

## 再審査報告書

令和5年6月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	メナクトラ筋注
有効成分名	4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
申請者名	サノフィ株式会社
承認の 効能・効果	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y 及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
承認の 用法・用量	1回、0.5 mL を筋肉内接種する。
承認年月日	平成26年7月4日
再審査期間	8年
承認条件	なし
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画に関しては、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

メナクトラ筋注（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている<sup>1)</sup>。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>血管迷走神経性失神</li> <li>ショック、アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ギラン・バレー症候群（以下、「GBS」）</li> <li>急性散在性脳脊髄炎（以下、「ADEM」）</li> <li>横断性脊髄炎（以下、「TM」）</li> <li>顔面神経麻痺</li> <li>痙攣</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>本剤を 2 回接種した場合の日本人の免疫原性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売後臨床試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療従事者向けの資材（適正使用のお願い）の作成と提供</li> <li>被接種者向け資材（メナクトラ筋注を接種される方へ）の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 製造販売後臨床試験の概要

日本人健康成人における本剤の 2 回接種による免疫原性及び安全性の評価	
目的	本剤を 2 回接種した場合の日本人の免疫原性及び安全性の検討 免疫原性： 20～55 歳の日本人に本剤を 2 回接種し、接種 28 日後の髄膜炎菌抗原（血清型 A、C、Y 及び W-135）に対する免疫応答を記述的に評価することである。 安全性： 20～55 歳の日本人に本剤を 2 回接種し、各接種における即時性有害事象、特定反応、非特定有害事象及び重篤な有害事象に関して安全性を記述することである。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	本剤を 2 回接種した場合の日本人の免疫原性
試験デザイン	非盲検、単群、単施設
対象患者	20～55 歳の者
実施期間	平成 27 年 10 月～平成 28 年 3 月
用法・用量	1 回、0.5mL を筋肉内接種する。なお、8 週間の間隔において 2 回接種する。
観察期間	1 回目接種日から、2 回目接種後 28 日～35 日まで

<sup>1)</sup> 平成 25 年 3 月 31 日以前に承認申請されたため、「医薬品リスク管理計画書の公表について」（平成 25 年 3 月 4 日付け薬食審査発 0304 第 1 号・薬食安発 0304 第 1 号）に基づく、独立行政法人医薬品医療機器総合機構ホームページへの掲載はなされていない。

予定例数	60 例
評価項目	<p>免疫原性： 抗体保有率（1 回目及び 2 回目接種から 28 日後の血清検体を、幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性（以下、「SBA-BR」）で測定したときの髄膜炎菌抗原（血清型 A、C、Y 及び W-135）抗体価が 1：128 以上となる被験者の割合） 1 回目及び 2 回目接種から 28 日後の血清検体を SBR-BR で測定したときの髄膜炎菌抗原（血清型 A、C、Y 及び W-135）抗体価について、1 回目接種前の血清検体と比較して 4 倍以上上昇した被験者の割合、幾何平均抗体価（GMT）、抗体陽転率（1 回目接種前の抗体価が 1：4 未満の被験者のうち 1 回目接種前の血清検体と比較して 1 回目及び 2 回目接種から 28 日後の血清検体の抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合）、及び 1：8 以上となる被験者の割合</p> <p>安全性： 各接種後 30 分以内の有害事象 各接種日から 7 日後までに生じる特定注射部位反応及び特定全身性反応 各接種 28 日後までの非特定有害事象 各被験者の試験参加期間中の重篤な有害事象の発現</p>
投与例数	60 例
安全性解析対象例数	60 例
有効性解析対象例数	56 例*
備考	*：投与例数より接種又は採血時期が規定外の 4 例が除外された。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び表 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向けの資材（適正使用のお願い）の作成と提供の概要

医療従事者向けの資材（適正使用のお願い）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、検討事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシー、GBS、ADEM、TM、顔面神経麻痺、痙攣
具体的な方法	納入時等に医療機関に対して医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者向けの資材を提供・説明し、適正使用を依頼するとともに、特に接種直後の血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシーの発現には注意し、渡航後を含め、副反応等を確認した際は、企業へ報告いただくよう、協力を依頼する。 医療従事者向けの資材には、副反応が発現した際の対応等を記載する。
実施期間	平成 27 年 5 月から継続中
備考	

表 5 被接種者向け資材（メナクトラ筋注を接種される方へ）の作成と提供の概要

被接種者向け資材（メナクトラ筋注を接種される方へ）の作成と提供	
目的	本剤の安全性の包括的な情報、検討事象の発現状況、早期検出と適切な診断・治療のための情報を提供する。
安全性検討事項	血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシー、GBS、ADEM、TM、顔面神経麻痺、痙攣
具体的な方法	納入時等に医療機関に対して MR が被接種者向け資材を予診票とともに提供・説明し、被接種者への資材の配布を依頼する。また、本剤接種の同意取得時等に、被接種者に対して、特に接種直後の血管迷走神経性失神、ショック、アナフィラキシーの発現には注意する必要があること、渡航後を含め、副反応を疑う症状を認めた際は、接種医療機関又は企業の相談窓口へ連絡することを説明いただくよう、協力を依頼する。 被接種者向け資材には、接種医療機関の連絡先欄及び企業の相談窓口の連絡先、副反応の具体的な症状、副反応が発現した際の対応等を記載し、被接種者への配布が確実に行われるよう、予診票とセットにする。
実施期間	平成 27 年 5 月から継続中
備考	

## 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

### 4.1 製造販売後臨床試験

本剤接種後 30 分以内の有害事象及び試験期間中の重篤な有害事象はなかった。各接種日から 7 日後までに生じた特定反応は表 6 のとおりであり、1 回目接種後と比較して 2 回目接種後に特定反応の発現割合及び重症度の増加は認められなかった。

