フルミスト点鼻液
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
第一三共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。

第一三共株式会社

目次

頁
略号一覧表....2
専門用語一覧....2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯....3
1.5.1 背景....3
1.5.2 起原又は発見の経緯....3
1.5.3 開発の経緯....4
1.5.3.1 品質に関する概略....4
1.5.3.2 非臨床試験の概略....5
1.5.3.2.1 薬理試験....5
1.5.3.2.2 毒性試験....5
1.5.3.3 臨床試験の概略....6
1.5.3.3.1 有効性評価の概括....7
1.5.3.3.2 用法用量に関する評価の概括....7
1.5.3.3.3 安全性評価の概括....7
1.5.4 申請する効能・効果、及び用法・用量....8
1.5.5 特徴及び有用性....8
1.5.6 参考文献....9

略号一覧表

略語	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
CI	confidence interval	信頼区間
FFU	fluorescent focus unit	蛍光フォーカス単位
HA	hemagglutinin	ヘムアグルチニン
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬接種後に発現した有害事象
MDV	master donor virus	マスタードナーウイルス
MVS	master virus seed	マスターウイルスシード
NA	neuraminidase	ノイラミニダーゼ

専門用語一覧

専門用語	定義
LAIV	弱毒生インフルエンザワクチン
QIV	4 価不活化インフルエンザワクチン
Q/LAIV	4 価弱毒生インフルエンザワクチン、治験薬コード: MEDI3250 Fluenz Tetra（欧州での商品名、2013 年 12 月 4 日承認） FluMist Quadrivalent（米国での商品名、2012 年 2 月 29 日承認）
TIV	3 価不活化インフルエンザワクチン
T/LAIV	3 価弱毒生インフルエンザワクチン、治験薬コード: MEDI-558 3 価低温馴化インフルエンザワクチン（CAIV-T） Fluenz（欧州での商品名、2011 年 1 月 27 日承認、2014 年 10 月 1 日に取り下げ） FluMist（米国での商品名、2003 年 6 月 17 日冷凍製剤承認、2007 年 1 月 5 日冷蔵製剤承認）

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 背景

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を病原体とする急性呼吸器感染症である。

インフルエンザウイルスは、ウイルス粒子内の核蛋白複合体の抗原性の違いから、A 型、B 型、C 型、及び D 型に分類される [1]。A 型はさらに、ウイルス粒子表面に糖タンパク質のヘムアグルチニン（hemagglutinin: HA）及びノイラミニダーゼ（neuraminidase: NA）が存在し、2022 年 9 月現在、HA は 18 種類、NA は 11 種類に分類される。HA と NA の組み合わせにより理論上 H1N1 から H18N11 までの 198 亜型に分類され、うち 131 亜型が分離されている [2]。HA は抗原変異を起こし、その変異として抗原連続変異（抗原ドリフト）及び抗原不連続変異（抗原シフト）が知られている。抗原連続変異は、ウイルスの遺伝子に変異が蓄積することで HA の抗原性が連続的に変化する変異で [1,3]、ヒトの免疫機構から逃れることで、世界中で毎年、特に温暖地域では冬季に流行することが知られている。一方、抗原不連続変異は HA あるいは NA が遺伝子再構成により全く別の抗原性をもつウイルスに置き換わる変異で [3]、新型のインフルエンザウイルスとしてパンデミックを引き起こす可能性が危惧される。

B 型にも 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 Yamagata 系統及び Victoria 系統に分類される。B 型の進化の速度は A 型より遅く、流行は A 型より少なく小規模である [3]。

インフルエンザワクチンの接種は、これらのインフルエンザウイルスによるインフルエンザの発症を予防し、インフルエンザ感染に関連した重度合併症を防ぐ主要な手段である [4]。

1.5.2 起原又は発見の経緯

本剤は、経鼻投与型の弱毒生インフルエンザワクチンであり、噴霧器に充填された点鼻液剤である。海外では当初 A 型 2 株（A/H1N1 亜型株及び A/H3N2 亜型株）及び B 型 1 株（B/Yamagata 系統株又は B/Victoria 系統株）のウイルスを含む 3 価ワクチンとして開発され、MedImmune 社が米国にて 2003 年に世界初の販売承認を取得した。開発当初は冷凍保存が必要な製剤（冷凍製剤）であったが、現在では 2℃～8℃ の冷蔵保存を可能とした製剤（冷蔵製剤）となり、また、2 系統（B/Yamagata 系統及び B/Victoria 系統）の B 型株を含む 4 価ワクチンが、米国、欧州、カナダ等で承認されている。本剤は、英国 MedImmune 社にて製造された原薬をもとに米国 AstraZeneca Pharmaceuticals Limited Partnership 社によって製剤化される。

本剤は、それぞれのシーズン用に選択された弱毒生インフルエンザウイルスを各株 7.0 ± 0.5 Log_{10} FFU（fluorescent focus unit）含む。本剤に含まれるインフルエンザウイルス株は、低温馴化（野生株が増殖しにくい低温で効率良く増殖する）、温度感受性（B 型株は 37℃ で、A 型株は 39℃ で増殖しにくくなる）、及び弱毒化（ヒトのインフルエンザ発症モデルであるフェレットでインフルエンザ様症状を引き起こさない）の 3 つの特徴を有するリアソータントウイルス株である。これらの特徴により、本剤中の弱毒生インフルエンザウイルスは鼻咽頭部で増殖し、野生株の感染（自然感染）後に誘導される免疫と類似した、局所及び全身における液

性、細胞性の防御免疫を誘導することが期待される。

以上のように、粘膜免疫を含む液性免疫及び細胞性免疫の誘導が期待できること、また、従来の注射型ワクチンに比べ心理的身体的負担が少ない接種方法であることなど、国内における既存のインフルエンザワクチンにはない特徴を有する経鼻投与型の生ワクチンとして開発に着手した。

1.5.3 開発の経緯

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 に示す。

本剤の開発は[redacted]によって 19[redacted] 年から開発が開始され、Wyeth Vaccines Research 社（前 Wyeth 社、現 Pfizer 社）及び Aviron 社（2002 年に MedImmune 社が買収）が、国内では日本ワイスレダリー株式会社（前 Wyeth 社関連会社、現ファイザー株式会社）が開発に関わった。20[redacted] 年、MedImmune 社（現 AstraZeneca 社の関連会社）が開発及び販売の権利を Wyeth 社から得た。国内ではアストラゼネカ株式会社が開発に関わった。2021 年 8 月時点で、米国、カナダ、イスラエル、欧州、オーストラリア、香港、及びマカオで承認され、累計およそ 1 億 6700 万ドーズが使用されている。

国内では、アストラゼネカ株式会社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談を実施し、20[redacted] 年 [redacted] 月に[redacted]相談を書面にて実施した。これらの相談における医薬品医療機器総合機構の指導・助言を踏まえ、7 歳～18 歳の日本人小児を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験、及び 2 歳～6 歳の日本人小児を対象としたオープンラベル試験の 2 つの第 III 相試験をアストラゼネカ株式会社が実施した。

20[redacted] 年 [redacted] 月に米国 MedImmune 社と第一三共株式会社との間で締結されたライセンス契約に基づき、第一三共株式会社及び北里第一三共ワクチン株式会社（現第一三共バイオテック株式会社、第一三共株式会社の関連会社）が国内開発に参画することとなり、製造販売承認申請は第一三共株式会社が行うことになった。申請に際し、アストラゼネカ株式会社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日[redacted]相談、第一三共株式会社が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談を実施し、[redacted]を相談した。また、北里第一三共ワクチン株式会社（現第一三共バイオテック株式会社）が 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に[redacted]相談で[redacted]を相談した。

2016 年 6 月に製造販売承認申請を行い、審査の過程でアストラゼネカ株式会社が実施した第 III 相試験のうち、7 歳～18 歳の日本人小児を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験は評価資料として使用することができなくなった。このため、2016/17 シーズンに第一三共株式会社が実施した第 III 相試験を申請資料に含めることになった。

1.5.3.1 品質に関する概略

低温馴化、温度感受性、及び弱毒性の表現型を有する弱毒生インフルエンザウイルス株のマスタードナーウイルス（master donor virus: MDV）は、[redacted]の [redacted] [redacted]が分離した A/Ann Arbor/6/60 及び B/Ann Arbor/1/66 を用いる。HA 及び NA の 2

つの遺伝子はインフルエンザウイルス野生株、それ以外の 6 つの遺伝子は MDV を用いて、インフルエンザウイルス構築に必要な 8 つの遺伝子を Vero 細胞に導入し、リバースジェネティクス法によりマスターウイルスシード（master virus seed: MVS）を構築する。各株の MVS をそれぞれ SPF（特定病原体フリー）発育鶏卵の尿膜腔液に接種し、株ごとに増殖させる。ハーベストしたウイルスを含む尿膜腔液を、ゾーナル遠心機を用いたショ糖密度勾配遠心法により精製濃縮した後、ウイルス浮遊液の希釈及び無菌ろ過を行い、各原薬を製造する。すべての原薬と緩衝液を混合して最終バルクを構成し、噴霧器に充填し製剤化する。

1.5.3.2　非臨床試験の概略

1.5.3.2.1　薬理試験

本剤は、Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccine（T/LAIV）の冷凍製剤、冷蔵製剤、次いで Quadrivalent Live Attenuated Influenza Vaccine（Q/LAIV）の冷蔵製剤の順に開発が進められたため、各製剤の有効性（薬効）が同程度であることの確認を目的に薬理試験を実施した。

T/LAIV の冷凍製剤及び冷蔵製剤の薬理学的特性（免疫原性、ウイルス増殖パターン、及びインフルエンザウイルス野生株による経鼻攻撃に対する予防効果）を、フェレットを用いて評価した。その結果、いずれの薬理学的特性も冷凍製剤と冷蔵製剤で同程度であった。

Q/LAIV に関しては、Yamagata 系統及び Victoria 系統の B 型ワクチンウイルス同士の免疫干渉の可能性を、両ウイルスを含む 2 価製剤及びそれぞれ一方のウイルスを含む単価製剤を用いて、フェレットにおける抗体価の比較によって評価した。それぞれ異なるウイルスを組み合わせた複数の 2 価製剤で評価した結果、いずれの製剤も抗体価は単価製剤と同程度であり、Yamagata 系統及び Victoria 系統の抗体応答に干渉はみられなかった。

Q/LAIV 及び T/LAIV の薬理学的特性を、フェレットを用いて評価した。A 型及び B 型ワクチンウイルスを種々組み合わせた複数の Q/LAIV で評価した結果、いずれの製剤も免疫原性、増殖パターン、及び予防効果は T/LAIV と同程度であった。したがって、Q/LAIV の薬理学的特性は、多くの使用実績がある T/LAIV と同程度であると結論された。

安全性薬理試験は実施しなかった。なお、Q/LAIV 及び T/LAIV は、海外では広く臨床で使用され、小児及び成人において安全性プロファイルが確立されており、またフェレットを用いた反復投与毒性試験では、行動、呼吸数、及び心拍数への影響は認められず、脳、肺、及び心などの病理組織学的検査にも投薬の影響は認められなかった。

副次的薬理試験、薬力学的薬物相互作用試験、及び薬物動態試験は実施しなかった。

1.5.3.2.2　毒性試験

Q/LAIV 又は T/LAIV を被験物質とし、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、及び眼刺激性試験をそれぞれ GLP に準拠して実施した。

急性毒性は、Q/LAIV 及び T/LAIV を用いた反復投与毒性試験の単回投与後に評価したが、全身毒性は認められなかった。

反復投与毒性試験は、Q/LAIV 及び T/LAIV を用いてそれぞれフェレットで実施した。その

結果、Q/LAIV 及び T/LAIV ともに動物の死亡はみられず、一般状態観察（行動、心拍数及び呼吸数を含む）、投与部位の観察、体温測定、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、病理組織学的検査、及び骨髄検査に投薬に関連する毒性変化は認められなかった。Q/LAIV 及び T/LAIV ともに単回投与後に鼻粘膜の急性炎症の増強がみられたが、反復投与後にはみられず、ワクチンに対する一過性の局所変化と考えられた。

