

2022年11月改訂（第2版）

市販直後調査
販売開始後6ヵ月

日本標準商品分類番号

876311

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

細菌ワクチン類
生物学的製剤基準
4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）

メンクアッドファイ®筋注

MenQuadfi® intramuscular injection

剤形	注射剤
製剤の規制区分	生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1バイアル（0.5 mL）中に 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 A）、 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 C）、 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 W）、 髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群 Y） を多糖体として各10 µg含有する。
一般名	和名：4価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体） 洋名：
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2022年9月26日 薬価基準収載年月日：2022年11月16日 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売：サノフィ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 サノフィワクチンコールセンター（平日9:00～17:00） TEL: 0120-870-891 医療関係者向け製品情報サイト: サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2022年11月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、「IF記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、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の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯…………… 1
2. 製品の治療学的特性…………… 1
3. 製品の製剤学的特性…………… 2
4. 適正使用に関して周知すべき特性…………… 2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項…………… 2
 - (1) 承認条件…………… 2
 - (2) 流通・使用上の制限事項…………… 2
6. RMPの概要…………… 3

II. 名称に関する項目

1. 販売名…………… 4
 - (1) 和名…………… 4
 - (2) 洋名…………… 4
 - (3) 名称の由来…………… 4
2. 一般名…………… 4
 - (1) 和名 (命名法)…………… 4
 - (2) 洋名 (命名法)…………… 4
 - (3) ステム…………… 4
3. 構造式又は示性式…………… 4
4. 分子式及び分子量…………… 4
5. 化学名(命名法)又は本質…………… 4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号…………… 4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質…………… 5
 - (1) 外観・性状…………… 5
 - (2) 溶解性…………… 5
 - (3) 吸湿性…………… 5
 - (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点…………… 5
 - (5) 酸塩基解離定数…………… 5
 - (6) 分配係数…………… 5
 - (7) その他の主な示性値…………… 5
2. 有効成分の各種条件下における安定性…………… 5
3. 有効成分の確認試験法、定量法…………… 5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形…………… 6
 - (1) 剤形の区別…………… 6
 - (2) 製剤の外観及び性状…………… 6
 - (3) 識別コード…………… 6
 - (4) 製剤の物性…………… 6
 - (5) その他…………… 6
2. 製剤の組成…………… 6
 - (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤…………… 6
 - (2) 電解質等の濃度…………… 6
 - (3) 熱量…………… 7
3. 添付溶解液の組成及び容量…………… 7
4. 力価…………… 7
5. 混入する可能性のある夾雑物…………… 7
6. 製剤の各種条件下における安定性…………… 7

7. 調製法及び溶解後の安定性…………… 7
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)…………… 7
9. 溶出性…………… 7
10. 容器・包装…………… 8
 - (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報…………… 8
 - (2) 包装…………… 8
 - (3) 予備容量…………… 8
 - (4) 容器の材質…………… 8
11. 別途提供される資材類…………… 8
12. その他…………… 8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果…………… 9
2. 効能又は効果に関連する注意…………… 9
3. 用法及び用量…………… 10
 - (1) 用法及び用量の解説…………… 10
 - (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠…………… 10
4. 用法及び用量に関連する注意…………… 11
5. 臨床成績…………… 11
 - (1) 臨床データパッケージ…………… 11
 - (2) 臨床薬理試験…………… 12
 - (3) 用量反応探索試験…………… 12
 - (4) 検証的試験…………… 34
 - 1) 有効性検証試験…………… 34
 - 2) 安全性試験…………… 59
 - (5) 患者・病態別試験…………… 60
 - (6) 治療的使用…………… 60
 - 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容…………… 60
 - 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要…………… 60
 - (7) その他…………… 60

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群…………… 61
2. 薬理作用…………… 61
 - (1) 作用部位・作用機序…………… 61
 - (2) 薬効を裏付ける試験成績…………… 61
 - (3) 作用発現時間・持続時間…………… 63

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移…………… 64
 - (1) 治療上有効な血中濃度…………… 64
 - (2) 臨床試験で確認された血中濃度…………… 64
 - (3) 中毒域…………… 64
 - (4) 食事・併用薬の影響…………… 64
2. 薬物速度論的パラメータ…………… 64
 - (1) 解析方法…………… 64

(2) 吸収速度定数	64
(3) 消失速度定数	64
(4) クリアランス	64
(5) 分布容積	64
(6) その他	64
3. 母集団 (ポピュレーション) 解析	65
(1) 解析方法	65
(2) パラメータ変動要因	65
4. 吸収	65
5. 分布	65
(1) 血液-脳関門通過性	65
(2) 血液-胎盤関門通過性	65
(3) 乳汁への移行性	65
(4) 髄液への移行性	65
(5) その他の組織への移行性	65
(6) 血漿蛋白結合率	65
6. 代謝	65
(1) 代謝部位及び代謝経路	65
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、 寄与率	66
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	66
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在 比率	66
7. 排泄	66
8. トランスポーターに関する情報	66
9. 透析等による除去率	66
10. 特定の背景を有する患者	66
11. その他	66

VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目

1. 警告内容とその理由	67
2. 禁忌内容とその理由	67
3. 効能又は効果に関連する注意とその理 由	67
4. 用法及び用量に関連する注意とその理 由	67
5. 重要な基本的注意とその理由	68
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68
(1) 合併症・既往歴等のある患者	68
(2) 腎機能障害患者	69
(3) 肝機能障害患者	69
(4) 生殖能を有する者	69
(5) 妊婦	69
(6) 授乳婦	69
(7) 小児等	70
(8) 高齢者	70
7. 相互作用	70
(1) 併用禁忌とその理由	70
(2) 併用注意とその理由	70
8. 副作用	70
(1) 重大な副作用と初期症状	70
(2) その他の副作用	71
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	71

11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	72
(1) 臨床使用に基づく情報	72
(2) 非臨床試験に基づく情報	72

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	73
(1) 薬効薬理試験	73
(2) 安全性薬理試験	73
(3) その他の薬理試験	73
2. 毒性試験	73
(1) 単回投与毒性試験	73
(2) 反復投与毒性試験	73
(3) 遺伝毒性試験	73
(4) がん原性試験	74
(5) 生殖発生毒性試験	74
(6) 局所刺激性試験	74
(7) その他の特殊毒性	74

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	75
2. 有効期間	75
3. 包装状態での貯法	75
4. 取扱い上の注意	75
5. 患者向け資材	75
6. 同一成分・同効薬	75
7. 国際誕生年月日	75
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	76
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	76
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	76
11. 再審査期間	76
12. 投薬期間制限に関する情報	76
13. 各種コード	76
14. 保険給付上の注意	76

XI. 文献

1. 引用文献	77
2. その他の参考文献	77

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	78
2. 海外における臨床支援情報	79

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	81
(1) 粉碎	81
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	81
2. その他の関連資料	81

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
AE	Adverse Event	有害事象
AESI	adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
CCDS	COMPANY CORE DATA SHEET	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
DTaP	diphtheria, tetanus, and acellular pertussis	ジフテリア、破傷風、無細胞性百日咳（小児用三種混合ワクチン）
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
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
HBsAg	hepatitis B surface antigen	B 型肝炎表面抗原
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
IgG	immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IM	Intramuscular	筋肉内
IMD	invasive meningococcal disease	侵襲性髄膜炎菌感染症
IPV	inactivated polio vaccine	不活化ポリオワクチン
MAAE	medically attended adverse event	医療機関での受診を要する有害事象
MCV4	quadrivalent meningococcal conjugate vaccine	4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
MCV4-CRM	quadrivalent meningococcal diphtheria CRM conjugate vaccine	4 価髄膜炎菌ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）
MCV4-DT	quadrivalent meningococcal diphtheria toxoid conjugate vaccine	4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
MenACYW 結合型ワクチン	Meningococcal Polysaccharide (Serogroups A, C, W, Y) Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine	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
MenC	meningococcal C conjugate vaccine	髄膜炎菌 C 結合型ワクチン
MPSV-4	quadrivalent meningococcal polysaccharide vaccine	4 価髄膜炎菌多糖体ワクチン
N/A	Not Applicable	該当なし
PPAS	Per-Protocol Analysis Set	Per-Protocol 解析対象集団

略語	英語	略語内容（日本語）
PS	Polysaccharide	多糖体
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
SD	standard deviation	標準偏差
Tdap	tetanus, diphtheria and acellular pertussis	破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳（成人用三種混合ワクチン）

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

髄膜炎菌（*Neisseria meningitidis*）は、広範囲の臨床徴候を伴う侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD：Invasive Meningococcal Disease）を引き起こします。その中で最も一般的なものは、髄膜炎及び菌血症です。髄膜炎菌性疾患全体の死亡率は 7～19%と報告されており、さらに髄膜炎菌性菌血症の死亡率は 18～53%と報告されています¹⁾。

髄膜炎菌の抗原は莢膜で、莢膜多糖体は少なくとも 12 血清群が同定されていますが、近年では血清群 A、B、C、Y 及び W*が IMD の主要な原因であると報告されています²⁾。

Mérieux Institute 社（現在はサノフィ株式会社）は、1970 年初頭に単価多糖体ワクチン（血清群 A）及び 2 価多糖体ワクチン（血清群 A/C）、1981 年に 4 価多糖体ワクチン（血清群 A、C、Y 及び W-135）Menomune™（国内未承認）を開発しました。しかし、4 価多糖体ワクチンは乳幼児への効果・免疫記憶の誘導・予防効果持続などの点において高い効果が期待できなかったため、2005 年に多糖体ワクチンの弱点を補う、各血清群（A、C、W 及び Y）の抗原含有量が「4 µg」であり、結合タンパクにジフテリアトキソイドを用いた 4 価結合体ワクチン（血清群 A、C、Y 及び W-135）メナクトラ®筋注が開発されました³⁾。

本邦でも 2009 年 8 月、日本渡航医学会、日本小児感染症学会及び日本感染症学会から髄膜炎菌ワクチンの開発に係る要望書が厚生労働省に提出され、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」において「医療上の必要性が高い」と評価されたことから、2010 年 5 月、厚生労働省は当社に対して髄膜炎菌ワクチンの開発を要請しました。当社は前述の開発要請及び議論をふまえ、2014 年に 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（販売名：メナクトラ®筋注）の承認を取得しました。一方、4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）の米国での接種対象年齢が 9 ヶ月齢以上 55 歳以下であることから、より広い年齢範囲をカバーする新たな髄膜炎菌ワクチンの開発が進められ、2020 年に血清群 A、C、W 及び Y の多糖体を破傷風トキソイドに結合させた 4 価髄膜炎菌結合体ワクチン、MenQuadfi が米国においては 2 歳以上、EU では 12 ヶ月齢以上に接種可能なワクチンとして承認されました。メンクアッドファイ®筋注は今日までに世界 40 以上の国において承認されています（2022 年 6 月時点）。

本邦では、2～55 歳の健康人を対象とした国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068）を実施し、メナクトラ®筋注に対するメンクアッドファイ®筋注の免疫原性の非劣性及び安全性が評価されたことから、2022 年 9 月、「髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」を効能又は効果として、本剤の製造販売承認を取得しました。

*：髄膜炎菌の国際的な命名法の変更により、現在の血清群表記では、血清群 W を用いています。
製剤に関する情報は、各製剤の添付文書情報との整合性を図っております。

2. 製品の治療学的特性

1) メンクアッドファイ®筋注は、各血清群（A、C、W 及び Y）の抗原含有量が「10 µg」で、結合タンパクに破傷風トキソイドを使用した 4 価髄膜炎菌ワクチンです。

（「IV. 2. 製剤の組成（1）有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）

2) 国内第Ⅲ相臨床試験（EFC16335_MEQ00068）において、2～55 歳の日本人被験者を対象に本剤 0.5 mL を単回接種したところ、主要評価項目である接種 30 日後の各血清群での hSBA

I. 概要に関する項目

ワクチン抗体応答率*は A 群 85.6%、C 群 96.6%、W 群 87.4%、Y 群 97.7%であり、メナクトラ®筋注との非劣性が検証されました。

※ hSBA ワクチン抗体応答率：ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）による抗体価が、ワクチン接種前に 1：8 未満の場合、ワクチン接種後に 1：16 以上であること、又はワクチン接種前に 1：8 以上の場合、ワクチン接種後の抗体価はワクチン接種前の抗体価の 4 倍以上であることを抗体応答とし、有効血清学的測定値を有する被験者数における抗体応答を達成した被験者数の割合を hSBA ワクチン抗体応答率とした。

（「V. 5. 臨床成績 (4) 1) ①国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068 試験）」の項参照）

- 3) 国内第Ⅲ相臨床試験（EFC16335_MEQ00068）において、メンクアッドフィ群では主な副反応（発現頻度 20%以上）として、注射部位疼痛、筋肉痛が報告されています。

詳細は、電子化された添付文書の副反応の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。（「V. 5. 臨床成績 (4) 1) ①国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068 試験）」の項参照）

- 4) 海外第Ⅲ相臨床試験（MET49）において、56 歳以上の健康成人を対象に本剤 0.5 mL を単回接種したときの、有効性が評価され、安全性が検討されました。（「V. 5. 臨床成績 (4) 1) ④ 56 歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（MET49 試験）」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	医療従事者向けの資料：適正使用のお願い 被接種者向け資料：メンクアッドフィ筋注を接種される方とご家族へ 「I. 6. RMP の概要」の項参照
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。（「I. 6. RMP の概要」の項参照）

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

I. 概要に関する項目

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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】								
該当なし	ショック、アナフィラキシー ギラン・バレー症候群（GBS） ベル麻痺 急性散在性脳脊髄炎（ADEM） 横断性脊髄炎（TM） 痙攣	該当なし								
有効性に関する検討事項										
該当なし										
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動 副反応及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動 副反応及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討	追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供・注意喚起</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向けの資材の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供・注意喚起	追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向けの資材の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供
医薬品安全性監視計画の概要										
通常の医薬品安全性監視活動 副反応及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討										
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査										
有効性に関する調査・試験の計画の概要										
該当なし										
リスク最小化計画の概要										
通常のリスク最小化活動 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供・注意喚起										
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供 医療従事者向けの資材の作成と提供 被接種者向け資材の作成と提供										

※ 最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メンクアッドファイ®筋注

(2) 洋名

MenQuadfi® intramuscular injection

(3) 名称の由来

海外の名称に準じた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：酵素免疫測定法

定量法：比色法


IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	ゴム栓で施栓された無色ガラス製バイアルに充填	
性状	無色澄明の液	

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH : 5.5~6.5

浸透圧比 : 約 1 (0.9%生理食塩液に対する比)

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

	成分	1 バイアル (0.5 mL) 中の分量
有効成分	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 A)	10 µg ^{注)}
	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 C)	10 µg ^{注)}
	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 W)	10 µg ^{注)}
	髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 Y)	10 µg ^{注)}
添加剤	塩化ナトリウム pH 調節剤	3.35 mg 適量

注) 多糖体としての量。破傷風トキソイドタンパク質量は、全血清群の結合体の合計でおよそ 55 µg であるが、用いる原薬の多糖体/タンパク質比によって変動する。

(2) 電解質等の濃度

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

1 バイアル (0.5 mL) 中に、髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 A)、髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 C)、髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 W) 及び髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体 (血清群 Y) を、多糖体として各 10 µg 含有する。

5. 混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

6. 製剤の各種条件下における安定性

メンクアッドフィ筋注の安定性試験の概要

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8°C	36 カ月 ^{注)}	無色ガラス製 バイアル及び ゴム栓	規格内
苛酷試験 (光安定性)	総照度 120 万 lux·hr 以上及び 総近紫外放射エネルギー 200 W·h/m ² 以上			規格内

試験項目：性状、pH、純度、含量等

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。

(VIII. 11. 適用上の注意 「薬剤接種時の注意」 の 14.1.1 (5) を参照)

9. 溶出性

該当しない

IV. 製剤に関する項目

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報
該当しない

(2) 包装

0.5 mL×1 バイアル

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

一次包装：無色ガラス製バイアル及びクロロブチル製ゴム栓

二次包装：紙箱

11. 別途提供される資材類

「X. 5. 患者向け資材」の項参照

医療関係者向け情報サイト：サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

（解説）

本剤の有効性を評価する検証試験において、真の臨床的エンドポイントは IMD の発症予防効果であるが、IMD のように発生率が低い疾患では発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難である。一方、IMD では、補体介在性の血清殺菌性抗体と発症予防との間に免疫学的相関が認められており、ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法により測定した hSBA ワクチン抗体応答を髄膜炎菌結合型ワクチンの有効性を推論する根拠とすることが承認された。以降、新しい髄膜炎菌結合型ワクチンの開発では、ワクチン接種後に hSBA ワクチン抗体が認められた被験者の割合をサロゲートエンドポイントとし、既承認の 4 価髄膜炎菌結合型ワクチンに対する免疫学的非劣性を示すことにより有効性が評価されている。このため、本剤の有効性は、hSBA ワクチン抗体応答を主要評価項目とし、承認済みの髄膜炎菌結合型ワクチンに対する非劣性を示すことにより評価した。

本剤の海外第 III 相臨床試験では、hSBA ワクチン抗体応答を、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1 : 8 未満の被験者では接種後の hSBA 抗体価が 1 : 16 以上、ワクチン接種前の hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の被験者では接種後に hSBA 抗体価が接種前から 4 倍以上増加した場合と定義した。日本人被験者の本剤の免疫原性を評価するために実施した EFC16335_MEQ00068 試験でも海外試験と同じ定義を用い、ワクチン接種後 30 日目に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合を主要評価項目とし、本剤の対照ワクチン（メナクトラ筋注）に対する非劣性を評価した。

EFC16335_MEQ00068 試験の結果、2 歳から 55 歳までの日本人小児、思春期末成年及び成人において、ワクチン接種後 30 日目に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、本剤接種群では、血清群 A、C、W 及び Y について、それぞれ 85.6%、96.6%、87.4%及び 97.7%、対照ワクチン接種群では、血清群 A、C、W 及び Y について、それぞれ 65.4%、62.6%、49.2%及び 63.5%であり、全ての血清群について群間差の 95%信頼区間の下限は-10%を上回り、本剤の対照ワクチンに対する非劣性が証明された。副次評価項目（ワクチン接種後 30 日目に hSBA 抗体価が 1 : 4 又は 1 : 8 以上であった被験者の割合、hSBA 幾何平均抗体価及び hSBA 抗体価が接種前から 4 倍以上上昇した被験者の割合）についても、全ての血清群について、本剤接種群は対照ワクチン接種群に比較して同程度か又は高い免疫反応を示した。また、日本人における本剤の免疫原性プロファイルは、外国人の結果と矛盾しないものであった。

以上により、本剤の効能・効果をメナクトラ筋注と同様の「髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」と設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

- 5.1 本剤では、血清群 A、C、W 及び Y 以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない（血清群 B に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない）。
- 5.2 既に発症している髄膜炎菌感染症を治療することはできない。
- 5.3 本剤の接種は、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。

V. 治療に関する項目

(解説)

既承認の髄膜炎菌ワクチンの記載及び本剤の CCDS に基づき設定した。

- 5.1 髄膜炎菌には、少なくとも 12 種の異なる血清群があり、感染のほとんどは、A、B、C、W 及び Y の 5 つの血清群により起こると言われている。その中の、A、C、W 及び Y の 4 つの血清群が、予防の対象となっている。
- 5.2 本剤は、髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防として使われる（既に発症している髄膜炎菌感染症を治療することはできない）。
- 5.3 本剤は、髄膜炎菌の血清群 A、C、W 及び Y の各々の多糖体と破傷風トキソイドタンパク質が共有結合したものであり、破傷風トキソイドとして、破傷風の予防接種に転用できるものではない。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の海外第 I 相試験 (MET28) 及び第 I/II 相試験 (MET32) では、多糖体の量、アジュバントの有無及び多糖体とキャリアタンパク質の結合方法が異なる複数の MenACYW 結合型ワクチン製剤を検討した。これらの試験結果に基づき、各血清群の多糖体を 1 回接種量当たり 10 µg とし、各多糖体と破傷風トキソイドタンパク質を結合させた結合体を含有し、アジュバントを含まない最終製剤を開発し、以降の臨床試験で免疫原性及び安全性を評価した。海外第 III 相試験 (MET35、MET43 及び MET49) では、最終製剤 0.5 mL を単回筋肉内 (IM) 接種し、免疫原性を評価した結果、いずれの試験においても対照とした米国等で既承認の髄膜炎菌ワクチンに対する非劣性が証明された。また、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルは米国等で承認済みの髄膜炎菌ワクチンと同様であった。

国内第 III 相臨床試験 (EFC16335_MEQ00068) において、海外と同じ最終製剤を用い、同じ用法及び用量で実施した。その結果、2 歳から 55 歳までの被験者において、本剤 0.5 mL の単回 IM 接種により十分な殺菌抗体が誘導され、全ての血清群 (A、C、W 及び Y) に対する hSBA ワクチン抗体応答について、対照ワクチン (メナクトラ筋注) に対する本剤の非劣性が証明された。また、本剤の忍容性は良好で、安全性プロファイルはメナクトラ筋注と同様であった。これら日本人被験者における免疫原性及び安全性の結果は、海外臨床試験において同じ年齢層の非日本人で観察されたものと同様であった。国内臨床試験では 56 歳以上の被験者は含まれなかったが、海外試験では高齢者を含む 56 歳以上の被験者においても本剤の十分な免疫原性及び良好な忍容性が認められている。以上の結果から、日本人においても本剤 0.5 mL の筋肉内接種は、IMD 予防効果が期待できる。良好なベネフィットリスク評価の結果も併せて考慮し、本剤の用法及び用量を「1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。」と設定した。

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 2歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

7.2 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。 [14.1.1 参照]

(解説)

7.1 国内第Ⅲ相試験に基づき設定した。

7.2 「定期接種実施要領」、「異なるワクチンの接種間隔に係る添付文書の「使用上の注意」の改訂について」（令和2年2月28日付薬生安発0228第5号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知）及び本剤の企業中核データシート（CCDS）に基づき記載した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

本剤の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料6試験及び参考資料3試験の計9試験に基づき評価した。

評価資料の6試験は、日本人健康小児、思春期未成年、成人を対象とした国内第Ⅲ相試験、外国人健康小児、思春期未成年、成人を対象とした海外第Ⅲ相試験3試験の他、外国人健康成人、幼児、乳児を対象とした海外第Ⅰ相試験及び外国人健康幼児を対象とした海外第Ⅰ/Ⅱ相試験であった。また、外国人健康成人及び思春期未成年を対象とした第Ⅱ相2試験及び追加接種による第Ⅲ相試験の計3試験を参考資料とした。

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (接種例数 全例数)	概要 (試験目的)
評価資料：			
MET28 カナダ	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、	髄膜炎菌ワクチン未接種の18歳以上40歳未満の健康成人(30) 髄膜炎菌ワクチン未接種の12ヵ月以上19ヵ月齢未満の健康幼児(41) 髄膜炎菌ワクチン未接種の2ヵ月齢の健康乳児(179)	乳児に異なる MenACYW 結合型ワクチン製剤(アジュバント有あるいはなしの低用量、又はアジュバントなしの高用量)を3回IM接種したときの安全性、免疫原性の評価
MET32 オーストラリア	第Ⅰ/Ⅱ相 探索的、ランダム化、観察者盲検、実薬対照、並行群間比較	髄膜炎菌ワクチン未接種の12ヵ月齢の健康幼児(373)： 製剤1；4µg(64)、4/10µg(62)、10µg(62) 製剤2；4µg(61)、10µg(61)	幼児に MenACYW 結合型ワクチンの2製剤を低用量、中用量、高用量で単回IM接種したときの安全性及び免疫原性の評価
MET35 米国、プエルトリコ	第Ⅲ相 モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較	髄膜炎菌ワクチン未接種の2～9歳の健康小児(1000)： 本剤群(499)、対照群(501)	本剤を小児に単回IM接種したときの安全性及び免疫原性の評価
MET43 米国	第Ⅲ相 モディファイド二重盲検、ランダム化、実薬対照、並行群間比較	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(3344)： 本剤群(2703 [※])、対照群(641)	本剤を単回IM接種したときの安全性及び免疫原性の評価

