18 歳以上の被験者の記述的データは、全体集団と同様であった。2～9 歳は被験者数が少なかったことを考慮して、全体集団との比較は行わなかった。
- 男女ともに、全体集団でみられた結果と同様の結果がみられた。

安全性の結論：

本治験の安全性の目的は、2～55 歳の日本人被験者における MenACYW 結合型ワクチンの安全性プロファイルをメナクトラと比較して評価することであった。

- 全体として、MenACYW 結合型ワクチンの接種は安全であり、安全性に関する懸念は認められなかった。MenACYW 結合型ワクチンの忍容性は良好で、SAE やそのほかの AE による治験の中止はなく、SAE や死亡例もなかった。
- MenACYW 結合型ワクチンの全体的な安全性プロファイルは、メナクトラのプロファイルと同様であった。
- 両接種群を比較したとき、10～17 歳及び 18 歳以上の年齢層別の安全性の概要においても、全体集団の MenACYW 結合型ワクチン接種群とメナクトラ接種群の間でみられたものと同様の違いがみられた。両年齢層を比較すると、注射部位及び全身性の反応原性は、若年層でより多い傾向がみられた。
- MenACYW 結合型ワクチン接種による臨床的に重要な新たな所見は認められなかった。

2.9.2 有害事象

2.9.2.1 特定反応

Day 7 までに発現した全ての特定注射部位反応を表 36 に、Day 7 までに発現した全ての特定全身反応を表 37 に示す。

表 36 - Solicited injection site reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set - MEQ00068

		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 CSR Table 5.8

表 37 - Solicited systemic reactions after vaccine injection, by maximum intensity during the solicited period - Safety Analysis Set - MEQ00068

		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 CSR Table 5.9

2.9.2.2 非重篤な非特定有害事象及び非特定副反応

Day 30 までに発現した非重篤な非特定 AE を表 38 に、Day 30 までに発現した非重篤な非特定 AR を表 39 に示す。

表 38 - 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 – MEQ00068

	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

	MenACYW (N=179)				Menactra (N=180)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n AEs**
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
鼠径ヘルニア	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
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)

表 39 - 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 – MEQ00068

	MenACYW (N=179)				Menactra (N=180)			
Subjects experiencing at least one:	**n**	**%**	**(95% CI)**	**n ARs**	**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
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)

2.9.3 個別症例の詳細

本治験では死亡例及びそのほかの SAE の発現はなかった。