遺伝毒性試験及びがん原性試験は実施しなかった。

生殖発生毒性試験は、Q/LAIV 及び T/LAIV を用いてそれぞれラットで実施した。また、T/LAIV を用いてフェレットでも実施した。その結果、各試験において、一般状態観察、体重測定、摂餌量測定、性周期、交尾率、受胎率、交尾成立に要した日数、母動物の剖検、黄体数、着床数、生存・死亡胎児数、吸収胚数、胎児体重、性比、胎盤、胎児の外表・内臓・骨格検査、出産母動物数、妊娠期間、着床痕数、出産率、死産児を有する母動物数、生後 4 日生存率、離乳率、性比、新生児体重、新生児の一般状態、新生児の剖検、反射、身体発達などに投薬に関連する毒性変化は認められなかった。

局所刺激性は反復投与毒性試験の中で評価した。既述したように、ワクチンに対する一過性の局所変化として鼻粘膜の急性炎症がみられた。

眼刺激性試験は、T/LAIV を用いてウサギで実施した。その結果、結膜及び角膜に対する刺激性は認められなかった。

したがって、毒性試験の結果にヒトでの安全性上の問題を示唆するものはないと判断した。

1.5.3.3　臨床試験の概略

2021 年 8 月時点、企業主導の臨床試験で T/LAIV もしくは Q/LAIV が 59000 名を超える小児又は成人に 1 回以上接種されている。国内では、日本人小児を対象とした Q/LAIV を用いた 3 つの臨床試験（第 III 相プラセボ対照試験及び第 III 相オープンラベル試験）を実施した。

本承認申請の評価資料として、2 歳～18 歳の日本人小児を対象としたプラセボ対照試験（VN0107-A-J301 試験）の成績を有効性及び安全性の評価に用い、2 歳～6 歳の日本人小児を対象とした非盲検非対照試験（D2560C00007 試験）の成績を安全性の評価に用いた。

用法・用量は海外臨床試験（AV006 Year 1 試験、D153-P504 試験、D153-P513 試験、及び MI-CP111 試験）の結果を踏まえて設定したことから、当該臨床試験を参考資料とした。日本人での臨床検査は、成人を対象とした臨床試験（D145-P501 試験及び D153-P800 試験）でのみ実施していることから、当該臨床試験を参考資料とした。また、喘息・喘鳴の評価、ワクチンウイルスの伝播、妊娠への影響、噴霧による体内分布など、日本人を対象とした臨床試験のみでは説明が不足する重要な安全性情報は、海外の臨床試験を参考資料として利用し補足説明した。本剤の承認申請時に有効性及び安全性の評価資料とした、日本人小児を対象としたプラセボ対照試験（D2560C00006 試験）は、承認申請後に有効性評価に不備があることが判明したため、安全性の結果のみを参考資料として利用した。

1.5.3.3.1 有効性評価の概括

2 歳～18 歳の日本人小児を対象とした、第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験（VN0107-A-J301 試験）では、911 名を Q/LAIV 群又はプラセボ群に 2:1 の比で無作為に割り付け、1 回接種した。その結果、すべての分離株によるインフルエンザ疾患の発症率は、Q/LAIV 群が 25.5%（152/595）、プラセボ群が 35.9%（104/290）で、有効性は 28.8%（95%信頼区間［confidence interval: CI］: 12.5～42.0）であり、本剤 1 回接種による日本人小児でのインフルエンザ疾患の発症予防効果が示された。副次評価項目である抗原性一致株によるインフルエンザ疾患の発症率は、Q/LAIV 群が 10.9%（65/595）、プラセボ群が 17.2%（50/290）であり、有効性は 36.6%（95% CI: 6.5～56.8）であった。

1.5.3.3.2 用法用量に関する評価の概括

インフルエンザワクチン接種歴のない小児を対象に 1 回接種の有効性が検討されたプラセボ対照試験は、AV006 Year 1 試験及び D153-P504 試験（1 年目）である。これら試験での 1 回接種の有効性は、それぞれ 88.8%及び 56.3%であり、インフルエンザワクチン接種歴のない 6～71 ヵ月の小児に 1 回接種でも効果が期待できることが示唆された。また、3 価不活化インフルエンザワクチン（trivalent inactivated influenza vaccine: TIV）対照試験である MI-CP111 試験では、インフルエンザワクチン接種歴のない小児には 2 回接種、接種歴のある小児には 1 回接種された。MI-CP111 試験では、接種回数別の有効性解析は計画されていなかったため、1 回接種での TIV に対する相対的有効性を確認するため追加解析を実施した。その結果、1 回接種の相対的有効性は 51.1%であり、インフルエンザワクチン接種歴のある 6～59 ヵ月の小児に対して本剤 1 回接種でも TIV より高い有効性が期待できることが示唆された。

これら海外 3 試験において、6 歳未満の小児での有効性の点推定値は 1 回接種より 2 回接種のほうが高いものの、インフルエンザワクチン接種歴の有無にかかわらず、低年齢の小児でも 1 回接種でインフルエンザに対する発症予防効果が期待できると考えた。

1.5.3.3.3 安全性評価の概括

評価資料の日本人小児を対象として実施した 2 つの第 III 相試験で死亡例は認められず、治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されなかった。

VN0107-A-J301 試験で 2 歳～18 歳の小児に発現した特定有害事象の発現率は、Q/LAIV 群とプラセボ群の間に顕著な差がなかった。2 群間の発現率の差が 2%以上で、Q/LAIV 群の発現率の方が高かった特定有害事象は鼻水・鼻詰まりであり、発現率の差は 5.2%であった。治験薬接種後に発現した有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）の発現率も Q/LAIV 群とプラセボ群で顕著な差は認められず、安全性プロファイルも両群で類似していた。年齢別及び接種回数別の TEAE のサブグループ解析でも、Q/LAIV 群とプラセボ群の TEAE の発現率に明らかな差は認められなかった。

D2560C00007 試験で 2 歳～6 歳の小児に発現した特定有害事象のうち、最も発現率の高かった事象は鼻汁／鼻閉（51.0%）であった。TEAE の発現率は 42.0%であった。すべての TEAE

は軽度であり、最もよくみられた事象は鼻咽頭炎（13.0%）であった。

以上から、本剤は 2 歳～18 歳の日本人小児への接種について、安全性上の特段の懸念は認められなかった。

T/LAIV 試験で 24 ヵ月未満の小児に喘鳴の安全性シグナルが確認されているため、本剤はこれらの低年齢児に対して適応されない。本剤の添付文書では、明らかな発熱を呈している者、重篤な急性疾患に罹っていることが明らかな者、有効成分又は添加剤に対する重度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど）がある者、急性及び慢性白血病、リンパ腫、症候性 HIV 感染、細胞性免疫不全症などの疾患、又は高用量の副腎皮質ステロイドなどの免疫抑制療法により臨床的に免疫不全である者、及び妊婦を接種不適当者と設定している。なお、本剤の製造工程には、ゼラチン、ゲンタマイシン、及び鶏卵を用いている。抗インフルエンザウイルス薬は本剤の効果を減弱する可能性がある。サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸による治療を受けている場合は、本剤を慎重に接種すべきである。重度の喘息又は活動性の喘鳴を有するものには、健康状態等を勘案し接種適否の判断を慎重に行い、注意して接種すべきである。授乳婦での T/LAIV の安全性データは十分ではないため、授乳婦への使用は治療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が必要と考える。

VN0107-A-J301 試験では、Q/LAIV 群 608 名中 11 名（1.8%）に治験薬との因果関係の否定できない有害事象としてインフルエンザが報告され、そのすべての被験者から Q/LAIV 由来のインフルエンザウイルスが検出された（11 名中 10 名が B 型に陽性、1 名が A 型及び B 型に陽性）。本剤は、接種 1～2 日後より鼻腔からワクチンウイルスの排泄がみられる場合があり、3～8 日後にピークに達する。Q/LAIV 由来のインフルエンザウイルスが同定された 11 名は本剤接種の 2～8 日後にインフルエンザ症状を発現し、そのうち 9 名はインフルエンザ迅速検査にて主に B 型に陽性反応を示した。その後 PCR にて同定されたインフルエンザウイルスの型は迅速検査にて陽性反応を示した型と一致していたことから、接種から少なくとも 1 週間程度は、迅速検査によりワクチンウイルス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。

1.5.4　申請する効能・効果、及び用法・用量

上記の成績に基づき、以下の内容で製造販売承認申請を行う。

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。

1.5.5　特徴及び有用性

本剤は、以下の点で既存のインフルエンザワクチンと異なり、海外では 10 年を超える使用実績がある。

- 鼻腔内に接種するインフルエンザ弱毒生ワクチンである。

- 本剤に含まれるインフルエンザウイルス株は、低温馴化、温度感受性、及び弱毒化の 3 つの特徴を有するリアソータントウイルス株である。
- 鼻腔内に接種された弱毒生インフルエンザウイルスが鼻咽頭粘膜で増殖し、自然感染後に誘導される免疫と類似した、液性免疫及び細胞性免疫を誘導することが期待される。
- 注射針を使用せずに噴霧器を用いて鼻腔に噴霧するため、針穿刺の必要がなく、注射部位の紅斑や腫脹などの注射部位反応もない。被接種者に恐怖心や不安感を与えず安全、かつ簡便にインフルエンザの予防接種ができると考えられる。

今回、国内で実施した臨床試験成績に加え、海外の臨床試験成績から、本剤の有効性及び安全性を評価し、以下の結果が得られた。

- 2 歳～18 歳を対象とした国内プラセボ対照臨床試験で、抗原性を問わないすべての分離株によるインフルエンザ疾患に対して発症予防効果を示した。
- 2 歳～18 歳の日本人小児における本剤の安全性プロファイルは外国人小児と類似しており、また、日本人特有の有害事象や明らかに発現率の高い有害事象は認められず、日本人小児にも安全性上の大きな懸念なく使用できる。

以上から、本剤は既存のワクチンとは異なる特性を有する新しいタイプのインフルエンザワクチンとして、インフルエンザの発症予防の有用な手段になると期待される。

1.5.6 参考文献

1. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. Viral Immunol. 2018;31(2):174-83.
2. Liu WJ, Wu Y, Bi Y, et al. Emerging HxNy Influenza A Viruses. Cold Spring Harb Perspect Med. 2022;12:a038406.
3. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. Nat Rev Microbiol. 2018;16:47-60.
4. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet. 1999;354:1277-82.

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

図 1.5-1　開発の経緯図

試験項目（業務分担）		
製剤設計		
品質試験／長期保存試験		
薬理試験	効力を裏付ける試験	
毒性試験	反復投与毒性試験	
	生殖発生毒性試験	
	眼刺激性試験	
臨床試験	国内比較対照試験（アストラゼネカ）	10月 5月
	海外比較対照試験（Aviron、Wyeth Vaccines Research、MedImmune）	Aviron 8月 4月 / Wyeth 9月 10月 / MedImmune 10月 8月 / MedImmune 3～12月
	国内オープンラベル試験（アストラゼネカ）	11月 2月
	国内比較対照試験（第一三共株式会社）	10月 5月

目次

頁

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2

1.6　外国における使用状況等に関する資料

本剤は、MedImmune 社が 2003 年 6 月に米国、2011 年 1 月に欧州で承認を取得している。米国及び欧州の承認内容を表 1.6-1 に示す。

2021 年 8 月現在、本剤は、米国、カナダ、欧州、オーストラリアを含む 30 以上の国又は地域で承認されている。

表 1.6-1　米国及び欧州の承認内容

<table>
<tr><th>国・地域</th><th>米国</th><th>欧州</th></tr>
<tr><td>販売名</td><td>FluMist / FluMist Quadrivalent</td><td>Fluenz / Fluenz Tetra</td></tr>
<tr><td>承認年月日</td><td>2003 年 6 月 17 日（Trivalent）冷凍製剤
2007 年 1 月 5 日（Trivalent）冷蔵製剤
2012 年 2 月 29 日（Quadrivalent）</td><td>2011 年 1 月 27 日（Trivalent）
2013 年 12 月 4 日（Quadrivalent）</td></tr>
<tr><td>剤型・含量</td><td>本剤は 1 回接種量 0.2 mL が充填された鼻腔噴霧剤である。</td><td>経鼻噴霧、懸濁液。0.2 mL 中に 1 株当たり $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU*を含む</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>本剤は、本剤に含まれるインフルエンザ A 型及び B 型ウイルス株によるインフルエンザの予防に使用するワクチンである。
本剤は、2 歳から 49 歳までの小児及び成人用として承認されている。</td><td>24 ヵ月から 18 歳未満におけるインフルエンザの予防。本剤は、当局の推奨にしたがって使用しなければならない。</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>本剤は以下のスケジュールにしたがって接種する。
<table>
<tr><th>年齢</th><th>接種量</th><th>スケジュール</th></tr>
<tr><td>2 歳～8 歳</td><td>1 回又は 2 回 [a]
各回 0.2 mL[b]</td><td>2 回接種する場合は、1 ヵ月以上間隔をおいて接種する。</td></tr>
<tr><td>9 歳～49 歳</td><td>1 回、0.2 mL[b]</td><td>－</td></tr>
</table>
a 米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告にしたがって、ワクチン接種歴に応じ 1 回又は 2 回接種する。
b 左右鼻腔に 0.1 mL ずつ噴霧する。
“－”は該当しない情報を示す。</td><td>24 ヵ月以上の小児及び青少年：0.2 mL（各鼻腔当たり 0.1 mL）
過去に季節性インフルエンザの接種を受けたことのない小児は、少なくとも 4 週間空けて 2 回目の接種を行うこと。
24 ヵ月未満の乳児及び幼児では、入院及び喘鳴の頻度増加が安全上懸念されることから、本剤を使用してはならない。</td></tr>
<tr><td>備考</td><td>－</td><td>Fluenz は Fluenz Tetra への切り替えに伴い 2014 年に製造販売承認を取り下げている。</td></tr>
</table>

*: 蛍光フォーカス単位（fluorescent focus unit: FFU）

以下に、米国の添付文書（原文及びその和訳）及び欧州の添付文書（原文及びその和訳）、並びに企業中核データシートを添付する。

添付資料

1） 米国添付文書
2） 米国添付文書（和訳）
3） 欧州添付文書
4） 欧州添付文書（和訳）
5） 企業中核データシート

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FLUMIST® QUADRIVALENT safely and effectively. See full prescribing information for FLUMIST® QUADRIVALENT.