V. 治療に関する項目

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (接種例数 全例数)	概要 (試験目的)
MET49 米国、プエルトリコ	第Ⅲ相 モディファイド二重 盲検、ランダム化、実 薬対照、並行群間比較	髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上 の健康成人 (906) : 本剤群 (451)、対照群 (455)	本剤を単回 IM 接種したときの安全 性及び免疫原性の評価
EFC16335_ MEQ00068 国内	第Ⅲ相 モディファイド二重 盲検、ランダム化、実 薬対照、並行群間比較	髄膜炎菌ワクチン未接種の 2~55 歳 の日本人健康小児、思春期未成年及 び成人 (359) : 本剤群 (179)、対照群 (180)	本剤を IM 接種したときの安全性及 び免疫原性の評価
参考資料			
MET44 米国	第Ⅱ相 ランダム化、非盲検、	髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上 の健康成人 (301) : 本剤群 (201)、対照群 (100)	本剤をしたときの安全性及び免疫原 性の評価
MET50 米国	第Ⅱ相 非盲検、ランダム化、 実薬対照、並行群間比 較	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10~17 歳の健康思春期未成年 (1715) : 本剤群 (505)、対照群 (507)、 本剤+Tdap+HPV 群 (403)、 Tdap+HPV 群 (300)	本剤を単独及び併用ワクチン (Tdap 及び HPV ワクチン) と IM 接種した ときの安全性及び免疫原性の評価
MET56 米国、プエルトリコ	第Ⅲ相 モディファイド二重 盲検、ランダム化、実 薬対照、並行群間比較	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 (810) : 本剤群 (403)、対照群 (407)	本剤を追加接種したときの安全性及 び免疫原性の評価

IM : 筋肉内 Tdap : 破傷風、ジフテリア、非細胞性百日咳 HPV : ヒトパピローマウイルス

※ : ロット 1 (902) + ロット 2 (895) + ロット 3 (906)

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

本剤の製剤処方及び接種量を検討するため、健康成人、幼児及び乳児を対象とした第Ⅰ相臨床試験 (MET28) 及び幼児を対象とした第Ⅰ/Ⅱ相試験 (MET32) を実施し、アジュバント及び PS とキャリアタンパクの結合方法が異なる複数の MenACYW 結合型ワクチン製剤を IM 接種したときの安全性及び免疫原性を評価した。これらの試験により選択された最終製剤について、成人及び思春期未成年を対象とした第Ⅱ相臨床試験を実施した。

注) 本剤の承認された用法及び用量は「V. 3. 用法及び用量」の項参照

1) 製剤処方及び接種量を検討する海外第Ⅰ相並びに第Ⅰ/Ⅱ相試験

① 成人、幼児及び乳児を対象とした海外第Ⅰ相試験 (MET28試験) ⁴⁾

目的 :

主要目的 : 乳児に MenACYW 結合型ワクチンの異なる 3 製剤を、定期接種ワクチンと同時に 3 回接種したときの安全性及び免疫原性の評価

副次目的 : 乳児に 13 ヶ月齢の時点で MenACYW 結合型ワクチンを追加接種したときの安全性及び免疫原性の評価

観察的目的 : 成人及び幼児に MenACYW 結合型ワクチンを単回接種したときの安全性及び免疫原性の評価

試験デザイン : 第Ⅰ相、多施設共同、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

対象 : 既往歴及び診察に基づいて健康であると判断される成人、幼児及び乳児

V. 治療に関する項目

主な選択基準：

- Day 0 のワクチン接種時点で、以下の年齢である者
成人：18 歳以上 40 歳未満
幼児：12 ヶ月齢以上 19 ヶ月齢未満
乳児：2 ヶ月齢+28 日（60～88 日）
 - 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者
-

主な除外基準：

<成人、幼児及び乳児共通>

- 既知の免疫機能障害又はその疑いがある。
- IMD の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある者
- 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）
- 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
- 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
- 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

<成人>

- 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、精神疾患など）を有する者
- 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℃以上である者
- 既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）、B 型肝炎又は C 型肝炎への感染者
- 過去 3 ヶ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者（7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び喘息患者等経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者は、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）
- 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 日間にインフルエンザワクチン以外の何らかのワクチン接種予定がある者（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）
- 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
- 授乳婦

<幼児>

- 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）を有する者
- 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℃以上である者
- 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 型肝炎への感染者
- 過去 3 ヶ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者（7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び喘息患者等経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者は、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）
- 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 日間にインフルエンザワクチン以外の何らかのワクチン（インフルエンザワクチン接種及び／又は減感作療法以外）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）

V. 治療に関する項目

- 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者

<乳児>

- 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）を有する者
- 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℃以上である者
- 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 型肝炎への感染者
- 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者
- 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者（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）
- 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者
- 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者
- 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喘息患者等経口ステロイドの 3～4 日間の短期投与中の者は、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）

試験方法：

本試験は、以下の MenACYW 結合型ワクチン 3 製剤を用いて、年齢ごとのステップダウンにより最初に成人（ステージ I）で、次に幼児（ステージ II）で安全性について評価した後、乳児（ステージ III 及び IV）について対照群（海外既承認髄膜炎菌ワクチン）との比較による評価を行った。

- アジュバントなし低用量（1 回接種当たり各血清群の多糖体 2 µg、以下 2 µg）
- アジュバントあり低用量（2 µg/Adj）
- アジュバントなし高用量（10 µg）

<ステージ I>

成人を 2 接種群（G1 又は G2）のいずれかにランダム割付し、それぞれ 2 µg/Adj（G1）又は 10 µg（G2）を単回 IM 接種した。

中止基準：ステージ II に移行する前に、全被験者について以下の安全性データ（ワクチン接種後 Day 0～Day 7）を確認した。

- 接種との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）
- 15%を上回る被験者で接種以外に原因が考えられない 39.1℃以上（口腔温）の発熱の報告

<ステージ II>

幼児を 2 接種群（G3 又は G4）のいずれかにランダム割付し、同様に 2 µg/Adj（G3）又は 10 µg（G4）を単回 IM 接種した。

中止基準：成人と同様に、ステージ III に移行する前に以下の安全性データを確認した。

- 接種との因果関係ありと判断される 1 件以上の SAE
- 15%を上回る被験者で接種以外に原因が考えられない 39.6℃以上（直腸温 [推奨] 又は腋窩温）の発熱の報告

<ステージ III>

乳児を 4 接種群（G5～8）のいずれかにランダム割付し、MenACYW 結合型ワクチン群ではそれぞれ 2 µg（G5）、2 µg/Adj（G6）又は 10 µg（G7）を 2 ヶ月間隔で 2、4 及び 6 ヶ月齢時に 3 回、3 種混合定期接種ワクチン（Pentacel [本邦未承認]、プレベナー及び Engerix-B [本邦未承認]）と同時接種した。また、対照群（G8）として血清群 C のみを含む髄膜炎菌血清群 C-CRM₁₉₇ 結合型ワクチン（MenC-CRM、本邦未承認）を同じスケジュールで IM 接種した。

Phase-in 期：乳児については、MenACYW 結合型ワクチンを接種された最初の 15 例（G5～G7 群より各 5 例）について、1 回目の接種後 7 日間の以下の安全性データを確認した後、残りの被験者を組

V. 治療に関する項目

み入れることとした。

- 接種との因果関係ありと判断される 1 件以上の SAE
- 2 例以上の被験者で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）の発熱の報告

これら 15 例は、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。

<ステージIV>

ステージⅢの 4 接種群全ての乳児被験者の一部（サブセット）に対し、生後 2 年目の 13 ヶ月齢（±28 日）時に、G5～G7 には 4 回目として同じ MenACYW 結合型ワクチン製剤を追加接種した。対照群 G8 の乳児については、MenACYW 結合型ワクチン（2 µg/Adj）を接種した。定期予防接種ワクチンは延期された。

評価項目：

主要評価はステージⅢの乳児を対象とし、ステージ IV で追加接種を受けた乳児は副次評価の対象とした。成人及び幼児、並びに対照ワクチン群の乳児（G8）を観察的評価項目の対象とした。

<安全性>

- 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
- 接種後 28 日以内に発現した非特定有害事象（AE）及び治験期間を通して発現した SAE

<免疫原性>

接種前のベースライン、接種後は成人及び幼児では 28 日（±14 日）後、乳児では 3 回目の、4 回目の追加接種を受けた乳児では 4 回目の接種から 28 日～42 日後の各血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体について、幼児及び小児ではヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により、成人では幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA）により測定し、以下の項目について評価した。

- 抗体価の分布
 - 抗体価が 1：4 以上及び 1：8 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）
 - 同時接種ワクチンに含まれる抗原に対する免疫反応（全乳児を対象とした観察的評価項目）：抗体保有率、抗体陽転、GMT/幾何平均濃度（GMC）
-

統計解析：

解析対象集団

安全性解析対象集団（SafAS）：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

Per-Protocol 解析対象集団（PPAS）：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

正式な統計学的検定は行わず、記述統計量を示した。連続変数は要約統計量（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、カテゴリ変数は頻度分布（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。

V. 治療に関する項目

試験成績：

<対象集団>

各接種群における組入れ数、解析対象例数は以下のとおりであった。

ステージ (n)	対象	接種群 (処方)	割付例数	平均年齢	SafAS	PPAS
I (30)	成人 (18~39 歳)	G1 (2 µg/Adj)	15	25.3 歳	15	14
		G2 (10 µg)	15	29.4 歳	15	14
II (41)	幼児 (12~18 ヲ月齡)	G3 (2 µg/Adj)	21	14.0 ヲ月	21	19
		G4 (10 µg)	20 ^a	13.7 ヲ月	19	19
III (179)	乳児 (60~88 日齡)	G5 (2 µg)	45	66.0~68.2 日	46	41
		G6 (2 µg/Adj)	45		44	39
		G7 (10 µg)	45		43	36
		G8 (MenC-CRM)	44		44	41
IV (35)	乳児 (10~15 ヲ月齡)	G5 (2 µg)	7 ^b	12.0~12.6 カ月	8	6
		G6 (2 µg/Adj)	12		12	12
		G7 (10 µg)	11		10	9
		G8 (2 µg/Adj)	5 ^b		4	4

a : 1 例は接種されなかった。/b : G8 に組入れられた 1 例は 2 µg を接種された。

<安全性の結果>

安全性の解析対象である SafAS (成人 30 例、幼児 40 例及び乳児 177 例) において、いずれの年齢層でも死亡例はみられず、成人及び幼児では SAE、治験中止に至った AE もみられなかった。乳児で 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認められなかった。SAE (フェバー病) を発現した乳児 1 例は治験を中止した。追加接種を受けた乳児では、SAE 及び接種中止に至った AE はみられなかった。

接種後 30 分以内の即時性非特定 AE としての成人 2 例 (G1) でみられた浮動性めまいは、治験責任医師によってワクチン接種と因果関係あり (副反応) と判断された。幼児で即時性非特定 AE はみられず、乳児では副反応と判定された即時性非特定 AE はなかった。特定注射部位反応の発現割合は製剤により異なっていたが、特定全身反応では、各製剤について、成人、幼児及び乳児の各集団内で同程度であった。生後 2 年目の被験者に 4 回目の MenACYW 結合型ワクチンを接種したときの忍容性は良好であった。

ステージ I (成人)：

Day7 までに 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合 (発現割合) は、高用量の G2 (86.7% [13/15 例]) の方が G1 (73.3% [11/15 例]) より高かった。

特定注射部位反応

G2 (86.7% [13/15 例]) の発現割合は G1 (46.7% [7/15 例]) より高く、最も多くみられたのは疼痛 (G1 : 46.7%、G2 : 86.7%) で、次に腫脹 (両接種群で 6.7%) 及び紅斑 (G1 : 0.0%、G2 : 6.7%) であった。大多数は軽度で接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1~3 日間で治療を必要としなかった。

特定全身反応

発現割合は両接種群とも 53.3% (各 8/15 例) で、多くみられたのは、頭痛 (両接種群で 40.0%) 及び筋肉痛 (G1 : 46.7%、G2 : 33.3%) であった。大多数は軽度で接種後 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。

接種後 28 日までに発現した非特定 AE

30 例中 13 例で計 23 件の非特定 AE が報告され、G2 (53.3%、8 例 12 件) の発現割合は G1 (33.3%、5 例 11 件) よりも高かった。そのうち副反応は計 4 例に 4 件 (G1 : 接種直後の浮動性めまい 2 例、G2 : 接種 4 日後に発現した下痢及び鼻咽頭炎が各 1 例) が報告された。いずれも軽度で、浮動性めまいは 1 日で消失し、下痢は 3 日間、鼻咽頭炎は 8 日間持続した。

V. 治療に関する項目

ステージⅡ（幼児）：

Day 7 までの特定反応の発現割合は、G3（81.0%）及びG4（78.9%）であった。

特定注射部位反応

G3（61.9% [13/21 例]）の発現割合はG4（36.8% [7/19 例]）より高く、最も多くみられたのは圧痛（G3：42.9%、G4：31.6%）で、次に紅斑（G3：38.1%、G4：10.5%）及び腫脹（G3：23.8%、G4：10.5%）であった。大多数は軽度で接種後3日以内に発現し、発現期間は1～3日間で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、G3の方がG4よりも高い傾向がみられた。

特定全身反応

発現割合はG3（76.2% [16/21 例]）及びG4（73.7% [14/19 例]）で、最も多くみられたのは易刺激性（G3：52.4%、G4：52.6%）であった。大多数は軽度で接種後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。

接種後28日までに発現した非特定AE

40例中34例で計89件の非特定AEが報告され、発現割合はG3で81.0%（17例39件）、G4では89.5%（17例50件）で、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。最も多くみられたのは「感染症および寄生虫症」に分類されるAEで、次に「胃腸障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」等であった。副反応は3例で計3件（G3の不眠症1例、G4の下痢及び注射部位出血各1例）報告された。いずれも軽度で、接種当日発現した不眠症は5日間持続し、接種3日後に発現した下痢及び接種当日に発現した注射部位出血は4日間持続した。

ステージⅢ（乳児への3回接種）：

特定反応の発現割合は、G5及びG6で100%、G7及びG8で97.7%であった。

特定注射部位反応

発現割合はMenACYW 結合型ワクチン群（G5～G7：54.3～68.2%）に比べて対照ワクチン MenC-CRM 群（G8：81.8%）の方が高かった。最も多くみられた反応は圧痛（G5：45.7%、G6：63.6%、G7：51.2%、G8：65.9%）で、次に紅斑（G5：39.1%、G6：40.9%、G7：30.2%、G8：52.3%）であった。大多数は軽度で接種後3日以内に発現し、発現期間は1～3日間で治療を必要としなかった。

特定全身反応

発現割合はMenACYW 結合型ワクチン群で95.3%（G7）～97.8%（G5）、MenC-CRM 群（G8）では95.5%で、最も多くみられた反応は易刺激性（G5：84.8%、G6：97.7%、G7：88.4%、G8：88.6%）であった。大多数は軽度で接種後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。

接種後28日までに発現した非特定AE

177例中119例で計314件の非特定AEが報告され、発現割合は63.0%（G5）、79.5%（G6）、62.8%（G7）及び63.6%（G8）であった。最も多くみられたのは「感染症および寄生虫症」に分類されるAEで、次に「全身障害および投与局所様態」、「胃腸障害」等であった。副反応は以下の37例で計53件（MenACYW 結合型ワクチン群28例40件、MenC-CRM 群9例13件）報告された。

- G5：9/46例（19.6%）で13件、そのうち2件（下痢、発疹）は重度であった。
- G6：9/44例（20.5%）で13件、そのうち3件（細気管支炎、鼻咽頭炎、耳感染）は重度であった。
- G7：10/43例（23.3%）で14件、重度の副反応はなかった。
- G8：9/44例（20.5%）で13件、重度の副反応はなかった。

ステージⅣ（乳児でのMenACYW 結合型ワクチン追加接種）：

特定反応の発現割合は62.5%（G5）～100%（G8）であった。

V. 治療に関する項目

特定注射部位反応

発現割合は 30.0% (G7 : 3/10 例) ~100% (G8 : 4/4 例) で、多くみられたのは紅斑 (G5 : 25.0%、G6 : 41.7%、G7 : 30.0%、G8 : 100%) 及び圧痛 (G5 : 37.5 %、G6 : 33.3%、G7 : 20.0%、G8 : 75.0%) であった。

大多数は軽度で接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1~3 日間で治療を必要としなかった。

特定全身反応

発現割合は、37.5% (3/8 例 : G5) ~80.0% (8/10 例 : G7) で、最も多くみられたのは易刺激性 (G5 : 37.5%、G6 : 50.0%、G7 : 70.0%、G8 : 75.0%) であった。大多数は軽度で接種後 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。

接種後 28 日までに発現した非特定 AE

34 例中 13 例で計 17 件の非特定 AE が報告され、発現割合は G5 で 8 例中 2 例 (25.0%)、G6 で 12 例中 5 例 (41.7%)、G7 で 10 例中 3 例 (30.0%)、G8 で 4 例中 3 例 (75.0%) であった。最も多くみられたのは「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類される AE で、次に「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」等であった。副反応は 2 例で計 2 件が報告され、G6 の中等度のおむつ皮膚炎及び G7 の軽度の発疹 (下肢) が各 1 件であった。

<免疫原性の結果>

免疫原性は PPAS (成人 28 例、幼児 38 例及び乳児 157 例) を対象に評価した。またステージ IV で生後 2 年目に追加の 4 回目の接種を受けた被験者 31 例も PPAS に含まれた。

ステージ I (成人への接種)

rSBA 抗体価が 1 : 8 以上の被験者の割合

接種後に全ての成人被験者 (100.0%) が、4 つの血清群について 1 : 8 以上を達成した。

抗髄膜炎菌抗体の GMT :

両接種群 (G1 及び G2) とも免疫原性を示した。接種後の GMT は、4 つの血清群全てについて接種前と比較して高く、G1 の血清群 Y では 18 倍以上の上昇を示した。抗体反応の程度は高用量の G2 (10 µg) の方が G1 (2 µg/Adj) より高かった。

ステージ II (幼児への接種)

hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の被験者の割合

両接種群 (G3 及び G4) とも、血清群 A では他の血清群と比較して低かった (G3 : 52.6%、G4 : 63.2%)。血清群 C、W 及び Y については、G3 でそれぞれ 100.0%、68.4%及び 78.9%、G4 ではいずれも 89.5%であった。

hSBA 抗体価が 1 : 4 以上の被験者の割合

血清群 A、C、W 及び Y について、G3 でそれぞれ 78.9%、100%、84.2%、84.2%で、G4 ではそれぞれ 73.7%、94.7%、94.7%、94.7%であった。

抗髄膜炎菌抗体の GMT

血清群 A については、G3 では接種後に GMT の上昇はみられず、G4 では 2 倍未満の上昇であった。両接種群とも、血清群 C で最も高い上昇がみられ、G3 及び G4 で、それぞれ 40 倍及び 47 倍上昇した。次に高い上昇を示したのは血清群 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) であった。

ステージ III (乳児への 3 回接種)

hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の被験者の割合

MenACYW 結合型ワクチン群 (G5~7) における達成率は、血清群 A では 22.5% (G5) ~61.5% (G6)、血清群 C では 94.9% (G6) ~97.6% (G5)、血清群 W では 83.3% (G7) ~87.2% (G6)、血清群 Y では 90.2% (G5) ~100.0% (G6) の範囲であった。

V. 治療に関する項目

対照群 (G8) では、全ての被験者 (100.0%) が血清群 C に対して抗体価 1 : 8 以上を達成した。

hSBA 抗体価が 1 : 4 以上の被験者の割合

MenACYW 結合型ワクチン群では、血清群 A については 40.0% (G5) ~69.2% (G6)、血清群 C では 97.2% (G7) ~100% (G6)、血清群 W では 91.7% (G7) ~95.0% (G5)、血清群 Y では全ての接種群で 100%であった。

対照群では、全ての被験者 (100%) 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 GMT

MenACYW 結合型ワクチン群では、接種後最大の GMT の上昇は血清群 C (40~59 倍) でみられ、次に血清群 Y (13~35 倍)、血清群 W (5~6 倍) の順であった。血清群 A については、全ての接種群で GMT の上昇は 4 倍未満であった。

対照群では、血清群 C に対して接種前の 2.3 から接種後の 390.7 まで上昇した。

同時接種ワクチンに含まれる抗原に対する免疫反応

併用ワクチンに含まれる抗原に対する 3 回目の接種後の免疫応答 (抗体保有率、抗体陽転) は、MenACYW 結合型ワクチン群と対照群で同程度であった。

ステージIV (追加接種)

hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の被験者の割合

4 回目の接種後、他のステージと同様、血清群 A に対する達成率は他の血清群と比較して全ての接種群で低かった (G7 : 22.2%~G6 : 58.3%)。血清群 W 及び Y に対する達成率は全ての MenACYW 結合型ワクチン接種群で 100.0%、血清群 C に対しては 83.3~100.0%であった。

対照ワクチンの MenC-CRM を 3 回接種後、追加で 2 μ g の MenACYW 結合型ワクチンを初めて接種された G8 では他の接種群より達成率は低かった。

抗髄膜炎菌抗体の GMT

G5、6 及び 7 の接種後の GMT は、3 回目の接種後と同様、血清群 A を除き、全ての血清群で上昇した。

<結論>

異なる 2 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤 (アジュバントあり低用量及びアジュバントなし高用量) を成人及び幼児に接種したとき、また 3 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤 (アジュバントなし低用量、アジュバントあり低用量、及びアジュバントなし高用量) を、乳児に最初 3 回接種し、その後 13 ヶ月齢で追加の 4 回目の接種を行ったとき、いずれも忍容性は良好で、全体的な安全性プロファイルに意味のある違いはなかった。また MenACYW 結合型ワクチンを乳児に 3 回接種したときの安全性プロファイルは、同一スケジュールで接種した海外既承認ワクチンの安全性プロファイルと同様であった。さらに日本又は海外の定期接種ワクチンである Pentacel、プレバナー及び Engerix-B と同時接種したとき、良好な忍容性を示した。

全てのステージで、高濃度 (10 μ g) の多糖体を含む MenACYW 結合型ワクチンの接種を受けた被験者は、低濃度 (2 μ g) と比較して、より強い免疫応答を示した。本試験結果から、アジュバントありの低用量製剤 (2 μ g/Adj) を接種した場合でも、免疫応答の増強がないことが示された。乳児及び幼児では、全ての MenACYW 結合型ワクチン製剤で、血清群 A に対する免疫応答は、他の血清群に対する応答と比較して低かった。血清群 C については、乳児に MenACYW 結合型ワクチン 3 種類の製剤のそれぞれを接種した後にみられた免疫反応は、対照ワクチン接種後と同様であった。

V. 治療に関する項目

② 幼児を対象とした海外第 I / II 相試験 (MET32試験) ⁵⁾

MET28 試験で観察された血清群 A に対する低い免疫応答に対処するためワクチン製剤を最適化し、2種類の新しい MenACYW 結合型ワクチン製剤 (アジュバントなし) について試験を実施した。

目的: 12 ヶ月齢時の幼児に 2 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤を異なる用量で単回接種したときの安全性及び免疫原性プロファイルの評価

試験デザイン: 第 I/II 相、多施設共同、ランダム化、単盲検 (観察者)、実薬対照、並行群間

対象: 既往歴及び診察に基づいて健康であると判断される幼児

主な選択基準:

