メンクアッドフィ筋注に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、サノフィ株式会社に帰属するものであり、当該情報を適正使用以外の営利目的に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

SP0047

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

Total number of pages: 13

目　　次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1

目　　次 2

表　目　次 3

図　目　次 4

略号と用語の定義 5

1　　起原又は発見の経緯及び開発の経緯 6

1.1　　起源又は発見の経緯 6

1.2　　開発の経緯 7

1.2.1　　品質 7

1.2.2　　非臨床試験 7

1.2.3　　臨床試験 8

表　目　次

表 1　　本剤の臨床データパッケージ 8
表 2　　本剤の製造販売承認申請の概略（承認申請時） 11

図　目　次

図 1　　SP0047に係る開発の経緯図..... 12

略号と用語の定義

$AlPO_4$	aluminum phosphate／リン酸アルミニウム
FDA	Food and Drug Administration／米国医薬食品局
GMP	Good Manufacturing Practices
hSBA	serum bactericidal assay using human complement／ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法
IgG	Immunoglobulin G／免疫グロブリン G
IMD	invasive meningococcal disease／侵襲性髄膜炎菌感染症
rSBA	serum bactericidal assay using baby rabbit complement／幼若ウサギ補体を用いた血清殺菌活性測定法

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、急性髄膜炎を発症した患者の髄液から分離されたグラム陰性の双球菌である。髄膜炎菌は患者だけではなく、健常者の鼻咽頭からも分離されるが、ヒト以外の宿主から分離されることはない。髄膜炎菌は、莢膜多糖体の糖鎖の違いにより、少なくとも 12 の血清群に分類されるが、その中で、血清群 A、B、C、W、X 及び Y の 6 群が主に侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）を引き起こす。髄膜炎菌は、保菌者の咳やくしゃみなどの飛沫を介してヒトからヒトに感染する。感染リスクは大勢が集まる場所で高くなり、国内でも高校や大学の学生寮での集団感染が報告されている。

髄膜炎菌による侵襲性感染症として、本菌が髄液又は血液などの無菌部位から検出される感染症のことを IMD という。IMD の発症率や血清群の分布は、地理的及び時間的に異なっている。最近の調査では、ヨーロッパ、南北アメリカ及びオーストラリアでは、髄膜炎菌性疾患の症例の大部分は血清群 B、C 及び Y が原因であるが、一部の地域では血清群 W の症例が増加している。アフリカでは、2015 年及び 2017 年に髄膜炎ベルトの一部の国（ニジェール、ナイジェリア、トーゴ）で血清群 C と W による髄膜炎菌性疾患の流行がみられた。近年の血清群 W の増加により、サハラ以南のアフリカ諸国を含む複数の国では、調査プログラムやワクチン接種キャンペーンが実施されている。国内では、IMD は全数報告対象の 5 類感染症であり、2013 年 4 月から 2017 年 10 月までに 160 名が報告されているが、血清群 Y が最も多く報告されている（血清群の情報が得られた 116 名中 75 名）。

IMD の潜伏期間は 2 日から 10 日（平均 4 日）であり、発症は突発的である。IMD の敗血症例では発熱、悪寒、虚脱を呈し、重症化を来すと紫斑の出現、ショック及び播種性血管内凝固症候群や Waterhouse-Friderichsen 症候群に進展することがある。髄膜炎例では、頭痛、発熱、髄膜刺激症状のほか、痙攣、意識障害、乳児では大泉門膨隆等を示す。IMD の全体的な致死率は、適切な治療を行った場合でも 10%～15%であるが、髄膜炎菌性敗血症ではさらに高くなる可能性がある。IMD 生存者の 10%～20%では、肢切断、難聴、皮膚移植を必要とする皮膚壊死、認知障害、発作障害などの永続的な後遺症が残る。髄膜炎菌は多くの抗菌薬に対して感受性があり、治療にはベンジルペニシリンカリウム又はアンピシリンナトリウム、第三世代セフェム系抗菌薬を経静脈的に投与する。また、IMD 発生時には患者の濃厚接触者を特定し、可能な限り早期に抗菌薬の予防投与を行うことが推奨されている。

IMD に対する宿主の主要な防御メカニズムは、殺菌性抗体による補体介在性の細菌殺傷作用であり、IMD の予防には、ワクチン接種が有効である。髄膜炎菌ワクチンには、莢膜多糖体を凍結乾燥した多糖体ワクチン、莢膜多糖体をキャリアタンパクに結合した結合型ワクチン及び血清群 B に対する組換えタンパク質ワクチンの 3 種類があるが、そのうち国内では血清群 A、C、W 及び Y の莢膜多糖体をジフテリアトキソイドに結合させた結合型ワクチンであるメナクトラ筋注のみが承認されて

いる。北米（米国、カナダ）、欧州（英国、イタリア、オランダ、オーストリア、ギリシャ）、中東（サウジアラビア、クウェート、バーレーン）、南米（アルゼンチン、チリ）及びオーストラリアでは、結合型ワクチンが定期接種として導入されている。一方、国内では IMD の発生率が低いことから、メナクトラ筋注は任意接種であり、IMD の流行地域への渡航を予定している者には、メナクトラ筋注の接種が推奨されている。また、メナクトラ筋注は、IMD のリスクの高い人や、学生寮に住む学生にも推奨されている。

1.2 開発の経緯

4 価髄膜炎菌ワクチンとして、今回の申請品目である MenACYW 結合型ワクチン（以下、「本剤」という）の先行品であるメナクトラ筋注は、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」での検討により医療上必要性の高いワクチンと評価され、厚生労働省からの要請を受けて申請者が国内開発に着手し、2014 年に製造販売承認を取得したものである。メナクトラ筋注は、現在国内で承認された唯一の髄膜炎菌ワクチンである。その後、申請者は、メナクトラ筋注の米国での接種対象年齢が 9 か月齢以上 55 歳以下であることから、より広い年齢範囲をカバーする新たな髄膜炎菌ワクチンの開発に着手し、血清群 A、C、W 及び Y の多糖体を破傷風トキソイドに結合させた結合型ワクチンである本剤を見出した。

1.2.1 品質

本剤は、髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y の培養液から分離精製した多糖体を破傷風トキソイドタンパク質とそれぞれ共有結合させた原液に、添加物を含む緩衝液を加えて製剤化したものである。本剤の製剤は、1 回接種量 0.5 mL 当たり、各血清群の髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体を多糖体として 10 µg 含有している。

1.2.2 非臨床試験

薬理試験

ヒトの乳児と同様に、マウスは髄膜炎菌の多糖体に対しては僅かな抗体反応しか示さないが、多糖体をキャリアタンパク質に結合させた場合には強力な抗体反応を示し、追加投与に対しても強力な二次反応を示す。そこで、マウスを用いた複数の試験を実施し、本剤の免疫原性を評価した。GMP 適用ロットの MenACYW 結合型ワクチンをマウスに皮下投与し、多糖体特異的な抗体（総免疫グロブリン G［IgG］及び殺菌性抗体）を測定した結果、MenACYW 結合型ワクチンにより、高レベルの血清群（A、C、W 及び Y）特異的総（IgG）及び殺菌性抗体が誘導された。

動物を用いた免疫原性試験の結果は、必ずしもヒトにおける免疫反応を予測するものではないが、これらの結果から、MenACYW 結合型ワクチンには免疫原性があり、特異的殺菌性抗体を誘導し得ることが示された。

毒性試験

MenACYW 結合型ワクチンの全身毒性及び局所毒性を評価するため、ラットを用いた反復筋肉内投与毒性試験を実施した。また、髄膜炎菌ワクチンは妊婦を含む妊娠可能な女性に接種される可能性があるため、ウサギを用いた生殖発生毒性試験を実施した。なお、本剤の遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施していない。

反復筋肉内投与毒性試験では、1 群雌雄各 15 匹のラットに本剤 2 μg/回、10 μg/回、2 μg+アジュバント（リン酸アルミニウム［$AlPO_4$］）/回又は溶媒を 3 週間間隔で 4 回筋肉内投与した。本剤をラットに反復筋肉内投与したときの忍容性は良好であった。投与に関連した毒性は、2 μg+アジュバントありで本剤を投与したラットにおける注射部位の一過性の局所反応に限られており、アジュバントなしで本剤 2 μg 又は 10 μg を投与したラットでは毒性所見は認められなかった。本剤を投与したラットは、いずれも多糖体特異的な抗体反応を示すことが確認された。

生殖発生毒性試験は、米国医薬食品局（FDA）ガイダンス（Guidance for Industry on Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications）に従って実施した。予備試験の結果に基づき、動物種はニュージーランドホワイトウサギを選択した。1 群 55 匹の雌ウサギの 2 群に、交配 24 日前及び 10 日前、並びに交配後 6、12 及び 27 日目に、本剤（多糖体当たり 10 μg/回）又は対照（0.9%塩化ナトリウム）を計 5 回筋肉内投与した。各群 25 匹を交配後 29 日目に帝王切開し、残り 30 匹は自然分娩させた。本剤をウサギに反復筋肉内投与したときの忍容性は良好であった。血清群 C の多糖体に対する特異的抗体が母動物の血清中に検出され、胎児及び出生児への移行が認められた。交配、受胎能、器官重量、卵巣及び子宮のパラメータ並びに分娩パラメータに投与に関連した変化はみられなかった。胎児の外表、内臓及び骨格に投与に関連した異常は認められず、出生児の生存、成長及び発達にも投与に関連した変化は認められなかった。

これらの非臨床安全性試験で安全性に関する懸念は認められず、本剤の臨床開発を支持する結果が得られた。

1.2.3 臨床試験

本剤の臨床データパッケージは、表 1に示した外国試験及び国内試験から構成される。

表 1　本剤の臨床データパッケージ

試験名／区分	相	実施国	試験デザイン	対象	登録例数	接種経路／用量	主要目的
MET28／評価資料	I	カナダ	ランダム化、モディファイド単盲検、実薬対照（乳児のみ）、4 ステージ、ステップダウ	髄膜炎菌ワクチン未接種の 18 歳以上 40 歳未満の健康成人	30 名	MenACYW 結合型ワクチン（アジュバントあり低用量及びアジュバントなし高用量）：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性

試験名／区分	相	実施国	試験デザイン	対象	登録例数	接種経路／用量	主要目的
			ン、多施設共同、比較試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 12 か月齢以上 19 か月齢未満の健康幼児	41 名	MenACYW 結合型ワクチン（アジュバントあり低用量及びアジュバントなし高用量）：IM／0.5 mL	
				髄膜炎菌ワクチン未接種の 2 か月齢の健康乳児	179 名	MenACYW 結合型ワクチン（アジュバントなし低用量、アジュバントあり低用量及びアジュバントなし高用量）：IM／0.5 mL 対照ワクチン： Menjugate：IM／0.5 mL 併用ワクチン： Pentacel：IM／0.5 mL プレベナー：IM／0.5 mL ENGERIX-B：IM／0.5 mL	
MET32／評価資料	I/II	オーストラリア	探索的、ランダム化、観察者盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 12 か月齢の健康幼児	373 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 製剤 1、低用量 製剤 1、中用量 製剤 1、高用量 製剤 2、低用量 製剤 2、高用量 対照ワクチン： NeisVac-C：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性
MET44／参考資料	II	米国	ランダム化、非盲検、多施設共同試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上の健康成人	301 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン： Menomune−A/C/Y/W-135：SC／0.5 mL	安全性 免疫原性
MET50／参考資料	II	米国	非盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10〜17 歳の健康思春期未成年	1,715 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン： Menveo：IM／0.5 mL 併用ワクチン： Tdap ワクチン：IM／0.5 mL HPV ワクチン：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性
MET35／評価資料	III	米国、プエルトリコ	モディファイドニ重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 2〜9 歳の健康小児	1,000 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン： Menveo：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性

試験名／区分	相	実施国	試験デザイン	対象	登録例数	接種経路／用量	主要目的
MET43／評価資料	III	米国	モディファイドニ重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 10～55 歳の健康思春期未成年及び成人	3,344 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン：メナクトラ：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性
MET49／評価資料	III	米国、プエルトリコ	モディファイドニ重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 56 歳以上の健康成人	907 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン：Menomune−A/C/Y/W-135：SC／0.5 mL	安全性 免疫原性
MET56／参考資料	III	米国、プエルトリコ	モディファイドニ重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	4 価髄膜炎菌ワクチンの初回接種を受けた 15 歳以上の健康思春期未成年及び健康成人	810 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン：メナクトラ：IM／0.5 mL	追加接種時の安全性及び免疫原性
EFC16335_MEQ00068／評価資料	III	日本	モディファイドニ重盲検、ランダム化、実薬対照、多施設共同、並行群間試験	髄膜炎菌ワクチン未接種の 2～55 歳の健康小児、思春期未成年及び成人	360 名	MenACYW 結合型ワクチン：IM／0.5 mL 対照ワクチン：メナクトラ：IM／0.5 mL	安全性 免疫原性

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

IMD の年間罹患率は一部の地域を除いて非常に低く、欧米では 10 万人当たり 0.1～0.4、国内では 10 万人当たり 0.03 である。また、IMD の流行は散発的で予測困難であることから、発症予防効果を評価項目とした検証的試験の実施は困難である。一方、IMD では、血清中殺菌性抗体の抗体価と発症予防効果の間に強い相関が認められており、幼若ウサギ又はヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（rSBA 又は hSBA）を用いて評価したワクチン抗体応答率が発症予防効果のサロゲートマーカーとして用いられている。したがって、本剤の国内開発計画では、米国の申請で用いた臨床試験に加え、2～55 歳の日本人小児、思春期未成年及び成人を対象とした第 III 相試験（EFC16335_MEQ00068 試験）を実施し、hSBA ワクチン抗体応答率を主要評価項目として、本剤のメナクトラ筋注に対する非劣性を示すことにより、本剤の免疫原性を評価した。また、本剤とメナクトラ筋注の特定及び非特定有害事象のプロファイルを比較することにより、本剤の安全性を評価した。

外国試験については、製剤処方及び接種量を検討した第 I 相試験（MET28）及び第 I/II 相試験（MET32）並びに海外で承認されている 4 価髄膜炎菌ワクチンに対する本剤の免疫学的非劣性を検証した第 III 相試験（MET35、MET43 及び MET49）を評価資料として臨床データパッケージに含めた。また、海外で実施した第 II 相試験（MET44 及び MET50）、さらに本剤の追加接種時の免疫原性及び安全性を検討した第 III 相試験（MET56）を参考資料として加えた。

MET35 試験では、2～9 歳の小児を対象として、4 つの血清群全てに対する hSBA ワクチン抗体応答率について、本剤の Menveo に対する非劣性が示された。MET43 試験では、10～55 歳の思春期未

成年及び成人を対象として、4 つの血清群全てに対する hSBA ワクチン抗体応答率について、本剤のメナクトラ筋注に対する非劣性が示された。MET49 試験では、65 歳以上の高齢者を含む 56 歳以上の成人を対象として、4 つの血清群全てに対する hSBA ワクチン抗体応答率について、本剤の Menomune-A/C/Y/W-135 に対する非劣性が示された。いずれの試験においても本剤の忍容性は良好で、安全性上の懸念は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルは、承認済みの 4 価髄膜炎菌ワクチンの安全性プロファイルと同様であった。

国内試験でも外国試験と同様の結果が得られた。EFC16335_MEQ00068 試験では、2～55 歳の小児、思春期未成年及び成人を対象として、4 つの血清群全てに対する hSBA ワクチン抗体応答率について、本剤のメナクトラ筋注に対する非劣性が示された。本剤の忍容性は良好で、安全性上の懸念は認められなかった。また、本剤の安全性プロファイルは、メナクトラ筋注の安全性プロファイルと同様であった。

以上の試験成績に基づき、申請者は、表 2に示す内容で、本剤の製造販売承認申請を行うこととした。

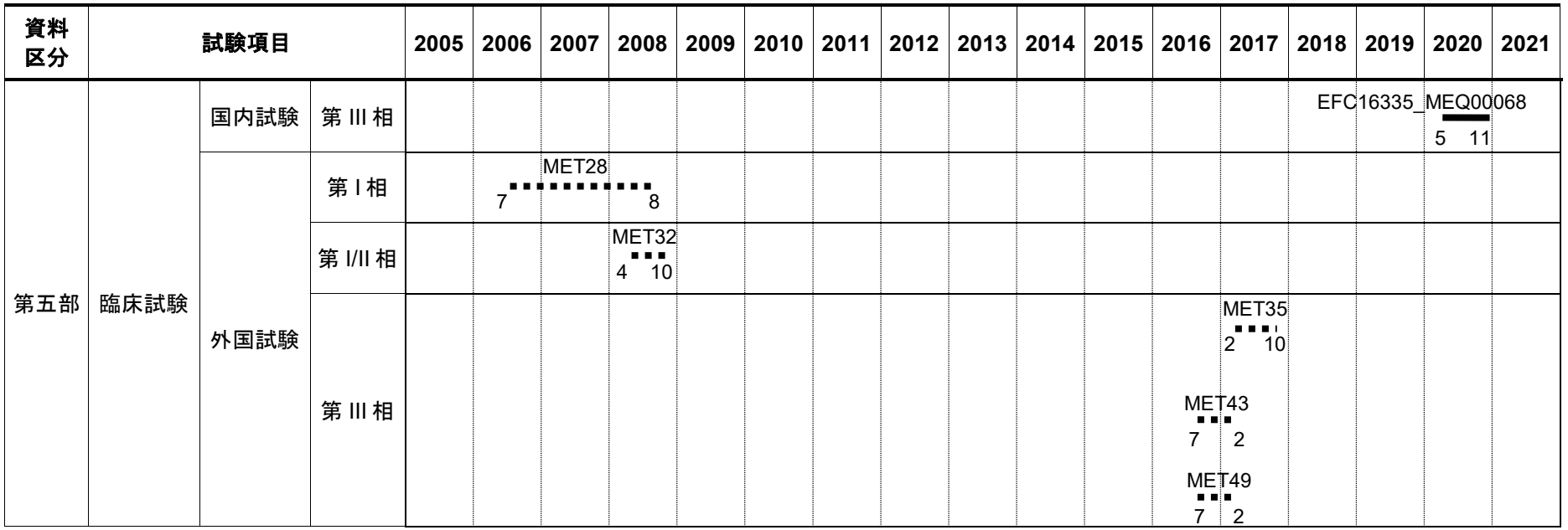
表 2　本剤の製造販売承認申請の概略（承認申請時）

申請区分：	新有効成分含有医薬品
販売名：	メンクアッドフィ筋注
一般名：	4 価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
用法・用量：	1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。

本剤に係る開発の経緯を図 1に示す。

図 1　SP0047に係る開発の経緯図

資料区分	試験項目		2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
第三部	物理的化学的性質並びに規格及び試験方法		[redacted]																
第三部	安定性	原薬																	
		製剤																	
第四部	薬理試験	効力薬理																	
第四部	毒性試験	反復投与毒性																	
		生殖発生毒性																	



数字は開始及び終了月を示す。

サノフィ株式会社

SP0047

1.6 外国における使用状況等に関する資料

Total number of pages: 5

目　　次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1

目　　次 2

表　目　次 3

1　　外国での承認及び使用状況 4

表　目　次

表 1　主要な国における承認状況 4

1　外国での承認及び使用状況

MenACYW 結合型ワクチンは、米国において 2020 年 4 月 23 日に、EU では 2020 年 11 月 18 日に承認されている。現在、イギリス、オーストラリア、カナダ、ブラジル、アルゼンチンを含む 30 以上の国で承認されている。

また、MenACYW 結合型ワクチンは、米国では 2 歳以上での使用が承認され、EU、イギリス、オーストラリア、カナダ、ブラジル、アルゼンチン等では 12 か月齢以上での使用が承認されている。

なお、主要な国における承認状況を表 1 に示す。

表 1　主要な国における承認状況

	米国	EU （中央審査方式）
販売名	MenQuadfi	MenQuadfi
承認年月日	2020 年 4 月 23 日	2020 年 11 月 18 日
剤型・含量	MenQuadfi is a sterile solution for intramuscular injection supplied in 0.5 mL single-dose vials.	Solution for injection 1 single dose vial (0.5 mL) 5 single dose vials (0.5 mL)
効能・効果	MenQuadfi™ is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi is indicated for use in individuals 2 years of age and older. MenQuadfi does not prevent *N. meningitidis* serogroup B disease.	MenQuadfi is indicated for active immunisation of individuals from the age of 12 months and older against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y. The use of this vaccine should be in accordance with available official recommendations.
用法・用量	Administer MenQuadfi as a single 0.5 mL injection intramuscularly. Primary Vaccination ・ Individuals 2 years of age and older receive a single dose. Booster Vaccination ・ A single dose of MenQuadfi may be administered to individuals 15 years of age and older who are at continued risk for meningococcal disease if at least 4 years have elapsed since a prior dose of meningococcal (Groups A, C, W, Y) conjugate vaccine.	Posology Primary vaccination: ・ Individuals 12 months of age and older: One single dose (0.5 mL). Booster vaccination: ・ A single 0.5 mL dose of MenQuadfi may be used to boost subjects who have previously received a meningococcal vaccine containing the same serogroups (see section 5.1). ・ There are no data available to indicate the need for or timing of a booster dose of MenQuadfi (see ection 5.1).