FluMist® Quadrivalent (Influenza Vaccine Live, Intranasal)
Intranasal Spray
2022-2023 Formula
Initial U.S. Approval: 2003

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

FluMist Quadrivalent is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of influenza disease caused by influenza A subtype viruses and type B viruses contained in the vaccine. (1, 11)
FluMist Quadrivalent is approved for use in persons 2 through 49 years of age. (1)

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

For intranasal administration by a healthcare provider. (2)

Age	Dose	Schedule
2 years through 8 years	1 or 2 doses[a], 0.2 mL[b] each	If 2 doses, administer at least 1 month apart
9 years through 49 years	1 dose, 0.2 mL[b]	-

[a] 1 or 2 doses depends on vaccination history as per Advisory Committee on Immunization Practices annual recommendations on prevention and control of influenza with vaccines.
[b] Administer as 0.1 mL per nostril.
"-" indicates information is not applicable.

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

Each 0.2 mL dose is a suspension supplied in a single-dose pre-filled intranasal sprayer. (3)

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

- Severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of FluMist Quadrivalent, including egg protein, or after a previous dose of any influenza vaccine. (4.1, 11)
- Concomitant aspirin therapy in children and adolescents. (4.2)

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

- In clinical trials, risks of hospitalization and wheezing were increased in children younger than 2 years of age who received FluMist (trivalent Influenza Vaccine Live, Intranasal). (5.1)
- Children younger than 5 years of age with recurrent wheezing and persons of any age with asthma may be at increased risk of wheezing following the administration of FluMist Quadrivalent. (5.2)
- If Guillain-Barré syndrome has occurred within 6 weeks of any prior influenza vaccination, the decision to give FluMist Quadrivalent should be based on careful consideration of the potential benefits and risks. (5.3)
- FluMist Quadrivalent has not been studied in immunocompromised persons. (5.4)

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

The most common solicited adverse reactions (≥ 10% in vaccine recipients and at least 5% greater than in placebo recipients) reported after FluMist were runny nose or nasal congestion (ages 2 years through 49 years), fever over 100°F (children ages 2 years through 6 years), and sore throat (adults ages 18 years through 49 years). Among children and adolescents 2 through 17 years of age who received FluMist Quadrivalent, 32% reported runny nose or nasal congestion and 7% reported fever over 100°F. Among adults 18 through 49 years of age who received FluMist Quadrivalent, 44% reported runny nose or nasal congestion and 19% reported sore throat. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact MedImmune at 1-877-633-4411 or VAERS at 1-800-822-7967 or *http://vaers.hhs.gov*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Antiviral drugs that are active against influenza A and/or B may reduce the effectiveness of FluMist Quadrivalent if administered within 48 hours before, or within 2 weeks after, receipt of the vaccine. (7.2)

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

- In clinical trials, in children 6 through 23 months of age, FluMist was associated with an increased risk of hospitalization and wheezing. (8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 8/2022

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosing Information
2.2 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
4.1 Severe Allergic Reactions
4.2 Concomitant Aspirin Therapy and Reye's Syndrome in Children and Adolescents
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Risks of Hospitalization and Wheezing in Children Younger than 24 Months of Age
5.2 Asthma, Recurrent Wheezing, and Active Wheezing
5.3 Guillain-Barré Syndrome
5.4 Altered Immunocompetence
5.5 Medical Conditions Predisposing to Influenza Complications
5.6 Management of Acute Allergic Reactions
5.7 Limitations of Vaccine Effectiveness
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Trials Experience
6.2 Postmarketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Aspirin Therapy
7.2 Antiviral Agents Against Influenza A and/or B
7.3 Concomitant Administration with Inactivated Vaccines
7.4 Concomitant Administration with Other Live Vaccines
7.5 Intranasal Products
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
12.2 Pharmacodynamics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
14.1 Efficacy Studies of FluMist in Children and Adolescents
14.2 Immune Response Study of FluMist Quadrivalent in Children and Adolescents
14.3 Effectiveness Study of FluMist in Adults
14.4 Immune Response Study of FluMist Quadrivalent in Adults
14.5 Concomitantly Administered Live Virus Vaccines
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Asthma and Recurrent Wheezing
17.2 Vaccination with a Live Virus Vaccine
17.3 Adverse Event Reporting
INFORMATION FOR PATIENTS AND THEIR CAREGIVERS

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

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

FluMist® Quadrivalent is a vaccine indicated for active immunization for the prevention of influenza disease caused by influenza A subtype viruses and type B viruses contained in the vaccine *[see Description (11)]*.

FluMist Quadrivalent is approved for use in persons 2 through 49 years of age.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

FOR INTRANASAL ADMINISTRATION BY A HEALTHCARE PROVIDER.

2.1 Dosing Information

Administer FluMist Quadrivalent according to the following schedule:

Age	Dose	Schedule
2 years through 8 years	1 or 2 doses[a], 0.2 mL[b] each	If 2 doses, administer at least 1 month apart
9 years through 49 years	1 dose, 0.2 mL[b]	-

[a] 1 or 2 doses depends on vaccination history as per Advisory Committee on Immunization Practices annual recommendations on prevention and control of influenza with vaccines.

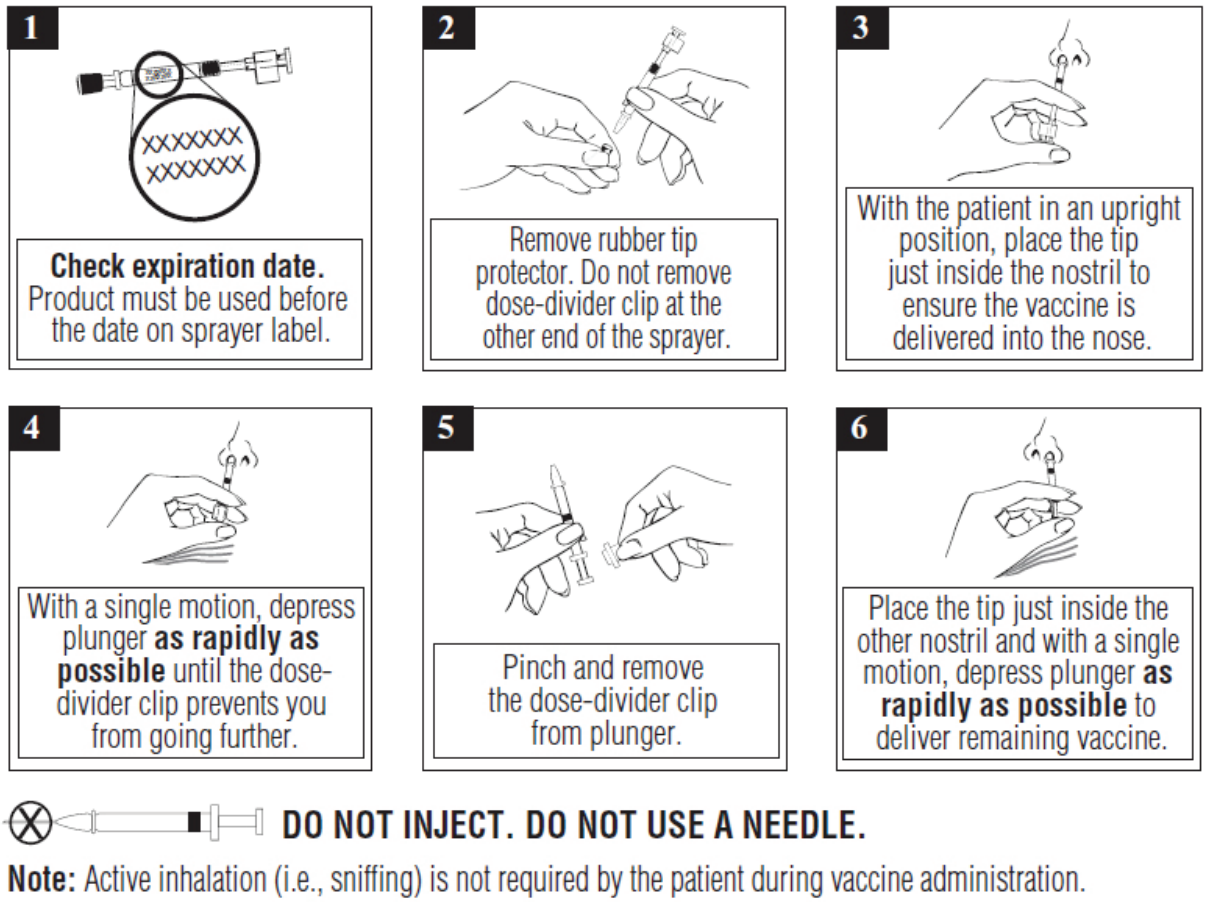
[b] Administer as 0.1 mL per nostril.

"-" indicates information is not applicable.

2.2 Administration Instructions

Each sprayer contains a single dose (0.2 mL) of FluMist Quadrivalent; administer approximately one half of the contents of the single-dose intranasal sprayer into each nostril (each sprayer contains 0.2 mL of vaccine). Refer to Figure 1 for step-by-step administration instructions. Following administration, dispose of the sprayer according to the standard procedures for medical waste (e.g., sharps container or biohazard container).

Figure 1



3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Each 0.2 mL dose is a suspension supplied in a single-dose pre-filled intranasal sprayer.

4 CONTRAINDICATIONS

4.1 Severe Allergic Reactions

Do not administer FluMist Quadrivalent to persons who have had a severe allergic reaction (e.g., anaphylaxis) to any component of the vaccine *[see Description (11)]* including egg protein, or after a previous dose of any influenza vaccine.

4.2 Concomitant Aspirin Therapy and Reye's Syndrome in Children and Adolescents

Do not administer FluMist Quadrivalent to children and adolescents through 17 years of age who are receiving aspirin therapy or aspirin-containing therapy because of the association of Reye's syndrome with aspirin and wild-type influenza infection *[see Drug Interactions (7.1)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Risks of Hospitalization and Wheezing in Children Younger than 24 Months of Age

In clinical trials, risks of hospitalization and wheezing were increased in children younger than 2 years of age who received FluMist (trivalent Influenza Vaccine Live, Intranasal) *[see Adverse Reactions (6.1)]*. This observation with FluMist is relevant to FluMist Quadrivalent because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions *[see Description (11)]*.

5.2 Asthma, Recurrent Wheezing, and Active Wheezing

Children younger than 5 years of age with recurrent wheezing and persons of any age with asthma may be at increased risk of wheezing following administration of FluMist Quadrivalent. FluMist Quadrivalent has not been studied in persons with severe asthma or active wheezing.