- 組入れ日 (D0) に 12 ヶ月齢 (±21 日) である者
- 同意説明文書に被験者の親/法的保護者が署名している者
- 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者

主な除外基準:

- 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 (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 等) を有する者
- 既知の免疫機能障害又はその疑いがある者
- 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 以上である者
- IMD の既往歴、又は髄膜炎菌ワクチンの接種歴がある者
- 親又は法的保護者の報告により、HIV、B 型肝炎又は C 型肝炎に対する血清反応が陽性の者
- 過去 3 ヶ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者 (7 日未満の経口ステロイドの漸減投与中の者及び喘息患者等経口ステロイドの 3~4 日間の短期投与中の者は、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)
- 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者 (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)
- 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
- 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者
- 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
- 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
- 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)
- 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者
- ギラン・バレー症候群 (GBS) の病歴又は家族歴がある者

試験方法:

本試験では、製法の異なる 2 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤 (製剤 1 及び製剤 2) について、MET28 試験の結果に基づき以下の異なる用量を設定した。

- 低用量 (1 回接種当たり各血清群の多糖体 4 µg 及び破傷風トキソイドタンパク) ^{注 1)}
- 中用量 (血清群 C 及び Y は多糖体 4 µg、A 及び W-135 は多糖体 10 µg [4/10 µg] 並びに破傷風トキソイドタンパク) ^{注 1)}

V. 治療に関する項目

- 高用量（血清群当たり多糖体 10 µg 及び破傷風トキソイドタンパク）^{注1)}

注1) 破傷風トキソイドタンパクの量は、製剤、結合体の多糖体/タンパク質比により異なる。

試験に組み入れた幼児被験者を以下の 6 接種群のいずれかにランダム割付し、それぞれの被験ワクチンを単回 IM 接種した。

G1：製剤 1、低用量（4 µg）

G2：製剤 1、中用量（4/10 µg）

G3：製剤 1、高用量（10 µg）

G4：製剤 2、低用量（4 µg）

G5：製剤 2、高用量（10 µg）

G6（対照ワクチン）：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（MenC、本邦未承認）

ワクチンの外観が異なるため、ワクチン接種担当者は非盲検とし、安全性の追跡評価者、親及び検査機関のスタッフに対しては接種内容を盲検化した（観察者盲検）。

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。

評価項目：

<安全性>

- 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^{注2)}
- 接種後 30 日（+7 日）以内に発現した非特定 AE 及び治験期間を通して発現した SAE

注2) 特性反応に分類される AE：

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

<免疫原性>

ベースライン（Day 0、ワクチン接種前）及びワクチン接種から 30 日目（+7 日）後の髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する機能的抗体について、hSBA 及び rSBA により測定し、以下の項目について評価した。

- hSBA 抗体価（主要）が 1：8 以上及び 1：4 以上、又は rSBA 抗体価が 1：8 以上の被験者の割合
 - GMT
 - RCDC
-

統計解析：

正式な統計学的検定は行わず、記述統計量を示した。連続変数は要約統計量（平均値、SD、GMT/GMC 及び CI）を提示し、カテゴリ変数は頻度分布（頻度数、百分率及びそれらの CI、並びに RCDC）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。

解析対象集団

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

試験成績：

<対象集団>

試験に組み入れた被験者 373 例のうち、接種前に治験を中止した 5 例を除く 368 例（G1：63 例、G2、G3 及び G5：各 61 例、G4：60 例、G6：62 例）にワクチンが接種された（SafAS）。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。このうち治験実施計画書の逸脱により被験者 62 例が PPAS から除外され、計 306 例（G1：54 例、G2、G3、G5 及び G6：各 51 例、G4：48 例）が免疫原性の評価対象であった。

V. 治療に関する項目

SafAS 全体の男女比は同程度であった（男性：51.4% [189 例]、女性：48.6% [179 例]）が、接種群間ではばらつきがみられ、特に G2（39.3%対 60.7%）及び G5（62.3%対 37.7%）で不均一であった。全接種群における平均月齢は 11.5～11.7 ヶ月（範囲：11.0～12.0 ヶ月）であった。

<安全性>

安全性の解析対象とした幼児 368 例（SafAS）において、接種後 30 分以内に 2 例（G1 及び G4 群で各 1 例）で即時性非特定 AE が報告され、そのうち G1 群の 1 例（発疹 [頬部赤色]）は副反応と判断された。死亡あるいは試験中止に至った AE は認められなかった。

安全性の要約を下表に示した。

各接種群における安全性パラメータの要約：接種後の発現例数及び発現割合（%）

接種群 (n)	G1 (63)	G2 (61)	G3 (61)	G4 (60)	G5 (61)	G6 (62)
特定反応	54 (85.7)	57 (93.4)	52 (85.2)	47 (79.7)	50 (82.0)	53 (85.5)
特定注射部位反応	30 (47.6)	33 (54.1)	34 (55.7)	33 (55.9)	36 (59.0)	35 (56.5)
特定全身反応	51 (81.0)	55 (90.2)	50 (82.0)	40 (67.8)	45 (73.8)	50 (80.6)
非特定 AE	56 (88.9)	51 (83.6)	53 (86.9)	56 (93.3)	57 (93.4)	54 (87.1)
非特定副反応	15 (23.8)	14 (23.0)	10 (16.4)	15 (25.0)	19 (31.1)	16 (25.8)
SAE	2 (3.2)	1 (1.6)	2 (3.3)	2 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

全ての接種群で特定反応が発現し、全体の発現割合は MenACYW 結合型ワクチン群（G1～G5）と対照群（G6）で同程度で、79.7～93.4%の範囲であった。大部分は重症度グレード 1 の反応で、接種後 3 日以内に発現し、持続期間は 1～3 日で治療を必要としなかった。

接種後 7 日以内に発現した特定注射部位反応

全体的な発現割合は 47.6～59.0%の範囲で、MenACYW 結合型ワクチン群全体を通して同程度であり、対照群とも同程度であった。注射部位反応の発現割合と、各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。

最も発現割合の高い反応は圧痛（25.4%：G1～39.3%：G5）で、次に紅斑（29.5%：G2～39.3%：G5）であった。最も発現割合の低かったのは腫脹（13.6%：G4～23.0%：G3）であった。大多数は重症度グレード 1 で、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、接種群間で何らかの傾向は認められなかった。

接種後 7 日以内に発現した特定全身反応

全体の発現割合は 67.8～90.2%の範囲で、MenACYW 結合型ワクチン群全体を通して同程度であり、対照ワクチン接種群とも同程度であった。特定反応の発現割合と各製剤に含まれる破傷風トキソイドの量との間に明らかな相関関係は認められなかった。同様に、破傷風トキソイドの量と特定反応の重症度及び発現期間との間にも相関関係は認められなかった。

全ての接種群で最も発現割合の高い全身反応は易刺激性であった（54.2%：G4～70.5%：G2 及び G5）。その他に多くみられたのは異常号泣（34.4%：G2～48.4%：G6）、さらに食欲喪失（27.9%：G5～46.8%：G6）であった。発現割合の低いものは嘔吐（18.6%：G4～32.3%：G6）及び発熱（11.1%：G1～29.5%：G3）であった。大多数は重症度グレード 1 で、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、接種群間で何らかの傾向は認められなかった。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

全体で 327 例に計 931 件、各接種群の 83.6%以上の被験者で非特定 AE が報告され、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「感染症および寄生虫症」に分類される事象であった（219 例で計 346 件）。発育の遅れや自己免疫反応の報告はなかった。

副反応と判断された非特定 AE は全接種群 89 例（本剤群：73 例、対照群：16 例）の計 107 件（本剤

V. 治療に関する項目

群：85件、対照群：22件）で、最も多くみられたのは「全身障害および投与局所様態」（25件）に分類される事象で、次に「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。副反応の発現件数と接種群の間に明らかな関連は認められなかった。計4件（G1及び4で各1件、G5で2件）の重症度グレード3の副反応が報告された。

試験中に7例で計7件のSAEが発現し（G1、G3及びG4で各2件、G2で1件）、6件はワクチン接種と因果関係なしと判断された。G3で報告された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、23日後に回復した。

<免疫原性>

免疫原性はPPAS（306例）を対象に評価した。

抗体価1：8以上を達成した被験者の割合

hSBAによる結果：

ワクチン接種前のhSBA抗体価は全接種群で同程度で、血清群Aに対する抗体価は他の血清群よりも高かった。血清群Aで接種前抗体価が1：8以上であった被験者の割合は18.8%（G4）～35.2%（G1）、1：4以上であった被験者の割合は56.9%（G7）～68.5%（G1）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%あるいはほぼ0%であった。

MenACYW結合型ワクチン群（G1～5）及び対照群（G6）でhSBA抗体価1：8以上を達成した被験者の割合を下表に示す。

各接種群におけるhSBA抗体価1：8以上を達成した被験者の割合（%）：PPAS

血清群	ワクチン接種前後における結果 % (95%CI) / 上段：接種前、下段：接種後					
	G1 (54)	G2 (51)	G3 (51)	G4 (48)	G5 (51)	G6 (51)
A	35.2 (22.7 ; 49.4) 87.0 (75.1 ; 94.6)	21.6 (11.3 ; 35.3) 100.0 (92.9 ; 100.0)	30.0 (17.9 ; 44.6) 88.2 (76.1 ; 95.6)	18.8 (8.9 ; 32.6) 75.0 (60.4 ; 86.4)	31.4 (19.1 ; 45.9) 92.2 (81.1 ; 97.8)	25.5 (14.3 ; 39.6) 46.0 (31.8 ; 60.7)
C	0.0 (0.0 ; 6.6) 90.7 (79.7 ; 96.9)	0.0 (0.0 ; 7.0) 86.3 (73.7 ; 94.3)	0.0 (0.0 ; 7.0) 84.3 (71.4 ; 93.0)	2.1 (0.1 ; 11.1) 93.8 (82.8 ; 98.7)	0.0 (0.0 ; 7.0) 96.1 (86.5 ; 99.5)	0.0 (0.0 ; 7.0) 100.0 (93.0 ; 100.0)
W	0.0 (0.0 ; 6.6) 64.8 (50.6 ; 77.3)	0.0 (0.0 ; 7.0) 70.0 (55.4 ; 82.1)	0.0 (0.0 ; 7.0) 64.7 (50.1 ; 77.6)	0.0 (0.0 ; 7.4) 62.5 (47.4 ; 76.0)	0.0 (0.0 ; 7.0) 70.6 (56.2 ; 82.5)	0.0 (0.0 ; 7.0) 2.0 (0.1 ; 10.6)
Y	1.9 (0.0 ; 9.9) 66.7 (52.5 ; 78.9)	3.9 (0.5 ; 13.5) 78.4 (64.7 ; 88.7)	2.0 (0.0 ; 10.4) 78.4 (64.7 ; 88.7)	0.0 (0.0 ; 7.4) 91.7 (80.0 ; 97.7)	0.0 (0.0 ; 7.0) 82.4 (69.1 ; 91.6)	5.9 (1.2 ; 16.2) 7.8 (2.2 ; 18.9)

MenACYW結合型ワクチン群で接種後にhSBA抗体価1：8以上を達成した被験者の割合は、血清群Aで75.0%（G4）～100.0%（G2）、血清群Cでは84.3%（G3）～96.1%（G5）、血清群Wでは62.5%（G4）～70.6%（G5）、血清群Yにおいては66.7%（G1）～91.7%（G4）、であった。

血清群Cの多糖体のみを含む対照群では、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、血清群Cについては100.0%であった。

rSBAによる結果：

rSBAによる結果はMenACYW結合型ワクチン製剤の選択には用いなかったが、全体的な傾向についてhSBAのデータから得られた結論の補完とした。

接種前のrSBA抗体価1：8以上の被験者の割合は、血清群Aで2.0%（G2）～6.0%（G3）、血清群Cで0.0%（G6）～9.8%（G2）、血清群Wで13.7%（G6）～23.5%（G5）、血清群Yでは47.1%（G5）～64.6%（G4）であった。

MenACYW結合型ワクチン群（G1～5）では、接種後に大多数の被験者でrSBA抗体価1：8以上を達成した。血清群Aについては86.8%（G1）～92.2%（G5）、血清群Cでは76.0%（G2）～94.1%（G5）、血清群Wでは97.9%（G4）～100.0%（G1、3及び5）、血清群Yでは96.1%（G3及び5）～100.0%（G4）であった。対照群（G7）では血清群A、W及びYについてそれぞれ8.0%、22.0%及び54.9%で、血清群Cについては100.0%であった。

抗体価1：4以上を達成した被験者の割合

MenACYW結合型ワクチン群で接種後hSBA抗体価が1：4以上を達成した被験者の割合は、血清群

V. 治療に関する項目

A については 92.6% (G1) ~100.0% (G2)、血清群 C については 86.3% (G3) ~98.0% (G5)、血清群 W については 70.6% (G3) ~80.4% (G5)、血清群 Y については 79.6% (G1) ~95.8% (G4) であった。対照群では、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。

抗髄膜炎菌抗体の hSBA GMT

ワクチン接種前の hSBA GMT は全接種群を通じて同程度で、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。

- 血清群 A : MenACYW 結合型ワクチン群では接種後の hSBA GMT は 14.89 (G4) ~41.64 (G2) であった。対照群では 6.87 であった。
- 血清群 C : MenACYW 結合型ワクチン群では hSBA GMT は 46.19 (G 2) ~252.54 (G5) であった。対照群では 471.91 であった。
- 血清群 W : MenACYW 結合型ワクチン群では hSBA GMT は 10.21 (G1) ~16.00 (G3) であった。対照群では 2.17 であった。
- 血清群 Y : MenACYW 結合型ワクチン群では hSBA GMT は 13.89 (G1) ~26.46 (G5) であった。対照群では 2.42 であった。

RCDC

4 つの血清群それぞれについて、接種前後の抗体価の RCDC を作成した。hSBA 及び rSBA 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。MenACYW 結合型ワクチン群 (G1~5) 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。

<結論>

安全性

異なる製剤及び用量の MenACYW 結合型ワクチンを 12 ヶ月齢 (±21 日) の幼児に単回接種したときの忍容性は良好で、いずれの接種群でも、全体的な安全性プロファイルに意味のある違いはなかった。また、米国で承認済みの対照ワクチンを単回接種したときの安全性プロファイルと同様であった。

免疫原性

MenACYW 結合型ワクチンの高用量接種群 (10 µg) では、低用量接種群 (4 µg) と比較して全体的に免疫応答が高い傾向がみられた。高用量接種群では GMT は僅かに高かった。5 種類の MenACYW 結合型ワクチン製剤で、抗体分布に明確な傾向はみられなかった。

製剤の選択

hSBA 及び rSBA による免疫応答の結果から、今回使用した MenACYW 結合型ワクチン製剤において、MET28 試験製剤の課題であった血清群 A の抗体反応の改善が示された。

今回試験で使用した製剤 (製剤 1 及び製剤 2) の結果に基づき、以降の第 II 相臨床試験では、製剤 1 の血清群 A 及び C、並びに製剤 2 の血清群 W 及び Y の組合せからなる製剤を基本とした。

2) 最終製剤による海外第 II 相試験

① 56歳以上の被験者を対象とした海外第 II 相試験 (MET44試験) ^{6,7)}

目的: 56 歳以上の被験者に MenACYW 結合型ワクチン (本剤) 又は対照ワクチンを単回接種したときの抗体反応及び安全性プロファイルの評価

試験デザイン: 第 II 相、多施設共同、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

V. 治療に関する項目

対象：56歳以上の健康被験者

主な選択基準：

- 組入れ日に 56～64 歳あるいは 65 歳以上である者
- 同意説明文書に署名及び日付が記入されている者
- 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者

主な除外基準：

- 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）
- 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者
- 被験ワクチン接種前 4 週間以内に何らかのワクチンの接種された、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者（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）
- IMD 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者
- 過去 3 ヶ月以内の免疫グロブリン、血液又は血液由来製剤の投与を受けた者
- 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 ヶ月間にか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 ヶ月のうち連続して 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
- 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者
- 治験中に髄膜炎菌感染のリスクが高い者
- 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ある者
- GBS の病歴がある者
- 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者
- 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
- 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
- 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
- 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）又は体温 38.0℃以上の発熱性疾患が認められた者（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）
- 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
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。

試験方法：

試験に組み入れた 56 歳以上の被験者を、以下のとおり本剤群（G1）又は対照群（G2）のいずれかに 2：1 の割合でランダム割付し、さらに 56～64 歳と 65 歳以上のサブセットに層別化した。

G1（200 例）：G1a（56～64 歳の被験者 100 例）及び G1b（65 歳以上の被験者 100 例）

G2（100 例）：G2a（56～64 歳の被験者 50 例）及び G2b（65 歳以上の被験者 50 例）

全ての被験者に本剤（IM 接種）あるいは対照ワクチン（皮下接種）である海外既承認の 4 価髄膜炎菌多糖体ワクチン（MPSV4、本邦未承認）を単回接種した。

治験参加期間：30～44 日

V. 治療に関する項目

評価項目：

<免疫原性>

ベースライン（D0、ワクチン接種前）及びワクチン接種後 30 日目（+7 日、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^{注）}

注）hSBA ワクチン抗体応答（ベースライン時カットオフ抗体価 1：8）の定義

- ・ベースライン時 hSBA 抗体価が 1：8 未満の場合：接種後 hSBA 抗体価が 1：8 以上
- ・ベースライン時 hSBA 抗体価が 1：8 以上の場合：接種後 4 倍以上の hSBA 抗体価の上昇

<安全性>

- ・接種後 30 分以内に発現した即時性非特定 AE
- ・接種後 7 日以内に発現した特定反応（注射部位反応及び全身反応）
- ・接種後 30 日以内に発現した非特定 AE
- ・治験期間を通して発現した SAE

統計解析：

解析対象集団

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

正式な仮説検定は行わず、記述統計量を示した。カテゴリ変数は頻度数、割合（百分率）及び 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。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。

試験成績：

<対象集団>

合計 301 例（G1：201 例、G2：100 例）の被験者を本治験に組み入れ、自発的に治験を中止した G1a の 1 例を除く全ての被験者が本治験を完了した。G1a の 2 例（中止例及び静脈穿刺が困難であった被験者各 1 例）は血液検体採取されず、SafAS より除外された。

被験者の内訳（例数）

	G1	G1a	G1b	G2	G2a	G2b	合計
組入れ	201	101	100	100	50	50	301
治験完了	200	100	100	100	50	50	300
PPAS	195	98	97	94	46	48	289
SafAS	199	99	100	100	50	50	299

G1 における男女の割合はそれぞれ 39.2%（78/199 例）及び 60.8%（121/199 例）で、G2 ではそれぞれ 45.0%（45/100 例）及び 55.0%（55/100 例）であった。組入れ時の平均年齢は、G1 及び G2（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（G1a：60.3±2.52 歳、G2a：60.8±2.59 歳、G1b：71.9±5.28 歳、G2b：70.8±5.45 歳）間で同様であった。

ベースラインの抗体価が 1：8 以上であった被験者の割合は、hSBA 及び rSBA とも、全ての血清群について G1（本剤群）と G2（対照ワクチン群）で同程度で、いずれの接種群でも血清群 A がその他の血清群よりも高かった。血清群 A については G1 で 76.4%（149/195 例）、G2 で 79.8%（75/94 例）、血清群 C では G1 で 17.4%（34/195 例）、G2 で 10.6%（10/94 例）、血清群 W では G1 で 13.3%（26/195 例）、G2 で 8.5%（8/94 例）、血清群 Y では G1 で 13.3%（26/195 例）、G2 で 24.5%（23/94 例）であった。ベースラインの hSBA GMT 及び rSBA GMT も、全ての血清群について G1 と G2 で同程度であった。hSBA GMT は、血清群 A については G1 で 9.73、G2 で 10.4、血清群 C

V. 治療に関する項目

については G1 で 3.32、G2 で 2.87、血清群 W については両接種群で 2.83、血清群 Y については G1 で 3.02、G2 で 3.53 であった。

<免疫原性の結果>

免疫原性は PPAS (289 例) を対象に評価した。

接種後の抗体応答

hSBA による結果：

D30 の hSBA ワクチン抗体応答は、本剤群 (G1) で対照群 (G2) より高い傾向が認められた。年齢別サブセットでは、65 歳以上では、血清群 Y については本剤群 (G1b) の hSBA ワクチン抗体応答は対照群 (G2b) より高く、血清群 A、C 及び W については両ワクチン接種群間で同程度であった。

また、本剤及び対照群各接種群内で、56~64 歳と 65 歳以上で、全ての血清群について、hSBA ワクチン抗体応答は同程度であった。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	本剤 (G1)		対照ワクチン : MPSV4 (G2)	
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)
A	127/195	65.1 (58.0 ; 71.8)	44/94	46.8 (36.4 ; 57.4)
C	138/195	70.8 (63.8 ; 77.0)	56/94	59.6 (49.0 ; 69.6)
W	145/195	74.4 (67.6 ; 80.3)	52/94	55.3 (44.7 ; 65.6)
Y	147/195	75.4 (68.7 ; 81.3)	46/94	48.9 (38.5 ; 59.5)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

年齢別サブセットにおける接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	本剤 (G1a)		本剤 (G1b)		MPSV4 (G2a)		MPSV4 (G2b)	
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)
A	69/98	70.4 (60.3 ; 79.2)	58/97	59.8 (49.3 ; 69.6)	19/46	41.3 (27.0 ; 56.8)	25/48	52.1 (37.2 ; 66.7)
C	66/98	67.3 (57.1 ; 76.5)	72/97	74.2 (64.3 ; 82.6)	25/46	54.3 (39.0 ; 69.1)	31/48	64.6 (49.5 ; 77.8)
W	68/98	69.4 (59.3 ; 78.3)	77/97	79.4 (70.0 ; 86.9)	25/46	54.3 (39.0 ; 69.1)	27/48	56.3 (41.2 ; 70.5)
Y	76/98	77.6 (68.0 ; 85.4)	71/97	73.2 (63.2 ; 81.7)	24/46	52.2 (36.9 ; 67.1)	22/48	45.8 (31.4 ; 60.8)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

rSBA による結果：

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本剤群及び対照群で同程度であった。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同様の傾向が認められた。

D30 の抗髄膜炎菌抗体の GMT

hSBA による結果 (hSBA GMT)：

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大幅に上昇していた。接種後に血清群 A 及び W については本剤と対照群で同程度であり、血清群 C 及び血清群 Y については本剤群の方が高かった。血清群 A については G1 で 51.0、G2 で 31.8、血清群 C については G1 で 48.3、G2 で 18.5、血清群 W については G1 で 29.0、G2 で 17.1、血清群 Y については G1 で 41.9、G2 で 16.6 であった。

56~64 歳では、接種前後の hSBA GMT は、全ての血清群について本剤群 (G1a) と対照群 (G2a) で同程度であった。65 歳以上では、接種後血清群 A 及び W については本剤群 (G1b) と対照群 (G2b)

V. 治療に関する項目

で同程度で、血清群 C 及び Y については本剤群の方が高かった。各ワクチン接種群内では、56～64 歳と 65 歳以上で同程度であった。

rSBA による結果 (rSBA GMT) :

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。接種後の rSBA GMT は、血清群 A 及び W については本剤群と対照群で同程度で、血清群 C 及び Y については本剤群の方が高かった。

結果を年齢層ごとに比較すると、血清群 C を除き、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接種後の rSBA GMT は、本剤群の方が対照群より高かった。

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした 299 例 (G1 : 199 例、G2 : 100 例) において、接種後 30 分以内の即時性非特定 AE あるいは副反応は認められなかった。また、死亡、SAE 及び治験中止に至った AE も認められなかった。

接種後 7 日以内に 1 件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、本剤群 (G1) 及び対照ワクチン群 (G2) でそれぞれ 57.8% (115/199 例) 及び 53.0% (53/100 例) で、ほとんどの特定反応の重症度はグレード 1 又は 2 であった。全体として 56～64 歳の方が 65 歳以上よりも高かった。

接種後 7 日以内に発現した特定注射部位反応

G1 の 35.7% (71/199 例) 及び G2 の 35.0% (35/100 例) で特定注射部位反応がみられ、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、両接種群で同程度であった。注射部位紅斑及び注射部位腫脹の発現割合は、G1 と G2 でそれぞれ、11.6% (23/199 例) と 5.0% (5/100 例)、7.6% (15/198 例) と 2.0% (2/100 例) 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、G1 で 30.7% (61/199 例)、G2 で 32.0% (32/100 例) であった。年齢別サブセットにおける 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、G1 では 56～64 歳の方が 65 歳以上よりも全体として高かったが、G2 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重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 で、接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

接種後 7 日以内に発現した特定全身反応

G1 の 46.7% (93/199 例)、G2 の 41.0% (41/100 例) で特定全身反応がみられ、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、G1 では筋肉痛 (35.2% [70/199 例])、G2 は頭痛 (28.0% [28/100 例]) であった。発熱の発現割合は低く、G1 は 1.5% (3/197 例)、G2 では 1.0% (1/99 例) であった。年齢別サブセットにおける特定全身反応の発現割合は、G1 では 56～64 歳の方が 65 歳以上よりも全体として高かったが、G2 では同程度であった。特定全身反応の重症度はほとんどがグレード 1 又は 2 で、接種後 3 日以内に発現し、発現期間は 1～3 日であった。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、G1 と G2 で同程度であった。

G1 で報告された主な非特定 AE は、注射部位そう痒感 (3.0% [6/199 例])、上気道感染 (2.5% [5/199 例])、咳嗽及び下痢 (各 2.0% [4/199 例]) であった。G2 では、上気道感染、咳嗽、頭痛及び頸部痛 (各 2.0% [2/100 例]) であった。非特定 AE の発現割合は 56～64 歳と 65 歳以上の被験者で同程度で、ほとんどの非特定 AE は、重症度グレード 1 又は 2 であった。

1 件以上の非特定副反応を報告した被験者の割合は G1 で 6.5% (13/199 例)、G2 で 2.0% (2/100 例) であった。また非特定副反応の発現割合は 56～64 歳と 65 歳以上の被験者で同程度で、ほとんどが重症度グレード 1 又は 2 であった。

<結論>

56 歳以上の成人において、hSBA 及び rSBA により評価した本剤接種による免疫原性反応は、既承認

V. 治療に関する項目

の対照ワクチンの免疫原性反応と同程度で、さらに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歳と65歳以上のサブセットで同様であったが、56～64歳の被験者では注射部位反応の発現割合が僅かに高かった。

② 10～17歳の思春期未成年を対象とした海外第Ⅱ相試験 (MET50試験)^{8,9)}

目的：

主要目的：本剤を単独で接種したときの抗体反応について既承認4価髄膜炎菌結合型ワクチンとの比較による評価

副次目的：

- 本剤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、本剤単独接種の場合と、破傷風、ジフテリア、無細胞性百日咳成人用三種混合 (Tdap) ワクチン (本邦未承認)、及びヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンとの同時接種との比較による評価
- 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 ワクチンを本剤及び HPV ワクチンと同時接種した場合と、HPV ワクチンのみと同時接種した場合の比較による評価
- 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本剤及び Tdap ワクチンと同時接種した場合と、Tdap ワクチンのみと同時接種した場合との比較による評価

観察的目的：

<免疫原性>

- 本剤単独あるいは Tdap 及び HPV ワクチンとの同時接種後の血清群 (A、C、W 及び Y) に対する抗体価の評価
- 対照ワクチン接種後の血清群 (A、C、W 及び Y) に対する抗体価の評価
- 本剤又は対照ワクチン接種後の抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体濃度の評価
- Tdap ワクチンを本剤及び 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の評価
- HPV ワクチンを3回接種した後の抗体価について、HPV ワクチン初回接種を本剤及び Tdap ワクチンと同時接種した場合と Tdap ワクチンのみと同時接種したときの抗体価の比較

<安全性>

- 本剤の安全性プロファイルについて、対照ワクチンとの比較評価、さらに本剤を Tdap ワクチン及び HPV ワクチンと同時接種した場合の評価

試験デザイン：第Ⅱ相、多施設共同、ランダム化、非盲検^{*}、実薬対照、並行群間

※臨床検査技師に対しては接種群の割付けを盲検化した

対象：10～17歳の健康な思春期未成年

主な選択基準：

- 組入れ日の年齢が10～17歳である者
- 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者
- 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者

主な除外基準：

- 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)
- 治験ワクチン初回接種前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うした治験に参加を予定している者

V. 治療に関する項目

- 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、又は接種後 30 日 (Visit 2) まで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、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、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)
- IMD 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者
- 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者
- HPV ワクチンの接種歴がある者
- 過去 3 ヶ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
- 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 ヶ月間にか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 ヶ月のうち連続して 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
- 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者
- 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)
- 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者
- GBS の病歴がある者
- 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者
- 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
- 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
- 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 (HIV、B 型肝炎、C 型肝炎など)
- 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) 又は体温 38.0°C 以上の発熱性疾患が認められた者 (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)
- 初回採血前 72 時間以内抗生物質の経口投与又は注射を受けた者

試験方法:

試験に組入れた思春期未成年被験者を、以下の 4 接種群 (G1~G4) のいずれかにランダム割付けし、それぞれのワクチン 0.5mL を D0 (Visit 1) に 1 回 IM 接種した。

ただし HPV ワクチンは、初回接種を D0 に、2 回目及び 3 回目の接種はそれぞれ初回接種の 2 ヶ月後 (Visit 3) 及び 6 ヶ月後 (Visit 4) に実施した。

G1: 本剤 (各血清群 10 µg)

G2: 髄膜炎菌オリゴ糖 (血清群 A、C、Y 及び W-135) ジフテリア CRM197 結合型ワクチン (MCV4-CRM、本邦未承認)

G3: 本剤 + Tdap 及び HPV ワクチン

G4: Tdap 及び HPV ワクチン

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、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。

V. 治療に関する項目

主要評価項目：

G1（本剤）及び G2（対照ワクチン）の接種前及び接種後 30 日（Visit 2）の血清群（A、C、W 及び Y）に対する hSBA 抗体価

副次評価項目：

<免疫原性>

- G1 及び G3（本剤+ Tdap 及び HPV ワクチン）の接種前及び接種後 30 日における血清群（A、C、W 及び Y）に対する hSBA 抗体価
- G3 及び G4（Tdap 及び HPV ワクチン）の接種後 30 日における抗百日咳抗体濃度
- G3 及び G4 の接種後 30 日における抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体濃度
- G3 及び G4 の接種前及び HPV ワクチンの 3 回目接種後 30 日における抗 HPV 抗体価

観察的評価項目：

<免疫原性>

- G1、G2 及び G3 の本剤又は対照ワクチン接種前及び接種後 30 日における血清群（A、C、W 及び Y）に対する hSBA 及び rSBA 抗体価
- G1 及び G2 の各 100 例のサブセットの接種前及び接種後 30 日における抗百日咳抗体及び抗ジフテリア抗体濃度
- G3 及び G4 の接種前及び接種後 30 日における抗百日咳抗体、抗破傷風抗体及び抗ジフテリア抗体濃度
- G3 及び G4 の百日咳ワクチン反応
- G3 及び G4 のベースライン）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

<安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定全身 AE
- 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
- 接種後 30 日以内に発現した非特定 AE
- Visit 1 の接種後 180 日（G1 及び G2）又は 210 日（G3 及び G4）までの治験期間を通して発現した SAE
- Visit 2～6 カ月の追跡調査連絡まで（G1 及び G2）又は Visit 2～Visit 5 まで（G3 及び G4）までに発現した、特に注目すべき医療機関での受診を要する AE（MAAESI）^{注 1)}

注 1) MAAESI は Visit 2 まで非特定 AE として収集した。

統計解析：

解析対象集団

FAS：最大の解析対象集団（追加の免疫原性の解析対象集団）

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者（全ての安全性の解析対象集団）

PPAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者（全ての免疫原性解析対象集団）

全ての免疫原性の解析は PPAS を対象に実施し、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。

<免疫原性>

免疫学的非劣性

主要評価項目（接種後 30 日の hSBA ワクチン抗体応答^{注 2)}）について、G2 に対する G1 の非劣性検定は血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に行い、両群の割合の差の両側 95% CI の下限が-10%を上回る場合、非劣性が示されたとした。

注 2) hSBA ワクチン抗体応答の定義：

接種前の hSBA 抗体価が 1：8 未満の場合：接種後の hSBA 抗体価が 1：8 以上

接種前の hSBA 抗体価が 1：8 以上の場合：接種後の hSBA 抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上

V. 治療に関する項目

副次評価項目についても非劣性検定を実施した。

観察的評価項目については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（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。

<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。

試験成績：

<対象集団>

合計 1715 例の被験者を本治験に組み入れ、それぞれ G1（505 例）、G2（507 例）、G3（403 例）及び G4（300 例）にランダム割付した。被験者の内訳を下表に要約した。

	G1	G2	G3	G4	合計
割付例数	505	507	403	300	1715
中止例	10	7	27	30	74
FAS	492	499	388	286	1665
PPAS1*	463	464	360	263	1550
PPAS2*	—	—	242	164	406
SafAS	503	501	392	296	1692

*PPAS1 は本剤および Tdap ワクチン、PPAS2 は HPV ワクチンの免疫原性の解析を対象とする集団

対照群の G2 に割り付けられた 4 例が本剤を接種されたため、安全性解析ではこれらの被験者は G1 に含めた。G3（本剤+ Tdap 及び HPV ワクチン）に割り付けられた 1 例は対照ワクチンの MCV4-CRM を接種されたため、安全性解析では当該被験者は G2 に含めた。G4（Tdap 及び HPV ワクチン）に割り付けられた 1 例は G3（本剤+ Tdap 及び HPV ワクチン）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 G3 に含めた。全接種群の合計 1641 例（95.7%）が本治験を完了した（G1：98.0%、G2：98.6%、G3：93.3%、G4：90.0%）。

全体で 74 例が治験を中止し、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。

SafAS の男女比は 4 接種群合計で男性 51.5%（871 例）、女性 48.5%（821 例）であった。年齢は 4 接種群を通じて同程度で、組入れ時の被験者の平均年齢は 11.4±1.33 歳であった。

<免疫原性の結果>

全ての免疫原性の解析は PPAS1（1550 例）又は PPAS2（406 例）を対象に実施した。

本剤、HPV ワクチン、破傷風及びジフテリア抗原に対する抗体応答はそれぞれの接種群間で同様であった。

主要評価項目

主要評価項目である hSBA ワクチン抗体応答により評価した本剤（G1）接種後の免疫応答は、対照ワクチンである MCV4-CRM（G2）接種後の免疫応答に対して 4 つの血清群全てについて、両群の差の両側 95% CI の下限は-10%を上回り、対照ワクチンに対する非劣性が示された。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS1 (N)

血清群	本剤 (N=463)		MCV4-CRM (N=464)		両群の応答率の差 (95%CI)
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	
A	350/463	75.6 (71.4 ; 79.4)	308/464	66.4 (61.9 ; 70.7)	9.2 (3.4 ; 15.0)
C	449/462	97.2 (95.2 ; 98.5)	336/463	72.6 (68.3 ; 76.6)	24.6 (20.3 ; 29.0)
W	399/463	86.2 (82.7 ; 89.2)	309/464	66.6 (62.1 ; 70.9)	19.6 (14.2 ; 24.8)
Y	448/462	97.0 (95.0 ; 98.3)	375/464	80.8 (76.9 ; 84.3)	16.2 (12.3 ; 20.2)

n：hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数、M：PPAS 内の解析評価可能例数

V. 治療に関する項目

副次評価項目

また、本剤を Tdap 及び HPV ワクチンと同時接種したとき (G3)、4 つの血清群全てについて、hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合は、本剤を単独接種したとき (G1) に対して非劣性であった。

Tdap ワクチンを本剤及び HPV ワクチンと同時接種したとき (G3) の抗破傷風及び抗ジフテリア応答は、Tdap ワクチンを HPV ワクチンのみと同時接種したとき (G4) に対して非劣性であった。

百日咳トキソイド抗原については、G3 の G4 に対する非劣性が示された。さらに、PPAS2 (406 例) における HPV ワクチン 3 回接種後の HPV 抗体価について、G3 の G4 に対する非劣性が示された。繊維状血球凝集素 (FHA)、パータクチン (PRN)、及び線毛凝集原 (FIM) 2 型及び 3 型抗原については、非劣性は示されなかった。百日咳に対する防御の血清学的な相関関係は確立されていないため、百日咳に対する抗原応答の低下の臨床的意義は不明である。しかし、抗百日咳トキソイド、抗 FHA、抗 PRN 及び抗 FIM 百日咳ワクチン応答を示した被験者の割合は、G3 と G4 で同程度であった。

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした 1692 例 (SafAS) において、死亡及び治験中止に至った AE は認められなかった。

接種後 7 日以内に発現した特定注射部位反応

本剤接種後認められた特定注射部位反応は疼痛が G1 で 45.2% (224/496 例)、G3 で 47.2% (183/388 例) であった。次に、腫脹が G1 で 5.4% (27/496 例)、G3 で 4.4% (17/388 例)、また、紅斑が G1 で 5.0% (25/496 例)、G3 で 3.9% (15/388 例) の被験者で報告された。Tdap 及び HPV との同時接種した時に局所での反応原性の増大は認められなかった。

接種後 7 日以内に発現した特定全身反応

主な特定全身反応は筋肉痛が G1 で 35.3% (175/496 例)、G3 で 61.3% (238/388 例)、頭痛が G1 で 30.2% (150/496 例)、G3 で 33.8% (131/388 例)、及び倦怠感が G1 で 26.0% (129/496 例)、G3 で 29.1% (113/388 例) であった。

接種後 30 分以内に発現した即時性非特定 AE

接種当日の Visit 1 に 9 例で計 12 件の即時性非特定 AE (G1 : 3/503 例 [0.6%])、G2 : 1/501 例 [0.2%]、G3 : 3/392 例 [0.8%]、G4 : 2/296 例 [0.7%]) が報告された。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 4 で 3 回目の HPV ワクチンを接種した 1 例の被験者で 1 件の即時性非特定 AE が報告された。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

全体で、1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、G1 で 22.9% (115/503 例)、G2 で 25.9% (130/501 例)、G3 で 26.3% (103/392 例)、G4 で 22.6% (67/296 例) で、そのうち非重篤非特定 AE は G1 で 3.0% (15/503 例)、G2 で 4.2% (21/501 例)、G3 で 4.8% (19/392 例)、G4 で 4.1% (12/296 例) で、各接種群を通じて同程度であった。接種後 30 日以内に発現した 1 件以上の非重篤な非特定副反応を報告した被験者の割合は G1 で 3.0% (15/503 例)、G2 で 3.4% (17/501 例) で同程度で、G3 では 8.7% (34/392 例)、G4 では 4.1% (12/296 例) であった。最も多く報告されたのは注射部位のそう痒症及び注射部位内出血で、それぞれ G1 で 0.6% (3/503 例) 及び 0.2% (1/503 例)、G2 で 0.6% (3/501 例) 及び 0.2% (1/501 例)、G3 で 1.8% (7/392 例) 及び 1.5% (6/392 例)、G4 で 0.3% (1/296 例) 及び 1.7% (5/296 例) で報告された。その他多く報告されたのは悪心で、G1 で 0.2% (1/503 例)、G2 で 0.2% (1/501 例)、G3 で 1.0% (4/392 例) であった。G4 では報告されなかった。

治験期間中に 16 例の SAE が報告され、4 例は D0 のワクチン接種後 30 日以内の SAE であった。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。

V. 治療に関する項目

MAAESI

接種後 30 日の Visit 2 以降に 1 件以上の MAAESI を報告した被験者の割合は、G1 で 23.3% (117/503 例)、G2 で 27.7% (139/501 例)、G3 で 29.8% (117/392 例)、G4 で 24.3% (72/296 例) であった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相試験 (EFC16335_MEQ00068試験) ¹⁰⁾

目的：

主要目的：小児、思春期未成年及び成人に本剤又は対照ワクチン（本邦既承認 MCV4-DT）を単回接種したときの抗体反応について、本剤の対照ワクチンに対する非劣性の検証

副次目的：

- 本剤及び対照ワクチン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 に対する抗体反応の評価
 - 本剤及び対照ワクチンの安全性プロファイルの評価
-

試験デザイン：第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間

対象：2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人

主な選択基準：

- 組入れ時の年齢が 2～55 歳の者：小児（2～9 歳）、思春期未成年（10～17 歳）及び成人（18～55 歳）
 - 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い者
 - 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者
-

主な除外基準：

試験方法：

試験に組み入れた健康被験者約 360 例を年齢で層別化し、1：1 の比で以下のいずれかの接種群にランダム割付けした。

G1（本剤群）：本剤（各血清群 10 µg）

G2（対照群）：MCV4-DT（各血清群 4 µg）

全ての被験者に visit 1（D0）に本剤あるいは対照ワクチンを単回 IM 接種し、接種後 30 日（+14 日）目（D30）の visit 2 まで各評価項目のデータを収集した。

早期の安全性データレビューは計画しなかった。

治験参加期間：30～44 日

主要評価項目：

両接種群（G1 及び G2）のベースライン（Visit 1 / D0、接種前）及び接種後の Visit 2（D30）における、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

副次評価項目：

<免疫原性>

両接種群のベースライン及び D30 における各血清群 A、C、W 及び Y に対する以下の hSBA 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 GMT
- hSBA 抗体価の分布及び RCDC
- ベースラインと比較して D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合

V. 治療に関する項目

<安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定全身 AE
- 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
- 接種後 30 日以内に発現した非特定 AE 及び SAE

統計解析：

解析対象集団

FAS：最大の解析対象集団

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

全ての免疫原性の解析は、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 FAS を対象として実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

<免疫原性>

免疫学的非劣性

主要評価項目である D30 における本剤及び対照ワクチンの各血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答^{注)}について、G2 に対する G1 の非劣性検定は 4 つの血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に行い、両群の割合の差の両側 95% CI の下限が-10%を上回る場合、非劣性が示されたとした。

注) hSBA ワクチン抗体応答の定義：

接種前の hSBA 抗体価が 1：8 未満の場合：接種後の hSBA 抗体価が 1：16 以上

接種前の hSBA 抗体価が 1：8 以上の場合：接種後の hSBA 抗体価が接種前の抗体価の 4 倍以上

副次評価項目については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、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。hSBA 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。

<安全性>

両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。

試験成績：

<対象集団>

計 360 例の被験者が本治験に組み入れられ、ランダム割付された (各群 180 例)。そのうち迷走神経反射によりワクチン接種前に同意を撤回した G1 の 1 例を除き、359 例 (99.7%) にそれぞれワクチンを接種し (FAS)、接種を受けた 359 例全例が D30 までの本治験を完了した。

ワクチン未接種 (G1 の 1 例)、ワクチン接種後の非適切な検体採取 (G1 の 4 例及び G2 の 1 例)、治験実施計画書違反 (G1 の 1 例) による計 7 例を除く 353 例を PPAS とした。

被験者の内訳：例数 (%)

	G1 (本剤群)	G2 (対照群)	合計
組入れ/割付例数：	180 (100)	180 (100)	360 (100)
小児 (2~9 歳)	4 (2.2)	4 (2.2)	8 (2.2)
未成年 (10~17 歳)	54 (30.0)	55 (30.6)	109 (30.2)
成人 (18~55 歳)	122 (67.8)	121 (67.2)	243 (67.5)
接種例数	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
FAS	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)
PPAS	174 (96.7)	179 (99.4)	353 (98.1)
SafAS	179 (99.4)	180 (100)	359 (99.7)

V. 治療に関する項目

ランダム割付された全 360 例における男女比は 1.01 で (男性 181 例 [50.3%]、女性 179 例 [49.7%])、G1 の男女比は 1.14、G2 では 0.89 であった。

組入れ時の平均年齢 (±SD) は、G1 及び G2 群で同程度であり (それぞれ 25.1±11.09 歳、24.1±10.27 歳)、各年齢層の平均年齢も同程度であった (2~9 歳 : 7.3±3.50 歳及び 6.8±2.06 歳、10~17 歳 : 13.5±2.24 歳及び 13.9±2.51 歳、18 歳以上 : 30.8±8.76 歳及び 29.3±8.30 歳)。

<免疫原性の結果>

免疫原性は PPAS (G1 : 174 例、G2 : 179 例) を対象に評価した。

主要評価項目 :

hSBA ワクチン抗体応答により評価した本剤接種後の免疫応答は、対照ワクチン (MCV4-DT) 接種後の免疫応答に対して、4 つの血清群全てについて群間差の両側 95% CI の下限値は -10% を上回り、非劣性が示された。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	G1 (本剤)		G2 (MCV4-DT)		両群の応答率の差 (95%CI)
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	
A	149/174	85.6 (79.5 ; 90.5)	117/179	65.4 (57.9 ; 72.3)	20.27 (11.38 ; 28.75)
C	168/174	96.6 (92.6 ; 98.7)	112/179	62.6 (55.0 ; 69.7)	33.98 (26.20 ; 41.50)
W	152/174	87.4 (81.5 ; 91.9)	88/179	49.2 (41.6 ; 56.7)	38.19 (28.93 ; 46.53)
Y	170/174	97.7 (94.2 ; 99.4)	113/178	63.5 (56.0 ; 70.6)	34.22 (26.66 ; 41.64)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

D30 の hSBA 抗体価 1 : 8 以上及び 1 : 4 以上を達成した被験者の割合 :

ベースラインに各血清群に対する hSBA 抗体価が 1 : 8 以上であった被験者の割合は、両群で同程度であった (G1 で 27.0% [血清群 Y] ~51.1% [血清群 W]、G2 で 29.2% [血清群 Y] ~58.7% [血清群 W])。接種後 30 日に全ての血清群で、G1 及び G2 の両群ともベースラインから増加し、血清群 A についてはそれぞれ 96.6% 及び 92.7%、血清群 C、W 及び Y に対しては、G1 (それぞれ 98.9%、99.4% 及び 100%) の方が G2 (それぞれ 81.0%、91.1% 及び 89.4%) より高かった。

hSBA 抗体価が 1 : 4 以上であった被験者の割合は、両群とも全ての血清群でベースラインから増加し、血清群 A では G1 及び G2 でそれぞれ 98.3% 及び 98.9%、血清群 W では 100% 及び 96.6%、血清群 Y で 100% 及び 97.2% で同程度であった。血清群 C については G1 の方が G2 より高かった (100% 及び 90.5%)。

D30 の抗髄膜炎菌抗体の hSBA GMT :

全ての血清群について hSBA GMT は G1 の方が G2 より高く、G1 で 123 (血清群 A) ~544 (血清群 C)、G2 で 36.5 (血清群 W) ~41.5 (血清群 Y) の範囲であった。G1 対 G2 の hSBA GMT 比 (GMTR) は、2.98 (血清群 A) ~14.8 (血清群 C) の範囲であった。

接種 30 日後の hSBAGMT : PPAS

血清群	G1 (本剤)		G2 (MCV4-DT)		本剤/ MCV4-DT の GMTR (95%CI)
	M	GMT (95%CI)	M	GMT (95%CI)	
A	174	123 (99.4 ; 152)	179	41.3 (33.3 ; 51.3)	2.98 (2.20 ; 4.03)
C	174	544 (431 ; 685)	179	36.6 (28.3 ; 47.5)	14.8 (10.5 ; 21.0)
W	174	125 (104 ; 151)	179	36.5 (29.3 ; 45.5)	3.44 (2.58 ; 4.58)
Y	174	221 (183 ; 267)	179	41.5 (32.7 ; 52.6)	5.33 (3.93 ; 7.21)

M : PPAS 内の解析評価可能例数

V. 治療に関する項目

接種後 D30 に hSBA 抗体価がベースラインより 4 倍以上上昇した被験者の割合

D30 に hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全ての血清群に対して G1 の方が G2 よりも高く、G1 では被験者の大部分でいずれの血清群に対しても hSBA 抗体価が 4 倍以上上昇したが (85.6% [血清群 A] ~97.7% [血清群 Y])、G2 ではいずれの血清群に対しても少なかった (49.2% [血清群 W] ~65.4% [血清群 A])。

年齢別の免疫原性

10~17 歳及び 18 歳以上における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、対照群と比較して本剤群で同程度か数値的に高い傾向がみられた。男女とも、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>

安全性の解析対象とした 359 例 (SafAS) において、接種後 30 分以内の即時性非特定 AE、死亡、SAE 又はその他の AE による中止は認められなかった。

各接種群における安全性パラメータの要約：接種後の発現例数及び割合 (%)

接種群	本剤 (N=179)		MCV4-DT (N=180)	
	発現例数	発現割合 (95% CI)	発現例数	発現割合 (95% CI)
安全性パラメータ				
特定反応	97	54.2 (46.6 ; 61.6)	83	46.1 (38.7 ; 53.7)
特定注射部位反応	79	44.1 (36.7 ; 51.7)	69	38.3 (31.2 ; 45.9)
特定全身反応	65	36.3 (29.3 ; 43.8)	47	26.1 (19.9 ; 33.2)
非特定 AE	15	8.4 (4.8 ; 13.4)	11	6.1 (3.1 ; 10.7)
非特定副反応	4	2.2 (0.6 ; 5.6)	5	2.8 (0.9 ; 6.4)
SAE	0	0 (0 ; 2.0)	0	0 (0 ; 2.0)

N : SafAS

接種後 7 日以内に発現した特定反応

本剤接種後 7 日までに認められた特定注射部位反応は、疼痛 40.2% (72/179 例)、紅斑 8.9% (16/179 例)、腫脹 7.8% (14/179 例)、及び硬結 3.4% (6/179 例) であった。対照ワクチンではそれぞれ 36.7% (66/180 例)、4.4% (8/180 例)、3.3% (6/180 例)、2.8% (5/180 例) であった。

主な特定全身反応は筋肉痛 21.2% (38/179 例)、頭痛 19.0% (34/179 例)、及び倦怠感 12.3% (22/179 例) で、対照ワクチンではそれぞれ 16.7% (30/180 例)、9.4% (17/180 例) 及び 5.0% (9/180 例) であった。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

多く認められた非特定非重篤 AE は、「胃腸障害」(本剤群 2.8%、対照群 1.1%) 及び「感染症および寄生虫症」(本剤群 1.7%、対照群 2.2%) に分類されるものであった。

非特定副反応の発現頻度は両群とも低く、本剤群でみられた副反応は注射部位そう痒感、嘔吐、頭痛及び感覚鈍麻が各 1 例 (0.6%) であった。対照群では注射部位内出血 2 例の他、注射部位そう痒感、悪寒及び悪心が各 1 例 (0.6%) であった。

② 2~9 歳の健康小児を対象とした海外第 III 相試験 (MET35 試験) ^{11,12)}

目的：

主要目的：小児に本剤又は対照ワクチンを単回接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答における、本剤の対照ワクチンに対する非劣性の評価

副次目的：

- 本剤及び対照ワクチンを接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT の比較

V. 治療に関する項目

- 2～5 歳及び 6～9 歳それぞれの小児における、本剤及び対照ワクチンを接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT の評価
- 2～5 歳及び 6～9 歳それぞれの小児における、接種前及び接種後 30 日 (+14 日) の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答の評価

観察的目的：

- 本剤及び対照ワクチンの接種前及び接種後 30 日 (+14 日) の hSBA 抗体価の評価
- 各接種群のサブセットにおける、本剤及び対照ワクチンを接種前及び接種後 30 日 (+14 日) の rSBA 抗体価の評価
- 本剤及び対照ワクチンの安全性プロファイルの評価

試験デザイン： 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間

対象： 髄膜炎菌ワクチン未接種の健康小児被験者

主な選択基準：

- 組入れ時の年齢が 2～9 歳の者
- 被験者による署名及び日付の記載されたアセント文書、並びに親又は保護者による署名及び日付の記載された同意説明文書がある者（治験実施国規制要件に従う）
- 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こと

主な除外基準：

- 妊娠中若しくは授乳中、又は妊娠可能な女性で、ワクチン接種の 4 週間前から接種後少なくとも 4 週間後までの期間、有効な避妊法又は禁欲を実施していない者（妊娠の可能性がない者とは、初潮前の女性とする）
- 被験ワクチン接種前 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治験に参加を予定している者
- 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の接種された、又は Visit 2 以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、例外として 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）
- IMD に対する治験ワクチン又は他のワクチン（すなわち血清群 A、C、W 又は 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）の接種歴がある者
- 過去 3 ヶ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
- 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 ヶ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 ヶ月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾン又は同等の薬剤の投与）を受けた者
- 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者
- 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（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など）
- 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者
- 血小板減少症が口頭で報告され、治験責任医師の判断によりワクチン IM 接種が禁忌である者
- GBS の病歴がある者
- 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者
- 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を有する者
- ワクチンの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、本治験に組み入れてはならない）

V. 治療に関する項目

- 初回採血前 72 時間以内抗生物質の経口投与又は注射を受けた者
-

試験方法：

試験に組み入れた健康小児約 1000 例を、以下の 2 接種群 (G1 及び G2) のいずれかに 1 : 1 の比でランダム割付けした。組入れは年齢によって層別化し、2~5 歳 (G1a 及び G2a) と 6~9 歳 (G1b 及び G2b) の小児をそれぞれ均等に (各群 250 例) 組み入れることとした。

G1 (本剤群) : 各血清群 10 µg

G2 (対照群) : MCV4-CRM (国内未承認 : 血清群 A [10 µg]、C/Y/W [5 µg])

全ての被験者に、Visit 1 (D0) に本剤あるいは対照ワクチンを単回 IM 接種し、Visit 2 (D30、接種後 30~44 日) まで各評価項目のデータを収集した。6 ヶ月後 (+14 日) に安全性に関する追跡調査を行った。

治験参加期間 : 約 180~194 日

主要評価項目：

ベースライン (D0) 及びワクチン接種後 30 日 ± 14 日 (D30) における各血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答

副次評価項目：

- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT
- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答

観察的評価項目：

<免疫原性>

- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価
 - 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体価
- <安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定全身 AE
 - 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
 - 接種後 30 日 (Visit 2) までに発現した非特定 AE
 - 治験期間を通して発現した SAE
 - Visit 2 以降 6 ヶ月後の追跡調査電話連絡までの MAEA (医療機関での受診を要する AE) : Visit 2 までは非特定 AE とした
-

統計解析：

解析対象集団

FAS : 最大の解析対象集団

SafAS : 治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS : 免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

全ての免疫原性の解析は、PPAS を対象に実施し、追加の免疫原性の解析は、FAS を対象とし探索的な目的のため実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

免疫学的非劣性

主要評価項目である D30 における本剤及び対照ワクチンの各血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体応答^{注)} について、G2 に対する G1 の非劣性検定検定を、血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて個別に行い、両群の割合の差の両側 95% CI の下限が -10% を上回る場合、非劣性が示されたとした。

注) ワクチン抗体応答 (ベースライン時カットオフ抗体価 1 : 8) の定義

- 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 未満の場合 : 接種後 hSBA 抗体価が 1 : 16 以上
- 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の場合 : 接種後 hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上

V. 治療に関する項目

<免疫原性>

以下の各副次評価項目については記述統計量及び 95% CI を算出した。

- G1 及び G2 の hSBA GMTR 及びその 95% CI
- G1a と G2a 間及び G1b と G2b 間の hSBA GMTR 及びその 95% CI
- G1a と G2a 間及び G1b と G2b 間の抗体応答を示した被験者の割合及びその 95% CI

観察的評価項目については各血清群に対する抗体価の記述統計量を示した。基本的にカテゴリー変数は要約し、頻度数、百分率及び 95%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を用い、百分率については Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

<安全性>

G1 及び G2 の被験者について、安全性評価項目の主なパラメータは 95% CI (Clopper-Pearson 法) により算出した。

試験成績：

<対象集団>

全接種群で計 1000 例 (本剤群 G1 : 499 例、対照群 G2 : 501 例) の小児被験者を本治験に組み入れ、両接種群とも 487 例の被験者が本治験を完了した。SAE 又はそのほかの AE による早期中止はなかった。主な中止理由は追跡不能 9 例 (G1 : 6 例、G2 : 3 例)、AE によらない自主的な離脱 9 例 (G1 : 3 例、G2 : 6 例)、治験実施計画書の逸脱 8 例 (G1 : 3 例、G2 : 5 例) であった。

安全性の追跡調査は G1 の 483 例 (96.8%)、G2 の 486 例 (97.0%)、全体で 969 例 (96.9%) の被験者で実施した。

被験者の内訳 (例数)

	G1	G2	合計
組入れ：	499	501	1000
2~5 歳 (a)	251	247	498
6~9 歳 (b)	248	254	502
治験完了	487	487	974
中止	12	14	26
FAS	480	482	962
PPAS	458	460	918
SafAS	498	494	992

全体の男女比は 1.08 で、男性 516 例 (52.0%)、女性 476 例 (48.0%) であった。両接種群とも男性の比率が高かった (G1 : 1.04、G2 : 1.13)。

組入れ時の平均年齢 (\pm SD) は、全被験者で 6.0 \pm 2.34 歳、2~5 歳のサブセットで 4.0 \pm 1.20 歳、6~9 歳では 8.0 \pm 1.16 歳であった。

<免疫原性の結果>

免疫原性は PPAS の 918 例 (G1 : 458 例、G2 : 460 例) を対象に評価した。

主要評価項目

hSBA ワクチン抗体応答により評価した本剤接種後の免疫応答は、対照ワクチン (MCV4CRM) 接種後の免疫応答に対して、4 つの血清群全てについて群間差の両側 95% CI の下限値は-10%を上回り、非劣性を示した。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	G1 (本剤)		G2 (MCV4-CRM)		両群の応答率の差 (%) (95%CI)
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	
A	252/455	55.4 (50.7 ; 60.0)	219/458	47.8 (43.2 ; 52.5)	7.6 (1.1 ; 14.0)
C	436/458	95.2 (92.8 ; 97.0)	219/458	47.8 (43.2 ; 52.5)	47.4 (42.2 ; 52.2)
W	361/458	78.8 (74.8 ; 82.5)	294/459	64.1 (59.5 ; 68.4)	14.8 (8.9 ; 20.5)
Y	419/458	91.5 (88.5 ; 93.9)	364/459	79.3 (75.3 ; 82.9)	12.2 (7.7 ; 16.7)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

V. 治療に関する項目

副次評価項目：

D30におけるhSBA GMTR

血清群 A に対する hSBA GMT は、G1 と G2 で同程度で、hSBA GMTR の両側 95% CI の下限は 0.910 であった。血清群 C、W 及び Y に対する G1 の hSBA GMT は G2 より高く、hSBA GMTR の両側 95% CI の下限はいずれも 1.0 を上回った。

接種 30 日後の hSBA GMT : PPAS

血清群	G1 (本剤)		G2 (MCV4-CRM)		本剤/ MCV4-CRM の GMTR (95%CI)
	M	GMT (95%CI)	M	GMT (95%CI)	
A	456	24.8 (21.9 ; 27.9)	458	22.6 (19.7 ; 26.0)	1.09 (0.910 ; 1.32)
C	458	238 (209 ; 270)	459	17.0 (14.3 ; 20.2)	14.0 (11.3 ; 17.3)
W	458	37.5 (33.7 ; 41.8)	459	26.2 (23.0 ; 29.9)	1.43 (1.21 ; 1.69)
Y	458	68.8 (61.3 ; 77.3)	459	43.5 (37.7 ; 50.4)	1.58 (1.31 ; 1.90)

M : PPAS 内の解析評価可能例数

D30における年齢層別のhSBA GMT

D30において、2~5歳の被験者では、血清群 A に対する hSBA GMT は G1a と G2a で同程度で、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA GMT は G1a の方が G2a より高かった。6~9歳の被験者 (G1b 及び G2b) でも同じ傾向が認められた。

接種 30 日後の年齢層別 hSBA GMT : PPAS

血清群		G1 (本剤)		G2 (MCV4-CRM)		本剤/ MCV4-CRM の GMTR (95%CI)
		M	GMT (95%CI)	M	GMT (95%CI)	
a	A	228	21.6 (18.2 ; 25.5)	221	18.9 (15.5 ; 23.0)	1.14 (0.883 ; 1.47)
	C	229	208 (175 ; 246)	223	11.9 (9.79 ; 14.6)	17.4 (13.4 ; 22.6)
	W	229	28.8 (24.6 ; 33.7)	222	20.1 (16.7 ; 24.2)	1.43 (1.12 ; 1.83)
	Y	229	49.8 (43.0 ; 57.6)	222	36.1 (29.2 ; 44.7)	1.38 (1.07 ; 1.78)
b	A	228	28.4 (23.9 ; 33.8)	237	26.8 (22.0 ; 32.6)	1.06 (0.816 ; 1.38)
	C	229	272 (224 ; 330)	236	23.7 (18.2 ; 31.0)	11.5 (8.24 ; 16.0)
	W	229	48.9 (42.5 ; 56.3)	237	33.6 (28.2 ; 40.1)	1.45 (1.16 ; 1.82)
	Y	229	95.1 (80.2 ; 113)	237	51.8 (42.5 ; 63.2)	1.84 (1.41 ; 2.38)

M : PPAS 内の解析評価可能例数、a : 2~5歳 b : 6~9歳

D30における年齢層別のワクチン抗体応答

D30において、2~5歳の被験者では、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を達成した G1 の被験者の割合は G2 よりも高く、6~9歳の被験者でも、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答を達成した G1 の被験者の割合は G2 よりも高かった。

接種 30 日後の年齢層別 hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群		G1 (本剤)		G2 (MCV4-CRM)		両群の応答率の差 (%) (95%CI)
		n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	
a	A	119/227	52.4 (45.7 ; 59.1)	99/221	44.8 (38.1 ; 51.6)	7.6 (-1.6 ; 16.7)
	C	216/229	94.3 (90.5 ; 96.9)	96/222	43.2 (36.6 ; 50.0)	51.1 (43.5 ; 57.8)
	W	169/229	73.8 (67.6 ; 79.4)	136/222	61.3 (54.5 ; 67.7)	12.5 (3.9 ; 20.9)
	Y	202/229	88.2 (83.3 ; 92.1)	171/222	77.0 (70.9 ; 82.4)	11.2 (4.2 ; 18.1)
b	A	133/228	58.3 (51.6 ; 64.8)	120/237	50.6 (44.1 ; 57.2)	7.7 (-1.3 ; 16.6)
	C	220/229	96.1 (92.7 ; 98.2)	123/236	52.1 (45.5 ; 58.6)	44.0 (36.8 ; 50.6)
	W	192/229	83.8 (78.4 ; 88.4)	158/237	66.7 (60.3 ; 72.6)	17.2 (9.4 ; 24.7)
	Y	217/229	94.8 (91.0 ; 97.3)	193/237	81.4 (75.9 ; 86.2)	13.3 (7.6 ; 19.2)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者数、M : PPAS 内の解析評価可能例数、a : 2~5歳 b : 6~9歳

V. 治療に関する項目

観察的項目：

接種前及び D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT

ベースラインの全血清群に対する hSBA GMT は、G1 (2.63~6.37) と G2 (2.70~6.69) で同程度であった。

D30 の全血清群に対する hSBA GMT は、G1 で 24.8~238、G2 では 17.0~43.5 の範囲であった。血清群 A に対する hSBA GMT は G1 (24.8) と G2 (22.6) で同程度で、血清群 C、W 及び Y に対する hSBA GMT は G1 の方が G2 より高かった。

血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA GMT

ベースラインでは、血清群 A、C 及び Y に対する rSBA GMT は G1 と G2 で同程度で、95% CI は重なっていた。血清群 W については、G1 (2.17) の方が G2 (3.13) よりも低かった。全ての血清群について、rSBA GMT は G1 で 2.17~38.5、G2 で 2.79~38.2 の範囲であった。

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、G1 では 2,852~6,165、G2 では 849~9,425 の範囲であった。

血清群 A に対する D30 の rSBA GMT は、G1 (3,924) の方が G2 (9,425) よりも低かった。血清群 C については、G1 (2,852) の方が G2 (849) よりも高かった。血清群 Y 及び W については、G1 と G2 で同程度であった。

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした 992 例 (G1 : 498 例、G2 : 494 例) において、即時性の AE、死亡例、重篤な副反応又は AE による中止例は認められなかった。

各接種群における安全性パラメータの要約：接種後の発現例数及び割合 (%)

接種群 (n)	本剤 (N=498)		MCV4-CRM (N=494)	
	n/M	発現割合 (95% CI)	n/M	発現割合 (95% CI)
特定反応	270/487	55.4 (50.9 ; 59.9)	296/486	60.9 (56.4 ; 65.3)
特定注射部位反応	228/487	46.8 (42.3 ; 51.4)	262/486	53.9 (49.4 ; 58.4)
特定全身反応	168/487	64.5 (30.3 ; 38.9)	180/486	37.0 (32.7 ; 41.5)
非特定 AE	119/498	23.9 (20.2 ; 27.9)	144/494	29.1 (25.2 ; 33.4)
非特定副反応	10/498	2.0 (1.0 ; 3.7)	17/494	3.4 (2.0 ; 5.5)
治験期間中の SAE	7/498	1.4 (0.6 ; 2.9)	3/494	0.6 (0.1 ; 1.8)

N : SafAS n : 発現例数 M : SafAS 内の解析評価可能例数

接種後 7 日以内に発現した特定反応

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、G1 (55.4%) の方が G2 (60.9%) よりも数値的に低く、本剤接種後 7 日までに認められた主な特定注射部位反応は疼痛 38.6% (188/487 例)、紅斑 22.6% (110/487 例)、及び腫脹 13.8% (67/484 例) であった。主な特定全身反応は倦怠感 21.1% (103/487 例)、筋肉痛 20.1% (98/487 例)、及び頭痛 12.5% (61/487 例) であった。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、G1 (23.9%) の方が G2 (29.1%) よりも数値的に低く、ほとんどの事象は、重症度がグレード 1 又は 2 であった。本剤接種後 2 例以上でみられた主な非特定全身副反応は、嘔吐 3 例 (0.6%)、上腹部痛、注射部位内出血及び易刺激性が各 2 例 (0.4%) であった。一方対照ワクチンでは注射部位熱感 3 例 (0.6%) であった。

ワクチン接種後 30 日までに、G1 の 2 例及び G2 の 1 例で計 3 件の SAE が発現した。治験責任医師により接種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。

接種後 30 日までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は G1 で 13.1% (65/498 例)、G2 では 15.4% (76/494 例) で、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 は「感染症

V. 治療に関する項目

および寄生虫症」に分類されるもので、主にレンサ球菌性咽頭炎（G1：1.6%、G2：2.2%）、上気道感染（G1：1.6%、G2：1.6%）であった。

6 ヶ月追跡調査における MAAE

D30 以降、6 ヶ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、G1 で 31.1%（155/498 例）、G2 では 27.5%（136/494 例）で、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 は「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、主に咽頭炎（G1：4.0%、G2：4.5%）、レンサ球菌性咽頭炎（G1：2.6%、G2：4.9%（24/494））、上気道感染（G1：2.4%、G2：3.4%）であった。追跡調査期間中に 7 例の被験者で合計 9 件の SAE（G1 の 5 例 [1.0%] で 6 件、G2 の 2 例 [0.4%] で 3 件）が発現した。治験責任医師によりワクチンとの因果関係ありと判断された SAE はなく、治験の中止に至った SAE もなかった。

③ 思春期末成年及び成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（MET43試験）¹³⁾

目的：

主要目的：

- 異なる 3 ロットの本剤を単回接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体反応によるロット間の免疫原性の一貫性の検証
- 本剤（3 ロットの併合）及び対照ワクチンを単回接種したときの抗体反応における本剤の対照ワクチンに対する非劣性の検証

副次目的：

- 成人（18～55 歳）に単回接種したときの抗体反応における本剤（3 ロットの併合）の対照ワクチンに対する非劣性の評価
- 思春期末成年（10～17 歳）に単回接種したときの抗体反応における本剤（3 ロットの併合）の対照ワクチンに対する非劣性の評価
- 本剤各ロットについて接種後 30 日目（+14 日、D30）の hSBA ワクチン抗体応答の比較
- 本剤及び対照ワクチンを接種したときの hSBA GMT の比較

観察的目的：

- 本剤及び対照ワクチンの接種前及び D30 の抗体反応の評価
- 本剤及び対照ワクチンの安全性プロファイルの評価

試験デザイン： 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間

対象： 10～55 歳の思春期末成年及び成人

主な選択基準：

- 組入れ時の年齢が 10～55 歳の者
- 被験者による署名及び日付の記載されたアセント文書（18～55 歳）、並びに親又は保護者による署名及び日付の記載された同意説明文書（10 歳以上 18 歳未満）がある者
- 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こと

主な除外基準：

- 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）
- 被験ワクチン接種前 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者
- 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の接種された者、又は Visit 2 以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

V. 治療に関する項目

種の 2 週間以上前又は後であれば許容され、この例外として 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)

- IMD に対する治験ワクチン又は他のワクチン（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 を含むワクチン）の接種歴がある者
- 過去 3 ヶ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
- 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 ヶ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 ヶ月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾン又は同等の薬剤の投与）を受けた者
- 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者
- 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（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など）
- 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者
- 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 IM 接種が禁忌であると判断した者
- 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者
- GBS の病歴がある者
- 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のアルサス様反応の病歴がある者
- 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を有する者
- アルコール乱用又は薬物中毒の者
- 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）又は体温 38.0℃以上の発熱性疾患が認められた者（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）
- 初回採血前 72 時間以内抗生物質の経口投与又は注射を受けた者
等

試験方法：

試験に組み入れた思春期未成年及び成人被験者を以下の接種群（本剤群：G1～G3、対照群：G4）のいずれかに 3：3：3：2 の比でランダム割付けした。

- G1（本剤ロット 1）：900 例
G1a：10～17 歳の被験者約 400 例
G1b：18～55 歳の被験者約 500 例
- G2（本剤ロット 2）：900 例
G2a：10～17 歳の被験者約 400 例
G2b：18～55 歳の被験者約 500 例
- G3（本剤ロット 3）：900 例
G3a：10～17 歳の被験者約 400 例
G3b：18～55 歳の被験者約 500 例
- G4（対照ワクチン：MCV4-DT、本邦既承認）：600 例
G4a：10～17 歳の被験者約 300 例
G4b：18～55 歳の被験者約 300 例

全ての被験者に Visit 1（D0）に本剤あるいは対照ワクチンを単回 IM 接種し、Visit 2（D30、接種後 30～44 日）までの期間、各評価項目のデータを収集した。

6 ヶ月後（+14 日）に安全性に関する追跡調査を行った。

V. 治療に関する項目

主要評価項目：

- 本剤 3 ロット (G1~G3) 単回接種後 D30 の各血清群に対する hSBA GMTR
- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の各血清群に対する hSBA 抗体応答

副次評価項目：

- 成人に 3 ロット併合の本剤 (G1b+G2b+G3b) 及び対照ワクチン (G4b) を単回接種したときの接種前及び接種後 D30 の hSBA 抗体応答
- 思春期末成年に本剤 (G1a+G2a+G3a) 及び対照ワクチン (G4a) を単回接種したときの接種前及び D30 の hSBA 抗体応答
- 本剤 (G1、G2、G3) 接種後 D30 の hSBA 抗体応答
- 本剤群 (G1+G2+G3) 及び対照群 (G4) における接種後 D30 の hSBA GMTR

観察的評価項目：

<免疫原性>

全接種群サブセットの被験者における接種前及び接種後 D30 の hSBA 及び rSBA 抗体価

<安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定全身 AE
- 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
- 接種後 Visit 2 (D30) までに発現した非特定 AE
- 治験期間を通して発現した SAE
- Visit 2 から 6 ヶ月後の追跡調査電話連絡までの MAAE (Visit 2 までは非特定 AE とした)

統計解析：

解析対象集団

FAS：最大の解析対象集団

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

全ての免疫原性の解析は、PPAS を対象に実施し、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 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。

主要評価項目：

本剤 3 ロット間の同等性

hSBA GMTR について、本剤 3 ロット間の同等性を血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて検定し、各抗原について、GMTR の両側 95% CI が 1/2 より大きく、かつ 2 未満の場合、同等性が示されたとした。

本剤の対照ワクチンに対する免疫学的非劣性

本剤又は対照ワクチン接種後 D30 における hSBA ワクチン抗体応答^{注)} について、血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれについて、G1~G3 の G4 に対する非劣性検定を行い、両群の差の両側 95% CI の下限が-10%を上回る場合、非劣性が示されたとした。

副次評価項目：

本剤の対照ワクチンに対する免疫学的非劣性

本剤 (3 ロットの併合) 又は対照ワクチン (G4) 接種後の hSBA ワクチン抗体応答について、血清群 A、C、W 及び Y のそれぞれに対し個別に非劣性検定を行い、両群の差の両側 95% CI の下限が-10%を上回る場合、非劣性が示されたとした。

以下の非劣性仮説を検定した。

- 成人 (18~55 歳) に接種後 30 日の本剤群 (G1b+G2b+G3b) 及び対照群 (G4b) の hSBA ワクチン抗体応答を達成した被験者の割合 (hSBA ワクチン抗体応答率)

V. 治療に関する項目

- 思春期末成年（10～17歳）に接種後30日の本剤群（G1a+G2a+G3a）及び対照群（G4a）のhSBAワクチン抗体応答率

本剤3ロット間のhSBAワクチン抗体応答の比較

本剤接種後D30のhSBAワクチン抗体応答率について、G1、G2、及びG3の差とその95%CIを算出した。

本剤及び対照ワクチン接種後のhSBA GMTの比較

本剤群（G1+G2+G3）及び対照群（G4）における接種後D30のhSBA GMTRとその95%CIを算出した。

注) hSBA ワクチン抗体応答（ベースライン時カットオフ抗体価1:8）の定義

- 接種前hSBA抗体価が1:8未満の場合：接種後hSBA抗体価が1:16以上
- 接種前hSBA抗体価が1:8以上の場合：接種後hSBA抗体価が接種前の4倍以上

観察的評価項目：

<免疫原性>

本剤及び対照ワクチン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。基本的にカテゴリー変数は要約し、頻度数、割合及び95%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を用い、割合についてはClopper-Pearson法を用いて算出した。各血清群に対する抗体価について、RCDC図を提示した。

<安全性>

全接種群の被験者について、安全性評価項目の主なパラメータは95%CI（Clopper-Pearson法）により記述した。

試験成績：

<対象集団>

全接種群で計3,344例の被験者を組み入れ、3,242例が本治験を完了した。死亡、SAE又はそのほかのAEによる早期中止はなかった。主な中止理由は追跡不能43例（G1:9例、G2:13例、G3:10例、G4:11例）、AE以外による自主的な治験離脱41例（G1:11例、G2:13例、G3:9例、G4:8例）、治験実施計画書からの逸脱17例（G1:3例、G2:7例、G3:2例、G4:5例）で、SAE又はその他のAEによる早期中止はなかった。

各接種群の内訳を下表に要約した。

被験者の内訳（例数）

	G1（ロット1）	G2（ロット2）	G3（ロット3）	G4	合計
組入れ	902	895	906	641	3,344
治験完了	879	861	885	617	3,242
中止	23	34	21	24	102
FAS	874	861	875	615	3,225
FAS2*	869	856	870	612	3,207
PPAS	843	820	845	593	3,101
PPAS2*	838	816	840	590	3,084
SafAS	895	883	898	635	3,311

※FAS2 / PPAS2：追加解析として一部医療機関の被験者を除外した以外、FAS及びPPASと同一である。

最終来院から6ヵ月後の安全性追跡調査が実施されたのは3,183例（95.2%）で、G1は94.8%（855/902例）、G2では94.6%（847/895例）、G3では96.4%（873/906例）、G4では94.9%（608/641例）であった。

SafAS全体で男性1,407/3,311例（42.5%）、女性1,904/3,311例（57.5%）で、男女比は0.74であった（G1:0.69、G2:0.68、G3:0.83、G4:0.79）。

組入れ時の平均年齢±SDは全被験者を通じて同程度で、27.1±15.6歳であった。

V. 治療に関する項目

<免疫原性の結果>

免疫原性は PPAS を対象に評価した。

主要評価項目

hSBA ワクチン抗体応答により評価した本剤接種後（3ロット併合：G1+G2+G3）の免疫応答は、対照ワクチン MCV4-DT 接種後（G4）の免疫応答に対して、4つの血清群全てについて群間差の両側95% CI の下限値は-10%を上回ったことから、本剤の対照ワクチンに対する非劣性が示された。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS

血清群	本剤		MCV4-DT		両群の応答率の差（%） （95%CI）
	n/M	応答率（95%CI）	n/M	応答率（95%CI）	
A	1,846/2,503	73.8 (72.0 ; 75.5)	324/593	54.6 (50.5 ; 58.7)	19.1 (14.8 ; 23.5)
C	2,222/2,503	88.8 (87.5 ; 90.0)	284/593	47.9 (43.8 ; 52.0)	40.9 (36.7 ; 45.0)
W	2,011/2,505	80.3 (78.7 ; 81.8)	363/593	61.2 (57.2 ; 65.2)	19.1 (14.9 ; 23.3)
Y	2,290/2,505	91.4 (90.3 ; 92.5)	435/593	73.4 (69.6 ; 76.9)	18.1 (14.5 ; 21.9)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

また、本剤各ロットの組合せ及び各血清群について、hSBA GMTR の両側 95% CI は 1/2 より大きくかつ 2 未満であることから、3 ロット間での免疫学的同等性が示された。

接種 30 日後の本剤 3 ロットの hSBA GMT : PPAS

血清群	G1 (N=843)		G2 (N=820)		G3 (N=845)		各群間 GMTR (95%CI)		
	M	GMT (95% CI)	M	GMT (95% CI)	M	GMT (95% CI)	G1/G2	G2/G3	G1/G3
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)
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)
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)
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)

M : PPAS 内の解析評価可能例数 N : PPAS

副次評価項目：

成人における hSBA ワクチン抗体応答

18～55 歳の被験者において、本剤群（G1b～3b の併合）及び対照ワクチン群（G4b）の hSBA 免疫応答率の差の両側 95% CI の下限は-10%を上回り、本剤の対照ワクチンに対する非劣性が示された。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS

血清群	本剤（G1b+G2b+G3b）		MCV4-DT（G4b）		両群の応答率の差（%） （95%CI）
	n/M	応答率（95%CI）	n/M	応答率（95%CI）	
A	1,034/1,406	73.5 (71.2 ; 75.8)	158/293	53.9 (48.0 ; 59.7)	19.6 (13.5 ; 25.8)
C	1,173/1,406	83.4 (81.4 ; 85.3)	124/293	42.3 (36.6 ; 48.2)	41.1 (35.0 ; 46.9)
W	1,084/1,408	77.0 (74.7 ; 79.2)	178/293	60.8 (54.9 ; 66.4)	26.8 (20.7 ; 32.9)
Y	1,241/1,408	88.1 (86.3 ; 89.8)	147/293	50.2 (44.3 ; 56.0)	27.4 (21.7 ; 33.3)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

未成年における hSBA ワクチン抗体応答

10～17 歳の被験者において、本剤群（G1a～3a の併合）及び対照ワクチン群（G4a）の hSBA 免疫応答率の差の両側 95% CI の下限は-10%を上回り、本剤の対照ワクチンに対する非劣性が示された。

V. 治療に関する項目

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	本剤 (G1a+G2a+G3a)		MCV4-DT (G4a)		両群の応答率の差 (%) (95%CI)
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	
A	812/1,097	74.0 (71.3 ; 76.6)	166/300	55.3 (49.5 ; 61.0)	18.7 (12.5 ; 24.9)
C	1,049/1,097	95.6 (94.2 ; 96.8)	160/300	53.3 (47.5 ; 59.1)	42.3 (36.6 ; 48.0)
W	1,049/1,097	95.6 (94.2 ; 96.8)	216/300	72.0 (66.6 ; 77.0)	12.5 (7.22 ; 18.2)
Y	927/1,097	84.5 (82.2 ; 86.6)	257/300	85.7 (81.2 ; 89.4)	10.0 (6.18 ; 14.5)

n : hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M : PPAS 内の解析評価可能例数

3 ロット間の hSBA ワクチン抗体応答

hSBA ワクチン抗体応答率の差は、4 つの血清群全てについて、各ロット間の差の両側 95% CI の下限は-10%を上回っていた。

接種 30 日後の本剤 3 ロットの hSBA ワクチン抗体応答率 (%) : PPAS

血清群	G1 (N=843)		G2 (N=820)		G3 (N=845)		各群応答率の差 (%) (95%CI)		
	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	n/M	応答率 (95%CI)	G1 - G2	G2 - G3	G1 - G3
A	599/ 842	71.1 (67.9 ; 74.2)	626/ 818	76.5 (73.5 ; 79.4)	621/ 843	73.7 (70.6 ; 76.6)	-5.4 (-9.59 ; -1.16)	2.9 (-1.30 ; 7.01)	-2.5 (-6.78 ; 1.74)
C	760/ 840	90.5 (88.3 ; 92.4)	730/ 819	89.1 (86.8 ; 91.2)	732/ 844	86.7 (84.3 ; 88.9)	1.3 (-1.58 ; 4.28)	2.4 (-0.740 ; 5.54)	3.7 (0.708 ; 6.79)
Y	778/ 842	92.4 (90.4 ; 94.1)	753/ 819	91.9 (89.9 ; 93.7)	759/ 844	89.9 (87.7 ; 91.9)	0.5 (-2.14 ; 3.07)	2.0 (-0.763 ; 4.79)	2.5 (-0.248 ; 5.20)
W	686/ 842	81.5 (78.7 ; 84.0)	661/ 819	80.7 (77.8 ; 83.4)	664/ 844	78.7 (75.8 ; 81.4)	0.8 (-3.00 ; 4.54)	2.0 (-1.84 ; 5.89)	2.8 (-1.02 ; 6.61)

M : PPAS 内の解析評価可能例数 N : PPAS

本剤及び対照ワクチン接種後の hSBA GMT

全ての血清群について本剤併合群 (G1+G2+G3) の GMT は対照群 (G4) より高く、GMTR (本剤併合群/G4) は、全ての血清群について 1.90~8.05 で、95% CI の下限は 1 を上回った。

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした 3,311 例 (G1 例 : 895 例、G2 : 883 例、G3 : 898 例、G4 : 635 例) において、死亡例、重篤な副反応又は AE による治験中止例は認められなかった。

即時性非特定 AE は本剤群 (G1~3 併合) で 0.4% (10/2,676 例) にみられ、G1 で 0.3% (3/895 例)、G2 で 0.5% (4/883 例)、G3 で 0.3% (3/898 例) であった。対照群 G4 では 0.5% (3/635 例) 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 はみられなかった。

各接種群における安全性パラメータの要約 : 接種後の発現例数及び割合 (%)

接種群 (N)	G1 (895)		G2 (883)		G3 (898)		G1~3 (2676)		G4 (635)	
	n/M	%	n/M	%	n/M	%	n/M	%	n/M	%
特定反応	477/877	54.4	484/861	56.2	485/882	55.0	1,446/2,620	55.2	353/615	57.4
特定注射部位反応	355/877	40.5	353/861	41.0	341/882	38.7	1,049/2,620	40.0	242/614	39.4
特定全身反応	379/877	43.2	379/860	44.1	404/882	45.8	1,162/2,619	44.4	281/615	45.7
非特定 AE	110/895	12.3	126/883	14.3	121/883	13.5	357/2,676	13.3	85/635	13.4
非特定副反応	23/895	2.6	23/883	2.6	22/898	2.4	68/2,676	2.5	7/635	1.1
SAE	9/895	1.0	13/883	1.5	6/898	0.7	28/2,676	1.0	5/635	0.8

n : 発現例数、M : SafAS 内の解析評価可能例数、N : SafAS

接種後 7 日以内に発現した特定反応

接種後 7 日までに認められた特定注射部位反応は、本剤群 (G1~3 併合) で疼痛 38.8% (1,015/2,618 例)、紅斑 4.8% (127/2,619 例)、及び腫脹 4.2% (110/2,617 例) であった。一方対照ワクチン接種後では疼痛 38.3% (235/614 例)、紅斑 4.1% (25/614 例)、及び腫脹 4.1% (25/612 例) であった。

V. 治療に関する項目

主な特定全身反応は、本剤群で筋肉痛 32.0% (838/2619 例)、頭痛 27.9% (730/2618 例)、及び倦怠感 21.4% (559/2618 例) で、対照群では筋肉痛 31.2% (192/615 例)、頭痛 27.8% (171/615 例)、及び倦怠感 21.5% (132/615 例) であった。

接種後 30 日以内に発現した非特定非重篤 AE

1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、本剤 3 ロット間、並びに本剤群及び対照群で同程度であった。

1 件以上の非特定副反応を報告した被験者の割合は 1.1% (G4) ~2.6% (G1 及び G2) で、主な副反応は本剤群 (G1~G3 併合) では注射部位そう痒感 0.7% (20/2,676 例)、注射部位熱感 0.4% (11/2,676 例)、浮動性めまい 0.3% (7/2,676 例) であった。対照群では悪心 0.3% (2/635 例) であった。

SAE は接種後 D30 までに 5 例で報告されたが、いずれも治験責任医師によって接種との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ものもなかった。

接種後 30 日までに報告された MAAE の発現割合は、本剤各ロット間で同程度 (G1 : 4.7% [42/895 例]、G2 : 4.9% [43/883 例]、G3 : 5.7% [51/898 例]) で、本剤群と対照群間でも同程度であった (G1~3 併合群 : 5.1% [136/2,676 例]、G4 : 5.8% [37/635 例])。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 は「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、このうち最も多かったのはウイルス性咽頭炎であった (G1~3 併合群 : 0.2% [6/2,676 例]、G4 : 0.3% [2/635 例])。

6 ヶ月間の追跡調査期間

6 ヶ月の追跡調査期間に 28 例の SAE が報告されたが、いずれも治験責任医師によって接種との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ものもなかった。

6 ヶ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、本剤の 3 ロット間で同程度で (G1 で 12.0% [107/895 例]、G2 で 12.7% [112/883 例]、G3 で 14.1% [127/898 例]、本剤と対照ワクチンの間でも同程度であった (G1~3 併合群で 12.9% [346/2,676 例]、G4 で 12.6% [80/635 例])。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 は「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、このうち最も多かったのは上気道感染で、G1~G3 併合群の 1.4% (38/2676 例)、G4 の 1.1% (7/635 例) で報告された。

④ 56歳以上の成人を対象とした海外第Ⅲ相試験 (MET49試験) ^{14, 15)}

目的 :

主要目的 : 本剤又は対照ワクチンを単回接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対するワクチン抗体応答について、本剤の対照ワクチンに対する非劣性の検証

副次目的 : 本剤又は対照ワクチンを接種したときの血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT の比較

観察的目的 :

- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 30 日目+14 日 (D30) の hSBA 抗体価の評価
- 各接種群のサブセットにおける本剤又は対照ワクチン接種前及び D30 の rSBA 抗体価の評価
- 本剤又は対照ワクチンの安全性プロファイルの評価

試験デザイン : 第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間

対象 : 56 歳以上の成人

主な選択基準 :

- 組入れ時の年齢が 56 歳以上の者
- 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者

主な除外基準 :

- 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

V. 治療に関する項目

を実施又は禁欲している場合、妊娠可能な女性とはみなさない)

- 被験ワクチン接種前 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治験に参加を予定している者
- 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 D30 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、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、例として 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）
- 髄膜炎菌感染症に対する治験ワクチン又は他のワクチン（すなわち血清群 A、C、W 又は 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）の接種歴がある者
- 過去 3 ヶ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
- 先天性又は後天性免疫不全又はその疑いがある、過去 6 ヶ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 ヶ月のうち連続して 2 週間以上のプレドニゾン又は同等の薬剤の投与）を受けた者
- 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者
- 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（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など）
- ラテックス又は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者
- 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IM接種が禁忌であると判断した者
- GBS の病歴がある者
- 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のアルサス様反応の病歴がある者
- 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
- アルコール乱用又は薬物中毒の者
- 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を有する者
- 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）又は体温 38.0℃以上の発熱性疾患が認められた者（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）
- 初回採血前 72 時間以内抗生物質の経口投与又は注射を受けた者

試験方法：

試験に組み入れた約 900 例を以下の 2 接種群（G1 及び G2）のいずれかに 1 : 1 の比でランダム割付けし、Visit 1（D0）に、全ての被験者に本剤（IM）あるいは対照ワクチン（SC）を単回接種した。

G 1（本剤群）：各血清群 10 µg

G 2（対照群）：MPSV4（本邦未承認）

組入れは年齢によって層別化し、G1 及び G2 それぞれに 56～64 歳の被験者 200 例を組み入れた。65 歳以上の被験者については両群に 250 例を組み入れ、さらに 65～74 歳と 75 歳以上の被験者 2 サブグループに層別化し、250 例の 25%以上の被験者を各サブグループに組み入れた。

全ての被験者につき、D0 及び D30 まで各評価項目のデータを収集した。安全性（AE）については 6 ヶ月後（+14 日）の D180 までの期間、追跡調査を行った。

治験参加期間：約 180～194 日

主要評価項目：

ベースライン及びワクチン接種後 D30 における髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA

V. 治療に関する項目

ワクチン抗体応答

副次評価項目：

- 本剤又は対照ワクチンの接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT

観察的評価項目：

<免疫原性>

- 本剤又は対照ワクチンの接種前及び接種後 D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価及び rSBA 抗体価

<安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定 AE
- 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
- 接種後 Visit 2 (D30) までに発現した非特定AE (副反応については全身AEのみ)
- 治験期間を通して発現した SAE
- Visit 2 から 6 ヶ月後の追跡調査電話連絡までの MAAE (Visit 2 まで是非特定 AE とした)

統計解析：

解析対象集団

FAS：最大の解析対象集団

SafAS：治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS：免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

全ての免疫原性の解析は PPAS を対象に実施し、追加の免疫原性の解析は FAS を対象とし探索的な目的のため実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

<免疫原性>

主要評価項目である本剤及び対照ワクチン接種後 30 日における血清群 A、C、W 及び Y それぞれに対する hSBA ワクチン抗体応答^{注 1)}について、本剤の対照群に対する非劣性検定を行い、両群の割合の差の両側 95% CI の下限が-10%を上回る場合、非劣性が示されたとした。

副次評価項目については、両群の hSBA GMTR 及びその 95% CI を算出した。

観察的評価項目については各血清群に対する抗体価の記述統計量を示した。基本的にカテゴリー変数は要約し、頻度数、百分率及び 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を用い、百分率については Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

注 1) hSBA ワクチン抗体応答 (ベースライン時カットオフ抗体価 1 : 8) の定義

- ・ 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 未満の場合：接種後 hSBA 抗体価が 1 : 16 以上
- ・ 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の場合：接種後 hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上

<安全性>

G1 及び G2 の被験者について、安全性評価項目の主なパラメータは 95% CI (Clopper-Pearson 法) により算出した。

試験成績：

<対象集団>

全接種群で計 907 例の被験者を本治験に組み入れ、ランダム割付及びワクチン接種を受けなかった 1 例を除く 906 例 (本剤群 G1 : 451 例、対照群 G2 : 455 例) がそれぞれのワクチン接種を受けた。計 896 例の被験者が D30 までの治験を完了した。

対照群 (G2) の 1 例が、治験責任医師によりワクチン接種との因果関係なしと判断された SAE (冠動脈疾患の悪化による入院及び開心術) のために試験を中止した。その他に G1 の 4 例及び G2 の 2 例が治験実施計画書の不遵守により、G1 の 2 例が追跡不能により早期に治験を中止し、また G1 の 1 例は AE 以外の理由で自主的に治験から離脱した。

V. 治療に関する項目

被験者の内訳（例数）

	G1	G2	合計
組み入れ例数	451	455	907*
割付例数	451	455	906
ワクチン接種例数	448	453	901
治験完了例数	444	452	896
中止例数	7	3	11*
追跡調査実施例数	440	447	887
FAS	443	450	893
PPAS	433	431	864
SafAS	448	453	901

※ランダム割付されなかった1例を含む

男女の割合はG1で女性57.4%（259例）対男性42.6%（192例）、G2では57.4%（261例）対42.6%（194例）であった。組入れ時の平均年齢±SDは、G1及びG2で同程度（それぞれ67.0±7.52歳及び67.3±7.54歳）で、各年齢層でも同程度であった（56～64歳ではG1で60.4±2.68歳、G2で60.4±2.48歳、65歳以上ではG1で72.2±5.77歳、G2で72.7±5.47歳）。

<免疫原性の結果>

免疫原性はPPAS（864例）を対象に評価した。

主要評価項目

hSBA ワクチン抗体応答により評価した本剤接種後の免疫応答は、対照ワクチン MPSV4接種後の免疫応答に対し、4つの血清群全てについて群間差の両側95% CI の下限値は-10%を上回り、本剤の対照ワクチンに対する非劣性が示された。

接種30日後のhSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS

血清群	G1（本剤）		G2（MPSV4）		両群の応答率の差 （95%CI）
	n/M	応答率（95%CI）	n/M	応答率（95%CI）	
A	252/433	58.2（53.4；62.9）	183/431	42.5（37.7；47.3）	15.7（9.08；22.2）
C	334/433	77.1（72.9；81.0）	214/431	49.7（44.8；54.5）	27.5（21.2；33.5）
W	271/433	62.6（57.8；67.2）	193/431	44.8（40.0；49.6）	17.8（11.2；24.2）
Y	322/433	74.4（70.0；78.4）	187/431	43.4（38.7；48.2）	31.0（24.6；37.0）

n：hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M：PPAS内の解析評価可能例数

副次評価項目：

D30におけるhSBA GMTR

全ての血清群について本剤群G1のhSBA GMTは対照群G2より高く、hSBA GMTR（G1/G2）は、1.75（血清群A）～4.10（血清群C）であった。

接種30日後のhSBA GMTR：PPAS

血清群	G1（本剤）		G2（MPSV4）		本剤/MPSV4の GMTR（95%CI）
	M	GMT（95%CI）	M	GMT（95%CI）	
A	433	55.1（46.8；65.0）	431	31.4（26.9；36.7）	1.75（1.40；2.20）
C	433	101（83.8；123）	431	24.7（20.7；29.5）	4.10（3.16；5.33）
W	433	28.1（23.7；33.3）	431	15.5（13.0；18.4）	1.81（1.42；2.31）
Y	433	69.1（58.7；81.4）	431	21.0（17.4；25.3）	3.30（2.57；4.23）

M：PPAS内の解析評価可能例数

V. 治療に関する項目

観察的評価項目：

D30の血清群A、C、W及びYに対するhSBA抗体価

ベースラインのhSBA GMTは、全ての血清群に対してG1（3.07～10.7）とG2（3.26～11.0）で同程度であった。接種後30日では両群とも全ての血清群についてベースラインから上昇し、G1で28.1（血清群W）～101（血清群C）、G2で15.5（血清群W）～31.4（血清群A）であった。

65～74歳の被験者では、全体の接種群と同様の結果が得られた。ベースライン値は、全ての血清群に対して両群で同程度で、D30において、血清群C、W及びYについてはG2よりG1で高い傾向がみられ、血清群Aでは同程度であった。

75歳以上の被験者では、ベースライン値は全ての血清群に対して両群で類似していた。D30において、血清群CについてはG1の方がG2よりも高く、血清群A、W及びYについては両群で同程度であった。

rSBA免疫原性の結果

全体として、D30にrSBA抗体応答^{注2)}が認められた被験者の割合は、血清群A、C及びWではG1の方がG2よりも数値上高かった。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G1（90.2% [血清群W]～98.8% [血清群C]）の方がG2（78.8% [血清群Y]～91.8% [血清群A]）よりも高かった。

D30のrSBA GMTは、両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、G1で1,479（血清群Y）～2,586（血清群C）、G2で362（血清群Y）～1,171（血清群A）であった。

注2) rSBAワクチン抗体応答（ベースライン時カットオフ抗体価1:8）の定義

・接種前rSBA抗体価が1:8未満の場合：接種後hSBA抗体価が1:32以上

・接種前rSBA抗体価が1:8以上の場合：接種後hSBA抗体価が接種前の4倍以上

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした901例（G1:448例、G2:453例）において、ワクチン接種と因果関係が否定できないSAE、AE又は副反応に起因する治験中止例や死亡例は認められなかった。

各接種群における安全性パラメータの要約：接種後の発現例数及び割合（%）

接種群 (n)	本剤 (N=448)		MPSV4 (N=453)	
	発現例数	発現割合 (95% CI)	発現例数	発現割合 (95% CI)
安全性パラメータ				
特定反応	182/443	41.1 (36.5 ; 45.8)	121/451	26.8 (22.8 ; 31.2)
特定注射部位反応	118/443	26.6 (22.6 ; 31.0)	43/451	9.5 (7.0 ; 12.6)
特定全身反応	138/443	31.2 (26.9 ; 35.8)	109/451	24.2 (20.3 ; 28.4)
非特定AE	63/448	14.1 (11.0 ; 17.6)	47/453	10.4 (7.7 ; 13.6)
非特定副反応	15/448	3.3 (1.9 ; 5.5)	10/453	2.2 (1.1 ; 4.0)
SAE	15/448	3.3 (1.9 ; 5.5)	15/453	3.3 (1.9 ; 5.4)

N : SafAS

接種後7日以内に発現した特定反応

接種後7日までに1件以上の特定反応を報告した被験者の割合は、G1（41.1%）の方がG2（26.8%）より高かった。

本剤群でみられた特定注射部位反応は疼痛25.5%（113/443例）、紅斑5.2%（23/443例）及び腫脹4.5%（20/443例）で、対照群では疼痛9.6%（43/450例）で、紅斑及び腫脹はみられなかった。主な特定全身反応は本剤群で筋肉痛21.9%（97/442例）、頭痛19.0%（84/442例）及び倦怠感14.5%（64/442例）で、対照群ではそれぞれ15.3%（69/451例）、14.6%（66/451例）及び11.3%（51/451例）であった。

V. 治療に関する項目

接種後 30 分以内に発現した即時性非特定 AE

本剤群 G1 の 1 例でグレード 1 の味覚異常（口の中の金属味）を発現したが、同日中に処置を必要とせず自然消失・回復し、治験を完了した。本即時性 AE は治験責任医師によって本剤による副反応と判断された。

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。

接種後 30 日以内に発現した非特定 AE

最も多く報告された非重篤な非特定全身 AE は「筋骨格系および結合組織障害」（G1：3.8%、G2：2.0%）に分類されるもので、主に「関節痛」（G1：1.3%、G2：0.2%）及び「背部痛」（G1：1.1%、G2：0.4%）であった。

本剤で最も多く報告された非重篤な非特定副反応は注射部位そう痒感 1.8%（8/448 例）で、対照群（G2）では 0.4%（2/453 例）の被験者で認められた。

治験期間中 1 件以上の SAE を発現した被験者の割合は両群とも 3.3%（各群 15 例）で、合計 30 例 39 件の SAE が発現した。接種後 7 日以内では G2 の 2 例に、接種後 30 日以内では両群各 3 例で計 6 例、D30 以降の追跡調査期間には 25 例（G1：12 例、G2：13 例）が報告された。2 例以上で報告された SAE は、G1 の変形性関節症 2 例及び G2 の急性心筋梗塞 2 例であった。

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。

対照群 G2 で、接種 30 日以降 6 ヶ月後の追跡調査期間に 2 件の死亡が認められ、1 例は転移性肺癌のため死亡し、治験中止となった。もう 1 例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。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。

D30 までに 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、G1（5.8%）と G2（3.5%）で同程度で、ほとんどは、重症度がグレード 1 又は 2 であった。G1 の 1 件は、ワクチンと因果関係ありと判断され、1 例は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。

D30 以降 6 ヶ月後の追跡調査までの MAAE

追跡調査期間において 1 件以上の MAAE を報告した被験者の割合は、G1 で 10.5%、G2 で 13.9% であった。

⑤ 思春期末成年及び成人を対象に本剤を追加接種した海外第Ⅲ相試験（MET56試験）^{16,17)}

目的：

主要目的：本剤追加接種の 4～10 年前に 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン（MCV4）を 1 回接種した被験者に、本剤を追加接種したときの各血清群 A、C、W 及び Y に対する抗体応答について、対照ワクチンを追加接種したときの抗体応答に対する非劣性の検証

副次目的：

- サブセットの被験者における、D06（接種後 6 日±1 日）の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答の評価
- D0（接種前）及び D30（接種後 30 日+14 日）の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT の評価

観察的目的：

- D0、D06 及び D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA 抗体価の評価
 - サブセットの被験者における、本剤又は対照ワクチン接種前及び D30 の血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA 抗体反応の評価
 - 本剤追加接種後の安全性プロファイルの対照ワクチンとの比較
-

試験デザイン：第Ⅲ相、多施設共同、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照、並行群間

対象：MCV4 の初回接種を受けた思春期末成年及び成人

主な選択基準：

- 組入れ時の年齢が 15 歳以上の者

V. 治療に関する項目

- ワクチン接種の 4～10 年前^{注 1)}に MCV4 を 1 回接種した記録を有する者
- 以下の同意説明文書が得られた者
 - 15 歳以上 18 歳未満の被験者^{注 2)}：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
 - 18 歳以上の被験者^{注 2)}：被験者が署名及び日付を記入した同意説明文書
- 15 歳以上 18 歳未満の被験者^{注 2)}：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者
- 15 歳以上 18 歳未満の被験者^{注 2)}：予定された全ての来院日に来院し、全ての治験手順を順守できる者

注 1) 「4 年」とは最後のワクチン接種の 4 年後の初日からを、「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。

注 2) 18 歳と異なる場合は法定成人年齢

主な除外基準：

- 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 年間に経過した女性、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）
- 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者
- 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の接種された、又は D30 前に何らかのワクチン接種を予定している者（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、例として 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）
- IMD 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者
- 過去 3 ヶ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
- 先天性又は後天性免疫不全又はその疑いがある、過去 6 ヶ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ステロイド療法（過去 3 ヶ月のうち連続して 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
- 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者
- 治験中に髄膜炎菌に感染するリスクが高い者（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など）
- 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者
- 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者
- 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 IM 接種が禁忌であると判断した者
- GBS の病歴がある者
- 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
- アルコール乱用又は薬物中毒の者
- 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を有する者
- 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）又は体温 38.0℃以上の発熱性疾患が認められた者（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）
- 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者

試験方法：

試験に組み入れた被験者を以下の 2 接種群（G1 及び G2）のいずれかに 1：1 の比でランダム割付けし、Visit 1（D0）に、全被験者が本剤あるいは対照ワクチンを単回追加接種（IM）した。

V. 治療に関する項目

G1 (本剤群) : 各血清群 10 µg

G2 (対照群) : MCV4-DT (各血清群 4 µg、本邦既承認)

両群のいずれかに 1:1 でランダム化された最初の 120 例 (G1 及び G2 にランダム化された各 60 例) のサブセットでは、D06 に追加の血液検体を採取した。

全被験者で、ベースライン (D0、ワクチン接種前) 及び D30 に検体を採取し、各評価項目のデータを収集した。安全性情報 (AE) については D180 (接種後 6 ヶ月+14 日) まで収集した。

主要評価項目 :

D0 及びワクチン接種後 D30 における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答

副次評価項目 :

- サブセット 120 例の D06 における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA ワクチン抗体応答
- 本剤及び対照ワクチン接種後 30 日における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT

観察的評価項目 :

<免疫原性>

- D0 並びに D06 及び D30 における血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT
- サブセットの被験者における、本剤又は対照ワクチン接種後 D30 における血清群 A、C、W 及び Y に対する rSBA GMT

<安全性>

- 接種後 30 分以内に発現した即時性非特定 AE
 - 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
 - 接種後 Visit 2 (D30) までに発現した非特定 AE (副反応については全身 AE のみ)
 - 治験期間を通して発現した SAE
 - D30 以降 6 ヶ月後の追跡調査電話連絡までの MAAE (D30 までは非特定 AE とした)
-

統計解析 :

解析対象集団

FAS : 最大の解析対象集団

SafAS : 治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、安全性データが得られた被験者

PPAS : 免疫原性解析の主要な解析対象集団で、治験ワクチンを少なくとも 1 回接種され、有効なワクチン接種後の血液検体の結果が得られ、重大な実施計画書からの逸脱がなかった被験者

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、追加の免疫原性の解析は、FAS を対象とし探索的な目的のため実施した。全ての安全性の解析は、SafAS を対象に実施した。

<免疫原性>

主要評価項目である本剤及び対照ワクチン接種後 30 日における血清群 A、C、W 及び Y それぞれに対する hSBA ワクチン抗体応答^{注 3)}について、本剤 (G1) の対照群 (G2) に対する非劣性検定を行い、両群の割合の差の両側 95% CI の下限が -10% を上回る場合、非劣性が示されたとした。

注 3) hSBA ワクチン抗体応答 (ベースライン時カットオフ抗体価 1 : 8) の定義

- 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 未満の場合 : 接種後 hSBA 抗体価が 1 : 16 以上
- 接種前 hSBA 抗体価が 1 : 8 以上の場合 : 接種後 hSBA 抗体価が接種前の 4 倍以上

副次評価項目については、D06 及び D30 における hSBA 抗体応答の両群の差とその 95% CI、及び hSBA GMTR とその 95% CI を算出した。

観察的評価項目については各血清群に対する抗体価の記述統計量を示した。基本的にカテゴリー変数は要約し、頻度数、百分率及び 95% 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を用い、百分率については Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

<安全性>

G1 及び G2 の被験者について、安全性評価項目の主なパラメータは 95% CI (Clopper-Pearson 法) により算出した。

V. 治療に関する項目

<対象集団>

本治験に組み入れた計 810 例の被験者をランダム割付し（本剤群 G1：403 例、対照群 G2：407 例）、それぞれのワクチンを接種した。798 例の被験者が D30 までに本治験を完了した。

G1 の 3 例及び G2 の 2 例が追跡不能により、G1 の 2 例及び G2 の 1 例が試験実施計画書の不遵守により早期に治験を中止した。また両群の各 2 例が AE 以外の理由で自主的に治験を中止した。

AE 及び SAE による中止例はなかった。

被験者の内訳（例数）

	G1	G2	合計
組入れ/割付例数	403	407	810
治験完了例数	396	402	798
中止例数	7	5	12
追跡調査実施例数	391	399	790
FAS1 (D06)	56	63	119
PPAS1 (D06)	55	62	117
FAS2 (D30)	396	402	798
PPAS2 (D30)	384	389	773
SafAS	402	407	809

PPAS1：サブセット（D06 で最初にランダム割付された被験者）

男女比は全体で 0.99、G1 で 0.94、G2 では 1.04 であった。SafAS の男性は 402 例（49.7%）、女性は 407 例（50.3%）であった。

被験者の年齢は両接種群で同程度で、組入れ時の平均年齢±SD は 20.0±5.78 歳であった。

<免疫原性の結果>

主要評価項目

主要評価については PPAS2（本剤群：384 例、対照群：389 例）を対象に評価した。

本剤の D30 における hSBA ワクチン抗体応答は、対照ワクチン（MCV4-DT）接種後の抗体応答に対し、4 つの血清群全てについて群間差の両側 95% CI の下限値は -10% を上回り、非劣性を示した。

接種 30 日後の hSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS2

血清群	G1（本剤）		G2（MCV4-DT）		両群の応答率の差 （95%CI）
	n/M	応答率（95%CI）	n/M	応答率（95%CI）	
A	354/384	92.2 (89.0 ; 94.7)	339/389	87.1 (83.4 ; 90.3)	5.0 (0.735 ; 9.38)
C	373/384	97.1 (94.9 ; 98.6)	357/389	91.8 (88.6 ; 94.3)	5.4 (2.16 ; 8.76)
Y	374/384	97.4 (95.3 ; 98.7)	372/389	95.6 (93.1 ; 97.4)	1.8 (-0.907 ; 4.55)
W	377/384	98.2 (96.3 ; 99.3)	353/389	90.7 (87.4 ; 93.4)	7.4 (4.30 ; 10.9)

n：hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M：PPAS 内の解析評価可能例数

副次評価項目：

D06 における hSBA ワクチン抗体応答

接種後 6 日の hSBA ワクチン抗体応答は本剤群（G1）と対照群（G2）で同程度であった。

接種 6 日後の hSBA ワクチン抗体応答率（%）：PPAS1

血清群	G1（本剤）		G2（MCV4-DT）		両群の応答率の差 （95%CI）
	n/M	応答率（95%CI）	n/M	応答率（95%CI）	
A	40/55	72.7 (59.0 ; 83.9)	41/62	66.1 (53.0 ; 77.7)	6.6 (-10.1 ; 22.5)
C	46/55	83.6 (71.2 ; 92.2)	54/62	87.1 (76.1 ; 94.3)	-3.5 (-16.9 ; 9.49)
W	52/55	94.5 (84.9 ; 98.9)	52/62	83.9 (72.3 ; 92.0)	10.7 (-1.12 ; 22.3)
Y	50/55	90.9 (80.0 ; 97.0)	52/62	83.9 (72.3 ; 92.0)	7.0 (-5.64 ; 19.3)

n：hSBA ワクチン抗体応答を達成した例数、M：PPAS 内の解析評価可能例数

V. 治療に関する項目

D30 における hSBA GMTR

接種後 30 日において、全ての血清群について G1 の hSBA GMT は G2 より高く、hSBA GMTR (G1/G2) は、1.68 (血清群 A) ~4.37 (血清群 C) であった。

接種 30 日後の hSBA GMTR : PPAS2

血清群	G1 (本剤)		G2 (MCV4-DT)		本剤/ MCV4-DT の GMTR (95%CI)
	M	GMT (95%CI)	M	GMT (95%CI)	
A	384	497 (436 ; 568)	389	296 (256 ; 343)	1.68 (1.38 ; 2.05)
C	384	2618 (2227 ; 3078)	389	599 (504 ; 711)	4.37 (3.45 ; 5.53)
W	384	1747 (1508 ; 2025)	389	723 (614 ; 853)	2.42 (1.94 ; 3.01)
Y	384	2070 (1807 ; 2371)	389	811 (699 ; 941)	2.55 (2.09 ; 3.12)

M : PPAS 内の解析評価可能例数

観察的評価項目 :

D0、D06、D30 の hSBA GMT

PPSA1 のベースライン (D0) における hSBA GMT は、全ての血清群について、G1 で 6.30~12.1、G2 では 9.67~19.6 の範囲であった。D06 では、全ての血清群について両接種群ともにベースラインよりも上昇し、血清群 A、C、W 及び Y に対する hSBA GMT は、G1 でそれぞれ 173、334、499 及び 302、G2 ではそれぞれ 226、448、346 及び 335 であった。

PPAS2 のベースライン値は、G1 で 7.70~13.7、G2 で 27.27~15.1 であった。D30 では、全ての血清群について両接種群ともにベースラインよりも上昇し、G1 で 497~2,618、G2 で 296~811 であった。

D30 の rSBA GMT

ベースライン (D0) における rSBA GMT は、血清群 A (G1 : 1,097、G2 : 1,144) 及び W (G1 : 141、G2 : 145) については両群間で同程度であった。血清群 C 及び Y については、G1 (15.2 及び 84.2) の方が、G2 (9.13 及び 52.7) と比較して数値的に高かった。

D30 では、両群とも全ての血清群についてベースラインよりも上昇し、G1 で 9468~21,227、G2 では 2,665~9,410 であった。

<安全性の結果>

安全性の解析対象とした 809 例 (G1 : 402 例、G2 : 407 例) において、いずれの接種群でも、死亡、治験の中止に至った AE 又は重篤な副反応はみられなかった。

各接種群における安全性パラメータの要約 : 接種後の発現例数及び割合 (%) : SafAS

接種群 (n)	本剤 (G1 : N=402)		MCV4-DT (G2 : N=407)	
	n/M	発現割合 (%)	n/M	発現割合 (%)
安全性パラメータ				
特定反応	256/398	64.3%	263/402	65.4%
特定注射部位反応	185/398	46.5%	198/402	49.3%
特定全身反応	220/398	55.3%	218/402	54.2%
非特定非重篤 AE	105/402	26.1%	103/407	25.3%
非特定副反応	12/402	3.0%	12/407	2.9%

n : 発現例数、M : SafAS 内の解析評価可能例数、N : SafAS

接種後 7 日以内に発現した特定反応

本剤接種後 7 日までに本剤群で 1 件以上の特定注射部位反応を報告した被験者の割合及び特定全身反応を報告した被験者の割合は対照群と同程度であった。

最も多く報告された特定注射部位反応は疼痛 (G1 : 44.7% [178/398例]、G2 : 48.8% [196/402例]) で、紅斑及び腫脹は G1 でそれぞれ 5.0% (20/398例) 及び 4.0% (16/398例)、G2 ではそれぞれ 1.5% (6/402例) 及び 0.7% (3/402例) であった。注射部位反応の大部分はグレード 1 又は 2 で、ほとんど

V. 治療に関する項目

が接種後3日以内に発現し、1～3日間継続した。両群ともグレード3の紅斑又は腫脹を報告した被験者はいなかった。

最も多く報告された全身反応は、筋肉痛（G1：36.7% [146/398例]、G2：38.8% [156/402例]）及び頭痛（G1：37.9% [151/398例]、G2：33.3% [134/402例]）であった。倦怠感はG1の27.6%（110/398例）及びG2の26.9%（108/402例）で、発熱はG1では報告されず、G2の0.5%（2/395例）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2で、接種後3日以内に発現し、1～3日間継続した。

接種後30分以内に発現した即時性非特定AE

1件以上の即時性非特定AEはG1で2例（0.5%）報告され（いずれもめまい）、G2ではみられなかった。

D30までに発現した非特定非重篤AE

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、G1（26.1% [105/402例、164件]）とG2（25.3% [103/407例、164件]）で同程度であった。

治験責任医師により接種による副反応と判断されたのは「一般・全身障害および投与部位の状態」に分類されるもので、最も多く報告された副反応は疲労（G1：0.5% [2/402例]、G2：0.2% [1/407例]）であった。

D30までに報告されたMAAE

D30までの間に1件以上のMAAEを報告した被験者の割合は、G1（7.5% [30/402例]）とG2（6.1% [25/407例]）で同程度で、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いと判断された。最も多く報告されたのは「感染症および寄生虫症」に分類されるもので（G1：3.2% [13/402例]、G2：3.2% [13/407例]）、最も多く報告されたのは上気道感染症であった（G1：0.5% [2/402例]、G2：0.7% [3/407例]）。

治験期間におけるSAE

D30までにG1の1例（両側性肺塞栓症）及びG2の2例（大うつ病性障害及び胸痛各1例）でSAEが発現した。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。

D30以降6ヵ月の追跡調査期間では、G1の4例（1.0%）及びG2の2例（0.5%）で計6件のSAEが発現したが、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。

D30以降6ヵ月の追跡調査におけるMAAE

追跡調査期間において1件以上のMAAEを報告した被験者の割合は、G1で18.9%（76/402例）、G2で24.6%（100/407例）であった。全て治験責任医師によりワクチン接種と因果関係はなく、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。

最も多く報告されたのは「感染症および寄生虫症」に分類されるもので、主に咽頭炎（G1：3.5% [14/402例]、G2：3.2% [13/407例]）及び上気道感染（G1：3.7% [15/402例]、G2：1.2% [5/407例]）であった。その他に多く報告されたのは「傷害、中毒および処置合併症」に分類されるもので、主に挫傷（G1：0.5% [2/402例]、G2：0.5% [2/407例]）、靭帯捻挫（G1：0.2% [1/402例]、G2：0.7% [3/407例]）及びG2でみられた脳震盪1.0%（4/407例）であった。

2) 安全性試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

殺菌性抗髄膜炎菌莢膜抗体は侵襲性髄膜炎菌感染症に対する防御に関与する^{18, 19)}。本剤は髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の莢膜多糖体（PS）に対する特異的殺菌性抗体産生を誘導する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤を含む MCV4 製剤の免疫原性評価のため、数種類（マウス、ラット及びウサギ）の動物モデルを用いた試験の結果、他の動物種と比較してより高度かつより再現性の高い免疫応答が得られたことから、マウスを用いて MenACYW 結合型ワクチンの非臨床薬理的評価を行った。

1) 免疫原性評価のためのマウス系統及び免疫用量の選択

MenACYW 結合型ワクチン製剤の免疫原性検査に最適なマウス系統及び用量を選択するため、様々なハプロタイプのマウス系統（BALB/c、C3H、C57BL/6）における抗体反応について、髄膜炎菌 PS 結合型ワクチン製剤の免疫原性評価に従来から使用されてきた ICR（非近交系）マウスの抗体反応と比較した。

1群10匹のマウス（6～8週齢）に、被験物質の各血清群 A、C、W 及び Y につき 2、1、0.5、0.25、0.125、0.063 及び 0.031 µg/回の 7 用量を、SC 投与により 14 日間隔で 2 回免疫した。2 回目の投与後 14 日の PS 特異的総グロブリン G（IgG）を酵素免疫測定法（ELISA）により、また殺菌性（機能性）抗体誘導について血清殺菌アッセイ（SBA）により評価した。至適免疫用量は、用量反応曲線の線形領域において各血清群 A、C、W 及び Y 全てに対する抗体反応が得られる用量とした。

多糖体特異的総 IgG 反応

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

殺菌性抗体反応

MenACYW 結合型ワクチンにより誘導された機能性抗体価は、全体として他の系統のマウスより ICR マウスにおいて高い傾向がみられ、それぞれの PS を 0.25 µg の用量で SC 投与した ICR マウスにおける SBA 抗体価は概ねプラトーに達した。

VI. 薬効薬理に関する項目

一連の用量により免疫したマウスにおける SBA 抗体価 : GMT

PS	マウス系統	被験物質の用量 (µg/回)							
		2	1	0.5	0.25	0.125	0.063	0.031	0
Men A	BALB/c	128	64	256	128	256	64	32	< 8
	C3H	64	512	128	256	64	32	< 8	< 8
	C57BL/6	128	256	128	64	64	64	64	< 8
	ICR	1024	1024	512	1024	256	256	256	< 8
Men C	BALB/c	2048	4096	4096	2048	4096	2048	4096	< 8
	C3H	2048	2048	2048	2048	2048	512	1024	< 8
	C57BL/6	2048	1024	512	256	1024	512	256	< 8
	ICR	4096	8192	8192	4096	2048	1024	512	< 8
Men W	BALB/c	128	512	1024	512	2048	512	1024	< 8
	C3H	256	256	512	512	512	256	256	< 8
	C57BL/6	128	256	256	2048	256	512	512	< 8
	ICR	512	1024	1024	1024	1024	1024	512	< 8
Men Y	BALB/c	2048	4096	4096	4096	4096	2048	2048	< 8
	C3H	1024	2048	2048	4096	1024	2048	2048	< 8
	C57BL/6	4096	2048	4096	2048	4096	8192	2048	< 8
	ICR	2048	8192	8192	4096	4096	4096	1024	8

