

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2013に準拠して作成

生物由来製品 劇薬 処方箋医薬品	細菌ワクチン類 生物学的製剤基準 <h1>メナクトラ[®]筋注</h1> <h2>Menactra[®] intramuscular injection</h2> <p>4価髄膜炎菌ワクチン (ジフテリアトキソイド結合体)</p>
------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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バイアル中に 髄膜炎菌（血清型A）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型C）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型Y）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体 を多糖体として各4 μ g含有する。
一般名	和名：4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテリアトキソイド結合体) 洋名：Tetavalent Meningococcal Vaccine (Diphtheria Toxioid Conjugate)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・発売年月日	製造販売承認年月日：2014年（平成26年）7月4日 薬価基準収載年月日：2015年（平成27年）2月24日 (健保等一部限定適用) 発売年月日：2015年（平成27年）5月18日
開発・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 サノフィパスツールコールセンター(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 http://e-mr.sanofi.co.jp/

本IFは2020年10月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
 最新の添付文書情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」
<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にて
 ご確認ください。

IF 利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページ「医薬品に関する情報」が公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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の様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を独立行政法人 医薬品医療機器総合機構ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取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を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目次

I. 概要に関する項目			
1. 開発の経緯	1	8. 生物学的試験法	8
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1	9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
II. 名称に関する項目		10. 製剤中の有効成分の定量法	8
1. 販売名	2	11. 力価	8
(1) 和名	2	12. 混入する可能性のある夾雑物	8
(2) 洋名	2	13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
(3) 名称の由来	2	14. その他	8
2. 一般名	2	V. 治療に関する項目	
(1) 和名(命名法)	2	1. 効能又は効果	9
(2) 洋名(命名法)	2	2. 用法及び用量	9
(3) ステム	2	3. 臨床成績	10
3. 構造式又は示性式	2	(1) 臨床データパッケージ	10
4. 分子式及び分子量	2	(2) 臨床効果	10
5. 化学名(命名法)	2	(3) 臨床薬理試験	12
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2	(4) 探索的試験	13
7. CAS登録番号	3	(5) 検証的試験	15
III. 有効成分に関する項目		1) 無作為化並行用量反応試験	15
1. 物理化学的性質	4	2) 比較試験	16
(1) 外観・性状	4	3) 安全性試験	18
(2) 溶解性	4	4) 患者・病態別試験	18
(3) 吸湿性	4	(6) 治療的使用	18
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4	1) 使用成績調査・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)	18
(5) 酸塩基解離定数	4	2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要	18
(6) 分配係数	4	VI. 薬効薬理に関する項目	
(7) その他の主な示性値	4	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	19
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	2. 薬理作用	19
3. 有効成分の確認試験法	5	(1) 作用部位・作用機序	19
4. 有効成分の定量法	5	(2) 薬効を裏付ける試験成績	19
IV. 製剤に関する項目		(3) 作用発現時間・持続時間	22
1. 剤形	6	VII. 薬物動態に関する項目	
(1) 剤形の区別、外観及び性状	6	1. 血中濃度の推移・測定法	23
(2) 溶液及び溶解時のpH、浸透圧比、粘度、比重、安定なpH域等	6	(1) 治療上有効な血中濃度	23
(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類	6	(2) 最高血中濃度到達時間	23
2. 製剤の組成	6	(3) 臨床試験で確認された血中濃度	23
(1) 有効成分(活性成分)の含量	6	(4) 中毒域	23
(2) 添加物	7	(5) 食事・併用薬の影響	23
(3) 電解質の濃度	7	(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因	23
(4) 添付溶解液の組成及び容量	7	2. 薬物速度論的パラメータ	23
(5) その他	7	(1) 解析方法	23
3. 注射剤の調製法	7	(2) 吸収速度定数	23
4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7	(3) バイオアベイラビリティ	23
5. 製剤の各種条件下における安定性	7	(4) 消失速度定数	23
6. 溶解後の安定性	8		
7. 他剤との配合変化(物理化学的変化)	8		

(5) クリアランス	24
(6) 分布容積	24
(7) 血漿蛋白結合率	24
3. 吸収	24
4. 分布	24
(1) 血液－脳関門通過性	24
(2) 血液－胎盤関門通過性	24
(3) 乳汁への移行性	24
(4) 髄液への移行性	24
(5) その他の組織への移行性	24
5. 代謝	24
(1) 代謝部位及び代謝経路	24
(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種	24
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	25
(4) 代謝物の活性の有無及び比率	25
(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ	25
6. 排泄	25
(1) 排泄部位及び経路	25
(2) 排泄率	25
(3) 排泄速度	25
7. トランスポーターに関する情報	25
8. 透析等による除去率	25
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	26
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	26
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	26
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	26
5. 慎重投与内容とその理由	27
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	28
7. 相互作用	29
(1) 併用禁忌とその理由	29
(2) 併用注意とその理由	29
8. 副作用	29
(1) 副反応の概要	29
(2) 重大な副反応と初期症状	30
(3) その他の副反応	30
(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧	31
(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度	31
(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法	31
9. 高齢者への投与	31
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	32
11. 小児等への投与	32
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	32
13. 過量投与	32
14. 適用上の注意	32

15. その他の注意	34
16. その他	34

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	35
(1) 薬効薬理試験(「VI. 薬効薬理に関する項目」参照)	35
(2) 副次的薬理試験	35
(3) 安全性薬理試験	35
(4) その他の薬理試験	35
2. 毒性試験	35
(1) 単回投与毒性試験	35
(2) 反復投与毒性試験	35
(3) 生殖発生毒性試験	35
(4) その他の特殊毒性	36

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	37
2. 有効期間又は使用期限	37
3. 貯法・保存条件	37
4. 薬剤取扱い上の注意点	37
(1) 薬局での取り扱い上の留意点について	37
(2) 薬剤交付時の取扱いについて(患者等に留意すべき必須事項等)	37
(3) 調剤時の留意点について	37
5. 承認条件等	37
6. 包装	37
7. 容器の材質	38
8. 同一成分・同効薬	38
9. 国際誕生年月日	38
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	38
11. 薬価基準収載年月日	38
12. 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	38
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	38
14. 再審査期間	38
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	38
16. 各種コード	39
17. 保険給付上の注意	39

XI. 文献

1. 引用文献	40
2. その他の参考文献	40

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	41
2. 海外における臨床支援情報	41

XIII. 備考

その他の関連資料	43
----------	----

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

グラム陰性双球菌である髄膜炎菌 (*Neisseria meningitidis*) は広範囲の臨床兆候を伴う侵襲性細菌感染症を引き起こす。その中で最も一般的なものは、髄膜炎及び菌血症である。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%と報告されている。

日本では髄膜炎菌ワクチンは未承認であった。髄膜炎菌性疾患の流行地域への日本人渡航者は、医師が個人輸入した未承認ワクチンを渡航前に接種してもらうか、渡航先での接種を選択する必要があった。そのため、流行地域に渡航するワクチン未接種の日本人では、侵襲性髄膜炎菌感染症 (IMD : Invasive Meningococcal Disease) を発症するリスクが高くなる。また、補体欠損症、HIV 感染症などの免疫不全症患者においても、IMD を発症しやすい。よって、髄膜炎菌ワクチンによる免疫付与が予防措置の鍵であった。日本人の IMD 発症予防のため、この予防ワクチンが日本でも容易に接種可能になることが重要である。

2010年、厚生労働省は医薬品及びワクチンの中から医療ニーズが高く日本に導入すべき製品を特定し、日本に導入する情報収集のために「医療上の必要性の高い未承認薬適応外薬検討会議」を開催した。その結果、「医療上の必要性が高い医薬品」として、2010年5月、サノフィ株式会社 (当時 サノフィ・アベンティス株式会社) は厚生労働省からの要請を受け、開発を行った。2014年7月に「髄膜炎菌 (血清型 A、C、Y、及び W-135) による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防」の承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

