

総合製品情報概要



4価髄膜炎菌ワクチン(破傷風トキソイド結合体) 細菌ワクチン類

生物由来製品 MenQuadfi[®] injection 薬価基準健保等一部限定適用

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

生物学的製剤基準

2. 接種不相当者(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

CONTENTS

■ 開発の経緯	3
〈参考〉侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) 関連法規及びガイドライン、IMD発生状況	
■ メンクアッドフィ®筋注の特徴	5
■ 製品情報 (ドラッグインフォメーション)	6
メンクアッドフィ®筋注の使用方法	9
■ 臨床成績	
1. 国内第III相臨床試験 (EFC16335_MEQ00068) (2~55歳健康人対象試験)	10
2. 海外第III相臨床試験 (MET35) (2~9歳健康小児対象試験)	15
3. 海外第III相臨床試験 (MET43) (米国10~55歳健康人対象試験)	18
4. 海外第III相臨床試験 (MET49) (56歳以上健康成人対象試験)	21
■ 薬効薬理	
1. 作用機序	24
2. 臨床薬理試験	24
3. 非臨床試験	26
■ 安全性薬理試験及び毒性試験	
毒性試験	
1. 単回/反復投与毒性試験 (ラット)	27
2. 生殖発生毒性試験	27
3. その他の特殊毒性	27
■ 製剤学的事項	28
■ 取扱い上の注意	28
■ 包装	28
■ 保険給付上の注意	28
■ 関連情報	28
■ 主要文献	29
■ 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	29

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⁾。

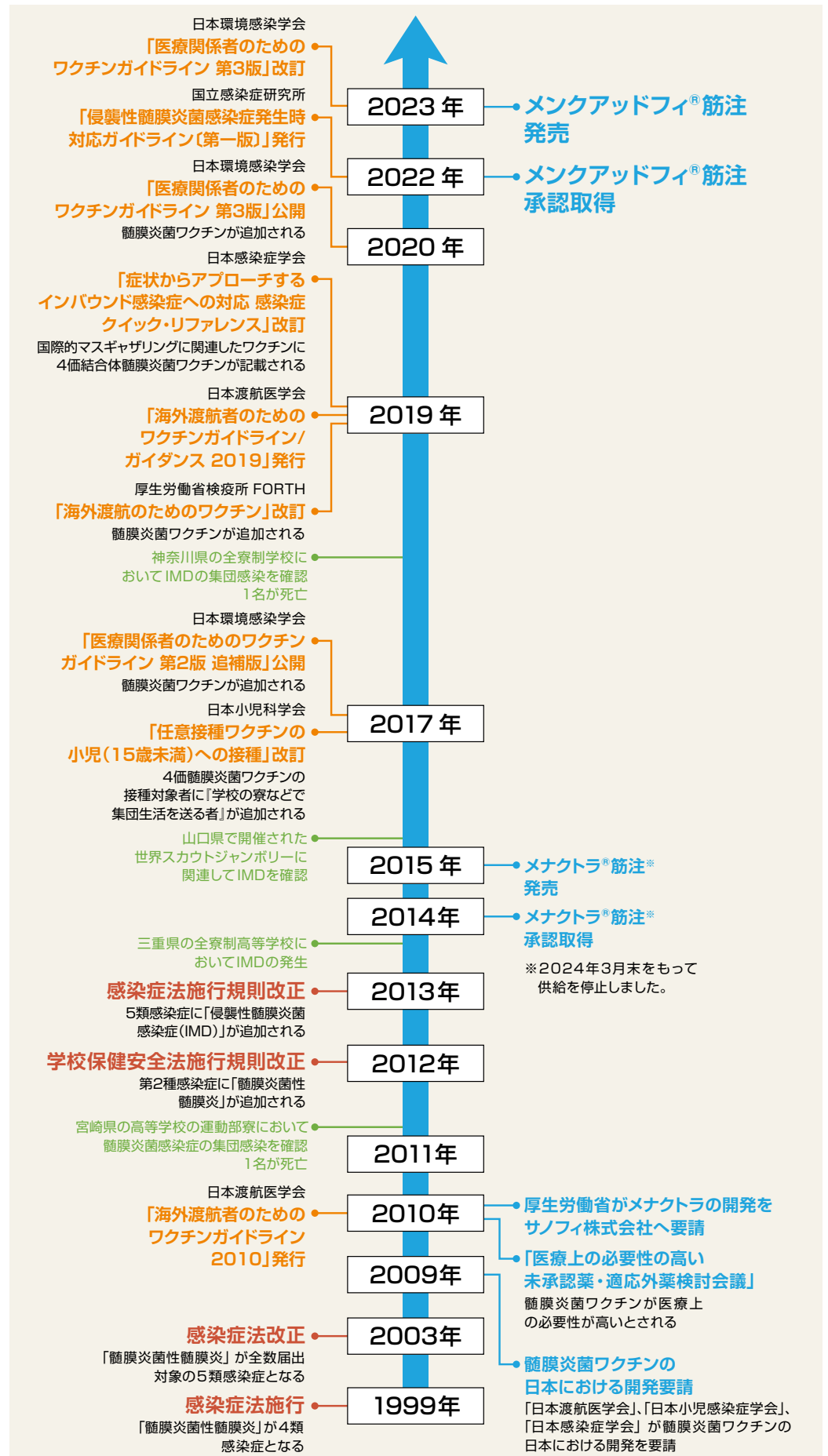
髄膜炎菌の抗原は莢膜で、莢膜多糖体は少なくとも12血清群が同定されていますが、近年では血清群A、B、C、Y、及びW-135がIMDの主要な原因であると報告されています²⁾。Mérieux Institute社 (現在はサノフィ株式会社) は、1970年初頭に単価多糖体ワクチン (血清群A) 及び2価多糖体ワクチン (血清群A/C)、1981年に4価多糖体ワクチン (血清群A、C、Y、及びW-135) Menomune™ (国内未承認) を開発しました。しかし、4価多糖体ワクチンは乳幼児への効果・免疫記憶の誘導・予防効果持続などの点において高い効果が期待できなかったため、2005年に多糖体ワクチンの弱点を補う、各血清群 (A、C、W、Y) の抗原含有量が「4µg」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年にメナクトラ®筋注の承認を取得しました。一方、メナクトラ®筋注の米国での接種対象年齢が9ヵ月齢以上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価結合体ワクチン、メンクアッドフィ®筋注が米国においては2歳以上、EUでは12ヵ月齢以上に接種可能なワクチンとして承認されました。メンクアッドフィ®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ィ®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。

