

## 審議結果報告書

令和5年3月6日  
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] フルミスト点鼻液  
[一般名] 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン  
[申請者名] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成28年6月13日

### [審議結果]

令和5年2月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和5年2月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] フルミスト点鼻液  
[一般名] 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成28年6月13日  
[剤形・含量] 1噴霧容器0.2 mL中に、有効成分として、弱毒生インフルエンザウイルス（A型及びB型）を、ウイルス株あたり $7.0 \pm 0.5 \text{ Log}_{10} \text{ FFU}$ （総力価として $8.0 \text{ Log}_{10} \text{ FFU}$ 以下）含有する点鼻液剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、インフルエンザの予防に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

インフルエンザの予防

### [用法及び用量]

2歳以上19歳未満の者に、0.2 mLを1回（各鼻腔内に0.1 mLを1噴霧）、鼻腔内に噴霧する。

### [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。

## 審査報告 (1)

令和4年1月5日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

### 申請品目

- [販売名] フルミスト点鼻液  
[一般名] 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン  
[申請者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成28年6月13日  
[剤形・含量] 1噴霧容器0.2 mL中に、有効成分として、弱毒生インフルエンザウイルス（A型及びB型）を、ウイルス株あたり  $7.0 \pm 0.5 \text{ Log}_{10} \text{ FFU}$ （総力価として  $8.0 \text{ Log}_{10} \text{ FFU}$  以下）含有する点鼻液剤

[申請時の効能・効果]  
インフルエンザの予防

[申請時の用法・用量]  
通常、2歳以上19歳未満のものに1回接種する（各鼻腔に約0.1 mL噴霧）。

### [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等.....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略.....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略..	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略.....	10
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断.....	35
9. 審査報告(1)作成時における総合評価.....	35

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A 型、B 型、C 型及び D 型に分類され、A～C 型がヒトに感染する。臨床的に問題になるインフルエンザのうち冬期に流行する季節性インフルエンザは、A 型及び B 型のインフルエンザウイルスの感染により発症する。A 型インフルエンザウイルスは、ウイルス表面に存在する赤血球凝集素（ヘムアグルチニン Hemagglutinin : HA）とノイラミニダーゼ（Neuraminidase : NA）の抗原性の違いにより亜型（H1 から H18 及び N1 から N11）に分類される。ヒト社会で流行を繰り返している A 型ウイルスは H1N1 型と H3N2 型である。また、B 型インフルエンザウイルスにも HA 及び NA が存在するが、亜型の分類に至る程の差異はなく、HA の抗原性の違いによりビクトリア系統と山形系統の 2 つの系統に分類される。

季節性インフルエンザワクチンの製造に用いる推奨株は、毎年、インフルエンザの流行株のサーベイランスをもとに、WHO の専門家会議により選定され、公表される。現在、本邦において製造販売されているインフルエンザワクチンの製造株は、国立感染症研究所が WHO の推奨する株の中から、期待される有効性及びワクチンの供給可能性を踏まえて選定している。本剤は、原薬の製造業者である英国 MedImmune 社が WHO の推奨する株の中から製造株を選択し、製造される。

現在、本邦において製造販売されているインフルエンザワクチンは、不活化したインフルエンザウイルスの HA 画分を有効成分とするインフルエンザ HA ワクチンであり、接種経路は皮下接種である。本剤は、本邦で初めて製造販売承認申請された経鼻接種の弱毒生インフルエンザワクチンである。

本剤の本邦における臨床開発は 2014 年 11 月にアストラゼネカ株式会社により開始され、今般、小児を対象とした臨床試験等に基づき、第一三共株式会社により製造販売承認申請が行われた。

2022 年 12 月時点で、本剤は米国、欧州を含む海外 30 以上の国又は地域で製造販売承認されている。

なお、本剤の開発の過程において、3 価製剤又は 4 価製剤が用いられている。本報告書においては、特に断りがない限り「本剤」は 4 価製剤を指す。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、遺伝子再集合により構築された弱毒生インフルエンザウイルス（A 型・B 型）を有効成分とする経鼻投与型の弱毒生インフルエンザワクチンである。本剤製造に用いられるワクチン株は、野生株が増殖しにくい低温で効率的に増殖する低温馴化、37℃以上で増殖しにくい温度感受性及び動物モデルでインフルエンザ症状を引き起こさない弱毒化の 3 つの特性を有する。

### 2.1 原薬

#### 2.1.1 ウイルスシードの調製及び管理

WHO 又は CDC 等の WHO 協力センターから配布される A 型及び B 型のインフルエンザウイルス野生株それぞれから、HA 又は NA 遺伝子を含むプラスミドがそれぞれ調製される。低温馴化、温度感受性及び弱毒化の表現型を有する A 型及び B 型のインフルエンザウイルスの MDV は、それぞれ A/Ann Arbor/6/60 及び B/Ann Arbor/1/66 株に由来し、A 型及び B 型の MDV それぞれから、インフルエンザウイルスの 6 つの内部遺伝子（PB1、PB2、NP、NS、PA 及び M 遺伝子）のうち 1 つの遺伝子を含むプラスミドが調製される。インフルエンザウイルスの株ごとに、これら 8 つのプラスミドを Vero 細胞に導入し、ニワトリ腎胚細胞との共培養又は単独培養下にて遺伝子再集合によりインフルエンザウイルスが構

築される。これを SPF 発育鶏卵で ████████ したものを ████████ し、SPF 発育鶏卵で ████████ して MS が調製される。

MS について、表 1 に示す特性解析及び純度試験が実施された。その結果、各試験への適合が確認され、外来性ウイルス及び非ウイルス感染性物質は検出されなかった。

MS は、██████℃ ████████ で ████████ される。本剤は季節性インフルエンザに対するワクチンであることから、WHO によるインフルエンザワクチン株の推奨内容により、毎年新たに調製が必要な MS の検討が行われ、新たに調製された MS について、表 1 の特性解析及び純度試験が実施される。

表 1 MS における特性解析及び純度試験

	試験項目	試験対象
特性解析	表現型	MS
	遺伝的安定性試験	
	遺伝子配列解析	
	弱毒性	
	力価 (██████)	
	██████ 試験による同定試験	
	██████ a) (██████)	
純度試験	無菌試験	██████ b)
	特定微生物 (██████、██████、██████ を選択培地により検出)	
	微生物細胞培養試験 (██████ な 法)	
	マイコプラズマ否定試験 (██████)	
	ニワトリ白血病ウイルス否定試験 (██████)	
	逆転写酵素	
	in vitro 外来性ウイルス否定試験 (██████、██████ 及び ████████)	
	in vivo 外来性ウイルス否定試験 (乳のみマウス及びニワトリ卵)	

a) ████████ する場合、又は ████████ 場合に実施される。

b) ████████

### 2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、SPF 鶏卵の発育、ウイルス増殖、ハーベスト、採取液プール及びろ過、シヨ糖密度勾配遠心分離、遠心プール液希釈、無菌ろ過、凍結並びに保管からなる。得られた原薬はポリカーボネート製の容器を用いて ████████ ~ -60℃ で保存される。

重要工程は、██████、██████、██████、██████ 及び ████████ とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

MS の調製及びウイルス増殖工程で使用される SPF 発育鶏卵以外に、生物由来原料等は使用されていない。SPF 発育鶏卵は、生物由来原料基準に適合することが確認されている。

MS について、表 1 の純度試験が設定されている (2.1.1 参照)。工程内管理試験として、ハーベスト工程後の尿膜腔液についてはバイオバーデン (██████) が、██████ における ████████ についてはバイオバーデン (██████)、特定微生物、逆転写酵素、マイコプラズマ否定試験、in vitro 外来性ウイルス等否定試験、in vivo 外来性ウイルス等否定試験及びニワトリ



白血病ウイルス否定試験が、製剤の製造工程における [REDACTED] の [REDACTED] については無菌試験が設定されている。

### 2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は表2のとおりである。主な臨床試験で用いられた原薬は製法 f により製造された。各製法変更にあたり、製法変更前後での原薬について、品質の同等性/同質性が確認されている。

表2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	・ [REDACTED] の導入
製法 b から製法 c	・ [REDACTED] の変更
製法 c から製法 d	・ [REDACTED] に変更
製法 d から製法 e	・ [REDACTED] の変更
製法 e から製法 f (申請製法)	・ [REDACTED] に変更

### 2.1.5 特性

#### 2.1.5.1 構造及び特性

原薬について、表3に示す特性解析が実施された。

表3 原薬の特性解析の概略

分類	試験項目	試験方法
構造	ウイルス粒子の形態評価	電子顕微鏡観察
生物学的性質	増殖性、免疫原性及び感染抵抗性の評価	[REDACTED] 法 ([REDACTED])、[REDACTED] 法又は [REDACTED] 試験 ([REDACTED])、[REDACTED] 法及び [REDACTED] 法 ([REDACTED])
物理的・化学的性質	[REDACTED] 測定	[REDACTED] による計測
	[REDACTED]	力価試験 ([REDACTED] 法又は [REDACTED] 法)
遺伝学的及び生化学的性質	[REDACTED] 解析	[REDACTED] 解析
	遺伝子型	[REDACTED] による [REDACTED] の確認
	[REDACTED] による同定 a)	[REDACTED] 法
	[REDACTED] による同定 b)	[REDACTED] 法
	HA タンパク質	[REDACTED] 及び [REDACTED]
	HA 含量	HA 法
ウイルス RNA 含量	[REDACTED] 法	

a) [REDACTED] であることの確認

b) [REDACTED] を示すことの確認

#### 2.1.5.2 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、卵由来の尿膜腔液成分（卵白アルブミン、タンパク質及びトリ由来 DNA）、EDTA 二ナトリウム及びゲンタマイシン硫酸塩並びにエンドトキシンとされた。

エンドトキシンは、原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。ゲンタマイシン硫酸塩は、検出限界以下まで除去されていることが確認されている。以上の他、卵白アルブミン、タンパク質、トリ由来 DNA 及び EDTA 二ナトリウムは、製造工程で十分に低減されていることがプロセス・バリデーションにより確認されている。

## 2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、無菌、エンドトキシン、弱毒性、性状、力価及び表現型が設定されている。

## 2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 原薬の主な安定性試験の概略

	ロット数 <sup>a)</sup>	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	3	-60℃以下	60カ月	製栓付きのポリカーボネート製容器

a) 申請製法で製造された原薬

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬は-60℃以下で60カ月まで安定であることは安定性試験成績から確認されたものの、保管設備におけるこれまでの実績等も考慮し、原薬の有効期間は、製栓付きのポリカーボネート製容器を用いて、-60℃に保存するとき、24カ月と設定された。

## 2.2 製剤

### 2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1噴霧容器(0.2mL)あたり、弱毒生インフルエンザウイルス(A型・B型)を1株あたり7.0±0.5 Log<sub>10</sub> FFU含有する点鼻液剤である。製剤には、精製ゼラチン、L-アルギニン塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム一水和物、精製白糖、リン酸水素二カリウム、リン酸二水素カリウム、水酸化カリウム及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、スプレーノズル(製のスプレーノズルボディ及び製のスプレーノズルバルブから構成される)付きの噴霧容器に充てんされている。また、噴霧容器には、各鼻腔に製剤を半量ずつ接種するための用量調節クリップが装着されている。

### 2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、原薬融解、混合、充填・打栓、包装・表示、保管及び検査からなる。重要工程は、工程及び工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発段階における製造方法の主な変更は、表5のとおりである。主な臨床試験では製法Cの製剤が使用された。各製法変更に伴い、変更前後の品質の同源性/同質性が確認されている。

表 5 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 処方の変更（安定剤として [ ] 及び [ ] を添加、pH 調節剤を [ ] に変更）</li> <li>・ 混合工程における [ ] による希釈の削除</li> <li>・ 充てん・打栓工程における充てん量の変更</li> <li>・ 製剤の保管温度の変更（ [ ] °C から [ ] °C へ変更）</li> </ul>
製法 B から製法 C (申請製法)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造スケールの拡大</li> </ul>

#### 2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、pH、エンドトキシン、無菌、力価、総力価及び表示確認が設定されている。

#### 2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は、表 6 のとおりである。

表 6 製剤の主な安定性試験の概略

	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	保存条件	試験期間	保存形態
長期保存試験	申請製法	申請製法	3	-30~-20°Cに保存後、2~8°Cに保存、遮光	-30~-20°C : 20 週 2~8°C : 18 週	[ ] 製のスプレーノズルバルブ付きのガラス製噴霧容器

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な品質の変化は認められなかった。なお、製剤の長期保存試験における冷凍時の保存条件は-30~-20°Cであったものの、これまでの温度管理の実績に基づき、製剤を2~8°Cに保存する前の冷凍時の保存温度は、 [ ] °Cと設定されている。

以上より、製剤の有効期間は、 [ ] 製のスプレーノズルバルブ付きのガラス製噴霧容器を用い、遮光下、2~8°Cに保存するとき、18 週と設定された。

### 2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

#### 2.R.1 新添加剤について

本剤には、経鼻接種において使用前例のない新添加剤である精製ゼラチン、L-アルギニン塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム一水和物、精製白糖、リン酸水素二カリウム及び水酸化カリウムが使用されている。

##### 2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

精製ゼラチン、L-アルギニン塩酸塩、精製白糖及び水酸化カリウムについては日本薬局方適合品であり、機構は、規格及び試験方法及び並びに安定性について問題はないと判断した。

L-グルタミン酸ナトリウム一水和物及びリン酸水素二カリウムについては、機構は、提出された資料から、規格及び試験方法及び並びに安定性について問題はないと判断した。



### 2.R.1.2 安全性について

精製ゼラチン、L-アルギニン塩酸塩、L-グルタミン酸ナトリウム一水和物、精製白糖、リン酸水素二カリウム及び水酸化カリウムについて、機構は、提出された資料から、経鼻接種における安全性に問題はないと判断した。

以上、機構は、本剤におけるこれらの添加剤の使用において、特段の問題点はないと判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験成績としてフェレットを用いた免疫原性及び攻撃試験成績が提出された。提出された資料のうち、主な試験成績は以下のとおりであった。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 フェレットを用いた免疫原性及び攻撃試験（CTD 4.2.1.1-6）