5.3 Guillain-Barré Syndrome

The 1976 swine influenza vaccine (inactivated) was associated with an elevated risk of Guillain-Barré syndrome (GBS). Evidence for causal relation of GBS with other influenza vaccines is inconclusive; if an excess risk exists, based on data for inactivated influenza vaccines, it is probably slightly more than 1 additional case per 1 million persons vaccinated[1]. If GBS has occurred within 6 weeks of any prior influenza vaccination, the decision to give FluMist Quadrivalent should be based on careful consideration of the potential benefits and potential risks.

5.4 Altered Immunocompetence

FluMist Quadrivalent has not been studied in immunocompromised persons. The effectiveness of FluMist has not been studied in immunocompromised persons. Data on safety and shedding of vaccine virus after administration of FluMist in immunocompromised persons are limited to 173 persons with HIV infection and 10 mild to moderately immunocompromised children and adolescents with cancer *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

5.5 Medical Conditions Predisposing to Influenza Complications

The safety of FluMist Quadrivalent in individuals with underlying medical conditions that may predispose them to complications following wild-type influenza infection has not been established.

5.6 Management of Acute Allergic Reactions

Appropriate medical treatment and supervision must be available to manage possible anaphylactic reactions following administration of the vaccine *[see Contraindications (4.1)]*.

5.7 Limitations of Vaccine Effectiveness

FluMist Quadrivalent may not protect all individuals receiving the vaccine.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

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

This safety experience with FluMist is relevant to FluMist Quadrivalent because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions *[see Description (11)]*. A total of 9537 children and adolescents 1 through 17 years of age and 3041 adults 18 through 64 years of age received FluMist in randomized, placebo-controlled Studies D153-P501, AV006, D153-P526, AV019, and AV009 [3 used Allantoic Fluid containing Sucrose-Phosphate-Glutamate (AF-SPG) placebo, and 2 used saline placebo] described below. In addition, 4179 children 6 through 59 months of age received FluMist in Study MI-CP111, a randomized, active-controlled trial. Among pediatric FluMist recipients 6 months through 17 years of age, 50% were female; in the study of adults, 55% were female. In MI-CP111, AV006, D153-P526, AV019, and AV009, subjects were White (71%), Hispanic (11%), Asian (7%), Black (6%), and Other (5%), while in D153-P501, 99% of subjects were Asian.

A total of 1382 children and adolescents 2 through 17 years of age and 1198 adults 18 through 49 years of age received FluMist Quadrivalent in randomized, active-controlled Studies MI-CP208 and MI-CP185. Among pediatric FluMist Quadrivalent recipients 2 through 17 years of age, 51% were female; in the study of adults, 55% were female. In Studies MI-CP208 and MI-CP185, subjects were White (73%), Asian (1%), Black or African-American (19%), and Other (7%); overall, 22% were Hispanic or Latino.

FluMist in Children and Adolescents

The safety of FluMist was evaluated in an AF-SPG placebo-controlled Study (AV019) conducted in a Health Maintenance Organization (HMO) in children 1 through 17 years of age (FluMist = 6473, placebo = 3216). An increase in asthma events, captured by review of diagnostic codes, was observed in children younger than 5 years of age who received FluMist compared to those who received placebo (Relative Risk 3.53, 90% CI: 1.1, 15.7).

In Study MI-CP111, children 6 through 59 months of age were randomized to receive FluMist or inactivated Influenza Virus Vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc. Wheezing requiring bronchodilator therapy or accompanied by respiratory distress or hypoxia was prospectively monitored from randomization through 42 days post last vaccination. Hospitalization due to all causes was prospectively monitored from randomization through 180 days post last vaccination. Increases in wheezing and hospitalization (for any cause) were observed in children 6 months through 23 months of age who received FluMist compared to those who received inactivated Influenza Virus Vaccine, as shown in Table 1.

Table 1: Percentages of Children with Hospitalizations and Wheezing from Study MI-CP111[a]

Adverse Reaction	Age Group	FluMist (n/N)	Active Control[b] (n/N)
Hospitalizations[c]	6-23 months	4.2% (84/1992)	3.2% (63/1975)
	24-59 months	2.1% (46/2187)	2.5% (56/2198)
Wheezing[d]	6-23 months	5.9% (117/1992)	3.8% (75/1975)
	24-59 months	2.1% (47/2187)	2.5% (56/2198)

[a] NCT00128167; see www.clinicaltrials.gov
[b] Inactivated Influenza Virus Vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc., administered intramuscularly.
[c] Hospitalization due to any cause from randomization through 180 days post last vaccination.
[d] Wheezing requiring bronchodilator therapy or accompanied by respiratory distress or hypoxia evaluated from randomization through 42 days post last vaccination.

Most hospitalizations observed were due to gastrointestinal and respiratory tract infections and occurred more than 6 weeks post vaccination. In post-hoc analysis, rates of hospitalization in children 6 through 11 months of age were 6.1% (42/684) in FluMist recipients and 2.6% (18/683) in inactivated Influenza Virus Vaccine recipients.

Table 2 shows pooled solicited adverse reactions occurring in at least 1% of FluMist recipients and at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) compared to placebo post Dose 1 for Studies D153-P501 and AV006, and solicited adverse reactions post Dose 1 for Study MI-CP111. Solicited adverse reactions were those about which parents/guardians were specifically queried after receipt of FluMist, placebo, or control vaccine. In these studies, solicited reactions were documented for 10 days post vaccination. Solicited reactions following the second dose of FluMist were similar to those following the first dose and were generally observed at a lower frequency.

Table 2: Summary of Solicited Adverse Reactions Observed Within 10 Days after Dose 1 for FluMist and Either Placebo or Active Control Recipients in Children 2 through 6 Years of Age

	Studies D153-P501[a] & AV006		Study MI-CP111[b]	
	FluMist N = 876-1759[e]	Placebo[c] N = 424-1034[e]	FluMist N = 2170[e]	Active Control[d] N = 2165[e]
Event	%	%	%	%
Runny Nose/ Nasal Congestion	58	50	51	42
Decreased Appetite	21	17	13	12
Irritability	21	19	12	11
Decreased Activity (Lethargy)	14	11	7	6
Sore Throat	11	9	5	6
Headache	9	7	3	3
Muscle Aches	6	3	2	2
Chills	4	3	2	2
Fever				
> 100°F Oral	16	11	13	11
> 100 - ≤ 101°F Oral	9	6	6	4
> 101 - ≤ 102°F Oral	4	3	4	3

[a] NCT00192244; see www.clinicaltrials.gov
[b] NCT00128167; see www.clinicaltrials.gov
[c] Study D153-P501 used saline placebo; Study AV006 used AF-SPG placebo.
[d] Inactivated Influenza Virus Vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc., administered intramuscularly.
[e] Number of evaluable subjects (those who returned diary cards) for each reaction. Range reflects differences in data collection between the 2 pooled studies.

In clinical studies D153-P501 and AV006, unsolicited adverse reactions in children occurring in at least 1% of FluMist recipients and at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) compared to placebo were abdominal pain (2% FluMist vs. 0% placebo) and otitis media (3% FluMist vs. 1% placebo). An additional adverse reaction identified in the active-controlled trial MI-CP111 occurring in at least 1% of FluMist recipients and at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) compared to active control was sneezing (2% FluMist vs.1% active control).

In a separate saline placebo-controlled trial (D153-P526) in a subset of older children and adolescents 9 through 17 years of age who received one dose of FluMist, the solicited adverse reactions as well as unsolicited adverse reactions reported were generally consistent with observations from the trials in Table 2. Abdominal pain was reported in 12% of FluMist recipients compared to 4% of placebo recipients and decreased activity was reported in 6% of FluMist recipients compared to 0% of placebo recipients.

In Study AV018, in which FluMist was concomitantly administered with Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live (MMR, manufactured by Merck & Co., Inc.) and Varicella Virus Vaccine Live (manufactured by Merck & Co., Inc.) to children 12 through 15 months of age, adverse reactions were similar to those seen in other clinical trials of FluMist.

FluMist Quadrivalent in Children and Adolescents

In the randomized, active-controlled Study MI-CP208 that compared FluMist Quadrivalent and FluMist in children and adolescents 2 through 17 years of age, the rates of solicited adverse reactions reported were similar between subjects who received FluMist Quadrivalent and FluMist. Table 3 includes solicited adverse reactions post Dose 1 from Study MI-CP208 that either occurred at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients or were identified in previous FluMist clinical studies *(see Table 2)*. In this study, solicited adverse reactions were documented for 14 days post vaccination. Solicited adverse reactions post Dose 2 were observed at a lower frequency compared to those post Dose 1 for FluMist Quadrivalent and were similar between subjects who received FluMist Quadrivalent and FluMist.

Table 3: Summary of Solicited Adverse Reactions[a] Observed Within 14 Days after Dose 1 for FluMist Quadrivalent and FluMist Recipients in Study MI-CP208[b] in Children and Adolescents 2 through 17 Years of Age

	FluMist Quadrivalent N = 1341-1377[d]	FluMist[c] N = 901-920[d]
Event	%	%
Runny Nose/Nasal Congestion	32	32
Headache	13	12
Decreased Activity (Lethargy)	10	10
Sore Throat	9	10
Decreased Appetite	6	7
Muscle Aches	4	5
Fever		
> 100°F by any route	7	5
> 100 - ≤ 101°F by any route	3	2
> 101 - ≤ 102°F by any route	2	2

[a] Solicited adverse reactions that occurred at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients or were identified in previous FluMist trials (*see Table 2)*.
[b] NCT01091246; see www.clinicaltrials.gov
[c] Represents pooled data from the two FluMist study arms *[see Clinical Studies (14.2)]*.
[d] Number of evaluable subjects for each event.

In Study MI-CP208, no unsolicited adverse reactions occurred at a higher rate (1% or greater) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients.

FluMist in Adults

In adults 18 through 49 years of age in Study AV009, solicited adverse reactions occurring in at least 1% of FluMist recipients and at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) compared to AF-SPG placebo include runny nose (44% FluMist vs. 27% placebo), headache (40% FluMist vs. 38% placebo), sore throat (28% FluMist vs. 17% placebo), tiredness/weakness (26% FluMist vs. 22% placebo), muscle aches (17% FluMist vs. 15% placebo), cough (14% FluMist vs. 11% placebo), and chills (9% FluMist vs. 6% placebo).

In Study AV009, unsolicited adverse reactions occurring in at least 1% of FluMist recipients and at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) compared to placebo were nasal congestion (9% FluMist vs. 2% placebo) and sinusitis (4% FluMist vs. 2% placebo).

FluMist Quadrivalent in Adults

In the randomized, active-controlled Study MI-CP185 that compared FluMist Quadrivalent and FluMist in adults 18 through 49 years of age, the rates of solicited adverse reactions reported were generally similar between subjects who received FluMist Quadrivalent and FluMist. Table 4 presents solicited adverse reactions that either occurred at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients or were identified in Study AV009.

Table 4: Summary of Solicited Adverse Reactions[a] Observed Within 14 Days after Dose 1 for FluMist Quadrivalent and FluMist Recipients in Study MI-CP185[b] in Adults 18 through 49 Years of Age

	FluMist Quadrivalent N = 1197[d]	FluMist[c] N = 597[d]
Event	%	%
Runny Nose/Nasal Congestion	44	40
Headache	28	27
Sore Throat	19	20
Decreased Activity (Lethargy)	18	18
Cough	14	13
Muscle Aches	10	10
Decreased Appetite	6	5

[a] Solicited adverse reactions that occurred at a higher rate (≥ 1% rate difference after rounding) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients or were identified in Study AV009.
[b] NCT00860067; see www.clinicaltrials.gov
[c] Represents pooled data from the two FluMist study arms *[see Clinical Studies (14.4)]*.
[d] Number of evaluable subjects for each event.

In Study MI-CP185, no unsolicited adverse reactions occurred at a higher rate (1% or greater) in FluMist Quadrivalent recipients compared to FluMist recipients.

6.2 Postmarketing Experience

The following events have been spontaneously reported during post approval use of FluMist. Because these events are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to vaccine exposure.

Cardiac disorders: Pericarditis

Congenital, familial, and genetic disorders: Exacerbation of symptoms of mitochondrial encephalomyopathy (Leigh syndrome)

Gastrointestinal disorders: Nausea, vomiting, diarrhea

Immune system disorders: Hypersensitivity reactions (including anaphylactic reaction, facial edema, and urticaria)

Nervous system disorders: Guillain-Barré syndrome, Bell's Palsy, meningitis, eosinophilic meningitis, vaccine-associated encephalitis

Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders: Epistaxis

Skin and subcutaneous tissue disorders: Rash

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Aspirin Therapy

Do not administer FluMist Quadrivalent to children and adolescents through 17 years of age who are receiving aspirin therapy or aspirin-containing therapy because of the association of Reye's syndrome with aspirin and wild-type influenza *[see Contraindications (4.2)]*. Avoid aspirin-containing therapy in these age groups during the first 4 weeks after vaccination with FluMist Quadrivalent unless clearly needed.