※国際的な髄膜炎菌の血清群表記の変更に伴い、現在は血清群Wとの表記を用いています。製剤に関する情報は、電子化された添付文書の記載内容との整合性を図っています。

侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD) 関連法規及びガイドライン、IMD発生状況



メンクアッドフィ®筋注の特徴

1. メンクアッドフィ®筋注は、各血清群 (A、C、W、及びY)の抗原含有量が「10µg」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。(6ページ)
2. 国内第III相臨床試験 (EFC16335_MEQ00068)において、2～55歳までの日本人被験者を対象に本剤0.5mL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ワクチン抗体応答率[※]はA 85.6%、C 96.6%、W 87.4%、Y 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。(10ページ)
※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抗体応答率とした。
3. 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0.5mL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。(21ページ)。
4. 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあります。主な副反応 (発現頻度20%以上)として、注射部位疼痛、筋肉痛、頭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。

「接種不適合者」を含む注意事項等情報の改訂に十分ご注意ください。

ドラッグ インフォメーション

2. 接種不適合者（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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、髄膜炎菌血清群A、C、W及びYの培養液から分離精製した多糖体を破傷風トキソイドタンパク質とそれぞれ共有結合させた原液に、添加剤を含む緩衝液を加えて製剤化したものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分（カザミノ酸、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトンV、カゼインペプチドN3及びスキムミルク）、ブタ由来成分（カゼインパンクレアチン消化物及びトリプトンV）及びウシの心臓（ウシ心臓浸出液）を使用している。

3.2 組成

本剤は、1バイアル中に下記の成分を含有する。

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

3.3 製剤の性状

性状	無色澄明の液
pH	5.5～6.5
浸透圧比	約1 (0.9%生理食塩液に対する比)

4. 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

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。

6. 用法及び用量

1回、0.5mLを筋肉内接種する。

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]

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。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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]

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

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.1 参照]

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。

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。

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。

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]

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、注射部位腫瘍、疼痛	

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。

メンクアッドフィ[®] 筋注の使用方法

【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。

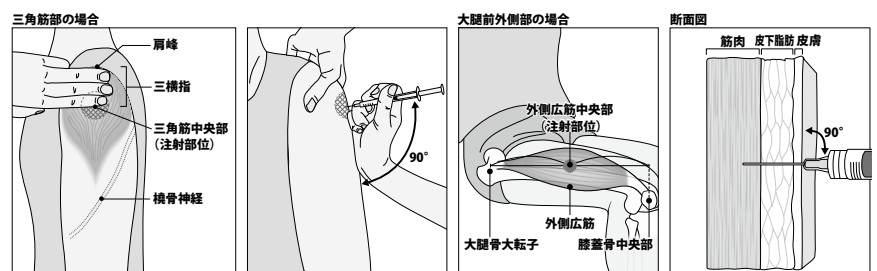
2 バイアル及び注射器・注射針を準備します。 バイアルのキャップカバーをはずし、 バイアルの栓及びその周囲をアルコール等で消毒した後、 注射器の針をバイアルの栓の中央付近に垂直に刺します。 本剤0.5mL全量を注射筒に抜き取ります。

- ・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広筋に達し、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。

「接種不適合者」を含む注意事項等情報については6～8ページをご参照ください。

国内第III相 臨床試験

1. 国内第III相臨床試験 (EFC16335_MEQ00068) (2～55歳健康人対象試験)^{4) 5)}

社内資料：国内第III相試験 (EFC16335_MEQ00068) [承認時評価資料]

Matsuoka O, et al.: Jpn J Infect Dis. 2023; 76(3): 174-182.

利益相反：本試験は、サノフィパストールの資金により行われた。著者のうち、10名は試験当時または現在サノフィの社員であり、3名はサノフィより研究費を受領している。

■ 試験概要

目的：日本人におけるメンクアッドフィ®筋注単回接種の免疫応答がメナクトラ®筋注単回接種に対して非劣性であることを検証する。

また、メンクアッドフィ®筋注単回接種の安全性をメナクトラ®筋注単回接種と比較する。

対象：2～55歳の健康な小児、思春期末成年及び成人360名（メンクアッドフィ®筋注：180名、メナクトラ®筋注：180名）

方法：第III相臨床試験（多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検並行群間実薬対照非劣性試験）

対象を年齢で層別化し、メンクアッドフィ®筋注群又はメナクトラ®筋注群に無作為に割り付け、それぞれメンクアッドフィ®筋注0.5mL又はメナクトラ®筋注0.5mLを単回筋肉内接種した。

評価項目：主要評価項目（検証的な解析項目）：接種30日後におけるhSBA^{*}ワクチン抗体応答率[#]

副次評価項目：ワクチン接種30日後の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、ワクチン接種30日後におけるhSBA幾何平均抗体価（GMT）、ワクチン接種30日後のhSBA抗体価が接種前と比べて4倍以上上昇した被験者の割合、安全性

解析計画：免疫原性解析対象集団は試験ワクチンの接種を受け、接種後の血液検体で妥当な測定結果を有する被験者（Per-Protocol解析対象集団：PPAS）、安全性解析対象集団は試験ワクチンの接種を受け、安全性データが得られた被験者（安全性解析対象集団：SafAS）とした。点推定値の95%信頼区間（CI）は、百分率は正確な二項分布（Clopper-Pearson法）、GMTは対数正規分布を仮定した正規近似を用いて算出した。各ワクチン接種30日後のhSBAワクチン抗体応答率について、メンクアッドフィ®筋注群とメナクトラ®筋注群の差の両側95% CIの下限が-10%超の場合に非劣性であると定義した。また、4血清群の全てが非劣性である場合に、メナクトラ®筋注に対するメンクアッドフィ®筋注の非劣性が検証されるとした。また、小児（2～9歳）、思春期末成年（10～17歳）及び成人（18～55歳）の年齢層別のサブグループ解析を実施した。

※：hSBA (serum bactericidal assay using human complement) 抗体価：ヒト補体を用いた抗体価測定法（血清殺菌活性測定法）。

#：抗体応答率：本剤の臨床試験では、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抗体応答率とした。抗体応答は、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接種前の抗体価の4倍以上であることと定義した。

国内第III相
臨床試験

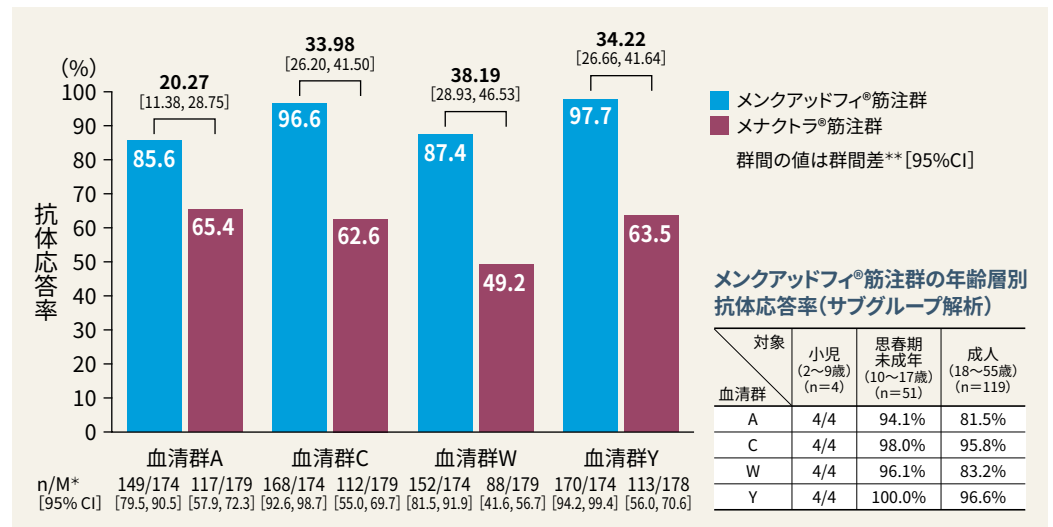
免疫原性

(1) 接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率 (PPAS)