	米国	EU （中央審査方式）
		Other paediatric population The safety and immunogenicity of MenQuadfi in individuals under 12 months of age have not yet been stablished. <u>Method of administration</u> For intramuscular injection only, preferably in the deltoid region or anterolateral thigh depending on the recipient's age and muscle mass. For instructions on handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

本剤の米国及び EU の添付文書、並びに企業中核データシートを以下に添付する。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use MENQUADFI™ safely and effectively. See full prescribing information for MENQUADFI.

MenQuadfi, Meningococcal (Groups A, C, Y, W) Conjugate Vaccine

Solution for Intramuscular Injection

Initial U.S. Approval: 2020

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

MenQuadfi is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi vaccine is approved for use in individuals 2 years of age and older. (1)

MenQuadfi does not prevent *N. meningitidis* serogroup B disease.

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

0.5 mL dose for intramuscular injection. (2)

Primary Vaccination

- Individuals 2 years of age and older: a single dose.

Booster Vaccination

- A single dose of MenQuadfi may be administered to individuals 15 years of age and older who are at continued risk for meningococcal disease if at least 4 years have elapsed since a prior dose of meningococcal (Groups A, C, W, Y) conjugate vaccine.

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

Solution for injection in 0.5 mL single-dose vial. (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

Severe allergic reaction to any component of the vaccine, or after a previous dose of MenQuadfi or any other tetanus toxoid-containing vaccine. (4)

----------ADVERSE REACTIONS----------

Most commonly reported adverse reactions (≥10%) following a primary dose were as follows:

- Children 2 through 9 years of age, pain (38.6%), erythema (22.6%), and swelling (13.8%) at the injection site; malaise (21.1%), myalgia (20.1%), and headache (12.5%). (6)
- Adolescents aged 10 through 17 years of age, injection site pain (34.8%–45.2%), myalgia (27.4%–35.3%), headache (26.5%–30.2%), and malaise (19.4%–26.0%). (6)
- Adults aged 18 through 55 years, injection site pain (41.9%), myalgia (35.6%), headache (29.0%), and malaise (22.9%). (6)
- Adults 56 years of age and older, pain at the injection site (25.5%), myalgia (21.9%), headache (19.0%), and malaise (14.5%). (6)

In adolescents and adults, rates of solicited adverse reactions following a booster dose were comparable to those observed following primary vaccination. (6)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Sanofi Pasteur Inc., Discovery Drive, Swiftwater, PA 18370 at 1-800-822-2463 (1-800-VACCINE) or VAERS at 1-800-822-7967 or www.vaers.hhs.gov.

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: [month]/[year]

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Preparation for Administration
2.2 Dose and Schedule
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Management of Acute Allergic Reactions
5.2 Altered Immunocompetence
5.3 Syncope
5.4 Guillain-Barré Syndrome
5.5 Tetanus Immunization
5.6 Limitations of Vaccine Effectiveness
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines
7.2 Immunosuppressive Treatments
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Primary Vaccination
14.2 Booster
14.3 Immunogenicity of Concomitantly Administered Vaccines
16 HOW SUPPLIED/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

MenQuadfi™ is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y. MenQuadfi is indicated for use in individuals 2 years of age and older.

MenQuadfi does not prevent *N. meningitidis* serogroup B disease.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Preparation for Administration

MenQuadfi is a clear solution.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and/or discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. If any of these conditions exist, the vaccine should not be administered. Discard the vial with any unused portion.

2.2 Dose and Schedule

Administer MenQuadfi as a single 0.5 mL injection intramuscularly.

Primary Vaccination

- Individuals 2 years of age and older receive a single dose.

Booster Vaccination

- A single dose of MenQuadfi may be administered to individuals 15 years of age and older who are at continued risk for meningococcal disease if at least 4 years have elapsed since a prior dose of meningococcal (Groups A, C, W, Y) conjugate vaccine.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

MenQuadfi is a sterile solution for intramuscular injection supplied in 0.5 mL single-dose vials.

4 CONTRAINDICATIONS

Severe allergic reaction to any component of the vaccine, or after a previous dose of MenQuadfi or any other tetanus toxoid-containing vaccine [*see Description (11)*].

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate observation and medical treatment should always be readily available in case of an anaphylactic event following the administration of the vaccine.

5.2 Altered Immunocompetence

Reduced Immune Response

Some individuals with altered immunocompetence, including some individuals receiving immunosuppressant therapy, may have reduced immune responses to MenQuadfi.

Complement Deficiency

Persons with certain complement deficiencies and persons receiving treatment that inhibits terminal complement activation (for example, eculizumab) are at increased risk for invasive disease caused by *N. meningitidis*, including invasive disease caused by serogroups A, C, W, and Y, even if they develop antibodies following vaccination with MenQuadfi [*see Clinical Pharmacology (12.1)*].

5.3 Syncope

Syncope (fainting) can occur following, or even before, vaccination with MenQuadfi.

Procedures should be in place to prevent falling and injury and to manage syncope.

5.4 Guillain-Barré Syndrome

Guillain-Barré syndrome (GBS) has been reported in temporal relationship following administration of another U.S.-licensed meningococcal quadrivalent polysaccharide conjugate vaccine. The decision by the healthcare professional to administer MenQuadfi to persons with a history of GBS should take into account the expected benefits and potential risks.

5.5 Tetanus Immunization

Immunization with MenQuadfi does not substitute for routine tetanus immunization.

5.6 Limitations of Vaccine Effectiveness

Vaccination with MenQuadfi may not protect all vaccine 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 trial(s) of a vaccine cannot be directly compared to rates in the clinical trial(s) of another vaccine and may not reflect the rates observed in practice.

The safety of a single dose of MenQuadfi in individuals 2 years of age and older was evaluated in five randomized, active-controlled, multi-center clinical studies conducted in the US and Puerto Rico. In these studies, a total of 4,919 participants received either a primary dose (N = 4517) or a booster dose (N = 402) of MenQuadfi and were included in the safety analyses.

Safety Monitoring

Participants were monitored for immediate reactions for 30 minutes following vaccination while at the study site. Solicited injection site and systemic reactions were recorded by participants or by parents/guardians in a diary card at home daily for 7 days following vaccination. All unsolicited adverse events that occurred within 30 days following vaccination were recorded by participants or by parents/guardians and collected by the study site at the next visit. Unsolicited adverse events that were medically attended (i.e., visits to an emergency room, or an unexpected visit to a health care provider), and all serious adverse events (SAEs) were collected for at least 6 months after vaccination.

Primary Vaccination Studies

Children 2 through 9 years of age

The safety of MenQuadfi in children 2 years through 9 years of age was evaluated in Study 1 (NCT03077438). The safety analysis set included 498 participants who received MenQuadfi and 494 participants who received Menveo (Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Oligosaccharide Diphtheria CRM_{197} Conjugate Vaccine). Of the participants 2 through 9 years of age who received MenQuadfi (N = 498), 50.2% were 2 through 5 years of age, 49.8% were 6 through 9 years of age, 49.0% were female, 80.5% were White, 13.3% were Black or African American, 0.4% were Asian, 5.2% were of other racial groups, and 22.9% were of Hispanic or Latino ethnicity. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups.

The rates and severity of the solicited adverse reactions that occurred within 7 days following MenQuadfi compared with Menveo (Study 1) are presented in Table 1.

SAEs occurred at a rate of 1.4% following MenQuadfi and at a rate of 0.6% following Menveo during the entire study period. Most SAEs occurred more than 30 days following vaccination and were commonly occurring events in the general population in this age group. No SAEs were determined to be vaccine related.

Table 1: Percentages of Solicited Injection-Site Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days after Vaccination with MenQuadfi or Menveo in Children 2 through 9 Years of Age (Study 1)*

	MenQuadfi (N†=484-487) %		Menveo (N†=479-486) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Local Reactions				
Injection Site Pain‡	38.6	0.6	42.4	1.0
Injection Site Erythema§	22.6	3.1	31.5	9.9
Injection Site Swelling§	13.8	1.4	21.5	5.6
Systemic Reactions				
Myalgia¶	20.1	0.4	23.0	0.8
Malaise¶	21.1	1.8	20.4	1.0
Headache¶	12.5	0.0	11.5	0.4
Fever#	1.9	0.0	2.7	0.4

* Clinical trial identifier NCT03077438
† N is the number of vaccinated participants with available data for the events listed
‡ Grade 3: Unable to perform usual activities
§ Any: > 0 mm; Grade 3: ≥ 50 mm
¶ Grade 3: Prevents daily activity
# Any: ≥ 100.4°F (38.0°C); Grade 3: ≥ 102.1°F (39.0°C)

Adolescents 10 through 17 years of age

The safety of MenQuadfi in adolescents 10 through 17 years of age was evaluated in two clinical trial studies Study 2 (NCT02199691) and Study 3 (NCT02842853). The safety analysis set in these two studies included 3,196 participants who received MenQuadfi alone (1,684 participants), MenQuadfi concomitantly with Adacel® (Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine, Adsorbed) (Tdap) and Gardasil® (Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine, Recombinant) (HPV) (392 participants), the concomitant vaccines without MenQuadfi (296 participants), or a U.S.-licensed comparator meningococcal vaccine (824 participants). The comparator meningococcal vaccine was either Menveo (501 participants) or Menactra (Meningococcal (Groups A, C, Y, and W-135) Polysaccharide Diphtheria Toxoid Conjugate Vaccine) (323 participants).

Of the participants 10 through 17 years of age who received MenQuadfi (N = 1,684), 49.6% were female. Among those with reported race and ethnicity, 79.3% were White, 14.2% were Black or African American, 1.1% were Asian, 5.4% were of other racial groups, and 21.5% were of Hispanic or Latino ethnicity. Mean age was 11.9 years at time of administration. There were no substantive differences in demographic characteristics between the vaccine groups.

The rates and severity of the solicited adverse reactions that occurred within 7 days following MenQuadfi compared with Menveo and Menactra are presented in Table 2. The most common injection site and systemic reactions occurring after MenQuadfi administration (in Study 2 and Study 3) were injection site pain (34.8% and 45.2%) and myalgia (27.4% and 35.3%), respectively.

In Study 2, SAEs occurred at a rate of 0.8% following MenQuadfi and 0.8% following Menveo. In Study 3, SAEs occurred at a rate of 0.3% following MenQuadfi and 0.9% following Menactra. No SAEs were determined to be vaccine related.

Table 2: Percentages of Solicited Injection-Site Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days after Vaccination with MenQuadfi or Menveo in Individuals 10 through 17 Years of Age Study 2* and MenQuadfi or Menactra in Individuals 10 through 17 Years of Age Study 3†

	Study 2				Study 3			
	MenQuadfi (N‡=494-496) %		Menveo (N‡=488-491) %		MenQuadfi (N‡=1129-1159) %		Menactra (N‡=310-314) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Local Reactions								
Injection Site Pain§	45.2	1.4	42.5	1.0	34.8	1.8	41.4	2.2
Injection Site Erythema¶	5.0	0.4	7.5	1.2	4.5	0.3	4.5	0.3
Injection Site Swelling¶	5.4	0.2	6.5	0.4	4.1	<0.1	4.8	0.0
Systemic Reactions								
Myalgia§	35.3	1.6	35.2	1.8	27.4	1.9	31.2	1.9
Headache§	30.2	1.8	30.9	1.8	26.5	2.3	28.0	1.9
Malaise§	26.0	2.2	26.4	2.8	19.4	1.2	23.9	1.3
Fever#	1.4	0.4	1.2	0.6	0.7	0.2	0.6	0.0

* Clinical trial identifier NCT02199691
† Clinical trial identifier NCT02842853
‡ N is the number of vaccinated participants with available data for the events listed
§ Grade 3: Prevents daily activity
¶ Any: > 25 mm; Grade 3: > 100 mm
#Any: ≥ 100.4°F (38.0°C); Grade 3: ≥ 102.1°F (39.0°C)

Among 296 participants who received Tdap and HPV concomitantly (without MenQuadfi) and 392 participants who received MenQuadfi concomitantly with Tdap and HPV, there were no notable differences in the rates of systemic solicited adverse reactions within 7 days following vaccination.

Dizziness within 30 minutes following vaccination was experienced by 1 (0.2%) participant who received MenQuadfi in Study 2 (NCT02199691) and 2 (0.2%) participants who received MenQuadfi in Study 3 (NCT02842853). Three participants in Study 2 experienced syncope

within 30 minutes following vaccination: 1 (0.2%) participant who received Menveo, 1 (0.3%) participant who received MenQuadfi concomitantly with Tdap and HPV, and 1 (0.3%) participant who received Tdap and HPV concomitantly (without MenQuadfi). These events were non-serious and spontaneously resolved on the same day.

Adults 18 through 55 years of age

The safety of MenQuadfi in adults 18 through 55 years of age was evaluated in Study 3 (NCT02842853). The safety analysis set included 1,495 participants who received MenQuadfi and 312 participants who received Menactra. Of the participants 18 years through 55 years of age who received MenQuadfi (N = 1,495), 65.2% were female. Among those with reported race and ethnicity, 73.3% were White, 21.0% were Black or African American, 2.2% were Asian, 3.5% were of other racial groups, and 20.0% were of Hispanic or Latino ethnicity. Mean age was 39.4 years at time of administration.

The rates and severity of the solicited adverse reactions that occurred within 7 days following MenQuadfi compared with Menactra are presented in Table 3.

Dizziness within 30 minutes following vaccination was experienced by 5 (0.3%) participants who received MenQuadfi and 1 (0.3%) participant who received Menactra. These events were non-serious and spontaneously resolved on the same day.

SAEs occurred at a rate of 1.6% following MenQuadfi and at a rate of 0.6% following Menactra during the entire study period. No SAEs were determined to be vaccine related.

Table 3: Percentages of Solicited Injection-Site Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days after Vaccination with MenQuadfi or Menactra in Individuals 18 through 55 Years of Age (Study 3)*

	MenQuadfi (N†=1,441-1,460) %		Menactra (N†=297-301) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Local Reactions				
Injection Site Pain‡	41.9	1.9	35.0	1.3
Injection Site Erythema§	5.1	0.3	3.7	0.3
Injection Site Swelling§	4.3	0.2	3.4	0.3
Systemic Reactions				
Myalgia‡	35.6	3.6	31.2	2.3
Headache‡	29.0	2.9	27.6	2.7

	MenQuadfi (N†=1,441-1,460) %		Menactra (N†=297-301) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Malaise‡	22.9	2.9	18.9	3.3
Fever¶	1.4	0.1	1.7	0.7

* Clinical trial identifier NCT02842853
† N is the number of vaccinated participants with available data for the events listed
‡ Grade 3: Prevents daily activity
§ Any: > 25 mm; Grade 3: > 100 mm
¶ Any: ≥ 100.4°F (38.0°C); Grade 3: ≥ 102.1°F (39.0°C)

Adults 56 years of age and older

The safety of MenQuadfi in adults 56 years of age and older was evaluated in Study 4 (NCT02842866). The safety analysis set included 448 participants who received MenQuadfi intramuscularly and 453 participants who received a non-conjugate comparator meningococcal vaccine (Meningococcal Polysaccharide Vaccine, Groups A, C, Y, and W-135 Combined – Menomune, Sanofi Pasteur) subcutaneously. Of the participants 56 years of age and older who received MenQuadfi (N = 448), 44.4% were 56 through 64 years of age, 55.6% were 65 years of age and older, 57.6% were female, 86.6% were White, 11.6% were Black or African American, 1.1% were Asian, 0.4% were of other racial groups and 7.8% were of Hispanic or Latino ethnicity. Mean age was 67.0 years at time of administration.

The rates and severity of the solicited adverse reactions that occurred within 7 days following MenQuadfi compared with Menomune in Study 4 (NCT02842866) are presented in Table 4.

SAEs occurred at a rate of 3.3% following MenQuadfi and at a rate of 3.3% following Menomune during the entire study period. No SAEs were determined to be vaccine related.

Table 4: Percentages of Solicited Injection-Site Reactions and Systemic Adverse Reactions within 7 Days after Vaccination with MenQuadfi or Menomune in Individuals 56 Years of Age and Older Study 4*

	MenQuadfi (N†=436-443) %		Menomune‡ (N†=449-451) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Local Reactions				
Injection Site Pain§	25.5	0.7	9.6	0.7
Injection Site Erythema¶	5.2	0.2	0.0	0.0

	MenQuadfi (N†=436-443) %		Menomune‡ (N†=449-451) %	
Adverse Reactions	Any	Grade 3	Any	Grade 3
Injection Site Swelling¶	4.5	0.0	0.0	0.0
Systemic Reactions				
Myalgia§	21.9	1.6	15.3	1.3
Headache§	19.0	0.7	14.6	0.7
Malaise§	14.5	1.4	11.3	1.8
Fever#	2.1	0.2	0.4	0.0

* Clinical trial identifier NCT02842866
† N is the number of vaccinated participants with available data for the events listed
‡ Menomune was given subcutaneously
§ Grade 3: Prevents daily activity
¶ Any: > 25 mm; Grade 3: > 100 mm
# Any: ≥ 100.4°F (38.0°C); Grade 3: ≥ 102.1°F (39.0°C)

Booster Vaccination Study

The safety of MenQuadfi in previously vaccinated adolescents and adults 15 years of age and older was evaluated in Study 5 (NCT02752906). All randomized participants had received a primary dose of either (Menveo or Menactra) 4 to 10 years previously. The safety analysis set included 402 participants who received a single booster dose of MenQuadfi (median age: 17.8 years) and 407 participants who received a single booster dose of Menactra (median age: 17.9 years). Of the participants who received MenQuadfi, 51.5% were female, 85.1% were White, 9.7% were Black, 2.7 % were Asian and 2.2 % were of other racial groups, and 15.7% were of Hispanic or Latino ethnicity.

The most commonly reported solicited adverse reactions (≥10%) within 7 days of MenQuadfi booster vaccination were injection site pain (44.7%) and headache (37.9%), myalgia (36.7%), and malaise (27.6%). The majority of solicited adverse reactions were Grade 1 or 2 and resolved within 3 days. Compared with recipients of a Menactra booster dose, recipients of a MenQuadfi booster dose had higher rates of injection site erythema (MenQuadfi 5.0%, Menactra 1.5%) and swelling (MenQuadfi 4.0%, Menactra 0.7%). Overall rates of solicited adverse reactions were comparable to those observed in unvaccinated adolescents and adults after a single MenQuadfi dose.

SAEs occurred at a rate of 1.2% following MenQuadfi and at a rate of 1.0% following Menactra during the entire study period. No SAEs were determined to be vaccine related.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Concomitant Administration with Other Vaccines

In a clinical trial in adolescents 10 through 17 years of age, MenQuadfi was administered concomitantly with Tdap and HPV [*see Adverse Reactions (6)* and *Clinical Studies (14.3)*].

Lower geometric mean antibody concentrations (GMCs) for antibodies to the pertussis antigens filamentous hemagglutinin (FHA), pertactin (PRN) and fimbriae (FIM) were observed when MenQuadfi was co-administered with Tdap and HPV, compared to concomitant administration of Tdap and HPV (without MenQuadfi) [*see Clinical Studies (14.3)*].

7.2 Immunosuppressive Treatments

Immunosuppressive therapies may reduce the immune response to MenQuadfi [*see Warnings and Precautions (5)*].

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Exposure Registry

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

Risk Summary

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

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

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

Data

Animal Data

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

8.2 Lactation

Risk Summary

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

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

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of MenQuadfi have not been established in individuals younger than 2 years of age in the US.

8.5 Geriatric Use

A total of 249 participants 65 years of age and older, including 71 participants 75 years of age or older, in Study 4 received one dose of MenQuadfi [*see Adverse Reactions (6.1)* and *Clinical Studies (14.1)*].

MenQuadfi recipients ≥ 65 years of age had lower GMTs and seroresponse rates for all serogroups compared to MenQuadfi recipients 56 through 64 years of age [*see Clinical Studies (14.1)*].

11 DESCRIPTION

MenQuadfi is a sterile liquid vaccine administered by intramuscular injection that contains *Neisseria meningitidis* serogroup A, C, W, and Y capsular polysaccharide antigens that are individually conjugated to tetanus toxoid protein. *N. meningitidis* A, C, W, and Y strains are cultured on Mueller Hinton agar medium and grown in Watson Scherp medium. 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, Serogroup A is activated with carbonyldiimidazole (CDI), derivatized with adipic acid dihydrazide (ADH), and purified by diafiltration. Serogroups C, W, and Y are depolymerized, activated with periodate, and purified by diafiltration.

Clostridium tetani is fermented in media to generate tetanus toxin, which is purified by ammonium sulfate precipitation to yield purified tetanus toxin (PTT) and detoxified with formaldehyde to yield purified tetanus protein (PTP). The PTP is then concentrated and filtered to yield concentrated tetanus protein (CTP). The activated/derivatized polysaccharides are covalently linked to tetanus toxoid and purified by chromatography and serial diafiltration. The four meningococcal components, present as individual serogroup-specific glycoconjugates, compose the final formulated vaccine.