1. メナクトラ[®]筋注は、髄膜炎菌 (血清型 A、C、Y、及び W-135) 多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンである。
 - ・髄膜炎菌血清型 A、C、Y、及び W-135の培養液から分離精製した多糖体をジフテリアトキソイドタンパクとそれぞれ共有結合させた原液に、無菌のリン酸緩衝生理食塩液を加えて製剤化している。
2. 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、約80%以上の被験者において血清型 A、C、Y、及び W-135の4種の SBA-BR 抗体価が128倍 (1:128) 以上であった。
3. メナクトラ[®]筋注は2005年に米国で承認され、これまでに世界70の国と地域 (2018年2月時点) で承認されている。
4. 国内第Ⅲ相臨床試験での成人における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛30.9%、紅斑 (発赤) 2.6%、腫脹1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%、倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。思春期末成年における特定注射部位反応は、紅斑 (発赤) は2名中2名に、腫脹は2名中2名に見られたが、特定全身反応はみられなかった。小児における特定注射部位反応は、紅斑 (発赤) は4名中3名に、疼痛は4名中3名に、腫脹は4名中3名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

メナクトラ[®]筋注

(2) 洋名

Menactra[®] 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 (ジフテリアトキソイド結合体)

(2) 洋名 (命名法)

Tetravalent Meningococcal Vaccine (Diphtheria Toxioid Conjugate)

(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)

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

SP284 (開発コード)

MCV4-DT (慣用名)

Ⅱ. 名称に関する項目

7. CAS 登録番号

該当しない

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

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(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

表Ⅲ－１. 有効成分の各種条件下における安定性（長期保存試験）

髄膜炎菌 血清型	保存条件			結果
	温度	保存形態	保存期間	
A	-80～ -60℃	PETG*1製ボトル 及び HDPE*2製スクリュー栓	36ヵ月*3	変化なし
C				
Y				
W-135				

試験項目：性状、pH、遊離多糖体、無菌、O-アセチル、分子サイズ

*1 PETG：ポリエチレンテレフタレートグリコール修飾コポリエステル

*2 HDPE：高密度ポリエチレン

*3 血清型 Y 及び W-135 で試験実施中の為、36ヵ月の結果が得られていない試料あり。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

表Ⅲ－２. 有効成分の各種条件下における安定性（加速試験）

髄膜炎菌 血清型	保存条件			結果
	温度	保存形態	保存期間	
A	2～ 8℃	PETG 製ボトル 及び HDPE 製スクリュウ栓	30ヵ月*	遊離多糖体：増加傾向が認められ、9ヵ月で全試料規格値より高値。 その他の試験項目：変化なし
C				pH：低下傾向が認められ、24ヵ月で規格値より低値の試料あり。 遊離多糖体：増加傾向が認められ、3ヵ月で規格値より高値の試料あり。24ヵ月で全試料規格値より高値。 その他の試験項目：変化なし
Y				遊離多糖体：増加傾向が認められ、6ヵ月で規格値より高値の試料あり。 その他の試験項目：変化なし
W-135				遊離多糖体：増加傾向が認められ、24ヵ月で規格値より高値の試料あり。 その他の試験項目：変化なし

試験項目：性状、pH、遊離多糖体、遊離タンパク、*O*-アセチル、分子サイズ

*血清型 C の遊離タンパクは24ヵ月で試験終了した試料あり。

3. 有効成分の確認試験法

ELISA（酵素免疫吸着測定法）

4. 有効成分の定量法

髄膜炎菌（血清型 A）多糖体ジフテリアトキソイド結合体：リン定量による比色法

髄膜炎菌（血清型 C）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、髄膜炎菌（血清型 Y）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、及び髄膜炎菌（血清型 W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体：シアル酸定量による比色法

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

区別	注射剤（水性注射液）
外観	
容器	無色ガラスバイアル
容量	ガラスバイアル：3mL 製剤容量：全量で0.5mL
含量	1バイアル（0.5mL）中に、 髄膜炎菌（血清型 A）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型 C）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型 Y）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、 髄膜炎菌（血清型 W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体 を多糖体として各4 μ g含有する。
性状	本剤は、澄明又はわずかに混濁した液剤である。

(2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

pH：6.3～7.3

浸透圧比（0.9%生理食塩液に対する比）：約1

(3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

本剤は、1バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

表IV-1. 有効成分

有効成分	1バイアル (0.5mL) 中の分量
髄膜炎菌（血清型 A）多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4 μ g*
髄膜炎菌（血清型 C）多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4 μ g*
髄膜炎菌（血清型 Y）多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4 μ g*
髄膜炎菌（血清型 W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4 μ g*

*多糖体としての量。ジフテリアトキソイドタンパク量は、全血清型の結合体の合計で約48 μ gであるが、用いる原薬の多糖体/タンパク比によって変動する。

IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物

本剤は、1バイアル中に下記の添加物を含有する。

表IV-2. 添加物

添加物	1バイアル (0.5mL) 中の分量
塩化ナトリウム	4.35mg
無水リン酸一水素ナトリウム	0.348mg
リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.352mg

(3) 電解質の濃度

該当しない

(4) 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

(5) その他

該当資料なし

3. 注射剤の調製法

「VIII-14. 適用上の注意」を参照すること

4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

5. 製剤の各種条件下における安定性

表IV-3. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*1	2～8℃	無色ガラスバイアル	24ヵ月	変化なし
加速試験*2	23～27℃		6ヵ月	遊離多糖体：増加傾向が認められた。 総多糖体：変化なし

試験項目：

*1 性状、pH、遊離多糖体、無菌、分子サイズ、総多糖体等

*2 遊離多糖体、総多糖体のみ

IV. 製剤に関する項目

6. 溶解後の安定性

該当しない

7. 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。

8. 生物学的試験法

該当資料なし

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ELISA（酵素免疫吸着測定法）

10. 製剤中の有効成分の定量法

総多糖体：液体クロマトグラフィー（陰イオン交換）

11. 力価

1バイアル（0.5mL）中に、髄膜炎菌（血清型 A）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、髄膜炎菌（血清型 C）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、髄膜炎菌（血清型 Y）多糖体ジフテリアトキソイド結合体、及び髄膜炎菌（血清型 W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体を多糖体として各4 μ g*含有する。

*多糖体としての量。ジフテリアトキソイドタンパク量は、全血清型の結合体の合計で約48 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。

12. 混入する可能性のある夾雑物

遊離多糖体、遊離タンパク、本剤活性成分由来のタンパク凝集物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. 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（血清型 A、C、Y、及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

効能又は効果に関連する接種上の注意

- (1) 本剤では、血清型 A、C、Y、及び W-135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（血清型 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）。
- (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。
- (3) 本剤に含まれるジフテリアトキソイドを、予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。

<解説>

- (1) 髄膜炎菌には、13以上の異なる血清型があり、感染のほとんどは、A、B、C、Y、及び W-135の5つの血清型により起こると言われている。その中の、A、C、Y、及び W-135の4つの血清型が、予防の対象となっている。
- (2) 本剤は、髄膜炎菌による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）。
- (3) 本剤は、髄膜炎菌の血清型 A、C、Y、及び W-135の各々の多糖体とジフテリアトキソイドが共有結合したものであり、ジフテリアトキソイドとして、ジフテリアの予防接種に転用できるものではない。

2. 用法及び用量

1回、0.5mLを筋肉内接種する。

用法及び用量に関連する接種上の注意

- (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（「小児等への接種」の項参照）。
- (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（なお、本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

<解説>

- (1) 国内第 III 相試験では、2～55歳の日本人健常者を対象として実施されたために、2歳未満の幼児に対する使用経験はない。ゆえに、2歳未満の幼児に対する有効性及び安全性は確立していない。
- (2) 同時接種については、「定期接種実施要領」改正に伴い、「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）に基づき、改訂した。

V. 治療に関する項目

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表V-1. 臨床データパッケージに使用した臨床試験一覧（評価資料）