表 6 各接種後 7 日間における特定反応

事象名	発現例数（発現割合（%））		
	全体 (60 例)	1 回目 (60 例)	2 回目 (58 例)
特定注射部位反応	25 (41.7)	18 (30.0)	17 (29.3)
注射部位疼痛	25 (41.7)	18 (30.0)	17 (29.3)
注射部位紅斑	0	0	0
注射部位腫脹	0	0	0
特定全身性反応	24 (40.0)	19 (31.7)	13 (22.4)
発熱	2 ( 3.3)	1 ( 1.7)	1 ( 1.7)
頭痛	7 (11.7)	5 ( 8.3)	5 ( 8.6)
倦怠感	10 (16.7)	9 (15.0)	3 ( 5.2)
筋肉痛	18 (30.0)	12 (20.0)	11 (19.0)

MedDRA/J version 18.1

各接種日から 28 日後までの非特定有害事象の発現割合は全体で 11.7% (7/60 例)、1 回目接種後 3.3% (2/60 例)、2 回目接種後で 10.3% (6/58 例) であり、1 回目接種後より 2 回目接種後で高かった。主な非特定有害事象は、鼻咽頭炎 5.0% (3/60 例)、インフルエンザ 3.3% (2/60 例)、副鼻腔炎及び痔核が各 1.7% (1/60 例) であり、すべての非特定有害事象について、因果関係は否定されている。

### 4.2 副反応及び感染症

再審査期間中において収集した副反応症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副反応は 3 例 3 件であった。予測できない重篤な副反応は、3 例 4 件で髄膜炎、髄膜炎菌感染、人格変化及びてんかん各 1 件評価不能、予測できない非重篤な副反応は 3 例 5 件で栄養補給障害、鼻漏、口腔咽頭痛、背部痛及び無力症各 1 件であった。髄膜炎については、情報不足のため因果関係評価が困難であり、髄膜炎菌感染については本剤に含まれない血清型 B 群の感染であること、人格変化及びてんかんについては、原疾患の非典型溶血性尿毒症症候群による影響が考えられたこと、その他の事象については予測できる事象に続発した症状と考えられること等を検討した結果、新たな安全対策の必要はないと考える。なお、感染症<sup>2)</sup> 報告はなかった。

また、本剤の安全性検討事項について、製造販売後臨床試験（以下、「本試験」）における発現

<sup>2)</sup> 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

はなく、副反応症例報告で重要な潜在的リスクである痙攣が2例2件報告され、いずれも重篤、転帰は回復であった。痙攣について、添付文書の「使用上の注意」に記載済みであり、発現傾向に変化はなく、新たな安全性上の懸念はないと考える。

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 製造販売後臨床試験

本剤各回接種後28日目の各血清型 SBA-BR 抗体価の抗体保有率（1：128以上）は、表7のとおりであった。2回目接種後の抗体保有率は1回目接種後と同様であり、血清型C及びW-135については、1回目接種後と比較して2回目接種後でわずかに増加した。

表7 各血清型における抗体保有率（1：128以上）

事象名	例数（割合（%））[95%信頼区間]		
	接種前 （解析対象例数：56例）	1回目接種後 （解析対象例数：56例）	2回目接種後 （解析対象例数：56例）
血清型A	43（76.8）[63.6, 87.0]	56（100）[93.6, 100.0]	56（100）[93.6, 100.0]
血清型C	15（26.8）[15.8, 40.3]	47（83.9）[71.7, 92.4]	52（92.9）[82.7, 98.0]
血清型Y	28（50.0）[36.3, 63.7]	54（96.4）[87.7, 99.6]	53（94.6）[85.1, 98.9]
血清型W-135	15（26.8）[15.8, 40.3]	51（91.1）[80.4, 97.0]	53（94.6）[85.1, 98.9]

また、各回接種後28日目におけるGMTは表8のとおりであり、すべての血清型について、接種前より1回目接種後で増加したものの、1回目接種後と比較して2回目接種後では、血清型C、Y及びW-135でわずかに増加し、血清型Aでは増加は認められなかった。

表8 各血清型におけるGMT

事象名	GMT[95%信頼区間]		
	接種前 （解析対象例数：56例）	1回目接種後 （解析対象例数：56例）	2回目接種後 （解析対象例数：56例）
血清型A	144.9 [75.6, 277.5]	2022.8 [1536.0, 2663.9]	2048.0 [1598.5, 2623.9]
血清型C	12.3 [6.7, 22.7]	435.9 [253.9, 748.2]	624.1 [415.1, 938.4]
血清型Y	42.5 [23.5, 77.1]	706.4 [480.9, 1037.5]	904.8 [633.8, 1291.6]
血清型W-135	10.6 [5.8, 19.5]	1062.7 [632.1, 1786.7]	1344.5 [909.9, 1986.7]

承認時までの試験（国内第Ⅲ相臨床試験、MTA76試験）では1回接種後の各血清型（血清型A、C、Y及びW-135）の抗体保有率（1：128以上）はそれぞれ91.2%（177/194例）、80.2%（154/192例）、93.8%（180/192例）、89.1%（172/193例）、GMTはそれぞれ1,202.6、389.1、1,244.4、995.0であり、本試験結果と同様であった。

以上の結果を踏まえ、本剤2回目接種による免疫応答の更なる増加は明確に認められず、日本人成人における本剤2回目接種の臨床的ベネフィットは低いことから、文献での情報提供（Jpn J Infect Dis 2021; 24; 74: 193-9）は行うものの、添付文書改訂は不要と考える。

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の措置は実施していない。また、再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告及び研究報告はなかった。

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後臨床試験等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の医薬品リスク管理計画に関しては、安全性検討事項及び有効性に関する検討事項について、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。

以上