〈主要評価項目〉(検証的解析結果)

メンクアッドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率は、血清群Aに対してはそれぞれ85.6%及び65.4%、血清群Cに対しては96.6%及び62.6%、血清群Wに対しては87.4%及び49.2%、血清群Yに対しては97.7%及び63.5%であった。いずれの血清群においてもメンクアッドフィ®筋注群とメナクトラ®筋注群の群間差の両側95% CIの下限が-10%超であったことから、メンクアッドフィ®筋注群はメナクトラ®筋注群に対して非劣性であることが検証された。

[接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率 (PPAS)]



* : hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)
** : メンクアッドフィ®筋注群-メナクトラ®筋注群

(2) 接種30日後における抗体保有率 (hSBA抗体価が1:4以上及び1:8以上の被験者の割合) (PPAS)

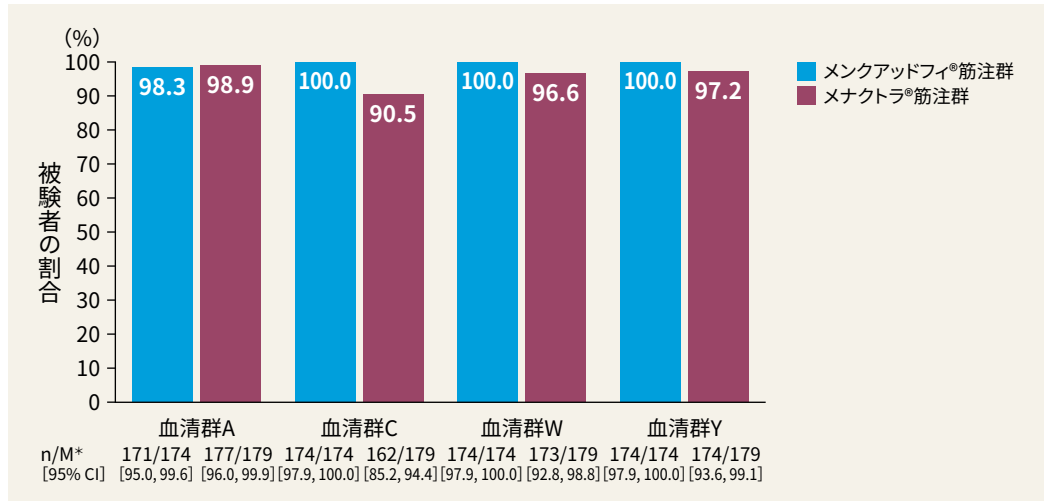
〈副次評価項目〉

メンクアッドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBA抗体価が1:4以上を示した被験者の割合は、血清群Aに対してはそれぞれ98.3%及び98.9%、血清群Cに対しては100.0%及び90.5%、血清群Wに対しては100.0%及び96.6%、血清群Yに対しては100.0%及び97.2%であった。

また、メンクアッドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBA抗体価が1:8以上を示した被験者の割合は、血清群Aに対してはそれぞれ96.6%及び92.7%、血清群Cに対しては98.9%及び81.0%、血清群Wに対しては99.4%及び91.1%、血清群Yに対しては100.0%及び89.4%であった。

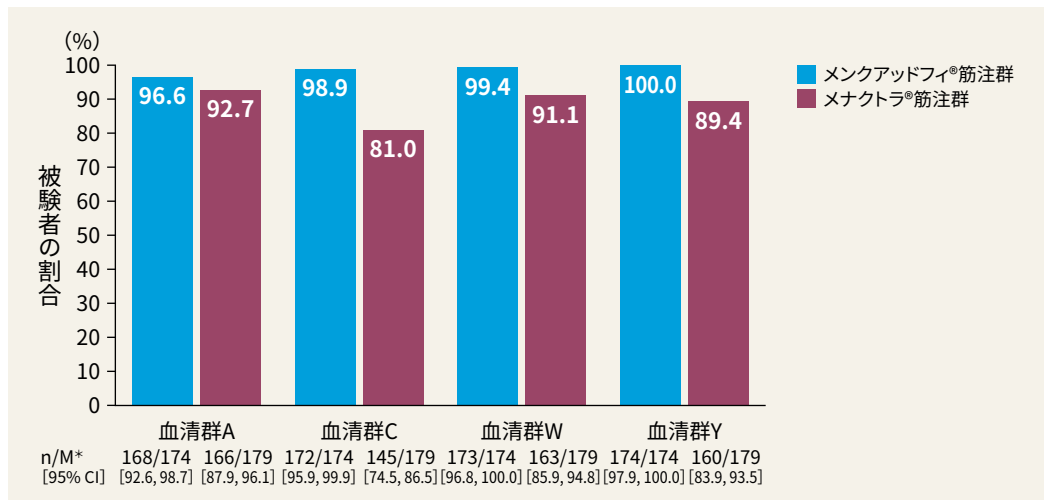
国内第III相
臨床試験

[接種30日後のhSBA抗体価が1:4以上を示した被験者の割合 (PPAS)]



*: hSBA抗体価が1:4以上の被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

[接種30日後のhSBA抗体価が1:8以上を示した被験者の割合 (PPAS)]



*: hSBA抗体価が1:8以上の被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

(3) 接種30日後におけるhSBA GMT (PPAS)

〈副次評価項目〉

メンクアドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBA GMTは、A、C、W及びYのいずれの血清群においてもメンクアドフィ®筋注群でメナクトラ®筋注群より高く、hSBA GMT比 (メンクアドフィ®筋注群/メナクトラ®筋注群) は、血清群Aでは2.98、血清群Cでは14.8、血清群Wでは3.44、血清群Yでは5.33であった。

[接種30日後におけるhSBA GMT (PPAS)]

血清群	メンクアドフィ®筋注群 (n=174)		メナクトラ®筋注群 (n=179)		メンクアドフィ®筋注群/ メナクトラ®筋注群 GMT比 (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)