試験番号 試験の相	試験デザイン 対象の種類	試験の目的	対象	接種方法 接種経路	対象者数（安全性 解析対象集団）
国内試験（日本）					
SFY12080 /MTA76 第Ⅲ相	非盲検 単群 多施設共同	免疫原性 安全性	2～55歳の 健康成人、 思春期未成 年、小児	0.5mL 単回筋肉内接種	200
C10-005 第Ⅱ相	オープンラベル 多施設共同		発作性夜間 へモグロビ ン尿症患者 コホート1： 20～55歳 コホート2： 56歳以上		コホート1：11 コホート2：10
海外試験（米国）					
MTA14 第Ⅲ相	ランダム化 観察者二重盲検 多施設共同	ロット間の一 貫性 免疫原性 安全性	18～55歳の 健康成人	本剤：0.5mL 単回筋肉内接種 MPSV4*：0.5mL 単回皮下接種	ロット間の一貫性 本剤：1582 MPSV4*との比較 本剤：686 MPSV4*：458
MTA02 第Ⅱ相	ランダム化 観察者二重盲検 実薬対照 多施設共同	免疫原性 安全性 非劣性	11～18歳の 健康思春期 未成年		本剤：440 MPSV4*：441
603-02 第Ⅱ相			2～10歳の 健康小児		本剤：696 MPSV4*：702
603-01 Stage 1 第Ⅰ相	非盲検 オープンラベル 用量漸増	安全性 反応原性 用量漸増性	18～55歳の 健康成人	0.5mL（各血清型多 糖体1、4、10μg含 有） 単回筋肉内接種	30/1μg群 30/4μg群 30/10μg群

*MPSV4：日本未承認、髄膜炎菌（血清型A、C、Y、及びW-135）多糖体ワクチン

(2) 臨床効果

1) 国内臨床試験

① 2～55歳対象試験¹⁾

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。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上*）は成人、思春期未成年、小児被験者ともにいずれの血清型に対しても高かった。

成人における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛30.9%、紅斑（発赤）2.6%、腫脹1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%、倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。思春期未成年における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は2名中2名に、腫脹は2名中2名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。小児における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は4名中3名に、疼痛は4名中3名に、腫脹は4名中3名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。

V. 治療に関する項目

表 V-2. 免疫原性結果

髄膜炎菌 血清型	抗体保有率 (SBA-BR 抗体価が1:128以上) (%)		
	成人 (18-55歳) N=194	思春期未成年 (11-17歳) N=2	小児 (2-10歳) N=4
A	91.2	100.0	100.0
C	80.2	100.0	100.0
Y	93.8	100.0	100.0
W-135	89.1	100.0	100.0

[社内資料：国内臨床試験（日本人を対象とした免疫原性及び安全性の検討）]

② 20歳以上発作性夜間ヘモグロビン尿症患者対象試験

エクリズマブ投与を予定している発作性夜間ヘモグロビン尿症日本人患者（20～55歳：11名、56歳以上：10名）を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上*）は20～55歳、56歳以上それぞれ血清型 A に対しては100%、100%、血清型 C に対しては90.9%、60.0%、血清型 Y に対しては72.7%、80.0%、血清型 W-135に対しては72.7%、80.0%であった。

20～55歳における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛18.2%、特定全身反応の発現率は、筋肉痛9.1%、倦怠感18.2%、頭痛18.2%であった。56歳以上における特定注射部位反応は見られず、特定全身反応の発現率は、倦怠感10.0%、頭痛20.0%であった。

[社内資料：国内臨床試験 C10-005

（20～55歳日本人発作性夜間ヘモグロビン尿症患者を対象とした免疫原性及び安全性の検討）]

2) 海外臨床試験

① 米國小児対象試験²⁾

2～10歳の米國小児被験者696名を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上*）はいずれの血清型に対しても高かった。

表 V-3. 免疫原性結果

髄膜炎菌 血清型	抗体保有率 (SBA-BR 抗体価が1:128以上) (%)
	N=638
A	96.9
C	81.4
Y	92.8
W-135	90.9

本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛48.1%、紅斑（発赤）29.5%、腫脹20.5%、硬結22.1%、特定全身反応の発現率は発熱11.4%、易刺激性35.2%、傾眠26.0%、食欲不振22.7%、下痢15.9%、嘔吐5.9%、蕁麻疹1.2%であった。

[社内資料：国外臨床試験603-02（2～10歳米國小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討）]

V. 治療に関する項目

② 米国思春期未成年試験³⁾

11～18歳の米国思春期未成年被験者440名を対象に本剤0.5mL を単回接種した。接種後の抗体保有率（SBA-BR 抗体価が1:128以上*）はいずれの血清型に対しても高かった。

表V-4. 免疫原性結果

髄膜炎菌 血清型	抗体保有率（SBA-BR 抗体価が1:128以上）（%）
	N=425
A	99.8
C	98.8
Y	99.5
W-135	98.6

本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は疼痛68.9%、紅斑（発赤）12.1%、腫脹14.4%、硬結20.3%、特定全身反応の発現率は頭痛44.9%、発熱3.4%、疲労28.2%、食欲不振12.3%、下痢10.9%、嘔吐2.3%、発疹1.6%であった。

[社内資料：国外臨床試験 MTA02

（11～18歳米国思春期未成年を対象とした免疫原性及び安全性の検討）]

*：SBA-BR（Serum Bactericidal Assay using Baby Rabbit complement）抗体価

幼若ウサギ補体を用いた抗体価測定法（血清殺菌活性測定法）。WHO Report で、英国での髄膜炎菌感染症流行時（1999-2000年）に血清型 C 1価ワクチンの有効性を評価した際に SBA-BR 抗体価が1:128以上であるということは“感染防御効果が期待できる”との記載があり、メナクトラの国内臨床試験ではその指標を採用し、抗体価を測定した。なお、血清型 C 以外に関しても、その結果を受けて1:128以上とした。

SBA-BR 抗体価1:128以上は、ヒトの補体を用いる試験法で確立された感染防御レベルである1:4以上に相当する。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 探索的試験

第 I 相用量漸増試験⁴⁾

<外国人データ>

標題	成人、幼児及び乳児を対象とした髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの安全性及び用量漸増試験*1
試験デザイン	非盲検、オープンラベル、用量漸増試験
対象	予定：90名 登録：90名 接種：18～55歳の健康成人90名
主な選択基準	既往歴、問診及び診察により適格性が確認された者
主な除外基準	1. 髄膜炎菌性疾患に対して他のワクチン接種歴がある者 2. ワクチンの血清型のいずれかによる侵襲性髄膜炎菌性疾患の既往を有する者 3. 治験ワクチンの接種前4週間以内に何らかのワクチンを接種した者又は治験ワクチン接種後4週間以内に何らかのワクチン接種が予定されている者 4. がん又は HIV 陽性を含む免疫抑制疾患の既往歴を有する者 5. 主な慢性疾患（心臓病、腎臓病、糖尿病）の既往歴を有する者 6. 尿検査又は血液検査で確認された妊娠中の女性 等
試験方法	各血清型多糖体を各1 μ g、4 μ g、又は10 μ g 含有する髄膜炎菌多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチン*2を0.5mL 単回筋肉内注射。1用量につき30名を用量漸増法で検討した。 接種当日及び接種28～30日後に採血した。
主要評価項目	安全性：特定注射部位反応、特定全身反応、毒性評価 免疫原性：血清型 A、C、Y、及び W-135に対する SBA-BR による抗体価及び ELISA による抗体価
副次評価項目	なし

*1 本項目では評価資料とした stage1の成人のみ示す。

*2 本剤は各血清型（A、C、Y、及び W-135）の多糖体を各4 μ g 含有する製剤である。

結果

安全性：

3用量のいずれも接種後30分以内の即時反応は見られなかった。

特定注射部位反応の発現率は、1 μ g 群で58.6%（17/29例）、4 μ g 群で83.3%（25/30例）、及び10 μ g 群で93.3%（28/30例）であり、高用量で有意に増加した [p=0.004（Fisher 直接確率検定）、p=0.001（Cochran-Armitage 傾向検定）]。最も多く報告された特定注射部位反応は紅斑で、次いで腫脹であり、多くの反応は直径1インチ（約2.5cm）以下であった。圧痛及び疼痛も多く報告されたが、多くは軽度であった。すべての用量において、多くの特定注射部位反応は接種3日後までに回復した。

特定全身反応の発現率は、1 μ g 群で41.4%（12/29例）、4 μ g 群で50.0%（15/30例）、及び10 μ g 群で46.7%（14/30例）であり、用量間に統計的な有意差は見られなかった。多く報告された特定全身反応は、倦怠感及び頭痛であった。すべての用量で、多くの特定全身反応は軽度で接種3日後までに回復したが、90例中1例（4 μ g 群）に重度の特定注射部位反応（重度の疼痛）及び特定全身反応（重度の悪寒、関節痛、食欲不振、及び倦怠感）が認められた。