7.2 Antiviral Agents Against Influenza A and/or B

Antiviral drugs that are active against influenza A and/or B viruses may reduce the effectiveness of FluMist Quadrivalent if administered within 48 hours before, or within 2 weeks after vaccination. The concurrent use of FluMist Quadrivalent with antiviral agents that are active against influenza A and/or B viruses has not been evaluated. If antiviral agents and FluMist Quadrivalent are administered concomitantly, revaccination should be considered when appropriate.

7.3 Concomitant Administration with Inactivated Vaccines

The safety and immunogenicity of FluMist Quadrivalent when administered concomitantly with inactivated vaccines have not been determined. Studies of FluMist and FluMist Quadrivalent excluded subjects who received any inactivated or subunit vaccine within two weeks of enrollment.

7.4 Concomitant Administration with Other Live Vaccines

Concomitant administration of the trivalent formulation of FluMist with Measles, Mumps, and Rubella Virus Vaccine Live (MMR, manufactured by Merck & Co., Inc.) and the Varicella Vaccine Live (manufactured by Merck & Co., Inc.) was studied in children 12 through 15 months of age *[see Clinical Studies (14.5)]*. Concomitant administration of the MMR and the varicella vaccine with the trivalent or quadrivalent FluMist formulations has not been studied in children older than 15 months of age.

7.5 Intranasal Products

There are no data regarding co-administration of FluMist Quadrivalent with other intranasal preparations.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

FluMist Quadrivalent is not absorbed systemically following intranasal administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk: Pregnant women infected with seasonal influenza are at increased risk of severe illness associated with influenza infection compared with non-pregnant women. Pregnant women with influenza may be at increased risk for adverse pregnancy outcomes, including preterm labor and delivery.

Data

Animal Data: In a developmental and reproductive toxicity study, female rats were administered FluMist Quadrivalent either three times (during the period of organogenesis) or six times (prior to gestation and during the period of organogenesis), 200 microliter/rat/occasion (approximately 150 human dose equivalents), by intranasal instillation revealing no evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to FluMist Quadrivalent.

8.2 Lactation

Risk Summary

FluMist is not absorbed systemically by the mother following intranasal administration and breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to FluMist.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness of FluMist Quadrivalent in children 24 months of age and older is based on data from FluMist clinical studies and a comparison of post-vaccination antibody titers between persons who received FluMist Quadrivalent and those who received FluMist *[see Clinical Studies (14.1, 14.2)]*. FluMist Quadrivalent is not approved for use in children younger than 24 months of age because use of FluMist in

children 6 through 23 months has been associated with increased risks of hospitalization and wheezing in clinical trials *[see Warnings and Precautions (5.1) and Adverse Reactions (6.1)]*.

8.5 Geriatric Use

FluMist Quadrivalent is not approved for use in persons 65 years of age and older because in a clinical study (AV009), effectiveness of FluMist to prevent febrile illness was not demonstrated in adults 50 through 64 years of age *[see Clinical Studies (14.3)]*. In this study, solicited events among individuals 50 through 64 years of age were similar in type and frequency to those reported in younger adults. In a clinical study of FluMist in persons 65 years of age and older, subjects with underlying high-risk medical conditions (N = 200) were studied for safety. Compared to controls, FluMist recipients had a higher rate of sore throat.

11 DESCRIPTION

FluMist Quadrivalent (Influenza Vaccine Live, Intranasal) is a live quadrivalent vaccine for administration by intranasal spray. FluMist Quadrivalent contains four vaccine virus strains: an A/H1N1 strain, an A/H3N2 strain and two B strains. FluMist Quadrivalent contains B strains from both the B/Yamagata/16/88 and the B/Victoria/2/87 lineages. FluMist Quadrivalent is manufactured according to the same process as FluMist.

The influenza virus strains in FluMist Quadrivalent are (a) *cold-adapted* (*ca*) (i.e., they replicate efficiently at 25°C, a temperature that is restrictive for replication of many wild-type influenza viruses); (b) *temperature-sensitive* (*ts*) (i.e., they are restricted in replication at 37°C (Type B strains) or 39°C (Type A strains), temperatures at which many wild-type influenza viruses grow efficiently); and (c) *attenuated* (*att*) (i.e., they do not produce classic influenza-like illness in the ferret model of human influenza infection).

No evidence of reversion has been observed in the recovered vaccine strains that have been tested (135 of possible 250 recovered isolates) using FluMist *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*. For each of the four reassortant strains in FluMist Quadrivalent, the six internal gene segments responsible for *ca*, *ts*, and *att* phenotypes are derived from a master donor virus (MDV), and the two segments that encode the two surface glycoproteins, hemagglutinin (HA) and neuraminidase (NA), are derived from the corresponding antigenically relevant wild-type influenza viruses. Thus, the four viruses contained in FluMist Quadrivalent maintain the replication characteristics and phenotypic properties of the MDV and express the HA and NA of wild-type viruses. For the Type A MDV, at least five genetic loci in three different internal gene segments contribute to the *ts* and *att* phenotypes. For the Type B MDV, at least three genetic loci in two different internal gene segments contribute to both the *ts* and *att* properties; five genetic loci in three gene segments control the *ca* property.

Each of the reassortant strains in FluMist Quadrivalent express the HA and NA of wild- type viruses that are related to strains expected to circulate during the 2022-2023 influenza season. Three of the viruses

(A/H1N1, A/H3N2 and one B strain) have been recommended by the United States Public Health Service (USPHS) for inclusion in the annual trivalent and quadrivalent influenza vaccine formulations. An additional B strain has been recommended by the USPHS for inclusion in the quadrivalent influenza vaccine formulation.

Specific pathogen-free (SPF) eggs are inoculated with each of the reassortant strains and incubated to allow vaccine virus replication. The allantoic fluid of these eggs is harvested, pooled, and then clarified by filtration. The virus is concentrated by ultracentrifugation and diluted with stabilizing buffer to obtain the final sucrose and potassium phosphate concentrations. The viral harvests are then sterile filtered to produce the monovalent bulks. Each lot is tested for *ca*, *ts*, and *att* phenotypes and is also tested extensively by *in vitro* and *in vivo* methods to detect adventitious agents. Monovalent bulks from the four strains are subsequently blended and diluted as required to attain the desired potency with stabilizing buffers to produce the quadrivalent bulk vaccine. The bulk vaccine is then filled directly into individual sprayers for nasal administration.

Each pre-filled refrigerated FluMist Quadrivalent sprayer contains a single 0.2 mL dose. Each 0.2 mL dose contains $10^{6.5-7.5}$ FFU (fluorescent focus units) of live attenuated influenza virus reassortants of each of the four strains: A/Victoria/1/2020 (H1N1) (an A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - like virus), A/Norway/16606/2021 (H3N2) (an A/Darwin/9/2021 (H3N2) - like virus), B/Phuket/3073/2013 (B/Yamagata lineage), and B/Austria/1359417/2021 (B/Victoria lineage). Each 0.2 mL dose also contains 0.188 mg/dose monosodium glutamate, 2.00 mg/dose hydrolyzed porcine gelatin, 2.42 mg/dose arginine, 13.68 mg/dose sucrose, 2.26 mg/dose dibasic potassium phosphate, and 0.96 mg/dose monobasic potassium phosphate. Each dose contains residual amounts of ovalbumin (< 0.024 mcg/dose), and may also contain residual amounts of gentamicin sulfate (< 0.015 mcg/mL), and ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) (< 2.3 mcg/dose). FluMist Quadrivalent contains no preservatives.

The tip attached to the sprayer is equipped with a nozzle that produces a fine mist that is primarily deposited in the nose and nasopharynx. FluMist Quadrivalent is a colorless to pale yellow suspension and is clear to slightly cloudy.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Immune mechanisms conferring protection against influenza following receipt of FluMist Quadrivalent vaccine are not fully understood; serum antibodies, mucosal antibodies, and influenza-specific T cells may play a role.

FluMist and FluMist Quadrivalent contain live attenuated influenza viruses that must infect and replicate in cells lining the nasopharynx of the recipient to induce immunity. Vaccine viruses capable of infection and replication can be cultured from nasal secretions obtained from vaccine recipients (shedding) *[see Pharmacodynamics (12.2)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Shedding Studies

Shedding of vaccine viruses within 28 days of vaccination with FluMist was evaluated in (1) multi-center Study MI-CP129 which enrolled healthy individuals 6 through 59 months of age (N = 200); and (2) multi-center Study FM026 which enrolled healthy individuals 5 through 49 years of age (N = 344). In each study, nasal secretions were obtained daily for the first 7 days and every other day through either Day 25 and on Day 28 or through Day 28. In Study MI-CP129, individuals with a positive shedding sample at Day 25 or Day 28 were to have additional shedding samples collected every 7 days until culture negative on 2 consecutive samples. Results of these studies are presented in Table 5.

Table 5: Characterization of Shedding with FluMist in Specified Age Groups by Frequency, Amount, and Duration (Study MI-CP129[a] and Study FM026[b])

Age	Number of Subjects	% Shedding[c]	Peak Titer ($TCID_{50}$/mL)[d]	% Shedding After Day 11	Day of Last Positive Culture
6-23 months[e]	99	89	< 5 log_{10}	7.0	Day 23[f]
24-59 months	100	69	< 5 log_{10}	1.0	Day 25[g]
5-8 years	102	50	< 5 log_{10}	2.9	Day 23[h]
9-17 years	126	29	< 4 log_{10}	1.6	Day 28[h]
18-49 years	115	20	< 3 log_{10}	0.9	Day 17[h]

[a] NCT00344305; see www.clinicaltrials.gov
[b] NCT00192140; see www.clinicaltrials.gov
[c] Proportion of subjects with detectable virus at any time point during the 28 days.
[d] Peak titer at any time point during the 28 days among samples positive for a single vaccine virus.
[e] FluMist and FluMist Quadrivalent are not approved for use in children younger than 24 months of age *[see Adverse Reactions (6.1)]*.
[f] A single subject who shed previously on Days 1-3; $TCID_{50}$/mL was less than 1.5 log_{10} on Day 23.
[g] A single subject who did not shed previously; $TCID_{50}$/mL was less than 1.5 log_{10}.
[h] A single subject who did not shed previously; $TCID_{50}$/mL was less than 1.0 log_{10}.

The highest proportion of subjects in each group shed one or more vaccine strains on Days 2-3 post vaccination. After Day 11 among individuals 2 through 49 years of age (n = 443), virus titers did not exceed 1.5 log_{10} $TCID_{50}$/mL.

Studies in Immunocompromised Individuals

Safety and shedding of vaccine virus following FluMist administration were evaluated in 28 HIV-infected adults [median CD4 cell count of 541 cells/mm^3] and 27 HIV-negative adults 18 through 58 years of age. No serious adverse events were reported during the one-month follow-up period. Vaccine strain (type B) virus was detected in 1 of 28 HIV-infected subjects on Day 5 only, and in none of the HIV-negative FluMist recipients.

Safety and shedding of vaccine virus following FluMist administration were also evaluated in children in a randomized (1:1), cross-over, double-blind, AF-SPG placebo-controlled trial in 24 HIV-infected children [median CD4 cell count of 1013 cells/mm^3] and 25 HIV-negative children 1 through 7 years of age, and in a randomized (1:1), open-label, inactivated influenza vaccine-controlled trial in 243 HIV-infected children

and adolescents 5 through 17 years of age receiving stable anti-retroviral therapy. Frequency and duration of vaccine virus shedding in HIV-infected individuals were comparable to that seen in healthy individuals. No adverse effects on HIV viral load or CD4 counts were identified following FluMist administration. In the 5 through 17 year old age group, one inactivated influenza vaccine recipient and one FluMist recipient experienced pneumonia within 28 days of vaccination (days 17 and 13, respectively). The effectiveness of FluMist and FluMist Quadrivalent in preventing influenza illness in HIV-infected individuals has not been evaluated.