MenQuadfi is manufactured as a sterile, clear solution. Each 0.5 mL dose of vaccine contains 10 microgram each of meningococcal A, C, W, and Y polysaccharide antigens conjugated to approximately 55 micrograms tetanus toxoid protein carrier; 3.35 mg sodium chloride (0.67%), and 1.23 mg sodium acetate (30 mM). Potency of MenQuadfi is determined by quantifying the amount of each polysaccharide antigen that is conjugated to tetanus toxoid protein and the amount of unconjugated polysaccharide present.

No preservative or adjuvant is added during manufacture. Each 0.5 mL dose may contain residual amounts of formaldehyde of less than 3 mcg/mL, by calculation.

The vial in which the vaccine components are contained is composed of USP Type I borosilicate glass. The vial stopper is a chlorobutyl synthetic polyisoprene blend stopper (not made with natural rubber latex).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Invasive meningococcal disease (IMD) is caused by the bacterium *N. meningitidis*, a gram-negative diplococcus found exclusively in humans. The presence of bactericidal anti-capsular meningococcal antibodies in serum has been associated with protection from IMD. MenQuadfi induces the production of bactericidal antibodies specific to the capsular polysaccharides of *N. meningitidis* serogroups A, C, W, and Y.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

MenQuadfi has not been evaluated for carcinogenic or mutagenic potential or for impairment of male fertility. MenQuadfi administered to female rabbits had no effects on fertility [*see Use in Specific Population (8.1)*].

14 CLINICAL STUDIES

To infer effectiveness of MenQuadfi, the immunogenicity in persons 2 years of age and older was evaluated using a serogroup-specific serum bactericidal assay with exogenous human complement (hSBA). The hSBA responses following a single dose of MenQuadfi for primary vaccination were assessed in four studies, and the hSBA responses following a single dose of MenQuadfi for booster vaccination were assessed in one study. Serum was collected at baseline and 30 days post-vaccination to measure antibodies with hSBA. The hSBA geometric mean titers (GMTs) and proportion of participants who achieved hSBA seroresponse (defined below) were evaluated.

- Seroresponse rate for each serogroup: the proportion of participants with an hSBA
    - pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or
    - pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

Non-inferiority of MenQuadfi seroresponse rates versus those for comparator vaccines was demonstrated for all 4 serogroups in individuals 2 years of age and older who received a primary vaccination and in individuals 15 years of age and older who received a booster vaccination at least 4 years following a previous dose of a meningococcal (Groups A, C, W, Y) conjugate vaccine.

14.1 Primary Vaccination

Immunogenicity in Children 2 through 9 Years of Age

Immunogenicity of MenQuadfi compared to Menveo in participants 2 through 9 years of age was evaluated in Study 1 (NCT03077438). The hSBA seroresponse rate and GMTs are presented in Table 5.

Immune non-inferiority, based on seroresponse rates, was demonstrated for MenQuadfi as compared to Menveo for all four serogroups.

Table 5: Comparison of Bactericidal Antibody Responses to MenQuadfi and Menveo 30 Days after Vaccination of Participants 2 through 9 Years of Age (Study 1)*

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menveo (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menveo‡ (95% CI)
A	N=455-456	N=458	
% Participants achieving Seroresponse	55.4 (50.7; 60.0)	47.8 (43.2; 52.5)	7.6 (1.1, 14.0)
GMT	25 (22; 28)	23 (20; 26)	
C	N=458	N=458-459	
% Participants achieving Seroresponse	95.2 (92.8; 97.0)	47.8 (43.2; 52.5)	47.4 (42.2, 52.2)
GMT	238 (209; 270)	17.0 (14; 20)	
W	N=458	N=459	
% Participants achieving Seroresponse	78.8 (74.8; 82.5)	64.1 (59.5; 68.4)	14.8 (8.9, 20.5)
GMT	38 (34; 42)	26 (23; 30)	

Y	N=458	N=459	
% Participants achieving Seroresponse	91.5 (88.5; 93.9)	79.3 (75.3; 82.9)	12.2 (7.7, 16.7)
GMT	69 (61; 77)	44 (38; 50)	

* Clinical trial identifier NCT03077438

† Seroresponse rate (primary end point) for each serogroup: the proportion of participants with an hSBA pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

‡ Overall non-inferiority would be demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI is > -10% for all four serogroups.

N: number of participants in per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

Immunogenicity in Adolescents 10 through 17 Years of Age

Immunogenicity of MenQuadfi compared to Menveo in participants 10 through 17 years of age was evaluated in Study 2 (NCT02199691). Study 2 was conducted in healthy meningococcal vaccine naïve participants and evaluated seroresponse rates following administration with either MenQuadfi alone, Menveo alone, MenQuadfi co-administered with Tdap, and HPV, or Tdap and HPV alone. The hSBA seroresponse rate and GMTs for Study 2 are presented in Table 6.

Immune non-inferiority, based on seroresponse, was demonstrated for MenQuadfi as compared to Menveo for all four serogroups.

Study 2 (NCT02199691) was conducted in healthy meningococcal vaccine naïve male and female participants and evaluated seroresponses following administration with either MenQuadfi alone; Menveo alone; MenQuadfi co-administered with Tdap, and HPV; or Tdap and HPV alone. The hSBA seroresponse rate and GMTs for the MenQuadfi alone and Menveo alone groups are presented in Table 6.

Table 6: Comparison of Bactericidal Antibody Responses to MenQuadfi and Menveo 30 Days after Vaccination of Participants 10 through 17 Years of Age Study 2*

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menveo (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menveo‡ (95% CI)
A	N=463	N=464	
% Participants achieving Seroresponse	75.6 (71.4; 79.4)	66.4 (61.9; 70.7)	9.2 (3.4; 15.0)

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menveo (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menveo‡ (95% CI)
GMT	44 (39; 50)	35 (30; 41)	
C	N=462	N=463	
% Participants achieving Seroresponse	97.2 (95.2; 98.5)	72.6 (68.3; 76.6)	24.6 (20.3; 29.0)
GMT	387 (329; 456)	51 (41; 64)	
W	N=463	N=464	
% Participants achieving Seroresponse	86.2 (82.7; 89.2)	66.6 (62.1; 70.9)	19.6 (14.2; 24.8)
GMT	87 (78; 97)	36 (32; 41)	
Y	N=462-463	N=464	
% Participants achieving Seroresponse	97.0 (95.0; 98.3)	80.8 (76.9; 84.3)	16.2 (12.3; 20.2)
GMT	76 (66; 87)	28 (24; 32)	

* Clinical trial identifier NCT02199691

† Seroresponse rate (primary end point) for each serogroup: the proportion of participants with an hSBA pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

‡ post-vaccination hSBA titers ≥1:8 for participants with pre-vaccination hSBA titers < 1:8 or at least a 4-fold increase in hSBA titers from pre to post-vaccination for participants with pre-vaccination hSBA titers ≥1:8

N: number of participants in per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

Overall non-inferiority would be demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI is > -10% for all four serogroups.

Study 3 evaluated the immunogenicity of MenQuadfi (N=1097-1098) compared to Menactra (N=300) in healthy meningococcal-naïve participants 10 through 17 years of age. Seroresponse rates for MenQuadfi were noninferior to those of Menactra for all serogroups based on the same noninferiority criteria defined for Study 2.

Immunogenicity in Adults 18 through 55 Years of Age

Immunogenicity of MenQuadfi compared to Menactra in participants 18 through 55 years of age was evaluated in Study 3 (NCT02842853). The hSBA seroresponse rate and GMTs are presented in Table 7.

Immune non-inferiority, based on seroresponse rates, was demonstrated for MenQuadfi as compared to Menactra for all four serogroups.

Table 7: Comparison of Bactericidal Antibody Responses to MenQuadfi and Menactra 30 Days after Vaccination of Participants 18 through 55 Years of Age Study 3*

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menactra (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menactra‡ (95% CI)
A	N=1,406-1,408	N=293	
% Participants achieving Seroresponse	73.5 (71.2; 75.8)	53.9 (48.0; 59.7)	19.6 (13.5; 25.8)
GMT	106 (97; 117)	52 (43; 64)	
C	N=1,406-1,408	N=293	
% Participants achieving Seroresponse	83.4 (81.4; 85.3)	42.3 (36.6; 48.2)	41.1 (35.0; 46.9)
GMT	234 (210; 261)	37 (29; 49)	
W	N=1,408-1,410	N=293	
% Participants achieving Seroresponse	77.0 (74.7; 79.2)	50.2 (44.3; 56.0)	26.8 (20.7; 32.9)

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menactra (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menactra‡ (95% CI)
GMT	76 (69; 83)	33 (26; 42)	
Y	N=1,408-1,410	N=293	
% Participants achieving Seroresponse	88.1 (86.3; 89.8)	60.8 (54.9; 66.4)	27.4 (21.7; 33.3)
GMT	219 (200; 239)	55 (42; 70)	

* Clinical trial identifier NCT02842853

† Seroresponse rate (primary end point) for each serogroup: the proportion of participants with an hSBA pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

‡ The overall non-inferiority would be demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI is > -10% for all four serogroups.

N: number of participants in per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

Immunogenicity in Adults 56 Years of Age and Older

Immunogenicity of MenQuadfi compared to Menomune in participants 56 years and older was evaluated in Study 4 (NCT02842866).

Enrollment was stratified by age category: 56 through 64 years of age (44.3%), 65 through 74 years of age (39.7%), and 75 years of age and older (15.9%). The overall mean age of participants who received MenQuadfi was 66.9 years; range: 56 through 89.8 years of age. The mean age for participants in the 56 through 64 years age stratum who received MenQuadfi was 60.4 years, the mean age for participants ≥ 65 years age stratum who received MenQuadfi was 72.2 years.

The hSBA seroresponse rate and GMTs are presented in Table 8.

Immune non-inferiority, based on seroresponse rates, was demonstrated for MenQuadfi as compared to Menomune for all four serogroups.

Table 8: Comparison of Bactericidal Antibody Responses to MenQuadfi and Menomune in Naïve Older Adults and Elderly 30 Days after Vaccination Study 4*

Endpoint†	MenQuadfi (95% CI)	Menomune (95% CI)	Percent difference MenQuadfi minus Menomune‡ (95% CI)
A	N=433	N=431	
% Participants achieving Seroresponse	58.2 (53.4; 62.9)	42.5 (37.7; 47.3)	15.7 (9.08; 22.2)
GMT	55 (47; 65)	31 (27; 37)	
C	N=433	N=431	
% Participants achieving Seroresponse	77.1 (72.9; 81.0)	49.7 (44.8; 54.5)	27.5 (21.2; 33.5)
GMT	101 (84; 123)	25 (21; 30)	
W	N=433	N=431	
% Participants achieving Seroresponse	62.6 (57.8; 67.2)	44.8 (40.0; 49.6)	17.8 (11.2; 24.2)
GMT	28 (24; 33)	15 (13; 18)	
Y	N=433	N=431	
% Participants achieving Seroresponse	74.4 (70.0; 78.4)	43.4 (38.7; 48.2)	31.0 (24.6; 37.0)
GMT	69 (59; 81)	21 (17; 25)	

*Clinical trial identifier NCT02842866

† Seroresponse rate (primary end point) for each serogroup: the proportion of participants with an hSBA pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer.

‡ The overall non-inferiority would be demonstrated if the lower limit of the 2-sided 95% CI is > -10% for all four serogroups.
N: number of participants in per-protocol analysis set with valid serology results.
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.
95% CI of the difference calculated from the Wilson Score method without continuity correction.

14.2 Booster

Immunogenicity of a booster dose of MenQuadfi compared to a booster dose of Menactra was evaluated in Study 5 (NCT02752906). The study-enrolled participants 15 years of age and older who had received a primary dose of Menveo or Menactra 4 to 10 years previously.

Immune non-inferiority, based on seroresponse rates, was demonstrated for MenQuadfi as compared to Menactra for all four serogroups.

For a description of study design and number of participants, see section 6.1 Booster Vaccination Study. The primary immunogenicity endpoint was hSBA seroresponse to each serogroup 30 days following booster vaccination with MenQuadfi or Menactra given to participants who received a prior dose of Menveo or Menactra 4 to 10 years ago. Seroresponse was defined as the proportion of participants with an hSBA pre-vaccination titer < 1:8 who achieved a post-vaccination titer ≥ 1:16, or pre-vaccination titer ≥ 1:8 who achieved a post-vaccination titer at least 4-fold greater than the pre-vaccination titer. The other endpoints included the proportions of participants with post-vaccination hSBA ≥1:8 and the hSBA GMTs for each serogroup. These endpoints were also evaluated at 6 days post vaccination in a subset.

Seroresponse rates at Day 30 following booster vaccination with MenQuadfi were 92.2% for serogroup A, 97.1% for serogroup C, 98.2% for serogroup W, and 97.4% for serogroup Y, as compared to 87.1% for serogroup A, 91.8% for serogroup C, 90.7% for serogroup W, and 95.6% for serogroup Y, following booster vaccination with Menactra. At Day 6, following booster vaccination with MenQuadfi, seroresponse rates were 72.7%, 83.6%, 94.5%, and 90.9% for serogroups A, C, W, and Y, respectively.

The hSBA GMTs were 173, 334, 499, and 302 for serogroups A, C, W, and Y at Day 6, and 497, 2618, 1747, and 2070, respectively, for the 4 serogroups at Day 30 following booster dose of MenQuadfi.

Overall, similar seroresponse rates were observed for those participants who received booster vaccination with Menactra.

14.3 Immunogenicity of Concomitantly Administered Vaccines

Concomitant administration of MenQuadfi with Tdap and HPV in adolescents 10 through 17 years was evaluated in Study 2 (NCT02199691). In this randomized study, 505 participants received MenQuadfi alone, 403 received MenQuadfi coadministered with Tdap and HPV, 300 received Tdap and HPV alone. A fourth group received Menveo alone (N=507).

No evidence of interference in hSBA seroresponse rates was observed when MenQuadfi was coadministered with Tdap and HPV. Antibody responses to HPV, and to the tetanus and diphtheria antigens were similar when Tdap and HPV were administered with and without MenQuadfi. Anti-pertussis GMC responses were non-inferior for the pertussis toxoid antigen, but did not meet non-inferiority for the FHA, PRN, and FIM antigens. The clinical relevance of the diminished responses to the pertussis antigens is unknown.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

MenQuadfi is supplied in a single-dose vial (NDC 49281-590-58), in packages of 5 vials (NDC 49281-590-05).

The vial stopper is not made with natural rubber latex.

Store at 2°C to 8°C (35°F to 46°F). Do not freeze. Do not use vaccine that has been frozen. Do not use after 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). Inform the patients, parents or guardians about:

- Potential benefits and risks of immunization with MenQuadfi.
- Potential for adverse reactions that have been temporally associated with administration of MenQuadfi or other vaccines containing similar components.
- Reporting any adverse reactions to their healthcare provider.
- The Sanofi Pasteur Inc. Pregnancy Registry, as appropriate [*see Pregnancy (8.1)*].

MenQuadfi is a trademark of Sanofi Pasteur Inc.
Menactra, Adacel and Menomune are registered trademarks of Sanofi, its affiliates and/or its subsidiaries.
Menveo is a registered trademark of GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
Gardasil is a registered trademark of Merck Sharp & Dohme Corp.

Manufactured by:
Sanofi Pasteur Inc.
Swiftwater PA 18370 USA

© 2020, Sanofi Pasteur Inc. - All rights reserved

R0-0420

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MenQuadfi solution for injection
Meningococcal Group A, C, W and Y conjugate vaccine

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

One dose (0.5 mL) contains:

Neisseria meningitidis group A polysaccharide[1]	10 micrograms
Neisseria meningitidis group C polysaccharide[1]	10 micrograms
Neisseria meningitidis group Y polysaccharide[1]	10 micrograms
Neisseria meningitidis group W polysaccharide[1]	10 micrograms

[1]Conjugated to tetanus toxoid carrier protein 55 micrograms

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection.
Clear colourless solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

MenQuadfi is indicated for active immunisation of individuals from the age of 12 months and older against invasive meningococcal disease caused by *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y.

The use of this vaccine should be in accordance with available official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Primary vaccination:
- Individuals 12 months of age and older: One single dose (0.5 mL).

Booster vaccination:
- A single 0.5 mL dose of MenQuadfi may be used to boost subjects who have previously received a meningococcal vaccine containing the same serogroups (see section 5.1).
- There are no data available to indicate the need for or timing of a booster dose of MenQuadfi (see section 5.1).

Other paediatric population
The safety and immunogenicity of MenQuadfi in individuals under 12 months of age have not yet been established.

Method of administration
For intramuscular injection only, preferably in the deltoid region or anterolateral thigh depending on the recipient's age and muscle mass.

For instructions on handling of the vaccine before administration, see section 6.6.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1 or after previous administration of the vaccine or a vaccine containing the same components.

4.4 Special warnings and precautions for use

Traceability
In order to improve the traceability of biological medicinal products, the name and the batch number of the administered product should be clearly recorded.

MenQuadfi should not be administered subcutaneously, intravascularly or intradermally.

It is good clinical practice to precede vaccination by a review of the medical history (especially with regard to previous vaccination and possible occurrence of undesirable effects) and a clinical examination.

Hypersensitivity
As with all injectable vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available in case of an anaphylactic event following administration of the vaccine.

Intercurrent illness
Vaccination should be postponed in individuals suffering from an acute severe febrile illness. However, the presence of a minor infection, such as cold, should not result in the deferral of vaccination.

Syncope
Syncope (fainting) and other anxiety‑related reactions can occur following or even before any vaccination as a psychogenic response to the needle injection. Procedures should be in place to prevent falling or injury and to manage syncope.

Thrombocytopenia and coagulation disorders
MenQuadfi should be given with caution to individuals with thrombocytopenia or any coagulation disorder that would contraindicate intramuscular injection, unless the potential benefit clearly outweighs the risk of administration.

Protection
MenQuadfi will only protect against *Neisseria meningitidis* groups A, C, W, and Y. The vaccine will not protect against any other *Neisseria meningitidis* groups.

As with any vaccine, vaccination with MenQuadfi may not protect all vaccine recipients.

Waning of serum bactericidal antibody titres against serogroup A when using human complement in the assay (hSBA) has been reported for other quadrivalent meningococcal vaccines. The clinical relevance of this observation is unknown. No data are available for MenQuadfi.

Lower hSBA geometric mean titres (GMTs) against serogroup A have been observed after a single dose of MenQuadfi was administered to toddlers who previously received serogroup C meningococcal conjugate vaccine (MenC-CRM) during infancy. Nevertheless, seroprotection rates were comparable between treatment groups (see section 5.1). The clinical relevance of this observation is unknown. This aspect might be considered for individuals at high risk for MenA infection who received MenC-CRM vaccine in their first year of life.

Immunodeficiency
It may be expected that in patients receiving immunosuppressive treatment or patients with immunodeficiency, an adequate immune response may not be elicited (see section 4.5). Persons with familial complement deficiencies (for example, C5 or C3 deficiencies) and persons receiving treatments that inhibit terminal complement activation (for example, eculizumab) are at increased risk of invasive disease caused by *Neisseria meningitidis* groups A, C, W, and Y, even if they develop antibodies following vaccination with MenQuadfi. No data on immunocompromised patients are available.

Tetanus immunisation
Immunisation with MenQuadfi vaccine does not substitute for routine tetanus immunisation. Co-administration of MenQuadfi with a tetanus toxoid-containing vaccine does not impair the response to tetanus toxoid or impact the safety.

Sodium content
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose that is to say essentially 'sodium-free'.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Use with other vaccines
Injection sites on separate limbs and separate syringes must be used in the case of concomitant administration.

For ages 12-23 months, MenQuadfi can be co-administered with the measles-mumps-rubella vaccine (MMR) and varicella vaccine (V), combined diphtheria - tetanus - acellular pertussis (DTaP) vaccines, including combination DTaP vaccines with hepatitis B (HBV), inactivated poliovirus (IPV) or *Haemophilus influenzae* type b (Hib) such as DTaP-IPV-HB-Hib (Hib conjugated to tetanus toxoid) vaccine and 13-valent pneumococcal polysaccharide conjugated vaccine (PCV-13).

For ages 10-17 years, MenQuadfi can be co-administered with diphtheria, tetanus, pertussis (acellular, component) vaccine (adsorbed, reduced antigen(s) content) (Tdap) and human papillomavirus vaccine (recombinant, adsorbed) (HPV).

MenQuadfi can be administered concomitantly with PCV-13. Lower hSBA GMTs on day 30 post-dose for serogroup A has been observed when given concommitantly. The clinical relevance of this observation is unknown. As a precaution in children 12-23 months of age at high risk for serogroup A disease, consideration might be given for administration of MenQuadfi and PCV-13 vaccines separately.

Meningococcal vaccine naïve children aged 10-17 years had non inferior response for PT and lower antibody responses to FHA, PRN and FIM when Tdap vaccine was administered concomitantly with MenQuadfi and HPV compared to co-administration with HPV vaccine alone. The clinical implications

of the observed pertussis antigen responses also observed with the existing quadrivalent meningococcal conjugate vaccines are unknown.