有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

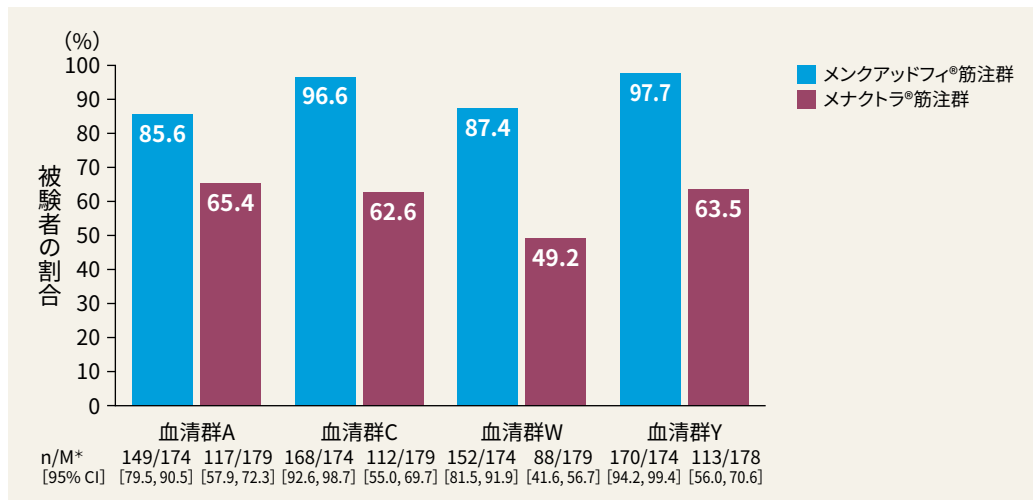
国内第III相 臨床試験

(4)接種30日後におけるhSBA抗体価が接種前と比べて4倍以上上昇した被験者の割合 (PPAS)

〈副次評価項目〉

メンクアドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBA抗体価が接種前と比べて4倍以上上昇した被験者の割合は、血清群Aに対してはそれぞれ85.6%及び65.4%、血清群Cに対しては96.6%及び62.6%、血清群Wに対しては87.4%及び49.2%、血清群Yに対しては97.7%及び63.5%であった。

[接種30日後のhSBA抗体価が接種前と比べて4倍以上上昇した被験者の割合 (PPAS)]



* : hSBA抗体価が接種前から4倍以上上昇した被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

安全性 (SafAS)

〈副次評価項目〉

メンクアドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群のいずれにおいても、即時反応又は即時副反応、中止に至った有害事象又は副反応、重篤な有害事象、死亡例は認められなかった。

特定反応の発現率は、メンクアドフィ®筋注群が54.2% (97/179名)、メナクトラ®筋注群が46.1% (83/180名)であった。年齢層別の特定反応の発現率は、小児 (2~9歳)ではメンクアドフィ®筋注群が75.0% (3/4名)、メナクトラ®筋注群が50.0% (2/4名)、思春期末成年 (10~17歳)では、それぞれ60.4% (32/53名)、52.7% (29/55名)、成人 (18~55歳)では、50.8% (62/122名)、43.0% (52/121名)であった。

非特定副反応の発現率は、メンクアドフィ®筋注群で2.2% (4/179名)、メナクトラ®筋注群で2.8% (5/180名)であり、メンクアドフィ®筋注群では、注射部位そう痒感、嘔吐、頭痛、感覚鈍麻が各1名、メナクトラ®筋注群では、注射部位内出血が2名、注射部位そう痒感、悪心、悪寒が各1名であった。

国内第III相 臨床試験

〈特定反応（特定注射部位反応及び特定全身反応）〉

特定注射部位反応：疼痛、紅斑、腫脹、硬結

特定全身反応：発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛

[特定反応（特定注射部位反応及び特定全身反応）]

	メンクアッドファイ®筋注群 (n=179)	メナクトラ®筋注群 (n=180)
特定反応	97 (54.2%)	83 (46.1%)
特定注射部位反応	79 (44.1%)	69 (38.3%)
疼痛	72 (40.2%)	66 (36.7%)
紅斑	16 (8.9%)	8 (4.4%)
腫脹	14 (7.8%)	6 (3.3%)
硬結	6 (3.4%)	5 (2.8%)
特定全身反応	65 (36.3%)	47 (26.1%)
発熱	3 (1.7%)	1 (0.6%)
頭痛	34 (19.0%)	17 (9.4%)
倦怠感	22 (12.3%)	9 (5.0%)
筋肉痛	38 (21.2%)	30 (16.7%)

特定反応が発現した被験者数/安全性データが収集できた被験者数 (%)

MedDRA ver23.1

国内未承認薬が対照薬として使われていますが、本試験は承認時評価資料であるため、海外における臨床試験を記載しました。

海外第III相 臨床試験

2. 海外第III相臨床試験 (MET35) (2~9歳健康小児対象試験) (海外データ)⁶⁾⁷⁾

社内資料：海外第III相試験 (MET35) [承認時評価資料]

Baccarini CI, et al.: *Pediatr Infect Dis J.* 2020; 39(10): 955-960.

本試験は、サノフィパスツールの資金により行われた。著者のうち、3名はサノフィパスツールの社員であり、3名はサノフィより研究費を受領している

■ 試験概要

目的：米国及びプエルトリコの2~9歳の小児におけるメンクアッドフィ®筋注単回接種の免疫原性がMCV4-CRM[®]単回接種に対して非劣性であることを検証する。また、メンクアッドフィ®筋注単回接種の安全性をMCV4-CRM単回接種と比較する。

対象：2~9歳の健康な小児1,000名 (メンクアッドフィ®筋注：499名、MCV4-CRM：501名)

方法：海外第III相臨床試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検並行群間実薬対照非劣性試験)

対象を年齢で層別化し、メンクアッドフィ®筋注群又はMCV4-CRM群に無作為に割り付け、それぞれメンクアッドフィ®筋注0.5mL又はMCV4-CRM 0.5mLを単回筋肉内接種した。

評価項目：主要評価項目 (検証的な解析項目)：接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率[#]の比較
観察的評価項目：安全性

解析計画：免疫原性解析対象集団はPPAS、安全性解析対象集団はSafASとした。hSBAワクチン抗体応答率の点推定値の95% CIは、正確な二項分布 (Clopper-Pearson法)を用いて算出した。各ワクチン接種30日後のhSBAワクチン抗体応答率について、メンクアッドフィ®筋注群とMCV4-CRM群の差の両側95% CIの下限が-10%超の場合に非劣性であると定義した。また、4血清群の全てが非劣性である場合に、MCV4-CRMに対するメンクアッドフィ®筋注の非劣性が検証されたとした。

※：4価髄膜炎菌ワクチン (無毒化変異ジフテリア毒素結合体) (血清群A、C、Y及びW-135)。国内未承認。

#：抗体応答率：本剤の臨床試験では、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抗体応答率とした。抗体応答は、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接種前の抗体価の4倍以上であることと定義した。

海外第III相
臨床試験

免疫原性

接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率の比較 (PPAS)

〈主要評価項目〉(検証的解析結果)