Twenty mild to moderately immunocompromised children and adolescents 5 through 17 years of age (receiving chemotherapy and/or radiation therapy or who had received chemotherapy in the 12 weeks prior to enrollment) were randomized 1:1 to receive FluMist or AF-SPG placebo. Frequency and duration of vaccine virus shedding in these immunocompromised children and adolescents were comparable to that seen in healthy children and adolescents. The effectiveness of FluMist and FluMist Quadrivalent in preventing influenza illness in immunocompromised individuals has not been evaluated.

Transmission Study

A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial was performed in a daycare setting in children younger than 3 years of age to assess the transmission of vaccine viruses from a vaccinated individual to a non-vaccinated individual. A total of 197 children 8 through 36 months of age were randomized to receive one dose of FluMist (N = 98) or AF-SPG placebo (N = 99). Virus shedding was evaluated for 21 days by culture of nasal swab specimens. Wild-type A (A/H3N2) influenza virus was documented to have circulated in the community and in the study population during the trial, whereas Type A (A/H1N1) and Type B strains did not.

At least one vaccine strain was isolated from 80% of FluMist recipients; strains were recovered from 1-21 days post vaccination (mean duration of 7.6 days ± 3.4 days). The cold-adapted (*ca*) and temperature-sensitive (*ts*) phenotypes were preserved in 135 tested of 250 strains isolated at the local laboratory. Ten influenza isolates (9 influenza A, 1 influenza B) were cultured from a total of seven placebo subjects. One placebo subject had mild symptomatic Type B virus infection confirmed as a transmitted vaccine virus by a FluMist recipient in the same playgroup. This Type B isolate retained the *ca*, *ts*, and *att* phenotypes of the vaccine strain and had the same genetic sequence when compared to a Type B virus cultured from a vaccine recipient within the same playgroup. Four of the influenza Type A isolates were confirmed as wild-type A/Panama (H3N2). The remaining isolates could not be further characterized.

Assuming a single transmission event (isolation of the Type B vaccine strain), the probability of a young child acquiring vaccine virus following close contact with a single FluMist vaccinee in this daycare setting was 0.58% (95% CI: 0, 1.7) based on the Reed-Frost model. With documented transmission of one Type B in one placebo subject and possible transmission of Type A viruses in four placebo subjects, the probability of acquiring a transmitted vaccine virus was estimated to be 2.4% (95% CI: 0.13, 4.6) using the Reed-Frost model.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

FluMist Quadrivalent has not been evaluated for its carcinogenic or mutagenic potential or its potential to impair fertility.

14 CLINICAL STUDIES

The effectiveness of FluMist Quadrivalent is based on data demonstrating the clinical efficacy of FluMist in children and the effectiveness of FluMist in adults, and a comparison of post vaccination geometric mean titers (GMTs) of hemagglutination inhibition (HI) antibodies between individuals receiving FluMist and FluMist Quadrivalent. The clinical experience with FluMist is relevant to FluMist Quadrivalent because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions *[see Description (11)]*.

14.1 Efficacy Studies of FluMist in Children and Adolescents

A multi-national, randomized, double-blind, active-controlled trial (MI-CP111) was performed to assess the efficacy of FluMist compared to an intramuscularly administered, inactivated Influenza Virus Vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc. (active control) in children 6 months to less than 5 years of age during the 2004-2005 influenza season. A total number of 3916 children without severe asthma, without use of bronchodilator or steroids, and without wheezing within the prior 6 weeks were randomized to FluMist and 3936 were randomized to active control. Children who previously received any influenza vaccine received a single dose of study vaccine, while those who never previously received an influenza vaccination (or had an unknown history of influenza vaccination) received two doses. Participants were then followed through the influenza season to identify illness caused by influenza virus. As the primary endpoint, culture-confirmed modified CDC-ILI (CDC-defined influenza-like illness) was defined as a positive culture for a wild-type influenza virus associated within $\pm$7 days of modified CDC-ILI. Modified CDC-ILI was defined as fever (temperature $\geq$ 100°F oral or equivalent) with cough, sore throat, or runny nose/nasal congestion on the same or consecutive days.

In the primary efficacy analysis, FluMist demonstrated a 44.5% (95% CI: 22.4, 60.6) reduction in influenza rate compared to active control as measured by culture-confirmed modified CDC-ILI caused by wild-type strains antigenically similar to those contained in the vaccine. See Table 6 for a description of the results by strain and antigenic similarity.

Table 6: Comparative Efficacy Against Culture-Confirmed Modified CDC-ILI[a] Caused by Wild-Type Strains (Study MI-CP111)[b,c]

	FluMist			Active Control[d]			% Reduction in Rate for FluMist[e]	95% CI
	N	# of Cases	Rate (cases/N)	N	# of Cases	Rate (cases/N)		
Matched Strains								
All strains	3916	53	1.4%	3936	93	2.4%	44.5%	22.4, 60.6
A/H1N1	3916	3	0.1%	3936	27	0.7%	89.2%	67.7, 97.4
A/H3N2	3916	0	0.0%	3936	0	0.0%	--	--
B	3916	50	1.3%	3936	67	1.7%	27.3%	-4.8, 49.9
Mismatched Strains								
All strains	3916	102	2.6%	3936	245	6.2%	58.2%	47.4, 67.0
A/H1N1	3916	0	0.0%	3936	0	0.0%	--	--
A/H3N2	3916	37	0.9%	3936	178	4.5%	79.2%	70.6, 85.7
B	3916	66	1.7%	3936	71	1.8%	6.3%	-31.6, 33.3
Regardless of Match								
All strains	3916	153	3.9%	3936	338	8.6%	54.9%	45.4, 62.9
A/H1N1	3916	3	0.1%	3936	27	0.7%	89.2%	67.7, 97.4
A/H3N2	3916	37	0.9%	3936	178	4.5%	79.2%	70.6, 85.7
B	3916	115	2.9%	3936	136	3.5%	16.1%	-7.7, 34.7

ATP Population.

[a] Modified CDC-ILI was defined as fever (temperature ≥ 100°F oral or equivalent) plus cough, sore throat, or runny nose/nasal congestion on the same or consecutive days.
[b] In children 6 months through 5 years of age
[c] NCT00128167; see www.clinicaltrials.gov
[d] Inactivated Influenza Virus Vaccine manufactured by Sanofi Pasteur Inc., administered intramuscularly.
[e] Reduction in rate was adjusted for country, age, prior influenza vaccination status, and wheezing history status.

A randomized, double-blind, saline placebo-controlled trial (D153-P501) was performed to evaluate the efficacy of FluMist in children 12 through 35 months of age without high-risk medical conditions against culture-confirmed influenza illness. This study was performed in Asia over two successive seasons (2000-2001 and 2001-2002). The primary endpoint of the trial was the prevention of culture-confirmed influenza illness due to antigenically matched wild-type influenza. Respiratory illness that prompted an influenza culture was defined as at least one of the following: fever (≥ 100.4°F rectal or ≥ 99.5°F axillary), wheezing, shortness of breath, pulmonary congestion, pneumonia, or otitis media; or two of the following: runny nose/nasal congestion, sore throat, cough, muscle aches, chills, headache, irritability, decreased activity, or vomiting. A total of 3174 children were randomized 3:2 (vaccine:placebo) to receive 2 doses of study vaccine or placebo at least 28 days apart in Year 1. See Table 7 for a description of the results.

During the second year of Study D153-P501, for children who received two doses in Year 1 and one dose in Year 2, FluMist demonstrated 84.3% (95% CI: 70.1, 92.4) efficacy against culture-confirmed influenza illness due to antigenically matched wild-type influenza.

Study AV006 was a second multi-center, randomized, double-blind, AF-SPG placebo-controlled trial performed in U.S. children without high-risk medical conditions to evaluate the efficacy of FluMist against culture-confirmed influenza over two successive seasons (1996-1997 and 1997-1998). The primary endpoint of the trial was the prevention of culture-confirmed influenza illness due to antigenically matched wild-type influenza in children who received two doses of vaccine in the first year and a single revaccination dose in the second year. Respiratory illness that prompted an influenza culture was defined as at least one of the following: fever (≥ 101°F rectal or oral; or ≥ 100.4°F axillary), wheezing, shortness of breath, pulmonary congestion, pneumonia, or otitis media; or two of the following: runny nose/nasal congestion, sore throat, cough, muscle aches, chills, headache, irritability, decreased activity, or vomiting. During the first year of the study, 1602 children 15 through 71 months of age were randomized 2:1 (vaccine:placebo). See Table 7 for a description of the results.

Table 7: Efficacy[a] of FluMist vs. Placebo Against Culture-Confirmed Influenza Illness Due to Antigenically Matched Wild-Type Strains (Studies D153-P501[b] & AV006[c], Year 1)

	D153-P501[d]			AV006[e]		
	FluMist n[f] (%)	Placebo n[f] (%)	% Efficacy (95% CI)	FluMist n[f] (%)	Placebo n[f] (%)	% Efficacy (95% CI)
	N[g] = 1653	N[g] = 1111		N[g] = 849	N[g] = 410	
Any strain	56 (3.4%)	139 (12.5%)	72.9%[h] (62.8, 80.5)	10 (1%)	73 (18%)	93.4% (87.5, 96.5)
A/H1N1	23 (1.4%)	81 (7.3%)	80.9% (69.4, 88.5)[i]	0	0	--
A/H3N2	4 (0.2%)	27 (2.4%)	90.0% (71.4, 97.5)	4 (0.5%)	48 (12%)	96.0% (89.4, 98.5)
B	29 (1.8%)	35 (3.2%)	44.3% (6.2, 67.2)	6 (0.7%)	31 (7%)	90.5% (78.0, 95.9)

[a] D153-P501 and AV006 data are for subjects who received two doses of study vaccine.
[b] In children 12 through 35 months of age
[c] In children 15 through 71 months of age
[d] NCT00192244; see www.clinicaltrials.gov
[e] NCT00192179; see www.clinicaltrials.gov
[f] Number and percent of subjects in per-protocol efficacy analysis population with culture-confirmed influenza illness.
[g] Number of subjects in per-protocol efficacy analysis population of each treatment group of each study for the "any strain" analysis.
[h] For D153-P501, influenza circulated through 12 months following vaccination.
[i] Estimate includes A/H1N1 and A/H1N2 strains. Both were considered antigenically similar to the vaccine.

During the second year of Study AV006, children remained in the same treatment group as in Year 1 and received a single dose of FluMist or placebo. During the second year, the primary circulating strain was the A/Sydney/05/97 H3N2 strain, which was antigenically dissimilar from the H3N2 strain represented in the vaccine, A/Wuhan/359/95; FluMist demonstrated 87.0% (95% CI: 77.0, 92.6) efficacy against culture-confirmed influenza illness.

14.2 Immune Response Study of FluMist Quadrivalent in Children and Adolescents

A multi-center, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority study (MI-CP208) was performed to assess the immunogenicity of FluMist Quadrivalent compared to FluMist (active control) in children and adolescents 2 through 17 years of age. A total of 2312 subjects were randomized by site at a 3:1:1 ratio to receive either FluMist Quadrivalent or one of two formulations of comparator vaccine FluMist, each containing a B strain that corresponded to one of the two B strains in FluMist Quadrivalent (a B strain of the Yamagata lineage or a B strain of the Victoria lineage).

Children 2 through 8 years of age received 2 doses of vaccine approximately 30 days apart; children 9 years of age and older received 1 dose. For children 2 through 8 years of age with a history of influenza vaccination, immunogenicity assessments were performed prior to vaccination and at 28 days after the first dose. For children 2 through 8 years of age without a history of influenza vaccination, immunogenicity assessments were performed prior to vaccination and 28 days after the second dose. For children

9 years of age and older, immunogenicity assessments were performed prior to vaccination and at 28 days post vaccination.

Immunogenicity was evaluated by comparing the 4 strain-specific serum hemagglutination inhibition (HAI) antibody geometric mean titers (GMTs) post dosing and provided evidence that the addition of the second B strain did not result in immune interference to other strains included in the vaccine.

14.3 Effectiveness Study of FluMist in Adults

AV009 was a U.S. multi-center, randomized, double-blind, AF-SPG placebo-controlled trial to evaluate effectiveness of FluMist in adults 18 through 64 years of age without high-risk medical conditions over the 1997-1998 influenza season. Participants were randomized 2:1 (vaccine:placebo). Cultures for influenza virus were not obtained from subjects in the trial, thus efficacy against culture-confirmed influenza was not assessed. The A/Wuhan/359/95 (H3N2) strain, which was contained in FluMist, was antigenically distinct from the predominant circulating strain of influenza virus during the trial period, A/Sydney/05/97 (H3N2). Type A/Wuhan (H3N2) and Type B strains also circulated in the U.S. during the study period. The primary endpoint of the trial was the reduction in the proportion of participants with one or more episodes of any febrile illness, and prospective secondary endpoints were severe febrile illness and febrile upper respiratory illness. Effectiveness for any of the three endpoints was not demonstrated in a subgroup of adults 50 through 64 years of age. Primary and secondary effectiveness endpoints from the age group 18 through 49 years are presented in Table 8. Effectiveness was not demonstrated for the primary endpoint in adults 18 through 49 years of age.