Concomitant vaccines should always be administered at separate injection sites and preferably contralateral.

Concomitant administration of MenQuadfi and other vaccines than those listed above has not been studied.

Use with systemic immunosuppressive medicinal products
It may be expected that in patients receiving immunosuppressive treatment an adequate immune response may not be elicited (see also section 4.4).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

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

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

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

MenQuadfi has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.
However, some of the effects mentioned under section 4.8 “Undesirable effects” may temporarily affect the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
The safety of a single dose of MenQuadfi in individuals 12 months of age and older was evaluated in seven randomized, active-controlled, multi-centre pivotal studies. In these studies, 6,308 subjects received either a primary dose (N=5,906) or a booster dose (N=402) of MenQuadfi and were included in the safety analyses. This included 1,389 toddlers aged 12 through 23 months of age, 498 children aged 2 through 9 years, 2,289 adolescents aged 10 through 17 years, 1,684 adults aged 18 through 55 years, 199 older adults aged 56 through 64 years, and 249 elderly aged 65 years and older. Of these, 392 adolescents received MenQuadfi co-administered with Tdap and HPV, and 589 toddlers received MenQuadfi co-administered with MMR+V (N=189), DTaP-IPV-HB-Hib (N=200) or PCV-13 (N=200).

The most frequently reported adverse reactions within 7 days after vaccination with a single dose of MenQuadfi alone in toddlers 12 through 23 months of age were irritability (36.7%) and injection site

tenderness (30.6%) and in ages 2 years and above were injection site pain (38.7%) and myalgia (30.5%). These adverse reactions were mostly mild or moderate in intensity.
Rates of adverse reactions after a booster dose of MenQuadfi in adolescents and adults at least 15 years of age were comparable to those seen in adolescents and adults who received a primary dose of MenQuadfi.

Rates of adverse reactions within 7 days following vaccination among toddlers were comparable when MMR+V were given concomitantly with or without MenQuadfi, and when DTaP-IPV-HB-Hib was given with or without MenQuadfi. Overall, the rates of adverse reactions were higher in toddlers who received PCV-13 given concomitantly with MenQuadfi (36.5%) than in toddlers who received PCV-13 alone (17.2%).

Tabulated list of adverse reactions
The following adverse reactions, as listed below, have been identified from clinical studies conducted with MenQuadfi when given alone to subjects 2 years of age and older. The safety profile observed in toddlers aged 12 through 23 months is presented in the paediatric population section.
The adverse reactions are listed according to the following frequency categories:
Very common (≥1/10);
Common (≥1/100 to <1/10);
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100);
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000).
Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness.

Table 1: Tabulated summary of adverse reactions following administration of MenQuadfi from clinical trials in subjects 2 years of age and above

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Blood and lymphatic system disorders	Rare	Lymphadenopathy
Nervous system disorders	Very common	Headache
	Uncommon	Dizziness
Gastrointestinal disorders	Uncommon	Vomiting, nausea
	Rare	Diarrhoea, stomach pain
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rare	Urticaria, pruritus, rash
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very common	Myalgia
	Rare	Pain in extremity
General disorders and administration site conditions	Very common	Malaise
		Injection site pain
	Common	Fever
		At the injection site: swelling, erythema
	Uncommon	Fatigue
		At the injection site: pruritus, warmth, bruising, rash
	Rare	Chills, axillary pain
		At the injection site: induration

Paediatric population
The safety profile of MenQuadfi in children and adolescents 2 through 17 years of age was generally comparable to that in adults. Injection site erythema and swelling at the MenQuadfi injection site were

reported more frequently in children 2 through 9 years of age (very common) than in the older age groups.

In toddlers 12 through 23 months of age, injection site erythema and swelling (very common) at the MenQuadfi injection site, vomiting (common) and diarrhoea (common), were reported more frequently than in the older age groups. The following additional reactions, as listed below in Table 2, have been reported very commonly or commonly following administration of MenQuadfi in toddlers during clinical trials:

Table 2: Tabulated summary of adverse reactions following administration of MenQuadfi from clinical trials in subjects 12 months through 23 months

MedDRA System Organ Class	Frequency	Adverse reactions
Metabolic and nutrition disorders	Very common	Appetite lost
Psychiatric disorders	Very common	Irritability
	Uncommon	Insomnia
Nervous system disorders	Very common	Drowsiness
Gastrointestinal disorders	Common	Vomiting, diarrhoea
Skin and subcutaneous tissue disorders	Uncommon	Urticaria
General disorders and administration site conditions	Very Common	Abnormal crying
		At the injection site: tenderness/pain, erythema, swelling
	Common	Fever
	Uncommon	At the injection site: pruritus, induration, bruising, rash

Older population
Overall, within 7 days after vaccination with a single dose of MenQuadfi, the same injection site and systemic adverse reactions were observed in older (≥56 years of age) and younger adults (18 through 55 years old) but at lower frequencies; except for injection site pruritus, which was more frequent (common) in older adults. These adverse reactions mostly were mild or moderate in intensity.

Reporting of suspected adverse reactions
Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose with MenQuadfi is unlikely due to its presentation as a single dose vial. In the event of overdose, monitoring of vital functions and possible symptomatic treatment is recommended..

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: meningococcal vaccines

ATC code: J07AH08

Mechanism of action
Anti-capsular meningococcal antibodies protect against meningococcal diseases via complement mediated bactericidal activity.
MenQuadfi induces the production of bactericidal antibodies specific to the capsular polysaccharides of *Neisseria meningitidis* serogroups A, C, W, and Y.

Immunogenicity
The immunogenicity of a single dose of MenQuadfi for primary vaccination in toddlers (12-23 months of age), children and adolescents (2-17 years of age), adults (18-55 years of age) and older adults (56 years and above) was assessed in six pivotal studies and in one post licensure supportive study in toddlers (12 23 months of age). The immunogenicity of a single dose of MenQuadfi for booster vaccination (subjects 15 to 55 years of age) was assessed in one pivotal study. In addition, antibody persistence after primary vaccination and immunogenicity of a booster dose was assessed in one post licensure supportive study in children (4-5 years of age).

Primary immunogenicity analyses were conducted by measuring serum bactericidal activity (SBA) using human serum as the source of exogenous complement (hSBA). Rabbit complement (rSBA) data are available in subsets in all age groups and generally follows the trends observed with human complement (hSBA) data. In addition, all subjects were assessed for primary immunogenicity measured by hSBA and rSBA for serogroup C in MEQ00065 study [NCT03890367].

Clinical data on the persistence of antibody response 3 years after primary vaccination with MenQuadfi at 12-23 months of age are available in children 4-5 years of age. Clinical data on booster vaccination with MenQuadfi in those children are also available.

Toddlers 12 to 23 month of age
Immunogenicity in subjects 12 through 23 months of age was evaluated in three clinical studies (MET51 [NCT02955797], MET57 [NCT03205371] and MEQ00065 [NCT03890367]).

MET51 was conducted in subjects who were either meningococcal vaccine naïve or had been primed with monovalent meningococcal C conjugate vaccines in their first year of life (see table 3).

Table 3: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-TT vaccine 30 days after vaccination of meningococcal vaccine naïve subjects only or combined (naïve + MenC primed) subjects 12 through 23 months of age (study MET51*)

Endpoint by Serogroup	MenQuadfi (95% CI) Naïve	MenACWY-TT (95% CI) Naïve	MenQuadfi (95% CI) Combined (Naïve + MenC Primed)	MenACWY-TT (95% CI) Combined (Naïve + MenC Primed)
A	N=293	N=295	N=490	N=393-394
% ≥1:8 (Seroprotection)**	90.8 (86.9; 93.8)	89.5 (85.4; 92.7)	90.4 (87.4; 92.9)	91.6 (88.4; 94.2)
% Seroresponse	76.8 (71.5; 81.5)	72.5 (67.1; 77.6)	76.5 (72.5; 80.2)	77.1 (72.6; 81.2)
hSBA GMT	28.7 (25.2; 32.6)	28.0 (24.4; 32.1)	29.9 (26.9; 33.2)	34.5 (30.5; 39.0)
C	N=293	N=295	N=489	N=393-394

Endpoint by Serogroup	MenQuadfi (95% CI) Naïve	MenACWY-TT (95% CI) Naïve	MenQuadfi (95% CI) Combined (Naïve + MenC Primed)	MenACWY-TT (95% CI) Combined (Naïve + MenC Primed)
% ≥1:8 (Seroprotection)**	99.3 (97.6; 99.9)	81.4 (76.4; 85.6)	99.2 (97.9; 99.8)	85.5 (81.7; 88.9)
% Seroresponse	98.3 (96.1; 99.4)	71.5 (66.0; 76.6)	97.1 (95.2; 98.4)	77.4 (72.9; 81.4)
hSBA GMT	436 (380; 500)	26.4 (22.5; 31.0)	880 (748; 1035)	77.1 (60.7; 98.0)
W	N=293	N=296	N=489	N=393-394
% ≥1:8 (Seroprotection)**	83.6 (78.9; 87.7)	83.4 (78.7; 87.5)	84.9 (81.4; 87.9)	84.0 (80.0; 87.5)
% Seroresponse	67.6 (61.9; 72.9)	66.6 (60.9; 71.9)	70.8 (66.5; 74.8)	68.4 (63.6; 73.0)
hSBA GMT	22.0 (18.9; 25.5)	16.4 (14.4; 18.6)	24.4 (21.8; 27.5)	17.7 (15.8; 19.8)
Y	N=293	N=296	N=488-490	N=394-395
% ≥1:8 (Seroprotection)**	93.2 (89.7; 95.8)	91.6 (87.8; 94.5)	94.3 (91.8; 96.2)	91.6 (88.5; 94.2)
% Seroresponse	81.9 (77.0; 86.1)	79.1 (74.0; 83.5)	84.8 (81.3; 87.9)	78.9 (74.6; 82.9)
hSBA GMT	38.0 (33.0; 43.9)	32.2 (28.0; 37.0)	41.7 (37.5; 46.5)	31.9 (28.4; 36.0)

* Clinical trial identifier NCT02955797

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Non-inferiority criterion met

Response in subjects previously vaccinated with MenC conjugate vaccines in their first year of life:
The majority of monovalent meningococcal C conjugate vaccine primed toddlers (12-23 months of age) in study MET51 (NCT02955797) had hSBA titres ≥1:8 in the MenQuadfi group (N=198) (≥ 86.7%) and in MenACWY-TT group (N=99) (≥ 85.7%) at D30 post-vaccination. These toddlers received during their infancy MenC-TT or MenC-CRM vaccines. Post-vaccination seroprotection rates were comparable between MenQuadfi and MenACWY-TT for all serogroups regardless of the priming background.

In MenC-CRM primed subjects the GMTs for serogroup A were lower in the MenQuadfi group (n=49) than in the MenACWY-TT group (n=25) [12.0 (8.23; 17.5) vs 42.2 (25.9; 68.8)]. After administration of Menquadfi seroprotection rates (hSBA titres ≥1:8) for subjects primed with MenC-CRM were lower but still comparable for serogroups A, Y and W compared with those in the MenACWY-TT group [A: 68.8% (53.7; 81.3) vs 96.0% (79.6; 99.9); Y: 95.8% (85.7; 99.5) vs 80.0% (59.3; 93.2); W: 68.1% (52.9; 80.9) vs 79.2% (57.8; 92.9)]. The rates for serogroup C were comparable in both groups [95.7% (85.5; 99.5) vs 92.0% (74.0; 99.0)]. The clinical relevance of these results is unknown. This aspect might be considered for individuals at high risk for MenA infection who received MenC-CRM vaccine in their first year of life.

MET57 (NCT03205371) was conducted in meningococcal vaccine naïve toddlers 12 through 23 months of age to assess the immunogenicity of the concomitant administration of MenQuadfi with paediatric

vaccines (MMR+V, DTaP-IPV-HB-Hib or PCV-13). Overall, the post-vaccination hSBA seroprotection rates in subjects who received MenQuadfi was high for all serogroups (between 88.9% and 100%). Seroresponse and seroprotection rates for serogroup A were comparable when MenQuadfi was co-administered with PCV-13 and alone (56.1%, [95% CI 48.9; 63.2] and 83.7% [95% CI 77.7; 88.6] vs 71.9% [95%CI 61.8; 80.6] and 90.6% [95%CI 82.9; 95.6]). There were differences in the hSBA GMTs for serogroup A when MenQuadfi was co-administered with PCV-13 (n=196) compared with MenQuadfi administered alone (n=96) (24.6 [95%CI 20.2; 30.1] and 49.0 [95%CI 36.8; 65.3]).) The clinical relevance of these results is unknown but this observation might be taken into consideration for individuals at high risk for MenA infection and consequently vaccinations with MenQuadfi and PCV13 might be performed separately.

MEQ00065 (NCT03890367) study was conducted in meningococcal vaccine naïve toddlers 12 through 23 months of age to assess the immunogenicity of serogroup C using hSBA and rSBA assays following administration of a single dose of MenQuadfi compared to MenACWY-TT or to MenC-TT.

Superiority of MenQuadfi was demonstrated in comparison to MenACWY-TT vaccine for the hSBA seroprotection rate and hSBA and rSBA GMTs to meningococcal serogroup C. Non-inferiority was demonstrated for the rSBA seroprotection rate to meningococcal serogroup C.

Superiority of MenQuadfi was also demonstrated in comparison to MenC-TT vaccine for the rSBA and hSBA GMTs to meningococcal serogroup C and non-inferiority was demonstrated for the rSBA and hSBA seroprotection rates to meningococcal serogroup C (see table 4).

Table 4: Comparison of hSBA and rSBA bactericidal antibody responses for serogroup C to MenQuadfi, MenACWY-TT and MenC-TT vaccines 30 days after vaccination of meningococcal vaccine naïve subjects 12 through 23 months of age (study MEQ00065*)

Endpoints	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**	**MenC-TT (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-TT (95% CI)**	**MenC-TT (95% CI)**
	hSBA			**rSBA**		
	N=214	**N=211**	**N= 216**	**N=213**	**N=210**	**N= 215**
% ≥1:8 (Seroprotection)	99.5#§ (97.4; 100)	89.1 (84.1; 93.0)	99.5 (97.4; 100)	100¶ (98.3; 100)	94.8 (90.8; 97.4)	100 (98.3; 100)
% Seroresponse	99.5 (97.4; 100)	83.4 (77.7; 88.2)	99.1 (96.7; 99.9)	99.5 (97.4; 100)	92.9 (88.5; 95.9)	99.5 (97.4; 100)
GMTs	515$ (450; 591)	31,6 (26.5; 37.6)	227 (198; 260)	2143¥ (1870; 2456)	315 (252; 395)	1624 (1425; 1850)

* Clinical trial identifier NCT03890367

superiority of MenQuadfi demonstrated versus MenACWY-TT (hSBA seroprotection rates)

§ non inferiority of MenQuadfi demonstrated versus MenC-TT (hSBA seroprotection rates)

$ superiority of MenQuadfi demonstrated versus MenACWY-TT and MenC-TT (hSBA GMTs)

¶ non inferiority of MenQuadfi demonstrated versus MenACWY-TT and MenC-TT (rSBA seroprotection rates)

¥ superiority of MenQuadfi demonstrated versus MenACWY-TT and MenC-TT (rSBA GMTs)

N = number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method

Immunogenicity booster and persistence response

MET62 (NCT03476135) evaluated the antibody persistence of a primary dose, immunogenicity and the safety of a booster dose of MenQuadfi in children 4-5 years of age. These children were primed with a single dose of MenQuadfi or MenACWY-TT 3 years before as part of the phase II study MET54 when they were 12-23 months old. The antibody persistence prior to the MenQuadfi booster dose and the booster immune response were assessed according to the vaccine (MenQuadfi or MenACWY-TT) children had received 3 years ago (see table 5).

For all serogroups, hSBA GMTs were higher at D30 post-primary dose than at D0 pre-booster dose for MenQuadfi or MenACWY-TT. The pre-booster GMTs were higher than the pre-primary dose, indicative of long-term persistence of immune response.

After the booster dose, seroprotection rates were nearly 100% for all serogroups in children primed with MenQuadfi.

Table 5: Comparison of bactericidal antibody response 30 days after booster vaccination, and persistence in children (4-5 years) primed with MenQuadfi or MenACWY-TT 3 years before in study MET54* – (study MET62)**

Serogroup Endpoint	**MenQuadfi Booster in MenQuadfi primed (95% CI)**			**MenQuadfi Booster in MenACWY-TT primed (95% CI)**			**MenQuadfi Booster in MenQuadfi primed + MenACWY-TT primed (95% CI)**		
	Persistence[#] N=42		**Booster[$] N=40**	**Persistence[#] N=49**		**Booster[$] N=44**	**Persistence[#] N=91**		**Booster[$] N=84**
	D30 Post primary dose	**D0-Pre-booster dose**		**D30 Post primary dose**	**D0-Pre-booster dose**		**D30 Post primary dose**	**D0-Pre-booster dose**	
A									
% ≥1:8 (Seroprotection)	97.6 (87.4; 99.9)	66.7 (50.5; 80.4)	100 (91.2; 100)	89.8 (77.8; 96.6)	83.7 (70.3; 92.7)	100 (92.0; 100)	93.4 (86.2; 97.5)	75.8 (65.7; 84.2)	100 (95.7; 100)
% Seroresponse	-	-	100 (91.2; 100)	-	-	95.5 (84.5; 99.4)	-	-	97.6 (91.7; 99.7)
hSBA GMT	83.3 (63.9; 109)	11.9 (8.11; 17.4)	763 (521; 1117)	49.6 (32.1; 76.7)	14.7 (10.7; 20.2)	659 (427; 1017)	63.0 (48.3; 82.2)	13.3 (10.5; 17.0)	706 (531; 940)
C									
% ≥1:8 (Seroprotection)	100 (91.6; 100)	100 (91.6; 100)	100 (91.2; 100)	87.8 (75.2; 95.4)	57.1 (42.2; 71.2)	100 (92.0; 100)	93.4 (86.2; 97.5)	76.9 (66.9; 85.1)	100 (95.7; 100)
% Seroresponse	-	-	95.0 (83.1; 99.4)	-	-	100 (92.0; 100)	-	-	97.6 (91.7; 99.7)
hSBA GMT	594 (445; 793)	103 (71.7; 149)	5894 (4325; 8031)	29.4 (20.1; 43.1)	11.6 (7.28; 18.3)	1592 (1165; 2174)	118 (79.3; 175)	31.8 (21.9; 46.1)	2969 (2293; 3844)
W									
% ≥1:8 (Seroprotection)	100 (91.6; 100)	97.6 (87.4; 99.9)	97.5 (86.8; 99.9)	95.9 (86.0; 99.5)	83.7 (70.3; 92.7)	100 (92.0; 100)	97.8 (92.3; 99.7)	90.1 (82.1; 95.4)	98.8 (93.5; 100)

% Seroresponse	-	-	97.5 (86.8; 99.9)	-	-	100 (92.0; 100)	-	-	98.8 (93.5; 100)
hSBA GMT	71.8 (53.3; 96.7)	50.0 (35.9; 69.5)	2656 (1601; 4406)	40.1 (30.6; 52.6)	21.2 (14.6; 30.9)	3444 (2387; 4970)	52.5 (42.7; 64.5)	31.5 (24.2; 41.0)	3043 (2248; 4120)
Y									
% ≥1:8 (Seroprotection)	100 (91.6; 100)	97.6 (87.4; 99.9)	100 (91.2; 100)	100 (92.7; 100)	89.8 (77.8; 96.6)	100 (92.0; 100)	100 (96.0; 100)	93.4 (86.2; 97.5)	100 (95.7; 100)
% Seroresponse	-	-	100 (91.2; 100)	-	-	100 (92.0; 100)	-	-	100 (95.7; 100)
hSBA GMT	105 (73.9; 149)	32.5 (24.8; 42.7)	2013 (1451; 2792)	75.8 (54.2; 106)	18.2 (13.8; 24.0)	2806 (2066; 3813)	88.1 (69.3; 112)	23.8 (19.4; 29.1)	2396 (1919; 2991)

* Clinical trial identifier MET54 – NCT03205358. The study was conducted in toddlers 12-23 months old.
** Clinical trial identifier MET62 – NCT03476135
$ N calculated using per protocol analysis set (PPAS) with valid serology results; booster dose = D30 MET62.
# N calculated using full analysis set for persistence (FASP) with valid serology results; post-primary dose = D30 MET54, pre-booster dose = D0 MET62.
Vaccine seroresponse:titre is < 1:8 at baseline with post-vaccination titre ≥ 1:16 or titre is ≥ 1:8 at baseline with a ≥ 4-fold increase at post-vaccination.
95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

Children 2 through 9 years of age

Immunogenicity in subjects 2 through 9 years of age was evaluated in study MET35 (NCT03077438) (stratified by ages 2 through 5 and 6 through 9 years) comparing seroresponses following administration of either MenQuadfi or MenACWY-CRM.

Overall, for subjects 2 through 9 years of age, immune non-inferiority, based on hSBA seroresponse, was demonstrated for MenQuadfi as compared to MenACWY-CRM for all four serogroups.