メンクアッドフィ®筋注群及びMCV4-CRM群の接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率は、血清群Aに対してはそれぞれ55.4%及び47.8%、血清群Cに対しては95.2%及び47.8%、血清群Wに対しては78.8%及び64.1%、血清群Yに対しては91.5%及び79.3%であった。いずれの血清群においても、メンクアッドフィ®筋注群とMCV4-CRM群の群間差の両側95% CIの下限が-10%超であったことから、メンクアッドフィ®筋注群はMCV4-CRM群に対して非劣性であることが検証された。

[接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率 (PPAS)]

血清群	メンクアッドフィ®筋注群 (n=458)		MCV4-CRM群 (n=460)		群間差** % (95% CI)
	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)	
A	252/455	55.4 (50.7, 60.0)	219/458	47.8 (43.2, 52.5)	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)

* : hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

** : メンクアッドフィ®筋注群-MCV4-CRM群

海外第III相 臨床試験

安全性 (SafAS)

〈観察的評価項目〉

メンクアッドフィ®筋注群及びMCV4-CRM群のいずれにおいても、即時反応又は即時副反応、中止に至った有害事象又は副反応、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象がメンクアッドフィ®筋注群7名及びMCV4-CRM群3名に認められたが、いずれもワクチンとの因果関係は否定された。

特定反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群が55.4% (270/487名)、MCV4-CRM群が60.9% (296/486名)であった。

非特定副反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群で2.0% (10/498名)、MCV4-CRM群で3.4% (17/494名)であった。主な副反応発現率 (0.5%以上)は、メンクアッドフィ®筋注群では、嘔吐が0.6% (3名)、MCV4-CRM群では、注射部位そう痒感が1.6% (8名)、注射部位熱感が0.6% (3名)であった。

【特定反応 (特定注射部位反応及び特定全身反応)】

	メンクアッドフィ®筋注群 (n=498)	MCV4-CRM群 (n=494)
特定反応	270/487 (55.4%)	296/486 (60.9%)
特定注射部位反応	228/487 (46.8%)	262/486 (53.9%)
疼痛	188/487 (38.6%)	206/486 (42.4%)
紅斑	110/487 (22.6%)	153/485 (31.5%)
腫脹	67/484 (13.8%)	104/483 (21.5%)
特定全身反応	168/487 (34.5%)	180/486 (37.0%)
発熱	9/485 (1.9%)	13/479 (2.7%)
頭痛	61/487 (12.5%)	56/486 (11.5%)
倦怠感	103/487 (21.1%)	99/486 (20.4%)
筋肉痛	98/487 (20.1%)	112/486 (23.0%)

特定反応が発現した被験者数/安全性データが収集できた被験者数 (%)

MedDRA ver19.0

海外第III相
臨床試験3. 海外第III相臨床試験 (MET43) (米国10～55歳健康人対象試験) (海外データ)⁸⁾⁹⁾

社内資料：海外第III相試験 (MET43) [承認時評価資料]

Dhingra MS, et al.: Vaccine. 2020; 38(33): 5194-5201.

本試験は、サノフィパスツールの資金により行われた。著者のうち、4名はサノフィパスツールの社員であり、1名はサノフィより研究費を受領している。

■試験概要

目的：ヒト補体を用いたhSBAによるGMTを指標として、メンクアッドフィ®筋注を単回接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びびYに対する抗体反応のロット間の免疫原性の一貫性を検証する。

メンクアッドフィ®筋注又はメナクトラ®筋注を単回接種したときの髄膜炎菌血清群A、C、W及びびYに対するhSBAワクチン抗体応答率を比較する。

対象：10～55歳の健康な思春期末成年及び成人3,344名 (メンクアッドフィ®筋注のロット1：902名、ロット2：895名、ロット3：906名、メナクトラ®筋注：641名)

方法：海外第III相試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検並行群間実薬対照非劣性試験)

対象をメンクアッドフィ®筋注ロット1群、ロット2群、ロット3群又はメナクトラ®筋注群に、3：3：3：2の割合で無作為に割り付け、それぞれメンクアッドフィ®筋注0.5mL又はメナクトラ®筋注0.5mLを単回筋肉内接種した。

評価項目：主要評価項目：接種30日後におけるhSBA GMT比 (ロット間比較)、接種30 (検証的な解析項目) 日後におけるhSBAワクチン抗体応答率[#]のメンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合)とメナクトラ®筋注群との比較

観察的評価項目：安全性

解析計画：免疫原性解析対象集団はPPAS、安全性解析対象集団はSafASとした。点推定値の95% CIは、hSBAワクチン抗体応答率は正確な二項分布 (Clopper-Pearson法)、GMTは対数正規分布を仮定した正規近似を用いて算出した。ロット間の同等性については、各抗原に対するGMT比の両側95% CIが1/2超かつ2未満の場合に、同等であるとした。各血清群において、ワクチン接種30日後のhSBAワクチン抗体応答率について、メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合)とメナクトラ®筋注群の差の両側95% CIの下限が-10%超の場合に非劣性であると定義した。また、4血清群の全てが非劣性である場合に、メナクトラ®筋注に対するメンクアッドフィ®筋注の非劣性が検証されたとした。

#：抗体応答率：本剤の臨床試験では、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抗体応答率とした。抗体応答は、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接種前の抗体価の4倍以上であることと定義した。

海外第III相
臨床試験

免疫原性

(1)接種30日後におけるhSBA GMT比 (ロット別) (PPAS)

〈主要評価項目〉(検証的解析結果)

メンクアッドフィ®筋注の3つのロット間の接種30日後における血清群A、C、W及びYに対するhSBA GMT比は、いずれの血清群においても、両側95% CIが1/2超2未満であったことから、3つのロットの免疫学的同等性が検証された。

(2)接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率の比較 (PPAS)

〈主要評価項目〉(検証的解析結果)

メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合)及びメナクトラ®筋注群の接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率は、血清群Aに対してはそれぞれ73.8%及び54.6%、血清群Cに対しては88.8%及び47.9%、血清群Wに対しては80.3%及び61.2%、血清群Yに対しては91.4%及び73.4%であった。いずれの血清群においても、メンクアッドフィ®筋注群とメナクトラ®筋注群の群間差の両側95% CIの下限が-10%超であったことから、メンクアッドフィ®筋注群はメナクトラ®筋注群に対して非劣性であることが検証された。

【接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率 (PPAS)】

血清群	メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合) (n=2,508)		メナクトラ®筋注群 (n=593)		群間差** % (95% CI)
	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (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)

* : hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)
** : メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合) - メナクトラ®筋注群

海外第III相 臨床試験

安全性 (SafAS)

〈観察的評価項目〉

即時反応又は即時副反応は、メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合)の0.4% (10/2,676名)、メナクトラ®筋注群の0.5% (3/635名)に認められたが、アナフィラキシー又は生命を脅かす事象を含む重篤な即時反応はみられなかった。メンクアッドフィ®筋注群及びメナクトラ®筋注群のいずれにおいても、中止に至った有害事象又は副反応、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象がメンクアッドフィ®筋注群28名及びメナクトラ®筋注群5名に認められたが、いずれもワクチンとの因果関係は否定された。