V. 治療に関する項目

治験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

免疫原性：

・血清型 A に対する抗体反応

すべての被験者で接種28日後の SBA-BR 抗体価が1:8以上になった。接種28日後の GMT は1 μ g 群で3054.9から10 μ g 群で10865.1の範囲であり、用量反応性が認められた。接種28日後の GMT では、群間で統計的に有意な差が見られ [p<0.001 (ANOVA)]、ベースラインの抗体価の差を考慮しても統計的に有意な差であった [p<0.001 (ANCOVA)]。

・血清型 C に対する抗体反応

接種28日後の SBA-BR 抗体価が1:8以上の被験者の割合は、群間で統計的に有意な差が見られ [p=0.030 (Fisher 直接確率検定)]、統計的に有意な傾向が見られた [p=0.027 (Cochran-Armitage 傾向検定)]。SBA-BR 抗体価の GMT は、接種当日から接種28日後まで各用量群で上昇し、接種28日後では1 μ g 群 (540.0) に比べて4 μ g 群 (1559.8) 及び10 μ g 群 (1755.6) で高かった。接種28日後の GMT は、群間で統計的に有意な差が見られ [p=0.041 (ANOVA)]、ベースラインの抗体価の差を考慮しても統計的に有意な差であった [p=0.022 (ANCOVA)]。

・血清型 Y に対する抗体反応

接種28日後の SBA-BR 抗体価が1:8以上の被験者の割合は、群間で統計的に有意な差は見られなかった。SBA-BR 抗体価の GMT は、接種当日から接種28日後まで各用量群で上昇し、接種28日後では1 μ g 群 (95.5) に比べて4 μ g 群 (390.0) 及び10 μ g 群 (386.0) であった。

・血清型 W-135に対する抗体反応

接種28日後の SBA-BR 抗体価が1:8以上の被験者の割合は、群間で統計的に有意な差は見られなかった。SBA-BR 抗体価の GMT は、接種当日から接種28日後まで各用量群で上昇し、接種28日後では1 μ g 群で498.5、4 μ g 群で608.9、及び10 μ g 群で1848.1であり、高用量群でより高かった。接種28日後の GMT は群間で統計的に有意な差が見られ [p=0.041 (ANOVA)]、ベースラインの抗体価の差を考慮しても統計的に有意な差であった [p=0.022 (ANCOVA)]。

以上の結果より、免疫応答が4 μ g 製剤及び10 μ g 製剤では1 μ g 製剤に比べて高かったこと、また、特定注射部位反応の発現率も4 μ g 製剤及び10 μ g 製剤では1 μ g 製剤に比べて高かったが、特定全身反応の発現率は1 μ g から10 μ g に用量が増加しても差は見られなかったことより、成人、思春期末成年、及び小児における更なる臨床評価は4 μ g 用量の製剤を用いることとした。

V. 治療に関する項目

表V-5. 603-01試験 Stage 1 (成人) 接種前 (Day 0) 及び接種28日後 (Day 28) の SBA-BR 抗体価及び IgG ELISA

血清型 用量レベル	N _{Day 0} /N _{Day 28} *	SAB-BR \geq 1:8		SBA-BR GMT (95% CI)		IgG ELISA GMC (95% CI)	
		Day 0	Day 28	Day 0	Day 28	Day 0	Day 28
血清型 A							
1 μ g	26/26	96.2	100.0	460.2 (223.0-949.7)	3,054.9 (1,872.9-4,982.9)	3.4 (1.8-6.6)	19.4 (11.6-32.3)
4 μ g	28/28	92.9	100.0	487.3 (231.2-1,027.2)	6,720.2 (4,666.5-9,677.7)	3.3 (2.3-4.8)	38.4 (22.2-66.4)
10 μ g	27/27	100.0	100.0	525.3 (286.6-962.9)	10,865.1 (7,651.5-15,428.2)	3.1 (1.7-5.6)	56.4 (31.8-99.9)
血清型 C							
1 μ g	26/26	42.3	88.5	20.9 (8.8-49.6)	540.0 (238.1-1,224.7)	0.3 (0.2-0.5)	2.2 (1.2-4.1)
4 μ g	28/28	35.7	100.0	16.4 (7.1-37.7)	1,559.8 (799.9-3,041.5)	0.4 (0.2-0.7)	5.5 (3.0-10.1)
10 μ g	27/27	37.0	100.0	19.2 (8.0-45.8)	1,755.6 (880.5-3,500.4)	0.5 (0.3-0.9)	11.1 (3.5-22.5)
血清型 Y							
1 μ g	26/26	42.3	84.6	9.4 (5.9-14.9)	95.5 (40.5-225.0)	0.6 (0.4-1.0)	2.8 (1.5-5.2)
4 μ g	28/28	46.4	89.3	19.0 (8.8-41.2)	390.0 (143.3-1,061.3)	1.3 (0.7-2.5)	6.8 (3.2-14.6)
10 μ g	27/27	63.0	88.9	28.1 (12.9-61.6)	386.0 (145.2-1,026.2)	1.0 (0.5-2.1)	7.7 (3.4-17.2)
血清型 W-135							
1 μ g	26/26	30.8	88.5	13.6 (5.7-32.4)	498.5 (203.2-1,223.2)	0.5 (0.3-0.9)	2.3 (1.0-5.3)
4 μ g	28/28	53.6	85.7	10.0 (5.9-16.9)	608.9 (250.3-1,480.9)	0.6 (0.3-1.0)	5.8 (2.9-11.7)
10 μ g	27/27	29.6	100.0	9.8 (5.0-19.1)	1848.1 (1,075.4-3,176.2)	0.4 (0.2-0.7)	9.3 (4.8-18.1)

* 接種前 (Day 0) : ワクチン接種前の血清サンプル

接種28日後 (Day 28) : ワクチン接種後28日~30日の血清サンプル

N : 評価例数

CI : 信頼区間; GMT : 幾何平均抗体価; GMC : 幾何平均抗体濃度

[社内資料 : 国外臨床試験603-01試験 Stage1

(米国健康成人を対象とした安全性及び漸増性の検討)]

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

2) 比較試験

米国健康成人対象第Ⅲ相試験⁵⁾

目的：米国健康成人に本剤（MCV4-DT）を単回接種したときの髄膜炎菌血清型 A、C、Y、及び W-135に対する幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-BR）抗体反応の一貫性を評価する。

標題	米国人健康成人を対象とした髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンのロット間の一貫性の比較
試験デザイン	多施設共同、ランダム化、観察者二重盲検比較試験
対象	<p>予定：2,039名 登録：2,040名 [MCV4-DT 群1,582名、MPSV4*群458名] 接種：健康成人2,040名 [MCV4-DT 群1,582名（18～25歳：896名、26～55歳：686名）、 MPSV4群458名（26～55歳）]</p> <p>*MPSV4：日本未承認、髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ワクチン</p>
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 既往歴から判断して健康な者 2. ワクチン接種時の年齢が18～55歳である者 3. 治験審査委員会（IRB）で承認された同意文書に署名した者
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> 1. 重篤な慢性疾患（心疾患、腎疾患、神経疾患、代謝性疾患、リウマチ性疾患、精神疾患等）を有する者 2. 免疫機能障害の既往又は疑いを有する者 3. 侵襲性髄膜炎菌性疾患の既往を有する者、又は髄膜炎菌性疾患に対して他のワクチン接種歴がある者 4. 来院時1回目又は来院時2回目の72時間前に抗生物質療法を受けた者 5. 登録前28日以内に何らかのワクチン接種を受けた者、又は登録後28日以内に何らかのワクチン接種を予定している者 6. 女性においては、ワクチン接種時の妊娠検査（尿検査）で妊娠又は妊娠が疑われる者 7. 授乳中の者 <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法	<p>18歳～25歳の被験者：MCV4-DT を0.5mL 単回筋肉内注射 26歳～55歳の被験者：MCV4-DT を0.5mL 単回筋肉内注射、又は MPSV4 を0.5mL 単回皮下注射 接種当日の接種前及び接種28日後に採血した。 フォローアップ期間：6ヵ月</p>
主要評価項目	免疫原性：接種28日後の血清型 A、C、Y、及び W-135に対する SBA-BR 抗体価の幾何平均抗体価（GMT）
副次評価項目	<p>免疫原性： 接種28日後の血清型 A、C、Y、及び W-135に対する SBA-BR 抗体価が接種前から4倍以上上昇した被験者の割合の評価に基づく、MCV4-DT の3ロット間の免疫反応の一貫性</p> <p>安全性： MCV4-DT の各ロット群における接種7日後までに発現した重度の特定全身反応の発現率</p>

V. 治療に関する項目

結果

免疫原性（発症防御に必要な抗体価レベルは、SBA-BR 抗体価1:128以上及び1:8以上）

MCV4-DT 接種28日後の血清型 A、C、Y、及び W-135に対する SBA-BR 抗体価1:128以上の被験者の割合は、それぞれ>99.9%、97.6%、98.5%、及び97.1%であった。また、血清型 A、C、Y、及び W-135に対する SBA-BR 抗体価1:8以上の被験者の割合は、それぞれ100%、99.5%、99.1%、及び98.7%であった。さらに、各血清型の SBA-BR 抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合は、それぞれ84.0%、86.1%、75.7%、及び88.6%であった。血清型 A、C、Y、及び W-135に対する GMT は、接種前に比べて大きく上昇しており、接種後の GMT はそれぞれ7,647.0、3,721.0、3,015.3、及び2,340.4であった。

3ロット群について、各血清型に対する逆累積分布曲線を作成した結果、いずれも発症防御レベルの抗体価の範囲内であり、すべての血清型に対する一貫した反応が示された。

安全性

有害事象の要約を下表に示す。

表V-6. MCV4-DT のロット間の一貫性の検討（18歳～55歳）

	ロット1		ロット2		ロット3	
	n/N*	%	n/N*	%	n/N*	%
即時反応	0/527	0.0	0/528	0.0	2/527	0.4
特定注射部位反応	285/521	54.7	278/521	53.4	296/522	56.7
特定全身反応	311/521	59.7	310/521	59.5	320/522	61.3
非特定有害事象	141/517	27.3	118/509	23.2	126/519	24.3
重要な有害事象	32/493	6.5	21/480	4.4	18/492	3.7
重篤な有害事象	12/527	2.3	5/528	0.9	5/527	0.9

* n：少なくとも1つイベントが報告された被験者数

N：各時点で安全情報を提出した被験者数

表V-7. MCV4-DT と MPSV4との比較（26～55歳）

	MCV4-DT		MPSV4	
	n/N*	%	n/N*	%
即時反応	0/686	0.0	0/458	0.0
特定注射部位反応	290/685	42.3	118/454	26.0
特定全身反応	366/685	53.4	224/455	49.2
非特定有害事象	169/679	24.9	101/445	22.7
重要な有害事象	46/653	7.0	31/427	7.3
重篤な有害事象	11/686	1.6	12/458	2.6

* n：少なくとも1つイベントが報告された被験者数

N：各時点で安全情報を提出した被験者数

特定全身反応（接種後7日まで）：

最も多く発現したのは頭痛で、ロット1群42.0%（219/521例）、ロット2群38.0%（198/521例）、ロット3群40.0%（209/522例）、MCV4-DT 群35.0%（240/685例）、及び MPSV4群33.6%（153/455例）であった。ついで疲労が多く報告され、ロット1群で32.2%（168/521例）、ロット2群で33.0%（172/521例）、ロット3群で35.1%（183/522例）、MCV4-DT 群

V. 治療に関する項目

28.0% (192/685例)、及び MPSV4群25.1% (114/455例) に認められた。

多くの特定全身反応は、接種3日後までに回復し、発現期間 (中央値) は3.0日間であった。

重要な有害事象 (接種29日後～6ヵ月後) 及び重篤な有害事象 (接種後～6ヵ月) :

ワクチン接種との関連性は全て否定された。

[社内資料 : 国外臨床試験 MTA14 (米国健康成人を対象としたロット間の一貫性の比較)]

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 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・特定使用成績調査(特別調査)・製造販売後臨床試験(市販後臨床試験)

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試験の概要

該当しない

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

該当なし

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

抗髄膜炎菌莢膜多糖体抗体は侵襲性髄膜炎菌疾患からの防御に関与する^{6)・7)}。本剤は血清型 A、C、Y、及び W-135 の莢膜多糖体に対する特異的殺菌抗体産生を誘導する。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤に対する動物の免疫応答を検討するために、免疫原性試験を6試験実施した。概要を下表に示す。

表VI-1. 髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンについて実施した主要な非臨床薬理試験及び結論

	試験名	用法及び用量	試験の結論
1	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの免疫原性	マウス 0.25、0.5、1.0 μ g/回 2回皮下注射 (0、14日目)	強い免疫原性を示し、高レベルの髄膜炎菌多糖体（血清型 A、C、Y、及び W-135）特異抗体が誘導されたが、多糖体ジフテリアトキソイド非結合体では誘導は見られなかった。
2	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの免疫原性	マウス 0.25、0.5、1.0 μ g/回 2回皮下注射 (0、14日目)	当試験の結果は、上記試験の結論を裏付けるものであった。
3	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの免疫原性	マウス、ラット 0.0156、0.0625、 0.25、1.0 μ g/回 2回皮下注射 (0、14日目)	SwissWebster、ICR マウス及び Sprague-Dawley (SD) ラットに各血清型多糖体として 0.25 μ g の用量で 14 日間隔で 2 回皮下投与したとき、至適レベルの多糖体特異抗体が誘導された。その特異抗体は主に IgG 1クラスであった。マウスの方が SD ラットより 4 価結合体ワクチン製剤の濃度及び品質の変化に対して感受性が高かった。
4	選定された系統における髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの免疫原性	マウス 0.0156、0.0625、 0.125、0.25、1 μ g/回 2回皮下注射 (0、14日目)	当試験の結果は、上記試験の結論を裏付けるものであった。
5	髄膜炎菌多糖体血清型 A、C、Y、及び W-135 に特異的な抗体応答に対する初回免疫の効果	マウス 0.25 μ g/回 1回又は2回皮下注射 (0、1、14日目)	多糖体ジフテリアトキソイド結合体又はキャリアタンパク（ジフテリアトキソイド）を初回免疫し、MCV4-DT を追加免疫したところ、多糖体特異抗体の有意な増加とアイソタイプスイッチングが発生した（多糖体ジフテリアトキソイド非結合体の初回免疫では見られなかった）。
6	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの機能抗体応答誘導効率	マウス 0.25 μ g/回 2回皮下注射 (0、21日目)	MCV4-DT により髄膜炎菌血清型 A、C、Y、及び W-135 に特異的な血清中殺菌抗体が適度なレベルで誘導された。この応答は、MCV4-DT のリン酸アルミニウムアジュバント含有製剤を投与すると、やや増大した。

VI. 薬効薬理に関する項目

1) マウスにおける髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチン（MCV4-DT）の免疫原性

SwissWebster マウス（10例/群）にアジュバント（水酸化アルミニウム）含有 MCV4-DT 又は非含有 MCV4-DT（0.25、0.5、1.0 μ g）を2週間間隔で2回（0、14日目）、皮下注射し、免疫応答を評価した。14及び28日目に血清を採取し ELISA で測定した。

その結果、髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体の1価多糖体ジフテリアトキソイド非結合体ワクチンでは、1回目及び2回目の投与で誘導された抗多糖体特異的 IgG 抗体のレベルは極めて低く、2回目投与後の追加免疫効果は見られなかった。それとは対照的に、個々の1価多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンあるいは MCV4-DT では、アジュバント含有の有無に関らず、多糖体ジフテリアトキソイド非結合体ワクチンに比べて数倍高い抗多糖体特異的 IgG 抗体が誘導された。マウスに MCV4-DT の2回目の投与を行うと4倍を超える IgG 抗体レベルの上昇が見られた。

表VI-2. マウスにおける各1価多糖体ジフテリアトキソイド非結合体及び1価多糖体ジフテリアトキソイド結合体1回及び2回投与後の血清型 A、C、Y、及び W-135に対する抗体価

髄膜炎菌 血清型	非投与	各1価多糖体 (非結合体)		各1価多糖体・ジフテリア トキソイド (結合体)		各1価多糖体・ジフテリア トキソイド (結合体)	
		1.0 μ g		0.25 μ g		1.0 μ g	
		1回投与	2回投与	1回投与	2回投与	1回投与	2回投与
A	99	161	595	154	1,877	1,951	22,530
C	76	130	339	202	3,671	327	760
Y	351	1,303	401	3,049	120,724	3,407	115,112
W-135	297	301	300	357	3,785	412	17,081

(EIA 単位)

2) マウス及びラットにおける髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンの免疫原性

マウス4系統（SwissWebster、ICR、BALB/c、NSA）及びラット1系統（Sprague-Dawley）に対して加熱処理及び未処理 MCV4-DT(0.0156、0.0625、0.25、1.0 μ g)を2週間隔で2回（0及び14日目）皮下注射し、動物種別による免疫応答を比較評価した。14及び28日目に血清を採取し ELISA で各血清型多糖体に対する総 IgG 抗体応答を評価し、特異抗体免疫グロブリンのサブクラス（IgG1、2a、2b、3、IgM、IgA）を決定した。

その結果、MCV4-DT の2回の投与後にマウスの全系統で高レベルの IgG 抗体応答が見られ、その特異抗体は IgG1であった。免疫応答は、ラットでの応答に比べ、マウス4系統において MCV4-DT の濃度や品質の変化に対して感度が高かった。マウス4系統の中では、SwissWebster 及び ICR マウスの両系統で4種すべての髄膜炎菌血清型多糖体に特異的で最適な用量反応性が見られた。

3) マウスにおける髄膜炎菌多糖体血清型 A、C、Y、及び W-135に特異的な抗体応答に対する初回免疫の効果

VI. 薬効薬理に関する項目

SwissWebster マウス（10例/群）にキャリアタンパクであるジフテリアトキソイド（2.821 μ g）及び多糖体ジフテリアトキソイド結合体（0.25 μ g）を用いてキャリア初回抗原刺激の効果を評価し、MCV4-DT で免疫された SwissWebster マウスで多糖体（血清型 A、C、Y、及び W-135）に対する記憶応答が誘導されることを確認するために実施した。13、28、55、及び77日目に血清を採取し ELISA で測定した。

その結果、髄膜炎菌結合体を初回もしくは追加免疫又は両投与で使用すると、良好な記憶応答が誘導され、4種の髄膜炎菌血清型特異的多糖体のすべてに対する抗体が有意に増加した。同様に、ジフテリアトキソイド（キャリアタンパク）を初回免疫すると、MCV4-DT で特異的記憶応答が誘導されるようになった。初回及び追加免疫共に多糖体ジフテリアトキソイド非結合体ワクチンの投与を受けたマウスで誘導された髄膜炎菌多糖体特異抗体は主として IgM であった。MCV4-DT の追加免疫を受けた群では、特異抗体のアイソタイプスイッチングが認められた。

表VI-3. 抗髄膜炎菌 IgG 結果—1回初回免疫及び追加免疫（0及び56日目に投与）群

初回免疫（1回）	4価非結合体	4価+ジフテリアトキソイド	4価非結合体	4価非結合体	4価+ジフテリアトキソイド	4価+ジフテリアトキソイド	ジフテリアトキソイド	ジフテリアトキソイド	対照*
用量（ μ g/dose）	5	0.25	5	5	0.25	0.25	2.821	2.821	—
追加免疫	—	—	4価非結合体	4価+ジフテリアトキソイド	4価非結合体	4価+ジフテリアトキソイド	4価非結合体	4価+ジフテリアトキソイド	—
14日目（GMT）									
血清型 A	177	213	154	157	171	324	145	145	145
C	113	249	126	180	223	282	100	101	105
Y	140	556	150	171	426	712	125	125	125
W-135	148	217	148	148	195	174	148	148	148
28日目（GMT）									
血清型 A	169	469	163	150	290	546	145	145	145
C	115	442	120	147	304	471	100	100	100
Y	125	1,400	133	152	1,406	1,969	294	154	125
W-135	148	380	148	148	385	288	148	148	148
56日目（GMT）									
血清型 A	161	410	147	145	428	719	145	145	145
C	108	413	108	127	288	248	100	100	100
Y	125	1,878	125	140	1,680	1,684	225	197	125
W-135	148	636	148	148	561	414	148	148	148
77日目（GMT）									
血清型 A	157	320	224	2,899	750	46,517	179	8,609	145
C	120	300	129	1,118	1,136	8,985	200	5,091	100
Y	125	1,663	141	692	3,378	47,235	433	37,625	125
W-135	148	789	148	200	1,010	31,933	148	748	148

定量限界値（定量限界値未満は参考値）

血清型 A：600MEU（300MEU は不応答と判断）

血清型 C：200MEU（100MEU は不応答と判断）

血清型 Y：750MEU（375MEU は不応答と判断）

血清型 W-135：1250MEU（625MEU は不応答と判断）

*対照：リン酸緩衝生理食塩液

VI. 薬効薬理に関する項目

4) マウスにおける髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキシノイド結合体ワクチン（MCV4-DT）の機能抗体応答誘導効率

BALB/c マウスにアジュバント（リン酸アルミニウム）含有 MCV4-DT 又は非含有 MCV4-DT (0.25 μ g) を3週間間隔で2回（0及び21日目）、皮下注射し、免疫原性及び機能抗体応答誘導能を評価した。20及び42日目に血液試料を採取し、総 IgG 抗体を ELISA で測定するとともに、血清殺菌力試験法（SBA）で血清型 A、C、Y、及び W-135の髄膜炎菌多糖体に特異的な機能抗体を測定した。

その結果からアジュバント含有及び非含有 MCV4-DT のどちらも、4種の血清型すべてに対する機能性血清中殺菌抗体を誘導した。総多糖体特異的 IgG 抗体の増加に応じて機能抗体が増加した。MCV4-DT によりマウスで特異抗体応答（一次応答及び想起応答のどちらも）が効率的に惹起されることが示唆された。更にマウスにおいて血清型に特異的な機能抗体応答が誘導されることが示された。

表VI-4. マウスにおけるアジュバント非含有 MCV4-DT 及びアジュバント含有 MCV4-DT (0.25 μ g) の2回投与時の各血清型血清殺菌力価

髄膜炎菌 血清型	非投与	MCV4-DT	MCV4-DT + AlPO ₄	非投与	MCV4-DT	MCV4-DT + AlPO ₄
		0.25 μ g \times 2回 SBA 力価*	0.25 μ g \times 2回		0.25 μ g \times 2回 MEU 単位*	0.25 μ g \times 2回
A	< 8.0	1,024	1,024	145	24,728	43,687
C	< 8.0	2,048	> 4,096	100	8,269	26,482
Y	< 8.0	1,024	> 4,096	125	52,148	89,604
W-135	< 8.0	256	128	148	14,727	28,117

AlPO₄ : リン酸アルミニウム

*マウスの群毎のプール血清から得られた結果

(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

1. 血中濃度の推移・測定法

髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合体ワクチンは生物学的製剤であり、その製剤の特性（1回接種用量中の抗原量が微量かつアジュバントの不使用、接種経路が筋肉内注射）により、薬物動態に関連する試験は実施していない。

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

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) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

3. 吸収

該当資料なし

4. 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

(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

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP450等)の分子種

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

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

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

〔接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）〕

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (1) 明らかな発熱を呈している者
- (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- (3) 本剤の成分又はジフテリア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
- (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>

- (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。一般に発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には予防接種の中止を原則とする。
- (2) 一般に急性疾患に罹患している場合には、以下の理由により回復するまで接種を延期する。
 - ・もとの病気がどのように進展するか見極める必要がある。
 - ・ワクチンの副反応やもとの疾患の症状が重くなることが懸念される。
 - ・もとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避ける。但し、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。
- (3) 本剤の成分又はジフテリア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。
- (4) (1)～(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使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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. 慎重投与内容とその理由

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。

- (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
- (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
- (3) 過去にけいれんの既往のある者
- (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
- (5) 本剤の成分又はジフテリア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
- (6) 血小板減少症あるいは出血障害を有する者
- (7) 過去にギラン・バレー症候群と診断された者

<解説>

(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

主として慢性疾患を対象とした規定であり、これらの患者では感染症の罹患により重篤化することもあり予防接種が必要となる。基礎疾患の病状が急性期、増悪期又は活動期にある者には接種は行わないが、安定期にあれば医師の判断により接種可能である。接種に際しては、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する。

(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

ワクチン接種によってアレルギー性反応、高度の局所反応、高熱等の全身症状を示したことがある者に対しては、再接種後に再度症状が現れることがあるため、注意を要する。軽度の発熱の場合には、接種可能であるが、高熱や全身性発疹の場合には、対象者の年齢、疾病の流行状況等を勘案して接種の可否を決める。

(3) 過去にけいれんの既往のある者

接種後にけいれんが起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となることがある。このような場合、接種前にけいれんの既往のないことも多いが、少なくとも、けいれんの既往のある者に対しては特に慎重にする必要がある。

(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

下記のような過去に免疫不全の診断がなされている者への接種については、免疫機能が低下しているため本剤の効果が得られないおそれがある。

1) 免疫不全を来たすおそれのある疾病を有する者

2) 免疫不全を来たすおそれのある治療を受けている者

放射線治療を受けている患者、長期又は大量の副腎皮質ステロイド剤、抗腫瘍剤等を使用中の患者及びこれらの治療中止後6ヵ月以内の者には接種をしない。

3) 無ガンマグロブリン血症、先天性胸腺形成不全など先天性免疫不全が判明している者、近親者に先天性免疫不全症の者がいる場合

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

- (5) 本剤の成分又はジフテリア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
本剤の成分又はジフテリアトキソイドにおいて過敏症の副反応が報告されているため、本剤の成分又はジフテリア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には慎重に接種する。
- (6) 血小板減少症あるいは出血障害を有する者
本剤は筋肉内に接種するため、出血を起こすおそれがある。また、企業中核データシート（CCDS）では、血小板減少症及び出血障害のある患者に対する安全性は確認されていないことが注意喚起されている為、記載している。
- (7) 過去にギラン・バレー症候群と診断された者
企業中核データシート（CCDS）では、ギラン・バレー症候群と診断されたことのある患者はギラン・バレー症候群の発現リスクが高くなるおそれがあるため、潜在的なベネフィットとリスクを考慮し、接種を判断するよう注意喚起されている為、記載している。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (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。
- (2) 被接種者について、**接種前に必ず問診、検温及び診察**（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- (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。
- (4) ワクチン接種直後又は接種後に注射によ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。失神による転倒を避けるため、接種後30分程度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>

- (2) 本剤の接種前に、問診、検温、診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べることは必須条件とされており、「接種不適合者」「接種要注意者」等を識別するために重要であることから記載している。
- (3) 本剤接種後、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、その旨を、予防接種実施規則及び定期接種実施要領の内容を参考に記載している。接種後は、接種部位を清潔に保ち、また、過激な運動は、体調の変化をきたすおそれがあるため、ワクチン接種後24時間は避けるよう保護者に周知させ、特に接種後1週間は副反応の出現に注意し観察する必要がある。
- (4) 海外において本剤接種直後に血管迷走神経性失神を認めたとの報告が複数認められている。一般的に血管迷走神経性失神自体は数分以内に回復するものの、時に重篤な傷害に至る転倒を伴うことがあるため、設定した。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

該当しない

8. 副作用

(1) 副反応の概要

2～55歳までの日本人被験者を対象に本剤0.5mL を単回接種した際の成人194名における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は、疼痛30.9%、紅斑（発赤）2.6%、腫脹1.0%、特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%、倦怠感15.5%、頭痛11.3%、発熱1.5%であった。思春期未成年における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は2名中2名に、腫脹は2名中2名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。小児における特定注射部位反応は、紅斑（発赤）は4名中3名に、疼痛は4名中3名に、腫脹は4名中3名に見られたが、特定全身反応は見られなかった。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 重大な副反応と初期症状

重大な副反応	
1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明 ^{注1)} ）	…ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。
2) 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明 ^{注1)} ）	…急性散在性脳脊髄炎（ADEM）があらわれることがある。通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。
3) ギラン・バレー症候群（頻度不明 ^{注1)} ）	…ギラン・バレー症候群があらわれることがあるので、四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
4) 横断性脊髄炎（頻度不明 ^{注1)} ）	…横断性脊髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うこと。
5) けいれん（頻度不明 ^{注1)} ）	…けいれんがあらわれることがあるので、症状があらわれた場合には適切な処置を行うこと。
注1) 海外で報告が認められている。	

(3) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注2)}	10～20%未満 ^{注2)}	0.5～10%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
過敏症				蕁麻疹、発疹、 そう痒症
局所症状 (注射部位)	疼痛		紅斑（発赤）、腫 脹、熱感	硬結
精神神経系			感覚鈍麻	傾眠、易刺激性、 めまい、異常号 泣、錯感覚、血管 迷走神経性失神、 顔面神経麻痺
皮膚			湿疹	
消化器			下痢	嘔吐、食欲不振
呼吸器				喘鳴、呼吸困難、 上気道腫脹
筋骨格系	筋肉痛		筋力低下、関節痛	
循環器				低血圧
血液				リンパ節症
その他		倦怠感、頭痛	発熱	疲労、悪寒

注1) 海外で報告が認められている。
注2) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績（200例における発現頻度）に基づく。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(4) 項目別副反応発現頻度及び臨床検査値異常一覧

該当資料なし

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

〔接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）〕

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- (3) 本剤の成分又はジフテリア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

接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

- (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
- (5) 本剤の成分又はジフテリア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

副反応

(1) 重大な副反応

- 1) ショック、アナフィラキシー（頻度不明^{注1)}）・・・ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、接種後は観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 ^{注2)}	10~20%未満 ^{注2)}	0.5~10%未満 ^{注2)}	頻度不明 ^{注1)}
過敏症				蕁麻疹、発疹、 そう痒症

注1) 海外で報告が認められている。

注2) 承認時の国内臨床試験¹⁾の成績（200例における発現頻度）に基づく。

9. 高齢者への投与

高齢者への接種

高齢者に対する有効性及び安全性は確立していない（56歳以上の者への使用経験が少ない）。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、及び授乳中の婦人には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中及び授乳中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。]

11. 小児等への投与

小児等への接種

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない（国内において低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する使用経験はなく、2歳以上の幼児、小児への使用経験は少ない）。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

接種時の注意

(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毎に取り換えること。
- 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。

(2) 接種部位

- 1) 接種部位は、左右どちらかの腕の三角筋とし、アルコールで消毒する。
- 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。
 - ① 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、各接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ② 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ③ 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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

メナクトラ[®]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

バイアル及び注射器を準備します。
バイアルのキャップカバーをバイアルからはずし、
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。

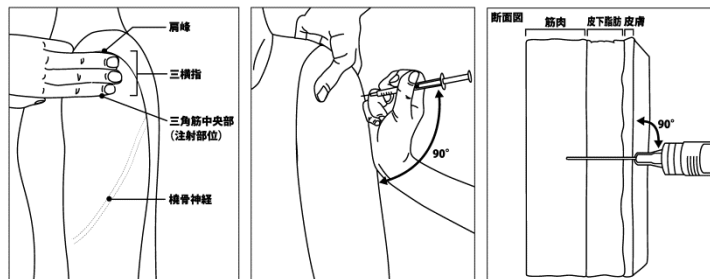
- ・注射器は添付されていない。
- ・使用する注射針は接種部位である三角筋に達し、その下の神経や血管あるいは骨には達しない長さのものを選択すること。
- ・注射針の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。
- ・バイアル内に变色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- ・針先が本剤中にあることを確認しながら、なるべく気泡が入らないように抜き取ること。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

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。
- ・左右どちらかの腕の三角筋部を完全に露出させ、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、
バイアルは医療廃棄物として廃棄してください。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

15. その他の注意

該当資料なし

16. その他

該当資料なし

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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

該当資料なし

(4) 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

(2) 反復投与毒性試験

単回/反復投与毒性試験

SD ラット（雄雌各10例/群）に本剤又は対照（リン酸緩衝生理食塩液、pH7.4）を1回（単回接種）又は2回（2週間間隔で反復接種）、筋肉内注射した。1回の投与量は0.5mL（体重 kg 当たりでヒト1回量の約170倍に相当する）とした。

その結果、重篤な毒性作用の発現はみられなかった。試験期間中に死亡例はなく、接種による一般状態の変化、血清生化学的検査への影響、肉眼的所見及び器官重量の変化及び病理組織学的所見はみられなかった。

ラットにおける無毒性量は、雄雌共に1.7mL/kg であった。

(3) 生殖発生毒性試験

1) ラット、マウス、及びウサギにおける免疫グロブリンの母児移行の比較

マウス（雌14例）、ラット（雌14例）、及びウサギ（雌15例）を用い、母体から胎児への抗多糖体 IgG 抗体の移行を評価した。

交配2週間前及び妊娠6日に本剤を筋肉内注射した。1回接種量は、ラット及びウサギには0.5mL（体重 kg 当たりでヒト1回量に対しウサギで約17倍、ラットで約170倍に相当）、マウスには0.1mL（約340倍）とした。

その結果、いずれの種においても一般状態及び生殖能に対し本剤の顕著な影響はみられなかった。また、いずれの種においても、本剤により抗多糖体 IgG 応答が誘発された。これらの抗体は胎児へ移行し、出生前（帝王切開時）及び生後に検出された。胎児への移行率はマウスとウサギで高かった。

2) マウスにおける筋肉内注射時の生殖発生毒性試験

マウス（雌40例/群）に本剤又は対照〔生理食塩液（0.9% NaCl）〕を用い胎児の発生及び

Ⅹ. 非臨床試験に関する項目

出生児の生後発育に及ぼす影響を評価した。

交配14日前及び妊娠6日に筋肉内注射した。1回接種量は0.1mL（体重 kg 当たりでヒト1回量の約340倍に相当）とした。

その結果、妊娠経過とその転帰並びに出生児の生後発育に有害な影響は認められなかった。母動物の一般状態、体重及び摂餌量に対する毒性作用、雌の交尾能及び受胎能に対する有害な影響はみられなかった。本剤では奇形（口蓋裂）を有する胎児1例が発生した（胎児発現率は0.9%、腹発現率は5.3%）が、口蓋裂の発生は試験施設の蓄積背景データの範囲内であったことから、偶発的であり本剤接種には関連しないものと考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 局所刺激性試験

SD ラット（雄雌各10例/群）に本剤又は対照（リン酸緩衝生理食塩液、pH7.4）を0.5mL、1回又は2回筋肉内注射した結果、接種部位に特異的な炎症性変化はみられなかった。

2) 遺伝毒性試験

ワクチン抗原は細胞核の DNA に到達することも、損傷を与えることもないこと、また、本剤に含まれる他の成分には遺伝毒性の危険性はないと考えられることから、ワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドライン（TRS927、2005）及び平成22年5月27日薬食審査発0527第1号「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、遺伝毒性試験は実施していない。

3) がん原性試験

ワクチンの場合には薬物の曝露期間が短いため、ワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドライン（TRS927、2005）及び平成22年5月27日薬食審査発0527第1号「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」に従い、がん原性試験は実施していない。

X. 管理的事項に関する項目

1. 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）

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

3. 貯法・保存条件

凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

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。

最終有効年月日を過ぎたものは使用しないこと。

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。

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

(3) 調剤時の留意点について

「VIII-14. 適用上の注意」を参照すること。

5. 承認条件等

該当しない

6. 包装

0.5mL×1バイアル

X. 管理的事項に関する項目

7. 容器の材質

バイアル：無色ガラス

ゴム栓：ブチルゴム

キャップ：フリップオフ付きアルミニウム

8. 同一成分・同効薬

該当なし

9. 国際誕生年月日

2005年1月14日（米国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

承認年月日：2014年7月4日

承認番号：22600AMX00771

11. 薬価基準収載年月日

2015年2月24日（健保等一部限定適用）

12. 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

13. 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

14. 再審査期間

8年（2014年7月4日～2022年7月3日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

X. 管理的事項に関する項目

16. 各種コード

販売名	HOT(13桁)番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト 電算コード
メナクトラ筋注	1240504010101	6311401A1023	622405001

17. 保険給付上の注意

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

保医発0223第2号 平成27年2月23日付

保医発0903第1号 令和元年9月3日より一部改正

2(4) メナクトラ筋注

本製剤は、エクリズマブ（遺伝子組換え）又はラブリズマブ（遺伝子組換え）投与患者に使用した場合に限り算定できるものであるので、エクリズマブ（遺伝子組換え）又はラブリズマブ（遺伝子組換え）の投与を行った又は行う予定の年月日を診療報酬明細書の摘要欄に記入すること（同一の診療報酬明細書においてエクリズマブ（遺伝子組換え）又はラブリズマブ（遺伝子組換え）の投与が確認できる場合を除く。）。

XI. 文 献

1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内臨床試験（日本人を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 2) 社内資料：国外臨床試験603-02（2～10歳米國小児を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 3) 社内資料：国外臨床試験 MTA02（11～18歳米国思春期未成年を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 4) 社内資料：国外臨床試験603-01 Stage1（米国健康成人を対象とした安全性及び漸増性の検討）
- 5) 社内資料：国外臨床試験 MTA14（米国健康成人を対象としたロット間の一貫性の比較）
- 6) Mäkelä PH, et al. : *Expert Rev. Vaccines* 1(3) : 399-410, 2002 (MNC0183)
- 7) Goldschneider I, et al. : *J. Exp. Med.* 129(6) : 1307-1326, 1969 (MNC0184)

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2005年米国で最初に承認され、現在（2019年9月時点）77ヵ国で承認されている。

米国における添付文書（2016年10月）

販売名	Menactra®
承認年月日	2005年1月14日
効能又は効果	髄膜炎菌血清型 A、C、Y、及び W-135によって発症する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防するための能動免疫に適応される。 9ヵ月齢から55歳までの小児及び成人用として承認されている。 髄膜炎菌血清型 B による疾病は予防されない。
用法及び用量	初回接種 0.5mL を筋肉内へ注射する。 9～23ヵ月齢の小児では、Menactra を3ヵ月間隔で2回接種する。 2～55歳の小児及び成人には単回接種する。 追加接種 15～55歳で髄膜炎菌感染症のリスクが継続し、接種後少なくとも4年経過した場合、単回接種が検討される。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は下記のとおりである。

本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	髄膜炎菌（血清型 A、C、Y、及び W-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
用法及び用量	1回、0.5mL を筋肉内接種する。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への接種に関する情報

妊婦に関する海外情報（FDA）

参考：分類の概要

FDA：Pregnancy

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% to 4% and 15% to 20%, respectively. There are no adequate and well-controlled studies of Menactra administration in pregnant women in the US. Available data suggest that rates of major birth defects and miscarriage in women who received Menactra 30 days prior to pregnancy or during pregnancy are consistent with estimated background rates.

XII. 参考資料

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

	分類
オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 (2014年7月オーストラリア添付文書)

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：（An Australian categorization system for prescribing medicines in pregnancy）

B2: 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 are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

記載内容：

In female mice intramuscularly injected with Menactra vaccine (at one fifth of the clinical dose) two weeks prior to mating and on gestation days 6 and 18, there were no significant toxicological effects in the dams, their foetuses or pups. Adequate human data on the use of Menactra vaccine during pregnancy are not available. The vaccine should be used during pregnancy only when clearly needed, such as during an outbreak or prior to necessary travel to an endemic area, and only following an assessment of the risks and benefits.

本邦における妊婦への接種に関する接種上の注意の記載は以下のとおりである。

〔接種上の注意〕

妊婦、産婦、授乳婦等への接種

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人、及び授乳中の婦人には、有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中及び授乳中の接種に関する有効性及び安全性は確立していない。〕

(2) 小児等への接種に関する情報

米国の添付文書における小児等への接種に関する内容は以下のとおりである。

出典	記載内容
米国 (2016年10月)	Pediatric Use Menactra is not approved for use in infants under 9 months of age. Available data show that infants administered three doses of Menactra vaccine (at 2, 4, and 6 months of age) had diminished responses to each meningococcal vaccine serogroup compared to older children given two doses at 9 and 12 months of age.

本邦における小児等への接種に関する接種上の注意の記載は以下のとおりである。

用法及び用量に関連する接種上の注意

(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（「6. 小児等への接種」の項参照）。

〔接種上の注意〕

小児等への接種

小児等に対する有効性及び安全性は確立していない（国内において低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する使用経験はなく、2歳以上の幼児、小児への使用経験は少ない）。

XII. 備 考

その他の関連資料

該当資料なし