Table 6: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-CRM 30 days after vaccination in meningococcal vaccine naïve subjects 2 through 5 years and 6 through 9 years of age (study MET35*)

	2-5 years		**6-9 years**	
Endpoint by Serogroup	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**
A	N=227-228	N=221	N=228	N=237
% ≥1:8 (Seroprotection)	84.6 (79.3; 89.1)	76.5 (70.3; 81.9)	88.2 (83.2; 92.0)	81.9 (76.3; 86.5)
% Seroresponse	52.4 (45.7; 59.1)	44.8 (38.1; 51.6)	58.3 (51.6; 64.8)	50.6 (44.1; 57.2)
hSBA GMT	21.6 (18.2; 25.5)	18.9 (15.5; 23.0)	28.4 (23.9; 33.8)	26.8 (22.0; 32.6)
C	N=229	N=222-223	N=229	N=236
% ≥1:8 (Seroprotection)	97.4 (94.4; 99.0)	64.6 (57.9; 70.8)	98.3 (95.6; 99.5)	69.5 (63.2; 75.3)
% Seroresponse	94.3 (90.5; 96.9)	43.2 (36.6; 50.0)	96.1 (92.7; 98.2)	52.1 (45.5; 58.6)
hSBA GMT	208 (175; 246)	11.9 (9.79; 14.6)	272 (224; 330)	23.7 (18.2; 31.0)

	2-5 years		6-9 years	
Endpoint by Serogroup	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**	**MenQuadfi (95% CI)**	**MenACWY-CRM (95% CI)**
W	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroprotection)	90.8 (86.3; 94.2)	80.6 (74.8; 85.6)	98.7 (96.2; 99.7)	91.6 (87.3; 94.8)
% Seroresponse	73.8 (67.6; 79.4)	61.3 (54.5; 67.7)	83.8 (78.4; 88.4)	66.7 (60.3; 72.6)
hSBA GMT	28.8 (24.6; 33.7)	20.1 (16.7; 24.2)	48.9 (42.5; 56.3)	33.6 (28.2; 40.1)
Y	N=229	N=222	N=229	N=237
% ≥1:8 (Seroprotection)	97.8 (95.0; 99.3)	86.9 (81.8; 91.1)	99.1 (96.9; 99.9)	94.5 (90.8; 97.0)
% Seroresponse	88.2 (83.3; 92.1)	77.0 (70.9; 82.4)	94.8 (91.0; 97.3)	81.4 (75.9; 86.2)
hSBA GMT	49.8 (43.0; 57.6)	36.1 (29.2; 44.7)	95.1 (80.2; 113)	51.8 (42.5; 63.2)

* Clinical trial identifier NCT03077438

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

Children and adolescents 10 through 17 years of age

Immunogenicity in subjects aged 10 through 17 years of age was evaluated in two studies comparing seroresponses following administration of MenQuadfi compared to either MenACWY-CRM (MET50 [NCT02199691]) or MenACWY-DT (MET43 [NCT02842853]).

MET50 was conducted in meningococcal vaccine naïve subjects and seroresponse was evaluated following administration with either MenQuadfi alone, MenACWY-CRM alone, MenQuadfi co-administered with Tdap and HPV or Tdap and HPV alone.

Table 7: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-CRM 30 days after vaccination in meningococcal vaccine naïve subjects 10 through 17 years of age (study MET50*)

Endpoint by Serogroup	**MenQuadfi (95% CI)**		**MenACWY-CRM (95% CI)**	
A	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroprotection)	93.5	(90.9; 95.6)	82.8	(79.0; 86.1)
% Seroresponse**#	75.6	(71.4; 79.4)	66.4	(61.9; 70.7)
hSBA GMT	44.1	(39.2; 49.6)	35.2	(30.3; 41.0)
C	N=462		N=463	
% ≥1:8 (Seroprotection)	98.5	(96.9; 99.4)	76.0	(71.9; 79.8)
% Seroresponse**#	97.2	(95.2; 98.5)	72.6	(68.3; 76.6)
hSBA GMT	387	(329; 456)	51.4	(41.2; 64.2)
W	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroprotection)	99.1	(97.8; 99.8)	90.7	(87.7; 93.2)
% Seroresponse**#	86.2	(82.7; 89.2)	66.6	(62.1; 70.9)

Endpoint by Serogroup	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-CRM (95% CI)	
hSBA GMT	86.9	(77.8; 97.0)	36.0	(31.5; 41.0)
Y	N=463		N=464	
% ≥1:8 (Seroprotection)	97.2	(95.2; 98.5)	83.2	(79.5; 86.5)
% Seroresponse**#	97.0	(95.0; 98.3)	80.8	(76.9; 84.3)
hSBA GMT	75.7	(66.2; 86.5)	27.6	(23.8; 32.1)

* Clinical trial identifier NCT02199691

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Post-vaccination hSBA titres ≥1:8 for subjects with pre-vaccination hSBA titres < 1:8 or at least a 4-fold increase in hSBA titres from pre to post-vaccination for subjects with pre-vaccination hSBA titres ≥1:8

Non-inferiority criterion met.

Study MET43 was performed to evaluate the immunogenicity of MenQuadfi compared to MenACWY-DT in children, adolescents and adults (10-55 years of age).

Table 8: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-DT 30 days after vaccination in meningococcal vaccine naïve subjects 10 through 17 years of age (study MET43*)

Endpoint by Serogroup	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=1,097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotection)	96.2	(94.9; 97.2)	89.0	(84.9; 92.3)
% Seroresponse**	74.0	(71.3; 76.6)	55.3	(49.5; 61.0)
hSBA GMT	78	(71.4; 85.2)	44.2	(36.4; 53.7)
C	N=1,097-1,098		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotection)	98.5	(97.5; 99.1)	74.7	(69.3; 79.5)
% Seroresponse**	95.6	(94.2; 96.8)	53.3	(47.5; 59.1)
hSBA GMT	504	(456; 558)	44.1	(33.7; 57.8)
W	N=1,097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotection)	98.3	(97.3; 99.0)	93.7	(90.3; 96.1)
% Seroresponse**	84.5	(82.2; 86.6)	72.0	(66.6; 77.0)
hSBA GMT	97.2	(88.3; 107)	59.2	(49.1; 71.3)
Y	N=1,097		N=300	
% ≥1:8 (Seroprotection)	99.1	(98.3; 99.6)	94.3	(91.1; 96.7)
% Seroresponse**	95.6	(94.2; 96.8)	85.7	(81.2; 89.4)
hSBA GMT	208	(189; 228)	80.3	(65.6; 98.2)

* Clinical trial identifier NCT02842853

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Non-inferiority criterion met.

Adults 18 through 55 years of age

Immunogenicity in subjects from 18 through 55 years of age was evaluated in study MET43 (NCT02842853) comparing MenQuadfi to MenACWY-DT.

Table 9: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-DT 30 days after vaccination in meningococcal vaccine naïve subjects 18 through 55 years of age (study MET43*)

Endpoint by Serogroup	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=1,406-1,408		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotection)	93.5	(92.1; 94.8)	88.1	(83.8; 91.5)
% Seroresponse**	73.5	(71.2; 75.8)	53.9	(48.0; 59.7)
hSBA GMT	106	(97.2; 117)	52.3	(42.8; 63.9)
C	N=1,406-1,408		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotection)	93.5	(92.0; 94.7)	77.8	(72.6; 82.4)
% Seroresponse**	83.4	(81.4; 85.3)	42.3	(36.6; 48.2)
hSBA GMT	234	(210; 261)	37.5	(29.0; 48.5)
W	N=1,408-1,410		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotection)	94.5	(93.2; 95.7)	80.2	(75.2; 84.6)
% Seroresponse**	77.0	(74.7; 79.2)	50.2	(44.3; 56.0)
hSBA GMT	75.6	(68.7; 83.2)	33.2	(26.3; 42.0)
Y	N=1,408-1,410		N=293	
% ≥1:8 (Seroprotection)	98.6	(97.8; 99.1)	81.2	(76.3; 85.5)
% Seroresponse**	88.1	(86.3; 89.8)	60.8	(54.9; 66.4)
hSBA GMT	219	(200; 239)	54.6	(42.3; 70.5)

* Clinical trial identifier NCT02842853

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Non-inferiority criterion met.

Adults 56 years of age and older

Immunogenicity in adults ≥ 56 years of age (mean 67.1 years, range 56.0 – 97.2 years) was assessed in study MET49 (NCT02842866) comparing the immunogenicity of MenQuadfi to MenACWY polysaccharide vaccine.

Table 10: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY polysaccharide in meningococcal vaccine naïve in subjects 56 years of age and older 30 days after vaccination (study MET49*)

Serogroup Endpoint	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY polysaccharide (95% CI)	
A	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotection)	89.4	(86.1; 92.1)	84.2	(80.4; 87.5)
% Seroresponse**	58.2	(53.4; 62.9)	42.5	(37.7; 47.3)
hSBA GMT	55.1	(46.8; 65.0)	31.4	(26.9; 36.7)
C	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotection)	90.1	(86.9; 92.7)	71.0	(66.5; 75.2)
% Seroresponse**	77.1	(72.9; 81.0)	49.7	(44.8; 54.5)
hSBA GMT	101	(83.8; 123)	24.7	(20.7; 29.5)
W	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotection)	77.4	(73.1; 81.2)	63.1	(58.4; 67.7)

Serogroup Endpoint	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY polysaccharide (95% CI)	
% Seroresponse**	62.6	(57.8; 67.2)	44.8	(40.0; 49.6)
hSBA GMT	28.1	(23.7; 33.3)	15.5	(13.0; 18.4)
Y	N=433		N=431	
% ≥1:8 (Seroprotection)	91.7	(88.7; 94.1)	67.7	(63.1; 72.1)
% Seroresponse**	74.4	(70.0; 78.4)	43.4	(38.7; 48.2)
hSBA GMT	69.1	(58.7; 81.4)	21.0	(17.4; 25.3)

* Clinical trial identifier NCT02842866

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Non-inferiority criterion met.

Booster response

Study MET56 (NCT02752906) compared the immunogenicity of a booster dose of MenQuadfi with a booster dose of MenACWY-DT in subjects at least 15 years of age. These subjects were primed with a quadrivalent meningococcal conjugate vaccine (MenACWY-CRM (11.3%) or with MenACWY-DT (86.3%)) 4 to 10 years earlier.

At baseline, hSBA seroprotection and GMT were similar for serogroups A, C, W, and Y.

Table 11: Comparison of bactericidal antibody responses to MenQuadfi and MenACWY-DT 30 days after booster vaccination (study MET56*)

Serogroup Endpoint	MenQuadfi (95% CI)		MenACWY-DT (95% CI)	
A	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotection)	100.0	(99.0; 100.0)	99.0	(97.4; 99.7)
% Seroresponse**	92.2	(89.0; 94.7)	87.1	(83.4; 90.3)
hSBA GMT	497	(436; 568)	296	(256; 343)
C	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotection)	99.5	(98.1; 99.9)	99.0	(97.4; 99.7)
% Seroresponse**	97.1	(94.9; 98.6)	91.8	(88.6; 94.3)
hSBA GMT	2,618	(2,227; 3,078)	599	(504; 711)
W	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotection)	100.0	(99.0; 100.0)	99.7	(98.6; 100.0)
% Seroresponse**	98.2	(96.3; 99.3)	90.7	(87.4; 93.4)
hSBA GMT	1,747	(1,508; 2,025)	723	(614; 853)
Y	N=384		N=389	
% ≥1:8 (Seroprotection)	99.7	(98.6; 100.0)	99.5	(98.2; 99.9)
% Seroresponse**	97.4	(95.3; 98.7)	95.6	(93.1; 97.4)
hSBA GMT	2,070	(1,807; 2,371)	811	(699; 941)

* Clinical trial identifier NCT02752906

N: number of subjects in the per-protocol analysis set with valid serology results.

95% CI of the single proportion calculated from the exact binomial method.

** Non-inferiority criterion met.

Clinical data on the persistence of antibody response 3 years after primary vaccination with MenQuadfi at 12-23 months of age are available in children 4-5 years of age. Clinical data on booster vaccination with MenQuadfi in those children are also available.

The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies within one or more subsets of the paediatric population under 12 months of age (see 4.2 for information on paediatric use).

5.2 Pharmacokinetic properties

No pharmacokinetic studies have been performed.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical safety data revealed no special risks for humans based on a developmental and reproductive toxicity study in female rabbits.

The administration of MenQuadfi to female rabbits at a full human dose showed no effects on mating performance, female fertility, no teratogenic potential, and no effect on pre- or post-natal development.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium chloride
Sodium acetate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

42 months

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).
Do not freeze.

6.5 Nature and contents of container

Solution in a Type I borosilicate clear glass vial with a 13 mm chlorobutyl stopper and a flip off seal.
Pack of 1 or 5 single dose (0.5 mL) vials.
Pack of 1 single dose (0.5 mL) vial co-packaged with 1 single use empty luer-lok syringe (polycarbonate) with a plunger-stopper (synthetic elastomer), and 2 separate needles (stainless steel) with needle-shield (polypropylene).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

The vaccine should be inspected visually for any particulate matter and/or variation of physical aspect (or discolouration) prior to administration. In the event of either being observed, discard the vaccine.

Preparation
Pack of 1 or 5 single dose (0.5 mL) vials
Remove the vial flip off seal and using a suitable syringe and needle, withdraw 0.5 mL of solution from the vial, ensuring no air bubbles are present before injection.

Pack of 1 single dose (0.5 mL) vial co-packaged with 1 single use empty syringe and 2 needles
Specific instructions for luer-lok syringe:

To attach the needle to the syringe, gently twist the needle clockwise into the syringe until slight resistance is felt. Before injection, remove the vial flip off seal and withdraw 0.5 mL of solution from the vial, ensuring no air bubbles are present. A new needle should be used to administer the vaccine.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
France

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1483/001
EU/1/20/1483/002
EU/1/20/1483/003

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 18 November 2020

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

A. MANUFACTURER(S) OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCE(S) AND MANUFACTURER(S) RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) of the biological active substance(s)

Sanofi Pasteur Inc.
One Discovery Drive
Swiftwater PA 18370
United States

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Hungary

The printed package leaflet of the medicinal product must state the name and address of the manufacturer responsible for the release of the concerned batch.

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to medical prescription.

- **Official batch release**

In accordance with Article 114 of Directive 2001/83/EC, the official batch release will be undertaken by a state laboratory or a laboratory designated for that purpose.

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

- **Periodic safety update reports (PSURs)**

The requirements for submission of PSURs for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

The marketing authorisation holder (MAH) shall submit the first PSUR for this product within 6 months following authorisation.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

- **Risk management plan (RMP)**

The marketing authorisation holder (MAH) shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the marketing authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- At the request of the European Medicines Agency;
- Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

- **Obligation to conduct post-authorisation measures**

The MAH shall complete, within the stated timeframe, the below measures:

Description	Due date
Study MET59: Immunogenicity and safety of a booster dose of an investigational quadrivalent MenACYW conjugate vaccine in adolescents and adults	Q2 2022
Study MEQ00066: Safety and immunogenicity of a single dose of MenACYW conjugate vaccine at least 3 years following initial vaccination with either Menomune® vaccine or MenACYW conjugate vaccine in Older Adults	Q1 2024

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER BOX

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

MenQuadfi, solution for injection
Meningococcal group A, C, W and Y conjugate vaccine

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each dose (0.5 mL) contains 10 micrograms of polysaccharide of each *Neisseria meningitidis* group: A, C, W and Y (conjugated to 55 micrograms tetanus toxoid carrier protein).

3. LIST OF EXCIPIENTS

Excipients: sodium chloride, sodium acetate, water for injections

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Solution for injection
1 single dose vial (0.5 mL)
5 single dose vials (0.5 mL)
1 single dose vial (0.5 mL) + 1 syringe + 2 needles

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Intramuscular use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in a refrigerator.
Do not freeze.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
France

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/20/1483/001 - 1 single dose vial
EU/1/20/1483/002 - 5 single dose vials
EU/1/20/1483/003 - 1 single dose vial + 1 single use empty syringe + 2 needles

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

Justification for not including Braille accepted.

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included.

18. UNIQUE IDENTIFIER - HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON SMALL IMMEDIATE PACKAGING UNITS

VIAL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

MenQuadfi, solution for injection
Men A, C, W, Y conjugate
IM

2. METHOD OF ADMINISTRATION

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

1 dose (0.5 mL)

6. OTHER

Sanofi Pasteur

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

MenQuadfi, solution for injection
Meningococcal group A, C, W and Y conjugate vaccine

▼

Read all of this leaflet carefully before you or your child are given this vaccine because it contains important information for you or your child.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This vaccine has been prescribed for you or your child only. Do not pass it on to others
- If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet

1. What MenQuadfi is and what it is used for
2. What you need to know before you or your child are given MenQuadfi
3. How MenQuadfi is given
4. Possible side effects
5. How to store MenQuadfi
6. Contents of the pack and other information

1. What MenQuadfi is and what it is used for

What MenQuadfi is used for
MenQuadfi is a vaccine that can be given to children from 1 year of age, adolescents and adults.

MenQuadfi helps to protect against infections caused by a type of bacteria (germs) called "*Neisseria meningitidis",* specifically against types A, C, W and Y.

Neisseria meningitidis bacteria (also called meningococci) can be passed from person to person and can cause serious and sometimes life-threatening infections, such as:
- Meningitis – an inflammation of the tissues that surround the brain and spinal cord;
- Septicaemia – an infection of the blood.

Both infections can result in serious disease with long lasting effects or possibly death.

MenQuadfi should be used in accordance with official national guidelines.

How the vaccine works
MenQuadfi works by stimulating the vaccinated person natural defense (immune system), to produce protective antibodies against the bacteria.

MenQuadfi only helps to protect against illnesses caused by *Neisseria meningitidis* types A, C, W and Y.
- It does not protect against infections caused by other types of *Neisseria meningitidis.*
- It does not protect against meningitis or septicaemia caused by other bacteria or viruses.

As with any vaccine, MenQuadfi may not fully protect all the people who are vaccinated.

2. What you need to know before you are given MenQuadfi

Do not have MenQuadfi if you or your child
- are allergic to any of the active substances or any of the other ingredients of this vaccine (listed in section 6) or have experienced a previous allergic reaction to this vaccine.

If you are not sure, talk to your doctor, pharmacist or nurse before you or your child are given MenQuadfi.

Warnings and precautions
Talk to your doctor, pharmacist or nurse before vaccination with MenQuadfi if you or your child have:
- an infection with high temperature (over 38°C). If this applies, the vaccination will be given after the infection is under control. There is no need to delay vaccination for a minor infection such as a cold. However, talk to your doctor, pharmacist or nurse first.
- a bleeding problem or bruise easily.
- ever fainted from an injection. Fainting, sometimes accompanied by falling, can occur (mostly in adolescents) after, or even before, any injection.
- a weak immune system (such as due to HIV infection, other disease, or use of a medicine that affect the immune system), as you or your child may not fully benefit from having MenQuadfi.

If any of the above apply to you or your child (or you are not sure whether they apply), talk to your doctor, pharmacist or nurse before you or your child are given MenQuadfi.

As with any vaccine, MenQuadfi may not fully protect all of those who get the vaccine.

Other medicines and MenQuadfi
Tell your doctor, pharmacist, or nurse if you or your child are taking, have recently taken or might take any other vaccines or medicines, including medicines obtained without a prescription.

In particular, tell your doctor, pharmacist, or nurse if you or your child are taking any medicines that affect your immune system, such as:
- high-dose corticosteroids
- chemotherapy

MenQuadfi may be given at the same time as other vaccines at separate injection site during the same visit. These include the vaccines that protect against measles, mumps, rubella, varicella, diphtheria, tetanus, pertussis, polio, *Haemophilus influenzae* type b, hepatitis B, pneumococcal and human papillomavirus infections.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant, breast-feeding, think you may be pregnant, or are planning to have a baby, ask your doctor, pharmacist, or nurse for advice before receiving MenQuadfi.

Driving and using machines
MenQuadfi is not likely to affect your ability to drive, cycle or use machines. However, do not drive, cycle or use any machines if you are not feeling well.

MenQuadfi contains sodium
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per dose, this means that it is essentially 'sodium-free'.

3. How MenQuadfi is given

MenQuadfi is given by a doctor or nurse as a 0.5 ml injection in the muscle. It is given in the upper arm or in the thigh depending on the age and how much muscle you or your child have.

4. Possible side effects

Like all vaccines, MenQuadfi can cause side effects, although not everybody gets them.

If you or your child get any of these symptoms after the vaccination;
- itchy skin rash
- shortness of breath
- swelling of the face or tongue

Contact your doctor immediately. This could be signs of an allergic reaction.