特定反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群が55.2% (1,446/2,620名)、メナクトラ®筋注群が57.4% (353/615名)であった。

非特定副反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群で2.5% (68/2,676名)、メナクトラ®筋注群で1.1% (7/635名)であった。主な副反応 (0.3%以上)は、メンクアッドフィ®筋注群では、注射部位そう痒感が0.7% (20名)、注射部位熱感が0.4% (11名)、浮動性めまいが0.3% (7名)、メナクトラ®筋注群では、悪心が0.3% (2名)であった。

【特定反応 (特定注射部位反応及び特定全身反応)】

	メンクアッドフィ®筋注群 (3ロット併合) (n=2,676)	メナクトラ®筋注群 (n=635)
特定反応	1,446/2,620 (55.2%)	353/615 (57.4%)
特定注射部位反応	1,049/2,620 (40.0%)	242/614 (39.4%)
疼痛	1,015/2,618 (38.8%)	235/614 (38.3%)
紅斑	127/2,619 (4.8%)	25/614 (4.1%)
腫脹	110/2,617 (4.2%)	25/612 (4.1%)
特定全身反応	1,162/2,619 (44.4%)	281/615 (45.7%)
発熱	28/2,570 (1.1%)	7/607 (1.2%)
頭痛	730/2,618 (27.9%)	171/615 (27.8%)
倦怠感	559/2,618 (21.4%)	132/615 (21.5%)
筋肉痛	838/2,619 (32.0%)	192/615 (31.2%)

特定反応が発現した被験者数/安全性データが収集できた被験者数 (%)

MedDRA ver19.0

国内未承認薬が対照薬として使われていますが、本試験は承認時評価資料であるため、海外における臨床試験を記載しました。

海外第III相臨床試験

4. 海外第III相臨床試験 (MET49) (56歳以上健康成人対象試験) (海外データ)^{10) 11)}

社内資料：海外第III相試験 (MET49) [承認時評価資料]

Esteves-Jaramillo A, et al.: Vaccine. 2020; 38(28): 4405–4411

本試験は、サノフィパスツールの資金により行われた。著者のうち、4名はサノフィパスツールの社員である。

■ 試験概要

目的：米国及びプエルトリコの56歳以上におけるメンクアッドフィ®筋注単回接種の免疫原性がMPSV4*単回接種に対して非劣性であることを検証する。

また、メンクアッドフィ®筋注単回接種の安全性をMPSV4単回接種と比較する。

対象：56歳以上の健康な成人907名 (メンクアッドフィ®筋注:451名、MPSV4:455名)

方法：海外第III相臨床試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検並行群間実薬対照非劣性試験)

対象を年齢で層別化し、メンクアッドフィ®筋注群又はMPSV4群に無作為に割り付け、それぞれメンクアッドフィ®筋注0.5mLを単回筋肉内接種又はMPSV4 0.5mLを単回皮下接種した。

評価項目：主要評価項目 (検証的な解析項目)：接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率#の比較
観察的評価項目：安全性

解析計画：免疫原性解析対象集団はPPAS、安全性解析対象集団はSafASとした。hSBAワクチン抗体応答率の点推定値の95% CIは、正確な二項分布 (Clopper-Pearson法)を用いて算出した。各ワクチン接種30日後のhSBAワクチン抗体応答率について、メンクアッドフィ®筋注群とMPSV4群の差の両側95% CIの下限が-10%超の場合に非劣性であると定義した。また、4血清群の全てが非劣性である場合に、MPSV4に対するメンクアッドフィ®筋注の非劣性が検証されるとした。

※：4価髄膜炎菌多糖体ワクチン (血清群A、C、Y及びW-135)。国内未承認。

#：抗体応答率：本剤の臨床試験では、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抗体応答率とした。
抗体応答は、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接種前の抗体価の4倍以上であることと定義した。

海外第III相 臨床試験

免疫原性

接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率の比較 (PPAS)

〈主要評価項目〉(検証的解析結果)

メンクアッドフィ®筋注群及びMPSV4群の接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率は、血清群Aに対してはそれぞれ58.2%及び42.5%、血清群Cに対しては77.1%及び49.7%、血清群Wに対しては62.6%及び44.8%、血清群Yに対しては74.4%及び43.4%であった。いずれの血清群においても、メンクアッドフィ®筋注群とMPSV4群の群間差の両側95% CIの下限が-10%超であったことから、メンクアッドフィ®筋注群はMPSV4群に対して非劣性であることが検証された。

[接種30日後におけるhSBAワクチン抗体応答率 (PPAS)]

血清群	メンクアッドフィ®筋注群 (n=433)		MPSV4群 (n=431)		群間差** % (95% CI)
	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (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)

* : hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

** : メンクアッドフィ®筋注群-MPSV4群

海外第III相 臨床試験

安全性 (SafAS)

〈観察的評価項目〉

即時副反応は、メンクアッドフィ®筋注群の1名に味覚異常が認められた。中止に至った有害事象がMPSV4群1名、死亡例がMPSV4群2名、重篤な有害事象がメンクアッドフィ®筋注群15名及びMPSV4群15名に認められたが、いずれもワクチンとの因果関係は否定された。

特定反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群が41.1% (182/443名)、MPSV4群が26.8% (121/451名)であった。

非特定副反応の発現率は、メンクアッドフィ®筋注群で3.3% (15/448名)、MPSV4群で2.2% (10/453名)であった。主な副反応 (0.3%以上)は、メンクアッドフィ®筋注群では、注射部位そう痒感が1.8% (8名)、MPSV4群では、注射部位そう痒感、注射部位内出血、疲労が各0.4% (2名)であった。

【特定反応 (特定注射部位反応及び特定全身反応)】

	メンクアッドフィ®筋注群 (n=448)	MPSV4群 (n=453)
特定反応	182/443 (41.1%)	121/451 (26.8%)
特定注射部位反応	118/443 (26.6%)	43/451 (9.5%)
疼痛	113/443 (25.5%)	43/450 (9.6%)
紅斑	23/443 (5.2%)	0/451 (0.0%)
腫脹	20/443 (4.5%)	0/451 (0.0%)
特定全身反応	138/442 (31.2%)	109/451 (24.2%)
発熱	9/436 (2.1%)	2/449 (0.4%)
頭痛	84/442 (19.0%)	66/451 (14.6%)
倦怠感	64/442 (14.5%)	51/451 (11.3%)
筋肉痛	97/442 (21.9%)	69/451 (15.3%)

特定反応が発現した被験者数/安全性データが収集できた被験者数 (%)

MedDRA ver19.0

薬効薬理

1. 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^{12) 13)}。本剤は髄膜炎菌血清群A、C、W及びYの莢膜多糖体に対する特異的殺菌性抗体産生を誘導する。

2. 臨床薬理試験

(1) 海外第 I 相臨床試験 (MET28試験)における免疫原性 (海外データ)¹⁴⁾

社内資料：海外第 I 相試験 (MET28) [承認時評価資料]