Table 8: Effectiveness of FluMist to Prevent Febrile Illness in Adults 18 through 49 Years of Age During the 7-Week Site-Specific Outbreak Period (Study AV009)

Endpoint	FluMist N = 2411[a] n (%)	Placebo N = 1226[a] n (%)	Percent Reduction	(95% CI)
Participants with one or more events of:[b]				
Primary Endpoint:				
Any febrile illness	331 (13.73)	189 (15.42)	**10.9**	(-5.1, 24.4)
Secondary Endpoints:				
Severe febrile illness	250 (10.37)	158 (12.89)	**19.5**	(3.0, 33.2)
Febrile upper respiratory illness	213 (8.83)	142 (11.58)	**23.7**	(6.7, 37.5)

[a] Number of evaluable subjects (92.7% and 93.0% of FluMist and placebo recipients, respectively).
[b] The predominantly circulating virus during the trial period was A/Sydney/05/97 (H3N2), an antigenic variant not included in the vaccine.

Effectiveness was shown in a post-hoc analysis using an endpoint of CDC-ILI in the age group 18 through 49 years of age.

14.4 Immune Response Study of FluMist Quadrivalent in Adults

A multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, and non-inferiority study (MI-CP185) was performed to assess the safety and immunogenicity of FluMist Quadrivalent compared to those of FluMist

(active control) in adults 18 through 49 years of age. A total of 1800 subjects were randomized by site at a 4:1:1 ratio to receive either 1 dose of FluMist Quadrivalent or 1 dose of one of two formulations of comparator vaccine, FluMist, each containing a B strain that corresponded to one of the two B strains in FluMist Quadrivalent (a B strain of the Yamagata lineage and a B strain of the Victoria lineage).

Immunogenicity in Study MI-CP185 was evaluated by comparing the 4 strain-specific serum hemagglutination inhibition (HAI) antibody geometric mean titers (GMTs) post dosing and provided evidence that the addition of the second B strain did not result in immune interference to other strains included in the vaccine.

14.5 Concomitantly Administered Live Virus Vaccines

In Study AV018, concomitant administration of FluMist, MMR (manufactured by Merck & Co., Inc.) and Varicella Virus Vaccine Live (manufactured by Merck & Co., Inc.) was studied in 1245 subjects 12 through 15 months of age. Subjects were randomized in a 1:1:1 ratio to MMR, Varicella vaccine and AF-SPG placebo (group 1); MMR, Varicella vaccine and FluMist (group 2); or FluMist alone (group 3). Immune responses to MMR and Varicella vaccines were evaluated 6 weeks post-vaccination while the immune responses to FluMist were evaluated 4 weeks after the second dose. No evidence of interference with immune response to measles, mumps, rubella, varicella and FluMist vaccines was observed.

15 REFERENCES

1. Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain-Barré syndrome and the 1992 – 1993 and 1993 – 1994 influenza vaccines. N Engl J Med 1998;339(25):1797-802.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

FluMist Quadrivalent is supplied in a package of 10 pre-filled, single-dose (0.2 mL) intranasal sprayers. The single-use intranasal sprayer is not made with natural rubber latex.
Carton containing 10 intranasal sprayers: NDC 66019-309-10

Single intranasal sprayer: NDC 66019-309-01

16.2 Storage and Handling

The cold chain [2-8°C (35-46°F)] must be maintained when transporting FluMist Quadrivalent.

FLUMIST QUADRIVALENT SHOULD BE STORED IN A REFRIGERATOR BETWEEN 2-8°C (35-46°F) UPON RECEIPT. THE PRODUCT MUST BE USED BEFORE THE EXPIRATION DATE ON THE SPRAYER LABEL.

DO NOT FREEZE.

Keep FluMist Quadrivalent sprayer in outer carton in order to protect from light.

A single temperature excursion up to 25°C (77°F) for 12 hours has been shown to have no adverse impact on the vaccine. After a temperature excursion, the vaccine should be returned immediately to the recommended storage condition (2°C – 8°C) and used as soon as feasible. Subsequent excursions are not permitted.

Once FluMist Quadrivalent has been administered or has expired, the sprayer should be disposed of according to the standard procedures for medical waste (e.g., sharps container or biohazard container).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the vaccine recipient or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Information for Patients and Their Caregivers).

Inform vaccine recipients or their parents/guardians of the need for two doses at least 1 month apart in children 2 through 8 years of age, depending on vaccination history. Provide the Vaccine Information Statements (VIS) which are required by the National Childhood Vaccine Injury Act of 1986 to be given with each immunization.

17.1 Asthma and Recurrent Wheezing

Ask the vaccinee or their parent/guardian if the vaccinee has asthma. For children younger than 5 years of age, also ask if the vaccinee has recurrent wheezing since this may be an asthma equivalent in this age group. Inform the vaccinee or their parent/guardian that there may be an increased risk of wheezing associated with FluMist Quadrivalent in persons younger than 5 years of age with recurrent wheezing and persons of any age with asthma *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.

17.2 Vaccination with a Live Virus Vaccine

Inform vaccine recipients or their parents/guardians that FluMist Quadrivalent is an attenuated live virus vaccine and has the potential for transmission to immunocompromised household contacts.

17.3 Adverse Event Reporting

Instruct the vaccine recipient or their parent/guardian to report adverse reactions to their healthcare provider.

FluMist® is a registered trademark of MedImmune, LLC.

MedImmune

Manufactured by:

MedImmune, LLC

Gaithersburg, MD 20878

1-877-633-4411

U.S. Government License No. 1799

Information for Patients and Their Caregivers

FluMist® Quadrivalent (pronounced FLEW-mĭst Kwä-drə-VĀ-lənt)
(Influenza Vaccine Live, Intranasal)

Please read this Patient Information carefully before you or your child is vaccinated with FluMist Quadrivalent.

This is a summary of information about FluMist Quadrivalent. It does not take the place of talking with your healthcare provider about influenza vaccination. If you have questions or would like more information, please talk with your healthcare provider.

What is FluMist Quadrivalent?

FluMist Quadrivalent is a vaccine that is sprayed into the nose to help protect against influenza. It can be used in children, adolescents, and adults ages 2 through 49. FluMist Quadrivalent is similar to MedImmune's trivalent Influenza Vaccine Live, Intranasal (FluMist), except FluMist Quadrivalent provides protection against an additional influenza strain. FluMist Quadrivalent may not prevent influenza in everyone who gets vaccinated.

Who should not get FluMist Quadrivalent?

You should not get FluMist Quadrivalent if you:

- have a severe allergy to eggs or to any inactive ingredient in the vaccine (see "What are the ingredients in FluMist Quadrivalent?")
- have ever had a life-threatening reaction to influenza vaccinations
- are 2 through 17 years old and take aspirin or medicines containing aspirin. Children or adolescents should not be given aspirin for 4 weeks after getting FluMist or FluMist Quadrivalent unless your healthcare provider tells you otherwise.

Please talk to your healthcare provider if you are not sure if the items listed above apply to you or your child.

Children under 2 years old have an increased risk of wheezing (difficulty with breathing) after getting FluMist Quadrivalent.

Who may not be able to get FluMist Quadrivalent?

Tell your healthcare provider if you or your child:

- are currently wheezing
- have a history of wheezing if under 5 years old
- have had Guillain-Barré syndrome
- have a weakened immune system or live with someone who has a severely weakened immune system

- have problems with your heart, kidneys, or lungs
- have diabetes
- are pregnant or nursing
- are taking Tamiflu®, Relenza®, amantadine, or rimantadine

If you or your child cannot take FluMist Quadrivalent, you may still be able to get an influenza shot. Talk to your healthcare provider about this.

How is FluMist Quadrivalent given?

- FluMist Quadrivalent is a liquid that is sprayed into the nose.
- You can breathe normally while getting FluMist Quadrivalent. There is no need to inhale or "sniff" it.
- People 9 years of age and older need one dose of FluMist Quadrivalent each year.
- Children 2 through 8 years old may need 2 doses of FluMist Quadrivalent, depending on their history of previous influenza vaccination. Your healthcare provider will decide if your child needs to come back for a second dose.

What are the possible side effects of FluMist Quadrivalent?

The most common side effects are:

- runny or stuffy nose
- sore throat
- fever over 100°F

Other possible side effects include:

- decreased appetite
- irritability
- tiredness
- cough
- headache
- muscle ache
- chills

Call your healthcare provider or go to the emergency department right away if you or your child experience:

- hives or a bad rash
- trouble breathing
- swelling of the face, tongue, or throat

These are not all the possible side effects of FluMist Quadrivalent. You can ask your healthcare provider for a complete list of side effects that is available to healthcare professionals.

Call your healthcare provider for medical advice about side effects. You may report side effects to VAERS at 1-800-822-7967 or http://vaers.hhs.gov.

What are the ingredients in FluMist Quadrivalent?

Active Ingredient: FluMist Quadrivalent contains 4 influenza virus strains that are weakened (A(H1N1), A(H3N2), B Yamagata lineage, and B Victoria lineage).

Inactive Ingredients: monosodium glutamate, gelatin, arginine, sucrose, dibasic potassium phosphate, monobasic potassium phosphate, and gentamicin.

FluMist Quadrivalent does not contain preservatives.

How is FluMist Quadrivalent Stored?

FluMist Quadrivalent is stored in a refrigerator (not the freezer) between 35-46°F (2-8°C) upon receipt. FluMist Quadrivalent sprayer must be kept in the carton until use in order to protect from light. FluMist Quadrivalent must be used before the expiration date on the sprayer label.

If you would like more information, talk to your healthcare provider or visit www.flumistquadrivalent.com or call 1-877-633-4411.

FluMist® is a registered trademark of MedImmune, LLC.

Other brands listed are registered trademarks of their respective owners and are not trademarks of MedImmune, LLC.

MedImmune

Manufactured by:

MedImmune, LLC

Gaithersburg, MD 20878

Issue date: August 2022
RAL-FLUQV11

1　効能・効果

本剤は、本剤に含まれるインフルエンザ A 型及び B 型ウイルス株によるインフルエンザの予防に使用するワクチンである。

本剤は、2 歳から 49 歳までの小児及び成人用として承認されている。

2　用法及び用量

医師等による経鼻接種。

2.1　用法及び用量

本剤は以下のスケジュールにしたがって接種する。

年齢	接種量	スケジュール
2 歳～8 歳	1 回又は 2 回 [a] 各回 0.2 mL[b]	2 回接種する場合は、 1 ヵ月以上間隔をおいて接種する。
9 歳～49 歳	1 回、0.2 mL[b]	－

a: 米国予防接種諮問委員会（ACIP）の勧告にしたがって、ワクチン接種歴に応じ 1 回又は 2 回接種する。
b: 左右鼻腔に 0.1 mL ずつ噴霧する。
“－”は該当しない情報を示す。

2.2　接種時の注意事項

噴霧剤には本剤の 1 回量（0.2 mL）が含まれている。左右鼻腔に 1 回量の約半量ずつを経鼻接種する（製剤にはワクチン 0.2 mL が含まれている）。接種後は、医療廃棄物の廃棄手順にしたがって噴霧器を廃棄する。

3　剤型及び含量

本剤は 1 回接種量 0.2 mL が充填された鼻腔噴霧剤である。

4　禁忌

4.1　重度のアレルギー反応

本剤の成分（卵タンパク質を含む）に対して、又はインフルエンザワクチン接種後に、重度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど）を呈したことがある者には接種を行ってはならない。

4.2　小児及び青少年におけるアスピリンとの併用とライ症候群

野生型インフルエンザ感染中のアスピリン使用とライ症候群との関連が認められているため、アスピリン又はアスピリンを含有する薬剤を投与されている 18 歳未満の小児及び青少年