Possible side effects in children aged 12 to 23 months:

Very common (may affect more than 1 in 10 children)
- tenderness, redness, or swelling where the injection was given
- feeling irritable
- crying
- loss of appetite
- feeling drowsy

Common (may affect up to 1 in 10 children)
- fever
- vomiting
- diarrhoea

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people):
- difficulty sleeping
- hives
- itching, bruising, firmness, or rash where the injection was given

Possible side effects in children (2 years of age and older), adolescents and adults:

Very common (may affect more than 1 in 10 people)
- pain where the injection was given
- muscle pain
- headache
- generally feeling unwell

Common (may affect up to 1 in 10 people)
- redness or swelling where the injection was given
- fever

Uncommon (may affect up to 1 in 100 people)
- itching, warmth, bruising or rash where the injection was given
- vomiting
- feeling dizzy
- nausea
- fatigue (feeling tired)

Rare (may affect up to 1 in 1,000 people)
- enlarged lymph nodes
- diarrhoea, stomach pain
- hives, itching, rash
- pain in the arms or legs
- chills, pain in the armpit
- injection site firmness

Reporting of side effects
If you or your child get any side effects, talk to your doctor, pharmacist, or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects, you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store MenQuadfi

Keep this vaccine out of the sight and reach of children.

Do not use this vaccine after the expiry date which is stated on the carton after EXP.

Store in a refrigerator (2°C to 8°C).
Do not freeze.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help to protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What MenQuadfi contains

One dose (0.5 ml) contains:

- The active substances are:
  - *Neisseria meningitidis* group A polysaccharide[1] 10 micrograms
  - *Neisseria meningitidis* group C polysaccharide[1] 10 micrograms
  - *Neisseria meningitidis* group Y polysaccharide[1] 10 micrograms
  - *Neisseria meningitidis* group W polysaccharide[1] 10 micrograms

- [1]Conjugated to tetanus toxoid carrier protein 55 micrograms

- The other ingredients are
  - sodium chloride
  - sodium acetate
  - water for injections

What MenQuadfi looks like and contents of the pack
MenQuadfi is a clear colourless solution for injection.
MenQuadfi is available in packs of 1 or 5 single dose (0.5 mL) vials and pack of 1 single dose vial (0.5 mL) co-packaged with 1 single use empty syringe and 2 needles. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder and Manufacturer

Marketing Authorisation Holder
Sanofi Pasteur
14 Espace Henry Vallée
69007 Lyon
France

Manufacturer
Sanofi Pasteur
Parc Industriel d'Incarville
27100 Val de Reuil
France

Sanofi-Aventis Zrt.
Building DC5
Campona utca 1.
Budapest, 1225
Hungary

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/ Belgique /Belgien
Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi Pasteur
divize. vakcín sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
Sanofi A/S
Tel: +45 4516 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel.: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg
Sanofi Belgium
tel.: +32 2 710.54.00

Magyarország
sanofi-aventis zrt
Tel.: +36 1 505 0055

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394983

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 54 54 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 130

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel.: +372 640 10 30

Ελλάδα
ΒΙΑΝΕΞ Α.Ε.
Τηλ: +30.210.8009111

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
Sanofi Pasteur Europe
Tél: 0800 42 43 46
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 67 97

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o
Tel.: +385 1 2078 500

Ireland
sanofi-aventis Ireland T/A SANOFI
Tel: + 353 (0) 1 4035 600

Ísland
Vistor
Tel : +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389
Tel dall'estero: +39 02 39394983

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ.: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel.: +371 6 616 4750

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge
Sanofi-aventis Norge AS
Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich
Sanofi-Aventis GmbH
Tel: +43 (1) 80185-0.

Polska
Sanofi Pasteur Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel.: +40(21) 317 31 36

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel.: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 8-634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

This leaflet was last revised in {**MM/YYYY**}.

Other sources of information

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu

SANOFI

MENINGOCOCCAL (GROUPS A, C, Y, W) POLYSACCHARIDE TETANUS TOXOID CONJUGATE VACCINE

COMPANY CORE DATA SHEET

FULLY REFERENCED VERSION
STRICTLY CONFIDENTIAL

[redacted]

以下、2～72頁を省略（削除）。

サノフィ株式会社

SP0047

1.7 同種同効品一覧

※　最新の添付文書を参照すること。

Total number of pages:　2

販売名	メンクアッドフィ®筋注	メナクトラ®筋注
一般名	４価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）	４価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）
会社名	サノフィ株式会社	サノフィ株式会社
効能又は効果	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防	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
添付文書改訂日	—	2020 年 10 月

＊＊2020年10月改訂（第4版）
＊2019年9月改訂

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

日本標準商品分類番号	
876311	

承認番号	22600AMX00771
薬価収載	2015年2月 （健保等一部限定適用）
販売開始	2015年5月
国際誕生	2005年1月

D0369407

生物由来製品
劇薬
処方箋医薬品※

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－医師等の処方箋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*
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

【効能又は効果】

髄膜炎菌（血清型A，C，Y及びW-135）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

効能又は効果に関連する接種上の注意
(1) 本剤では，血清型A，C，Y及びW-135以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない（血清型Bに起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない）。
(2) 既に発症している髄膜炎菌感染症を治療することはできない。
(3) 本剤に含まれるジフテリアトキソイドを，予防接種法に基づくジフテリアの予防接種に転用することはできない。

【用法及び用量】

1回，0.5mLを筋肉内接種する。

用法及び用量に関連する接種上の注意
(1) 2歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない（「6. 小児等への接種」の項参照）。
＊＊(2) 同時接種
医師が必要と認めた場合には，他のワクチンと同時に接種することができる（なお，本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない）。

【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あらわれることがある。失神による転倒を避けるため，接種後30分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

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

(2) **その他の副反応**

種　類	副反応発現頻度			
	20%以上[注2)]	10～20%未満[注2)]	0.5～10%未満[注2)]	頻度不明[注1)]
過敏症				蕁麻疹，発疹，そう痒症
局所症状（注射部位）	疼痛		紅斑（発赤），腫脹，熱感	硬結
精神神経系			感覚鈍麻	傾眠，易刺激性，めまい，異常号泣，錯感覚，血管迷走神経性失神，顔面神経麻痺
皮　膚			湿疹	

種　類	副反応発現頻度			
	20%以上[注2)]	10~20%未満[注2)]	0.5~10%未満[注2)]	頻度不明[注1)]
消化器			下痢	嘔吐，食欲不振
呼吸器				喘鳴，呼吸困難，上気道腫脹
筋骨格系	筋肉痛		筋力低下，関節痛	
循環器				低血圧
血　液				リンパ節症
その他		倦怠感，頭痛	発熱	疲労，悪寒

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

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[1)]
2~55歳までの日本人被験者を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率(SBA-BR抗体価が1：128以上)は成人，思春期未成年，小児被験者ともにいずれの血清型に対しても高かった。
成人における本剤接種後の特定注射部位反応の発現率は，疼痛30.9%，紅斑(発赤)2.6%，腫脹1.0%，特定全身反応の発現率は筋肉痛24.7%，倦怠感15.5%，頭痛11.3%，発熱1.5%であった。思春期未成年における特定注射部位反応は，紅斑(発赤)は2名中2名に，腫脹は2名中2名に見られたが，特定全身反応は見られなかった。小児における特定注射部位反応は，紅斑(発赤)は4名中3名に，疼痛は4名中3名に，腫脹は4名中3名に見られたが，特定全身反応は見られなかった。

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[2)]
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) 米国思春期未成年試験[3)]
11~18歳の米国思春期未成年被験者440名を対象に本剤0.5mLを単回接種した。接種後の抗体保有率(SBA-BR抗体価が1:128以上)はいずれの血清型に対しても高かった。

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[4)5)]。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。

【取扱い上の注意】

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

【保険給付上の注意】

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

【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歳米国思春期未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
サノフィ株式会社
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号
SANOFI PASTEUR

2022年９月作成（第１版）

日本標準商品分類番号
876311

貯　　法：凍結を避け、２～８℃で保存
有効期間：製造日から36箇月

承認番号	
販売開始	－

MNQIeL01

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

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

メンクアッドフィ®筋注
MenQuadfi® intramuscular injection

MenQuadfi®
sanofi

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）
2.1 明らかな発熱を呈している者
2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
2.3 本剤の成分又は破傷風トキソイドによってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者［9.1.5、11.1.1参照］
2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

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

3.2 組成
本剤は、１バイアル中に下記の成分を含有する。

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

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

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果
髄膜炎菌（血清群A、C、W及びY）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

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

6. 用法及び用量
１回、0.5mLを筋肉内接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意
7.1 ２歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。
7.2 同時接種
医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。［14.1.1 参照］

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

9. 特定の背景を有する者に関する注意
9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
［9.2、9.3 参照］
9.1.2 予防接種で接種後２日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
9.1.5 本剤の成分又は破傷風トキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者
［2.3、11.1.1 参照］
9.1.6 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者
本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。
9.1.7 過去にギラン・バレー症候群と診断された者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。［9.1.1 参照］

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。［9.1.1 参照］

9.5 妊婦

予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

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

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

［2.3、9.1.5 参照］

11.2 その他の副反応

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

(2) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。

(3) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること。

(4) 使用前にバイアル内を目視により確認し、変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。

(5) 本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。［7.2 参照］

14.1.2 接種部位

(1) 接種部位は、左右どちらかの腕の三角筋又は大腿前外側部とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。

(2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けるよう注意すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068）

２～55歳の日本人小児、思春期未成年及び成人被験者360例を対象にモディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、国内第Ⅲ相試験を実施した。被験者を年齢で層別化し、1：1の比で本剤又は４価髄膜炎菌ワクチン（ジフテリアトキソイド結合体）（以下、MCV4-DT）のいずれかの接種群に割り付け（本剤群：180例、MCV4-DT：180例）、いずれかのワクチン0.5mLを１回筋肉内接種した。

hSBAワクチン抗体応答（ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法［hSBA］による抗体価が、ワクチン接種前に1：8未満の場合、ワクチン接種後に1：16以上であること。又はワクチン接種前に1：8以上の場合、ワクチン接種後の抗体価はワクチン接種前の抗体価の４倍以上であること）により評価した本剤接種後の免疫応答は、MCV4-DT接種後の免疫応答に対して、４つの血清群全てについて群間差の両側95%CIの下限値は-10%より大きく、非劣性を示した（表1）。

表１　本剤又はMCV4-DTの接種30日後のhSBAワクチン抗体応答の比較（Per-Protocol解析対象集団）

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

CI：信頼区間、n：hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数、M：Per-Protocol解析対象集団内の解析評価可能被験者数

本剤接種後７日までに認められた特定注射部位反応は疼痛40.2%（72/179例）、紅斑8.9%（16/179例）、腫脹7.8%（14/179例）、及び硬結3.4%（６/179例）であった。主な特定全身反応は筋肉痛21.2%（38/179例）、頭痛19.0%（34/179例）、及び倦怠感12.3%（22/179例）であった[1)]。

17.1.2 海外第Ⅲ相試験（MET35）

２～９歳の小児被験者1000例を対象にモディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、第Ⅲ相臨床試験を米国及びプエルトリコで実施した。被験者を1：1の比で本剤又は４価髄膜炎菌ワクチン（無毒性変異ジフテリア毒素結合体）（以下、MCV4-CRM）のいずれかの接種群に割り付け（本剤群：499例、MCV4-CRM群：501例）、いずれかのワクチン0.5mLを１回筋肉内接種した。

hSBAワクチン抗体応答により評価した本剤接種後の免疫応答は、MCV4-CRM接種後の免疫応答に対して、４つの血清群全

てについて群間差の両側95%CIの下限値は-10%より大きく、非劣性を示した（表2）。

表2　本剤又はMCV4-CRMの接種30日後のhSBAワクチン抗体応答の比較（Per-Protocol解析対象集団）

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

CI：信頼区間、n：hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数、M：Per-Protocol解析対象集団内の解析評価可能被験者数

本剤接種後７日までに認められた主な特定注射部位反応は疼痛38.6%（188/487例）、紅斑22.6%（110/487例）、及び腫脹13.8%（67/484例）であった。主な特定全身反応は倦怠感21.1%（103/487例）、筋肉痛20.1%（98/487例）、及び頭痛12.5%（61/487例）であった[2)]。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験（MET43）

10～55歳の思春期未成年及び成人被験者3344例を対象にモディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、第Ⅲ相臨床試験を米国で実施した。被験者を３：３：３：２の比で本剤３ロット又はMCV4-DTのいずれかの接種群に割り付け（本剤群１：902例、本剤群２：895例、本剤群３：906例、MCV4-DT：641例）、いずれかのワクチン0.5mLを１回筋肉内接種した。

hSBAワクチン抗体応答により評価した本剤接種後（３ロット併合）の免疫応答は、MCV4-DT接種後の免疫応答に対して、４つの血清群全てについて群間差の両側95%CIの下限値は-10%より大きく、非劣性を示した（表3）。

表3　本剤又はMCV4-DTの接種30日後のhSBAワクチン抗体応答の比較（Per-Protocol解析対象集団）

血清群	本剤（併合）		MCV4-DT		本剤（併合）－MCV4-DT
	n/M	hSBAワクチン抗体応答率(%)(95%CI)	n/M	hSBAワクチン抗体応答率(%)(95%CI)	hSBAワクチン抗体応答率の差（%）（95%CI）
A	1846/2503	73.8 (72.0, 75.5)	324/593	54.6 (50.5, 58.7)	19.1 (14.8, 23.5)
C	2222/2503	88.8 (87.5, 90.0)	284/593	47.9 (43.8, 52.0)	40.9 (36.7, 45.0)
W	2011/2505	80.3 (78.7, 81.8)	363/593	61.2 (57.2, 65.2)	19.1 (14.9, 23.3)
Y	2290/2505	91.4 (90.3, 92.5)	435/593	73.4 (69.6, 76.9)	18.1 (14.5, 21.9)

CI：信頼区間、n：hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数、M：Per-Protocol解析対象集団内の解析評価可能被験者数

また、本剤の３ロット間で免疫学的同等性が示された。

本剤接種後７日までに認められた特定注射部位反応は疼痛38.8%（1015/2618例）、紅斑4.8%（127/2619例）、及び腫脹4.2%（110/2617例）であった。主な特定全身反応は筋肉痛32.0%（838/2619例）、頭痛27.9%（730/2618例）、及び倦怠感21.4%（559/2618例）であった[3)]。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験（MET49）

56歳以上の成人被験者907例を対象にモディファイド二重盲検、ランダム化、並行群間、実薬対照、第Ⅲ相臨床試験を米国及びプエルトリコで実施した。被験者を１：１の比で本剤又は４価髄膜炎菌多糖体ワクチン（以下、MPSV4）のいずれかの接種群に割り付け（本剤群：451例、MPSV4群：455例）、いずれかのワクチン0.5mLを１回、本剤群は筋肉内接種、MPSV4群は皮下接種した。

hSBAワクチン抗体応答により評価した本剤接種後の免疫応答は、MPSV4接種後の免疫応答に対して、４つの血清群全てについて群間差の両側95%CIの下限値は-10%より大きく、非劣性を示した（表4）。

表4　本剤又はMPSV4の接種30日後のhSBAワクチン抗体応答の比較（Per-Protocol解析対象集団）

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

CI：信頼区間、n：hSBAワクチン抗体応答を達成した被験者数、M：Per-Protocol解析対象集団内の解析評価可能被験者数

本剤接種後７日までに認められた特定注射部位反応は疼痛25.5%（113/443例）、紅斑5.2%（23/443例）、及び腫脹4.5%（20/443例）であった。主な特定全身反応は筋肉痛21.9%（97/442例）、頭痛19.0%（84/442例）、及び倦怠感14.5%（64/442例）であった[4)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

殺菌性抗髄膜炎菌莢膜抗体は侵襲性髄膜炎菌感染症に対する防御に関与する[5, 6)]。本剤は髄膜炎菌血清群A、C、W及びYの莢膜多糖体に対する特異的殺菌性抗体産生を誘導する。

20. 取扱い上の注意

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。

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

0.5mL×１バイアル

23. 主要文献

1）社内資料：国内第Ⅲ相試験（EFC16335_MEQ00068）［202●年●月●日承認、CTD2.7.6］
2）社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET35）［202●年●月●日承認、CTD2.7.6］
3）社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET43）［202●年●月●日承認、CTD2.7.6］
4）社内資料：海外第Ⅲ相試験（MET49）［202●年●月●日承認、CTD2.7.6］
5）Makela PH., et al.：Expert Rev Vaccines. 2002 Oct；1(3)：399-410
6）Goldschneider I, et al.：J Exp Med. 1969 Jun 1；129(6)：1307-26

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社
〒163-1488　東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

添付文書（案）の「効能又は効果」、「用法及び用量」の設定根拠

4 「効能又は効果」（案）

髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防

[設定根拠]

髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）破傷風トキソイド結合型ワクチン（MenACYW 結合型ワクチン、以下、「本剤」という）の有効性評価のための真の臨床的エンドポイントは、侵襲性髄膜炎菌感染症（IMD）の発症予防効果であるが、IMD のように発生率が低い疾患では発症予防効果を有効性のエンドポイントとして検討することは困難である。一方、IMD では、補体介在性の血清殺菌性抗体と発症予防との間に免疫学的相関が認められている。2011 年 4 月に開催された米国医薬食品局（FDA）のワクチン及び関連する生物製剤に関する諮問委員会において、ヒト補体を用いた血清殺菌活性測定法（hSBA）により測定したワクチン抗体応答を髄膜炎菌結合型ワクチンの有効性を推論する根拠とすることが議論され、承認された。新しい髄膜炎菌結合型ワクチンの開発では、ワクチン接種後に hSBA ワクチン抗体が認められた被験者の割合をサロゲートエンドポイントとし、承認済みのワクチンに対する免疫学的非劣性を示すことにより有効性が評価されている。このため、本剤の有効性は、hSBA ワクチン抗体応答を主要評価項目とし、承認済みの髄膜炎菌結合型ワクチンに対する非劣性を示すことにより評価した。

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

EFC16335_MEQ00068 試験の結果、2 歳から 55 歳までの日本人小児、思春期未成年及び成人において、ワクチン接種後 30 日目に hSBA ワクチン抗体応答が認められた被験者の割合は、本剤接種群では、血清群 A、C、W 及び Y について、それぞれ 85.6%、96.6%、87.4%及び 97.7%、対照としたメナクトラ接種群では、血清群 A、C、W 及び Y について、それぞれ 65.4%、62.6%、49.2%及び 63.5%であり、全ての血清群について群間差の 95%信頼区間の下限は-10%を上回り、本剤のメナクトラ筋注に対する非劣性が証明された。副次評価項目（ワクチン接種後 30 日目に hSBA 抗体価が 1:4 又は 1:8 以上であった被験者の割合、hSBA 幾何平均抗体価及び hSBA 抗体価が接種前から 4 倍以上上昇した被験者の割合）についても、全ての血清群について、本剤接種群はメナクトラ接種群に比較して同程

度か又は高い免疫反応を示した。また、日本人における本剤の免疫原性プロファイルは、外国人の結果と矛盾しないものであった。

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

6　「用法及び用量」（案）

1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。

[設定根拠]

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

国内臨床試験（EFC16335_MEQ00068）も、海外と同じ最終製剤を用い、同じ用法及び用量で実施した。その結果、2 歳から 55 歳までの被験者において、本剤 0.5 mL の単回筋肉内接種により高いレベルの殺菌抗体が誘導され、全ての血清群（A、C、W 及び Y）に対する hSBA ワクチン抗体応答率について、本剤のメナクトラ筋注に対する非劣性が証明された。また、本剤の忍容性は良好であり、安全性プロファイルはメナクトラ筋注と同様であった。これら日本人被験者における免疫原性及び安全性の結果は、海外臨床試験において同じ年齢層の非日本人で観察されたものと同様であった。国内臨床試験では 56 歳以上の被験者は含まれなかったが、海外試験では高齢者を含む 56 歳以上の被験者においても本剤の優れた免疫原性及び良好な忍容性が認められている。以上の結果から、本剤 0.5 mL の筋肉内接種は、日本人においても良好なベネフィット／リスクを有すると考えられた。

以上より、本剤の用法・用量をメナクトラ筋注と同じ「1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。」と設定した。

添付文書（案）の「使用上の注意」（案）の設定根拠

2　接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1　明らかな発熱を呈している者

2.2　重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

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

2.4　上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

[設定根拠]

2.1～2.2 「予防接種法」及び「予防接種法施行規則」に基づき設定した。

2.3 「予防接種法」、「予防接種法施行規則」及び本剤の COMPANY CORE DATA SHEET（以下、CCDS）に基づき設定した。

2.4 「予防接種法」及び「予防接種法施行規則」に基づき設定した。

5　効能又は効果に関連する注意

5.1　本剤では、血清群 A、C、W 及び Y 以外に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない（血清群 B に起因する侵襲性髄膜炎菌感染症を予防することはできない）。

5.2　既に発症している髄膜炎菌感染症を治療することはできない。

5.3　本剤の接種は、予防接種法に基づく破傷風の予防接種に転用することはできない。

[設定根拠]

5.1～5.2 既承認の髄膜炎菌ワクチンの記載に基づき設定した。

5.3 本剤の CCDS に基づき設定した。

7　用法及び用量に関連する注意

7.1　2 歳未満の小児等に対する安全性及び有効性は確立していない。

7.2　**同時接種**

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

[設定根拠]