フェレット（試験1：雌15例、雄17例／試験2：雌32例）に、本剤を経鼻投与したときの免疫応答及びインフルエンザウイルスに対する防御効果が評価された<sup>1)</sup>。表7に示す低温馴化ウイルス株を含む本剤又はプラセボ<sup>2)</sup>が0.2 mL（各鼻腔内に0.1 mL、ウイルス株の含量は $10^7$  FFU/株/0.2 mL）を28日間隔で2回投与され、1回目投与14～49日後の血清中HAI抗体価が測定された。また、1回目投与49日（2回目投与21日）後、試験1及び試験2のそれぞれの試験において本剤又はプラセボを投与した各群を4例ずつ4群に分け、低温馴化ウイルス株と同じ株<sup>3)</sup>の弱毒化前の野生型ウイルスが各株 $10^7$  FFU/例で経鼻投与された。野生型ウイルス攻撃3日後、感染部位のウイルス量を測定するため、肺組織、鼻部組織及び鼻腔洗浄液が採取された。採取された肺組織及び鼻部組織は発育鶏卵を、鼻腔洗浄液は培養細胞を用いてウイルス感染価が測定された。

表7 各試験に用いた製剤に含まれる低温馴化ウイルス株

試験	ウイルス株			
	A型 H1N1 亜型	A型 H3N2 亜型	B型 Victoria 系統	B型山形系統
試験1	A/California/7/2009	A/Perth/16/2009	B/Brisbane/60/2008	B/Wisconsin/1/2010
試験2	A/New Caledonia/20/99	A/Wisconsin/67/2005	B/Malaysia/2506/2004	B/Jiangsu/10/2003

1回目投与49日（2回目投与21日）後、本剤群において各野生型ウイルスに対する血清中HAI抗体価の上昇が認められた。野生型ウイルス攻撃3日後の各検体からのウイルス回収量は、プラセボ群に比べ本剤群で低下しており、A型（H1N1亜型及びH3N2亜型）及びB型（Victoria系統及び山形系統）に対する本剤のウイルス増殖抑制効果が認められた。

### 3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた安全性薬理試験は実施されていないが、本剤の安全性薬理は、フェレットを用いた反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2）における一般状態観察等で評価され、申請者は、反復投与毒性試験の結果

<sup>1)</sup> 本試験では2種類のA型株及び1種類のB型株を含む3価製剤についても評価されているが、4価製剤の成績のみ記載した。

<sup>2)</sup> ショ糖リン酸緩衝液（200 mmol/L ショ糖、65 mmol/L リン酸水素二カリウム及び35 mmol/L リン酸二水素カリウム（pH7.2））

<sup>3)</sup> 試験1のA型H3N2亜型の野生型ウイルスを投与する群には、A型H3N2亜型で抗原性の一致する株であるA/Rhode Island/1/2010が $10^7$  FFU/例で経鼻投与された。

に加え、国内外で実施した臨床試験の安全性データ及び海外での製造販売後に蓄積された安全性データにおいて、心血管系、呼吸器系及び中枢神経系の生理機能への影響は認められていないと説明している。

### 3.R 機構における審査の概略

提出された資料により、機構は、本剤の非臨床薬理に特段の問題はないと判断した。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン（WHO Technical Report Series No.927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005）及び「感染症予防ワクチンの非臨床ガイドライン」（平成 22 年 5 月 27 日付け薬食審査発 0527 第 1 号）において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

### 5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、フェレットにおける反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）の初回投与後の結果から評価され、死亡及び全身への影響は認められていない。

### 5.2 反復投与毒性試験

本剤を用いてフェレットにおける反復投与毒性試験が実施された（表 8）。主な所見は、投与部位（鼻腔）における炎症性変化であった。

表 8 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	本剤用量 (mL/body)	主な所見	無毒性量 (mL/body)	添付資料 CTD
雌雄 フェレット	経鼻	4 週間 (計 3 回) a) + 休薬 4 週	0 <sup>b)</sup> 、0.1 <sup>c)、d)</sup>	0.1 <sup>e)</sup> ：鼻粘膜上皮の炎症性所見、鼻甲介の細胞滲出 回復性：あり	0.1	4.2.3.2-1

- a) 初回投与日を 0 日として、0、14 及び 28 日に、左右の鼻腔に 0.05 mL/site（計 0.1 mL/body）で投与  
b) PBS  
c) 10<sup>7.5</sup> FFU/株  
d) 溶媒：ゼラチン、アルギニン及びグルタミン含有ショ糖リン酸緩衝液  
e) 初回投与日を 0 日として、28、31 及び 56 日に、本剤に対する免疫原性（血清中の赤血球凝集抑制抗体）が確認されている。

### 5.3 遺伝毒性試験

本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4 がん原性試験

本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

## 5.5 生殖発生毒性試験

本剤を用いてラットにおける生殖発生毒性試験が実施された（表 9）。本剤投与により、親動物及び次世代への影響は認められなかった。

表 9 生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	本剤用量 (mL/body)	主な所見	無毒性量 (mL/body)	添付資料 CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ラット (SD)	経鼻	雌:妊娠 6~20 日(計 3 回)又は交配 14 日前~妊娠 20 日目(計 6 回) <sup>a)</sup>	0 <sup>b)</sup> 、0.2 <sup>b)</sup> 、0 <sup>c)</sup>	母動物 <sup>d)</sup> 0.2 : なし 胚・胎児 <sup>d)</sup> 0.2 : なし F1 出生児 <sup>d)</sup> 0.2 : なし	母動物 (一般毒性、生殖能) : 0.2 胚・胎児 : 0.2 F1 出生児 : 0.2	4.2.3.5.1-1

- a) 妊娠 6、13 及び 20 日、又は、交配前 14、8 及び 1 日、妊娠 6、13 及び 20 日に、左右の鼻腔に 0.1 mL/site (計 0.2 mL/body) で投与
- b) 溶媒：ゼラチン、アルギニン及びグルタミン含有ショ糖リン酸緩衝液
- c)  $10^{7.0 \pm 0.5}$  FFU/株
- d) 交配後 21 日 (帝王切開時) 及び分娩後 21 日における母動物、妊娠 21 日 (帝王切開時) の胎児、及び分娩後 21 日の F1 出生児において、本剤に対する免疫原性 (血清中の赤血球凝集抑制抗体) が確認されている。

## 5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、フェレットにおける反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1) の結果から評価され、本剤投与部位に回復性のある鼻粘膜上皮の炎症性所見及び鼻甲介の細胞滲出が認められた。

## 5.R 機構における審査の概略

提出された資料から、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

## 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

国内臨床試験 (VN0107-A-J301 試験) におけるインフルエンザウイルスの検出は、鼻腔拭い液を試料として、M 遺伝子領域に特異的なプライマーを用いて、nested PCR 法により行われた。また、インフルエンザウイルス野生株又はワクチン株の識別には RT-PCR が用いられた。野生株と同定されたインフルエンザウイルスについては、HA タンパク質の HA1 領域の塩基配列が決定された。

### 6.2 臨床薬理試験

18~49 歳の健康男性又は妊娠・授乳していない健康女性を対象に、放射性物質 (<sup>99m</sup>Tc-DTPA) を含有するプラセボを、本剤に用いるものと同じ噴霧容器を用いて鼻腔内接種したときの初期分布パターン及び鼻腔からのクリアランスが検討された。初期分布パターンは表 10 のとおりであり、主に鼻腔に分布し、一部が鼻咽頭へ移行し、嚥下により食道・胃へ分布した。肺及び脳で認められたシグナルは、隣接部位 (鼻咽頭及び食道・胃) からのガンマ線散乱に起因しており、ガンマシンチグラフィアーのアーチファクトと考えられた。また、鼻腔における半減期は 0.44 時間であった。

表 10 初期分布のパターン

部位	鼻腔	鼻咽頭	両肺	脳	食道・胃	鼻漏拭い液
分布した割合の平均値±SD (%)	76.3 ± 18.5	7.8 ± 8.9	0.9 ± 0.9	2.5 ± 1.6	4.2 ± 6.5	8.3 ± 15.7

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、本剤の臨床薬理評価について特段の問題はないと判断した。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する資料として、評価資料 2 試験が提出された（表 11）。

表 11 有効性及び安全性に関する臨床試験（評価資料）の一覧

実施地域	試験名 (相)	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
日本	D2560C00007 (Ⅲ)	2～6 歳の日本人健康小児	100 例	季節性インフルエンザワクチン接種歴あり： 本剤 0.2 mL（各鼻腔に 0.1 mL）を 1 回接種 季節性インフルエンザワクチン接種歴なし： 本剤 0.2 mL（各鼻腔に 0.1 mL）を 4 週間隔で 2 回接種	安全性
日本	VN0107-A-J301 (Ⅲ)	2～18 歳の日本人健康小児	911 例	本剤又はプラセボ 0.2 mL（各鼻腔に 0.1 mL）を 1 回接種	有効性 安全性

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：D2560C00007 試験、実施期間 2014 年 11 月～2015 年 2 月）

2～6 歳の日本人健康小児を対象（目標例数 100 例）に、本剤の安全性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内 3 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.2 mL（各鼻腔に 0.1 mL）を鼻腔内に接種することとされた。なお、季節性インフルエンザワクチン接種歴のある被験者には 1 回接種、季節性インフルエンザワクチン接種歴のない被験者には少なくとも 4 週の間隔をおいて 2 回接種することとされた。

組み入れられた 100 例のうち、季節性インフルエンザワクチン接種歴のある 94 例に本剤が 1 回、季節性インフルエンザワクチン接種歴のない 6 例に本剤が 2 回接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。

各回接種 14 日後までの特定有害事象（38℃以上の発熱、鼻汁／鼻閉、口腔咽喉痛、咳嗽、頭痛、全身性筋肉痛、活動性低下、食欲減退）、各回接種 28 日後までの有害事象（特定有害事象を除く）及び重篤な有害事象、並びに同意取得から最終接種 28 日後までの重篤な有害事象が収集された。治験薬との因果関係は合理的な可能性の有無で評価され、「合理的な可能性あり」と評価された有害事象が副反応とされた。重症度は「軽度」、「中等度」又は「重度」で評価された。

本剤接種 14 日後までに発現した特定有害事象の発現状況は表 12 のとおりであった。

表 12 治験薬接種 14 日後までに発現した特定有害事象 (D2560C00007 試験、安全性解析対象集団)

事象名	n (%) (N=100)
特定有害事象全体	57 (57.0)
発熱 <sup>a)</sup>	10 (10.0)
鼻漏	51 (51.0)
口腔咽頭痛	7 ( 7.0)
咳嗽	34 (34.0)
頭痛	3 ( 3.0)
筋肉痛	1 ( 1.0)
活動性低下	3 ( 3.0)
食欲減退	2 ( 2.0)

N : 解析対象例数、n : 発現例数

a) 38.0℃以上 (腋窩体温)

本剤接種 28 日後までに認められた有害事象 (特定有害事象を除く) の発現割合は 1 回目接種後で 42% (42/100 例)、2 回目接種後で 33.3% (2/6 例) であった。1 回目接種後、4%以上に認められた事象は鼻咽頭炎 13.0% (13/100 例)、胃腸炎 4.0% (4/100 例) 及び皮膚乾燥 4.0% (4/100 例) であった。本剤接種後 28 日までに認められた副反応は 1 例 (腹痛及び下痢各 1 件) であった。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : VN0107-A-J301 試験、実施期間 2016 年 10 月～2017 年 5 月)

2～18 歳の日本人健康小児を対象 (目標例数 782 例 : 本剤群 521 例、プラセボ群 261 例) に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験が実施された。目標例数は、プラセボ群のインフルエンザ発症割合を 20.0%、本剤群のインフルエンザ発症割合を 11.5% と仮定し、有意水準を両側 5%、検出力を 80%、本剤群とプラセボ群の割付比を 2 : 1 とすると必要例数は 767 例となり、脱落割合を 2.0% と仮定し、782 例 (本剤群 521 例、プラセボ群 261 例) とされた。なお、本治験では被験者は年齢 (2～6 歳 / 7～18 歳) を層別因子として本剤群又はプラセボ群に 2 : 1 の比で無作為に割り付けられた。用法・用量は、治験薬 (本剤又はプラセボ) 0.2 mL (各鼻腔内に 0.1 mL) を鼻腔内に 1 回接種することとされた。

無作為化された 911 例 (本剤群 609 例、プラセボ群 302 例、以下同順) が ITT 解析対象集団とされ、そのうち治験薬を接種された 910 例 (608 例、302 例) が安全性解析対象集団とされた。ITT 解析対象集団のうち、26 例 (有効性評価不能<sup>4)</sup> 21 例 (11 例、10 例)、除外基準違反 4 例 (2 例、2 例)、治験薬未接種 1 例 (1 例、0 例) を除いた 885 例 (595 例、290 例) が PPS とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は、「インフルエンザ発症調査期間中にインフルエンザ感染症状を認め、ワクチン株との抗原一致性を問わない全てのインフルエンザウイルス野生株によるものと検査で同定されたインフルエンザ発症割合 (治験薬接種 14 日以内に発症したものを除く)」とされ、本剤群及びプラセボ群のインフルエンザ発症割合から VE が算出された (VE (%) = (1 - 相対リスク) × 100 (相対リスク = 本剤群のインフルエンザ発症割合 / プラセボ群のインフルエンザ発症割合))。なお、試験期間中にインフルエンザを複数回発症した被験者については初発のインフルエンザ発症が解析対象とされた。

インフルエンザウイルスを同定するための PCR 検査は、治験実施計画書に規定されたインフルエンザ感染症状を認めた場合、来院ごとに鼻腔拭い液検体 (以下、「検体」) を採取して行うこととされた。

<sup>4)</sup> インフルエンザ症状を認めたが、鼻腔拭い液検体が採取されなかった又は医学的に不適当と判断された



インフルエンザ感染症状の発症後 24 時間以内に検体が得られなかった場合、可能な限り早急に検体採取することとされた。治験実施計画書では、インフルエンザ感染症状は、以下の定義 1) 又は定義 2) に該当する場合と定義された。

定義 1) 以下に示すいずれか (1 つ以上) の新たな症状が認められた場合：

発熱<sup>5)</sup>、喘鳴、息切れ、肺うっ血<sup>6)</sup>、肺炎、耳感染<sup>7)</sup>

定義 2) 以下の症状のうち 2 つ以上が同時に認められた場合：

鼻水・鼻詰まり (鼻漏)、咽頭痛 (咽頭炎)、咳嗽、筋肉痛、悪寒、頭痛、易刺激性、活動性低下、嘔吐

インフルエンザ発症割合は本剤群 25.5% (152/595 例) 及びプラセボ群 35.9% (104/290 例)、VE [両側 95%CI] は 28.8 [12.5, 42.0] % であり、VE の両側 95%CI の下限は、事前に規定された評価の基準 (0%) を上回った (表 13)。

表 13 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症 (VN0107-A-J301 試験、PPS)