幼児 (12ヵ月齢以上19ヵ月齢未満) 40名を対象に、MenACYW結合型ワクチンの免疫原性及び安全性について検討した。対象をMenACYW結合型ワクチン低用量 (2μg多糖体/血清群) + アジュバント (リン酸アルミニウム) 群又はMenACYW結合型ワクチン高用量 (10μg多糖体/血清群) 群に無作為に割り付け、単回筋肉内接種し、接種28~42日後のhSBA抗体価が1:8以上の被験者の割合を評価した。

その結果、幼児ではいずれの群においても血清群Aに対する免疫応答は、他の血清群に比べて低かった。また、MenACYW結合型ワクチン低用量 + アジュバント群では、MenACYW結合型ワクチン高用量群と比べて、免疫応答の増強がないことが示された。安全性については、いずれの群においても死亡例及び重篤な有害事象は認められず、有害事象のために試験を中止した被験者はなく、忍容性は良好であった。

[hSBA抗体価が1:8以上の被験者の割合 (PPAS)]

血清群	測定時期	MenACYW結合型ワクチン低用量 + アジュバント群 (n=19)		MenACYW結合型ワクチン高用量群 (n=19)	
		n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)
A	接種前	10/19	52.6 (28.9, 75.6)	4/19	21.1 (6.1, 45.6)
	接種後	10/19	52.6 (28.9, 75.6)	12/19	63.2 (38.4, 83.7)
C	接種前	0/19	0.0 (0.0, 17.6)	0/19	0.0 (0.0, 17.6)
	接種後	19/19	100.0 (82.4, 100)	17/19	89.5 (66.9, 98.7)
W	接種前	0/19	0.0 (0.0, 17.6)	1/19	5.3 (0.1, 26.0)
	接種後	13/19	68.4 (43.4, 87.4)	17/19	89.5 (66.9, 98.7)
Y	接種前	1/19	5.3 (0.1, 26.0)	0/19	0.0 (0.0, 17.6)
	接種後	15/19	78.9 (54.4, 93.9)	17/19	89.5 (66.9, 98.7)

* : hSBA抗体価が1:8以上の被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

メンクアッドフィ®筋注の注意事項等情報(抜粋)

3.2 組成

本剤は、1バイアル中に有効成分として、髄膜炎菌多糖体-破傷風トキソイド結合体 (血清群A、C、W及びY)をそれぞれ10μg含有する。

9. 特定の背景を有する者に関する注意

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。

薬効薬理

(2) 海外第 I / II 相臨床試験 (MET32試験) における免疫原性 (海外データ)¹⁵⁾

社内資料：海外第 I / II 相試験 (MET32) [承認時評価資料]

幼児 (12ヵ月齢±21日) 306名を対象に、MenACYW結合型ワクチンの免疫原性及び安全性について検討した。対象を下記の5群に無作為に割り付け、単回筋肉内接種し、接種30～37日後のhSBA抗体価が1:8以上の被験者の割合を評価した。なお、MenACYW結合型ワクチン製剤は、血清群Aの原薬のアジピン酸ジヒドラジド(ADH)リンカーを破傷風トキソイドタンパク質に共有結合させる際の結合方法として、製剤1ではカルボニルジイミダゾール(CDI)を用い、製剤2では、ADHリンカーを解重合した多糖体に直接結合させた。

Group 1: MenACYW結合型ワクチン製剤1、低用量 (4μg多糖体/血清群+破傷風トキソイドタンパク)

Group 2: MenACYW結合型ワクチン製剤1、中用量 (血清群C・Y: 4μg多糖体、血清群A・W: 10μg多糖体+破傷風トキソイドタンパク)

Group 3: MenACYW結合型ワクチン製剤1、高用量 (10μg多糖体/血清群+破傷風トキソイドタンパク)

Group 4: MenACYW結合型ワクチン製剤2、低用量 (4μg多糖体/血清群+破傷風トキソイドタンパク)

Group 5: MenACYW結合型ワクチン製剤2、高用量 (10μg多糖体/血清群+破傷風トキソイドタンパク)

その結果、血清群AにおけるhSBA抗体価が1:8以上の被験者の割合は、いずれの群においても前述の海外第 I 相臨床試験 (MET28試験)の結果と比べて高く、ADHリンカーの追加による免疫応答の改善が示された。本試験結果より、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を組み合わせた製剤を本試験以降の第 II 相及び第 III 相臨床試験の評価に用いた。

安全性については、いずれの群においても中止に至った有害事象又は副反応、死亡例は認められなかった。重篤な有害事象が7名 (Group1: 2名、Group2: 1名、Group3: 2名、Group4: 2名)に認められた。

[hSBA抗体価が1:8以上の被験者の割合 (PPAS)]

血清群	測定時期	Group 1 (n=54)		Group 2 (n=51)		Group 3 (n=51)		Group 4 (n=48)		Group 5 (n=51)	
		n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)	n/M*	% (95% CI)
A	接種前	19/54	35.2 (22.7, 49.4)	11/51	21.6 (11.3, 35.3)	15/50	30.0 (17.9, 44.6)	9/48	18.8 (8.9, 32.6)	16/51	31.4 (19.1, 45.9)
	接種後	47/54	87.0 (75.1, 94.6)	50/50	100.0 (92.9, 100.0)	45/51	88.2 (76.1, 95.6)	36/48	75.0 (60.4, 86.4)	47/51	92.2 (81.1, 97.8)
C	接種前	0/54	0.0 (0.0, 6.6)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)	1/48	2.1 (0.1, 11.1)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)
	接種後	49/54	90.7 (79.7, 96.9)	44/51	86.3 (73.7, 94.3)	43/51	84.3 (71.4, 93.0)	45/48	93.8 (82.8, 98.7)	49/51	96.1 (86.5, 99.5)
W	接種前	0/54	0.0 (0.0, 6.6)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)	0/48	0.0 (0.0, 7.4)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)
	接種後	35/54	64.8 (50.6, 77.3)	35/50	70.0 (55.4, 82.1)	33/51	64.7 (50.1, 77.6)	30/48	62.5 (47.4, 76.0)	36/51	70.6 (56.2, 82.5)
Y	接種前	1/54	1.9 (0.0, 9.9)	2/51	3.9 (0.5, 13.5)	1/51	2.0 (0.0, 10.4)	0/48	0.0 (0.0, 7.4)	0/51	0.0 (0.0, 7.0)
	接種後	36/54	66.7 (52.5, 78.9)	40/51	78.4 (64.7, 88.7)	40/51	78.4 (64.7, 88.7)	44/48	91.7 (80.0, 97.7)	42/51	82.4 (69.1, 91.6)

* : hSBA抗体価が1:8以上の被験者数 (n)/有効血清学的測定値を有する被験者数 (M)