7.1 国内第Ⅲ相試験に基づき設定した。

7.2 「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

8　重要な基本的注意

8.1　本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。

8.2　被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。

8.3　被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、けいれん等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。

8.4　ワクチン接種後又は接種前に注射に対する心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒及び外傷を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

[設定根拠]

8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用することから設定した。

8.2～8.3 「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に基づき設定した。

8.4 本剤の CCDS に基づき設定した。

9　特定の背景を有する者に関する注意

9.1　接種要注意者 （接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
［9.2、9.3 参照］

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

9.1.3 過去にけいれんの既往のある者

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

9.1.5 本剤の成分又は破傷風トキソイドに対してアレルギーを呈するおそれのある者
［2.3、11.1.1 参照］

9.1.6 免疫抑制療法を受けている者など、免疫能が低下している者
本剤に対する免疫応答が低下している可能性がある。

9.1.7 過去にギラン・バレー症候群と診断された者

9.2　腎機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.1 参照］

9.3　肝機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.1 参照］

9.5　妊婦
予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

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

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

[設定根拠]

9.1.1～9.1.5 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

9.1.6 本剤の CCDS に基づき設定した。

9.1.7 他の髄膜炎菌ワクチンでの市販後の使用経験を踏まえて設定した。

9.2 腎機能障害を有する者

「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

9.3 肝機能障害を有する者

「定期接種実施要領」及び本剤の CCDS に基づき設定した。

9.5 妊婦

本剤の CCDS に基づき設定した。

9.6 授乳婦

本剤の CCDS に基づき設定した。

9.7 小児等

国内第Ⅲ相試験に基づき設定した。

11　副反応

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

11.1　重大な副反応

11.1.1 **ショック、アナフィラキシー**（頻度不明）
［2.3、9.1.5 参照］

[設定根拠]

本剤接種時にアナフィラキシーが報告されており、アナフィラキシーはショックを伴う場合があることから設定した。

11.2　その他の副反応

	10%以上	0.5～10%未満	0.5%未満	頻度不明
血液およびリンパ系障害			リンパ節痛	
代謝および栄養障害			食欲減退	
精神障害			易刺激性	

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

[設定根拠]

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

14　適用上の注意

14.1　薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。

(2) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。

(3) 注射針及び注射筒は被接種者ごとに取り換えること。

(4) 使用前にバイアル内を目視により確認し、変色、粒子状の物質、異物の混入が認められた場合は使用しないこと。

(5) 本剤を他のワクチンと混合して接種してはならない。［7.2 参照］

14.1.2 接種部位

(1) 接種部位は、左右どちらかの腕の三角筋又は大腿前外側部とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。

(2) 筋肉内注射にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。

・針長は筋肉内接種に足る長さであるが、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。

・神経走行部位を避けるよう注意すること。

・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

[設定根拠]

14.1.1 接種時

(1) 本剤の CCDS に基づき設定した。

(2)～(3) 既承認の髄膜炎ワクチンの記載に基づき、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

(4)～(5) 本剤の CCDS に基づき設定した。

14.1.2 接種部位

(1) 本剤の CCDS に基づき設定した。

(2) 既承認の髄膜炎ワクチンの記載に基づき、ワクチン製剤の一般的事項として設定した。

サノフィ株式会社

SP0047

1.9 一般的名称に係る文書

Total number of pages: 2

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（破傷風トキソイド結合体）」とする。

サノフィ株式会社

SP0047

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

Total number of pages: 4

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>－</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td>－</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>1 回、0.5 mL を筋肉内接種する。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原薬：髄膜炎菌血清群 A、C、W 及び Y から精製した血清群特異的多糖体抗原のそれぞれに破傷風トキソイドを結合した、髄膜炎菌多糖体-破傷風トキソイド結合体
製剤：メンクアッドフィ筋注
1 バイアル 0.5 mL あたり、多糖体として、血清群 A、C、W 及び Y の髄膜炎菌多糖体-破傷風トキソイド結合体をそれぞれ 10 µg 含有</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>急性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与経路</th><th>概略の致死量
（µg PS/血清群/回）</th></tr>
<tr><td>ラットa</td><td>筋肉内</td><td>10 超</td></tr>
<tr><td>ウサギb</td><td>筋肉内</td><td>10 超</td></tr>
</table>
a 亜急性毒性試験として実施
b 生殖発生毒性試験として実施</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td></td><td>亜急性毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与
期間</th><th>投与
経路</th><th>投与量
(μg PS/血清群/回)</th><th>無毒性量
(μg PS/血清群/回)</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>ラット</td><td>9 週間
(1 回/3 週)</td><td>筋肉内</td><td>0, 2, 10</td><td>10</td><td>投与に関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
<tr><td>ウサギ[a]</td><td>8 週間
(交配 -24, -10, 6, 12, 27 日)</td><td>筋肉内</td><td>0, 10</td><td>10</td><td>投与に関連した毒性変化は認められなかった。</td></tr>
</table>
a 生殖発生毒性試験として実施

慢性毒性：該当なし</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>国内第 III 相試験及び海外第 III 相試験における本剤接種群において報告された特定注射部位反応及び特定全身反応（いずれもワクチン接種後 7 日以内に発現）を以下に記載する。

国内第 III 相試験（EFC16335_MEQ00068）

特定注射部位反応が認められた被験者の割合は 44.1%（79/179 例）であり、疼痛 40.2%（72/179 例）、紅斑 8.9%（16/179 例）、腫脹 7.8%（14/179 例）、及び硬結 3.4%（6/179 例）であった。特定全身反応を発現した被験者の割合は 36.3%（65/179 例）であった。主なものは筋肉痛 21.2%（38/179 例）、頭痛 19.0%（34/179 例）、及び倦怠感 12.3%（22/179 例）であった。

海外第 III 相試験（MET35）

特定注射部位反応が認められた被験者の割合は 46.8%（228/487 例）であり、疼痛 38.6%（188/487 例）、紅斑 22.6%（110/487 例）、及び腫脹 13.8%（67/484 例）であった。特定全身反応を発現した被験者の割合は 34.5%（168/487 例）であった。主なものは倦怠感 21.1%（103/487 例）、筋肉痛 20.1%（98/487 例）、及び頭痛 12.5%（61/487 例）であった。

海外第 III 相試験（MET43）

特定注射部位反応が認められた被験者の割合は 40.0%（1,049/2,620 例）であり、疼痛 38.8%（1,015/2,618 例）、紅斑 4.8%（127/2,619 例）、及び腫脹 4.2%（110/2,617 例）であった。特定全身反応を発現した被験者の割合は 44.4%（1,162/2,619 例）であった。主なものは筋肉痛 32.0%（838/2,619 例）、及び頭痛 27.9%（730/2,618 例）であった。

海外第 III 相試験（MET49）

特定注射部位反応が認められた被験者の割合は 26.6%（118/443 例）であり、疼痛 25.5%（113/443 例）、紅斑 5.2%（23/443 例）、及び腫脹 4.5%（20/443 例）であった。特定全身反応を発現した被験者の割合は 31.2%（138/442 例）であった。主なものは筋肉痛 21.9%（97/442 例）、頭痛 19.0%（84/442 例）、及び倦怠感 14.5%（64/442 例）であった。</td></tr>
</table>

会社	サノフィ株式会社

別紙様式１

生物由来製品又は特定生物由来製品の指定資料のまとめ

一般名：	４価髄膜炎菌ワクチン（破傷風トキソイド結合体）
販売名：	メンクアッドフィ筋注
申請者：	サノフィ株式会社
効能・効果：	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）による侵襲性髄膜炎菌感染症の予防
用法・用量：	1回、0.5 mLを筋肉内接種する。
生物由来原料等の使用の有無	☒使用 ☐不使用
使用した生物由来原料等	☐ヒト由来細胞・組織、☐ヒト由来成分（血液、尿、その他）、☐動物由来細胞・組織、☒動物由来成分（血液、その他）、☒その他（細菌） 原材料名；髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）、破傷風菌、カザミノ酸、カゼインパンクレアチン消化物、トリプトン V、ウシ心臓浸出液、カゼインペプチド N3 及びスキムミルク
生物由来原料等の使用目的	☐宿主細胞、☒培地添加物、☒その他の製造原材料、☐製剤添加剤、☐その他（　　）
原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容：	合致する基準の告示・通知等があれば引用（生物由来原料基準）
生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	別紙様式２のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。
製造工程の概要（フローチャート）： （不活化処理には下線を付し、処理条件を具体的に記載）	別紙のとおり

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	髄膜炎菌（血清群 A、C、W 及び Y）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、□反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 □動物由来成分、☒その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	☒有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原薬の製造工程において不活化処理が行われている（別紙 図 1 のとおり）。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	破傷風菌
使用した生物由来原料等の分類	☐ヒト血液由来成分、☐ヒト細胞組織、☐ヒト尿由来成分、☐ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☐反芻動物由来成分、☐動物細胞組織、 ☐動物由来成分、☒その他（細菌）
生物由来原料等の使用目的	☒有効成分、☐宿主細胞、☐培地添加物、 ☐その他の製造原料等（　　）、☐製剤添加物、☐その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	該当なし
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	原薬の製造工程において不活化処理が行われている（別紙 図2のとおり）。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	カザミノ酸（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は[redacted]の製造用培地に添加され、使用前に[redacted]℃で[redacted]分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	カゼインパンクレアチン消化物（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳及びブタに由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に■■℃で■分間又は■>■の条件で滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	肉エキス（ウシ、肝臓及び肺）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの肝臓及び肺に由来する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に■℃で■分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	トリプトンV（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳及びブタに由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に■■℃で■分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	ウシ心臓浸出液（ウシ、心臓）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシ（[redacted]）の心臓に由来し、生物由来原料基準に適合する。 [redacted]
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に[redacted]℃で[redacted]分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	カゼインペプチドN3（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、☒培地添加物、 □その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に■■℃で■分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙様式２

使用した生物由来原料等の名称	スキムミルク（ウシ、乳）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来成分、□ヒト細胞組織、□ヒト尿由来成分、□ヒト由来成分（血液、細胞組織又は尿を除くもの）、☒反芻動物由来成分、□動物細胞組織、 ☒動物由来成分、□その他（　　）
生物由来原料等の使用目的	□有効成分、□宿主細胞、□培地添加物、 ☒その他の製造原料等（　　）、□製剤添加物、□その他（　　）
生物由来原料等の由来となるヒト・動物のスクリーニング・管理の内容	健康なウシの乳に由来し、生物由来原料基準に適合する。
生物由来原料等のウイルス等の不活化及び除去処理等の内容	本原料は使用前に■■℃で■分間滅菌処理されている。
製造工程の概要（フローチャート） （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）	別紙のとおり
ウイルスクリアランス試験結果の概要	実施していない。

別紙

図 1 - 髄膜炎菌多糖体（血清群 A、C、W 及び Y）の製造工程の流れ図

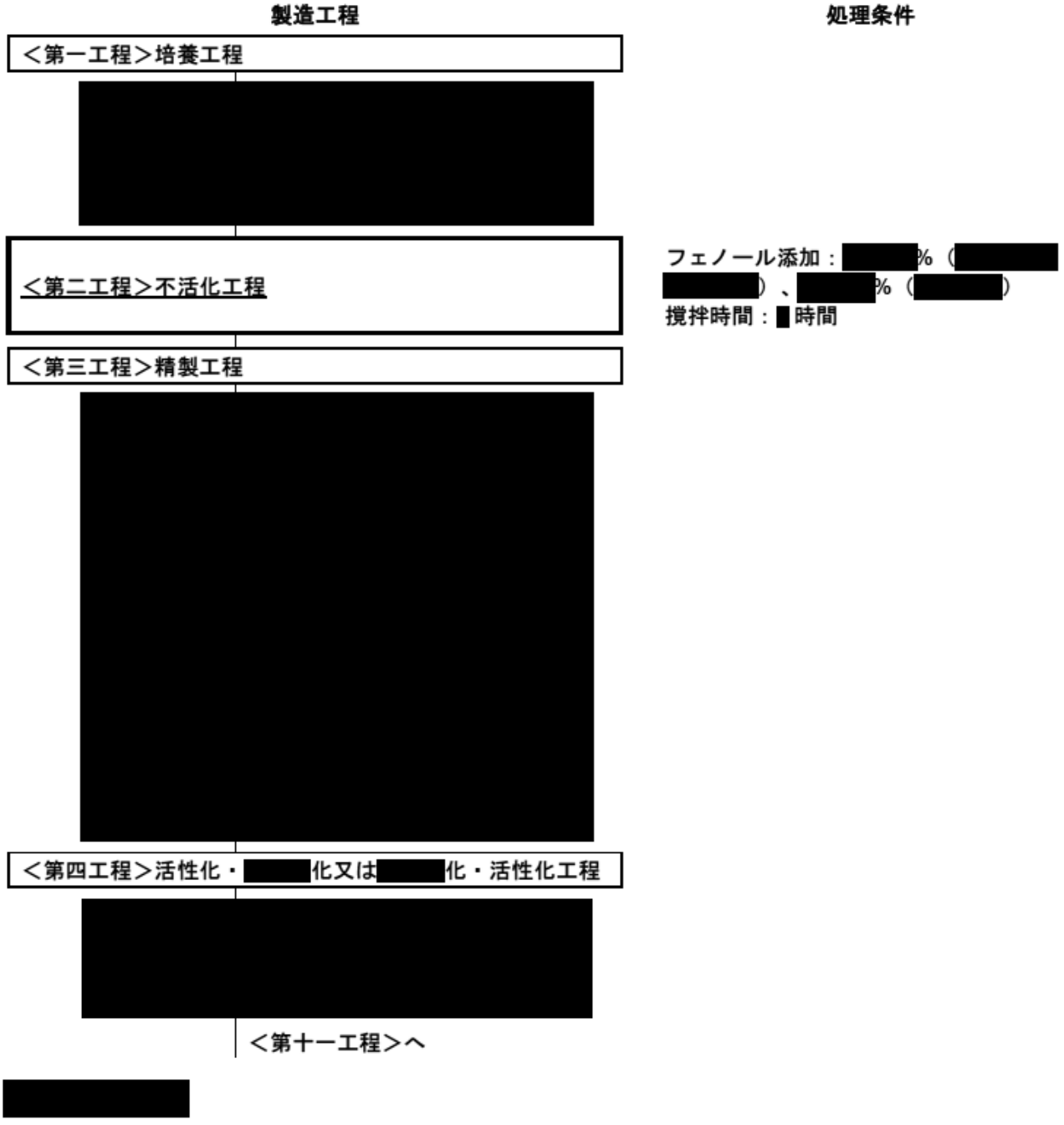
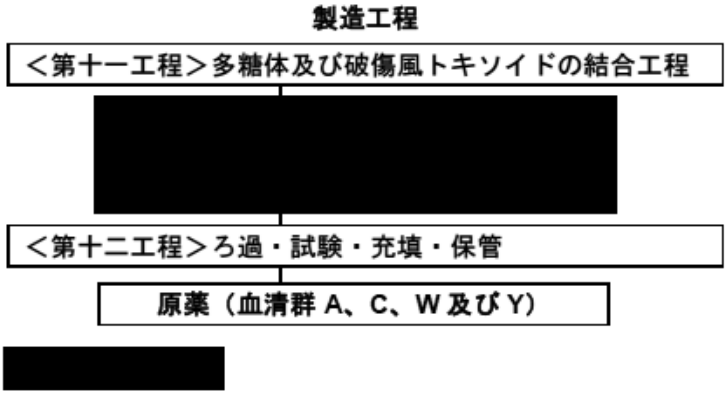


図 2 - 破傷風トキソイドの製造工程の流れ図



図 3 - 原薬（血清群 A、C、W 及び Y）の製造工程の流れ図



サノフィ株式会社

SP0047

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 原薬（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群A））

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	－	－	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	－	Sanofi Pasteur Inc.及びSANOFI	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	－	Sanofi Pasteur Inc.及びSANOFI	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	－	SANOFI PASTEUR	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.7	Stability	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S 原薬（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群C））

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	－	－	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S.5 Reference Standards or Materials
（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群A）の3.2.S.5と共通資料のため、該当資料なし）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6	Container Closure System	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.7	Stability	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S 原薬（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群W））

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	－	－	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S.5 Reference Standards or Materials
（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群A）の3.2.S.5と共通資料のため、該当資料なし）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6	Container Closure System	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.7	Stability	20[redacted]年[redacted]月～継続中	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S 原薬（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群Y））

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.1	General Information	－	－	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.S.5　Reference Standards or Materials
（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群A）の3.2.S.5と共通資料のため、該当資料なし）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.S.6	Container Closure System	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.S.7	Stability	20■年■月～継続中	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.P 製剤（メンクアッドフィ筋注）

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	－	－	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	－	－	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	－	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	－	－	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	－	－	評価資料
3.2.P.8	Stability	20■年■月～継続中	Sanofi Pasteur Inc.	評価資料

3.2.A その他

資料番号	標題	試験実施期間	試験実施場所	評価資料／参考資料
3.2.A.1	Facilities and Equipment	－	－	評価資料
3.2.A.2	Adventitious Agents Safety Evaluation	－	－	評価資料
3.2.A.3	Excipients	－	－	評価資料

3.2.R 各極の要求資料（該当資料なし）

3.3 参考文献（該当資料なし）

第4部の添付資料

4.2 試験報告書
4.2.1 薬理試験
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／参考資料
4.2.1.1-1	Optimization of the mouse immunogenicity assay for meningococcal polysaccharide conjugated to tetanus toxoid or recombinant exoprotein A	[redacted]	20[redacted] (Report signed date)	Sanofi Pasteur（アメリカ）	社内資料	評価資料
4.2.1.1-2	Development of a mouse model for the evaluation of functional antibodies generated by meningococcal polysaccharide conjugated to tetanus toxoid	[redacted]	20[redacted](Report signed date)	Sanofi Pasteur（アメリカ）	社内資料	評価資料
4.2.1.1-3	Immunogenicity evaluation of neisseria meningitidis demo and MET39 clinical tetravalent polysaccharide conjugate formulations in mice	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	Sanofi Pasteur（アメリカ）	社内資料	評価資料

4.2.1.2 副次的薬理試験（該当資料なし）

4.2.1.3 安全性薬理試験（該当資料なし）

4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験（該当資料なし）

4.2.2 薬物動態試験（該当資料なし）

4.2.3 毒性試験
4.2.3.1 単回投与毒性試験（該当資料なし）

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／参考資料
4.2.3.2-1	Toxicity study by four intramuscular administrations to CD rats over a 9 week period followed by a 2 week treatment free period	[redacted]	20[redacted]~ 20[redacted]	[redacted]（イギリス）	社内資料	評価資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験（該当資料なし）

4.2.3.4 がん原性試験（該当資料なし）

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（該当資料なし）

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験（該当資料なし）

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

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／参考資料
4.2.3.5.3-1	Immunogenicity of meningococcal PS conjugate vaccine to support DART in rabbits	[redacted]	20[redacted] ~ 20[redacted]	Sanofi Pasteur（フランス）	社内資料	参考資料
4.2.3.5.3-2	MenQuad-TT-developmental and reproductive toxicity study following repeated intramuscular administrations in the rabbit	[redacted]	20[redacted] ~ 20[redacted]	[redacted]（フランス）	社内資料	評価資料

4.2.3.5.4 新生児を用いた試験（該当資料なし）

4.2.3.6 局所刺激性試験（該当資料なし）

4.2.3.7 その他の毒性試験（該当資料なし）

4.3 参考文献

資料番号	第四部参考文献
4.3-1	WHO2005p31-63 TRS 927 Annex 1
4.3-2	FDA CBER2006 Guidance for Industry: Considerations for Developmental Toxicity Studies for Preventive and Therapeutic Vaccines for Infectious Disease Indications

第5部の添付資料

5.2 臨床試験一覧表

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.2	臨床試験一覧表	－	－	－

5.3 試験報告書及び関連情報

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書（該当資料なし）

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.1.4-1	Immunological Assay Methods	－	無	参考資料
5.3.1.4-2	Serum Bactericidal Assay For Serogroups A, C, W-135 and Y Used For the Detection Of Meningococcal Antibodies Using Human Complement	－	無	参考資料
5.3.1.4-3	Report for Protocol B007294, "Protocol for Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies Using Human Complement"	Q1-Q2, 2006	無	参考資料
5.3.1.4-4	Validation Report for Serogroup A SBA-HC Titers of 1:4, 1:8 and 1:16 Measured by [redacted], "Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies Using Human Complement"	Q4 2006 and Q1 2007	無	参考資料
5.3.1.4-5	Validation Report for Serogroup C SBA-HC Titers of 1:4, 1:8 and 1:16 Measured by [redacted], "Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies Using Human Complement"	Q1 2007	無	参考資料
5.3.1.4-6	Validation Report for Serogroup Y SBA-HC Titers of 1:4, 1:8 and 1:16 Measured by [redacted], "Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies Using Human Complement"	Q1 2007	無	参考資料
5.3.1.4-7	Validation Report for Serogroup W-135 SBA-HC Titers of 1:4, 1:8 and 1:16 Measured by [redacted], "Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies Using Human Complement"	Q1 2007	無	参考資料
5.3.1.4-8	Serum Bactericidal Assay For Serogroups A, C, W-135 and Y Used For The Detection Of Meningococcal Antibodies Using Baby Rabbit Complement	－	無	参考資料
5.3.1.4-9	Validation Report for [redacted], Serum Bactericidal Assay for the Detection of Meningococcal Antibodies	Q2 2000, Q2 2003, Q3 2011	無	参考資料
5.3.1.4-10	Transfer Report for Protocol B001269, Transfer of [redacted], "Serum bactericidal assay for the detection of meningococcal antibodies"	Q4 2000	無	参考資料
5.3.1.4-11	*Neisseria meningitidis* serogroups A, C, Y and W serum bactericidal activity assay	－	無	参考資料