以上、各血清群 A、C、W 及び Y の PS 全てに対する IgG 及び SBA 抗体価が最も高かったのは ICR マウスであった。それぞれの髄膜炎菌 PS の免疫用量 0.25 µg は、この用量において 4 種類の PS 全てに対する免疫応答が誘導され、抗体価は用量反応曲線の線形領域の中にあつたことから、MenACYW 結合型ワクチン製剤の免疫原性を評価するのに適していることが示された。

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

MenACYW 結合型ワクチンに対する総 IgG 及び機能性抗体反応の分析に関して、ICR マウスにより様々な免疫スケジュール及び採血時点を検討した。

1 群各 10 匹の ICR 雌マウス (6~8 週齢) に、MenACYW 結合型ワクチンの固定用量 (各血清群について 0.25 µg PS/回) で SC 投与し、14 日間隔で 2 回又は 3 回免疫した。最終接種の 2 又は 3 週間後に PS 特異的殺菌性抗体を測定し、さらに血清群 A、C、W 及び Y の各 PS 特異的総 IgG を ELISA により測定した。

それぞれの PS に対する特異的 IgG 抗体が、2 回目の免疫後に誘導され、3 回目の免疫後に増加した。最終接種の 2 週間後にみられた抗体価は、最終接種 3 週間後と同程度であった。全ての血清群 PS に対する殺菌性抗体反応は、3 回免疫群の方が 2 回免疫群より高かった。2 回免疫スケジュールにより、測定可能な抗 PS 特異的 IgG 及び殺菌性抗体反応が誘導され、MenACYW 結合型ワクチンの免疫応答の評価が可能な範囲であった。

多糖体特異的総 IgG 及び SBA 抗体価

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

GMC : 幾何平均抗体濃度、GMT : 幾何平均抗体価

VI. 薬効薬理に関する項目

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

3) 臨床試験用製剤の免疫原性評価

MenACYW 結合型ワクチンの臨床試験用製剤の免疫原性を、ICR マウスを用いた特異的総 IgG 及び殺菌性抗体の測定により評価した。

1 群10 匹の ICR 雌マウス (6~8週齢) を、MenACYW 結合型ワクチンの臨床用製剤 (各血清群について0.25 µg) 2 回 SC 投与 (0日目及び14日目) により免疫し、2 回目の免疫の3 週間後 (35日目) に採血した。個々の血清について、ELISA 及び SBA によりそれぞれ PS 特異的総 IgG 及び殺菌性抗体価を測定した。

本臨床用製剤により各髄膜炎菌 PS (血清群 A、C、W 及び Y) 特異的な総 IgG 抗体が誘導され、平均 IgG 濃度 (GMC) は PS により2.28~7.30の範囲であった。

固定用量で2回免疫したときの多糖体特異的総 IgG : GMC (95% CI)

血清群	臨床用製剤	生理食塩液
A	2.28 (0.86, 6.03)	0.11 (0.11, 0.11)
C	7.30 (4.69, 11.36)	0.13 (0.13, 0.13)
W	6.99 (4.71, 10.36)	0.29 (0.29, 0.29)
Y	7.12 (4.54, 11.16)	0.24 (0.24, 0.24)

ワクチン接種により各髄膜炎菌 PS (血清群 A、C、W 及び Y) 特異的殺菌性抗体が誘導され、平均 SBA (GMT) は PS に応じて181~2353の範囲であった。

固定用量で2回免疫したときの SBA 抗体反応 : GMT (95% CI)

血清群	臨床用製剤	生理食塩液
A	181 (89, 369)	32 (32, 32)
C	2353 (1132, 4890)	60 (35, 103)
W	315 (226, 440)	32 (32, 32)
Y	891 (446, 1783)	49 (28, 83)

以上、MenACYW 結合型ワクチンの臨床試験用製剤により、マウスにおいて各血清群 A、C、W 及び Y 特異的 IgG 及び殺菌性抗体反応が誘導され、生理食塩液投与群でみられた抗体反応より有意に高く、また各 PS 特異的 IgG 濃度と殺菌性抗体濃度の間には相関性が認められた。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

本剤の特性（多糖体の破傷風トキソイド結合型ワクチン）、組成及び接種経路（筋肉内）に基づき、接種後の薬物動態プロファイルに関する情報は収集していない。

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当しない

2) 併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

雌ウサギに本剤を交配開始前 2 回及び妊娠期間中 3 回 IM 投与した生殖発生毒性試験において、母動物の血清中に血清群 C 莢膜 PS に対する特異的抗体が検出され、胎児及び出生児への移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分又は破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 [9.1.5、11.1.1 参照]

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

(解説)

「予防接種法」、「予防接種法施行規則」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。

2.2 重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない。接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.3 本剤の成分又は破傷風トキソイドでアナフィラキシーを起こしたことがある者は、本剤を接種することにより同様の症状を起こす可能性があるため本剤の接種は行わない。

2.4 前記 2.1～2.3 までに掲げる者以外に予防接種を行うことが不適当と考えられるときは、個別ケース毎に接種医により判断する。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 ワクチン接種後又は接種前に注射に対する心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒及び外傷を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

(解説)

- 8.1 ワクチン製剤に共通して設定されている注意である。本剤は予防接種法に基づき定期接種されるワクチンではないが、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して実施されることが望ましいため設定した。
- 8.2 「定期接種実施要領」にて規定されている項目であり、ワクチン製剤に共通して設定されている注意である。本剤の接種前に、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）又は接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。
- 8.3 「定期接種実施要領」にて規定されている項目であり、ワクチン製剤に共通して設定されている注意である。局所の異常反応や体調変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため設定した。
- 8.4 本剤の CCDS に基づき設定した。一般的にワクチン接種後に血管迷走神経反応として失神を起こすことが知られている。失神により転倒し負傷する可能性があることから設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者

[9.2、9.3 参照]

9.1.2 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.3 過去にけいれんの既往のある者

9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.5 本剤の成分又は破傷風トキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者

[2.3、11.1.1 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9.1.6 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者

本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。

9.1.7 過去にギラン・バレー症候群と診断された者

(解説)

9.1.1~9.1.5 「定期接種実施要領」の記載に基づき、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

9.1.6 本剤の CCDS に基づき設定した。

9.1.7 他の髄膜炎菌ワクチンでの市販後の使用経験を踏まえて設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

接種要注意者である。 [9.1.1 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

接種要注意者である。 [9.1.1 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。妊娠中の投与に関するデータは限られており、安全性は確立していない。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

本剤の CCDS に基づき設定した。本剤のヒト乳汁中への移行性及びヒトで哺乳中の児における影響は不明である。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(7) 小児等

9.7 小児等

2歳未満を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

(解説)

国内第Ⅲ相試験に基づき設定した。国内第Ⅲ相試験では、2～55歳の被験者を対象とした。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(解説)

副反応に対する一般的な注意喚起として設定した。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、9.1.5 参照]

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応				
	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			リンパ節痛	
代謝および栄養障害			食欲減退	
精神障害			易刺激性	
神経系障害	頭痛(23.9%)		浮動性めまい、味覚不全、感覚鈍麻	傾眠
眼障害			羞明	
呼吸器、胸郭および縦隔障害			鼻漏、咳嗽、咽喉乾燥、鼻閉、口腔咽頭痛、咽喉刺激感	
胃腸障害			悪心、嘔吐、上腹部痛、下痢、口内乾燥	
皮膚および皮下組織障害			発疹、そう痒症、蕁麻疹	
筋骨格系および結合組織障害	筋肉痛(28.2%)		関節痛、筋骨格硬直、背部痛、筋力低下、四肢痛	
一般・全身障害および投与部位の状態	注射部位疼痛(36.5%)、倦怠感	注射部位紅斑、注射部位腫脹、発熱、注射部位そう痒感	注射部位硬結、注射部位熱感、疲労、注射部位発疹、腋窩痛、泣き、注射部位内出血、注射部位不快感、注射部位出血、注射部位過敏反応、注射部位腫瘤、疼痛	

(解説)

海外臨床試験成績、国内第 III 相試験成績及び本剤の CCDS に基づき設定した。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- (2) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- (3) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること。
- (4) 使用前にバイアル内を目視により確認し、変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- (5) 本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。 [7.2 参照]

14.1.2 接種部位

- (1) 接種部位は、左右どちらかの腕の三角筋又は大腿前外側部とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。
- (2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

14.1.1 接種時

- (1) 本剤の CCDS に基づき設定した。筋肉内接種以外の投与経路（静脈内、皮内、皮下への接種）に関する注意喚起は、医療現場での誤接種を防止し、適正使用を推進するために必要な安全確保措置上の重要な注意喚起である
- (2)、(3) 既承認の髄膜炎ワクチンの記載に基づき、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。
- (4)、(5) 本剤の CCDS に基づき設定した。

14.1.2 接種部位

- (1) 本剤の CCDS に基づき設定した。明らかに筋肉量が少ない場合などは、年齢に関係なく大腿前外側部に接種することも可能である。
- (2) 既承認の髄膜炎ワクチンの記載に基づき、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

独立した安全性薬理試験は実施しなかったが、反復投与毒性試験及び臨床試験において、本剤の心血管系、呼吸系及び中枢神経系への生理学的影響を示唆する全身性の変化は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与時の安全性については、反復投与毒性試験で評価した。

(2) 反復投与毒性試験

CD ラットを用いた 9 週間 4 回反復筋肉内投与毒性試験

MenACYW 結合型ワクチンの全身毒性及び局所毒性を評価するため、ワクチンの毒性評価について確立されたモデルであるラットを用いた反復投与毒性試験を実施した。本試験においては、4 種類の髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）に対する免疫原性についても、ELISA により評価した。

被験物質は、第 I 相試験用製剤の 2 µg PS/血清群（リン酸アルミニウム [AlPO₄] アジュバント添加又は非添加）又は 10 µg PS/血清群（AlPO₄ アジュバント非添加、本剤のヒト 1 回用量に相当）を投与量 0.5 mL で IM 投与した。

反復 IM 投与毒性試験の概要

試験系 (数/群)	用量 (µg PS/血清群/回)	投与方法	主な所見
CD ラット (雌雄各 15)	0 (対照) 2 (AlPO ₄ 非添加) 10 (AlPO ₄ 非添加) 注) 2 (AlPO ₄ 添加)	3 週間毎 × 4 回 2 週間回復	<毒性変化> AlPO ₄ 添加 2 µg 群で注射部位における軽度局所反応と関連する炎症性変化がみられた。AlPO ₄ 非添加群では投与に関連した変化はみられなかった。 <免疫原性> PS 特異的な抗体反応は AlPO ₄ 添加群では非添加群と比較して約 10~100 倍高かった。

注) MenACYW 結合型ワクチンのヒト 1 回用量に相当

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

本剤は生物製剤であり、他の市販のワクチンと比較して遺伝毒性試験が必要と考えられる新たな成分はない。また、世界保健機関 (WHO) の「ワクチンの非臨床評価に関するガイドライン」に従い遺伝毒性試験は実施しなかった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤には遺伝毒性がないと考えられることから、がん原性もないと考えられる。また、WHOの「ワクチンの非臨床評価に関するガイドライン」に従いがん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ウサギを用いた反復 IM 投与による生殖発生毒性試験

本剤を雌ウサギに交配前、交配期間中及び着床を通して胎児の硬口蓋閉鎖まで投与したときの、雌の受胎能、胚・胎児発生（催奇形性の評価を含む）及び早期生後発達に対する影響について評価した。

1 群 55 匹の NZW 雌ウサギ（1 群雌 25 匹の帝王切開サブグループ及び 1 群雌 30 匹の自然分娩サブグループに割付）に、それぞれ対照（0.9%塩化ナトリウム）又は第Ⅲ相試験用製剤のヒト用量 1 回分（10 µg PS/血清群/回）を、交配開始の 30 及び 10 日前並びに妊娠 6、12 及び 27 日に、0.5 mL の投与量で計 5 回 IM 投与した。

帝王切開サブグループは妊娠期間終了時に帝王切開し、剖検、卵巣及び子宮のパラメータの評価並びに胎児検査（体重、性別、肉眼的外表検査及び内臓検査、骨格検査）を実施した。

自然分娩サブグループは自然分娩させ、分娩観察、母動物観察、出生児の発達指標、剖検及び分娩後 35 日の同腹児パラメータの評価を実施した。1 群 10 匹の雌ウサギ、胎児及び出生児から血液検体を採取し、ELISA により免疫原性評価を行った。

投与関連の途中死亡はなく、注射部位の反応を含む一般状態の毒性変化は認められなかった。交配前期間、妊娠期間又は分娩後期間中の体重、体重増加量並びに摂餌量には、本剤の影響はみられなかった。妊娠 29 日（帝王切開サブグループ）及び分娩後 35 日（自然分娩サブグループ）の剖検において肉眼病変は認められなかった。交配、受胎能、器官重量、卵巣及び子宮のパラメータ並びに自然分娩パラメータには、投与関連の変化は認められなかった。投与に関連した胎児の外表、内臓及び骨格の異常（帝王切開サブグループ）はみられず、出生児の生存、成長及び発達（自然分娩サブグループ）には投与に関連する変化は認められなかった。

投与群の母動物全例で血清群 C 莢膜 PS に対する特異的抗体が血清中に検出され、胎児及び出生児への移行が認められた。

(6) 局所刺激性試験

局所刺激性については反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において評価した。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来製品

劇薬

2. 有効期間

有効期間：製造日から 36 箇月

3. 包装状態での貯法

2～8℃で保存（「X. 4. 取り扱い上の注意」の項参照）

4. 取り扱い上の注意

20. 取り扱い上の注意

20.1 凍結を避けて保存すること。

20.2 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用してはならない。

5. 被接種者向け資材

くすりのしおり：

患者向医薬品ガイド：あり

その他の被接種者向け資材：メンクアッドフィ筋注を接種される方とそのご家族へ

6. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

7. 国際誕生年月日

2020 年 4 月 23 日（米国）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
メンクアッドフィ筋注	2022年9月26日	30400AMX00408000	2022年11月16日	

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年：2022年9月26日～2030年9月25日

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
メンクアッドフィ筋注	6311402A1028	6311402A1028	182121501	628212101

14. 保険給付上の注意

本剤はエクリズマブ（遺伝子組換え）、ラブリズマブ（遺伝子組換え）又はスチムリマブ（遺伝子組換え）投与患者に保険給付が限定される。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Kirsch EA, et al. : *Pediatr Infect Dis J* 1996 ; 15(11) : 967-978 (PMID : 8933544)
- 2) Harrison OB, et al. : *Emerg Infect Dis* 2013 ; 19(4) : 566-573 (PMID : 23628376)
- 3) *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)* 54 (RR07) 2005;1-21
(PMID : 15917737)
- 4) 社内資料 : 海外第 I 相試験 (MET28) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 5) 社内資料 : 海外第 I / II 相試験 (MET32) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 6) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (MET44) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 7) Judith Kirstein, et al. : *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Jun 2 ; 16(6) : 1299-1305
(PMID : 32233961)
- 8) 社内資料 : 海外第 II 相試験 (MET50) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 9) Lee-Jah Chang, et al. : *Vaccine.*2020 Apr 23 ; 38(19) : 3560-3569 (PMID : 32209248)
- 10) 社内資料 : 国内第 III 相試験 (EFC16335_MEQ00068) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 11) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (MET35) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 12) Carmen I Baccarini, et al. : *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Oct ; 39(10) : 955-960
(PMID : 32852352)
- 13) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (MET43) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 14) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (MET49) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 15) Alejandra Esteves-Jaramillo, et al. : *Vaccine.* 2020 Jun 9 ; 38(28) : 4405-4411
(PMID : 32387012)
- 16) 社内資料 : 海外第 III 相試験 (MET56) [2022 年 9 月 26 日承認、CTD2.7.6]
- 17) Germán Áñez, et al. : *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Jun 2 ; 16(6) : 1292-1298
(PMID : 32209015)
- 18) Makela PH., et al. : *Expert Rev Vaccines.*2002 Oct ; 1(3) : 399-410 (PMID : 12901578)
- 19) Goldschneider I, et al. : *J Exp Med.* 1969 Jun 1 ; 129(6) : 1307-26 (PMID : 4977280)

2. その他の参考文献

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国において2020年4月23日に、EUでは2020年11月18日に承認され、現在、イギリス、オーストラリア、カナダ、ブラジル、アルゼンチンを含む40カ国以上で承認されている。

米国における添付文書の概要

効能又は効果	MenQuadfi™ is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi is indicated for use in individuals 2 years of age and older. MenQuadfi does not prevent <i>N. meningitidis</i> serogroup B disease.
用法及び用量	Administer MenQuadfi as a single 0.5 mL injection intramuscularly. Primary Vaccination · Individuals 2 years of age and older receive a single dose. Booster Vaccination · A single dose of MenQuadfi may be administered to individuals 15 years of age and older who are at continued risk for meningococcal disease if at least 4 years have elapsed since a prior dose of meningococcal (Groups A, C, W, Y) conjugate vaccine.

(2021年10月)

欧州における添付文書の概要

効能又は効果	MenQuadfi is indicated for active immunisation of individuals from the age of 12 months and older against invasive meningococcal disease caused by <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups A, C, W, and Y. The use of this vaccine should be in accordance with available official recommendations.
用法及び用量	<u>Posology</u> Primary vaccination: · Individuals 12 months of age and older: One single dose (0.5 mL). Booster vaccination: · A single 0.5 mL dose of MenQuadfi may be used to boost subjects who have previously received a meningococcal vaccine containing the same serogroups (see section 5.1). · There are no data available to indicate the need for or timing of a booster dose of MenQuadfi (see section 5.1). <u>Other paediatric population</u> The safety and immunogenicity of MenQuadfi in individuals under 12 months of age have not yet been established. <u>Method of administration</u> For intramuscular injection only, preferably in the deltoid region or anterolateral thigh depending on the recipient's age and muscle mass. For instructions on handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

(2022年 5月)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	用法及び用量
髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。

XII. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA、オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	B1（2020年10月添付文書）
---	------------------

<参考>

オーストラリア分類：

B1 : Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.
Studies in animals have not shown evidence of an increased occurrence of fetal damage.

米国及び欧州における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

<米国添付文書>

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to MenQuadfi during pregnancy. To enroll in or obtain information about the registry, call Sanofi Pasteur at 1-800-822-2463.

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the US general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2-4% and 15-20%, respectively.

There are no clinical studies of MenQuadfi in pregnant women. Available human data on MenQuadfi administered to pregnant women are insufficient to inform vaccine-associated risks in pregnancy.

A developmental toxicity study in female rabbits administered a full human dose (0.5 mL) prior to mating and during gestation period revealed no evidence of harm to the fetus due to MenQuadfi (see Animal Data).

Data

Animal Data

In a developmental toxicity study, female rabbits received a human dose of MenQuadfi by intramuscular injection on five occasions: 30 days and 10 days prior to mating, gestation days 6, 12 and 27. No adverse effects on pre-weaning development up to post-natal day 35 were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations observed.

8.2 Lactation

Risk Summary

It is not known whether MenQuadfi is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of MenQuadfi on the breastfed infant or on milk production/excretion.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for MenQuadfi and any potential adverse effects on the breastfed child from MenQuadfi or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

(2021年10月)

XII. 参考資料

< 欧州添付文書 >

Pregnancy

There is limited amount of data on the use of MenQuadfi in pregnant women. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3). MenQuadfi should be used during pregnancy only if the expected benefits for the mother outweigh the potential risks, including those for the foetus.

Breast-feeding

It is unknown whether MenQuadfi is excreted in human milk. MenQuadfi should only be used during breast-feeding when the possible advantages outweigh the potential risks.

Fertility

A developmental and reproductive toxicity study was performed in female rabbits. There were no effects on mating performances or female fertility. No study was conducted on male fertility (see section 5.3).

(2022年 5月)

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.5 妊婦

予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 (2021年10月)	8.4 Pediatric Use Safety and effectiveness of MenQuadfi have not been established in individuals younger than 2 years of age in the US.
欧州の添付文書 (2022年5月)	<u>Posology</u> <i>Other paediatric population</i> The safety and immunogenicity of MenQuadfi in individuals under 12 months of age have not yet been established.

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 (抜粋)

9.7 小児等

2歳未満を対象とした有効性及び安全性を指標とした国内臨床試験は実施していない。

XII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

医療従事者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR：<https://e-mr.sanofi.co.jp/> 参照

メンクアッドフィ[®] 筋注の使用法

【本剤は筋肉内注射用です】

この操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意してください。

1

冷蔵庫から取り出し、室温に戻してから速やかに使用します。

- ・品質変化の懸念があるため誤って凍結させた製剤は使用しないこと。
- ・ワクチン名、製造番号、有効年月日を確認すること。
- ・有効年月日が過ぎたものは使用しないこと。

2

バイアルおよび注射器・注射針を準備します。
バイアルのキャップカバーをはずし、
バイアルの栓及びその周囲をアルコール等で消毒した後、
注射器の針をバイアルの栓の中央付近に垂直に刺します。
本剤0.5mL全量を注射筒に抜き取ります。

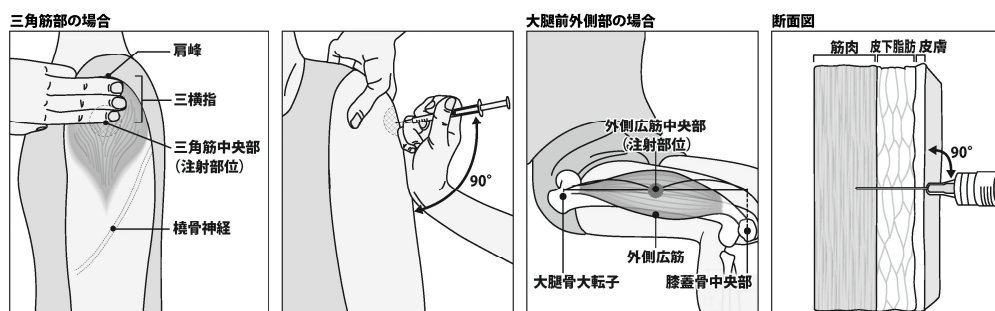
- ・注射器・注射針は添付されていない。
- ・使用する注射針は接種部位である三角筋又は大腿前外側部に達し、その下の神経や血管あるいは骨には達しない長さのものを選択すること。
- ・注射針の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。
- ・バイアル内に変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- ・針先が本剤中にあることを確認しながら、なるべく気泡が入らないように抜き取ること。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

3

本剤全量を筋肉内注射します。

- ・注射筒内の気泡を除去する際には、本剤を減じないように注意すること。
- ・注射部位の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。2歳以下の小児に接種する場合は大腿前外側部に接種することが望ましい。
- ・左右どちらかの腕の三角筋部又は大腿前外側部を完全に露出させる。三角筋部の場合は肩峰先端から三横指下の三角筋中央部皮膚面に垂直に針を刺し、筋肉内注射する。
- ・本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- ・神経走行部位を避けること。
- ・注射針を刺入したとき、激痛やしびれの訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。
- ・本剤を他のワクチンと同時接種する際は、接種部位の局所反応が出た場合に重ならないように、少なくとも2.5cm以上あける。*

*日本小児科学会の予防接種の同時接種に対する考え方



4

使用した注射器・注射針、バイアル瓶は医療廃棄物として廃棄してください。