本剤群		プラセボ群		VE (%) [両側 95%CI] a)
n/N	インフルエンザ発症割合 (%)	n/N	インフルエンザ発症割合 (%)	
152/595	25.5	104/290	35.9	28.8 [12.5, 42.0]

N：解析対象例数、n：インフルエンザ発症例数

a) 正規近似に基づく 95%CI

安全性について、治験薬接種 14 日後までの特定有害事象 (38°C 以上の発熱、鼻漏、口腔咽喉痛、咳嗽、頭痛、筋肉痛、活動性低下、食欲減退)、治験薬接種 28 日後までの有害事象 (特定有害事象を除く) 及び同意取得から試験終了時 (2017 年 4 月 30 日) までの重篤な有害事象が収集された。治験薬との因果関係について「関連あり<sup>8)</sup>」と評価された有害事象が副反応とされた。重症度は「軽度」、「中等度」又は「重度」で評価された。

治験薬接種 14 日後までに発現した特定有害事象及びその副反応は表 14 のとおりであった。

<sup>5)</sup> 直腸温/鼓膜温 38.0°C 以上、腋窩温 37.5°C 以上、又は口腔温 37.7°C 以上

<sup>6)</sup> 気管支炎、細気管支炎、及びクループを含む

<sup>7)</sup> 急性中耳炎の疑い又は診断

<sup>8)</sup> 「治験薬接種から有害事象の発現までの時間的経緯が合理的であり、被験者の臨床状態や他の要因 (例：治験の対象疾患、併存疾患、併用薬) によって有害事象の発現を合理的に説明できない。」又は「治験薬接種から有害事象の発現までの時間的経緯が合理的であり、治験で検討している薬剤又はその化学物質群に対する既知の反応であるか、既知の薬理作用によって予測される。」

表 14 特定有害事象及びその副反応 (VN0107-A-J301 試験、安全性解析対象集団)

事象名	特定有害事象		副反応	
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	441 (72.5)	208 (68.9)	411 (67.6)	192 (63.6)
発熱 <sup>a)</sup>	60 (9.9)	24 (7.9)	36 (5.9)	9 (3.0)
鼻漏	388 (63.8)	177 (58.6)	360 (59.2)	159 (52.6)
口腔咽頭痛	131 (21.5)	65 (21.5)	109 (17.9)	52 (17.2)
咳嗽	203 (33.4)	126 (41.7)	169 (27.8)	111 (36.8)
頭痛	89 (14.6)	43 (14.2)	68 (11.2)	32 (10.6)
筋肉痛	18 (3.0)	5 (1.7)	11 (1.8)	2 (0.7)
活動性低下	55 (9.0)	26 (8.6)	40 (6.6)	17 (5.6)
食欲減退	51 (8.4)	25 (8.3)	33 (5.4)	18 (6.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 38.0℃以上 (腋窩体温)

治験薬接種 28 日後までにいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象 (特定有害事象を除く) 及びその副反応は表 15 のとおりであった。なお、副反応と判定されたインフルエンザについて、発症時に採取された検体から検出された株は全て本剤由来の低温馴化株であり、インフルエンザの症状は治験薬接種から 2~8 日後に発現し、全て回復した。

表 15 いずれかの群で 2%以上に発現した有害事象 (特定有害事象を除く) 及びその副反応 (VN0107-A-J301 試験、安全性解析対象集団)

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	219 (36.0)	100 (33.1)	54 (8.9)	25 (8.3)
鼻咽頭炎	47 (7.7)	30 (9.9)	6 (1.0)	5 (1.7)
上気道の炎症	27 (4.4)	7 (2.3)	1 (0.2)	0 (0)
気管支炎	19 (3.1)	11 (3.6)	1 (0.2)	2 (0.7)
下痢	18 (3.0)	9 (3.0)	14 (2.3)	7 (2.3)
胃腸炎	17 (2.8)	8 (2.6)	3 (0.5)	1 (0.3)
インフルエンザ	13 (2.1)	2 (0.7)	11 (1.8)	0 (0)
腹痛	12 (2.0)	7 (2.3)	6 (1.0)	3 (1.0)
嘔吐	12 (2.0)	5 (1.7)	0 (0)	2 (0.7)

N：解析対象例数、n：発現例数

試験期間中、重篤な有害事象は本剤群 4 例 (嘔吐、埋伏歯、アデノイド口蓋扁桃摘出及び尿道部ヘルニア修復各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。死亡に至った有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

本剤は、アストラゼネカ株式会社が実施した国内第Ⅲ相試験（D2560C00006 試験<sup>9)</sup>、以下、「006 試験」）及び海外臨床試験の試験成績を用いて、米国 MedImmune 社と国内開発・販売のライセンス契約を締結した第一三共株式会社により平成 28 年 6 月 13 日に製造販売承認申請が行われた。しかしながら、GCP 調査における指摘により、006 試験において実際に実施された主要な有効性評価は、事前に治験実施計画書に規定された定義に基づくインフルエンザ疾患の発症率の評価ではないことが判明し、治験実施計画書で規定された「インフルエンザの症状」の有無に基づく有効性の主要な解析結果を得るためには、医療機関の原資料まで遡り情報収集し、追加解析を実施する必要があった<sup>10)</sup>。機構は、006 試験は事前に治験実施計画書で規定された主要評価項目について本剤の有効性を検証するために適切に計画・実施された試験とは言いがたいと考え、006 試験を評価資料として審査を継続することは困難と判断した。これを受け、申請者は、006 試験を評価資料とすることは不適と判断し、2016/17 シーズンに実施予定としていた検証的試験（VN0107-A-J301 試験、以下、「J301 試験」）を国内ピボタル試験に変更し、実施することとした。

申請者は、本剤の臨床データパッケージの構築について以下の旨を説明している。

006 試験における有効性評価の不備により J301 試験を実施したことから、本申請における臨床データパッケージを再構築し、発症予防効果を評価した国内第Ⅲ相試験である J301 試験及び 2～6 歳の日本人小児を対象に本剤の安全性を検討した国内第Ⅲ相試験（D2560C00007 試験、以下、「007 試験」）の 2 試験を評価資料とした。J301 試験における用法・用量の設定の参考とした試験及び本剤の重要な安全性情報となる試験となる海外臨床試験 9 試験並びに国内臨床試験 2 試験を参考資料とした。また、006 試験は参考資料とした。

機構は、新たに実施された J301 試験について、治験実施計画書に規定された検体採取が行われていない事例が認められたものの（7.R.2.1 参照）、本剤の有効性については日本人小児を対象に発症予防効果を評価した J301 試験を主要な試験成績として評価し、本剤の安全性については、J301 試験を中心に、国内臨床試験の 006 試験及び 007 試験について検討し、さらに海外臨床試験における有害事象の発現状況についても確認することとした。

### 7.R.2 有効性について

#### 7.R.2.1 J301 試験の結果で有効性を評価することについて

J301 試験の GCP 調査において、治験実施計画書に規定されたインフルエンザ感染症状を認め来院したものの検体採取が行われていない被験者がいることが指摘されたことから、申請者に説明を求めた。

<sup>9)</sup> 7～18 歳の日本人健康小児を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験（登録例数：本剤群 868 例、プラセボ群 433 例）。用法・用量は、治験薬（本剤又はプラセボ）0.2 mL（各鼻腔内に 0.1 mL）を 1 回（季節性インフルエンザワクチン接種歴のある 7～8 歳の被験者及び 9～18 歳の被験者）又は 2 回（季節性インフルエンザワクチン接種歴のない 7～8 歳の被験者）鼻腔内に接種することとされた。

<sup>10)</sup> 006 試験の主要評価項目は「modified CDC-ILI に規定された症状に合致し、PCR 検査で野生株が同定された被験者の割合」とされていた。しかし、症例報告書は、modified CDC-ILI に規定された症状に合致するかを確認する様式になっておらず、被験者の来院及び PCR 検査のための検体採取の基準となる「インフルエンザ感染症状」の有無を収集する様式となっていた。

申請者は以下のように説明している。

GCP 調査での指摘を踏まえ、発症あり来院なし事例及び検体未採取事例の有無の確認を行うため、J301 試験の全ての被験者について、再度、医療機関の原資料（診療録、ワークシート等）と CRF を調査した。検体が 1 回も採取されなかったのは 305 例（本剤群 213 例、プラセボ群 92 例）であった。このうち、3 例（本剤群 2 例、プラセボ群 1 例）は発症あり来院あり事例で、試験実施期間中いずれのインフルエンザ感染症状の発症において一度も検体が採取されていないため、インフルエンザ発症を否定できない。この 3 例は、新たに確認された治験実施計画書からの逸脱事例であることから PPS から除外し、J301 試験の PPS は本剤群 595 例、プラセボ群 290 例とした<sup>11)</sup>。当該 3 例を除く、来院が 1 回もなかった 302 例については、治験期間中に治験スタッフによる定期的な連絡確認が行われ、いずれの被験者についても、定期連絡に関する情報が記載された原資料（ワークシート、電話連絡メモ）には来院が必要となるインフルエンザ感染症状の発現を示唆する記述は確認されなかった。さらに、検体採取について、治験実施計画書には「インフルエンザ感染症状を認めた場合、来院ごとに鼻腔拭い液検体を採取する」と規定していたが、以下のように治験実施計画書の趣旨とは異なる形で治験依頼者等から治験実施施設へ情報提供がなされていたことが明らかとなった。

- ① 「継続的に鼻水・鼻詰まりや咳が続いている被験者については、インフルエンザ感染を疑うかどうかを含め医師が検体採取の可否を判断できる」旨の説明が治験依頼者から治験実施施設の担当者に対して行われたこと。
- ② 治験開始に先立ち臨床開発モニターが各治験実施施設において実施したスタートアップミーティングにおいて、全ての治験実施施設に対して、「インフルエンザ感染症状の定義に合致して来院していても、医師が検体採取の可否を判断できる」との説明を行っていたこと。
- ③ 被験者がインフルエンザ感染症状の定義に合致していた場合でも、他の疾患（手足口病、ヘルパンギーナ等）の確定診断がなされた場合、医師の判断により検体採取をしていないケースが認められた。検体採取基準の徹底を図るために、治験依頼者は各治験実施施設へレターを発出したが（2017 年 1 月）、当該レターにおいては、「被験者が複数回来院した場合に医師が「同一感染エピソード」中と判断した場合は、最低 1 回検体採取が行われていれば、以後の同症状発現時での検体採取は不要とする」旨の、治験実施計画書の検体採取に関する規定とは異なる内容が記載されていたこと。

以上のように、J301 試験では検体採取についての認識が統一されていなかったことから、治験実施計画書の規定どおりに PCR 検査のための検体採取が行われていなかった被験者が認められた。この点が有効性評価に及ぼす影響を検討するために感度解析を実施したが、当該解析結果から大きな影響は示唆されなかったこと（7.R.2.3 項参照）から、J301 試験の結果に基づき本剤の有用性を評価することは可能と考える。

機構は、J301 試験では治験実施計画書に規定された検体採取が行われていない事例が認められたものの、以下の点も考慮し、J301 試験の結果に基づき本剤の臨床的有用性を評価することは可能であると判断した。

- J301 試験は二重盲検無作為化比較試験として実施され、いずれの被験者に対しても治験期間中に治験スタッフによる定期的な連絡により、インフルエンザ感染症状の発現の有無について確認が

<sup>11)</sup> 当該 3 例を除外した PPS での解析結果を記載した CSR 補遺が作成された（作成日：令和 ■ 年 ■ 月 ■ 日）。



行われていた。したがって、来院が一度も無かった 302 例について、インフルエンザ感染症状があるにも関わらず来院をしなかった事例は無かったと考えられること。また、検体未採取の事例の発生状況（本剤群 115 例、プラセボ群 57 例）に群間で大きな偏りは認められなかったこと（本剤群とプラセボ群の割付比は 2 : 1）を踏まえると、本試験の結果における群間の比較可能性は確保されていると考えること。

- 検体未採取例の発生が有効性の主要評価項目の結果に及ぼす影響を検討した感度解析の結果（7.R.2.3 項参照）において、本剤群のプラセボ群に対する優越性を検証した主要な解析結果と同様の結果が得られていること。
- 本剤は、2003 年に 3 価製剤が米国で販売承認を取得して以降、海外において豊富な使用実績があり、数多くの臨床試験が実施され、インフルエンザ発症予防効果が確認されていること。

### 7.R.2.2 有効性の評価項目について

本剤の有効性を評価するための主要な臨床試験である J301 試験では、有効性の主要評価項目は「インフルエンザ発症調査期間中にインフルエンザ感染症状を認め、ワクチン株との抗原一致性を問わない全てのインフルエンザウイルス野生株によるものと検査で同定されたインフルエンザ発症割合（治験薬接種 14 日以内に発症したものを除く）」とされた。インフルエンザ発症調査期間は、治験薬接種後からインフルエンザ発症調査終了日（2017 年 4 月 30 日）とされた。

申請者は、主要評価項目の設定について以下のように説明している。

- 評価項目について

インフルエンザワクチン接種の目的は症状を伴うインフルエンザの発症を予防することであり、これまでに国内外で実施した本剤の発症予防効果を検討した臨床試験と同様に、J301 試験の主要評価項目はインフルエンザ発症割合とした。インフルエンザ発症は、インフルエンザ感染症状を発症し、PCR 検査によりワクチン株との抗原一致性を問わずインフルエンザウイルス野生株が検出された場合と設定した。インフルエンザウイルスは HA の抗原性が変化し、同じ型・亜型の中でも連続変異が起るため、予測した流行株が実際に流行するとは限らないこと、シーズン中にいくつかの異なる小規模な流行が起る可能性もあることから、J301 試験の主要評価では、ワクチン株との抗原一致性を問わず、全てのインフルエンザウイルス野生株によるインフルエンザ発症について評価した。

- 評価期間について

本剤の接種後に免疫応答が得られるまでには一定の期間が必要であり、発症予防効果が得られる状態で有効性を評価することが適切と考え、これまでに実施された本剤の臨床試験と同様に治験薬接種 14 日以内のインフルエンザ発症を除くこととした。また、有効性の評価期間の終了時期については、例年のインフルエンザの流行収束時期を踏まえ 2017 年 4 月 30 日までと治験実施計画書で規定して治験を開始し、厚生労働省から発表される「インフルエンザに関する報道発表資料」において 4 月中旬にインフルエンザ報告数が減少していたことから、期間の延長は不要と判断し、2017 年 4 月 30 日に終了とした。