薬効薬理

3. 非臨床試験

MenACYW結合型ワクチンの免疫原性誘導能 (マウス)¹⁶⁾

ICRマウス(6~8週齢、雌10例/各血清群)に、MenACYW結合型ワクチン0.25μgを2週間間隔で2回(0及び14日目)皮下投与し、免疫原性誘導能を評価した。2回目の3週間後(35日目)に血液検体を採取し、酵素結合免疫吸着測定法(ELISA)及び血清殺菌力試験法(SBA)を実施して、多糖体特異的総IgG及び殺菌性抗体価を測定した。

その結果、MenACYW結合型ワクチンにより、全ての血清群に対する特異的な総IgG抗体反応及び殺菌性抗体反応の誘導が認められた。また、各多糖体特異的総IgG濃度と殺菌性抗体濃度の間に強い相関が認められた。

[MenACYW結合型ワクチンにより誘導された髄膜炎菌多糖体(血清群A、C、W及びY)特異的総IgGのGMC]^{※1}

血清群	GMC (95% CI)	生理食塩液 (95% CI)
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)

[MenACYW結合型ワクチンにより誘導された髄膜炎菌多糖体(血清群A、C、W及びY)特異的殺菌性抗体のGMT]^{※2}

血清群	GMT (95% CI)	生理食塩液 (95% CI)
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)

※1 GMC：幾何平均抗体濃度

※2 GMT：幾何平均抗体価

毒性試験

1. 単回/反復投与毒性試験 (ラット)¹⁷⁾

CDラット(雌雄各15例/群)にMenACYW結合型ワクチン(2 μ g多糖体/血清群又は10 μ g多糖体/血清群:ヒト1回量に相当)又は対照(リン酸緩衝生理食塩液)0.5mLを1回(単回接種)又は4回(3週間間隔で反復接種)、筋肉内注射した。

その結果、死亡例はなく、接種による一般状態の変化、摂餌量、体重、眼科学的検査及び臨床検査パラメータへの影響、肉眼的所見及び器官の病理組織学的所見はみられなかった。

2. 生殖発生毒性試験

(1) 特異的抗体の母児移行 (ウサギ)¹⁷⁾

ニュージーランドホワイト(NZW)ウサギを用いて、母体から胎児への特異的抗体の移行を評価した。NZWウサギ(雌10例/群)にMenACYW結合型ワクチン(10 μ g多糖体/血清群:ヒト1回量に相当)又は対照[生理食塩水(0.9%塩化ナトリウム)]0.5mLを5回(交配開始の30及び10日前、推定妊娠6、12及び27日)、筋肉内注射した。出産後の母動物、胎児及び出生児から血液検体を採取した。

その結果、MenACYW結合型ワクチン群では、血清群C莢膜多糖体に対する特異的抗体が全母動物の血清中に検出され、胎児及び出生児への移行が認められた。

(2) 生殖発生毒性試験 (ウサギ)¹⁷⁾

NZWウサギを用いて、受胎能、胚・胎児発生(催奇形性を含む)及び出生児の生後発達に及ぼす影響を評価した。NZWウサギ(雌55例/群)にMenACYW結合型ワクチン(10 μ g多糖体/血清群:ヒト1回量に相当)又は対照[生理食塩水(0.9%塩化ナトリウム)]0.5mLを5回(交配開始の30及び10日前並びに推定妊娠6、12及び27日)、筋肉内注射した。

その結果、死亡例はなく、注射部位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、体重増加量及び摂餌量に、影響はみられなかった。母動物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、投与関連変化は認められなかった。また、胎児では投与に関連した外表、内臓及び骨格の異常はみられず、出生児では生存、成長及び発達に投与関連変化は認められなかった。

3. その他の特殊毒性

局所刺激性試験 (ラット)¹⁷⁾

CDラット(雌雄各15例/群)にMenACYW結合型ワクチン(2 μ g多糖体/血清群又は10 μ g多糖体/血清群:ヒト1回量に相当)又は対照(リン酸緩衝生理食塩液)0.5mLを1回(単回接種)又は4回(3週間間隔で反復接種)、筋肉内注射した。その結果、接種部位に特異的な炎症性変化はみられなかった。

製剤学的事項

■ 製剤の各種条件下における安定性¹⁸⁾

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	2～8℃	無色ガラス製バイアル 及びクロロブチル製ゴ ム栓	36ヵ月 ^{注)}	規格に適合
苛酷試験(光)	120万lux・hr以上及び 200W・h/m ² 以上で86 時間曝露		—	規格に適合

試験項目：性状、毒性否定試験、容器完全性試験、分子サイズ
注) 48ヵ月まで継続中

取扱い上の注意

取扱い上の注意：凍結を避けて保存すること。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。

貯 法：2～8℃で保存

有効期間：製造日から36箇月

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）

包装

0.5mL×1バイアル



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）、スチムリマブ（遺伝子組換え）、ペグセタコプラン、ジルコプランナトリウム、ダニコパン又はクロバリマブ（遺伝子組換え）投与患者に保険給付が限定される。

関連情報

承認番号：30400AMX00408

承認年月：2022年9月

薬価基準収載年月：2022年11月（健保等一部限定適用）

販売開始年月：2023年2月

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。

再審査期間満了年月：8年（2030年9月）

国際誕生年月：2020年4月（米国）

主要文献

- 1) Kirsch EA, et al.: Pediatr Infect Dis J. 1996 ; 15 (11) : 967-978
- 2) Harrison OB, et al.: Emerg Infect Dis. 2013 ; 19 (4) : 566-573
- 3) Bilukha OO, et al.: MMWR Recomm Rep. 2005 ; 54 (RR-7) : 1-21
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068）[承認時評価資料]
- 5) Matsuoka O, et al.: Jpn J Infect Dis. 2023; 76(3): 174-182.
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET35）[承認時評価資料]
- 7) Baccarini CI, et al.: Pediatr Infect Dis J. 2020; 39(10): 955-960.
- 8) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET43）[承認時評価資料]
- 9) Dhingra MS, et al.: Vaccine. 2020; 38(33): 5194-5201.
- 10) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET49）[承認時評価資料]
- 11) Esteves-Jaramillo A, et al.: Vaccine. 2020; 38(28): 4405-4411
- 12) Mäkelä PH, et al.: Expert Rev Vaccines. 2002 ; 1 (3) : 399-410
- 13) Goldschneider I, et al.: J Exp Med. 1969 ; 129 (6) : 1307-1326
- 14) 社内資料：海外第Ⅰ相試験（MET28）[承認時評価資料]
- 15) 社内資料：海外第Ⅰ / Ⅱ相試験（MET32）[承認時評価資料]
- 16) 社内資料：免疫原性試験
- 17) 社内資料：毒性試験
- 18) 社内資料：安定性試験

製造販売業者の 氏名又は名称 及び住所

製造販売元：サノフィ株式会社
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号



文献請求先及び問い合わせ先：サノフィ株式会社
サノフィワクチンコールセンター
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-870-891

資料のご請求、お問い合わせについては右記にご連絡ください。

サノフィワクチンコールセンター
〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
フリーダイヤル 0120-870-891

製造販売：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi