

## メナクトラ筋注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はサノフィ株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

サノフィ株式会社



サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

---

---

Total number of pages: 10

## 目 次

略号と用語の定義 .....	4
1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 .....	5
1.1 起源又は発見の経緯 .....	5
1.2 開発の経緯 .....	6
1.2.1 品質試験 .....	6
1.2.2 非臨床試験 .....	7
1.2.3 臨床試験 .....	8

## 表 目 次

表 1 - 毒性試験一覧.....	7
表 2 - 開発の経緯図.....	10

## 略号と用語の定義

IgG	Immunoglobulin G（免疫グロブリンG）
IMD	Invasive meningococcal disease（侵襲性髄膜炎）
Menactra <sup>®</sup> (MCV4-DT/SP284)	Meningococcal (A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine（髄膜炎菌（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）
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency（医薬品医療機器総合機構）
PNH	Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria（発作性夜間ヘモグロビン尿症）
SBA	Serum bactericidal assay（血清殺菌活性測定法）
SBA-BR	Serum bactericidal assay using baby rabbit complement（幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法）

## 1 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.1 起源又は発見の経緯

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、化膿性髄膜炎及び髄膜炎菌性菌血症である。髄膜炎菌感染症の主な特徴は、発熱、発疹及び髄膜炎である。髄膜炎菌性菌血症は、多くの患者において点状出血又は紫斑皮膚病変を伴う。約 20%の患者に発作が認められ、他の病状として、肺炎、敗血症性関節炎、化膿性心外膜炎が挙げられる。特徴的症狀は、最初の発症後約 12 時間以内に現れる。このため、発症から 24～48 時間以内という短時間のうちに死亡に至り、適切な治療時間が十分取られないことがある。適切な治療にもかかわらず、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。

髄膜炎菌は呼吸器系の飛沫あるいは分泌によって、ヒト-ヒト間で伝播する。髄膜炎菌は、鼻咽頭に生息し、感染人口の約 8～20%にみられる。髄膜炎菌株の毒性に対する制御要因は宿主と細菌に依存する。宿主にとって最も重要な依存要因は、溶菌作用を補助し細菌を除毒する血清中殺菌抗体の存在である。

髄膜炎菌の主要毒素は莢膜である。現在まで莢膜多糖体は少なくとも 13 血清群が同定されている。その中で、血清型 A、B 及び C が髄膜炎疾患の重要な要因として長らく認識されており、血清型 Y 及び W-135 はその重要度が近年認識されるようになった。髄膜炎菌血清型 A、B、C、Y 及び W-135 はほぼ全ての疾患に関わる。

が実施した試験で、補体介在性殺菌抗体が侵襲性髄膜炎（invasive meningococcal disease、IMD）を予防、防御することが示された。Goldschneider らは、髄膜炎菌血清型 A、B、C が原因の加齢に関連する IMD 発症率は、血清殺菌抗体の年齢別の保有率と逆相関していることを示した。年齢が高くなり、免疫を得るに従い、IMD の発症頻度は減少する。米国の軍隊入隊者の血清型 C に対する血清中殺菌抗体の測定により、防御レベルの特定が可能となった。この分析から、軍事訓練キャンプ入隊時の殺菌抗体価 4 以上と血清型 C の髄膜炎菌性疾患予防には、強い相関関係があることが結論づけられた。英国での血清型 C 結合体ワクチン導入経験により、有効性のサロゲートマーカーとして、幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法（SBA-BR）が確立された。抗体価 8 倍以上は予防予測可能な指標であり、抗体価 8 未満は罹病予測可能な指標とされた。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

## 1.2 開発の経緯

### 1.2.1 品質試験

原薬は、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質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たものである。

原薬は、■■■～■■■℃で 24 ヶ月間保管した長期保存試験、及び加速試験として■■～■■℃で 24 ヶ月保管した安定性試験を行った。

## 1.2.2 非臨床試験

### 薬理試験

本剤は実験動物において4種すべての血清群多糖体に対する抗多糖体特異的抗体応答を誘導することが示された。本製剤に対する免疫応答の研究には主として Swiss Webster マウスを使用した。本製剤は、主に各血清群多糖体に対する IgG 抗体を誘導し、サブクラスの解析の結果では IgG1 及び IgG2b が本製剤で誘導される主要なサブクラスであることが明らかになった。免疫原性試験では、IgM から IgG へのアイソタイプスイッチング、ジフテリアトキソイド及び結合型によるキャリア初回抗原刺激、記憶応答が示され、抗体応答には殺菌力があることが示された。

### 毒性試験

本剤を用いた毒性試験一覧を表 1 に要約する。なお、本剤の発がん性、短期間曝露に因る変異原性及び受胎能に及ぼす影響に関する評価は、動物で実施していない。

表 1 - 毒性試験一覧

試験番号	試験名	試験の目的
407/166	4 価髄膜炎菌ワクチン - 1 回又は 2 回筋肉内投与によるラット毒性試験	SP284 をラットに 1 回及び 2 回投与したときの一般毒性及び局所刺激性を評価するための単回及び反復投与毒性試験。
407/128	4 価髄膜炎菌ワクチン - ラット、マウス及びウサギにおける母体免疫グロブリンの移行についての比較評価	発生毒性試験における最適動物種を選択するための主な生殖及び発生毒性試験（予備試験）。
407/158	4 価髄膜炎菌多糖体ジフテリア毒素結合型ワクチン - 筋肉内投与によるマウス発生毒性試験	交配前、妊娠中における SP284 接種による胎児及び出生後の児の発育に及ぼす影響を検討するための生殖及び発生毒性試験。

単回／反復投与毒性試験（試験 407/166）から、本剤をヒトに対する 1 回投与と同等の用量でラットに筋肉内投与したときの忍容性は良好であることが示された。本剤を単回投与後又は 2 回投与後に、注射部位において投与に関連する炎症性変化は認められなかった。本剤は重要な毒性所見を誘発しなかった。

SP284 はワクチン前または後に妊娠する出産期の女性に接種する可能性があるため、生殖および発生毒性試験を実施し、本剤接種が妊娠中及び児の健康に及ぼす影響を評価した。予備試験（試験 407/128）

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

をマウス、ラット及びウサギを用いて実施し、胎児及び出生時への母体の抗多糖体 IgG 抗体の移行を評価した。これらのいずれの動物種においても、抗多糖体（本剤を代表する血清型の各莢膜多糖体）特異的 IgG 応答が本剤により誘発されることが明らかとなった。これらの抗体は胎児に移行し、生後に検出された。マウス及びウサギの胎児及び出生児の抗体価は、概して母体の抗体価を上回っていたので、本剤の出生前および出生後の発育に関する毒性評価には、マウス及びウサギが適切な動物種であることが明らかになった。技術的な理由（例えば、マウスの出生児における行動・機能試験の実施可能性）から、マウスを生殖及び発生毒性試験の動物種に選択した。結果、ワクチンは妊娠の経過及び結果もしくは仔マウスにおける出産以後の発育に悪影響はなかった。また、交配 2 週間前の本剤接種による雌マウスの繁殖力に影響はなく、生殖組織に対する影響も単回／反復量毒性試験において観察されなかった。

出生前および出生後の発育に関する主試験（試験 407/158）はマウスを用いて実施し、本剤のヒト 1 回投与量の 1/5 量を左右の中殿筋にそれぞれ 0.05mL 投与した。この試験では、マウス 40 匹を 2 つのサブグループに分けた。一方のサブグループでは、交配前及び妊娠中に接種したマウス 25 匹を帝王切開の検査に供して、胚毒性を評価した。別のサブグループには、マウス 15 匹の妊娠期間終了時に 3 回目の本剤投与を行った。このサブグループでは、出生後の発育に関する評価を授乳期の 21 日間行った。この試験の結果から、本剤がマウスにおいて妊娠の経過及び転帰、並びに出生後の児の発育に悪影響を及ぼさないことが明らかとなった。これらの非臨床安全性試験の結果及び本剤の構成成分に関連する安全性情報を考慮すると、本ワクチンを対象年齢層に使用することを妨げる安全性に関する懸念はない。

### 1.2.3 臨床試験

日本では髄膜炎菌ワクチンは未承認で販売されていないため、日本人は容易に髄膜炎菌ワクチンの接種を受けることができない。髄膜炎菌性疾患の流行地域への渡航者は、1) 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、2) 渡航先での接種を選択することになる。流行地域を旅行するワクチン未接種の日本人渡航者では、IMD 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となる。

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」を設立した。「日本渡航医学会」、「日本小児感染症学会」並びに「日本感染症学会」は、日本での IMD 予防のワクチン承認を要請し、その結果、厚生労働省は 2010 年 5 月、サノフィ株式会社に対し、*N meningitidis* 血清型 A、C、Y 及び W-135 による侵襲性髄膜炎菌感染症を予防するため、メナクトラ筋注（治験成分記号：SP284、以下 MCV4-DT）の 2 歳から 55 歳を対象とした開発を要請した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

■年■月、サノフィ株式会社は■に関し、医薬品医療機器総合機構（PMDA）と対面助言を行った。PMDA の助言により、サノフィ株式会社は2歳から55歳の200人の日本人被験者を対象とする臨床試験を実施した。■年■月、■に関しPMDA と追加の対面助言を行った。PMDA の助言により、日本の試験及び選択した海外試験の結果を臨床データパッケージの中核データとして使用した。

本剤は概して全ての臨床試験において良好な忍容性を示し、また本剤に対する良好な免疫応答は日本及び海外の試験の2歳から55歳までのすべての集団において認められた。

なお、PMDA の要請にあたり、20歳以上の補体阻害薬エクリズマブ（ソリリス点滴静注 300 mg）投与前の発作性夜間ヘモグロビン血色素尿症（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria、PNH）患者を対象として本剤の安全性及び免疫原性を評価する、アレクシオンファーマ合同会社によって実施された臨床試験（C10-005）が本臨床データパッケージに含まれている。





サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

---

---

Total number of pages: 26

## 目 次

1	外国での承認(許可)及び使用状況.....	4
	米国添付文書（2011年11月版の和訳）.....	6

## 表 目 次

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2012 年 10 月調査).....	4
--	---

## 1 外国での承認(許可)及び使用状況

本剤は 2005 年米国で最初に承認され、その後、現在（2012 年 10 月時点）までカナダ、アルゼンチン、マレーシア、フィリピン、コロンビア、グルジア、ペルー、ボリビア等、世界 35 か国以上の国で Menactra<sup>®</sup>の名前で登録されている。

主要な国における申請・承認状況を表 1 に示す。

表 1 主要な国における申請・承認状況 (2012 年 10 月調査)

国名	申請日	承認日
米国	2004 年 3 月 1 日	2005 年 1 月 14 日
カナダ	2005 年 2 月 23 日	2006 年 5 月 3 日
Gulf Cooperation Council	2008 年 12 月 28 日	2010 年 6 月 12 日
アルゼンチン	2009 年 12 月 21 日	2010 年 7 月 2 日
マレーシア	2010 年 1 月 21 日	2010 年 7 月 29 日
フィリピン	2009 年 11 月 3 日	2010 年 8 月 24 日
コロンビア	2009 年 10 月 21 日	2010 年 9 月 6 日
グルジア	2010 年 8 月 2 日	2010 年 9 月 8 日
ペルー	2009 年 12 月 11 日	2010 年 9 月 28 日
ボリビア	2010 年 8 月 13 日	2010 年 9 月 30 日
ナミビア	2010 年 6 月 10 日	2010 年 11 月 11 日
コスタリカ	2010 年 12 月 14 日	2011 年 1 月 4 日
アラブ首長国連邦	2010 年 7 月 29 日	2011 年 1 月 12 日
シンガポール	2009 年 12 月 21 日	2011 年 2 月 24 日
サウジアラビア	2010 年 10 月 3 日	2011 年 3 月 1 日
グアテマラ	2010 年 12 月 14 日	2011 年 3 月 3 日
クウェート	2010 年 10 月 31 日	2011 年 3 月 13 日
ウガンダ	2010 年 10 月 20 日	2011 年 6 月 7 日
ベネズエラ	2010 年 2 月 19 日	2011 年 6 月 28 日
オーストラリア	2010 年 1 月 29 日	2011 年 7 月 20 日
エルサルバドル	2010 年 12 月 2 日	2011 年 7 月 28 日
ケニア	2010 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 4 日

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

国名	申請日	承認日
ホンジュラス	2010年12月9日	2011年8月19日
ウルグアイ	2010年12月13日	2011年8月24日
香港	2010年7月13日	2011年8月25日
チリ	2010年11月17日	2011年11月28日
ガボン	2011年11月10日	2011年11月30日
ハイチ	2011年6月28日	2011年12月23日
コートジボアール	2011年10月3日	2011年12月28日
ウズベキスタン	2010年8月12日	2012年3月2日
ニュージーランド	2011年10月4日	2012年3月8日
タイ	2010年1月22日	2012年4月10日
エクアドル	2011年12月12日	2012年4月10日
レバノン	2011年12月9日	2012年5月15日
インド	2011年9月5日	2012年6月12日
パラグアイ	2012年1月19日	2012年7月25日
パキスタン	2010年9月17日	2012年7月26日
ギニア	2012年6月25日	2012年8月18日
トルコ	2009年12月29日	2012年11月7日

本剤の米国の添付文書（2011年11月版の和訳）及び原文、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

## 米国添付文書（2011年11月版の和訳）

### 添付文書の重要点

これらの重要点には、Menactra<sup>®</sup> [髄膜炎菌（血清型 A、C、Y および W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合ワクチン] を安全に、また効果的に用いるために必要なすべての情報が含まれているわけではない。Menactra の添付文書（Full Prescribing Information ; FPI）の項を参照のこと。

筋肉内注射用 Menactra<sup>®</sup> [髄膜炎菌（血清型 A、C、Y および W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合ワクチン]

米国での最初の承認：2005 年

### 最近の主要な変更

適応症および使用方法（1 項） [4/2011]

用法および用量（2 項） [4/2011]

剤型および力価（3 項） [12/2010]

使用上の注意（5 項） [6/2011]

### 適応症および使用方法

Menactra は、*N. meningitidis* 血清型 A、C、Y および W-135 によって起こる侵襲性髄膜炎を予防するための能動免疫に適応される。Menactra は 9 カ月齢から 55 歳までの小児および成人用として承認されている。Menactra では *N. meningitidis* 血清型 B による疾病は予防されない。（1 項）

### 用法・用量

筋肉内注射では 0.5 mL。（2 項）

- ・ 9～23 カ月齢の小児：2 回投与、3 カ月間隔。
- ・ 2～55 歳の小児および成人：単回投与。

### 剤型および力価

0.5 mL 単回用量バイアルの溶液として提供する。（3 項）

### 禁忌

・ 髄膜炎菌莢膜多糖体、ジフテリアトキソイド、あるいは CRM197-含有ワクチン、または、Menactra 投与後の重篤なアレルギー反応（例 アナフィラキシー）の既往者。（4 項）

### 使用上の注意

・ギラン・バレー症候群（GBS）であると以前に診断された者は、Menactra を接種後に GBS のリスクが高まることがある。Menactra の投与を決定する場合には、期待されるベネフィットとリスクを考慮に入れること。（5.1 項）

### 副反応

・乳児、9 および 12 カ月齢の幼児で 10% 以上の頻度を示した特定有害事象は、注射部位の圧痛、紅斑および腫脹、さらに易刺激性、異常号泣、眠気、食欲不振、嘔吐、発熱などであった。（6 項）

・2～55 歳齢の小児および成人で 10% 以上の頻度を示した特定有害事象は、注射部位の疼痛、発赤、硬結および腫脹、さらに食欲不振および下痢であった。その他の 10% 以上の特定有害事象は易刺激性および眠気（2～10 歳）、頭痛、疲労、倦怠感、関節痛（11～55 歳）などであった。（6 項）

副反応が疑われる事象報告は、サノフィパスツール社の 1-800-822-2463（1-800-VACCINE）または VAERS（ワクチン有害事象報告システム）の 1-800-822-7967 に、あるいは <http://vaers.hhs.gov> まで連絡すること。

### 薬物相互作用

・Pevnar（PCV7）の一部の血清型に対する肺炎球菌抗体反応が、Menactra と PCV7 の併用投与後に低下した。（7.1 項）

### 特定集団における使用

・Menactra の安全性および有効性は、9 カ月齢未満の小児、妊婦、授乳婦、55 歳を超える高齢者などでは確立されていない。（8.1、8.3、8.4、8.5 項）

・「妊娠登録」が利用可能である。サノフィパスツール社 1-800-822-2463 に連絡すること。（8.1 項）

17「患者カウンセリング情報」の項を参照。

### 添付文書（FPI）：目次\*

#### 1 適応症および使用方法

#### 2 用法・用量

##### 2.1 投与の準備

##### 2.2 用量およびスケジュール

##### 2.3 再ワクチン接種

#### 3 剤型および力価

#### 4 禁忌

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

**5 使用上の注意**

- 5.1 ギラン・バレー症候群
- 5.2 アレルギー性ワクチン反応の予防および治療管理
- 5.3 免疫適格性の変化
- 5.4 ワクチン効果の限界

**6 副反応**

- 6.1 臨床試験における知見
- 6.2 市販後調査データ

**7 薬物相互作用**

- 7.1 他のワクチンとの併用投与
- 7.2 免疫抑制療法

**8 特定集団における使用**

- 8.1 妊婦
- 8.3 授乳婦
- 8.4 小児への投与
- 8.5 高齢者への投与

**11 製剤学的特性**

**12 臨床薬理**

- 12.1 作用機序

**13 非臨床毒性**

- 13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

**14 臨床試験**

- 14.1 有効性
- 14.2 免疫原性
- 14.3 併用ワクチン接種

**15 参考資料**

**16 提供／保管および取扱い方法**

- 16.1 提供方法
- 16.2 保管および取扱い

**17 患者カウンセリング情報**

\*FPI から省略した項またはサブセクションは記載していない。

添付文書：

**1 適応症および使用方法**

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

Menactra<sup>®</sup>、髄膜炎菌（血清型 A、C、Y および W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合ワクチンは *N. meningitidis* 血清型 A、C、Y および W-135 によって発症する侵襲性髄膜炎を予防するための能動免疫に適応される。Menactra は 9 カ月齢から 55 歳までの小児および成人用として承認されている。Menactra では *N. meningitidis* 血清型 B による疾病は予防されない。

## 2 用法・用量

### 2.1 接種準備

Menactra は、澄明からわずかに澄明な溶液である。  
非経口製剤は溶液及び容器に問題がない場合、接種前に微粒子物質および変色に対し目視検査する。もし何かの問題が生じた場合、接種は行わないこと。

滅菌針および注射筒を用いて単回用量バイアルからワクチン 0.5 mL を吸引する。

### 2.2 用量およびスケジュール

Menactra は 0.5 mL 用量を筋肉内へ投与する。  
9～23 カ月齢の小児では、Menactra を 3 カ月間隔で 2 回投与する。  
2～55 歳の小児および成人には単回投与する。  
本剤を静脈内または皮下に投与しないこと。

### 2.3 再接種

Menactra の追加接種が必要であるか否かは、まだ検討されていない。

## 3 剤型および力価

Menactra は 0.5 mL 単回用量バイアルに充てんした溶液である。[原料の詳細な一覧については、製剤学的特性（11 項）を参照]

## 4 禁忌

・ 髄膜炎菌荚膜多糖体、ジフテリアトキソイド、あるいは CRM197-含有ワクチン、または、Menactra 投与後の重篤なアレルギー反応（例 アナフィラキシー）の既往者。[製剤学的特性（11 項）を参照]。

## 5 使用上の注意

### 5.1 ギラン・バレー症候群

ギラン・バレー症候群（GBS）であると以前に診断された者は、Menactra を接種後に GBS のリスクが高まる可能性がある。Menactra の投与を決定する場合には、期待されるベネフィットとリスクを考慮に入れること。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

GBS は Menactra 投与後の時間的關係において報告されている<sup>1,2</sup>。Menactra を接種後の GBS のリスクは、市販後調査の回顧的コホート研究で評価した [市販後調査データ（6.2 項）]。

### 5.2 アレルギー性ワクチン反応の予防および治療管理

接種前、リスク・ベネフィット評価をするため、医療提供者は接種者に対し考え得るワクチン感受性と予防接種歴を精査すること。急性アレルギー反応の標準物質として使用されるエピネフリンや他の適切試剤は、アナフィラキシー反応が起きた場合、直ちに利用できる状態になければならない。

### 5.3 免疫適格性の変化

免疫抑制剤の治療を受けている患者を含め、免疫不全者は Menactra に対して免疫応答が低下していることもある。

### 5.4 ワクチン効果の限界

Menactra はすべての被接種者の予防になるわけではない。

## 6 副反応

### 6.1 臨床試験における知見

臨床試験は様々な条件下で実施されることから、あるワクチンの臨床試験で認められた有害反応の割合を別のワクチンの臨床試験でみられた割合と直接比較することはできず、また実際に認められる割合を反映していないこともある。

#### 9～12 カ月齢

Menactra の安全性は、9 および 12 カ月齢時に Menactra を接種した 3,721 人が登録した 4 つの臨床試験で評価した。12 カ月齢時に、これらの小児は 1 種以上の他の推奨ワクチン接種も受けた [Merck 社によってそれぞれ製造された麻疹、耳下腺炎、風疹および水痘ウイルス生ワクチン (MMRV) または麻疹、耳下腺炎および風疹ウイルスワクチン (MMR) と水痘ウイルス生ワクチン (V)、Wyeth Pharmaceuticals 社によって製造された肺炎球菌 7 価結合ワクチン (ジフテリア CRM<sub>197</sub> タンパク質) (PCV7)、Merck 社によって製造された HA ワクチン (HepA)]。小児 997 人の対照群は 12 カ月齢時に登録し、12 カ月齢時に 2 種以上の小児用ワクチン接種 [MMRV (または MMR+V)、PCV7、HepA] を受けた [併用ワクチン接種 (14.3 項) を参照]。小児の 3% は 12 カ月齢時に MMRV の代わりに、MMR と V を受けた。

主要安全性試験は、9 および 12 カ月齢時に Menactra を接種した小児 1,256 人が登録した対照比較試験であった。12 カ月齢時に、これらの小児は MMRV (または MMR+V)、PCV7 および HepA を受けた。小児 522 人の対照群は MMRV、PCV7 および HepA を受けた。小児 1,778 人のうち、対象者の 78%

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

（Menactra：N=1056、対照群：N=322）は米国の施設で登録し、22%はチリの施設で登録した（Menactra：N=200、対照群：N=200）。

### 2～55 歳

Menactra の安全性は、2～55 歳の対象者 10,057 人を登録し、Menactra を接種するとともに、対象者 5,266 人を登録し、Menomune<sup>®</sup>-A/C/Y/W-135、髄膜炎菌多糖類ワクチン（血清型 A、C、Y および W-135 混合）を接種した 8 つの臨床試験で評価した。人口統計的特性にはワクチン群間で本質的な差はなかった。2～55 歳のワクチン被接種者のうち、24.0%、16.2%、40.4% および 19.4% はそれぞれ 2～10 歳、11～14 歳、15～25 歳 および 26～55 歳の年齢層であった。Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者のうち、42.3%、9.3%、30.0% および 18.5% はそれぞれ 2～10 歳、11～14 歳、15～25 歳 および 26～55 歳の年齢層であった。3 つの主要安全性試験は無作為化、実薬対照比較試験であり、2～10 歳（Menactra：N=1713、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン：N=1519）、11～18 歳（Menactra：N=2270、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン：N=972） および 18～55 歳（Menactra：N=1384、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン：N=1170）の被験者をそれぞれ登録した。2～10 歳の小児 3,232 人のうち、被験者の 68%（Menactra：N=1164、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン：N=1031）は米国の施設で登録し、被験者の 32%（Menactra：N=549、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン：N=488）はチリの施設で登録した。チリおよび米国の亜集団の年齢中央値はそれぞれ 5 歳 および 6 歳であった。思春期未成年および成人はすべて米国の施設で登録した。投与経路が 2 種のワクチンで異なることから（Menactra は筋肉内投与、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンは皮下投与）、安全性データを収集した試験関係者はワクチンを投与した者と異なっていた。

### 安全性評価

各ワクチン接種後に、被験者の即時反応について 30 分間観察した。特定注射部位および全身性の反応は、各ワクチン接種後に 7 日間連続して患者日誌に記録した。被験者の非特定有害事象について 28 日間（乳幼児では 30 日間）観察し、また救急処置室での受診、外来診察、重篤な有害事象などについてワクチン接種後 6 カ月間観察した。

非特定有害事象情報は、電話での問診、または定期診断時に収集した。ワクチン接種後 6 カ月間にみられた有害事象に関する情報は、設問による電話での問診によって収集した。

### 全安全性試験における重篤な有害事象

重篤な有害事象（SAE）は、9 カ月齢から 55 歳までの小児および成人にワクチンを接種後 6 カ月の期間で報告された。9 カ月齢および 12 カ月齢時に Menactra を接種した小児では、SAE の発現率は 2.0%～2.5% であった。12 カ月齢時に（Menactra 接種を併用せずに）1 種以上の小児用ワクチン接種を受けた被験者では、SAE の発現率は接種したワクチンの数および種類にもよるが、1.6%～3.6% であった。2～10 歳の小児では、SAE の発現率は Menactra 接種後に 0.6% で、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン接種後に 0.7% であった。11～18 歳の思春期未成年および 18～55 歳の成人では、SAE の発現率は Menactra 接種後に 1.0% で、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン接種後に 1.3% であった。

### 主要安全性試験における特定有害事象

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

9カ月および12カ月齢の小児にワクチン接種後7日以内に最高頻度で報告された特定注射部位および全身性の有害反応（表1）は、注射部位圧痛および易刺激性であった。

2歳～10歳の米国の小児において最高頻度で報告された特定注射部位および全身性の有害反応（表2）は、注射部位疼痛および易刺激性であった。また、下痢、眠気、食欲不振などもよくみられた。

11～18歳の思春期末成年（表3）および18～55歳の成人（表4）において最もよく報告された特定注射部位および全身性の有害反応は、注射部位疼痛、頭痛および疲労であった。成人の発赤を除いて、注射部位反応はMenomune-A/C/Y/W-135ワクチン接種よりMenactra接種後に高頻度で報告された。

表1：9カ月および12カ月齢時にワクチンを接種後7日以内に特定有害反応を報告した米国の被験者の割合

反応	9カ月齢時の Menactra N <sup>d</sup> =998～1,002			12カ月齢時の Menactra+PCV7 <sup>a</sup> + MMRV <sup>b</sup> +HepA <sup>c</sup> ワクチン N <sup>d</sup> =898～908			12カ月齢時の PCV7 <sup>a</sup> +MMRV <sup>b</sup> + HepA <sup>c</sup> ワクチン N <sup>d</sup> =302～307		
	いずれ かのグレ ード	Gr ade 2	Gr ade 3	いずれ かのグレ ード	Gr ade 2	Gr ade 3	いずれ かのグレ ード	Gr ade 2	Gr ade 3
局所/注射部位									
圧痛 <sup>e</sup>									
Menactra	37.4	4.3	0.6	48.5	7.5	1.3	-	-	-
PCV7	-	-	-	45.6	9.4	1.6	45.7	8.3	0.3
MMRV	-	-	-	38.9	7.1	1.0	43.0	5.2	0.0
HepA	-	-	-	43.4	8.7	1.4	40.9	4.6	0.3
紅斑 <sup>f</sup>									
Menactra	30.2	2.5	0.3	30.1	1.3	0.1	-	-	-
PCV7	-	-	-	29.4	2.6	0.2	32.6	3.0	0.7
MMRV	-	-	-	22.5	0.9	0.3	33.2	5.9	0.0
HepA	-	-	-	25.1	1.1	0.0	26.6	0.7	0.0
腫脹 <sup>f</sup>									
Menactra	16.8	0.9	0.2	16.2	0.9	0.1	-	-	-
PCV7	-	-	-	19.5	1.3	0.4	16.6	1.3	0.7
MMRV	-	-	-	12.1	0.4	0.1	14.1	0.3	0.0
HepA	-	-	-	16.4	0.7	0.2	13.5	0.0	0.3
全身性									
易刺激性 <sup>g</sup>	56.8	23. 1	2.9	62.1	25. 7	3.7	64.8	28. 7	4.2
異常号泣 <sup>h</sup>	33.3	8.3	2.0	40.0	11. 5	2.4	39.4	10. 1	0.7
眠気 <sup>i</sup>	30.2	3.5	0.7	39.8	5.3	1.1	39.1	5.2	0.7
食欲不振 <sup>j</sup>	30.2	7.1	1.2	35.7	7.6	2.6	31.9	6.5	0.7
嘔吐 <sup>k</sup>	14.1	4.6	0.3	11.0	4.4	0.2	9.8	2.0	0.0
発熱 <sup>l</sup>	12.2	4.5	1.1	24.5	11. 9	2.2	21.8	7.3	2.6

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

- a PCV7（Prennar<sup>®</sup>）＝肺炎球菌 7 価結合ワクチン
- b MMRV（ProQuad<sup>®</sup>）＝麻疹、耳下腺炎、風疹および水痘ウイルス生ワクチン
- c HepA（VAQTA<sup>®</sup>）＝A 型肝炎不活化ワクチン
- d N＝データが利用可能であった被験者数。
- e Grade 2：注射部位に触れると、泣いて拒絶する、Grade 3：注射した腕を動かすと泣く、あるいは注射した腕の動きが減少する。
- f Grade 2：1.0 インチ以上～2.0 インチ未満、Grade 3：2.0 インチ以上
- g Grade 2：注意を要する、Grade 3：治まらない。
- h Grade 2：1～3 時間、Grade 3：3 時間を超える。
- i Grade 2：周囲に興味を示さない、または授乳／食事時に目を覚まさない、Grade 3：ほとんどの時間睡眠しているか、または目覚めが困難。
- j Grade 2：授乳／食事を 1 回または 2 回完全に抜かした、Grade 3：授乳／食事を 3 回以上拒絶するか、または大部分の授乳／食事を拒絶する。
- k Grade 2：2～5 回／24 時間、Grade 3：6 回以上／24 時間または非経口的水分補給を必要とする。
- l Grade 2：38.5℃を超え、39.5℃以下、Grade 3：39.5℃を超える。

表 2：ワクチンを接種後 7 日以内に特定有害反応を報告した米国の 2～10 歳の被験者の割合

反応	Menactra N <sup>a</sup> =1,156～1,157			Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン N <sup>a</sup> =1,027		
	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3
局所／注射部位						
疼痛 <sup>b</sup>	45.0	4.9	0.3	26.1	2.5	0.0
潮紅 <sup>c</sup>	21.8	4.6	3.9	7.9	0.5	0.0
硬結 <sup>c</sup>	18.9	3.4	1.4	4.2	0.6	0.0
腫脹 <sup>c</sup>	17.4	3.9	1.9	2.8	0.3	0.0
全身性						
易刺激性 <sup>d</sup>	12.4	3.0	0.3	12.2	2.6	0.6
下痢 <sup>e</sup>	11.1	2.1	0.2	11.8	2.5	0.3
眠気 <sup>f</sup>	10.8	2.7	0.3	11.2	2.5	0.5
食欲不振 <sup>g</sup>	8.2	1.7	0.4	8.7	1.3	0.8
関節痛 <sup>h</sup>	6.8	0.5	0.2	5.3	0.7	0.0
発熱 <sup>i</sup>	5.2	1.7	0.3	5.2	1.7	0.2
発疹 <sup>j</sup>	3.4	-	-	3.0	-	-
嘔吐 <sup>k</sup>	3.0	0.7	0.3	2.7	0.7	0.6
発作 <sup>l</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

a N＝特定反応を少なくとも 1 回報告した被験者の総数。被験者の年齢の中央値は、いずれのワクチン群も 6 歳であった。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

- b Grade 2：通常の活動を妨げる、Grade 3：活動不能で、腕を自発的に動かさない。
- c Grade 2：1.0～2.0 インチ、Grade 3：2.0 インチを超える。
- d Grade 2：1～3 時間、Grade 3：3 時間を超える。
- e Grade 2：3～4 回、Grade 3：5 回以上。
- f Grade 2：通常の活動を妨げる、Grade 3：活動不能で、自発的に遊びに加わらない、または他者と交わらない。
- g Grade 2：食事を 2 回抜かした、Grade 3：食事を 3 回以上抜かした。
- h Grade 2：疼痛または不快感による関節可動域の減少、Grade 3：疼痛により主要関節を動かすことができない。
- i 口腔温に相当する体温、Grade 2：38.4°C～39.4°C、Grade 3：39.5°C 以上。
- j これらの特定有害事象は、有無のみによって報告された。
- k Grade 2：2 回、Grade 3：3 回以上。

注意：試験期間中に、Grade 1、Grade 2 および Grade 3 はそれぞれ軽度、中等度および重度として収集した。

表 3：ワクチンを接種後 7 日以内に特定有害反応を報告した 11～18 歳の被験者の割合

反応	Menactra N <sup>a</sup> =2,264～2,265			Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン N <sup>a</sup> =970		
	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3
局所/注射部位						
疼痛 <sup>b</sup>	59.2 <sup>c</sup>	12.8 <sup>c</sup>	0.3	28.7	2.6	0.0
硬結 <sup>d</sup>	15.7 <sup>c</sup>	2.5 <sup>c</sup>	0.3	5.2	0.5	0.0
潮紅 <sup>d</sup>	10.9 <sup>c</sup>	1.6 <sup>c</sup>	0.6 <sup>c</sup>	5.7	0.4	0.0
腫脹 <sup>d</sup>	10.8 <sup>c</sup>	1.9 <sup>c</sup>	0.5 <sup>c</sup>	3.6	0.3	0.0
全身性						
頭痛 <sup>e</sup>	35.6 <sup>c</sup>	9.6 <sup>c</sup>	1.1	29.3	6.5	0.4
疲労 <sup>e</sup>	30.0 <sup>c</sup>	7.5	1.1 <sup>c</sup>	25.1	6.2	0.2
倦怠感 <sup>e</sup>	21.9 <sup>c</sup>	5.8 <sup>c</sup>	1.1	16.8	3.4	0.4
関節痛 <sup>e</sup>	17.4 <sup>c</sup>	3.6 <sup>c</sup>	0.4	10.2	2.1	0.1
下痢 <sup>f</sup>	12.0	1.6	0.3	10.2	1.3	0.0
食欲不振 <sup>g</sup>	10.7 <sup>c</sup>	2.0	0.3	7.7	1.1	0.2
悪寒 <sup>e</sup>	7.0 <sup>c</sup>	1.7 <sup>c</sup>	0.2	3.5	0.4	0.1
発熱 <sup>h</sup>	5.1 <sup>c</sup>	0.6	0.0	3.0	0.3	0.1
嘔吐 <sup>i</sup>	1.9	0.4	0.3	1.4	0.5	0.3
発疹 <sup>j</sup>	1.6	-	-	1.4	-	-
発作 <sup>j</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

a N=データが利用可能であった被験者数。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

b Grade 2：通常の腕の運動を妨げるか、または制限する、Grade 3：活動不能で、腕を動かすことができない。

c 有意水準  $p < 0.05$ 。p 値は $\chi^2$ 検定を用い、各カテゴリーおよび重症度について計算した。

d Grade 2：1.0～2.0 インチ、Grade 3：2.0 インチを超える。

e Grade 2：通常の活動を妨げる、Grade 3：安静にする必要がある。

f Grade 2：3～4 回、Grade 3：5 回以上。

g Grade 2：食事を 2 回抜かした、Grade 3：食事を 3 回以上抜かした。

h 口腔温に相当する体温、Grade 2：38.5°C～39.4°C、Grade 3：39.5°C 以上。

I Grade 2：2 回、Grade 3：3 回以上。

j これらの特定有害事象は、有無のみによって報告された。

注意：試験期間中に、Grade 1、Grade 2 および Grade 3 はそれぞれ軽度、中等度および重度として収集した。

表 4：ワクチンを接種後 7 日以内に特定有害反応を報告した 18～55 歳の被験者の割合

反応	Menactra N <sup>a</sup> =1,371			Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン N <sup>a</sup> =1,159		
	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3	いずれかのグレード	Grade 2	Grade 3
局所/注射部位						
疼痛 <sup>b</sup>	53.9 <sup>c</sup>	11.3 <sup>c</sup>	0.2	48.1	3.3	0.1
硬結 <sup>b</sup>	17.1 <sup>c</sup>	3.4 <sup>c</sup>	0.7 <sup>c</sup>	11.0	1.0	0.0
潮紅 <sup>d</sup>	14.4	2.9	1.1 <sup>c</sup>	16.0	1.9	0.1
腫脹 <sup>d</sup>	12.6 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	0.9 <sup>c</sup>	7.6	0.7	0.0
全身性						
頭痛 <sup>e</sup>	41.4	10.1	1.2	41.8	8.9	0.9
疲労 <sup>e</sup>	34.7	8.3	0.9	32.3	6.6	0.4
倦怠感 <sup>e</sup>	23.6	6.6 <sup>c</sup>	1.1	22.3	4.7	0.9
関節痛 <sup>e</sup>	19.8 <sup>c</sup>	4.7 <sup>c</sup>	0.3	16.0	2.6	0.1
下痢 <sup>f</sup>	16.0	2.6	0.4	14.0	2.9	0.3
食欲不振 <sup>g</sup>	11.8	2.3	0.4	9.9	1.6	0.4
悪寒 <sup>e</sup>	9.7 <sup>c</sup>	2.1 <sup>c</sup>	0.6 <sup>c</sup>	5.6	1.0	0.0
嘔吐 <sup>h</sup>	2.3	0.4	0.2	1.5	0.2	0.4
発熱 <sup>i</sup>	1.5 <sup>c</sup>	0.3	0.0	0.5	0.1	0.0
発疹 <sup>j</sup>	1.4	-	-	0.8	-	-
発作 <sup>j</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

a N=データが利用可能であった被験者数。

b Grade 2：通常の腕の運動を妨げるか、または制限する、Grade 3：活動不能で、腕を動かすことができない。

c 有意水準  $p < 0.05$ 。p 値は $\chi^2$ 検定を用い、各カテゴリーおよび重症度について計算した。

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

- d Grade 2 : 1.0～2.0 インチ、Grade 3 : 2.0 インチを超える。
- e Grade 2 : 通常の活動を妨げる、Grade 3 : 安静にする必要がある。
- f Grade 2 : 3～4 回、Grade 3 : 5 回以上。
- g Grade 2 : 食事を 2 回抜かした、Grade 3 : 食事を 3 回以上抜かした。
- h Grade 2 : 2 回、Grade 3 : 3 回以上。
- i 口腔温に相当する体温、Grade 2 : 39.0°C～39.9°C、Grade 3 : 40.0°C 以上。
- j これらの特定有害事象は、有無のみによって報告された。

注意：試験期間中に、Grade 1、Grade 2 および Grade 3 はそれぞれ軽度、中等度および重度として収集した。

#### 併用ワクチン試験における有害事象

定期接種小児用ワクチンを接種した場合の特定注射部位および全身性反応

試験デザインおよび被験者数の説明については、「臨床試験、併用ワクチン接種」（14.3 項）を参照。主要安全性試験では、9 カ月齢時に Menactra 単独を接種する米国の小児 1,378 人を登録し、12 カ月齢時に Menactra と他の 1 種以上の定期接種ワクチン（MMRV、PCV7 および HepA）を接種した（N = 961）。もう一つの群の小児には 12 カ月齢時に 2 種以上の定期接種ワクチン（MMRV、PCV7 および HepA ワクチン）を接種した（対照群、n = 321）。特定有害事象の発現頻度を表 1 に示す。上記の 12 カ月齢時に Menactra と併用ワクチンの接種を受けた被験者は、Menactra 注射部位と併用ワクチン注射部位において類似した発現頻度の圧痛、発赤および腫脹を報告した。圧痛は最も頻度の高い注射部位反応であった（Menactra、MMRV、PCV7 および HepA ワクチン注射部位ではそれぞれ 48%、39%、46% および 43%）。易刺激性は最も頻度の高い全身性反応で、Menactra と併用ワクチンの被接種者の 62% および対照群の 65% で報告された [併用ワクチン接種（14.3 項）を参照]。

破傷風・ジフテリアトキソイド吸着ワクチンを接種した場合の特定注射部位および全身性反応

臨床試験では、サノフィパスツール社によって製造された Menactra と破傷風・ジフテリアトキソイド吸着（Td）ワクチンを接種後の局所および全身反応の発現率を比較した [試験の説明については薬物相互作用（7 項）および併用ワクチン接種（14.3 項）を参照]。注射部位疼痛は、Td ワクチン接種後のほうが Menactra 接種後より高い頻度で報告された（71% 対 53%）。全身性の有害事象の全体的な発現率は、Menactra と Td ワクチンを併用投与した場合のほうが Menactra を Td の 28 日後に投与した場合より高かった（59% 対 36%）。両群のいずれも、最もよくみられた反応は、頭痛（Menactra + Td : 36%、Td + プラセボ : 34%、Menactra 単独 : 22%）および疲労（Menactra + Td : 32%、Td + プラセボ : 29%、Menactra 単独 : 17%）であった。40.0°C 以上の発熱の発現率はすべての群で 0.5% 以下であった。

チフス Vi 多糖体ワクチンを接種した場合の特定注射部位および全身反応

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

### SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

臨床試験では、サノフィパスツール SA 社によって製造された Menactra とチフス Vi 多糖体ワクチンを接種後の局所および全身反応の発現率を比較した [併用投与したワクチン、試験デザインおよび対照者数の説明については、薬物相互作用（7 項）および併用ワクチン接種（14.3 項）を参照]。チフスワクチン接種後では Menactra 接種後より多くの被験者に疼痛がみられた（チフス+プラセボ：76% に対して、Menactra+チフス：47%）。両群の各注射部位における特定反応の大部分（70%～77%）は、Grade 1 として報告され、またワクチン接種後 3 日以内に消退した。両群のいずれも、最もよくみられた全身反応は、頭痛（Menactra+チフス：41%、チフス+プラセボ：42%、Menactra 単独：33%）および疲労（Menactra+チフス：38%、チフス+プラセボ：35%、Menactra 単独：27%）であった。40.0℃以上の発熱および発作はいずれの群にも報告されなかった。

## 6.2 市販後調査データ

臨床試験での報告に加えて、Menactra の市場導入以降に受理した世界中の自発的な有害事象報告を以下に示す。この一覧には重篤な事象と、重症度、報告頻度または妥当性のある Menactra との因果関係に基づいて含めた事象を記載している。これらの事象は規模の不明な対象者群から自発的に報告されたことから、それらの発現頻度を確実に推定することや、ワクチン接種との因果関係を証明することはできない。

### ・ 免疫系障害

アナフィラキシー／アナフィラキシー反応、喘鳴、呼吸困難、上気道腫脹、蕁麻疹、紅斑、そう痒、低血圧などの過敏性反応

### ・ 神経系障害

ギラン・バレー症候群、錯感覚、血管迷走神経性失神、浮動性めまい、痙攣、顔面神経麻痺、急性散在性脳脊髄炎、横断脊髄炎

### ・ 筋骨格系および結合組織障害

筋肉痛

## 市販後の安全性研究

Menactra を接種後の GBS のリスクは、Menactra を接種した 1,431,906 人（15%）を含む 11～18 歳、9,578,688 人の健康管理上苦情データを用いた米国の回顧的コホート研究で評価した。診療録で確認された 72 件の GBS 症例については、いずれも発症前 42 日以内に Menactra 接種を受けていなかった。GBS の可能性がある別の 129 症例は、診療録情報がないか、または不十分であるために確認または除外することができなかった。欠測値を考慮に入れた解析では、GBS の寄与危険度の推定値は、ワクチン接種後 6 週間以内のワクチン被接種者 1,000,000 人当たり 0～5 症例の GBS の追加であった。

## 7 薬物相互作用

### 7.1 他ワクチンとの併用接種

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

Menactra は、18～55 歳および 11～17 歳においてそれぞれ Typhim Vi<sup>®</sup>（チフス Vi 多糖体ワクチン）（チフス）および破傷風・ジフテリアトキソイド吸着、成人用（Td）と併用投与された。2 歳未満の幼児の Menactra は、PCV7、MMR、V、MMRV または HepA ワクチンのうち、1 種類或いはそれ以上と併用接種した〔臨床試験（14 項）および有害反応（6 項）を参照〕。

15 カ月齢時に併用接種した Menactra と DTaP を含むワクチンの安全性および免疫原性については、評価するのに利用可能なデータがない。

PCV7 の一部の血清型に対する肺炎球菌抗体反応は、Menactra と PCV7 の併用接種後に低下した〔併用ワクチン接種（14.3 項）を参照〕。

Menactra と他のワクチンを同じ注射筒内で混合しないこと。Menactra と他の注射用ワクチンを併用接種する場合には、異なる注射筒を用い、別の注射部位にワクチンを接種すること。

## 7.2 免疫抑制療法

放射線照射、代謝拮抗薬、アルキル化剤、細胞傷害性薬物、（生理学的用量を超えて用いる）コルチコステロイドなどが含まれる免疫抑制療法はワクチンに対する免疫応答を低下させることがある。

## 8 特別な群における使用

### 8.1 妊婦

#### 妊娠カテゴリーC

Menactra の動物における生殖試験は行われていない。Menactra を妊婦に投与した場合に胎児に危害を及ぼすか、あるいは生殖能に影響を与える可能性があるか否かは不明である。妊婦では適切管理された対照比較試験がない。Menactra は妊婦に明らかに必要な場合にのみ投与する。Menactra を用いた動物の生殖に及ぼす影響の評価は、雄の生殖能に対する影響が評価されていないことから十分に行われていない。胚胎児および離乳前の発達に及ぼす Menactra の影響は、マウスでの発生毒性試験で評価した。動物の妊娠前 14 日目から器官形成期（妊娠 6 日）まで Menactra を投与した。各時点に筋肉内注射によって投与した総用量は 0.1 mL/マウスであった（体重によって調整したヒト用量の 900 倍）。この試験では、妊娠、分娩、授乳および離乳前の発達に及ぼす有害作用はみられなかった。骨格検査では、ワクチン群の胎児 1 匹（検査した 234 匹中 1 匹）に口蓋裂が認められた。併置した対照群には異常は認められなかった（検査した 174 匹中 0 匹）。この単独所見がワクチンに関連していることを示唆するデータはなく、またこの試験ではワクチンに関連した胎児奇形または催奇形性を示す他の所見は認められなかった。

医療提供者は、妊娠中に Menactra 接種を受ける女性を電話連絡（1-800-822-2463）によってサノフィパスツール社のワクチン接種時の妊娠登録に登録するように勧めること。

### 8.3 授乳婦

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

Menactra がヒトの乳汁中に排泄されるか否かは不明である。多くの薬物はヒトの乳汁中に排泄されることから、Menactra を授乳婦に接種する場合には注意を払うこと。

### 8.4 小児への使用

Menactra は 9 カ月齢未満の乳児用には承認されていない。利用可能なデータによると、Menactra を（2、4 および 6 カ月齢時に）3 回投与した乳児は、各血清型の髄膜炎菌ワクチンに対する反応が 9 および 12 カ月齢時に 2 回投与した年長の小児と比較して減弱したことを示している。

### 8.5 高齢者への使用

55 歳を超える成人に対する Menactra の安全性および有効性は確立されていない。

## 11 製剤学的特性

Menactra<sup>®</sup>、髄膜炎菌（血清型 A、C、Y および W-135）多糖体ジフテリアトキソイド結合ワクチンは滅菌した筋肉内投与用ワクチンであり、ジフテリアトキソイドタンパクと別々に結合した *Neisseria meningitidis* 血清型 A、C、Y および W-135 の莢膜多糖体抗原を含む。

*N. meningitidis* A、C、Y および W-135 株は Mueller Hinton 寒天<sup>3</sup>培地上で培養し、Watson Scherp<sup>4</sup>培地で増殖させる。多糖体は *N. meningitidis* 細胞から抽出後、遠心分離、界面活性剤沈殿、アルコール沈殿、溶媒抽出および透析濾過によって精製する。結合用の多糖体を調製するために、それらを解重合、誘導体化し、透析濾過によって精製する。ジフテリア菌培養は、改変 Mueller and Miller 培地<sup>5</sup>で増殖させ、ホルムアルデヒドで解毒する。ジフテリアトキソイドタンパク質は、硫酸アンモニウム分画法および透析濾過によって精製する。

誘導体化した多糖体はジフテリアトキソイドと共有結合させ、連続透析濾過によって精製する。各血清型特異的な複合糖質として存在する 4 種の髄膜炎菌成分は、最終製剤化したワクチン成分となっている。製造工程中に防腐剤またはアジュバントは添加しない。計算では、0.5 mL 用量当たり残留量 2.66 µg（0.000532%）未満のホルムアルデヒドが含まれることがある。Menactra の効力は、ジフテリアトキソイドタンパク質と結合した各多糖体の抗原量および未結合で存在する多糖体量を定量化することで決定される。

Menactra は、滅菌、透明からわずかに澄明した溶液として製造する。ワクチンの 0.5 mL 用量当たり、ジフテリアトキソイドタンパク質キャリアー約 48 µg と結合した髄膜炎菌 A、C、Y および W-135 多糖体のそれぞれ 4 µg を含有するように、リン酸ナトリウム緩衝生理食塩液で製剤化する。

バイアル成分にラテックスは含まれていない。

## 12 臨床薬理

### 12.1 作用機序

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

殺菌性抗莢膜髄膜炎菌抗体の存在は侵襲性髄膜炎の予防と関わる<sup>6,7</sup>。Menactra は、血清型 A、C、Y および W-135 の莢膜多糖体に特異的な殺菌抗体の産生を誘導する。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能障害

Menactra は、がん原性または変異原性、あるいは生殖能障害について評価されていない。

14 臨床試験

14.1 有効性

血清殺菌アッセイ（SBA）は、ヒト（SBA-H）または幼若ウサギ（SBA-BR）<sup>8</sup>いずれかの外来性補体を含んだ血清の検査に使用した。9 および 12 カ月齢の小児に 2 回投与後と、2～10 歳の小児に 1 回投与後のワクチン接種に対する反応は、各血清型に対して 1：8 以上の SBA-H 抗体価を有する被験者の割合で評価した。11～55 歳の成人では、ワクチンの単回用量によるワクチン接種に対する反応は、SBA-BR によって測定した各血清型に対する殺菌抗体が 4 倍以上増加した被験者の割合で評価した。また 2～55 歳に対して、血清殺菌アッセイ（SBA）によって評価し、米国で承認された髄膜炎菌多糖体ワクチン（Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン）に対する免疫学的同等性の証明から、ワクチン効力が推定された。

14.2 免疫原性

9～12 カ月齢

米国の無作為化、多施設共同臨床試験では、9 カ月および 12 カ月齢の小児に Menactra を接種した。Menactra の初回用量を単独で投与した後、Menactra の 2 回目用量を単独（N=404）、MMRV ワクチンとの併用（N=302）または PCV7 との併用（N=422）により投与した。すべての被験者について、最終ワクチン接種から約 30 日後に血清を採取した。ワクチン群間で人口統計的特性の本質的な差はみられなかった。Menactra の初回用量を投与した年齢層の中央値は 278～279 日齢であった。

表 5：12 カ月齢時に Menactra の 2 回目用量を単独投与後あるいは MMRV または PCV7 ワクチンと併用接種後 30 日の殺菌抗体反応

血清型		9 カ月齢時の初回用量に続く 12 カ月齢時の Menactra 接種					
		Menactra		Menactra + MMRV ワクチン		Menactra + PCV7 ワクチン	
		(N=272-277) <sup>b</sup>		(N=177-180) <sup>b</sup>		(N=264-267) <sup>b</sup>	
			(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>
A	%≥1:8 <sup>d</sup> GMT	95.6 54.9	(92.4; 97.7) (46.8; 64.5)	92.7 52.0	(87.8; 96.0) (41.8; 64.7)	90.5 41.0	(86.3; 93.8) (34.6; 48.5)
C	%≥1:8 <sup>d</sup>	100.0	(98.7;	98.9	(96.0; 99.9)	97.8	(95.2;

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

	GMT	141.8	100.0) (123.5; 162.9)	161.9	(136.3; 192.3)	109.5	99.2) (94.1; 127.5)
<b>Y</b>	%≥1:8 <sup>d</sup> GMT	96.4 52.4	(93.4; 98.2) (45.4; 60.6)	96.6 60.2	(92.8; 98.8) (50.4; 71.7)	95.1 39.9	(91.8; 97.4) (34.4; 46.2)
<b>W-135</b>	%≥1:8 <sup>d</sup> GMT	86.4 24.3	(81.8; 90.3) (20.8; 28.3)	88.2 27.9	(82.5; 92.5) (22.7; 34.3)	81.2 17.9	(76.0; 85.7) (15.2; 21.0)

- a 外来性ヒト補体（SBA-H）を用いた血清殺菌アッセイ。
- b N=ワクチン接種後 30 日目～44 日目に採取した血液試料から少なくとも 1 つの有効な血清学的検査結果が得られた被験者数。
- c 幾何平均抗体価（GMT）の割合の 95%CI は、Clopper-Pearson の正確法および正規近似に基づいて計算している。
- d 2 回目の Menactra 接種から 30 日後に 1 : 8 以上の SBA-H 抗体価を達成した対象者の割合

12 カ月および 15 カ月齢の小児に対する Menactra 接種は、米国の試験で評価した。初回投与前に、被験者の 33.3% [n=16/48] は血清型 A に対して、また 0～2% [n=0～1/50～51] は血清型 C、Y および W-135 に対して 1 : 8 以上の hSBA 抗体価であった。2 回目のワクチン接種後では、hSBA 抗体価が 1 : 8 以上であった被験者の割合は、85.2% : 血清型 A [n=46/54]、100.0% : 血清型 C [n=54/54]、96.3% : 血清型 Y [n=52/54]、96.2% : 血清型 W-135 [n=50/52] であった。

## 2～55 歳

免疫原性は、米国の 3 つの比較、無作為化、多施設共同、実薬対照臨床試験で評価し、小児（2～10 歳）、思春期末成年（11～18 歳）および成人（18～55 歳）を登録した。被験者に Menactra（N=2,526）または Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン（N=2,317）を単回投与した。検討したすべての年齢層について、ワクチン接種から約 28 日後に血清を採取した。〔安全性評価の盲検法は有害反応（6 項）に示す。〕各治験では、ワクチン群間、免疫原性サブセット間あるいは全体的な治験対象集団において、人口統計的特性の本質的な差はみられなかった。2～10 歳を対象とした試験では、被験者の年齢の中央値は 3 歳であり、95% は試験を終了した。思春期末成年の試験では、両群の年齢の中央値は 14 歳であり、99% は試験を終了した。成人の試験では、両群の年齢の中央値は 24 歳であり、94% は試験を終了した。

## 2～10 歳における免疫原性

登録した 2～10 歳の 1,408 人のうち、Menactra 被験者のサブセット（2～3 歳 : n=52、4～10 歳 : n=84）および Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被験者のサブセット（2～3 歳 : n=53、4～10 歳 : n=84）で評価した免疫応答は、4 つの血清型のすべてで類似していた（表 6）。

表 6：2～3 歳および 4～10 歳の被験者のサブセットにおけるワクチン接種後 28 日の Menactra および Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンに対する殺菌抗体反応の比較

血清型		2～3 歳				4～10 歳			
		Menactra		Menomune - A/C/Y/W-135 ワクチン		Menactra		Menomune - A/C/Y/W-135 ワクチン	
		N <sup>b</sup> =48-52		N <sup>b</sup> =50-53		N <sup>b</sup> =84		N <sup>b</sup> =84	
		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>	
A	%≥1	73	(59,84)	64	(50,77)	8	(71,89)	55	(44,66)
	:8 <sup>d</sup> GM T	10	(8,13)	10	(7,12)	1 1 9	(14,26)	7	(6,9)
C	%≥1	63	(48,76)	38	(25,53)	7	(68,87)	48	(37,59)
	:8 <sup>d</sup> GM T	27	(14,52)	11	(5,21)	9 2 8	(19,41)	12	(7,18)
Y	%≥1	88	(75,95)	73	(59,84)	9	(94,100)	92	(84,97)
	:8 <sup>d</sup> GM T	51	(31,84)	18	(11,27)	9 9 9	(75,132)	46	(33,66)
W-135	%≥1	63	(47,76)	33	(20,47)	8	(75,92)	79	(68,87)
	:8 <sup>d</sup> GM T	15	(9,25)	5	(3,6)	5 2 4	(18,33)	20	(14,27)

a 外来性ヒト補体（SBA-H）を用いた血清殺菌アッセイ。

b N=0 日目および 28 日目に少なくとも 1 つの有効な血清学的検査結果が得られた被験者の数。

c 幾何平均抗体価（GMT）の 95% の CI は、正規分布近似法に基づいて計算した。

d 1 : 8 以上の SBA-H 抗体価を達成した被験者の割合は、10% 非劣性限界をおよび片側第 1 種過誤率 0.025 を用いて評価した。

ワクチン接種前の抗体価が検出されなかった（すなわち 0 日目に 1 : 4 未満）2～3 歳の被験者のサブセットでは、（28 日目に 1 : 8 以上と定義した）抗体陽転率は Menactra と Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の間で同等であった。Menactra 被験者は、血清型 A 57%（n=12/21）、血清型 C 62%（n=29/47）、血清型 Y 84%（n=26/31）、血清型 W-135 53%（n=20/38）の抗体陽転率を達成した。Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の抗体陽転率は、血清型 A 55%（n=16/29）、血清型 C 30%（n=13/43）、血清型 Y 57%（n=17/30）、血清型 W-135 26%（n=11/43）であった。

ワクチン接種前の抗体価が検出されなかった（すなわち 0 日目に 1 : 4 未満）4～10 歳の被験者のサブセットでは、（28 日目に 1 : 8 以上と定義した）抗体陽転率は Menactra と Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の間で同等であった。Menactra の被験者は、血清型 A 69%（n=11/16）、血清型 C 81%（n=50/62）、血清型 Y 98%（n=45/46）、血清型 W-135 69%（n=27/39）の抗体陽転率を達成した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の抗体陽転率は、血清型 A 48% (n=10/21)、血清型 C 38% (n=19/50)、血清型 Y 84% (n=38/45)、血清型 W-135 68% (n=26/38) であった。

**11～18 歳における免疫原性**

11～18 歳の 881 人を対象に実施した比較臨床試験の結果では、Menactra および Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンに対する免疫応答は、4 つの血清型のすべてで類似していることが示された（表 7）。

ワクチン接種前の抗体価が検出されなかった（すなわち 0 日目に 1 : 8 未満）被験者では、（28 日目の SBA-BR 抗体価が 4 倍以上の上昇と定義した）抗体陽転率は Menactra と Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の間で同等であった。Menactra の被験者は、血清型 A 100% (n=81/81)、血清型 C 99% (n=153/155)、血清型 Y 98% (n=60/61)、血清型 W-135 99% (n=161/164) の抗体陽転率を達成した。Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の抗体陽転率は、血清型 A 100% (n=93/93)、血清型 C 99% (n=151/152)、血清型 Y 100% (n=47/47)、血清型 W-135 99% (n=138/139) であった。

**18～55 歳における免疫原性**

18～55 歳の 2,554 人を対象に実施した比較臨床試験の結果では、Menactra および Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンに対する免疫応答は、4 つの血清型のすべてで類似していることが示された（表 7）。

表 7 : 11～18 歳および 18～55 歳の被験者におけるワクチン接種後 28 日の Menactra および Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンに対する殺菌抗体反応<sup>a</sup>の比較

		11～18 歳				18～55 歳			
		Menactra		Menomune -A/C/Y/W-135 ワクチン		Menactra		Menomune -A/C/Y/W-135 ワクチン	
		N <sup>b</sup> =423		N <sup>b</sup> =423		N <sup>b</sup> =1280		N <sup>b</sup> =1098	
血清型		(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	(95% CI) <sup>c</sup>	
A	%≥4-fold rise <sup>d</sup>	92.7	(89.8, 95.0)	92.4	(89.5, 94.8)	80.5	(78.2, 82.6)	84.6	(82.3, 86.7)
	GMT	54.83	(4920, 6111)	32.46	(2910, 3620)	38.97	(3647, 4164)	41.14	(3832, 4417)
C	%≥4-fold rise <sup>d</sup>	91.7	(88.7, 94.2)	88.7	(85.2, 91.5)	88.5	(86.6, 90.2)	89.7	(87.8, 91.4)
	GMT	19.24	(1662, 2228)	16.39	(1406, 1911)	32.31	(2955, 3533)	34.69	(3148, 3823)
Y	%≥4-fold rise <sup>d</sup>	81.7	(77.8, 85.6)	80.7	(76.0, 85.4)	73.5	(71.0, 76.0)	79.7	(76.9, 82.5)

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

	d rise <sup>d</sup>	8	85.4)	1	83.8)	5	75.9)	4	81.8)
	GMT	13 22	(1162, 1505)	12 28	(1088, 1386)	17 50	(1597, 1918)	24 49	(2237, 2680)
<b>W-135</b>	%≥4-fold rise <sup>d</sup>	96. 7	(94.5, 98.2)	95. 3	(92.8, 97.1)	89. 4	(87.6, 91.0)	94. 4	(92.8, 95.6)
	GMT	14 07	(1232, 1607)	15 45	(1384, 1725)	12 71	(1172, 1378)	18 71	(1723, 2032)

- a 幼若ウサギ補体（SBA-BR）を用いた血清殺菌アッセイ。
- b N=0 日目および 28 日目に少なくとも 1 つの有効な血清学的検査結果が得られたサブセット被験者の数。
- c 幾何平均抗体価（GMT）の 95% の CI は、正規分布近似法に基づいて計算した。
- d Menactra は、Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチンに対して非劣性であった。非劣性は、10% 非劣性限界をおよび片側第 1 種過誤率 0.025 を用い、*N. meningitidis* 血清型 A、C、Y および W-135 について SBA-BR 抗体価が 4 倍以上に上昇した対象者の割合によって評価した。

ワクチン接種前の抗体価が検出されなかった（すなわち 0 日目に 1 : 8 未満であった）対象者では、（28 日目の SBA-BR 抗体価の 4 倍以上の上昇と定義した）抗体陽転率は Menactra と Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の間で類似していた。Menactra の対象者は以下の抗体陽転率を達成した。すなわち、血清型 A 100%（n=156/156）、血清型 C 99%（n=343/345）、血清型 Y 91%（n=253/279）、血清型 W-135 97%（n=360/373）であった。Menomune-A/C/Y/W-135 ワクチン被接種者の抗体陽転率は、血清型 A 99%（n=143/144）、血清型 C 98%（n=297/304）、血清型 Y 97%（n=221/228）、血清型 W-135 99%（n=325/328）であった。

### 14.3 併用ワクチン接種

MMRV（または MMR+V）あるいは PCV7

米国の実薬対照比較試験では、9 カ月および 12 カ月齢の小児 1,179 人に Menactra を接種した。12 カ月齢時に、これらの小児は Menactra と MMRV（N=616）、MMR+V（N=48）または PCV7（N=250）の併用投与を受けた。もう一つの群の 12 カ月齢の小児は MMRV+PCV7 の投与を受けた（N=485）。

血清は最終ワクチン接種から約 30 日後に採取した。Menactra と MMRV（または MMR および V）の投与を受けた小児の麻疹、耳下腺炎、風疹および水痘抗体反応は、MMRV と PCV7 の投与を受けた小児の対応する抗体反応に類似していた。

Menactra と PCV7 を併用投与した場合、7 つの血清型のうちの 3 つ（4、6B、18C）については、肺炎球菌 IgG の幾何平均濃度（GMC）を比較するための非劣性基準（GMC 比 2 以下の両側 95%CI の上限値）を満たさなかった。血清を利用可能であった被験者のサブセットでは、肺炎球菌オプソニン化貪食試験の GMT データは IgG の GMC データと一致していた。

**Td**

## 1.6 外国における使用状況等に関する資料 SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

二重盲検、無作為化、対照比較試験では、11～17歳の対象者 1,021 人に Td と Menactra を併用投与するか（N=509）、または Td の 1 カ月後に Menactra を接種した（N=512）。血清は各ワクチン接種から約 28 日後に採取した。髄膜炎菌の血清型 A、C、Y および W-135 に対する SBA-BR 抗体価が 4 倍以上に上昇した対象者の割合は、Menactra と Td を併用投与した場合（86～96%）のほうが Td の 1 カ月後に Menactra を接種した場合（65～91%）より高かった。抗破傷風および抗ジフテリア抗体反応は、両試験群で類似していた。

### Typhim Vi

二重盲検、無作為化、対照比較試験では、18～55 歳の対象者 945 人に Typhim Vi と Menactra を併用投与するか（N=469）、または Typhim Vi ワクチンの 1 カ月後に Menactra を接種した（N=476）。血清は各ワクチン接種から約 28 日後に採取した。Menactra および Typhim Vi ワクチンの各成分に対する抗体反応は、両試験群で類似していた。

## 15 参考資料

- 1 CDC. Guillain-Barré Syndrome Among Recipients of Menactra<sup>®</sup> Meningococcal Conjugate Vaccine - United States, June 2005 - September 2006. MMWR 2006;55(41);1120-1124.
- 2 Harvard Medical School/Harvard Pilgrim Health Care Institute. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Meningococcal Conjugate (MCV4) Vaccination. Final Study Report, Revised March 11, 2010.
- 3 Mueller JH, et al. A Protein-Free Medium for Primary Isolation of the Gonococcus and Meningococcus. Proc Soc Exp Biol Med 1941;48:330-333.
- 4 Watson RG, et al. The specific hapten of group C (group IIa) meningococcus. I. Preparation and immunological behavior. J Immunol 1958;81:331-336.
- 5 Mueller JH, et al. Production of diphtheria toxin of high potency (100 Lf) on a reproducible medium. J Immunol 1941;40:21-32.
- 6 Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1(3):399-410.
- 7 Goldschneider I, et al. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-1326.
- 8 Maslanka SE, et al. Standardization and a Multilaboratory Comparison of Neisseria meningitidis Serogroup A and C Serum Bactericidal Assays. Clin and Diag Lab Immunol 1997;156-167.

## 16 提供／保管および取扱い方法

### 16.1 提供方法

- ・バイアル、1 回分（5 バイアル／包装）。NDC 49281-589-05

### 16.2 保管および取扱い

1.6 外国における使用状況等に関する資料  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

2～8℃（35～46°F）で保管する。凍結しないこと。凍結／以前に凍結した製剤は使用してはならない。有効期限を過ぎたものは使用しないこと。

### 17 患者カウンセリング情報

患者、親または保護者に免疫処置を行う前に「ワクチン情報通知書」（VIS）を手渡すことが 1986 年の「米国小児期ワクチン健康被害法」（NCVIA）によって義務づけられている。これらの資料は、疾病予防管理センター（CDC）のウェブサイト（[www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines)）から無料で入手可能である。

以下のことについて患者、親または保護者に説明する。

- Menactra による免疫処置で期待されるベネフィットとリスク。
- Menactra または類似した成分を含む他のワクチン接種と時間的に関連している有害反応の可能性。
- いずれの有害反応も医療提供者に報告すること。
- 必要に応じてサノフィパスツール社の妊娠登録。

Menactra はサノフィパスツール社の登録商標である。

製造者：

サノフィパスツール社

Swiftwater PA 18370 USA

284 3112800

**HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION**

These highlights do not include all the information needed to use Menactra® (Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine) safely and effectively. See full prescribing information for Menactra vaccine.

**Menactra® (Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine) For Intramuscular Injection**

Initial U.S. Approval: 2005

----- **RECENT MAJOR CHANGES** -----

**Indications and Usage (1)** [4/2011]  
**Dosage and Administration (2)** [4/2011]  
**Dosage Forms and Strengths (3)** [12/2010]  
**Warnings and Precautions (5)** [6/2011]

----- **INDICATIONS AND USAGE** -----

Menactra vaccine is indicated for active immunization to prevent invasive meningococcal disease caused by *N meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135. Menactra is approved for use in individuals 9 months through 55 years of age. Menactra vaccine does not prevent *N meningitidis* serogroup B disease. (1)

----- **DOSAGE AND ADMINISTRATION** -----

A 0.5 mL dose for intramuscular injection. (2)

- Children 9 through 23 months of age:  
Two doses, three months apart.
- Individuals 2 through 55 years of age:  
A single dose.

----- **DOSAGE FORMS AND STRENGTHS** -----

Liquid solution supplied in 0.5 mL single-dose vials (3)

----- **CONTRAINDICATIONS** -----

- Severe allergic reaction (eg, anaphylaxis) after a previous dose of a meningococcal capsular polysaccharide-, diphtheria toxoid- or CRM<sub>197</sub>-containing vaccine, or to any component of Menactra vaccine. (4)

----- **WARNINGS AND PRECAUTIONS** -----

- Persons previously diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS) may be at increased risk of GBS following receipt of Menactra vaccine. The decision to give Menactra vaccine should take into account the potential benefits and risks. (5.1)

----- **ADVERSE REACTIONS** -----

- Common (≥10%) solicited adverse events in infants and toddlers 9 and 12 months of age were injection site tenderness, erythema, and swelling; irritability, abnormal crying, drowsiness, appetite loss, vomiting, and fever. (6)
- Common (≥10%) solicited adverse events in individuals 2 through 55 years of age were injection site pain, redness, induration, and swelling; anorexia and diarrhea. Other common solicited adverse events were irritability and drowsiness (2-10 years of age), headache, fatigue, malaise, and arthralgia (11-55 years of age). (6)

**To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi Pasteur Inc. at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) or VAERS at 1-800-822-7967 or <http://vaers.hhs.gov>.**

----- **DRUG INTERACTIONS** -----

- Pneumococcal antibody responses to some serotypes in Prevnar (PCV7) were decreased following co-administration of Menactra vaccine and PCV7. (7.1)

----- **USE IN SPECIFIC POPULATIONS** -----

- Safety and effectiveness of Menactra vaccine have not been established in children younger than 9 months of age, pregnant women, nursing mothers, and adults older than 55 years of age. (8.1, 8.3, 8.4, 8.5)
- A Pregnancy Registry is available. Contact Sanofi Pasteur Inc. at 1-800-822-2463. (8.1)

See **17 PATIENT\_COUNSELING\_INFORMATION**.

Revised: November 2011

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

- 1 INDICATIONS AND USAGE**
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**
  - 2.1 Preparation for Administration
  - 2.2 Dose and Schedule
  - 2.3 Revaccination
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**
- 4 CONTRAINDICATIONS**
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**
  - 5.1 Guillain-Barré Syndrome
  - 5.2 Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions
  - 5.3 Altered Immunocompetence
  - 5.4 Limitations of Vaccine Effectiveness
- 6 ADVERSE REACTIONS**
  - 6.1 Clinical Trials Experience
  - 6.2 Post-Marketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS**
  - 7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines
  - 7.2 Immunosuppressive Therapies

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action

**13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Efficacy
- 14.2 Immunogenicity
- 14.3 Concomitant Vaccine Administration

**15 REFERENCES**

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

- 16.1 How Supplied
- 16.2 Storage and Handling

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

- \* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

**FULL PRESCRIBING INFORMATION:****1 INDICATIONS AND USAGE**

Menactra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, is indicated for active immunization to prevent invasive meningococcal disease caused by *N meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135. Menactra is approved for use in individuals 9 months through 55 years of age. Menactra vaccine does not prevent *N meningitidis* serogroup B disease.

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION****2.1 Preparation for Administration**

Menactra vaccine is a clear to slightly turbid solution. Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of these conditions exist, the vaccine should not be administered.

Withdraw the 0.5 mL dose of vaccine from the single-dose vial using a sterile needle and syringe.

**2.2 Dose and Schedule**

Menactra vaccine is administered as a 0.5 mL dose by intramuscular injection.

In children 9 through 23 months of age, Menactra is given as a 2-dose series three months apart.

Individuals 2 through 55 years of age receive a single dose.

Do not administer this product intravenously or subcutaneously.

**2.3 Revaccination**

The need for a booster dose of Menactra vaccine has not yet been determined.

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Menactra vaccine is a liquid solution supplied in 0.5 mL single-dose vials. [See *Description* (11) for a complete listing of ingredients.]

**4 CONTRAINDICATIONS**

Severe allergic reaction (eg, anaphylaxis) after a previous dose of a meningococcal capsular polysaccharide-, diphtheria toxoid- or CRM<sub>197</sub>-containing vaccine, or to any component of Menactra vaccine [see *Description* (11)].

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS****5.1 Guillain-Barré Syndrome**

Persons previously diagnosed with Guillain-Barré syndrome (GBS) may be at increased risk of GBS following receipt of Menactra vaccine. The decision to give Menactra vaccine should take into account the potential benefits and risks.

GBS has been reported in temporal relationship following administration of Menactra vaccine.<sup>1,2</sup> The risk of GBS following Menactra vaccination was evaluated in a post-marketing retrospective cohort study [*Post-Marketing Experience* (6.2)].

**5.2 Preventing and Managing Allergic Vaccine Reactions**

Prior to administration, the healthcare provider should review the immunization history for possible vaccine sensitivity and previous vaccination-related adverse reactions to allow an assessment of benefits and risks. Epinephrine and other appropriate agents used for the control of immediate allergic reactions must be immediately available should an acute anaphylactic reaction occur.

**5.3 Altered Immunocompetence**

Immunocompromised persons, including individuals receiving immunosuppressant therapy, may have a diminished immune response to Menactra vaccine.

**5.4 Limitations of Vaccine Effectiveness**

Menactra vaccine may not protect all recipients.

**6 ADVERSE REACTIONS****6.1 Clinical Trials Experience**

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

**Children 9 Through 12 Months of Age**

The safety of Menactra vaccine was evaluated in four clinical studies that enrolled 3721 participants who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age these children also received one or more other recommended vaccines [Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live (MMRV) or Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine (MMR) and Varicella Virus Vaccine Live (V) each manufactured by Merck & Co., Inc., Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine (Diphtheria CRM<sub>197</sub> Protein) manufactured by Wyeth Pharmaceuticals Inc. (PCV7), Hepatitis A Vaccine manufactured by Merck & Co., Inc. (HepA). A control group of 997 children was enrolled at 12 months of age and received two or more childhood vaccines [MMRV (or MMR + V), PCV7, HepA] at 12 months of age [see *Concomitant Vaccine Administration* (14.3)]. Three percent of individuals received MMR and V, instead of MMRV, at 12 months of age.

The primary safety study was a controlled trial that enrolled 1256 children who received Menactra vaccine at 9 and 12 months of age. At 12 months of age these children received MMRV (or MMR + V), PCV7 and HepA. A control group of 522 children received MMRV, PCV7 and HepA. Of the 1778 children, 78% of participants (Menactra vaccine, N=1056; control group, N=322) were enrolled at United States (US) sites and 22% at a Chilean site. (Menactra vaccine, N=200; control group, N=200).

**Individuals 2 Through 55 Years of Age**

The safety of Menactra vaccine was evaluated in eight clinical studies that enrolled 10,057 participants aged 2-55 years who received Menactra vaccine and 5,266 participants who received Menomune® – A/C/Y/W-135, Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y and W-135 Combined. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. Among Menactra vaccine recipients 2-55 years of age 24.0%, 16.2%, 40.4% and 19.4% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55-year age groups, respectively. Among Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients 2-55 years of age 42.3%, 9.3%, 30.0% and 18.5% were in the 2-10, 11-14, 15-25 and 26-55-year age groups, respectively. The three primary safety studies were randomized, active-controlled trials that enrolled participants 2-10 years of age (Menactra vaccine, N=1713; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1519), 11-18 years of age (Menactra vaccine, N=2270; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=972) and 18-55 years of age (Menactra vaccine, N=1384; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1170), respectively. Of the 3232 children 2-10 years of age, 68% of participants (Menactra vaccine, N=1164; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=1031) were enrolled at US sites and 32% (Menactra vaccine, N=549; Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine, N=488) of participants at a Chilean site. The median ages in the Chilean and US subpopulations were 5 and 6 years, respectively. All adolescents and adults were enrolled at US sites. As the route of administration differed for the two vaccines (Menactra vaccine given intramuscularly, Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine given subcutaneously), study personnel collecting the safety data differed from personnel administering the vaccine.

**Safety Evaluation**

Participants were monitored after each vaccination for 30 minutes for immediate reactions. Solicited injection site and systemic reactions were recorded in a diary card for 7 consecutive days after each vaccination. Participants were monitored for 28 days (30 days for infants and toddlers) for unsolicited adverse events and for 6 months post-vaccination for visits to an emergency room, unexpected visits to an office physician, and serious adverse events. Unsolicited adverse event information was obtained either by telephone interview or at an interim clinic visit. Information regarding adverse events that occurred in the 6-month post-vaccination time period was obtained via a scripted telephone interview.

### Serious Adverse Events in All Safety Studies

Serious adverse events (SAEs) were reported during a 6-month time period following vaccinations in individuals 9 months through 55 years of age. In children who received Menactra vaccine at 9 months and at 12 months of age, SAEs occurred at a rate of 2.0% - 2.5%. In participants who received one or more childhood vaccine(s) (without co-administration of Menactra vaccine) at 12 months of age, SAEs occurred at a rate of 1.6% - 3.6%, depending on the number and type of vaccines received. In children 2-10 years of age, SAEs occurred at a rate of 0.6% following Menactra vaccine and at a rate of 0.7% following Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine. In adolescents 11 through 18 years of age and adults 18 years through 55 years of age, SAEs occurred at a rate of 1.0% following Menactra vaccine and at a rate of 1.3% following Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine.

### Solicited Adverse Events in the Primary Safety Studies

The most frequently reported solicited injection site and systemic adverse reactions within 7 days following vaccination in children 9 months and 12 months of age (Table 1) were injection site tenderness and irritability.

The most frequently reported solicited injection site and systemic adverse reactions in US children aged 2 years through 10 years of age (Table 2) were injection site pain and irritability. Diarrhea, drowsiness, and anorexia were also common.

The most commonly reported solicited injection site and systemic adverse reactions in adolescents, ages 11-18 years (Table 3), and adults, ages 18-55 years (Table 4), were injection site pain, headache and fatigue. Except for redness in adults, injection site reactions were more frequently reported after Menactra vaccination than after Menomune – A/C/Y/W-135 vaccination.

**Table 1: Percentage of US Participants Reporting Solicited Adverse Reactions Within 7 Days Following Vaccine Administration at 9 Months and 12 Months of Age**

Reaction	Menactra vaccine at 9 months of age  N <sup>d</sup> =998 - 1002			Menactra + PCV7 <sup>a</sup> + MMRV <sup>b</sup> + HepA <sup>c</sup> vaccines at 12 months of age N <sup>d</sup> =898 - 908			PCV7 <sup>a</sup> + MMRV <sup>b</sup> + HepA <sup>c</sup> vaccines at 12 months of age N <sup>d</sup> =302 - 307		
	Any	Grade 2	Grade 3	Any	Grade 2	Grade 3	Any	Grade 2	Grade 3
<b>Local/Injection Site</b>									
<b>Tenderness<sup>e</sup></b>									
Menactra Site	37.4	4.3	0.6	48.5	7.5	1.3	-	-	-
PCV7 Site	-	-	-	45.6	9.4	1.6	45.7	8.3	0.3
MMRV Site	-	-	-	38.9	7.1	1.0	43.0	5.2	0.0
HepA Site	-	-	-	43.4	8.7	1.4	40.9	4.6	0.3
<b>Erythema<sup>f</sup></b>									
Menactra Site	30.2	2.5	0.3	30.1	1.3	0.1	-	-	-
PCV7 Site	-	-	-	29.4	2.6	0.2	32.6	3.0	0.7
MMRV Site	-	-	-	22.5	0.9	0.3	33.2	5.9	0.0
HepA Site	-	-	-	25.1	1.1	0.0	26.6	0.7	0.0
<b>Swelling<sup>f</sup></b>									
Menactra Site	16.8	0.9	0.2	16.2	0.9	0.1	-	-	-
PCV7 Site	-	-	-	19.5	1.3	0.4	16.6	1.3	0.7
MMRV Site	-	-	-	12.1	0.4	0.1	14.1	0.3	0.0
HepA Site	-	-	-	16.4	0.7	0.2	13.5	0.0	0.3
<b>Systemic</b>									
Irritability <sup>g</sup>	56.8	23.1	2.9	62.1	25.7	3.7	64.8	28.7	4.2
Abnormal crying <sup>h</sup>	33.3	8.3	2.0	40.0	11.5	2.4	39.4	10.1	0.7
Drowsiness <sup>i</sup>	30.2	3.5	0.7	39.8	5.3	1.1	39.1	5.2	0.7
Appetite loss <sup>j</sup>	30.2	7.1	1.2	35.7	7.6	2.6	31.9	6.5	0.7
Vomiting <sup>k</sup>	14.1	4.6	0.3	11.0	4.4	0.2	9.8	2.0	0.0
Fever <sup>l</sup>	12.2	4.5	1.1	24.5	11.9	2.2	21.8	7.3	2.6

<sup>a</sup> PCV7 (Prevnar<sup>®</sup>) = Pneumococcal 7-valent Conjugate Vaccine

<sup>b</sup> MMRV (ProQuad<sup>®</sup>) = Measles, Mumps, Rubella and Varicella Virus Vaccine Live

<sup>c</sup> HepA (VAQTA<sup>®</sup>) = Hepatitis A Vaccine, Inactivated

<sup>d</sup> N = The number of subjects with available data.

<sup>e</sup> Grade 2: cries and protests when injection site is touched, Grade 3: cries when injected limb is moved, or the movement of the injected limb is reduced.

<sup>f</sup> Grade 2: ≥1.0 inches to <2.0 inches, Grade 3: ≥2.0 inches.

<sup>g</sup> Grade 2: requires increased attention, Grade 3: inconsolable.

<sup>h</sup> Grade 2: 1 to 3 hours, Grade 3: >3 hours.

<sup>i</sup> Grade 2: not interested in surroundings or did not wake up for a feed/meal, Grade 3: sleeping most of the time or difficult to wake up.

<sup>j</sup> Grade 2: missed 1 or 2 feeds/meals completely, Grade 3: refuses ≥3 feeds/meals or refuses most feeds/meals.

<sup>k</sup> Grade 2: 2 to 5 episodes per 24 hours, Grade 3: ≥6 episodes per 24 hours or requiring parenteral hydration.

<sup>l</sup> Grade 2: >38.5°C to ≤39.5°C, Grade 3: >39.5°C.

**Table 2: Percentage of US Participants 2 Years Through 10 Years of Age Reporting Solicited Adverse Reactions Within 7 Days Following Vaccine Administration**

Reaction	Menactra vaccine N <sup>a</sup> =1156 - 1157			Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine N <sup>a</sup> =1027		
	Any	Grade 2	Grade 3	Any	Grade 2	Grade 3
<b>Local/Injection Site</b>						
Pain <sup>b</sup>	45.0	4.9	0.3	26.1	2.5	0.0
Redness <sup>c</sup>	21.8	4.6	3.9	7.9	0.5	0.0
Induration <sup>c</sup>	18.9	3.4	1.4	4.2	0.6	0.0
Swelling <sup>c</sup>	17.4	3.9	1.9	2.8	0.3	0.0
<b>Systemic</b>						
Irritability <sup>d</sup>	12.4	3.0	0.3	12.2	2.6	0.6
Diarrhea <sup>e</sup>	11.1	2.1	0.2	11.8	2.5	0.3
Drowsiness <sup>f</sup>	10.8	2.7	0.3	11.2	2.5	0.5
Anorexia <sup>g</sup>	8.2	1.7	0.4	8.7	1.3	0.8
Arthralgia <sup>h</sup>	6.8	0.5	0.2	5.3	0.7	0.0
Fever <sup>i</sup>	5.2	1.7	0.3	5.2	1.7	0.2
Rash <sup>j</sup>	3.4	-	-	3.0	-	-
Vomiting <sup>k</sup>	3.0	0.7	0.3	2.7	0.7	0.6
Seizure <sup>j</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

<sup>a</sup> N = The total number of subjects reporting at least one solicited reaction. The median age of participants was 6 years in both vaccine groups.

<sup>b</sup> Grade 2: interferes with normal activities, Grade 3: disabling, unwilling to move arm.

<sup>c</sup> Grade 2: 1.0-2.0 inches, Grade 3: >2.0 inches.

<sup>d</sup> Grade 2: 1-3 hours duration, Grade 3: >3 hours duration.

<sup>e</sup> Grade 2: 3-4 episodes, Grade 3: ≥5 episodes.

<sup>f</sup> Grade 2: interferes with normal activities, Grade 3: disabling, unwilling to engage in play or interact with others.

<sup>g</sup> Grade 2: skipped 2 meals, Grade 3: skipped ≥3 meals.

<sup>h</sup> Grade 2: decreased range of motion due to pain or discomfort, Grade 3: unable to move major joints due to pain.

<sup>i</sup> Oral equivalent temperature; Grade 2: 38.4°C to 39.4°C, Grade 3: ≥39.5°C.

<sup>j</sup> These solicited adverse events were reported as present or absent only.

<sup>k</sup> Grade 2: 2 episodes, Grade 3: ≥3 episodes.

Note: During the study Grade 1, Grade 2, and Grade 3 were collected as Mild, Moderate, and Severe respectively.

**Table 3: Percentage of Participants 11 Years Through 18 Years of Age Reporting Solicited Adverse Reactions Within 7 Days Following Vaccine Administration**

Reaction	Menactra vaccine N <sup>a</sup> =2264 - 2265			Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine N <sup>a</sup> =970		
	Any	Grade 2	Grade 3	Any	Grade 2	Grade 3
<b>Local/Injection Site</b>						
Pain <sup>b</sup>	59.2 <sup>c</sup>	12.8 <sup>c</sup>	0.3	28.7	2.6	0.0
Induration <sup>d</sup>	15.7 <sup>c</sup>	2.5 <sup>c</sup>	0.3	5.2	0.5	0.0
Redness <sup>d</sup>	10.9 <sup>c</sup>	1.6 <sup>c</sup>	0.6 <sup>c</sup>	5.7	0.4	0.0
Swelling <sup>d</sup>	10.8 <sup>c</sup>	1.9 <sup>c</sup>	0.5 <sup>c</sup>	3.6	0.3	0.0
<b>Systemic</b>						
Headache <sup>e</sup>	35.6 <sup>c</sup>	9.6 <sup>c</sup>	1.1	29.3	6.5	0.4
Fatigue <sup>e</sup>	30.0 <sup>c</sup>	7.5	1.1 <sup>c</sup>	25.1	6.2	0.2
Malaise <sup>e</sup>	21.9 <sup>c</sup>	5.8 <sup>c</sup>	1.1	16.8	3.4	0.4
Arthralgia <sup>e</sup>	17.4 <sup>c</sup>	3.6 <sup>c</sup>	0.4	10.2	2.1	0.1
Diarrhea <sup>f</sup>	12.0	1.6	0.3	10.2	1.3	0.0
Anorexia <sup>g</sup>	10.7 <sup>c</sup>	2.0	0.3	7.7	1.1	0.2
Chills <sup>e</sup>	7.0 <sup>c</sup>	1.7 <sup>c</sup>	0.2	3.5	0.4	0.1
Fever <sup>h</sup>	5.1 <sup>c</sup>	0.6	0.0	3.0	0.3	0.1
Vomiting <sup>i</sup>	1.9	0.4	0.3	1.4	0.5	0.3
Rash <sup>j</sup>	1.6	-	-	1.4	-	-
Seizure <sup>j</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

- <sup>a</sup> N = The number of subjects with available data.  
<sup>b</sup> Grade 2: interferes with or limits usual arm movement, Grade 3: disabling, unable to move arm.  
<sup>c</sup> Denotes  $p < 0.05$  level of significance. The  $p$ -values were calculated for each category and severity using Chi Square test.  
<sup>d</sup> Grade 2: 1.0-2.0 inches, Grade 3: >2.0 inches.  
<sup>e</sup> Grade 2: interferes with normal activities, Grade 3: requiring bed rest.  
<sup>f</sup> Grade 2: 3-4 episodes, Grade 3:  $\geq 5$  episodes.  
<sup>g</sup> Grade 2: skipped 2 meals, Grade 3: skipped  $\geq 3$  meals.  
<sup>h</sup> Oral equivalent temperature; Grade 2: 38.5°C to 39.4°C, Grade 3:  $\geq 39.5$ °C.  
<sup>i</sup> Grade 2: 2 episodes, Grade 3:  $\geq 3$  episodes.  
<sup>j</sup> These solicited adverse events were reported as present or absent only.  
Note: During the study Grade 1, Grade 2, and Grade 3 were collected as Mild, Moderate, and Severe respectively.

**Table 4: Percentage of Participants 18 Years Through 55 Years of Age Reporting Solicited Adverse Reactions Within 7 Days Following Vaccine Administration**

Reaction	Menactra vaccine N <sup>a</sup> =1371			Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine N <sup>a</sup> =1159		
	Any	Grade 2	Grade 3	Any	Grade 2	Grade 3
<b>Local/Injection Site</b>						
Pain <sup>b</sup>	53.9 <sup>c</sup>	11.3 <sup>c</sup>	0.2	48.1	3.3	0.1
Induration <sup>d</sup>	17.1 <sup>c</sup>	3.4 <sup>c</sup>	0.7 <sup>c</sup>	11.0	1.0	0.0
Redness <sup>d</sup>	14.4	2.9	1.1 <sup>c</sup>	16.0	1.9	0.1
Swelling <sup>d</sup>	12.6 <sup>c</sup>	2.3 <sup>c</sup>	0.9 <sup>c</sup>	7.6	0.7	0.0
<b>Systemic</b>						
Headache <sup>e</sup>	41.4	10.1	1.2	41.8	8.9	0.9
Fatigue <sup>e</sup>	34.7	8.3	0.9	32.3	6.6	0.4
Malaise <sup>e</sup>	23.6	6.6 <sup>c</sup>	1.1	22.3	4.7	0.9
Arthralgia <sup>e</sup>	19.8 <sup>c</sup>	4.7 <sup>c</sup>	0.3	16.0	2.6	0.1
Diarrhea <sup>f</sup>	16.0	2.6	0.4	14.0	2.9	0.3
Anorexia <sup>g</sup>	11.8	2.3	0.4	9.9	1.6	0.4
Chills <sup>e</sup>	9.7 <sup>c</sup>	2.1 <sup>c</sup>	0.6 <sup>c</sup>	5.6	1.0	0.0
Vomiting <sup>h</sup>	2.3	0.4	0.2	1.5	0.2	0.4
Fever <sup>i</sup>	1.5 <sup>c</sup>	0.3	0.0	0.5	0.1	0.0
Rash <sup>j</sup>	1.4	-	-	0.8	-	-
Seizure <sup>j</sup>	0.0	-	-	0.0	-	-

- <sup>a</sup> N = The number of subjects with available data.  
<sup>b</sup> Grade 2: interferes with or limits usual arm movement, Grade 3: disabling, unable to move arm.  
<sup>c</sup> Denotes  $p < 0.05$  level of significance. The  $p$ -values were calculated for each category and severity using Chi Square test.  
<sup>d</sup> Grade 2: 1.0-2.0 inches, Grade 3: >2.0 inches.  
<sup>e</sup> Grade 2: interferes with normal activities, Grade 3: requiring bed rest.  
<sup>f</sup> Grade 2: 3-4 episodes, Grade 3:  $\geq 5$  episodes.  
<sup>g</sup> Grade 2: skipped 2 meals, Grade 3: skipped  $\geq 3$  meals.  
<sup>h</sup> Grade 2: 2 episodes, Grade 3:  $\geq 3$  episodes.  
<sup>i</sup> Oral equivalent temperature; Grade 2: 39.0°C to 39.9°C, Grade 3:  $\geq 40.0$ °C.  
<sup>j</sup> These solicited adverse events were reported as present or absent only.  
Note: During the study Grade 1, Grade 2, and Grade 3 were collected as Mild, Moderate, and Severe respectively.

#### Adverse Events in Concomitant Vaccine Studies

##### Solicited Injection site and Systemic Reactions when Given with Routine Pediatric Vaccines

For a description of the study design and number of participants [see *Clinical Studies, Concomitant Vaccine Administration* (14.3)]. In the primary safety study, 1378 US children were enrolled to receive Menactra vaccine alone at 9 months of age and Menactra vaccine plus one or more other routinely administered vaccines (MMRV, PCV7 and HepA) at 12 months of age (N=961). Another group of children received two or more routinely administered vaccines (MMRV, PCV7 and HepA vaccines) (control group, n=321) at 12 months of age. The frequency of occurrence of solicited adverse events is presented in Table 1. Participants who received Menactra vaccine and the concomitant vaccines at 12 months of age described above reported similar frequencies of tenderness, redness and swelling at the Menactra vaccine injection site and at the concomitant vaccine injection sites. Tenderness was the most frequent injection site reaction (48%, 39%, 46% and 43% at the Menactra vaccine, MMRV, PCV7 and HepA vaccine sites, respectively). Irritability was the most frequent systemic reaction, reported in 62% of recipients of Menactra vaccine plus concomitant vaccines, and 65% of control group. [See *Concomitant Vaccine Administration* (14.3)].

##### Solicited Injection site and Systemic Reactions when Given with Tetanus and Diphtheria Toxoid Adsorbed Vaccine

In a clinical study, rates of local and systemic reactions after Menactra vaccine and Tetanus and Diphtheria Toxoid Adsorbed (Td) vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc. were compared [see *Drug Interactions* (7), and *Concomitant Vaccine Administration* (14.3) for study description]. Injection site pain was reported more frequently after Td vaccination than after Menactra vaccination (71% versus 53%). The overall rate of systemic adverse events was higher when Menactra and Td vaccines were given concomitantly than when Menactra vaccine was administered 28 days after Td (59% versus 36%). In both groups, the most common reactions were headache (Menactra vaccine + Td, 36%; Td + Placebo, 34%; Menactra vaccine alone, 22%) and fatigue (Menactra vaccine + Td, 32%; Td + Placebo, 29%; Menactra vaccine alone, 17%). Fever  $\geq 40.0$ °C occurred at  $\leq 0.5$ % in all groups.

### Solicited Injection site and Systemic Reactions when Given with Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine

In a clinical study, rates of local and systemic reactions after Menactra vaccine and Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine, produced by Sanofi Pasteur SA were compared [see *Drug Interactions* (7), *Concomitant Vaccine Administration* (14.3)] for a description of the concomitantly administered vaccine, study design and number of participants. More participants experienced pain after Typhoid vaccination than after Menactra vaccination (Typhoid + Placebo, 76% versus Menactra vaccine + Typhoid, 47%). The majority (70%-77%) of injection site solicited reactions for both groups at either injection site were reported as Grade 1 and resolved within 3 days post-vaccination. In both groups, the most common systemic reaction was headache (Menactra vaccine + Typhoid, 41%; Typhoid + Placebo, 42%; Menactra vaccine alone, 33%) and fatigue (Menactra vaccine + Typhoid, 38%; Typhoid + Placebo, 35%; Menactra vaccine alone, 27%). Fever  $\geq 40.0^{\circ}\text{C}$  and seizures were not reported in either group.

### 6.2 Post-Marketing Experience

In addition to reports in clinical trials, worldwide voluntary adverse events reports received since market introduction of Menactra vaccine are listed below. This list includes serious events and/or events which were included based on severity, frequency of reporting or a plausible causal connection to Menactra vaccine. Because these events were reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccination.

- *Immune System Disorders*  
Hypersensitivity reactions such as anaphylaxis/anaphylactic reaction, wheezing, difficulty breathing, upper airway swelling, urticaria, erythema, pruritus, hypotension
- *Nervous System Disorders*  
Guillain-Barré syndrome, paraesthesia, vasovagal syncope, dizziness, convulsion, facial palsy, acute disseminated encephalomyelitis, transverse myelitis
- *Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders*  
Myalgia

### Post-marketing Safety Study

The risk of GBS following receipt of Menactra vaccine was evaluated in a US retrospective cohort study using healthcare claims data from 9,578,688 individuals 11 through 18 years of age, of whom 1,431,906 (15%) received Menactra vaccine. Of 72 medical chart-confirmed GBS cases, none had received Menactra vaccine within 42 days prior to symptom onset. An additional 129 potential cases of GBS could not be confirmed or excluded due to absent or insufficient medical chart information. In an analysis that took into account the missing data, estimates of the attributable risk of GBS ranged from 0 to 5 additional cases of GBS per 1,000,000 vaccinees within the 6 week period following vaccination.

## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines

Menactra vaccine was concomitantly administered with Typhim Vi® [Typhoid Vi Polysaccharide Vaccine] (Typhoid) and Tetanus and Diphtheria Toxoids Adsorbed, For Adult Use (Td), in individuals 18 through 55 and 11 through 17 years of age, respectively. In children younger than 2 years of age, Menactra was co-administered with one or more of the following vaccines: PCV7, MMR, V, MMRV, or HepA vaccine [see *Clinical Studies* (14) and *Adverse Reactions* (6)].

Data are not available to assess the safety and immunogenicity of Menactra and DTaP containing vaccines when administered concomitantly at 15 months of age.

Pneumococcal antibody responses to some serotypes in PCV7 were decreased following co-administration of Menactra vaccine and PCV7 [see *Concomitant Vaccine Administration* (14.3)].

Do not mix Menactra vaccine with other vaccines in the same syringe. When Menactra vaccine is administered concomitantly with other injectable vaccines, the vaccines should be administered with different syringes and given at separate injection sites.

### 7.2 Immunosuppressive Therapies

Immunosuppressive therapies, including irradiation, antimetabolites, alkylating agents, cytotoxic drugs, and corticosteroids (used in greater than physiologic doses) may reduce the immune response to vaccines.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

Animal reproduction studies have not been conducted with Menactra vaccine. It is also not known whether Menactra vaccine can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproduction capacity. There are no adequate and well controlled studies in pregnant women. Menactra vaccine should only be given to a pregnant woman if clearly needed. Assessment of the effects on animal reproduction has not been fully conducted with Menactra vaccine as effects on male fertility in animals has not been evaluated. The effect of Menactra vaccine on embryo-fetal and pre-weaning development was evaluated in one developmental toxicity study in mice. Animals were administered Menactra vaccine on Day 14 prior to gestation and during the period of organogenesis (gestation Day 6). The total dose given per time point was 0.1 mL/mouse via intramuscular injection (900 times the human dose, adjusted by body weight). There were no adverse effects on pregnancy, parturition, lactation or pre-weaning development noted in this study. Skeletal examinations revealed one fetus (1 of 234 examined) in the vaccine group with a cleft palate. None were observed in the concurrent control group (0 of 174 examined). There are no data that suggest that this isolated finding is vaccine related, and there were no vaccine related fetal malformations or other evidence of teratogenesis observed in this study.

Healthcare providers are encouraged to register women who receive Menactra vaccine during pregnancy in Sanofi Pasteur Inc.'s vaccination pregnancy registry by calling 1-800-822-2463.

### 8.3 Nursing Mothers

It is not known whether Menactra vaccine is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk, caution should be exercised when Menactra vaccine is administered to a nursing woman.

### 8.4 Pediatric Use

Menactra vaccine 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.

### 8.5 Geriatric Use

Safety and effectiveness of Menactra vaccine in adults older than 55 years of age have not been established.

## 11 DESCRIPTION

Menactra®, Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine, is a sterile, intramuscularly administered vaccine that contains *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, Y and W-135 capsular polysaccharide antigens individually conjugated to diphtheria toxoid protein. *N meningitidis* A, C, Y and W-135 strains are cultured on Mueller Hinton agar<sup>3</sup> and grown in Watson Scherp<sup>4</sup> media. The polysaccharides are extracted from the *N meningitidis* cells and purified by centrifugation, detergent precipitation, alcohol precipitation, solvent extraction and diafiltration. To prepare the polysaccharides for conjugation, they are depolymerized, derivatized, and purified by diafiltration. *Corynebacterium diphtheriae* cultures are grown in a modified Mueller and Miller medium<sup>5</sup> and detoxified with formaldehyde. The diphtheria toxoid protein is purified by ammonium sulfate fractionation and diafiltration. The derivatized polysaccharides are covalently linked to diphtheria toxoid and purified by serial diafiltration. The four meningococcal components, present as individual serogroup-specific glycoconjugates, compose the final formulated vaccine. No preservative or adjuvant is added during manufacture. Each 0.5 mL dose may contain residual amounts of formaldehyde of less than 2.66 mcg (0.000532%), by calculation. Potency of Menactra vaccine is determined by quantifying the amount of each polysaccharide antigen that is conjugated to diphtheria toxoid protein and the amount of unconjugated polysaccharide present.

Menactra vaccine is manufactured as a sterile, clear to slightly turbid liquid. Each 0.5 mL dose of vaccine is formulated in sodium phosphate buffered isotonic sodium chloride solution to contain 4 mcg each of meningococcal A, C, Y and W-135 polysaccharides conjugated to approximately 48 mcg of diphtheria toxoid protein carrier.

There is no latex in any component of the vial.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

The presence of bactericidal anti-capsular meningococcal antibodies has been associated with protection from invasive meningococcal disease.<sup>6,7</sup> Menactra vaccine induces the production of bactericidal antibodies specific to the capsular polysaccharides of serogroups A, C, Y and W-135.

## 13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

### 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Menactra vaccine has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential, or for impairment of fertility.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Efficacy

The Serum Bactericidal Assay (SBA) used to test sera contained an exogenous complement source that was either human (SBA-H) or baby rabbit (SBA-BR).<sup>8</sup>

The response to vaccination following two doses of vaccine administered to children 9 and 12 months of age and following one dose of vaccine administered to children 2 through 10 years of age was evaluated by the proportion of subjects having an SBA-H antibody titer of 1:8 or greater, for each serogroup. In individuals 11 through 55 years of age, the response to vaccination with a single dose of vaccine was evaluated by the proportion of subjects with a 4-fold or greater increase in bactericidal antibody to each serogroup as measured by SBA-BR. For individuals 2 through 55 years of age, vaccine efficacy was inferred from the demonstration of immunologic equivalence to a US-licensed meningococcal polysaccharide vaccine, Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine as assessed by Serum Bactericidal Assay (SBA).

### 14.2 Immunogenicity

#### Children 9 through 12 Months of Age

In a randomized, US, multi-center trial, children received Menactra vaccine at 9 months and 12 months of age. The first Menactra dose was administered alone, followed by a second Menactra vaccine dose given alone (N=404), or with MMRV vaccine (N=302), or with PCV7 (N=422). For all participants, sera were obtained approximately 30 days after last vaccination. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups. The median age range for administration of the first dose of Menactra was 278-279 days of age.

**Table 5: Bactericidal Antibody Responses<sup>a</sup> 30 Days Following a Second Dose of Menactra Vaccine Administered Alone or Concomitantly Administered with MMRV or PCV7 Vaccines at 12 Months of Age**

		Vaccinations administered at 12 months of age following a dose of Menactra at 9 months of age					
		Menactra vaccine		Menactra + MMRV vaccines		Menactra + PCV7 vaccines	
		(N=272-277) <sup>b</sup>		(N=177-180) <sup>b</sup>		(N=264-267) <sup>b</sup>	
Sero-group			(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>
A	% ≥1:8 <sup>d</sup>	95.6	(92.4; 97.7)	92.7	(87.8; 96.0)	90.5	(86.3; 93.8)
	GMT	54.9	(46.8; 64.5)	52.0	(41.8; 64.7)	41.0	(34.6; 48.5)
C	% ≥1:8 <sup>d</sup>	100.0	(98.7; 100.0)	98.9	(96.0; 99.9)	97.8	(95.2; 99.2)
	GMT	141.8	(123.5; 162.9)	161.9	(136.3; 192.3)	109.5	(94.1; 127.5)
Y	% ≥1:8 <sup>d</sup>	96.4	(93.4; 98.2)	96.6	(92.8; 98.8)	95.1	(91.8; 97.4)
	GMT	52.4	(45.4; 60.6)	60.2	(50.4; 71.7)	39.9	(34.4; 46.2)
W-135	% ≥1:8 <sup>d</sup>	86.4	(81.8; 90.3)	88.2	(82.5; 92.5)	81.2	(76.0; 85.7)
	GMT	24.3	(20.8; 28.3)	27.9	(22.7; 34.3)	17.9	(15.2; 21.0)

<sup>a</sup> Serum Bactericidal Assay with an exogenous human complement (SBA-H) source.

<sup>b</sup> N=Number of participants with at least one valid serology result from a blood sample obtained between Days 30 to 44 post vaccination.

<sup>c</sup> 95% CIs for the proportions are calculated based on the Clopper-Pearson Exact method and normal approximation for that of the GMTs.

<sup>d</sup> The proportion of participants achieving at least an SBA-H titer of 1:8 thirty days after the second dose of Menactra.

Administration of Menactra to children at 12 months and 15 months of age was evaluated in a US study. Prior to the first dose, 33.3% [n=16/48] of participants had an hSBA titer ≥1:8 to Serogroup A, and 0-2% [n=0-1 of 50-51] to Serogroups C, Y and W-135. After the second dose, percentages of participants with an hSBA titer ≥1:8 were: 85.2%, Serogroup A [n=46/54]; 100.0%, Serogroup C [n=54/54]; 96.3%, Serogroup Y [n=52/54]; 96.2%, Serogroup W-135 [n=50/52].

#### Individuals 2 through 55 Years of Age

Immunogenicity was evaluated in three comparative, randomized, US, multi-center, active controlled clinical trials that enrolled children (2 through 10 years of age), adolescents (11 through 18 years of age), and adults (18 through 55 years of age). Participants received a single dose of Menactra vaccine (N=2526) or Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine (N=2317). For all age groups studied, sera were obtained before and approximately 28 days after vaccination. [Blinding procedures for safety assessments are described in *Adverse Reactions* (6).]

In each of the trials, there were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups, between immunogenicity subsets or the overall study population. In the study of children 2 through 10 years of age, the median age of participants was 3 years; 95% completed the study. In the adolescent trial, the median age for both groups was 14 years; 99% completed the study. In the adult trial, the median age for both groups was 24 years; 94% completed the study.

#### Immunogenicity in Children 2 through 10 Years of Age

Of 1408 enrolled children 2 through 10 years of age, immune responses evaluated in a subset of Menactra vaccine participants (2 through 3 years of age, n=52; 4-10 years of age, n=84) and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine participants (2 through 3 years of age, n=53; 4-10 years of age, n=84) were comparable for all four serogroups (Table 6).

**Table 6: Comparison of Bactericidal Antibody Responses<sup>a</sup> to Menactra Vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 Vaccine 28 Days after Vaccination for a Subset of Participants 2 through 3 Years of Age and 4 through 10 Years of Age**

		Ages 2 through 3 Years				Ages 4 through 10 Years			
		Menactra vaccine		Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine		Menactra vaccine		Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine	
		N <sup>b</sup> =48-52		N <sup>b</sup> =50-53		N <sup>b</sup> =84		N <sup>b</sup> =84	
Sero-group			(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>
A	% ≥1:8 <sup>d</sup>	73	(59,84)	64	(50,77)	81	(71,89)	55	(44,66)
	GMT	10	(8,13)	10	(7,12)	19	(14,26)	7	(6,9)
C	% ≥1:8 <sup>d</sup>	63	(48,76)	38	(25,53)	79	(68,87)	48	(37,59)
	GMT	27	(14,52)	11	(5,21)	28	(19,41)	12	(7,18)
Y	% ≥1:8 <sup>d</sup>	88	(75,95)	73	(59,84)	99	(94,100)	92	(84,97)
	GMT	51	(31,84)	18	(11,27)	99	(75,132)	46	(33,66)
W-135	% ≥1:8 <sup>d</sup>	63	(47,76)	33	(20,47)	85	(75,92)	79	(68,87)
	GMT	15	(9,25)	5	(3,6)	24	(18,33)	20	(14,27)

<sup>a</sup> Serum Bactericidal Assay with an exogenous human complement (SBA-H) source.

<sup>b</sup> N=Number of subset participants with at least one valid serology result at Day 0 and Day 28.

<sup>c</sup> The 95% CI for the Geometric Mean Titer (GMT) was calculated based on an approximation to the normal distribution.

<sup>d</sup> The proportion of participants achieving at least an SBA-H titer of 1:8 was assessed using a 10% non-inferiority margin and a one-sided Type 1 error rate of 0.025.

In the subset of participants 2 through 3 years of age with undetectable pre-vaccination titers (ie, <1:4 at Day 0), seroconversion rates (defined as ≥1:8 at Day 28) were similar between the Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 57%, Serogroup A (n=12/21); 62%, Serogroup C (n=29/47); 84%, Serogroup Y (n=26/31); 53%, Serogroup W-135 (n=20/38). The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 55%, Serogroup A (n=16/29); 30%, Serogroup C (n=13/43); 57%, Serogroup Y (n=17/30); 26%, Serogroup W-135 (n=11/43).

In the subset of participants 4 through 10 years of age with undetectable pre-vaccination titers (ie, <1:4 at Day 0), seroconversion rates (defined as ≥1:8 at Day 28) were similar between the Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 69%, Serogroup A (n=11/16); 81%, Serogroup C (n=50/62); 98%, Serogroup Y (n=45/46); 69%, Serogroup W-135 (n=27/39). The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 48%, Serogroup A (n=10/21); 38%, Serogroup C (n=19/50); 84%, Serogroup Y (n=38/45); 68%, Serogroup W-135 (n=26/38).

#### **Immunogenicity in Adolescents 11 through 18 Years of Age**

Results from the comparative clinical trial conducted in 881 adolescents aged 11 through 18 years showed that the immune responses to Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine were similar for all four serogroups (Table 7).

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, less than 1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as a ≥4-fold rise in Day 28 SBA-BR titers) were similar between the Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 100%, Serogroup A (n=81/81); 99%, Serogroup C (n=153/155); 98%, Serogroup Y (n=60/61); 99%, Serogroup W-135 (n=161/164). The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 100%, Serogroup A (n=93/93); 99%, Serogroup C (n=151/152); 100%, Serogroup Y (n=47/47); 99%, Serogroup W-135 (n=138/139).

#### **Immunogenicity in Adults 18 through 55 Years of Age**

Results from the comparative clinical trial conducted in 2554 adults aged 18 through 55 years showed that the immune responses to Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine were similar for all four serogroups (Table 7).

**Table 7: Comparison of Bactericidal Antibody Responses<sup>a</sup> to Menactra Vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 Vaccine 28 Days after Vaccination for Participants 11 through 18 Years of Age and 18 through 55 Years of Age**

		Ages 11 through 18 Years				Ages 18 through 55 Years			
		Menactra vaccine		Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine		Menactra vaccine		Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine	
		N <sup>b</sup> =423		N <sup>b</sup> =423		N <sup>b</sup> =1280		N <sup>b</sup> =1098	
Sero-group			(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>		(95% CI) <sup>c</sup>
A	% ≥4-fold rise <sup>d</sup>	92.7	(89.8, 95.0)	92.4	(89.5, 94.8)	80.5	(78.2, 82.6)	84.6	(82.3, 86.7)
	GMT	5483	(4920, 6111)	3246	(2910, 3620)	3897	(3647, 4164)	4114	(3832, 4417)
C	% ≥4-fold rise <sup>d</sup>	91.7	(88.7, 94.2)	88.7	(85.2, 91.5)	88.5	(86.6, 90.2)	89.7	(87.8, 91.4)
	GMT	1924	(1662, 2228)	1639	(1406, 1911)	3231	(2955, 3533)	3469	(3148, 3823)
Y	% ≥4-fold rise <sup>d</sup>	81.8	(77.8, 85.4)	80.1	(76.0, 83.8)	73.5	(71.0, 75.9)	79.4	(76.9, 81.8)
	GMT	1322	(1162, 1505)	1228	(1088, 1386)	1750	(1597, 1918)	2449	(2237, 2680)
W-135	% ≥4-fold rise <sup>d</sup>	96.7	(94.5, 98.2)	95.3	(92.8, 97.1)	89.4	(87.6, 91.0)	94.4	(92.8, 95.6)
	GMT	1407	(1232, 1607)	1545	(1384, 1725)	1271	(1172, 1378)	1871	(1723, 2032)

- <sup>a</sup> Serum Bactericidal Assay with baby rabbit complement (SBA-BR).
- <sup>b</sup> N=Number of subset participants with at least one valid serology result at Day 0 and Day 28.
- <sup>c</sup> The 95% CI for the Geometric Mean Titer (GMT) was calculated based on an approximation to the normal distribution.
- <sup>d</sup> Menactra vaccine was non-inferior to Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine. Non-inferiority was assessed by the proportion of participants with a 4-fold or greater rise in SBA-BR titer for *N meningitidis* serogroups A, C, Y and W-135 using a 10% non-inferiority margin and a one-sided Type I error rate of 0.05.

In participants with undetectable pre-vaccination titers (ie, less than 1:8 at Day 0), seroconversion rates (defined as a  $\geq 4$ -fold rise in Day 28 SBA-BR titers) were similar between the Menactra vaccine and Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients. Menactra vaccine participants achieved seroconversion rates of: 100%, Serogroup A (n=156/156); 99%, Serogroup C (n=343/345); 91%, Serogroup Y (n=253/279); 97%, Serogroup W-135 (n=360/373). The seroconversion rates for Menomune – A/C/Y/W-135 vaccine recipients were: 99%, Serogroup A (n=143/144); 98%, Serogroup C (n=297/304); 97%, Serogroup Y (n=221/228); 99%, Serogroup W-135 (n=325/328).

### 14.3 Concomitant Vaccine Administration

#### MMRV (or MMR + V) or PCV7

In a US, active-controlled trial, 1179 children received Menactra vaccine at 9 months and 12 months of age. At 12 months of age these children received Menactra concomitantly with MMRV (N=616), or MMR + V (N=48), or PCV7 (N=250). Another group of 12-month old children received MMRV + PCV7 (N=485). Sera were obtained approximately 30 days after the last vaccinations. Measles, mumps, rubella and varicella antibody responses among children who received Menactra vaccine and MMRV (or MMR and V) were comparable to corresponding antibody responses among children who received MMRV and PCV7.

When Menactra was given concomitantly with PCV7, the non-inferiority criteria for comparisons of pneumococcal IgG GMCs (upper limit of the two-sided 95% CI of the GMC ratio  $\leq 2$ ) were not met for 3 of 7 serotypes (4, 6B, 18C). In a subset of subjects with available sera, pneumococcal opsonophagocytic assay GMT data were consistent with IgG GMC data.

#### Td

In a double-blind, randomized, controlled trial, 1021 participants aged 11 through 17 years received Td and Menactra vaccines concomitantly (N=509), or Td followed one month later by Menactra vaccine (N=512). Sera were obtained approximately 28 days after each respective vaccination. The proportion of participants with a 4-fold or greater increase in SBA-BR titer to meningococcal Serogroups C, Y and W-135 was higher when Menactra vaccine was given concomitantly with Td (86-96%) than when Menactra vaccine was given one month following Td (65-91%). Anti-tetanus and anti-diphtheria antibody responses were similar in both study groups.

#### Typhim Vi

In a double-blind, randomized, controlled trial, 945 participants aged 18 through 55 years received Typhim Vi and Menactra vaccines concomitantly (N=469), or Typhim Vi vaccine followed one month later by Menactra vaccine (N=476). Sera were obtained approximately 28 days after each respective vaccination. The antibody responses to Menactra vaccine and to Typhim Vi vaccine components were similar in both study groups.

## 15 REFERENCES

- 1 CDC. Guillain-Barré Syndrome Among Recipients of Menactra® Meningococcal Conjugate Vaccine - United States, June 2005 - September 2006. MMWR 2006;55(41):1120-1124.
- 2 Harvard Medical School/Harvard Pilgrim Health Care Institute. Risk of Guillain-Barré Syndrome Following Meningococcal Conjugate (MCV4) Vaccination. Final Study Report, Revised March 11, 2010.
- 3 Mueller JH, et al. A Protein-Free Medium for Primary Isolation of the Gonococcus and Meningococcus. Proc Soc Exp Biol Med 1941;48:330-333.
- 4 Watson RG, et al. The specific haptens of group C (group IIa) meningococcus. I. Preparation and immunological behavior. J Immunol 1958;81:331-336.
- 5 Mueller JH, et al. Production of diphtheria toxin of high potency (100 Lf) on a reproducible medium. J Immunol 1941;40:21-32.
- 6 Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1(3):399-410.
- 7 Goldschneider I, et al. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-1326.
- 8 Maslanka SE, et al. Standardization and a Multilaboratory Comparison of Neisseria meningitidis Serogroup A and C Serum Bactericidal Assays. Clin and Diag Lab Immunol 1997;156-167.

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

### 16.1 How Supplied

- Vial, 1 Dose (5 vials per package). NDC 49281-589-05

### 16.2 Storage and Handling

Store at 2° to 8°C (35° to 46°F). DO NOT FREEZE. Frozen/previously frozen product should not be used. Do not use after the expiration date.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Vaccine Information Statements are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 to be given prior to immunization to the patient, parent, or guardian. These materials are available free of charge at the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) website ([www.cdc.gov/vaccines](http://www.cdc.gov/vaccines).)

Inform the patients, parents or guardians about:

- Potential benefits and risks of immunization with Menactra vaccine.
- Potential for adverse reactions that have been temporally associated with administration of Menactra vaccine or other vaccines containing similar components.
- Reporting any adverse reactions to their healthcare provider.
- The Sanofi Pasteur Inc. pregnancy registry, as appropriate.

Menactra vaccine is a registered trademark of Sanofi Pasteur Inc.

Manufactured by:

**Sanofi Pasteur Inc.**

Swiftwater PA 18370 USA

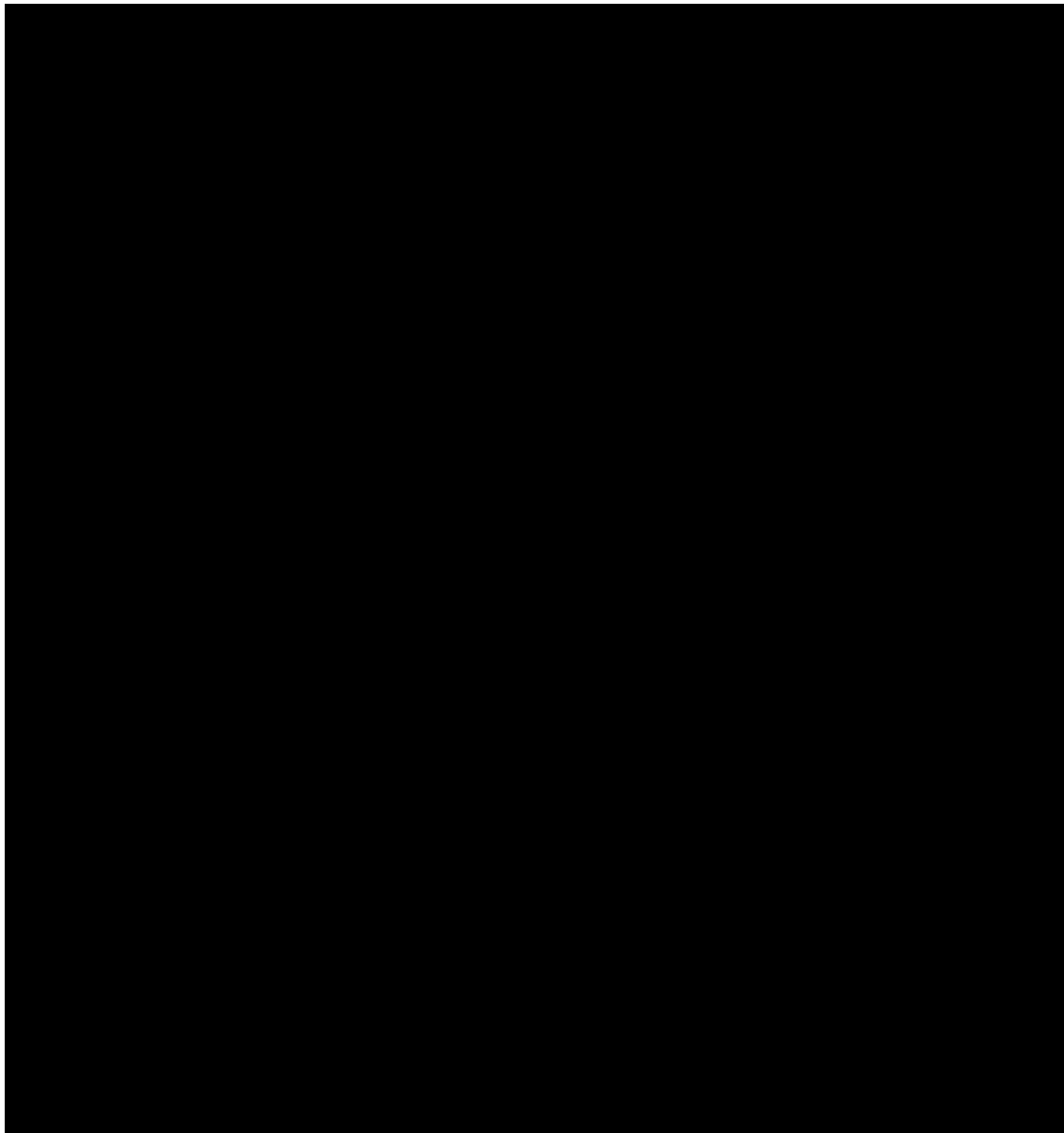
**sanofi pasteur**

*Regulatory Affairs – Global Labeling*

**Pages 1-5 are for Internal Use Only for tracking purposes.**

## **Menactra<sup>®</sup> CCDS**

### **Company Core Data Sheet (Vaccines)**





サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.7 同種同効品一覧

---

---

Total number of pages: 2

## 1.7 同種同効品一覧

SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

### 1 同種同効品一覧

該当なし。



サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.8 添付文書案

---

最新の添付文書を参照して下さい。

---

Total number of pages: 11

## 1. メナクトラ筋注添付文書（案）

1.1 作成又は改訂年月日

1.2 日本標準商品番号等

1.2.1 日本標準商品分類番号

1.2.2 承認番号

1.2.3 薬価基準収載年月日

1.2.4 販売開始年月

1.2.5 貯法

凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

1.2.6 使用期限又は有効期間

製造日から2年（最終有効年月日は外箱等に表示）

1.3 薬効分類名

細菌ワクチン類

1.4 規制区分

1.8 添付文書案  
SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

## 1.5 名称

### 1.5.1 販売名

メナクトラ筋注

### 1.5.2 基準名／一般的名称

4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

### 1.5.3 欧文文字で表した販売名

Menactra<sup>®</sup> intramuscular injection

#### **【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

#### **【製法の概要及び組成・性状】**

##### 1. 製法の概要

本剤は、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質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たものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分（酸加水分解カゼイン）を使用している。

## 2. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分		1 バイアル（0.5mL）中の分量
有効成分	髄膜炎菌（血清型 A） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g*
添加物	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

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

本剤は、澄明又はわずかに混濁した液剤である。

pH：6.3～7.3

浸透圧比（0.9%生理食塩液に対する比）：約 1

### 【効能・効果】

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

#### 効能・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。

## 【用法・用量】

1 回、0.5mL を筋肉内接種する。

### 用法・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）。
- (2) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、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）。

## 【接種上の注意】

### 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。

- (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

### 2. 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現れることがある。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。

### 3. 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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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。

#### (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 <sup>注2)</sup>	10～20% 未満 <sup>注2)</sup>	0.5～10% 未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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、注射部位熱感	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
外皮系			湿疹	
消化器系			下痢	嘔吐、食欲不振

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 <sup>注2)</sup>	10～20% 未満 <sup>注2)</sup>	0.5～10% 未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
呼吸器系				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	
循環器系				低血圧
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<sup>1)</sup>の成績（200例における発現頻度）に基づく。

#### 4. 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）。

#### 5. 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。]

#### 6. 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）。

#### 7. 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。

##### (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。

## 【臨床成績】

### 1. 国内臨床試験

#### (1) 2～55 歳対象試験<sup>1)</sup>

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、思春期末成年、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。

免疫原性結果

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

#### (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。

## 2. 海外臨床試験

### (1) 米國小児対象試験<sup>2)</sup>

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。

#### 免疫原性結果

	抗体保有率 (SBA-BR 抗体価が 1:128 以上) (%)
	N=638
血清型 A	96.9
血清型 C	81.4
血清型 Y	92.8
血清型 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。

### (2) 米国思春期末成年試験<sup>3)</sup>

11～18歳の米国思春期末成年被験者 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。

#### 免疫原性結果

	抗体保有率 (SBA-BR 抗体価が 1:128 以上) (%)
	N=425
血清型 A	99.8
血清型 C	98.8
血清型 Y	99.5
血清型 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。

## 【薬効薬理】

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<sup>4)5)</sup>。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。

## 【取扱上の注意】

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。

## 【包装】

0.5mL×1 バイアル

## 【主要文献】

- 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 歳米国思春期末成年を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 4) Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2002;1(3):399-410
- 5) Goldschneider I, et al. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. *J Exp Med* 1969;129:1307-1326

## 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

サノフィ株式会社

サノフィパスツールコールセンター

〒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

## 【製造販売業者の氏名又は名称及び住所】

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

# メナクトラ<sup>®</sup>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

バイアル及び注射針を準備します。  
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。

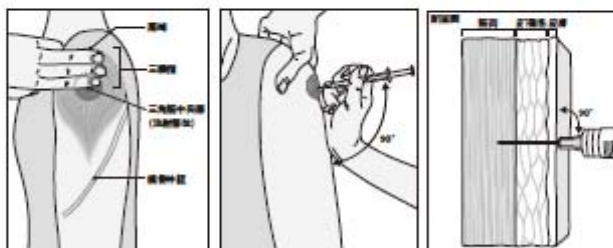
- ・注射針は添付されていない。
- ・使用する注射針は接種部位である三角筋に達し、その下の神経や血管あるいは骨には達しない長さのものを選択すること。
- ・注射針の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。
- ・バイアル内に变色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- ・針先が本剤中にあることを確認しながら、なるべく気泡が入らないように抜き取ること。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

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、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。

## 2. 添付文書（案）の「効能・効果」、「用法・用量」の設定根拠

### 2.1 「効能・効果」（案）

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

#### [設定根拠]

本薬（以下、MCV4-DT）有効性評価のための真の臨床的エンドポイントは侵襲性髄膜炎菌性疾患（IMD）の感染予防効果であるが、疾患の発症率が低い場合、有効性を検証するためのランダム化比較対照試験からは臨床的に意味のあるデータは得られないことが知られている。このため、MCV4-DT の有効性は、補体介在性血清殺菌抗体による血清殺菌活性（SBA）をサロゲートエンドポイントとして評価した。

補体介在性血清殺菌抗体が IMD を予防するということは [redacted] で実施された研究で明らかにされた。Goldschneider らは血清型 A、B、C の髄膜炎菌に起因する IMD の年齢別の発症率が年齢別の SBA と逆相関していることを明らかにし、SBA 抗体価 1:4 以上と血清型 C の髄膜炎菌性疾患の予防には強い相関関係があることが結論づけられた（[Module 2.5.1.2.3]）。

当初、SBA の測定にはヒトの補体を使用していたが、現在では幼若ウサギ補体を用いた SBA 測定法（SBA-BR）が標準法として確立されている（[Module 2.5.3.1.2]）。英国で有効性が確認された血清型 C 結合体ワクチンの導入経験から、SBA-BR 抗体価 1:128 以上は予防効果を示す信頼性のある血清学的指標であり、SBA-BR 抗体価 1:8 以上は予防効果を予測できる血清学的指標であることが支持されている（[Module 2.5.3.1.2]）。

以上のことから、日本人被験者の MCV4-DT の免疫原性を評価するために実施した MTA76 試験、並びに臨床データパッケージに含めた海外臨床試験では、接種後 28 日の SBA-BR 抗体価 1:128 以上の被験者の割合を主要な共通パラメータとして評価しており、さらに、接種後 28 日の SBA-BR 抗体価 1:8 以上の被験者の割合、SBA-BR 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合及び SBA 抗体価の幾何平均抗体価（GMT）についても評価した（[Module 2.5.4.1.2]）。

その結果、2 歳から 55 歳までの日本人成人、思春期末成年及び小児を対象とした MTA76 試験での、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、成人でそれぞれ 91.2%、80.2%、93.8%及び 89.1%であり、思春期末成年及び小児では症例数が限定されるもののすべて 100%であった。また、SBA-BR 抗体価 1:128 以上の被験者の割合に加えて、SBA-BR 抗体価 1:8 以上の被験者の割合及び SBA-BR 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合も、全

## 1.8 添付文書案

### SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

での血清型において高かった。これら日本人における免疫原性プロファイルは外国人の結果と矛盾しない結果であった（[\[Module 2.5.4.2.2\]](#)）。

以上より、効能・効果を「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」と設定した。

## 2.2 「用法・用量」（案）

1 回、0.5mL を筋肉内接種する。

### [設定根拠]

MCV4-DT の臨床開発にあたり、■■■■年に海外で第 I 相用量漸増試験（603-01 試験 Stage 1）が、18～55 歳の健康成人 90 名を対象に実施された。結合型多糖体を 1 µg、4 µg 又は 10 µg 含有する MCV4-DT の 3 用量（1 用量につき 30 名）が用量漸増法で検討された。MCV4-DT の 3 用量いずれも忍容性は良好であった。MCV4-DT の成人における免疫応答は、4 µg 製剤及び 10 µg 製剤では 1 µg 製剤に比べて高かった。特定注射部位反応の発現率も 4 µg 製剤及び 10 µg 製剤では 1 µg 製剤に比べて高かったが、特定全身反応の発現率は 1 µg から 10 µg に用量を増加しても差は見られなかった。603-01 試験 Stage 1 で得られた安全性及び免疫原性の結果から、成人、思春期未成年及び小児における更なる臨床評価は 4 µg 用量の製剤を用いることとした（[Module 2.5.3.2]）。この用量が世界中で承認されている。

MCV4-DT の免疫原性を評価するために実施した国内臨床試験（MTA76 試験）においても、この製剤（4 µg）が選択された。その結果、2 歳から 55 歳までの被験者において MCV4-DT の 1 回筋肉内接種により、発症防御レベルの殺菌抗体価が誘導されることが確認され、忍容性も良好であったことから、2 歳から 55 歳の日本人成人、思春期未成年及び小児に対するこの用量の妥当性が確認された。

以上より、用法・用量を「1 回、0.5mL を筋肉内接種する。」と設定した。

### 3. 添付文書（案）の「接種上の注意」（案）の設定根拠

#### 【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

#### [設定根拠]

企業中核データシート（CCDS）、「予防接種実施規則」及び「予防接種施行規則」に基づき、本剤の【接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）】を設定した。

#### <効能・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事はできない（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。

#### [設定根拠]

1. 本剤は髄膜炎菌血清型 A、C、Y および W-135 のみに起因する侵襲性髄膜炎菌性感染症を予防することを目的として開発され、血清型 A、C、Y および W-135 以外に起因する侵襲性髄膜炎菌性感染症に対する予防効果の評価はしていないため、「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事はできない（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）。」と設定した。
2. 本剤は髄膜炎菌血清型 A、C、Y および W-135 に起因する侵襲性髄膜炎菌性感染症に対する予防を目的としたワクチンとして開発され、既に生じている髄膜炎菌感染に対する治療効果の評価はしていないため、「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。」と設定した。
3. 本剤に含まれるジフテリアトキソイドは、製造工程において髄膜炎菌より精製された多糖体との結合体を形成するために精製されたものであり、予防法に基づくジフテリアの予防接種に転用す

## 1.8 添付文書案

### SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

ることを目的としたものではないため、「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。」と設定した。

## <用法・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）。
- (2) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、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）。

### [設定根拠]

1. 国内臨床試験では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。  
本剤の56歳以上の者への1回接種における予防効果及び安全性は確立していない。しかしながら、エクリズマブ治療を受ける予定の発作性夜間ヘモグロビン尿症日本人患者を対象に行ったC10-005試験（アレクシオン社実施試験）での接種経験がある。当該C10-005試験では、MCV4-DT接種後30日後におけるSBA-BR抗体価1:128以上であった被験者の割合は、20歳～55歳の集団及び56歳以上の集団でそれぞれ、血清型A（100%、100%）、血清型C（90.9%、60.0%）、血清型Y（72.2%、80.0%）及び血清型W-135（72.7%、80.0%）であり（[\[Module 2.5.4.2.2\]](#)）、忍容性も良好であった（[\[Module 2.5.5.3.5\]](#)）。以上より、「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）。」と設定した。
2. 「予防接種実施規則」及び「予防接種施行規則」に基づき、他のワクチン製剤との接種間隔を設定した。

## 【接種上の注意】

### 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、診察およ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

### 2. 重要な基本的注意

- (1) 本剤は、「予防接種実施規則」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現れることがある。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。

### 3. 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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）・・・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。

**(2) その他の副反応**

種類	副反応発現頻度			
	20%以上 <sup>注2)</sup>	10～20%未満 <sup>注2)</sup>	0.5～10%未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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、注射部位熱感	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
外皮系			湿疹	
消化器系			下痢	嘔吐、食欲不振
呼吸器系				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	
循環器系				低血圧
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<sup>1)</sup>の成績（200例における発現頻度）に基づく。

**4. 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）。

**5. 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。]

**6. 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）。

**7. 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ごとに取り換えること。

## 1.8 添付文書案

### SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

#### (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。

#### [設定根拠]

本剤の臨床試験で得られた安全性の成績、企業中核データシート（CCDS）、「予防接種実施規則」および「予防接種施行規則」に基づき、本剤の接種上の注意を設定した。

## Menactra® intramuscular injection

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（ジフテリアトキソイド結合体）

## メナクトラ®筋注

生物由来製品  
劇薬  
処方箋医薬品\*

日本標準製品分類番号

承認番号

薬価収載

販売開始

国際誕生

貯法：凍結を避け、2～8℃でしゃ光保存

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）

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

## 【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。

- 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

## 【製法の概要及び組成・性状】

## 1. 製法の概要

本剤は、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質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たものである。なお、本剤は製造工程でウシ乳由来成分（酸加水分解カゼイン）を使用している。

## 2. 組成

本剤は、1 バイアル中に下記の成分・分量を含有する。

成分		1 バイアル (0.5mL) 中の分量
有効成分	髄膜炎菌（血清型 A） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	髄膜炎菌（血清型 C） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	髄膜炎菌（血清型 Y） 多糖体ジフテリアトキソイド結合体	4µg*
	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	4µg*
	塩化ナトリウム	4.35mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	0.348mg
添加物	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.352mg
	*多糖体としての量。ジフテリアトキソイドタンパク質量は、全血清型の結合体の合計で約 48µg 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. 性状

本剤は、澄明又はわずかに混濁した液剤である。

pH：6.3～7.3

浸透圧比（0.9%生理食塩液に対する比）：約 1

## 【効能・効果】

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

## 効能・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。

## 【用法・用量】

1 回、0.5mL を筋肉内接種する。

## 用法・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）。
- 2) 他のワクチン製剤との接種間隔  
生ワクチンの接種を受けた者は、通常、27 日以上、また他の不活化ワクチンの接種を受けた者は、通常、6 日以上間隔を置いて本剤を接種すること。ただし、医師が必要と認めた場合には、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）。

## 【接種上の注意】

## 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。

- 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

## 2. 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現れることがある。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。

## 3. 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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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<sup>注1)</sup>）…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。

## (2) その他の副反応

種類	副反応発現頻度			
	20% 以上 <sup>注2)</sup>	10～20% 未満 <sup>注2)</sup>	0.5～10% 未満 <sup>注2)</sup>	頻度不明 <sup>注1)</sup>
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、注射部位熱感	硬結
精神神経系			感覚鈍麻	傾眠、易刺激性、めまい、異常号泣、錯覚、血管迷走神経性失神、顔面神経麻痺
外皮系			湿疹	
消化器系			下痢	嘔吐、食欲不振
呼吸器系				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	
循環器系				低血圧
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<sup>1)</sup>の成績（200 例における発現頻度）に基づく。

#### 4. 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）。

#### 5. 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。〕

#### 6. 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）。

#### 7. 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。

##### (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。

#### 【臨床成績】

##### 1. 国内臨床試験

###### (1) 2～55歳対象試験<sup>1)</sup>

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、思春期末未成年、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。思春期末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。

##### 免疫原性結果

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

###### (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。

##### 2. 海外臨床試験

###### (1) 米国小児対象試験<sup>2)</sup>

2～10歳の米国小児被験者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。

##### 免疫原性結果

	抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）（%）
	N=638
血清型 A	96.9
血清型 C	81.4
血清型 Y	92.8
血清型 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。

###### (2) 米国思春期末成年試験<sup>3)</sup>

11～18歳の米国思春期末成年被験者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。

##### 免疫原性結果

	抗体保有率（SBA-BR抗体価が1:128以上）（%）
	N=425
血清型 A	99.8
血清型 C	98.8
血清型 Y	99.5
血清型 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。

#### 【薬効薬理】

抗髄膜炎菌荚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<sup>4)5)</sup>。本剤は血清型A、C、Y及びW-135の荚膜多糖体に対する特異的殺菌抗体産生を誘導する。

#### 【取扱上の注意】

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。

#### 【包装】

0.5mL×1 バイアル

#### 【主要文献】

- 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歳米国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歳米国思春期末成年を対象とした免疫原性及び安全性の検討）
- 4) Mäkelä PH, et al. Evolution of conjugate vaccines. Expert Rev Vaccines 2002;1(3):399-410
- 5) Goldschneider I, et al. Human immunity to the meningococcus. I. The Role of Humoral Antibodies. J Exp Med 1969;129:1307-1326

#### 【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきまして下記にご請求ください。  
サノフィ株式会社  
サノフィバスツールコールセンター  
〒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

# メナクトラ<sup>®</sup>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

バイアル及び注射針を準備します。  
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。

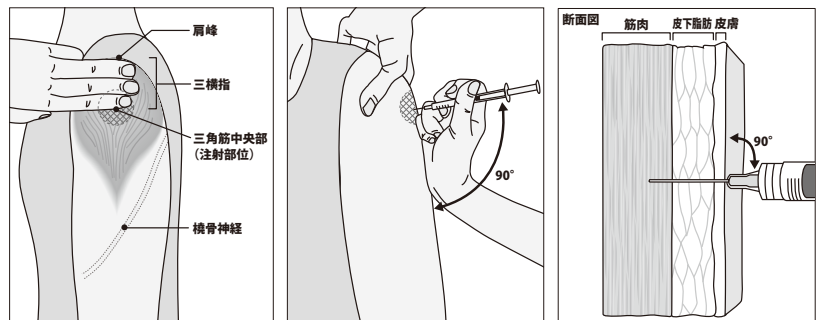
- ・注射針は添付されていない。
- ・使用する注射針は接種部位である三角筋に達し、その下の神経や血管あるいは骨には達しない長さのものを選択すること。
- ・注射針の選択にあたっては被接種者の年齢や体型を考慮すること。
- ・バイアル内に変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。
- ・針先が本剤中にあることを確認しながら、なるべく気泡が入らないように抜き取ること。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

## 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。
- ・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、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。



サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.9 一般的名称に係る文書

---

---

Total number of pages: 2

#### 1.9 一般的名称に係る文書

##### SP284 - 4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

生物学的製剤基準案における「基準名」を「4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）」とする。



サノフィ株式会社

## メナクトラ筋注

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

---

---

Total number of pages: 3

## 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<b>化学名・別名</b>	記載できない																																
<b>構造式</b>	記載できない																																
<b>効能・効果</b>	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																																
<b>用法・用量</b>	1 回、0.5mL を筋肉内接種する。																																
<b>劇薬等の指定</b>																																	
<b>市販名及び有効成分・分量</b>	原薬：4 価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体） 製剤：メナクトラ筋注 有効成分・分量：1 バイアル(0.5mL)中 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																																
<b>毒性</b>	単回投与試験：実施なし（他試験の結果を代替するなら下記のとおり） <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;">動物種</th> <th style="width: 20%;">投与経路</th> <th style="width: 20%;">概略の致死量 (mL/kg)*</th> <th style="width: 40%;">主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス（生殖）</td> <td>筋肉内</td> <td>♀：&gt;3.3</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td>ラット（反復）</td> <td>筋肉内</td> <td>♂：&gt;1.7 ♀：&gt;1.7</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 5px;">* マウスは 0.03 kg、ラットは 0.3kg として計算した。</p> 反復投与試験 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 5px;"> <thead> <tr> <th style="width: 15%;">動物種</th> <th style="width: 15%;">投与期間</th> <th style="width: 15%;">投与経路</th> <th style="width: 15%;">投与用量 (mL/kg/回)#</th> <th style="width: 15%;">無毒性量 (mL/kg)</th> <th style="width: 30%;">主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス（生殖）</td> <td>（約 2 週に 1 回、計 3 回）</td> <td>筋肉内</td> <td>0、3.3</td> <td>♀：3.3</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>28 日間（2 週に 1 回、計 2 回）</td> <td>筋肉内</td> <td>0、1.7</td> <td>♂：1.7 ♀：1.7</td> <td>特記すべき所見なし</td> </tr> </tbody> </table> <p style="margin-top: 5px;"># マウスは 0.03 kg、ラットは 0.3 kg として計算した。</p>			動物種	投与経路	概略の致死量 (mL/kg)*	主な所見	マウス（生殖）	筋肉内	♀：>3.3	特記すべき所見なし	ラット（反復）	筋肉内	♂：>1.7 ♀：>1.7	特記すべき所見なし	動物種	投与期間	投与経路	投与用量 (mL/kg/回)#	無毒性量 (mL/kg)	主な所見	マウス（生殖）	（約 2 週に 1 回、計 3 回）	筋肉内	0、3.3	♀：3.3	特記すべき所見なし	ラット	28 日間（2 週に 1 回、計 2 回）	筋肉内	0、1.7	♂：1.7 ♀：1.7	特記すべき所見なし
動物種	投与経路	概略の致死量 (mL/kg)*	主な所見																														
マウス（生殖）	筋肉内	♀：>3.3	特記すべき所見なし																														
ラット（反復）	筋肉内	♂：>1.7 ♀：>1.7	特記すべき所見なし																														
動物種	投与期間	投与経路	投与用量 (mL/kg/回)#	無毒性量 (mL/kg)	主な所見																												
マウス（生殖）	（約 2 週に 1 回、計 3 回）	筋肉内	0、3.3	♀：3.3	特記すべき所見なし																												
ラット	28 日間（2 週に 1 回、計 2 回）	筋肉内	0、1.7	♂：1.7 ♀：1.7	特記すべき所見なし																												

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ  
 SP284 - 4 髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

<p><b>副作用</b></p>	<p>国内臨床試験において、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。</p> <p>また、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）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。</p> <p>海外臨床試験において、2～10 歳の米國小児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 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。</p> <p>また、11～18 歳の米国思春期末成年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 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。</p>
<p><b>会社</b></p>	<p>サノフィ株式会社</p>

別紙様式1

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定審査資料のまとめ

一般名：	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
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	髄膜炎菌(血清型 A、C、Y 及び W-135)による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
用法・用量：	1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。
生物由来原料又は材料の使用の有無 <sup>注1)</sup>	<input checked="" type="checkbox"/> 使用 <sup>注2)</sup> <input type="checkbox"/> 不使用
指定の案*	<input type="checkbox"/> 該当せず・ <input type="checkbox"/> 生物由来製品・ <input type="checkbox"/> 特定生物由来製品
備考欄*	

注1) 動物由来原料基準(1)において細菌又はウイルスの感染リスクが否定されていることが科学的に公知のものとされるものは除く。反芻動物においては、脂肪酸、グリセリン、脂肪酸エステル、アミノ酸、合成オリゴペプチドその他反芻動物由来原料基準(1)に規定する高温及びアルカリ処理により製造するものを除く。

注2) 生物由来原料又は材料を使用している場合には、詳細を別紙様式2に記載する。

\* 事務局記入欄

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1), 注2)</sup>	髄膜炎菌(血清型 A、C、Y 及び W-135)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> その他(細菌)
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料( )、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 <sup>注4)</sup>	原薬の製造工程において、フェノールによる不活化が行われている(フェノール濃度 ■■■~■■■%で ■■■ 時間攪拌)。本工程の工程内管理試験としてバイオバーデンを試験することにより、不活化の完全性を確認し、以降の製造工程に生菌が混入しないよう管理している。
製造工程の概要(フローチャート) <sup>注5), 注6)</sup> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙 1 参照 なお、原薬の製造工程における動物由来原料使用箇所は、4 種の血清型(A、C、Y 及び W-135)で同様のため、代表として血清型 A のみのフローチャートを示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	[原料の製造工程での結果] 実施していない。 [製品の製造工程での結果] 実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1), 注2)</sup>	ジフテリア菌
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input checked="" type="checkbox"/> その他(細菌)
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input checked="" type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料( )、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 <sup>注4)</sup>	原薬の製造工程において、ホルマリンによる不活化が行われている(ホルマリン濃度 ■■■%で ■■■日間、次に■■■%で■■■日間、さらに■■■%で■■■日間■■■℃でインキュベート)。不活化工程を経て製する中間体の管理試験として無毒化試験及び無菌試験を実施し、ジフテリア毒素が不活化されていること、及び生菌が存在しないことを確認している。
製造工程の概要(フローチャート) <sup>注5), 注6)</sup> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1参照 なお、原薬の製造工程における動物由来原料使用箇所は、4種の血清型(A、C、Y及びW-135)で同様のため、代表として血清型Aのみのフローチャートを示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	[原料の製造工程での結果] 実施していない。 [製品の製造工程での結果] 実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1), 注2)</sup>	カザミノ酸(ウシ乳由来)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input checked="" type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料( )、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	ニュージーランドを原産国とする健康なウシの乳に由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 <sup>注4)</sup>	当該成分はその製造工程において、加水分解処理(pH <input type="text"/> 以下、 <input type="text"/> 時間以上)及び加熱処理( <input type="text"/> 分間以上の <input type="text"/> 及び <input type="text"/> °C以上、 <input type="text"/> 時間以上)されている。
製造工程の概要(フローチャート) <sup>注5), 注6)</sup> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 参照 なお、原薬の製造工程における動物由来原料使用箇所は、4種の血清型(A、C、Y及びW-135)で同様のため、代表として血清型Aのみのフローチャートを示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	[原料の製造工程での結果] 実施していない。 [製品の製造工程での結果] 実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。

別紙様式2

使用した生物由来原料又は材料の名称 <sup>注1), 注2)</sup>	カザミノ酸(ウシ乳由来)
使用した生物由来原料又は材料の分類	<input type="checkbox"/> 人血液由来成分、 <input type="checkbox"/> 人細胞組織、 <input type="checkbox"/> 人尿由来成分、 <input type="checkbox"/> 人由来成分(血液、細胞組織又は尿を除くもの)、 <input checked="" type="checkbox"/> 反芻動物由来成分、 <input type="checkbox"/> 動物細胞組織、 <input type="checkbox"/> 動物由来成分、 <input type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の使用目的	<input type="checkbox"/> 製剤有効成分、 <input type="checkbox"/> 宿主細胞、 <input type="checkbox"/> 培地添加物、 <input type="checkbox"/> その他の製造原料又は材料( )、 <input type="checkbox"/> 製剤添加物、 <input checked="" type="checkbox"/> その他( )
生物由来原料又は材料の由来となる人・動物のスクリーニング・管理の内容 <sup>注3)</sup>	オーストラリア及びニュージーランドを原産国とする健康なウシの乳に由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料又は材料のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容 <sup>注4)</sup>	当該成分は <input type="checkbox"/> µm フィルターでろ過された後、 <input type="checkbox"/> の製造用培地に添加され、培地使用前に滅菌処理( <input type="checkbox"/> °C、 <input type="checkbox"/> 気圧、 <input type="checkbox"/> 分間)されている。
製造工程の概要(フローチャート) <sup>注5), 注6)</sup> (不活化及び除去処理には下線を付し、条件を具体的に記載)	別紙1 参照 なお、原薬の製造工程における動物由来原料使用箇所は、4種の血清型(A、C、Y及びW-135)で同様のため、代表として血清型Aのみのフローチャートを示す。
ウイルスクリアランス試験結果の概要 <sup>注7)</sup>	[原料の製造工程での結果] 実施していない。 [製品の製造工程での結果] 実施していない。

注1) 複数の生物由来原料又は材料を使用している場合、別紙様式2は当該原料又は材料毎に作成する。

注2) 動物種、使用部位も記載する。

注3) 合致する告示・通知等がある場合は引用する。

注4) 生物由来原料又は材料の製造工程におけるすべての不活化処理等の内容を記載する。なお、別紙として記載してもよい。

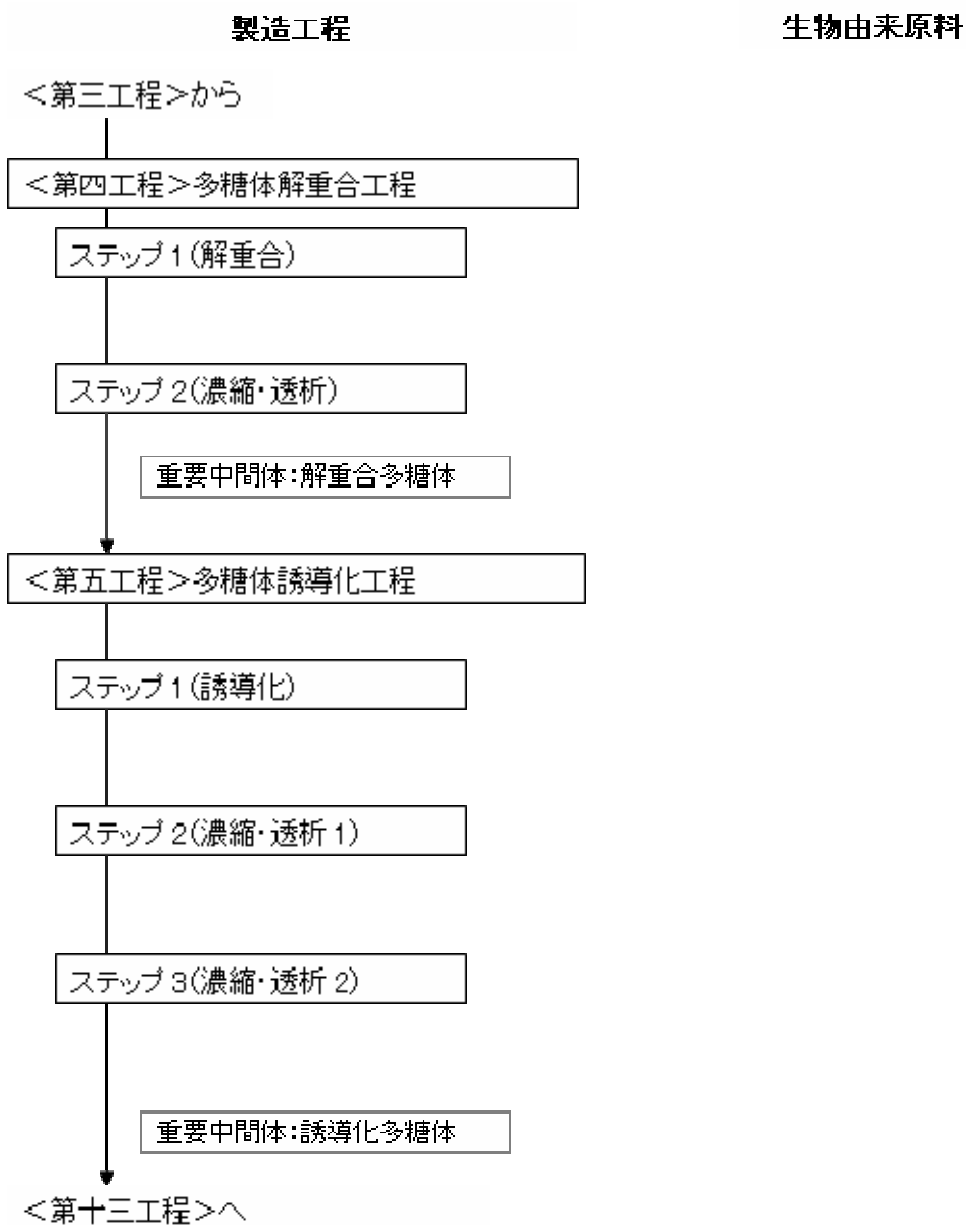
注5) 滅菌工程については、方法・条件も含めて記載する。なお、別紙として記載してもよい。また、複数の生物由来原料又は材料を使用している場合には本欄は共通となるので、「○○(共通となる原料又は材料名)と同じ」と記載してもよい。

注6) 生物由来原料又は材料の製造工程については、記載する必要はない。

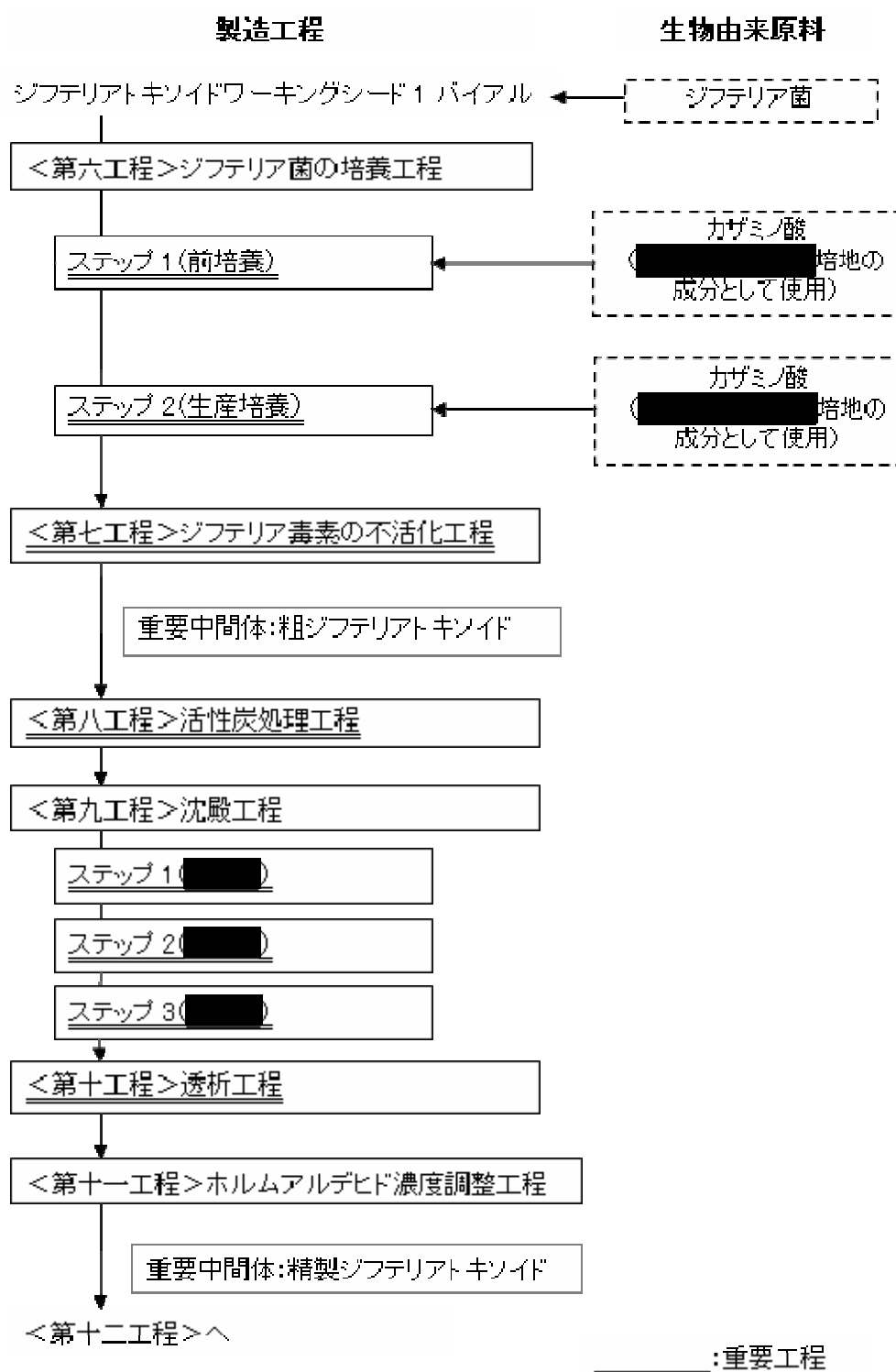
注7) ウイルスクリアランス試験を行っている場合には全て記載する。生物由来原料又は材料の製造工程での結果と製品の製造工程での結果に分けられるものは分けて記載する。なお、別紙として記載してもよい。



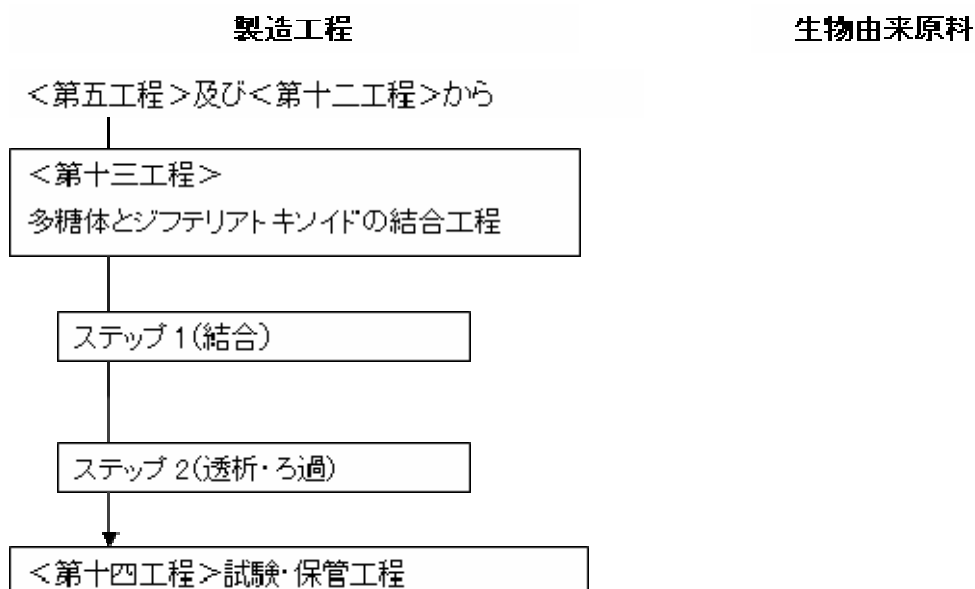
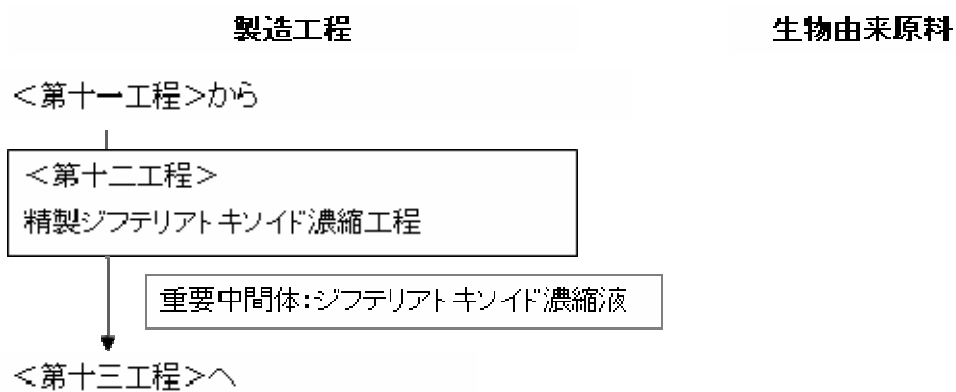
原薬製造工程の概要（つづき）



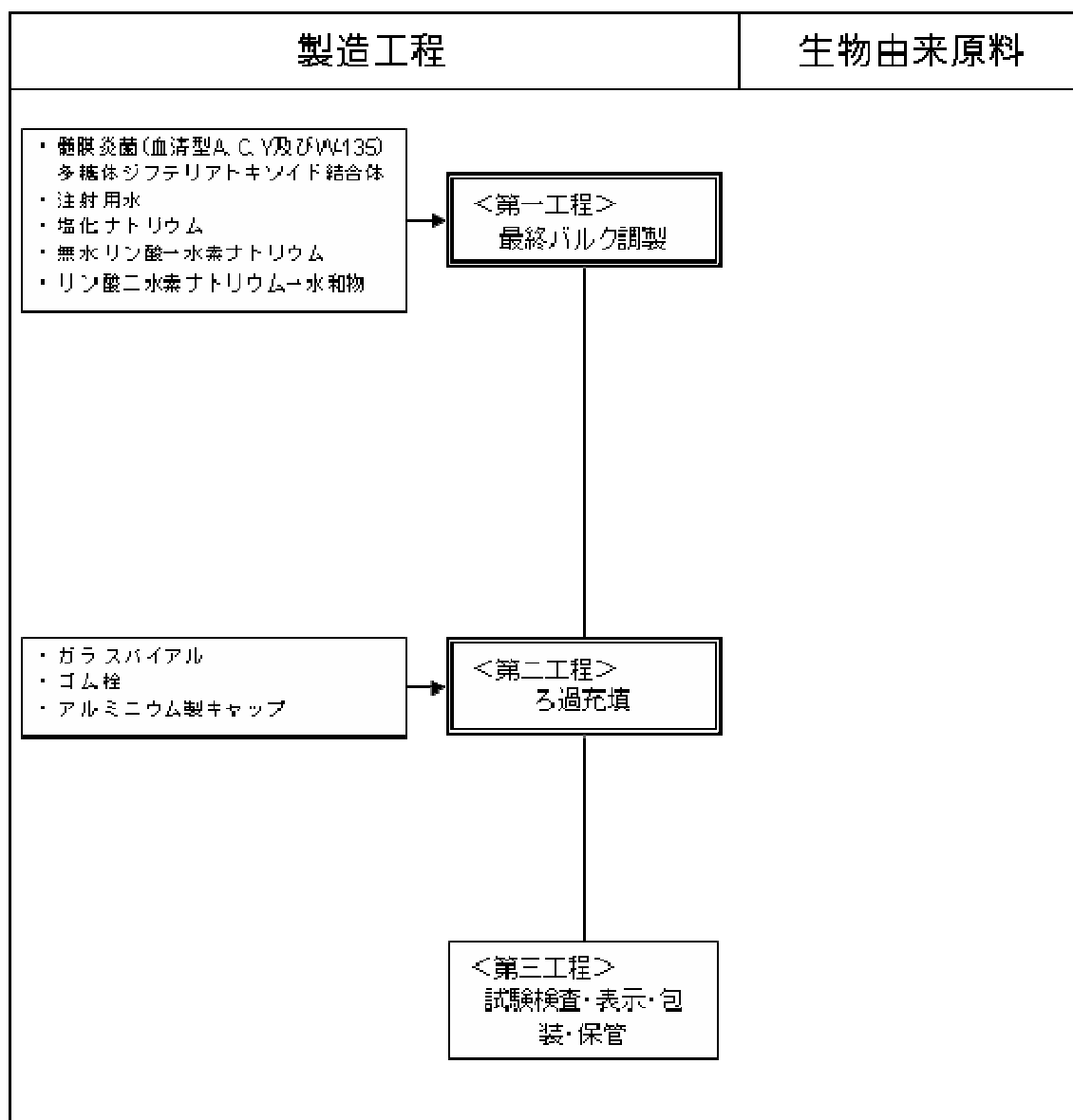
原薬製造工程の概要（つづき）



原薬製造工程の概要（つづき）



製剤製造工程の概要



: 重要工程

1.12 添付資料一覧表  
SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

サノフィ株式会社

メナクトラ筋注

1.12 添付資料一覧

---

## 第3部の添付資料

### 3.2 データ又は報告書

#### 3.2.S-A 原薬

#### 3.2.S.1 一般情報

##### 3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-2	3.2.S.1.2 Structure		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-3	3.2.S.1.3 General Properties		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.2 製造

##### 3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-4	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-5	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls - Addendum		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-6	3.2.S.2.3 Control of Materials		-	-	社内資料	評価資料

##### 3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-7	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-8	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-9	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-10	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-11	3.2.S.3.2 Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-12	3.2.S.4.1 Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-13	3.2.S.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Work Instruction of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-14	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Reports of Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-15	3.2.S.4.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-16	3.2.S.4.5 Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-17	3.2.S.5 Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-18	3.2.S.6 Container Closure Systems		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-19	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-20	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-21	3.2.S.7.3 Stability Data		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S-C 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-2	3.2.S.1.2 Structure		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-3	3.2.S.1.3 General Properties		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-4	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-5	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls - Addendum		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-6	3.2.S.2.3 Control of Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-7	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-8	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-9	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-10	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-11	3.2.S.3.2 Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-12	3.2.S.4.1 Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-13	3.2.S.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Work Instruction of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-14	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Reports of Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-15	3.2.S.4.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-16	3.2.S.4.5 Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-17	3.2.S.5 Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-18	3.2.S.6 Container Closure Systems		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-19	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-20	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-21	3.2.S.7.3 Stability Data		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S-Y 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-2	3.2.S.1.2 Structure		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-3	3.2.S.1.3 General Properties		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-4	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-5	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls - Addendum		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-6	3.2.S.2.3 Control of Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-7	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション/プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-8	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-9	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-10	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-11	3.2.S.3.2 Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-12	3.2.S.4.1 Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-13	3.2.S.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Work Instruction of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-14	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures	■	-	-	社内資料	評価資料
	Reports of Validation of Analytical Procedures	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-15	3.2.S.4.4 Batch Analyses	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-16	3.2.S.4.5 Justification of Specification	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-17	3.2.S.5 Reference Standards or Materials	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-18	3.2.S.6 Container Closure Systems	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7 安定性

3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-19	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-20	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment	■	-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-21	3.2.S.7.3 Stability Data	■	-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S-W135 原薬

3.2.S.1 一般情報

3.2.S.1.1 名称

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-1	3.2.S.1.1 Nomenclature		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.2 構造

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-2	3.2.S.1.2 Structure		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.1.3 一般特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-3	3.2.S.1.3 General Properties		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2 製造

3.2.S.2.1 製造業者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-4	3.2.S.2.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-5	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.S.2.2 Description of Manufacturing Process and Process Controls - Addendum		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.3 原材料の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-6	3.2.S.2.3 Control of Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-7	3.2.S.2.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-8	3.2.S.2.5 Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-9	3.2.S.2.6 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3 特性

3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-10	3.2.S.3.1 Elucidation of Structure and other Characteristics		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.3.2 不純物

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-11	3.2.S.3.2 Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4 原薬の管理

3.2.S.4.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-12	3.2.S.4.1 Specification		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-13	3.2.S.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Work Instruction of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-14	3.2.S.4.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Reports of Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-15	3.2.S.4.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-16	3.2.S.4.5 Justification of Specification		-	-	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧表

SP284 -4髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

### 3.2.S.5 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-17	3.2.S.5 Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.6 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-18	3.2.S.6 Container Closure Systems		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.S.7 安定性

#### 3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-19	3.2.S.7.1 Stability Summary and Conclusions		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-20	3.2.S.7.2 Post Approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.S.7.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.S-21	3.2.S.7.3 Stability Data		-	-	社内資料	評価資料

### 3.2.P 製剤（品名、剤型）

#### 3.2.P.1 製剤及び処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-1	3.2.P.1 Description and Composition of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料

#### 3.2.P.2 製剤開発の経緯

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-2	3.2.P.2.1 Components of the Drug Product		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-3	3.2.P.2.2 Drug Product		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-4	3.2.P.2.3 Manufacturing Process Development		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-5	3.2.P.2.4 Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-6	3.2.P.2.5 Microbiological Attributes		-	-	社内資料	評価資料
3.2.P-7	3.2.P.2.6 Compatibility		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.P.3 製造

3.2.P.3.1 製造者

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-8	3.2.P.3.1 Manufacturer(s)		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.2 製造処方

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-9	3.2.P.3.2 Batch Formula		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-10	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.3.3 Description of Manufacturing Process and Process Controls - Addendum		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-11	3.2.P.3.4 Controls of Critical Steps and Intermediates		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-12	3.2.P.3.5 Process Validation and/or Evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.4 添加剤の管理

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-13	3.2.P.4.1 Specifications		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.4 Justification of Specifications		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.5 Excipients of Human or Animal Origin		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.4.6 Novel Excipients		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.P.5 製剤の管理

3.2.P.5.1 規格及び試験方法

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-14	3.2.P.5.1 Specifications		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-15	3.2.P.5.2 Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Work Instructions of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-16	3.2.P.5.3 Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料
	Reports of Validation of Analytical Procedures		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.4 ロット分析

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-17	3.2.P.5.4 Batch Analyses		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.5 不純物の特性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-18	3.2.P.5.5 Characterization of Impurities		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-19	3.2.P.5.6 Justification of Specification(s)		-	-	社内資料	評価資料
	3.2.P.5.6 Justification of Specifications for JP tests		年 月 日～年 月 日	サノフィ株式会社 川越工場、及び（財）日本食品分析センター	社内資料	評価資料

3.2.P.6 標準品又は標準物質

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-20	3.2.P.6 Reference Standards or Materials		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.7 容器及び施栓系

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-21	3.2.P.7 Container Closure System		-	-	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

3.2.P.8 安定性

3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-22	3.2.P.8.1 Stability Summary and Conclusion		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-23	3.2.P.8.2 Post-approval Stability Protocol and Stability Commitment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.P.8.3 安定性データ

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.P-24	3.2.P.8.3 Stability Data		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A その他

3.2.A.1 製造施設及び設備

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A-1	3.2.A.1 Facilities and equipment		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.2 外来性感染性物質の安全性評価

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A-2	3.2.A.2 Adventitious agents safety evaluation		-	-	社内資料	評価資料

3.2.A.3 新規添加剤

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
3.2.A-3	3.2.A.3 Excipients		-	-	社内資料	評価資料

## 第4部の添付資料

### 4.2 試験報告書

#### 4.2.1.1 効力を裏付ける試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.1.1-1	Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Mice (■-317514-10)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Mice (■-317514-12)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Mice and Rats (■-317514-01)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料
4.2.1.1-4	Immunogenicity of Meningococcal (Groups A, C, Y, W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Selected Mouse Strains (■-317514-02)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料
4.2.1.1-5	Effect of Priming on Antibody Response Specific to Neisseria meningitidis Polysaccharides Serogroups A, C, Y, W-135 in Mice (■-317514-01)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料
4.2.1.1-6	Efficiency of Meningococcal (Groups A, C, Y, W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine for the Generation of Functional Antibody response in Mice (■-317514-05)	■	■-	Aventis Pasteur	社内資料	評価資料

## 1.12 添付資料一覧表

### SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

#### 4.2.3.2 反復投与毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.2	Meninge tetravalent vaccine (TetraMenD) – Toxicity study after one or two administrations by the intramuscular route in the rat (407/166)	██████████	██████████ - ██████████	████████████████████	社内資料	評価資料

#### 4.2.3.5 生殖発生毒性試験

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
4.2.3.5.2-1	Meninge Tetravalent Vaccine - Comparative evaluation of maternal immunoglobulin transfer in the rat, mouse and rabbit (407/128)	██████████	██████████ - ██████████	████████████████████	社内資料	参考
4.2.3.5.2-2	Tetravalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Conjugate Vaccine- Developmental toxicity study in the mouse by the intramuscular route (407/158)	██████████	██████████ - ██████████	████████████████████	社内資料	評価資料

## 4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	Avery OT, Goebel WF. Chemo-immunological studies on conjugated carbohydrateproteins. V. The immunological specificity of an antigen prepared by combining the capsular polysaccharide of type III pneumococcus with foreign protein. J. Exp. Med. 1931;54:437-447
4.3-2	Jennings HJ, Lugowski C. Immunochemistry of groups A, B and C meningococcal polysaccharide-tetanus toxoid conjugates. The Journal of Immunology 1981;127(3):1011-1018
4.3-3	Beuvery EC, van Rossum F, Nagel J. Comparison of the induction of immunoglobulin M and G antibodies in mice with purified pneumococcal type 3 and meningococcal group C polysaccharides and their protein conjugates. Infection and Immunity 1982;37(1):15-22
4.3-4	Rubinstein LJ, Garcia-Ojeda PA, Michon F, Jennings HJ, Stein KE. Murine immune responses to Neisseria meningitidis group C capsular polysaccharide and a thymusdependent toxoid conjugate vaccine. Infection and Immunity 1998;66(11):5450-5456
4.3-5	Garcia-Ojeda PA, Monser ME, Rubinstein LJ, Jennings HJ, Stein KE. Murine immune response to Neisseria meningitidis group C capsular polysaccharide: analysis of monoclonal antibodies generated in response to a thymus-independent antigen and a thymus-dependent toxoid conjugate vaccine. Infection and Immunity 2000;68(1):239-246

## 第5部の添付資料

### 5.3 試験報告書及び関連情報

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.5.1-1	A Trial of the Lot Consistency of an Experimental Tetravalent (A, C, Y, and W-135) Meningococcal Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (TetraMenD), Among Healthy Adults in the U.S. <Study No. MTA14>	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	米国 23施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-2	A Comparative Trial of the Safety and Immunogenicity of One Dose of an Experimental Tetravalent (A, C, Y, and W-135) Meningococcal Diphtheria Conjugate Vaccine versus Menomune® A/C/Y/W-135 in Healthy Adolescents in the U.S. <Study No. MTA02>	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	米国 11施設	社内資料	評価資料
5.3.5.1-3	A Comparative Trial of the Safety and Immunogenicity of One Dose of an Experimental Tetravalent (A, C, Y, and W-135) Meningococcal Diphtheria Conjugate Vaccine versus Menomune® A/C/Y/W-135 in Healthy Children in the U.S. <Study No. 603-02>	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	米国 17施設	社内資料	評価資料
5.3.5.2-1	Immunogenicity and Safety of a Single Dose of a Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine (SP284) in Japanese Subjects <Study No. SFY12080/MTA76>	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	日本 4施設	社内資料	評価資料
5.3.5.2-2	Safety and Dose-Escalation of a Tetravalent Meningococcal Polysaccharide Diphtheria Conjugate (A, C, Y and W-135) Vaccine in Adults, Toddlers and Infants <Study No. 603-01>	[REDACTED]	[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	米国 4施設	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧表

SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

5.3.5.4-1	Phase II Study of Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Prior to Administration of Soliris® in Japan < Study No. C10-005 >			日本 8施設	社内資料	評価資料
-----------	---	--	--	-----------	------	------

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	著者又は責任者	試験実施期間	試験実施場所	掲載雑誌名等	評価資料と参考資料の別
5.3.6-1	Periodic Safety Update Report (1 year) Meningococcal A, C, Y, & W135 (D Conj.) Vaccine, 1st to 19th 14 JAN 2005 – 13 JAN 2012			-	社内資料	参考

5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録

資料番号	標題
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4.2	Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, et al. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 1996;15:967-979.
5.4.3	Pelton SI, Gilmet GP. Expanding Prevention of Invasive Meningococcal Disease. <i>Expert Review of Vaccines</i> . 2009; 8(6):717-727.
5.4.4	Stephens DS. Conquering the meningococcus. <i>FEMS Microbiol Rev</i> 2007;31(1):3-14
5.4.5	Bilukha OO, Rosenstein N. Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). <i>MMWR</i> 2005;54(RR-7):1-21.
5.4.6	Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. <i>Lancet</i> . 2007;369(9580):2196-2210.
5.4.7	Teyssou R, Muros-Le Rouzic E. Meningitis epidemics in Africa: a brief overview. <i>Vaccine</i> 2007;25 Suppl 1:A3-A7
5.4.8	Moore PS, Reeves MW, Schwartz B, Gellin BG, Broome CV. Intercontinental spread of an epidemic group A Neisseria meningitidis strain. <i>Lancet</i> 1989;2(8657):260-3
5.4.9	Zhu P, van der EA, Falush D, Brieske N, Morelli G, Linz B, et al. Fit genotypes and escape variants of subgroup III Neisseria meningitidis during three pandemics of epidemic meningitis. <i>Proc Natl Acad Sci USA</i> 2001;98(9):5234-9
5.4.10	Vyse A, Wolter JM, Chen J, Ng T, Soriano-Gabarro M. Meningococcal disease in Asia: an under-recognized public health burden. <i>Epidemiol Infect</i> . 2011;139(7):967-985.
5.4.11	Harrison LH, Trotter CL, Ramsay ME. Global epidemiology of meningococcal disease. <i>Vaccine</i> . 2009;27(Suppl. 2):B51-B63.
5.4.12	Centers for Disease Control and Prevention. Serogroup W-135 meningococcal disease among travelers returning from Saudi Arabia--United States, 2000. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 2000;49(16):345-346.

## 1.12 添付資料一覧表

## SP284 -4価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

5.4.13	Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W135 in the African meningitis belt: epidemiology, immunity and vaccines. <i>Expert Rev Vaccines</i> 2006;5(3):319-336
5.4.14	Agudelo CI, Sanabria OM, Ovalle MV. Serogroup Y meningococcal disease, Colombia. <i>Emerg Infect Dis</i> 2008;14(6):990-991.
5.4.15	Abad R, Agudelo CI, Brandileone MC, et al. Molecular characterization of invasive serogroup Y <i>Neisseria meningitidis</i> strains isolated in the Latin American region. <i>J Infect</i> 2009;59(2):104-114.
5.4.16	Gray S, Campbell H, Marsh J. The epidemiology and surveillance of meningococcal disease in England and Wales. Paper presented at: 17th International Pathogenic <i>Neisseria</i> Conference; 2010 Sep 11-16; Banff, Alberta, Canada.
5.4.17	National Institute of Infectious Diseases and Ministry of Health Labour and Welfare. meningococcal meningitis 1999-2004. <i>Infectious Agents Surveillance Report</i> . 2005;26(2):33-4.
5.4.18	Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus I. The role of humoral antibodies. <i>J Exp Med</i> . 1969;129:1307-1326.
5.4.19	Borrow R, P. Balmer, E. Miller. 2005. Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity. <i>Vaccine</i> 23:2222-2227.
5.4.20	Balmer P, Borrow R, Miller E. Impact of meningococcal C conjugate vaccine in the UK. <i>J Med Microbiol</i> . 2002; 51: 717-722.
5.4.21	Maiden MC, Stuart JM, UK Meningococcal Carriage Group. Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination. <i>Lancet</i> . 2002;359:1829-1831.
5.4.22	Ramsay ME, Andrews NJ, Trotter CL, Kaczmarski EB, Miller E. Herd immunity from meningococcal serogroup C conjugate vaccination in England: database analysis. <i>BMJ</i> . 2003; 326: 365-366.
5.4.23	Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski EB, Miller E, Ramsay ME. Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction. <i>Lancet</i> . 2004;364(9431):365-367.
5.4.24	de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, Schouls LM, van DerEnde A. Protection from routine vaccination at the age of 14 months with meningococcal serogroup C conjugate vaccine in the Netherlands. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2006;25(1):79-80.
5.4.25	National Advisory Committee on Immunization. Update on the invasive meningococcal disease and meningococcal vaccine conjugate recommendations. <i>Can Commun Dis Rep</i> . 2009; 36 (ACS-3):1-40.
5.4.26	Bettinger JA, Scheifele DW, Le Saux N, et al. The impact of childhood meningococcal serogroup C conjugate vaccine programs in Canada. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2009; 28(3):220-4.
5.4.27	Poolman J, Borrow R. Hyporesponsiveness and its clinical implications after vaccination with polysaccharide or glycoconjugate vaccines. <i>Expert Rev. Vaccines</i> 2011;10(3): 307-322.
5.4.28	Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB, Miller E. Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England. <i>Lancet</i> . 2001;357:195-196.
5.4.29	Bose A, Coen P, Tully J, Viner R, Booy R. Effectiveness of meningococcal C conjugate in teenagers in England. <i>Lancet</i> . 2003;361:675-676.
5.4.30	Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Impact of mass vaccination with polysaccharide conjugate vaccine against serogroup C meningococcal disease in Spain. <i>Vaccine</i> . 2003;21:725-728.
5.4.31	Salleras L, Dominguez A, Cardenosa N. Dramatic decline of serogroup C meningococcal disease in Catalonia (Spain) after a mass vaccination campaign with meningococcal C conjugated vaccine. <i>Vaccine</i> . 2003;21:729-733.
5.4.32	de Greeff SC, de Melker HE, Spanjaard L, van den Hof S, Dankert J. [The first effect of the national vaccination campaign against meningococcal C disease: a rapid and sharp decrease in the number of patients]. Dutch.
5.4.33	Keyserling HL, Pollard AJ, DeTora LM, Gilmet GP. Experience with MCV-4, a meningococcal, diphtheria toxoid conjugate vaccine against serogroups A, C, Y and W-135. <i>Expert Rev Vaccines</i> 2006;5(4):445-459.
5.4.34	Trotter CL, McVernon J, Ramsay ME, et al. Optimising the use of conjugate vaccines to prevent disease caused by <i>Haemophilus influenzae</i> type b, <i>Neisseria meningitidis</i> and <i>Streptococcus pneumoniae</i> Vaccine 2008;26:4434-4445.

## 1.12 添付資料一覧表

## SP284 -4髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）

5.4.35	Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus II: development of natural immunity. J Exp Med. 1969;129:1327-1348.
5.4.36	World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization: Twentyseventh Report. WHO Tech Rep Ser. 1976;594:1-86.
5.4.37	Maslanka SE, Gheesling LL, Libutti DE, et al. Standardization and a multilaboratory comparison of Neisseria meningitidis serogroup A and C serum bactericidal assays. The multilaboratory study group Clin Diagn Lab Immunol. 1997;4(2):156-167
5.4.38	World Health Organization. Standardization and validation of serological assays for the evaluation of immune responses to Neisseria meningitidis serogroup A/C vaccines. Geneva. 1999 WHO/V&B/99.19:1-81.
5.4.39	Jodar L, Cartwright K, Feavers IM. Standardisation and validation of serological assays for the evaluation of immune responses to Neisseria meningitidis serogroup A and C vaccines. Biologicals. 2000;28:193-197.
5.4.40	Jodar L, Stephens D, Feavers IM. Assay parameters and methods of data analysis for the comparison of complement sources in the Neisseria meningitidis serogroup C serum bactericidal assay. Biologicals. 2002; 30:323-329
5.4.41	Borrow R, Andrews N, Goldblatt D, Miller E. Serological basis for use of meningococcal serogroup C conjugate vaccines in the United Kingdom: reevaluation of correlates of protection. Infect Immun. 2001;69:1568-1573
5.4.42	Miller E, Salisbury D, Ramsay M. Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK: a success story. Vaccine. 2002; 20 (Suppl 1): S58-S67.
5.4.43	Frasch CE, Borrow R and Donnelly J. Bactericidal antibody is the immunologic surrogate of protection against meningococcal disease. Vaccine 275;2009 8112-16.
5.4.44	World Health Organization Expert Committee on Biological Standardization: Thirty-first report. WHO Rep Ser. 1981:658:174-183
5.4.45	Velentgas P, Amato AA, Bohn RB, K. Chan A, Cochrane T and Funch DP et al. Risk of Guillain–Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2012.
5.4.46	Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease and Meningococcal disease and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2000;49(No. RR-7):1-20.

## 添付すべき資料がない項目リスト

### 第3部 品質に関する文書

CTD番号	項目名
3.2.R	各極の要求資料
3.2.L	参考文献

### 第4部 非臨床試験報告書

CTD番号	項目名
4.2.1.2	副次的薬理試験
4.2.1.3	安全性薬理試験
4.2.1.4	薬力学的薬物相互作用試験
4.2.2	薬物動態試験
4.2.3.1	単回投与毒性試験(4.2.3.2に包含)
4.2.3.3	遺伝毒性試験
4.2.3.4	がん原性試験
4.2.3.6	局所刺激性試験

### 第5部 臨床試験報告書

CTD番号	項目名
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.3	臨床薬物動態（PK）試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書
5.3.7.5	臨床検査値変動図