機構は、以下のように判断した。

インフルエンザを予防することを目的とした感染症予防ワクチンにおいて、インフルエンザの発症を予防することにより発症後の重症化等の予防につながることや、いずれの型のインフルエンザウイルスが流行しても発症を予防することは臨床的意義があると考え。したがって、J301 試験の主要評価項目を、ワクチン株との抗原一致性を問わない全てのインフルエンザウイルス野生株によるものと検査で同



定されたインフルエンザ発症割合としたことは適切と考える。また、本剤接種により免疫応答が得られるまでの時期は明確ではないものの、J301 試験において、免疫獲得期間を考慮し治験薬接種 14 日以内のインフルエンザ発症を除いて有効性の評価を行うことは可能と考える。また、評価期間の終了時期について、インフルエンザ報告数の減少をもって臨床試験の延長を不要とした相談者の説明は受け入れ可能と考える。

### 7.R.2.3 本剤の有効性について

インフルエンザに対する本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

J301 試験の主要評価項目である、インフルエンザ感染症状を認め、ワクチン株との抗原一致性を問わない全てのインフルエンザウイルス野生株によるインフルエンザ発症割合に基づく VE [両側 95%CI] は 28.8 [12.5, 42.0] %であり、VE の両側 95%CI の下限は事前に規定した有効性基準 (0%) を上回り、有効性が検証された (7.1.2 参照)。治験薬接種日からのインフルエンザの累積発症率は図 1 のとおりであった。

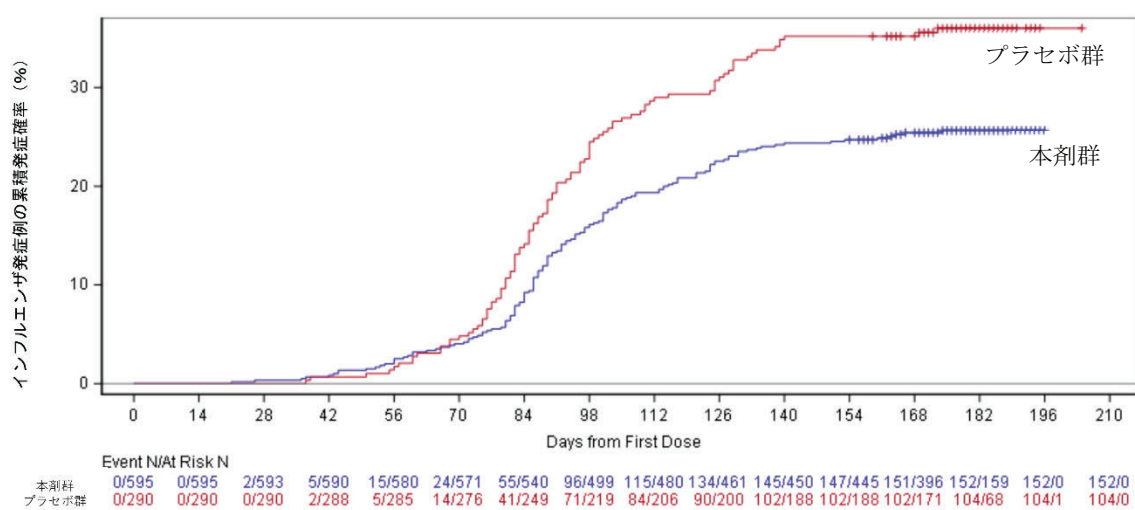


図 1 治験薬接種日から調査終了日までのインフルエンザ累積発症率 (J301 試験、PPS)

副次評価項目である、ワクチン株との抗原性一致株によるインフルエンザ発症割合、並びに改変 CDC-ILI で定義<sup>12)</sup>された症状を認め、ワクチン株との抗原一致性を問わないインフルエンザ発症割合及び抗原一致株によるインフルエンザ発症割合を表 16 及び表 17 に示す。ワクチン株との抗原性一致株によるインフルエンザ発症に対する VE [両側 95%CI] は 36.6 [6.5, 56.8] %であった (表 16)。全ての分離株の大部分 (83%) を A/H3N2 亜型株が占めた。一方で、A/H1N1 亜型株及び B 型株の検出例は少なく、これらのインフルエンザウイルス株に対する明確な有効性は示されなかった。改変 CDC-ILI で定義<sup>12)</sup>された症状を認めたインフルエンザ発症については、ワクチン株との抗原一致性を問わない全ての分離株に対する VE 及び抗原性一致株に対する VE のいずれも、主要評価項目の結果と同様であった (表 17)。

<sup>12)</sup> 発熱 (口腔温 37.8°C 以上、直腸温/鼓膜温 38.1°C 以上、腋窩温 37.6°C 以上) に加え、咳嗽、咽喉痛、鼻汁/鼻閉のうち 1 つ以上の症状が認められた場合

表 16 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（インフルエンザ感染症状を発症）（J301 試験、PPS）

型（亜型/系統） <sup>a)</sup>	本剤群 N=595	プラセボ群 N=290	VE [両側 95%CI] <sup>b)</sup> (%)
	n (%)	n (%)	
全ての分離株（抗原性一致を問わない）			
全ての株（主要評価項目に対する主要な解析）	152 (25.5)	104 (35.9)	28.8 [12.5, 42.0]
A 型	133 (22.4)	91 (31.4)	28.8 [10.6, 43.2]
B 型	19 (3.2)	13 (4.5)	28.8 [-42.2, 64.3]
A 型 (H1N1)	2 (0.3)	2 (0.7)	51.3 [-244.3, 93.1]
A 型 (H3N2)	127 (21.3)	86 (29.7)	28.0 [ 9.0, 43.1]
B 型 (山形系統)	16 (2.7)	9 (3.1)	13.4 [-93.7, 61.2]
B 型 (ビクトリア系統)	4 (0.7)	3 (1.0)	35.0 [-188.5, 85.4]
抗原性一致株			
全ての株	65 (10.9)	50 (17.2)	36.6 [10.9, 54.9]
A 型	46 (7.7)	38 (13.1)	41.0 [11.4, 60.7]
B 型	19 (3.2)	12 (4.1)	22.8 [-56.8, 62.0]
抗原性不一致株			
全ての株	79 (13.3)	49 (16.9)	21.4 [-9.0, 43.4]
A 型	79 (13.3)	49 (16.9)	21.4 [-9.0, 43.4]
B 型	0	0	—

N：解析対象例数、n：発症例数

a) 1 回の発症で複数の亜型・系統が陽性となった場合、全ての亜型・系統に集計した

b) 全ての分離株は正規近似に基づく 95%CI、抗原性一致株及び抗原性不一致株は正確な 95%CI

表 17 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（改変 CDC-ILI で定義された症状を発症）（J301 試験、PPS）

	本剤群 N=595	プラセボ群 N=290	VE [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (%)
	n (%)	n (%)	
抗原一致性を問わない全ての分離株	127 (21.3)	89 (30.7)	30.5 [12.3, 44.8]
抗原性一致株	54 (9.1)	45 (15.5)	41.5 [15.3, 59.6]

N：解析対象例数、n：発症例数

a) 全ての分離株は正規近似に基づく 95%CI、抗原性一致株は正確な 95%CI

部分集団別の有効性を表 18 に示す。

表 18 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（部分集団解析）（J301 試験、PPS）

		本剤群	プラセボ群	VE [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (%)
		n/N (%)	n/N (%)	
全体（主要評価項目に対する主要な解析）		152/595 (25.5)	104/290 (35.9)	28.8 [12.5, 42.0]
年齢	2～6 歳	64/226 (28.3)	39/108 (36.1)	21.6 [-8.6, 43.4]
	7～12 歳	71/273 (26.0)	52/139 (37.4)	30.5 [ 6.7, 48.2]
	13～18 歳	17/96 (17.7)	13/43 (30.2)	41.4 [-9.6, 68.7]
性別	男性	79/302 (26.2)	51/144 (35.4)	26.1 [ 1.2, 44.8]
	女性	73/293 (24.9)	53/146 (36.3)	31.4 [ 8.0, 48.8]
前シーズン <sup>b)</sup> におけるインフルエンザワクチン接種歴	あり	66/254 (26.0)	48/130 (36.9)	29.6 [ 4.4, 48.2]
	なし	86/341 (25.2)	56/160 (35.0)	27.9 [ 4.7, 45.5]
過去 5 シーズン <sup>c)</sup> におけるインフルエンザワクチン接種歴	あり <sup>d)</sup>	105/407 (25.8)	74/199 (37.2)	30.6 [11.4, 45.7]
	なし <sup>e)</sup>	46/187 (24.6)	30/91 (33.0)	25.4 [-9.7, 49.3]

N：解析対象例数、n：発症例数

a) 正規近似に基づく 95%CI、b) 2015/16 シーズン、c) 2011/12～2015/16 シーズン

d) 過去 5 シーズンで 1 回でもワクチンを接種している、e) 過去 5 シーズンを通じて 1 回もワクチンを接種していない

VE の点推定値で大きく効果が劣る部分集団はなかったが、低年齢ほど VE が低い傾向が認められた。6 歳未満の乳幼児に対するインフルエンザワクチン（不活化ワクチン）の有効性に関しては、日本小児科学会から「1 歳以上 6 歳未満の乳児については、インフルエンザによる合併症のリスクを鑑み、有効率が 20%～30%であることを説明した上で任意接種としてワクチン接種を推奨することが現段階で適切な方向であると考え。」との見解が示されている（社団法人日本小児科学会「乳幼児（6 歳未満）に対するインフルエンザワクチン接種について－日本小児科学会見解－」（平成 16 年 10 月 31 日））。本剤についても、高年齢の小児と比較して低年齢の小児では有効性が低い可能性があるものの、2～6 歳の部分集団における VE の点推定値は全体集団における VE の点推定値と大きく異なることから、一定の有効性は期待できると考える。

J301 試験では、治験実施計画書に記載された規定どおりに PCR 検査のための検体採取が行われていなかった被験者が認められたことから（7.R.2.1 参照）、事後解析として、被験者の検体の採取状況を再度調査し、以下のいずれかに当てはまる被験者を検体未採取例と定義し、解析対象集団から除外する又は発症例とみなす等の取り扱いをした上で感度解析を行った。

- 治験薬接種 15 日以降に複数回の感染を認め、そのうちの少なくとも 1 つの感染で、来院時に一度も検体を採取していない被験者
- 治験薬接種 15 日以降に 1 つの感染期間内に複数回来院し、少なくとも 1 回検体を採取したが、その他の来院時に検体を採取していない被験者

(1) 検体未採取例（本剤群 115 例、プラセボ群 57 例）のうち、インフルエンザ発症なしと判定された被験者（本剤群 65 例、プラセボ群 25 例）を解析対象集団から除外した場合、(2) 検体未採取例をインフルエンザ発症の有無に関係なく解析対象集団から除外した場合、(3) 検体未採取例のうちインフルエンザ発症なしと判定された被験者をインフルエンザ陽性とみなした場合における VE は表 19 のとおりであった。

表 19 治験薬接種 15 日から調査終了日までのインフルエンザ発症（感度解析、J301 試験、PPS）

	本剤群	プラセボ群	VE [両側 95%CI] <sup>a)</sup> (%)
	n/N (%)	n/N (%)	
主要評価項目に対する主要な解析	152/595 (25.5)	104/290 (35.9)	28.8 [12.5, 42.0]
(1) 検体未採取例 <sup>b)</sup> のうちインフルエンザ発症なしと判定された被験者を解析対象集団から除外	152/530 (28.7)	104/265 (39.2)	26.9 [10.6, 40.2]
(2) 検体未採取例 <sup>b)</sup> をインフルエンザ発症の有無に関係なく解析対象集団から除外	102/480 (21.3)	72/233 (30.9)	31.2 [11.0, 46.9]
(3) 検体未採取例 <sup>b)</sup> のうちインフルエンザ発症なしと判定された被験者をインフルエンザ陽性とみなす	217/595 (36.5)	129/290 (44.5)	18.0 [ 3.1, 30.6]

N：解析対象例数、n：発症例数

a) 正規近似に基づく 95%CI

b) 以下のいずれかに当てはまる被験者（重複含む）

- ・ 治験薬接種 15 日以降に複数回の感染エピソードを認め、そのうちの少なくとも 1 つの感染エピソードで、来院時に一度も鼻腔拭い液検体を採取していない被験者（本剤群 23 例、プラセボ群 8 例）
- ・ 治験薬接種 15 日以降に同一感染エピソード内で複数回来院し、少なくとも 1 回鼻腔拭い液検体を採取したが、その他の来院時に検体採取していない被験者（本剤群 103 例、プラセボ群 52 例）

いずれの感度解析においても、VE の両側 95%CI の下限は 0 を上回り、J301 試験の有効性の主要な解析結果と同様の傾向が認められているため、一部の被験者で認められた、治験実施計画書どおりに検体採取が行われなかったことによる有効性の評価への影響は大きくはないと考える。

J301 試験の主要評価項目である全ての分離株に対する VE の点推定値は 28.8%であり、試験開始時に予測した期待値（42%）を下回った。J301 試験の VE の値については以下のように考える。

J301 試験で同定されたインフルエンザウイルスのうち A/H3N2 亜型株は約 83%であり、日本における 2016/17 シーズンの流行の主流は A/H3N2 亜型株（分離・検出されたインフルエンザウイルスの約 85%（「今冬のインフルエンザについて（2016/17 シーズン）」（平成 29 年 6 月 19 日）国立感染症研究所／厚生労働省結核感染症課 <sup>13)</sup>））であったこととほぼ一致しており、全ての分離株に対する VE は主に A/H3N2 亜型株に対する VE を反映していると考えられることから、A/H3N2 亜型株に対する有効性について考察する。

フィンランド及びドイツで 2016/17 シーズンに実施された、本剤と不活化インフルエンザワクチンの有効性が比較検討された臨床研究では、2016/17 シーズンの流行の主流であった A/H3N2 亜型株に対する本剤の VE の点推定値はそれぞれ 21.1%<sup>14)</sup> 及び 56%であり、不活化インフルエンザワクチンの VE（23.1%<sup>14)</sup> 及び 56%）と明らかな違いはみられなかった（Clin Infect Dis 2020; 71: e255–61、[https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik\\_und\\_Verwaltung/MS/LAV\\_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet\\_der\\_Influenzaimpfstoffe\\_2016-17.pdf](https://verbraucherschutz.sachsen-anhalt.de/fileadmin/Bibliothek/Politik_und_Verwaltung/MS/LAV_Verbraucherschutz/hygiene/influenza/Effektivitaet_der_Influenzaimpfstoffe_2016-17.pdf)（最終確認日：令和 4 年 12 月 19 日））。A/H3N2 亜型株が日本における流行の大部分を占めた 2014/15 シーズンに実施された症例・対照研究では、6 カ月～15 歳の小児での A 型インフルエンザに対する不活化インフルエンザワクチンの有効性（調整 VE [両側 95%CI]）は 37 [27, 45] %であった（Euro Surveil 2016; 21: 30377）。また、2016/17 シーズンに実施された症例・対照研究では、6 歳未満の小児での A/H3N2 亜型株に対する不活化インフ