5.3.1.4-12	VALIDATION OF THE SEROGROUP A, C, W AND Y SERUM BACTERICIDAL ANTIBODY ASSAY	–	無	参考資料
5.3.1.4-13	Determination of Corynebacterium diptheriae Toxin Functional Antibodies by Toxin Neutralization Assay	–	無	参考資料
5.3.1.4-14	Validation Report for Instruction [redacted] "Determination of Corynebacterium diphtheriae Toxin Functional Antibodies by Toxin Neutralization Assay"	Q1 2014	無	参考資料
5.3.1.4-15	ELISA Method for the Determination of Tetanus Antibodies in International Units	–	無	参考資料
5.3.1.4-16	VALIDATION REPORT FOR [redacted], "ELISA METHOD FOR THE DETERMINATION OF TETANUS ANTIBODIES IN INTERNATIONAL UNITS"	Q2 2001	無	参考資料
5.3.1.4-17	Transfer Validation Report for [redacted], "ELISA Method for the Determination of Tetanus Antibodies in International Units" from Bldg. 4 to Bldg. 53	Q1 2001	無	参考資料
5.3.1.4-18	ELISA Method For the Detection of Human Antibodies to PT Antigen	–	無	参考資料
5.3.1.4-19	ELISA Method For The Detection Of Human Antibodies To Filamentous Haemagglutinin Antigen	–	無	参考資料
5.3.1.4-20	ELISA Method For Detection Of Human Antibodies To Fimbrial Agglutinogens (2+3) Antigen	–	無	参考資料
5.3.1.4-21	ELISA Method for the Detection of Human Antibodies to Pertactin (69kD) Antigen	–	無	参考資料
5.3.1.4-22	Validation Report for [redacted], "ELISA Method For the Detection of Human Antibodies to Pertussis Toxin (PT) Antigen"	Q3/Q4 2005	無	参考資料
5.3.1.4-23	Validation Report for [redacted], "ELISA Method for the Detection of Human Antibodies to Filamentous Haemagglutinin"	Q3 2005	無	参考資料
5.3.1.4-24	Validation Report for [redacted], "ELISA Method For the Detection of Human Antibodies to Fimbrial Agglutinogens (2+3) Antigen"	Q3 2005	無	参考資料
5.3.1.4-25	Validation Report For [redacted], "ELISA Method For the Detection of Human Antibodies to Pertactin (69kD) Antigen"	Q3 2005	無	参考資料

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（該当資料なし）

5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書（該当資料なし）

5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.4.1-1	Phase I Study of the Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal (A, C, Y and W-135) Polysaccharide Tetanus Protein Conjugate Vaccine in Adults, Toddlers, and Infants (MET28)	2006/7/25 ~ 2008/8/27	有	評価資料
5.3.4.1-2	Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Meningococcal (A, C, Y, and W-135) Tetanus Protein Conjugate Vaccine (TetraMen-T) in Toddlers (MET32)	2008/4/21 ~ 2008/10/28	有	評価資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書（該当資料なし）

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書

5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.1-1	Immunogenicity and Safety of a Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Administered in Subjects 56 Years of Age and Older (MET44)	2012/11/12 ~ 2013/1/17	無	参考資料
5.3.5.1-2	A Phase II Study of the Immunogenicity and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Healthy Adolescents (MET50)	2014/7/22 ~ 2015/10/2	無	参考資料
5.3.5.1-3	Immunogenicity and Safety of an investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine Administered in Healthy Children 2 to 9 Years of Age (MET35)	2017/2/17 ~ 2017/10/10	有	評価資料
5.3.5.1-4	Immune Lot Consistency, Immunogenicity, and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Adults Aged 10 to 55 Years (MET43)	2016/7/15 ~ 2017/2/28	有	評価資料
5.3.5.1-5	Immunogenicity and Safety of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adults Age 56 Years and Older (MET49)	2016/7/15 ~ 2017/2/13	有	評価資料
5.3.5.1-6	Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Adults (MET56)	2016/4/15 ~ 2016/12/19	無	参考資料
5.3.5.1-7	Immunogenicity and Safety of a Single Dose of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Children, Adolescents, and Adults 2 to 55 Years of Age (EFC16335_MEQ00068)	2020/5/22 ~ 2020/11/7	有	評価資料

5.3.5.2 非対照試験報告書（該当資料なし）

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.3-1	Integrated Summary of Efficacy	－	無	参考資料
5.3.5.3-2	Integrated Summary of Safety	－	無	参考資料

5.3.5.4 その他の臨床試験報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.5.4-1	US Benefit Risk Assessment SAP	－	無	参考資料
5.3.5.4-2	US Benefit Risk Assessment Outputs	－	無	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

資料番号	標題	試験実施期間	電子データの有無	評価資料／参考資料
5.3.6-1	PERIODIC BENEFIT RISK EVALUATION REPORT, Meningococcal (Groups A, C, Y, W) conjugate vaccine, Covered period: [redacted]-[redacted]-20[redacted] to [redacted]-[redacted]-20[redacted]	－	無	参考資料

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

資料番号	症例一覧表
5.3.7-1	試験症例一覧表
5.3.7-2	副作用発現症例一覧表
5.3.7-3	重篤な有害事象発現症例一覧表
5.3.7-4	臨床検査値異常変動症例一覧表

5.4 参考文献

資料番号	第五部参考文献
5.4-1	Balmer P, Burman C, Serra L, York LJ. Impact of meningococcal vaccination on carriage and disease transmission: A review of the literature. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1118-30.
5.4-2	Barroso DE, Rebelo MC. Recognition of the epidemiological significance of Neisseria meningitidis capsular serogroup W135 in the Rio de Janeiro region, Brazil. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2007;102(6):773-5.
5.4-3	Borrow, R, Balmer P, Miller E. Meningococcal surrogates of protection-serum bactericidal antibody activity. Vaccine. 2005;23:2222-7.
5.4-4	Burman C, Serra L, Nuttens C, Presa J, Balmer P, York L. Meningococcal disease in adolescents and young adults: a review of the rationale for prevention through vaccination. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(2):459-69.
5.4-5	Centers for Disease Control and Prevention. Immunization Schedule: Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger, United States, 2021. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-adolescent.html
5.4-6	Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal Disease. In: Mbaeyi S, Duffy J, McNamara LA, editors. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.13th ed.(2015), Chapter 14. [internet]. Available from: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/mening.html
5.4-7	Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: Meningococcal disease in other countries. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/global.html
5.4-8	Centers for Disease Control and Prevention. Meningococcal disease: surveillance. [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/meningococcal/surveillance/index.html
5.4-9	Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2013;62(2). [Internet]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6202.pdf
5.4-10	Ceyhan M, Yildirim I, Balmer P, Borrow R, Dikici B, Turgut M, et al. A prospective study of etiology of childhood acute bacterial meningitis, Turkey. Emerg Infect Dis. 2008;14(7):1089-96.
5.4-11	Christensen H, May M, Bowen L, Hickman M, Trotter CL. Meningococcal carriage by age: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):853-61.
5.4-12	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01311557. Safety and Immunogenicity of Adacel® Vaccine Administered to Persons 10 Years of Age. [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01311557
5.4-13	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04084769. Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of an Investigational Quadrivalent Meningococcal Conjugate Vaccine in Adolescents and Adults. [Internet]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04084769
5.4-14	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04142242. Safety and Immunogenicity of a Single Dose of MenACYW Conjugate Vaccine at Least 3 Years Following Initial Vaccination With Either Menomune® Vaccine or MenACYW Conjugate Vaccine in Older Adults. [Internet]. Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04142242
5.4-15	ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04843111. The MenQuadfi® Pregnancy Registry: A Surveillance Registry to Assess the Safety of MenQuadfi® Among Exposed Pregnant Women and Their Offspring. [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04843111
5.4-16	ClinicalTrials.gov Indentifier: NCT01629589. Immunogenicity of Adacel® and BOOSTRIX® Vaccines in Adolescents. [Internet]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01629589
5.4-17	Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Hatcher C, Theodore J, Schmidt M, et al. Changes in Neisseria meningitidis disease epidemiology in the United States, 1998-2007: implications for prevention of meningococcal disease. Clin Infect Dis. 2010;50(2):184-91.
5.4-18	Cohn AC, MacNeil JR, Harrison LH, Lynfield R, Reingold A, Schaffner W, et al. Effectiveness and duration of protection of one dose of a meningococcal conjugate vaccine. Pediatrics. 2017;139(2):e20162193.
5.4-19	Diphtheria and Tetanus Toxoids. In: Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Adverse events associated with childhood vaccines; evidence bearing on causality (Chapter 5). Washington (DC): National Academy Press; 1994. p. 67-117.

5.4-20	Diphtheria toxoid, tetanus toxoid, and acellular pertussis containing vaccines. In: Stratton K, Ford A, Rusch E, Clayton EW, editors. Adverse effects of vaccines: evidence and causality (Chapter 10). Washington (DC): The National Academies Press; 2012:557-8.
5.4-21	Dretler AW, Rouphael, NG, Stephens DS. Progress toward the global control of Neisseria meningitidis: 21st century vaccines, current guidelines, and challenges for future vaccine development. Hum Vaccin Immunother. 2018;14(5):1146-60.
5.4-22	Efron AM, Sorhouet C, Salcedo C, Abad R, Regueira M, Vazquez JA. W135 invasive meningococcal strains spreading in South America: significant increase in incidence rate in Argentina. J Clin Microbiol. 2009;47(6):1979-80.
5.4-23	European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive meningococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019. [Internet]. Available from: https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/AER_for_2017-invasive-meningococcal-disease.pdf
5.4-24	Findlow H, Borrow R, Andrews N, Waight P, Sheasby E, Matheson M, et al. Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine given at 3 months of age to healthy infants in the United Kingdom. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(6):616-22.
5.4-25	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Memo: Clinical Review of Biologics License Applications for GlaxoSmithKline Biologicals' Meningococcal C and Y and Haemophilus b Conjugate Vaccine (Tetanus Toxoid Conjugate) (proposed proprietary name: MenHibrix). 07 June 2012. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/84451/download
5.4-26	Food and Drug Administration, Center for Biologics Evaluation and Research. Memo: Novartis Vaccines & Diagnostics, Inc: Meningococcal (Groups A, C, Y and W-135) Oligosaccharide Diphtheria CRM_{197} Conjugate Vaccine: Clinical review for proposed indication in persons aged 11 to 55 years. 28 January 2010. [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/media/78278/download
5.4-27	GARDASIL® (prescribing information). Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm111263.pdf
5.4-28	Goldschneider I, Gotschlich EC, Artenstein MS. Human immunity to the meningococcus. I. The role of humoral antibodies. J Exp Med. 1969;129(6):1307-26.
5.4-29	Halperin SA, Baine Y, Domachowske JB, Aggarwal N, Simon M, Langley JM, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a novel quadrivalent meningococcal ACWY-tetanus toxoid conjugate vaccine and a marketed quadrivalent meningococcal ACWY-diphtheria toxoid conjugate vaccine in healthy individuals 10-25 years of age. J Pediatric Infect Dis Soc. 2014:3(1):33-42.
5.4-30	Halperin SA, Gupta A, Jeanfreau R, Klein NP, Reisinger K, Walter E, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of an investigational and a licensed quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in children 2-10 years of age. Vaccine. 2010;28(50):7865-72.
5.4-31	Harrison LH, Granoff DM, Pollard AJ. Meningococcal capsular group A, C, W, and Y conjugate vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, and Offit PA, editors. Plotkin's Vaccine (7th Edition), Section 2, Chapter 38. Philadelphia (PA): Elsevier; 2018:619-43.
5.4-32	Harrison OB, Claus H, Jiang Y, Bennett JS, Bratcher HB, Jolley KA, et al. Description and nomenclature of Neisseria meningitidis capsule locus. Emerg Infect Dis. 2013;19(4):566-73.
5.4-33	ICH harmonized guideline. Integrated Addendum to ICH E6(R1): Guideline for good clinical practice E6(R2). [Internet]. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/E6_R2_Addendum.pdf
5.4-34	Jafri RZ, Ali A, Messonnier NE, Tevi-Benissan C, Durrheim D, Eskola J, et al. Global epidemiology of invasive meningococcal disease. Popul Health Metr. 2013;11(1):17.
5.4-35	Keyserling H, Papa T, Koranyi K, Ryall R, Bassily E, Bybel MJ, et al. Safety, immunogenicity, and immune memory of a novel meningococcal (groups A, C, Y, and W-135) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine (MCV-4) in healthy adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2005;159(10):907-13.
5.4-36	Kilic A, Urwin R, Li H, Saracli MA, Stratton CW, Tang YW. Clonal spread of serogroup W135 meningococcal disease in Turkey. J Clin Microbiol. 2006;44(1):222-4.
5.4-37	Knuf M, Romain O, Kindler K, Walther U, Tran PM, Pankow-Culot H, et al. Immunogenicity and safety of the quadrivalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (MenACWY-TT) in 2-10-year-old children: results of an open, randomised, controlled study. Eur J Pediatr. 2013;172(5):601-12.
5.4-38	Kristiansen PA, Jørgensen HJ, Caugant DA. Serogroup A meningococcal conjugate vaccines in Africa. Expert Rev Vaccines. 2015; 14(11): 1441-58.

5.4-39	Liang J, Peng G, Zhou H, Zhao Z, Liu M, Shao X, et al. [Epidemiological analysis on serogroup W135 Neisseria meningitidis firstly isolated from patient in Guangdong province]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. 2008;29(9):948. Chinese.
5.4-40	MacNeil JR, Blain AE, Wang X, Cohn AC. Current epidemiology and trends in meningococcal disease - United States, 1996-2015. Clin Infect Dis. 2018;66(8):1276-81.
5.4-41	Maiden MCJ, Ibarz-Pavon AB, Urwin R, Gray SJ, Andrews NJ, Clarke SC, et al. Impact of meningococcal serogroup C conjugate vaccines on carriage and herd immunity. J Infect Dis. 2008;197(5):737-43.
5.4-42	McVernon J, Nolan T, Richmond P, Reynolds G, Nissen M, Lambert SB, et al. A Randomized Trial to Assess Safety and Immunogenicity of Alternative Formulations of a Quadrivalent Meningococcal (A, C, Y, and W-135) Tetanus Protein Conjugate Vaccine in Toddlers. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(1):e15-23.
5.4-43	Menactra® (prescribing information). Sanofi Pasteur Inc. Swiftwater, PA (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm131170.pdf
5.4-44	MenACWY vaccine introduction (letter). NHS England and Public Health England. [Internet]. Available from: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/437901/150622_ACWY_bipartite_letter.pdf
5.4-45	MENVEO® (prescribing information). GSK Vaccines Srl Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm201349.pdf
5.4-46	Menveo® (Summary of Product Characteristics). GSK Vaccines S.r.l. Bellaria-Rosia 53018 Sovicille (Italy). [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/menveo-epar-product-information_en.pdf
5.4-47	Mueller JE, Borrow R, Gessner BD. Meningococcal serogroup W135 in the African meningitis belt: epidemiology, immunity, and vaccines. Expert Rev Vaccines. 2006;5(3):319-36.
5.4-48	Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med. 1998;17(8):873-90.
5.4-49	Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. Stat Med. 1998;17(8):857-72.
5.4-50	Nimenrix® (Summary of Product Characteristics). GlaxoSmithKline Biologicals S.A. Rixensart (Belgium). [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nimenrix-epar-product-information_en.pdf
5.4-51	Pichichero ME. Protein carriers of conjugate vaccines: Characteristics, development, and clinical trials. Hum Vaccin Immunother. 2013;9(12): 2505-23.
5.4-52	Prevnar 13® (prescribing information). Pfizer Inc. Philadelphia PA (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM574852.pdf
5.4-53	Robertson CA, Greenberg DP, Hedrick J, Pichichero M, Decker MD, Saunders M. Safety and immunogenicity of a booster dose of meningococcal (groups A, C, W, and Y) polysaccharide diphtheria toxoid conjugate vaccine. Vaccine. 2016;34(44):5273-8.
5.4-54	Rouphael NG, Zimmer SM, Stephens DS. Neisseria meningitidis. In: Barrett ADT, Stanberry LR, editors. Vaccines for biodefense and emerging and neglected diseases. 1st ed. (Chapter 53) London: Academic Press; 2009:1061-79.
5.4-55	Sharma K, Chiu C, Wood N. Meningococcal vaccines in Australia: a 2019 update. Aust Prescr. 2019; 42(4):131–5.
5.4-56	Stephens DS, Greenwood B, Brandtzaeg P. Epidemic meningitis, meningococcaemia, and Neisseria meningitidis. Lancet. 2007;369(9580):2196-210.
5.4-57	Stephens DS. Conquering the meningococcus. FEMS Microbiol Rev. 2007;31(1):3-14.
5.4-58	Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tégueté I, Pasetti MF, Kodio M, et al. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. Lancet Infect Dis. 2016;16(9):1026-35.
5.4-59	Trumenba® (prescribing information). Pfizer Inc. Philadelphia, PA (USA). [Internet]. Available from: https://www.fda.gov/downloads/biologicsbloodvaccines/vaccines/approvedproducts/ucm421139.pdf
5.4-60	Tseng HF, Sy LS, Ackerson BK, Hechter RC, Tartof SY, Haag M, et al. Safety of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine in 11- to 21-year-olds. Pediatrics. 2017;139(1):e20162084.
5.4-61	Velentgas P, Amato AA, Bohn RL, Chan KA, Cochrane T, Funch DP, et al. Risk of Guillain-Barré syndrome after meningococcal conjugate vaccination. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12):1350-8.
5.4-62	von Gottberg A, du Plessis M, Cohen C, Prentice E, Schrag S, de Gouveia L, et al. Emergence of endemic serogroup W135 meningococcal disease associated with a high mortality rate in South Africa. Clin Infect Dis. 2008;46(3):377-86.

5.4-63	Vu DM, Welsch JA, Zuno-Mitchell P, Dela Cruz JV, Granoff DM. Antibody persistence 3 years after immunization of adolescents with quadrivalent meningococcal conjugate vaccine. J Infect Dis. 2006;193(6):821-8.
5.4-64	Weidlich L, Baethgen LF, Mayer LW, Moraes C, Klein CC, Nunes LS, et al. High prevalence of Neisseria meningitidis hypervirulent lineages and emergence of W135:P1.5,2:ST-11 clone in Southern Brazil. J Infect. 2008;57(4):324-31.
5.4-65	World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Niger. [Internet]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-july-2015-niger-en
5.4-66	World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Niger. [Internet]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/29-april-2015-niger-en
5.4-67	World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2017 - Nigeria. [Internet]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/24-march-2017-meningococcal-disease-nigeria-en
5.4-68	World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2015 - Nigeria. [Internet]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/13-march-2015-nigeria-en
5.4-69	World Health Organization. Disease outbreak news: Meningococcal disease. 2017 - Togo. [Internet]. Available from: https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/23-february-2017-meningococcal-disease-togo-en
5.4-70	Yih WK, Weintraub E, Kulldorff M. No risk of Guillain-Barré syndrome found after meningococcal conjugate vaccination in two large cohort studies. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2012;21(12): 1359-60.
5.4-71	Zahlanie YC, Hammadi MM, Ghanem ST, Dbaibo GS. Review of meningococcal vaccines with updates on immunization in adults. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(4):995-1007.
5.4-72	Zheteyeva Y, Moro PL, Yue X, Broder K. Safety of meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in pregnancy: a review of the Vaccine Adverse Event Reporting System. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(6):478. e1-6.
5.4-73	国立感染症研究所、病原微生物検出情報 (IASR). 2018;39(1):1-2.

添付すべき資料がない項目リスト

第2部　CTDの概要（サマリー）

CTD番号・項目名
2.3.R 各極の要求資料
2.6.4 薬物動態試験の概要文
2.6.5 薬物動態試験概要表

第3部　品質に関する文書

CTD番号・項目名
3.2.S.5 Reference Standards or Materials（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群C））
3.2.S.5 Reference Standards or Materials（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群W））
3.2.S.5 Reference Standards or Materials（髄膜炎菌多糖体 - 破傷風トキソイド結合体（血清群Y））
3.2.R 各極の要求資料
3.3 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
4.2.3.3 遺伝毒性試験
4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
4.2.3.6 局所刺激性試験
4.2.3.7 その他の毒性試験

第5部　臨床試験報告書

CTD番号・項目名
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書
5.3.1.3 In Vitro-In Vivo の関連を検討した試験報告書
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
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
5.3.5.2 非対照試験報告書