<sup>13)</sup> <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1617.pdf>（最終確認日：令和 4 年 12 月 19 日）

<sup>14)</sup> A 型インフルエンザウイルスに対する有効性として算出された値（ただし 90%以上が A/H3N2 亜型株）

ルエンザワクチンの有効性は38%であった（「インフルエンザワクチンの有効性と免疫原性－ヒト・データの意義－」 第16回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会（2017年8月25日）資料3）。症例・対照研究と臨床試験の成績の比較ではあるものの、日本においても、A/H3N2 亜型株に対する本剤の有効性は不活化インフルエンザワクチンと比べて明らかに劣るものではないと考える。なお、前述の2016/17シーズンに実施された症例・対照研究では、6歳未満の小児での株を問わない全ての株に対する不活化インフルエンザワクチンの有効性は42%であった。

以上、発症予防効果を検討したJ301試験の結果より、インフルエンザに対する本剤の有効性は期待できると考える。なお、本剤の製造販売後調査として、Test-negative デザインによる症例・対照研究を3シーズン実施することを計画しており（7.R.6 参照）、複数シーズンの研究結果を積み上げることで、本治験で検証された本剤の有効性評価結果の妥当性を確認することが可能と考える。

機構は、本剤の有効性について、以下のように判断した。

本剤の有効性について、J301試験における一部被験者での検体採取未実施の影響を検討した感度解析の結果（表19）、いずれにおいても、VEの点推定値の両側95%CIの下限は0を上回っており、主要な解析結果で示された本剤の有効性を支持する傾向が認められたことを考慮すると、検体採取未実施による影響はJ301試験の有効性評価の妥当性を損なうまでのものではなかったと判断できることから、J301試験の結果より、本剤の有効性を評価することは可能と考える。

J301試験の主要評価項目である治験薬接種15日以降から調査終了日までにおけるインフルエンザの発症に対する本剤のVE [両側95%CI] は28.8 [12.5, 42.0] %であった。インフルエンザは毎年流行株が変わるため、通常、ワクチンの製造に用いる株は年ごとに決定される。CDCが毎年実施しているサーベイランスシステムを利用したインフルエンザワクチンの有効性調査によると2004/05シーズンから2021/22シーズンまで、有効性（調整VE [両側95%CI]）は10～60%とシーズンにより結果が異なり、J301試験が実施された2016/17シーズンでは40 [32, 46] %であった（<https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html>、最終確認日：2022年12月15日）。このように、インフルエンザワクチンの有効性は毎年異なることを踏まえると、J301試験で算出されたVEは、CDCの有効性調査より低値であったものの、J301試験の結果から本剤は他のインフルエンザワクチンと同様に有効性は期待できるとする相談者の説明は理解可能である。

また、低年齢ほどVEが低い傾向が認められたことについては、現時点で得られている結果から、低年齢の小児に対する本剤の有効性を否定する結果は得られていないと考える。

以上の検討を踏まえ、J301試験の結果から、インフルエンザ予防に関する本剤の一定の有効性は期待できると判断した。なお、本剤の開発の経緯を踏まえると、製造販売後に本剤の有効性に関する情報を収集することは重要であると考え。本剤の有効性に関する新たな知見が得られた場合には、情報提供の可否を検討する等、適切に対応する必要があると考える。

### 7.R.3 安全性について

機構は、本剤の安全性について、提出された資料より、以下の検討を行った結果、本剤の安全性は忍容可能であると判断した。



### 7.R.3.1 臨床試験における有害事象の発現状況について

申請者は、以下のように説明している。

日本人小児を対象とした国内臨床試験（J301 試験、006 試験及び 007 試験）における安全性の成績の概要、特定有害事象及び J301 試験のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（特定有害事象を除く）の発現状況をそれぞれ表 20、表 21 及び表 22 に示す。

表 20 安全性の成績の概要（安全性解析対象集団）

試験名（対象年齢）	J301 試験 (2~18 歳)		006 試験 (7~18 歳)		007 試験 (2~6 歳)
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=868	プラセボ群 N=433	本剤群 N=100
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定有害事象	441 (72.5)	208 (68.9)	362 (41.7)	176 (40.6)	57 (57.0)
重度 <sup>a)</sup> の特定有害事象	1 ( 0.2)	1 ( 0.3)	-	-	-
副反応（因果関係あり）	411 (67.6)	192 (63.6)	-	-	-
重度 <sup>a)</sup> の副反応	0 ( 0.0)	1 ( 0.3)	-	-	-
有害事象（特定有害事象を除く）	219 (36.0)	100 (33.1)	211 (24.3)	112 (25.9)	42 (42.0)
重度 <sup>a)</sup> の有害事象	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
副反応（因果関係あり）	54 ( 8.9)	25 ( 8.3)	4 ( 0.5)	1 ( 0.2)	1 ( 1.0)
重度 <sup>a)</sup> の副反応	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
死亡以外の重篤な有害事象	4 ( 0.7)	0 ( 0.0)	3 ( 0.3)	3 ( 0.7)	0 ( 0.0)
死亡以外の重篤な副反応	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
治験中止に至った有害事象	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
死亡	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)

N：解析対象例数、n：発現例数、-：重症度分類又は因果関係判定を実施していない

a) J301 試験：機能を顕著に損ない、仕事や日常活動ができなくなる。すなわち、被験者の日常の機能を大幅に妨げる、006 試験及び 007 試験：日常生活を送ることができない。

表 21 特定有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

試験名（対象年齢）	J301 試験 (2~18 歳)		006 試験 (7~18 歳)		007 試験 (2~6 歳)
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=868	プラセボ群 N=433	本剤群 N=100
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定有害事象全体	441 (72.5)	208 (68.9)	361 (41.6)	174 (40.2)	57 (57.0)
発熱 <sup>a)</sup>	60 ( 9.9)	24 ( 7.9)	25 ( 2.9)	12 ( 2.8)	9 ( 9.0)
鼻漏	388 (63.8)	177 (58.6)	287 (33.1)	120 (27.7)	51 (51.0)
口腔咽頭痛	131 (21.5)	65 (21.5)	87 (10.0)	60 (13.9)	6 ( 6.0)
咳嗽	203 (33.4)	126 (41.7)	105 (12.1)	67 (15.5)	33 (33.0)
頭痛	89 (14.6)	43 (14.2)	82 ( 9.4)	36 ( 8.3)	3 ( 3.0)
筋肉痛	18 ( 3.0)	5 ( 1.7)	9 ( 1.0)	2 ( 0.5)	1 ( 1.0)
活動性低下	55 ( 9.0)	26 ( 8.6)	37 ( 4.3)	11 ( 2.5)	2 ( 2.0)
食欲減退	51 ( 8.4)	25 ( 8.3)	20 ( 2.3)	9 ( 2.1)	2 ( 2.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 38.0℃以上（腋窩体温）

表 22 有害事象（特定有害事象を除く）<sup>a)</sup> の発現状況（発現割合 2%以上の事象）（安全性解析対象集団）

試験名（対象年齢）	J301 試験 (2~18 歳)		006 試験 (7~18 歳)		007 試験 (2~6 歳)
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=868	プラセボ群 N=433	本剤群 N=100
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象全体	219 (36.0)	100 (33.1)	211 (24.3)	112 (25.9)	42 (42.0)
鼻咽頭炎	47 ( 7.7)	30 ( 9.9)	70 ( 8.1)	36 ( 8.3)	13 (13.0)
上気道の炎症	27 ( 4.4)	7 ( 2.3)	18 ( 2.1)	8 ( 1.8)	0 ( 0.0)
気管支炎	19 ( 3.1)	11 ( 3.6)	5 ( 0.6)	7 ( 1.6)	0 ( 0.0)
下痢	18 ( 3.0)	9 ( 3.0)	10 ( 1.2)	5 ( 1.2)	2 ( 2.0)
胃腸炎	17 ( 2.8)	8 ( 2.6)	4 ( 0.5)	1 ( 0.2)	4 ( 4.0)
インフルエンザ <sup>g</sup>	13 ( 2.1)	2 ( 0.7)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)	0 ( 0.0)
腹痛	12 ( 2.0)	7 ( 2.3)	5 ( 0.6)	2 ( 0.5)	2 ( 2.0)
嘔吐	12 ( 2.0)	5 ( 1.7)	3 ( 0.3)	1 ( 0.2)	1 ( 1.0)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) J301 試験のいずれかの群で 2%以上に発現した事象

国内臨床試験において、特定有害事象、有害事象（特定有害事象を除く）、重篤な有害事象等の発現状況は本剤群とプラセボ群とで同様であった（表 20）。特定有害事象及び有害事象の事象毎の発現状況についても、本剤群とプラセボ群で明確な違いは認められなかった。特定有害事象は鼻漏、咳嗽、口腔咽喉頭痛及び頭痛の発現割合が高く、有害事象は鼻咽頭炎、上気道の炎症、気管支炎及び下痢の報告が多かった（表 21 及び表 22）。特定有害事象の多くが治験薬との因果関係ありと判断されたが（特定有害事象の因果関係判定は J301 試験のみ実施）、有害事象の多くは治験薬の因果関係が否定された。発現した事象の重症度について、重度の有害事象（特定有害事象を除く）はいずれの試験においても認められず、また、特定有害事象のほとんどが軽度又は中等度であり、重症度別の発現割合に接種群間で明らかな差は認められなかった。（表 20）。J301 試験において、特定有害事象で重度と判定された事象は本剤群に 1 例（咳嗽）及びプラセボ群に 1 例（食欲減退）認められた。咳嗽については同時期に発症したマイコプラズマ肺炎による症状と判断され、治験薬との因果関係は否定された。食欲減退については治験薬との因果関係は否定されなかったが、感染性胃腸炎の随伴症状であると考えられた。いずれの事象も転帰は回復であった。

J301 試験における、治験薬接種から特定有害事象の発現までの日数と持続日数を表 23 に示す。特定有害事象の発現までの日数及び持続日数に、接種群間で明確な違いは認められなかった。

表 23 特定有害事象の発現までの日数と持続日数（J301 試験、安全性解析対象集団）

事象名	発現までの日数 <sup>a)</sup> （日）				持続日数 <sup>b)</sup> （日）			
	本剤群（N=608）		プラセボ群（N=302）		本剤群（N=608）		プラセボ群（N=302）	
	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]
発熱 <sup>c)</sup>	60	6.0 [2, 14]	24	6.0 [0, 14]	60	2.0 [1, 13]	24	2.0 [1, 12]
鼻漏	388	2.0 [0, 14]	177	2.0 [0, 14]	388	7.0 [1, 54]	177	7.0 [1, 75]
口腔咽頭痛	131	4.0 [0, 14]	65	4.0 [0, 14]	131	3.0 [1, 41]	65	4.0 [2, 36]
咳嗽	203	3.0 [0, 14]	126	3.0 [0, 14]	203	4.0 [1, 35]	126	6.0 [1, 51]
頭痛	89	6.0 [0, 14]	43	3.0 [0, 13]	89	2.0 [1, 51]	43	2.0 [1, 17]
筋肉痛	18	6.5 [0, 13]	5	11.0 [2, 13]	18	3.0 [2, 10]	5	2.0 [2, 7]
活動性低下	55	4.0 [0, 14]	26	3.0 [0, 13]	55	2.0 [1, 10]	26	2.0 [2, 14]
食欲減退	51	6.0 [0, 14]	25	4.0 [0, 14]	51	2.0 [1, 17]	25	2.0 [2, 20]

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 同一被験者に複数回同じ事象が発現した場合、発現日の早いものを集計した。

（発現までの日数：発現日－各治験薬接種日）

b) 同一被験者に複数回同じ事象が発現した場合、持続日数が最長のものについて集計した。

c) 38.0℃以上（腋窩体温）

J301 試験における年齢別の特定有害事象の発現状況は表 24 に示すとおりであり、年齢による明確な差は認められなかった。

表 24 年齢別の特定有害事象の発現状況（J301 試験、安全性解析対象集団）

事象名	全体		2～6 歳		7～12 歳		13～18 歳	
	本剤群 N=608	プラセボ群 N=302	本剤群 N=229	プラセボ群 N=112	本剤群 N=280	プラセボ群 N=146	本剤群 N=99	プラセボ群 N=44
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定有害事象全体	441 (72.5)	208 (68.9)	177 (77.3)	83 (74.1)	197 (70.4)	100 (68.5)	67 (67.7)	25 (56.8)
発熱 <sup>a)</sup>	60 ( 9.9)	24 ( 7.9)	32 (14.0)	20 (17.9)	25 ( 8.9)	3 ( 2.1)	3 ( 3.0)	1 ( 2.3)
鼻漏	388 (63.8)	177 (58.6)	154 (67.2)	70 (62.5)	175 (62.5)	85 (58.2)	59 (59.6)	22 (50.0)
口腔咽頭痛	131 (21.5)	65 (21.5)	27 (11.8)	17 (15.2)	79 (28.2)	34 (23.3)	25 (25.3)	14 (31.8)
咳嗽	203 (33.4)	126 (41.7)	97 (42.4)	59 (52.7)	83 (29.6)	55 (37.7)	23 (23.2)	12 (27.3)
頭痛	89 (14.6)	43 (14.2)	21 ( 9.2)	15 (13.4)	49 (17.5)	18 (12.3)	19 (19.2)	10 (22.7)
筋肉痛	18 ( 3.0)	5 ( 1.7)	4 ( 1.7)	1 ( 0.9)	11 ( 3.9)	2 ( 1.4)	3 ( 3.0)	2 ( 4.5)
活動性低下	55 ( 9.0)	26 ( 8.6)	19 ( 8.3)	10 ( 8.9)	33 (11.8)	13 ( 8.9)	3 ( 3.0)	3 ( 6.8)
食欲減退	51 ( 8.4)	25 ( 8.3)	22 ( 9.6)	14 (12.5)	27 ( 9.6)	9 ( 6.2)	2 ( 2.0)	2 ( 4.5)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 38.0℃以上（腋窩体温）

以上、国内臨床試験の結果から、本剤接種時の特定有害事象、有害事象（特定有害事象以外）、重篤な有害事象の発現割合は本剤群とプラセボ群とで同程度であり、本剤の安全性に重大な懸念は認められておらず、本剤は忍容可能と考える。

機構は、本剤の臨床試験の成績から、本剤接種時の安全性に重大な懸念は認められておらず、本剤の安全性は忍容可能と考える。なお、個別の事象や特定の集団における安全性については、以降の項に記載する。

### 7.R.3.2 注目すべき事象について

#### 7.R.3.2.1 過敏症（ショック・アナフィラキシーを含む）、神経系障害、血管炎

申請者は以下のとおり説明している。

## ① 過敏症反応

2021年8月31日までに、ショック・アナフィラキシーを含む過敏症は、国内臨床試験（J301試験、006試験、007試験）において5例、海外臨床試験（58試験）において1例、海外製造販売後において435例認められ、うち、重篤例は、海外臨床試験の1例及び海外製造販売後の161例であった。重篤例の年齢別では、2歳未満が2例、2～18歳が123例、19歳以上28例、不明が9例であった。重篤と報告された事象は、蕁麻疹42例、アナフィラキシー反応32例、過敏症31例、顔面腫脹20例、血管浮腫及び舌腫脹各5例、眼部腫脹、薬物過敏症及び眼窩周囲腫脹各4例、咽頭腫脹、及び顔面浮腫各3例、アナフィラキシーショック、4型過敏症及び口唇腫脹各2例、眼窩周囲浮腫、眼瞼浮腫及び特発性蕁麻疹各1例であった。重篤例の転帰は、回復66例、軽快20例、回復したが後遺症あり4例、未回復44例、不明28例であった。重篤な事象の発現頻度は非常に低いものの（アナフィラキシーのリスクは100万回接種に1回）、海外製造販売後における発現状況も踏まえ、ショック・アナフィラキシーを含む過敏症については本剤の副反応として注意喚起が必要であると考えられる。

## ②神経系障害

### • 顔面麻痺（ベル麻痺）

ベル麻痺は国内外の臨床試験では認められず、2021年8月31日までに海外製造販売後に35例認められ、うち、重篤例は27例であった。年齢別では、2歳未満0例、2～18歳22例、19歳以上10例、不明が3例であった。重篤と報告された事象は、ベル麻痺19例及び顔面麻痺8例であった。重篤例の転帰は回復9例、軽快1例、回復したが後遺症あり1例、未回復10例、不明6例であった。

アジュバントを含む経鼻不活化インフルエンザワクチン（販売名：Nasalflu、Berna Biotech社製（国内未承認））においてベル麻痺との関連が示唆されているが（*Clin Infect Dis* 2004; 38: 974-80、*N Engl J Med* 2004; 350: 896-903）、ワクチンのアジュバントに使用したエンテロトキシンの吸収に起因するものと考えられ、本剤は弱毒生ワクチンであり、製剤中にアジュバントを含有していないこと、及び累積情報及び発現機序が明確でないことを考慮すると、ベル麻痺と本剤の因果関係は確立されていないと考える。

### • 顔面麻痺（ベル麻痺）以外の脳神経障害

MedDRA HLG 脳神経障害（新生物除く）に含まれる事象（ベル麻痺関連事象以外）は国内外の臨床試験では認められず、2021年8月31日までに海外製造販売後に20例認められ、うち、重篤例は12例であった。重篤例の年齢別では、2歳未満0例、2～18歳7例、19歳以上3例、不明が2例であった。重篤と報告された事象は、視神経炎及び無嗅覚各2例、視神経炎/視神経障害、第3脳神経麻痺、第6脳神経麻痺、迷走神経障害、感音性難聴、舌麻痺、舌咽神経麻痺/迷走神経麻痺及び口蓋麻痺各1例であった。重篤例の転帰は回復4例、未回復5例、不明3例であった。累積情報及び発現機序が明確でないことを考慮すると、顔面麻痺（ベル麻痺）以外の脳神経障害と本剤の因果関係は確立されていないと考える。

### • 脳炎（脳症、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を含む）

脳炎（脳症、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）を含む）は国内外の臨床試験では認められず、2021年8月31日までに海外製造販売後に32例認められ、うち、重篤例は31例であった。重篤例の年齢別では、2歳未満2例、2～18歳21例、19歳以上5例、不明3例であった。重篤と報告された事象は、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）10例、譫妄6例、脳炎5例、脳症4例、免疫処置後脳炎2例、亜急性硬化性全脳

炎、自己免疫性脳炎、白質脳脊髄炎、ミトコンドリア脳筋症各1例であった。重篤例の転帰は回復6例、軽快5例、回復したが後遺症あり2例、未回復が8例、死亡2例、不明が8例であった。死亡症例は、いずれも既往、併存症として脳炎、脳症が認められる症例であった<sup>15)</sup>。

死亡例は認められたが、合併症による影響が考えられ、累積情報を考慮すると、脳炎と本剤の因果関係は確立されておらず、添付文書において注意喚起する必要はないと考える。

- けいれん（熱性痙攣を含む）

2021年8月31日までに、けいれん（熱性痙攣を含む）は国内臨床試験において1例（006試験）、海外製造販売後において98例認められ、うち、重篤例は95例であった。重篤例の年齢別では、2歳未満5例、2～18歳83例、19歳以上3例、不明4例であった。重篤と報告された事象は、痙攣発作45例、熱性痙攣14例、てんかん11例、小発作てんかん8例、全身性強直性間代性発作5例、発作様現象3例、てんかん重積状態及び部分発作各2例、間代性痙攣、強直性間代性運動、痙攣、二次性全般化を伴う部分発作及び認知障害発作各1例であった。重篤例の転帰は回復44例、軽快11例、未回復が11例、死亡2例（痙攣発作2例）、不明が27例であった。本剤での海外製造販売後の報告はまれであり、これまでに得られている安全性情報からは本剤と痙攣発作関連の事象との因果関係は確立しておらず、添付文書において注意喚起する必要はないと考えるものの、6～59カ月の小児において不活化インフルエンザワクチン接種後に熱性けいれんのリスク上昇を認めた報告があることを踏まえ（Vaccine 2012; 30: 2024-31.）、重要な潜在的リスクとして継続してモニタリングを行う。

- ギラン・バレー症候群について

ギラン・バレー症候群は国内外の臨床試験では認められず、2021年8月31日までに海外製造販売後に62例認められ、いずれも重篤であった。年齢別では、2歳未満1例、2～18歳31例、19歳以上24例、不明6例であった。重篤例の転帰は回復10例、軽快3例、未回復18例、不明31例であった。本剤での海外製造販売後の報告はまれであるものの、パンデミック不活化インフルエンザワクチン（H1N1）接種後にギラン・バレー症候群の発現リスク上昇を認めた報告があることを踏まえ（Clin Infect Dis 2014; 58: 1149-55.）、重要な潜在的リスクとしてモニタリングを継続し、添付文書において、海外製造販売後にギラン・バレー症候群が報告されている旨の情報提供を行う。

### ③血管炎（アレルギー性紫斑病、アレルギー性肉芽腫性血管炎、白血球破砕性血管炎等）

2021年8月31日までに、血管炎は、海外臨床試験において3例、海外製造販売後において20例認められ、うち、重篤例は、海外臨床試験1例、海外製造販売後14例であった。重篤例の年齢別では、2歳未満1例、2～18歳14例、19歳以上0例であった。重篤と報告された事象は、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病9例、川崎病5例及び血管炎（詳細不明）1例であった。重篤例の転帰は回復5例、軽快2例、未回復が7例及び不明が1例であった。本剤での海外製造販売後の報告はまれであり、本剤による重大な懸念を示唆する情報は現時点で認められないこと、本剤の因果関係は確立されていないことから、現時点で注意喚起は不要と考える。

<sup>15)</sup> ■歳■性：■■■■を有しており、接種の約1週間後に症状の悪化を認め、数か月後に死亡した。死因はミトコンドリア脳筋症と報告された。

■歳■性：既往歴に亜急性性硬化性全脳炎があり、接種の約1ヵ月後に悪化を認め、数ヵ月後に死亡した。



機構は、以下のように考える。

ショック・アナフィラキシーを含む過敏症について、申請者の説明のとおり、発現頻度は低いものの、重篤な事象も報告されており、添付文書において、本剤の副反応として、接種後に十分に観察を行い、異常が認められた場合には適切な処置を行う旨の注意喚起が必要である。その他の神経系障害（ベル麻痺を含む脳神経障害、脳炎、けいれん及びギラン・バレー症候群）及び血管炎について、それぞれ発現頻度は低いものの、いずれも海外製造販売後の報告において重篤な事象が複数認められており、類薬のインフルエンザ HA ワクチンにおいて副反応の注意喚起があることも考慮すると、これらの事象について、添付文書において情報提供することが適切である。

#### 7.R.3.2.2 インフルエンザ

申請者は、以下のとおり説明している。

J301 試験において、治験薬接種 28 日後までに発現し、有害事象として収集されたインフルエンザは、本剤群で 13/608 例（2.1%）、プラセボ群で 2/302 例（0.7%）であった。そのうち、本剤群 2 例、プラセボ群 2 例は治験薬との因果関係なしとされた<sup>16)</sup>が、それ以外の本剤群 11 例はいずれも PCR 検査で本剤由来のインフルエンザウイルス（低温馴化株）が検出された。本剤群において認められたインフルエンザの状況を表 25 に示す。本剤由来のインフルエンザウイルス（低温馴化株）が検出された被験者において、インフルエンザ様症状は、治験薬接種 2～8 日後に発現し、発現した症状は発熱、鼻漏、咳嗽、口腔咽頭痛、頭痛などであり、精神神経症状、肺炎、脳症は認められなかった。インフルエンザ様症状は 3～12 日で回復し、入院加療が必要となった被験者は認められなかった。

本剤由来のインフルエンザウイルスが PCR 検査で同定された 11 例のうち、9 例はインフルエンザ迅速検査にて陽性反応を示したことから、接種から少なくとも 1 週間程度は、迅速検査において本剤由来のインフルエンザウイルス（低温馴化株）に対して陽性反応を示す可能性があることに注意が必要である。

---

<sup>16)</sup> 因果関係なしと判断された被験者は、治験薬との時間的な関係又は周囲でのインフルエンザ流行などから因果関係が否定され、PCR 検査では、本剤群 2 例とも野生株、プラセボ群 1 例野生株、1 例陰性（迅速診断キットでは陽性）であった。

表 25 本剤接種 28 日後までのインフルエンザ発現状況 (J301 試験、PPS)

年齢	性別	症状	重症度	迅速検査	PCR 検査	発現時期 (日) <sup>a)</sup>	持続期間 (日)	因果関係	抗インフルエンザ薬	転帰
■	■	発熱 (39.9°C)、鼻漏、口腔咽頭痛、活動性低下、嘔吐	軽度	陽性 (A 型)	A 型野生株	25	6	なし	あり	回復
■	■	発熱 (39.0°C)、咳嗽、筋肉痛、頭痛	軽度	陽性 (A 型)	A 型野生株	20	6	なし	あり	回復
■	■	発熱 (39.0°C)、頭痛、鼻漏	軽度	陰性	B 型/CA	5	3	あり	あり	回復
■	■	発熱 (38.2°C)、胃腸炎	軽度	陽性 (B 型)	B 型/CA	3	3	あり	なし	回復
■	■	発熱 (38.8°C)、鼻漏、咳嗽	軽度	陽性 (B 型)	B 型/CA	4	6	あり	なし	回復
■	■	鼻漏、咳嗽	軽度	陽性 (B 型)	B 型/CA	3	8	あり	なし	回復
■	■	発熱 (39.3°C)、鼻漏、食欲減退、咳嗽	軽度	陰性	B 型/CA	2	12	あり	なし	回復
■	■	発熱 (38.9°C)、鼻漏、口腔咽頭痛、頭痛、活動性低下、腹痛	中等度	陽性 (B 型)	B 型/CA	3	5	あり	あり	回復
■	■	発熱 (38.4°C)、鼻漏、口腔咽頭痛、咳嗽	中等度	陽性 (B 型)	B 型/CA	2	8	あり	あり	回復
■	■	発熱 (38.6°C)、鼻漏、口腔咽頭痛、活動性低下、食欲減退	中等度	陽性 (B 型)	B 型/CA	4	5	あり	あり	回復
■	■	発熱 (38.0°C)、口腔咽頭痛、咳嗽	軽度	陽性 (A 型)	A 型/CA B 型/CA	3	5	あり	あり	回復
■	■	鼻漏、咳嗽、食欲減退、中耳炎	中等度	陽性 (B 型)	B 型/CA	8	7	あり	あり	回復
■	■	発熱 (38.1°C)、鼻漏、咳嗽	軽度	陽性 (B 型)	B 型/CA	3	6	あり	あり	回復

CA：本剤由来のインフルエンザウイルス (cold-adapted)

a) 接種日からの日数

機構は以下のように考える。

J301 試験において、本剤との因果関係が否定できないインフルエンザが複数認められ、これらの被験者ではインフルエンザの迅速キットが陽性で、PCR 検査により、本剤由来のインフルエンザウイルス (低温馴化株) が検出されている。いずれの被験者においても重症度が重度の症状は認められず、転帰は回復であり、忍容可能であるが、本剤由来のインフルエンザウイルス (低温馴化株) によるインフルエンザの発症は副反応として注意が必要である。したがって、臨床試験における本剤によるインフルエンザの発現状況等について、添付文書等を用いて医療現場に適切に情報提供する必要がある。また、本剤由来のワクチンウイルス (低温馴化株) が迅速検査で陽性反応を示す可能性があることは重要な情報であり、添付文書において情報提供することが適切である。

### 7.R.3.2.3 ワクチン株の伝播

申請者は、以下のとおり説明している。

本剤の開発中に、本剤 (3 価製剤) を用いて、ワクチン株の伝播に関する検討を実施した。託児所に通う 8 カ月以上 36 カ月未満の小児を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検試験 (D145-P500 試験) がフィ

ンランドで実施され、本剤（3 価製剤）接種を受けた被験者からプラセボ接種を受けた小児への伝播について探索的に評価した（登録例数：本剤（3 価製剤）群 98 例、プラセボ群 99 例）。無作為化後プラセボを接種され、鼻腔スワブが少なくとも 1 回評価された 99 例全例を全伝播性評価集団とし、そのうち、接種後 21 日以上（Day 0（治験薬接種日）～Day 20）追跡調査し、鼻腔スワブを 4 日以内の間隔で採取し、4 例以上からなる託児所の接触グループ（このうち少なくとも 1 例本剤（3 価製剤）の接種を受けている）57 例を伝播性評価集団とした。全伝播性評価集団で 7 例、伝播評価集団の 6 例でインフルエンザウイルスが検出された（A 型株 6 例、B 型株 1 例）<sup>17)</sup>。A 型株が検出された 6 例のうち 2 例から検出されたウイルスは野生株であり、4 例は亜型及び表現型が同定できず、伝播陰性と評価した。B 型株が検出された被験者では Day 15 の検体でワクチン株が検出され、Day 0～Day 21 に得たその他の 10 回の検体ではインフルエンザウイルスは検出されなかった。当該被験者においては、本剤（3 価製剤）群で報告された特定有害事象と同様の臨床症状が認められたが、臨床的に重大な事象は認められなかった。以上の結果から、複数のモデルによりワクチン株伝播の確立を推定した結果、託児所などで集団生活環境において本剤に含まれるウイルスが伝播する可能性は低く、ウイルス伝播により重篤なインフルエンザ疾患の発症及び感染の重大なリスクをもたらす可能性は低いと考えた。

しかしながら、頻度は低いものの本剤のワクチン株の二次感染が確認されていること等を踏まえ、ワクチン接種後 1～2 週間は、重度の免疫不全者との密接な関係を可能な限り避けるべきであることを添付文書にて注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。

### 7.R.3.3 特殊な背景を有する集団における安全性について

#### 7.R.3.3.1 喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患のある者

申請者は、以下のとおり説明している。

J301 試験では、本剤群 47 例、プラセボ群 29 例に喘息又は喘鳴の基礎疾患又は既往があった。これらの既往の有無別の、特定有害事象としての咳嗽の発現割合は同様であり、本剤の接種によりその症状が悪化する傾向は認められなかった（表 26）。

<sup>17)</sup> 全伝播性評価集団の 1 例は、鼻腔スワブ採取間隔が 4 日以上経過していたため、伝播性評価集団からは除外され、本被験者が排泄したウイルスは A 型株であったが、亜型や表現型は同定できなかった。

表 26 喘息、喘鳴又は呼吸器疾患の有無別の特定有害事象の発現状況（J301 試験、安全性解析対象集団）

事象名	基礎疾患又は既往歴としての喘息又は喘鳴			
	あり		なし	
	本剤群 N=47	プラセボ群 N=29	本剤群 N=561	プラセボ群 N=273
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定有害事象全体	38 (80.9)	19 (65.5)	403 (71.8)	189 (69.2)
発熱 <sup>a)</sup>	3 ( 6.4)	1 ( 3.4)	57 (10.2)	23 ( 8.4)
鼻漏	31 (66.0)	15 (51.7)	357 (63.6)	162 (59.3)
口腔咽頭痛	10 (21.3)	5 (17.2)	121 (21.6)	60 (22.0)
咳嗽	20 (42.6)	12 (41.4)	183 (32.6)	114 (41.8)
頭痛	9 (19.1)	6 (20.7)	80 (14.3)	37 (13.6)
筋肉痛	3 ( 6.4)	0 ( 0.0)	15 ( 2.7)	5 ( 1.8)
活動性低下	4 ( 8.5)	1 ( 3.4)	51 ( 9.1)	25 ( 9.2)
食欲減退	4 ( 8.5)	2 ( 6.9)	47 ( 8.4)	23 ( 8.4)

N：解析対象例数、n：発現例数

a) 38.0℃以上（腋窩体温）

006 試験においては本剤群 868 例中 48 例及びプラセボ群 433 例中 21 例、007 試験においては本剤群 100 例中 14 例に喘息又は喘鳴の基礎疾患又は既往があったが、安全性プロファイルは接種群及びこれらの既往の有無によらず同様であった。

海外臨床試験において、喘息及び喘鳴のリスクを有する集団での安全性を評価する目的で複数の試験を実施した<sup>18)</sup>。D153-P515 試験は、医学的治療を受けている安定した喘息を有する 6～17 歳の被験者 2,229 例を対象とした無作為化実薬対照非盲検試験であり、喘息悪化の発現率が評価された。喘息の悪化、最初の入院エピソード、最大流量で測定した喘息状態が最適以下の日数、症状スコア、夜間覚醒、喘息薬の使用は、本剤群と不活化インフルエンザワクチン群で同様であった。D153-P514 試験は、再発性呼吸器感染の既往がある 6～71 カ月の小児 2,187 例を対象とした本剤又は不活化インフルエンザワクチンの無作為化実薬対照非盲検試験であり、被験者の多くに喘息の病歴（本剤群：22.8%、不活化インフルエンザワクチン群：23.1%）、又は医師が確認した喘鳴の病歴（本剤群：46.3%、不活化インフルエンザワクチン群：43.9%）があった。治験薬接種後の喘鳴の発現割合は、本剤群と不活化インフルエンザワクチン群で同様であった。AV010 試験は、中等度から重度の喘息の既往を有する 9～17 歳の被験者 48 例を対象としたプラセボ対照試験であり、喘息への影響を評価した。予想努力呼気量の 1 秒量、肺活量測定値、サルブタモールの使用状況、喘息症状等、両群の間で同様であった。以上のように、本剤の海外での承認以降、喘息及び喘鳴を有している患者を対象とした複数の臨床試験で、呼吸器事象（医療介入を必要とした下気道事象等）の転帰に関して安全性上の懸念又はリスクの増加は認められておらず、再発性喘息の既往を有する又は喘息を有する 2～49 歳の患者、471,000 例以上を対象とした、公表済みの試験 14 件の系統的レビューでは、本剤接種後に有意な有害事象のリスク増加は示されていない（Expert Rev Vaccines 2021; 20: 717-28）。

また、CDC の出資による、持続性の喘息（中等症～重症喘息を含む）を有する 5～17 歳の小児 142 例を対象とした試験では、不活化インフルエンザワクチン被接種者と比べて、本剤被接種者での喘息増悪又は喘息関連症状の頻度増加は認められていない（Pediatrics 2022; 149: e2021055432）。

<sup>18)</sup> 海外臨床試験の D153-P515 試験、D153-P514 試験及び AV010 試験においては本剤及び不活化インフルエンザワクチンのいずれも 3 価製剤が用いられた。

以上、これまでに得られている情報からは、喘息、喘鳴又は呼吸器疾患の既往を有する2歳以上の者において、有害事象のリスクは増加せず、忍容可能と考える。

機構は、喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患のある者への本剤接種について検討した臨床試験において症状が悪化する傾向は認められず、当該基礎疾患の有無別の特定有害事象の発現状況に差は認められていないことから、喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患のある者に対しても本剤の接種は忍容可能であると判断した。

#### 7.R.3.3.2 妊婦及び授乳婦への接種について

申請者は以下のとおり説明している。

##### ① 妊婦への接種について

本剤は妊娠中の使用を想定していないため、妊婦を対象とした臨床試験は実施しておらず、全ての試験で妊婦の組み入れは除外した<sup>19)</sup>。日本で実施した臨床試験において妊娠は認められなかった。

海外で実施された臨床試験においても妊婦の組み入れは除外していたものの36例の妊婦に本剤<sup>20)</sup>が接種され、製造販売後臨床試験では妊婦238例に本剤<sup>21)</sup>が接種された。また、CDCの研究でワクチン有害事象報告システム(VARES)に、妊婦への本剤接種が154例報告されている。いずれの試験及び報告においても妊娠合併症又は胎児の転帰に異常なパターンは認められなかった。

これまでに得られている情報から、安全性上の懸念が示唆されているわけではないものの、日本では妊婦への生ワクチンの接種は原則禁忌とされていること、妊婦への本剤の影響に関するデータは十分ではないことから、本剤の妊婦への接種は推奨せず、添付文書においてその旨を注意喚起する。

##### ② 授乳婦への接種について

本剤の臨床試験においては、授乳婦は除外された。米国国立アレルギー感染症研究所による母親とその乳児を対象とした試験が実施され、本剤接種後に母親から弱毒生インフルエンザワクチン株が排泄されるかが検討された。本剤接種2日後<sup>22)</sup>に母親79/120例(A型28例、B型51例)、乳児1/116例(A型)の鼻腔スワブ検体からワクチン株が検出されたが、接種2日後と8日後の母乳におけるPCR及び培養による分析では、ワクチン株は検出されなかったことから(Vaccine 2018; 36: 4663-71)、飛沫等の経路からの移行の可能性は否定できないと考える。

現時点で得られているデータからは安全性上の懸念が示唆されていないが、授乳婦における本剤の安全性情報は限られていることから、添付文書において、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旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明を了承した。また、授乳婦への接種に関しては、飛沫又は接触により授乳婦から乳児にワクチン株が移行する可能性は否定できないと考えられることから、添付文書において、本剤を接種した授乳婦と乳児との接触を控える旨の注意喚起を行うことが適切と考える。

<sup>19)</sup> 日本で行われた臨床試験では、有効な避妊手段を治験薬接種の30日前から接種60日後まで継続することとされ、スクリーニング時に尿又は血液の妊娠検査で陰性であること、スクリーニング時に治験薬を接種しない場合には、接種日の無作為化前に妊娠検査を行い陰性であることが義務づけられた。小児を対象としたJ301試験及び006試験では、妊娠検査が必要かどうかを接種前に臨床的に判断した。

<sup>20)</sup> 4価製剤10例、3価製剤26例

<sup>21)</sup> 238例全例に3価製剤が接種された。

<sup>22)</sup> 接種8日後の分析では、女性8例でワクチン株を検出し、うち7例はB型が検出され、乳児ではワクチン株は認められなかった。



#### 7.R.3.4 他の生ワクチンとの同時接種について

申請者は以下のとおり説明している。

本剤（3価製剤）とMMRの同時接種について検討した海外臨床試験では、11～23カ月の乳幼児を対象に、本剤及びMMR（販売名：Priorix、GlaxoSmithKline社製（国内未承認））の同時接種群と、プラセボ及びMMRの同時接種群との安全性を比較した（Vaccine 2010; 28: 1566-74）。本剤（3価製剤）とMMR及び水痘ワクチンの同時接種について検討した海外臨床試験では、12～15カ月の乳幼児を対象に、本剤単独群、本剤+MMR（販売名：M-M-R II、Merck社製（国内未承認））+水痘ワクチン（販売名：Varivax、Merck社製（国内未承認））群、プラセボ+MMR+水痘ワクチン群の3群を比較した（Pediatrics 2008; 121: 508-16）。これらの試験において、本剤（3価製剤）とMMRを同時接種した場合、本剤（3価製剤）とMMR及び水痘ワクチンを同時接種した場合のいずれも、同時接種における安全性上の懸念は認められなかった。なお、他の生ワクチンとの同時接種による、各ワクチンの免疫原性への影響は認められなかった。以上より、麻しんワクチン、おたふくかぜワクチン、風しんワクチン及び水痘ワクチンと本剤との同時接種による安全性について特段の懸念はないと考える。

機構は、提示された臨床試験の結果からは、麻しんワクチン、おたふくかぜワクチン、風しんワクチン及び水痘ワクチンと本剤の同時接種について安全性に懸念は認められていないと考える。

#### 7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

本剤の臨床的位置付け及び効能・効果について、申請者は以下のように説明している。

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによる急性の呼吸器感染症で、毎年世界中で流行し、多くの外来受診、入院及び死亡の原因となっている（Am J Epidemiol 2006; 163: 181-7, Vaccine 2007; 25: 5086-96等）。本邦におけるインフルエンザに関連した超過死亡の大半は高齢者であるが、インフルエンザ脳症に代表される乳幼児での重篤な合併症の報告も多く、また、インフルエンザによる入院患者の大部分を高齢者と15歳未満の小児が占めていることから（「今冬のインフルエンザについて（2019/20シーズン）」（令和2年8月27日）国立感染症研究所／厚生労働省結核感染症課<sup>23)</sup>）、高齢者のみならず小児のインフルエンザ予防は医学的にも社会的にも重要な課題である。本邦においては、インフルエンザに対する予防ワクチンとして、インフルエンザHAワクチンが、13歳未満の者においては2回、13歳以上の者においては1回、皮下に注射する用法・用量で承認されている。J301試験の成績より、2～18歳の日本人小児において、本剤の1回接種によりインフルエンザの発症予防効果が確認されていることから（7.R.2参照）、既承認のインフルエンザHAワクチンでは2回接種を必要とする2～12歳の小児及び保護者の通院負担の軽減、医療現場での負担軽減に繋がると考えられる。

さらに本剤は、注射針を使用せず噴霧器を用いて鼻腔に接種することから、針の穿刺による疼痛や恐怖心がなく、接種部位における紅斑や腫脹等の局所反応もない。また、針刺し事故のリスクもないことから、被接種者のみならず医療従事者にとっても安全かつ簡便に接種が可能であり、インフルエンザの予防の新たな選択肢として、本剤の臨床的意義はあると考える。

また、有効性（7.R.2参照）及び安全性（7.R.3参照）の検討結果から、本剤の効能・効果を「インフルエンザの予防」とすることは適切と考える。

<sup>23)</sup> <https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1920.pdf>（最終確認日：令和4年12月19日）

機構は、以下のように判断した。

本剤は、小児を対象とした臨床試験によりインフルエンザの発症予防効果を検討した初めてのインフルエンザワクチンである。本剤は従来のインフルエンザワクチンと接種経路が異なり経鼻投与型であることから、注射針を用いた接種と比較して、被接種者への侵襲性及び心理的負担が少ないとの申請者の説明は理解できる。J301 試験によりインフルエンザの発症予防効果が示され（7.R.2 参照）、安全性についても重大な懸念は認められていないこと（7.R.3 参照）、また、経鼻投与型のインフルエンザワクチンは開発優先度の高いワクチンに選定されていることも踏まえると（「開発優先度の高いワクチンの研究開発について（開発要請）」（平成 25 年 12 月 16 日付け健感発 1216 第 1 号））、本剤がインフルエンザの予防における新たな選択肢の 1 つとなるとの申請者の考えは受入れ可能である。

また、有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の検討結果並びに既承認のインフルエンザワクチンの効能・効果を踏まえ、本剤の効能・効果は申請時の効能・効果のとおり「インフルエンザの予防」とすることが適切である。

### 7.R.5 用法・用量について

本剤の用法・用量「通常、2 歳以上 19 歳未満のものに 1 回接種する（各鼻腔に約 0.1 mL 噴霧）。」の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

本剤の用量は、海外における本剤の承認用量と同様、インフルエンザウイルス（A 型及び B 型）を 1 株あたり  $10^{7.0\pm 0.5}$  FFU 含有する製剤を 0.2 mL（各鼻腔に 0.1 mL）接種することとした。

海外で承認されている本剤の用法・用量では、接種回数は 1 回が中心であり、2 回接種の対象は限定されている。米国では「インフルエンザワクチンの接種を受けたことのない 2～8 歳の小児」、欧州（英国を除く）では「過去に季節性インフルエンザワクチンの接種を受けたことのない 2～17 歳の小児」が 2 回接種の対象とされている。なお、本剤の 2 回接種が必要な集団を明確に示した臨床試験成績はない。

インフルエンザワクチン接種歴のない小児を対象に本剤の有効性を検討した海外臨床試験 AV006 Year 1 試験（対象：15～71 カ月の小児）及び D153-P504 試験（対象：6～35 カ月の小児）において、1 回接種及び 2 回接種の VE [両側 95%CI]<sup>24)</sup> は AV006 Year 1 試験でそれぞれ 88.8 [64.5, 96.5] % 及び 93.4 [87.5, 96.5] %、D153-P504 試験でそれぞれ 56.3 [43.1, 66.7] % 及び 72.0 [61.9, 79.8] % であり、1 回接種時に比べ 2 回接種時の有効性の点推定値が高いものの、インフルエンザワクチン接種歴のない小児においても 1 回接種によりインフルエンザに対する有効性が期待できることが示唆された。以上の海外試験成績等より、J301 試験では、インフルエンザワクチン接種歴の有無に関わらず接種回数を 1 回とし、インフルエンザに対する本剤の発症予防効果を検討することとした。

また、接種対象年齢については、6 カ月以上 5 歳未満の小児を対象に不活化インフルエンザワクチンを対照として実施した海外臨床試験において、対照群と比較し本剤群で 6 カ月以上 12 カ月未満の乳幼児でワクチン接種後 180 日間における入院（理由を問わず）の頻度の増加、6 カ月以上 24 カ月未満の乳幼児でワクチン接種後 42 日間における喘鳴の発現頻度の増加が認められており、海外における本剤の接種対象が 2 歳以上とされていることを踏まえ、日本における開発対象も 2 歳以上の小児と設定した。

以上を踏まえ、2 歳以上 19 歳未満の小児を対象に、本剤を 1 回接種したときの有効性及び安全性の検討を目的とした J301 試験を実施した結果、本剤の、インフルエンザに対する発症予防効果が示された

<sup>24)</sup> AV006 Year 1 試験：抗原性一致株に対する有効性（分離された全ての株が抗原性一致株であった）、D153-P504 試験：抗原性一致性を問わない全ての分離株に対する有効性。いずれの試験においても 3 価製剤が用いられた。

(7.R.2.3 参照)。また、国内及び海外の臨床試験並びに海外における製造販売後の安全性情報から、本剤の安全性プロファイルに懸念は認められていない(7.R.3 参照)。

以上の結果から、本剤の用法・用量を設定することは可能と考えた。

機構は、用法・用量について以下のように考える。

本剤の有効性(7.R.2 参照)及び安全性(7.R.3 参照)に関する検討結果から、本剤の用法・用量を、インフルエンザウイルス(A型及びB型)を1株あたり $10^{7.0\pm 0.5}$ FFU含有する製剤0.2 mLを1回、各鼻腔に半量ずつ噴霧すると設定することは可能である。また、有効性及び安全性が検討されたJ301試験の対象被験者の年齢を踏まえ、本剤の接種対象を2~19歳未満の者とすることは可能である。一方で、用法・用量においては1回の総接種量を明確に規定する必要があると考えることから、以下のように記載を整備することが適切である。

- ・2歳以上19歳未満の者に、0.2 mL(各鼻腔内に0.1 mLずつ)を鼻腔内に噴霧する。

用法・用量については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本薬の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本邦における本剤の使用実態下における安全性を把握することを目的とする一般使用成績調査(目標例数:3,000例、観察期間:本剤接種日から28日間)の実施を計画している。本調査では、ショック、アナフィラキシーを含む有害事象の発現状況について情報収集する予定である。

また、近年、流行するインフルエンザウイルス株の変動は大きく、ワクチン株に対する変異も報告されていることから、使用成績比較調査として、インフルエンザ流行期に発熱性呼吸器疾患のため医療機関を受診した2~18歳の者を対象に、ワクチン接種(本剤、不活化インフルエンザワクチン、未接種)とインフルエンザ発症との関連を検討するTest-negative デザインによる症例・対照研究(目標例数:9,000例(各年3,000例)、実施期間:製造販売1~3年目のインフルエンザ流行期(1~3月))を実施し、本剤のインフルエンザ発症予防効果を経年的に検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

7.R.3における検討のとおり、現時点で得られている臨床試験成績からは本剤の安全性は許容可能と判断する。しかしながら、日本人小児を対象とした本剤の臨床試験の被験者は限られていること、新たな接種経路によるインフルエンザワクチンとなること等を踏まえると、製造販売後の使用実態下における本剤の安全性の把握及び得られた情報に基づく安全性評価等を行うことは重要であると考えられる。したがって、提示された一般使用成績調査を実施するとの申請者の方針は受入れ可能である。

また、7.R.2における検討及び毎年流行するインフルエンザウイルス株は変動することを踏まえると、複数年に渡って本剤のインフルエンザ発症予防効果を検討することは重要と考える。

製造販売後の検討事項の適切性については、専門協議での議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品医療機器等法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関及び治験依頼者において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長及び治験依頼者に改善すべき事項として各々通知した。

〈改善すべき事項〉

#### 実施医療機関

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（インフルエンザウイルス検査に係る規定の不遵守、治験薬以外のワクチン接種時期に係る規定の不遵守）

#### 治験依頼者

- ・ 治験実施計画書からの逸脱（インフルエンザウイルス検査に係る規定の不遵守）に関し、モニタリングで適切に把握していなかった

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、インフルエンザの予防に対する本品目の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は経鼻接種によるインフルエンザワクチンであり、小児におけるインフルエンザの予防ワクチンの新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 5 年 2 月 9 日

### 申請品目

[販 売 名] フルミスト点鼻液  
[一 般 名] 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン  
[申 請 者] 第一三共株式会社  
[申請年月日] 平成 28 年 6 月 13 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」に関する機構の判断は、専門委員に支持された。

#### 1.1 有効性について

専門協議では、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.2 有効性について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 米国 ACIP は 2016/2017 シーズン及び 2017/2018 シーズンに本剤の接種を非推奨とした。本件自体は本剤を不承認にすべきという結論を導くものではないが、本件について言及し、機構の考えを示す必要がある。

機構は、以下のように考える。

ACIP が 2016/2017 シーズン及び 2017/2018 シーズンに本剤の接種を非推奨とした根拠は、それぞれ 2015/2016 シーズン及び 2016/2017 シーズンの CDC による調査研究結果等に基づいている。2015/2016 シーズンに実施された 2～17 歳を対象とした調査における、全ての分離株に対する有効性（調整 VE [95%CI]）について、CDC は 5 [−47, 39] %<sup>25)</sup> と報告しているものの、英国公衆衛生庁は 57.6 [25.1, 76] %<sup>26)</sup> と報告しており、英国を含む EMA 各国では 2016/17 シーズンにおいても本剤の使用が継続された。なお、ACIP は 2018/2019 シーズンから本剤の接種推奨を再開している。

<sup>25)</sup> <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/2015-2016.html>（最終確認日：令和 5 年 2 月 6 日）

<sup>26)</sup> [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/779476/Influenza\\_vaccine\\_effectiveness\\_in\\_primary\\_care\\_2015\\_2016.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/779476/Influenza_vaccine_effectiveness_in_primary_care_2015_2016.pdf)（最終確認日：令和 5 年 2 月 6 日）



2016/17 シーズンに実施された J301 試験において、事前に規定された成功基準を満たす結果が得られ、また、その有効性の成績は同じシーズンにおける不活化ワクチンの有効性に関する調査結果と比べて明らかに劣る成績ではなかったことから、本剤の有効性は期待できるものと判断した（審査報告 (1) 7.R.2 参照）。以上より、ACIP が本剤の接種を非推奨としたシーズンはあるものの、それが本剤の有効性に関する機構の判断に影響を及ぼすものではないと考える。なお本剤については、製造販売後調査としてワクチン接種とインフルエンザ発症との関連を検討する Test-negative デザインによる症例・対照研究を 3 シーズン実施することが計画されており、当該調査の結果等、本剤の有効性に関する新たな知見が得られた際には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

## 1.2 用法・用量について

専門協議では、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 1 回接種の用法で有効性が認められるとの結論に異論はない。一方で、海外では、低年齢層における本剤の用法は 2 回接種であり、海外と本邦とで低年齢層における接種回数が異なること及びその理由をより明確に説明する必要があると考える。

本剤の用法・用量に関する機構の判断は以下のとおりである。

海外においては、各国で接種対象となる年齢が異なるものの、インフルエンザワクチン接種歴のない低年齢層においては 2 回接種、それ以外の者において 1 回接種の用量が設定されている。なお、本剤が最初に承認された米国では、不活化インフルエンザワクチンの用法・用量である「インフルエンザワクチン接種歴のない 9 歳未満の小児には 2 回接種」に準じて、本剤の用法・用量が設定された。申請者は、インフルエンザワクチン接種歴のない小児を対象に本剤の有効性を検討した海外臨床試験である AV006Year 1 試験（対象：15～71 カ月の小児）及び D153-P504 試験（対象：6～35 カ月の小児）の結果から、インフルエンザワクチン接種歴のない小児においても 1 回接種によりインフルエンザに対する有効性が期待できると判断し、J301 試験における用法・用量として、インフルエンザワクチンの 1 回接種を設定した旨説明している。機構は、AV006Year 1 試験において 1 回接種時及び 2 回接種時でいずれも 90%前後の VE が得られていること、D153-P504 試験において 1 回接種時の VE (56.3%) は 2 回接種時の VE (72.0%) を数値上では下回っていたものの (7.R.5 参照)、1 回接種時においても意義のある有効性が示されていることを踏まえると、J301 試験における用法・用量の設定に関する申請者の考え方は受入れ可能と考える。また、7.R.5 のとおり、J301 試験をピボタル試験とした本剤の有効性 (7.R.2 参照) 及び安全性 (7.R.3 参照) に関する年齢層別の検討結果から、低年齢ほど VE が低い傾向が認められたものの、いずれの年齢層においても有効性及び許容可能な安全性が期待できると判断できることから、2 歳以上 19 歳未満の者において、本剤の用量として接種回数を 1 回とすることは可能と考える。

## 1.3 医薬品リスク管理計画 (案) について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- インフルエンザは毎年流行株が変わることから、製造販売後調査としてワクチン接種とインフルエンザ発症との関連を検討する Test-negative デザインによる症例・対照研究が複数年にわたり実施されることは重要であり、さらにその結果はシーズン毎に報告されることが重要である。

機構は、専門委員の意見を申請者に伝達し、申請者は調査結果の報告に関して適切に対応する旨回答した。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 27 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表 28、表 29 及び表 30 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

**表 27 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項**

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・ギラン・バレー症候群 ・けいれん（熱性けいれんを含む） ・ベル麻痺を含む脳神経障害 ・脳炎 ・血管炎 ・サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸との併用に係るライ症候群及びインフルエンザ脳炎・脳症	該当なし
有効性に関する検討事項		
・ワクチン未接種群及び不活化インフルエンザワクチン接種群を対照とした本剤のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討		

**表 28 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要**

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・使用成績比較調査—ワクチン未接種群及び不活化インフルエンザワクチン接種群を対照とした本剤のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討—	・市販直後調査による情報提供

**表 29 一般使用成績調査計画の骨子（案）**

目的	使用実態下における本剤の安全性の把握
調査方法	中央登録方式
対象者	インフルエンザの予防目的で本剤を接種した者
観察期間	本剤接種日から 28 日間
予定例数	3,000 例
主な調査項目	調査対象者の背景（性別、年齢、接種要注者該当項目の有無等）、本剤接種状況（接種日等）、本剤と同時接種のワクチンの有無とワクチンの種類、併用薬剤、有害事象等

表 30 使用成績比較調査計画の骨子 (案)

目 的	本剤のインフルエンザ発症予防効果の経年的な検討
調査方法	連続調査方式、Test-negative デザインによる症例・対照研究
対象者	インフルエンザ流行期に発熱性呼吸器疾患のため医療機関を受診した 2～18 歳の患者
実施期間	第 1 回：販売 1 年目のインフルエンザシーズン 第 2 回：販売 2 年目のインフルエンザシーズン 第 3 回：販売 3 年目のインフルエンザシーズン
予定症例数	各回 3,000 例 (計 9,000 例)
主な調査項目	被接種者の背景情報 (性別、年齢、合併症等)、インフルエンザウイルスワクチン接種状況、本剤と同時接種のワクチンの有無とワクチンの種類、併用薬剤、インフルエンザ発症の有無 (PCR 検査による判定)

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

### [効能・効果]

インフルエンザの予防

### [用法・用量]

2 歳以上 19 歳未満の者に、0.2 mL を 1 回 (各鼻腔内に 0.1 mL を 1 噴霧)、鼻腔内に噴霧する。

### [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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	予防接種の実施に関する諮問委員会
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic Acid	エチレンジアミン四酢酸
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay	酵素免疫測定法
FFU	Fluorescent Focus Unit	蛍光フォーカス単位
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
HA	Hemagglutinin	赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン)
HAI	Hemagglutination Inhibition	赤血球凝集抑制
M	Matrix Protein	マトリックスタンパク質
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MMR	Measles, Mumps, Rubella Vaccine	麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン
MS	Master Seed	マスターシード
MDV	Master Donor Virus	マスタードナーウイルス
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
NAI	Neuraminidase Inhibition	ノイラミニダーゼ阻害
NP	Nucleoprotein	核タンパク質
NS	Non-structural Protein	非構造タンパク質
PA	Polymerase Acid	酸性ポリメラーゼ
PB1	Polymerase Basic 1	塩基性ポリメラーゼ 1
PB2	Polymerase Basic 2	塩基性ポリメラーゼ 2
PBS	Phosphate-Buffered Saline	リン酸緩衝生理食塩水
PCR	Polimerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に合致した集団
RNA	Ribonucleic Acid	リボ核酸
RT-PCR	Reverse-Transcriptase Polymerase Chain Reaction	逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応
SPF	Specific Pathogen Free	特定の病原体を持っていない
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン有効率
WHO	World Health Organaization	世界保健機関
<sup>99m</sup> Tc-DTPA	<sup>99m</sup> Technetium-Diethylenetriaminepentaacetic Acid	<sup>99m</sup> テクネチウムジエチレントリアミン五酢酸
医薬品医療機器等法	— (該当なし)	医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律 (昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号)
機構	— (該当なし)	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	— (該当なし)	フルミスト点鼻液