には接種を行ってはならない*（薬物相互作用［7.1］参照）*。

5　警告及び使用上の注意

5.1　2歳未満の小児における入院及び喘鳴のリスク

臨床試験では、3価製剤を接種した2歳未満の小児において入院及び喘鳴のリスク上昇が認められた*（副反応［6.1］参照）*。3価製剤と4価製剤は同一の工程で製造されており、成分も重複しているため、4価製剤も同様のリスクがある。

5.2　喘息、反復性喘鳴及び活動性喘鳴

反復性喘鳴を有する5歳未満の小児、及び年齢を問わず喘息を有する者は、本剤を接種後に喘鳴のリスクが上昇するおそれがある。本剤は、重度の喘息及び活動性喘鳴を有する者を対象とした臨床試験は実施していない。

5.3　ギラン・バレー症候群

1976年のブタインフルエンザワクチン（不活化型）では、ギラン・バレー症候群の発症リスク上昇が認められた。ギラン・バレー症候群と他のインフルエンザワクチンとの因果関係を示すエビデンスは得られていない。過剰リスクが存在するとしても、不活化インフルエンザワクチンでのデータを考慮すると、ワクチン接種者100万人当たり1名をわずかに上回る程度であると考えられる。前回のインフルエンザワクチン接種から6週間以内にギラン・バレー症候群が発現した場合、予防接種の有益性と危険性を慎重に考慮した上で本剤を接種すること。

5.4　免疫機能不全

4価製剤は、免疫不全者を対象とした臨床試験は実施していない。免疫不全者に対する4価製剤の有効性は検討されていない。3価製剤を免疫不全者に接種したときの安全性及びワクチンウイルス株の排泄に関するデータは、HIV感染者173名及び軽度から中等度の免疫抑制状態にある小児及び青少年癌患者10名のデータに限られている。

5.5　インフルエンザ合併症を起こしやすい疾患

野生型インフルエンザに感染したときに合併症を起こすおそれのある基礎疾患を有する者における本剤の安全性は確立していない。

5.6　急性アレルギー反応の処置

ワクチン接種後に発現する可能性のあるアナフィラキシー反応に対して、適切な治療及びモニタリングを行えるようにすること*（禁忌［4.1］参照）*。

5.7　ワクチンの有効性の制約

本剤はワクチンを接種したすべての者に予防効果を発揮するわけではない。

6　副反応

6.1　臨床試験成績

3 価製剤と 4 価製剤は同一の工程で製造されており、成分も重複しているため、本項に示した安全性情報は 4 価製剤にもあてはまる。

以下に示す無作為化、プラセボ対照試験の D153-P501 試験、AV006 試験、D153-P526 試験、AV019 試験、及び AV009 試験において、1 歳から 17 歳までの小児及び青少年計 9537 名、18 歳から 64 歳までの成人 3041 名に 3 価製剤を接種した。また、無作為化、実薬対照試験の MI-CP111 試験では、6 ヵ月から 59 ヵ月までの小児 4179 名に 3 価製剤を接種した。6 ヵ月から 17 歳までの小児のうち 50%は女性であり、成人を対象とした試験では 55%が女性であった。MI-CP111 試験、AV006 試験、D153-P526 試験、AV019 試験、及び AV009 試験における被験者の構成は、白人（71%）、ヒスパニック系（11%）、アジア系（7%）、黒人（6%）、及びその他（5%）であったのに対し、D153-P501 試験では被験者の 99%がアジア系であった。

無作為化、実薬対照試験の MI-CP208 試験及び MI-CP185 試験において、2 歳から 17 歳の小児及び青少年計 1382 名、及び 18 歳から 49 歳までの成人 1198 名に 4 価製剤を接種した。2 歳から 17 歳の小児及び青少年の 51%は女性、成人を対象とした試験では 55%が女性であった。MI-CP208 試験及び MI-CP185 試験における被験者の構成は、白人（73%）、アジア系（1%）、黒人又はアフリカ系アメリカ人（19%）、及びその他（7%）で、全体で 22%がヒスパニック系又はラテンアメリカ系であった。

<u>小児及び青少年に対する 3 価製剤接種</u>

健康保険維持機構（HMO）による 1 歳から 17 歳までの小児を対象としたプラセボ対照試験（AV019 試験）において、3 価製剤の安全性が評価された（3 価製剤群 : 6473 名、プラセボ群 : 3216 名）。3 価製剤を接種した 5 歳未満の小児では、プラセボ群に比べて喘息（診断コードの調査で把握したもの）の発現頻度が高かった（相対リスク 3.53、90% CI : 1.1, 15.7）。

MI-CP111 試験では、6 ヵ月から 59 ヵ月までの小児を 3 価製剤群又はサノフィパスツール製の不活化インフルエンザウイルスワクチン群に無作為に割り付けた。気管支拡張薬投与を要する喘鳴、又は呼吸窮迫又は低酸素症を伴う喘鳴について、無作為割付から最終接種の 42 日後まで、前向きにモニタリングを行った。入院（理由を問わない）については、無作為割付から最終接種の 180 日後まで、前向きにモニタリングを行った。表 1 に示したように、3 価製剤を接種した 6 ヵ月から 23 ヵ月までの小児では、不活化インフルエンザウイルスワクチンを接種した小児に比べて喘鳴及び入院（理由を問わない）の発現頻度が高かった。

表 1　MI-CP111 試験 [a] において入院及び喘鳴が認められた小児の割合

副反応	年齢グループ	3 価製剤 (n/N)	実薬対照 [b] (n/N)
入院 [c]	6-23 ヵ月	4.2% (84/1992)	3.2% (63/1975)
	24-59 ヵ月	2.1% (46/2187)	2.5% (56/2198)
喘鳴 [d]	6-23 ヵ月	5.9% (117/1992)	3.8% (75/1975)
	24-59 ヵ月	2.1% (47/2187)	2.5% (56/2198)

a: NCT00128167；www.clinicaltrials.gov 参照。
b: 不活化インフルエンザウイルスワクチン（サノフィパスツール製）を筋肉内接種。
c: 無作為割付から最終接種の 180 日後までに認められた入院（理由を問わない）。
d: 無作為割付から最終接種の 42 日後までに認められた、気管支拡張薬投与を要する喘鳴、又は呼吸窮迫又は低酸素症を伴う喘鳴。

入院の大部分は胃腸管感染及び気道感染によるもので、接種後 6 週間を過ぎてから発現した。事後解析では 6 ヵ月から 11 ヵ月の小児における入院の発現頻度は、3 価製剤群で 6.1%（42/684）、不活化インフルエンザウイルスワクチン群で 2.6%（18/683）であった。

D153-P501 試験及び AV006 試験において初回接種後に 3 価製剤群の 1%以上に発現し、発現頻度がプラセボ群に比べて高かった特定有害事象、及び MI-CP111 試験の初回接種後に認められた特定有害事象を表 2 に示した。特定有害事象については、3 価製剤、プラセボ又は対照ワクチンの接種後に保護者に問い合わせを行った。これらの試験では、特定有害事象をワクチン接種から 10 日間記録した。3 価製剤の 2 回目接種後に認められた特定有害事象は初回接種と同様であり、発現頻度は概ね低かった。

表 2　2 歳から 6 歳の小児に 3 価製剤及びプラセボ又は実薬対照を初回接種後 10 日以内に認められた特定有害事象の要約

	D153-P501 試験 [a] 及び AV006 試験		MI-CP111 試験 [b]	
	3 価製剤	プラセボ [c]	3 価製剤	実薬対照 [d]
	N = 876-1759[e]	N = 424-1034[e]	N = 2170[e]	N = 2165[e]
事象	%	%	%	%
鼻汁/鼻閉	58	50	51	42
食欲減退	21	17	13	12
易刺激性	21	19	12	11
活動性レベルの低下（嗜眠）	14	11	7	6
咽喉痛	11	9	5	6
頭痛	9	7	3	3
筋肉痛	6	3	2	2
悪寒	4	3	2	2
発熱				
> 100°F (口腔)	16	11	13	11
> 100 - ≤ 101°F (口腔)	9	6	6	4
> 101 - ≤ 102°F (口腔)	4	3	4	3

a: NCT00192244；www.clinicaltrials.gov 参照。
b: NCT00128167；www.clinicaltrials.gov 参照。
c: D153-P501 試験ではプラセボに生理食塩液を用いた；AV006 試験ではプラセボに AF-SPG を用いた。
d: 不活化インフルエンザウイルスワクチン（サノフィパスツール製）を筋肉内接種。
e: 事象毎の評価可能被験者数（日誌を提出した被験者数）。範囲は 2 試験で収集したデータに差があることを示す。

D153-P501 試験及び AV006 試験における特定有害事象以外の副反応のうち、3 価製剤群で1%以上に発現し、発現頻度がプラセボ群に比べて高かったのは、腹痛（3 価製剤群 2%、プラセボ群 0%）及び中耳炎（3 価製剤群 3%、プラセボ群 1%）であった。また、実薬対照試験の MI-CP111 試験で認められた副反応で、3 価製剤群で 1%以上に発現し、発現頻度が実薬対照群に比べて高かったのはくしゃみ（3 価製剤群 2%、実薬対照群 1%）であった。

別のプラセボ（生理食塩水）対照試験（D153-P526 試験）において、3 価製剤を 1 回接種した 9 歳から 17 歳までの小児及び青少年で報告された特定有害事象及び特定有害事象以外の副反応は、表 2 に示した試験で認められたものと概ね一致していた。腹痛が報告された被験者は、プラセボ群では 4%であったのに対して 3 価製剤群では 12%、活動性レベルの低下は、プラセボ群では 0%であったのに対し、3 価製剤群では 6%であった。

12 ヵ月から 15 ヵ月までの小児に 3 価製剤を麻しんおたふくかぜ風しん混合生ワクチン（MMR、メルク製）及び水痘ワクチン（メルク製）と同時接種した AV018 試験で認められた副反応は、3 価製剤の他の試験で認められたものと同様であった。

小児及び青少年に対する 4 価製剤接種

2 歳から 17 歳の小児及び青少年を対象として、4 価製剤と 3 価製剤を比較した無作為化、実薬対照試験（MI-CP208 試験）では、報告された特定有害事象の発現頻度は、4 価製剤群と 3 価製剤群で同程度であった。MI-CP208 試験の初回接種後に認められた特定有害事象のうち、4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高いもの、又は 3 価製剤の過去の試験で認められた（表 2 参照）ものを表 3 に示した。この試験では、特定有害事象をワクチン接種後 14 日間記録した。2 回目接種後に認められた特定有害事象の発現頻度は、4 価製剤では初回接種後に比べて低く、また、4 価製剤群と 3 価製剤群で同程度であった。

表 3　2 歳から 17 歳の小児及び青少年を対象とした MI-CP208 試験[b]において初回接種後 14 日以内に 4 価製剤群及び 3 価製剤群に認められた特定有害事象[a]の要約

	4 価製剤 N = 1341-1377[d]	3 価製剤[c] N = 901-920[d]
事象	%	%
鼻汁/鼻閉	32	32
頭痛	13	12
活動性レベルの低下（嗜眠）	10	10
咽喉痛	9	10
食欲減退	6	7
筋肉痛	4	5
発熱		
＞ 100°F (測定方法問わず)	7	5
＞ 100 - ≤ 101°F (測定方法問わず)	3	2
＞ 101 - ≤ 102°F (測定方法問わず)	2	2

a: 4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高い（四捨五入の差が 1%以上）、又は 3 価製剤の過去の試験で認められた（表 2 参照）特定有害事象。
b: NCT01091246；www.clinicaltrials.gov 参照。
c: 2 試験の 3 価製剤の併合データを示す。
d: 事象毎の評価可能被験者数。

MI-CP208 試験では、4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高い（1%以上）特定有害事象以外の副反応はなかった。

成人に対する 3 価製剤接種

18 歳から 49 歳の成人を対象とした AV009 試験で、3 価製剤群で 1%以上に発現し、発現頻度がプラセボ（AF-SPG）群に比べて高かった特定有害事象は、鼻汁（3 価製剤群 44%、プラセボ群 27%）、頭痛（3 価製剤群 40%、プラセボ群 38%）、咽喉痛（3 価製剤群 28%、プラセボ群 17%）、疲労／脱力（3 価製剤群 26%、プラセボ群 22%）、筋肉痛（3 価製剤群 17%、プラセボ群 15%）、咳嗽（3 価製剤群 14%、プラセボ群 11%）、及び悪寒（3 価製剤群 9%、プラセボ群 6%）であった。

AV009 試験において、3 価製剤群で 1%以上に発現し、発現頻度がプラセボ群に比べて高かった特定有害事象以外の副反応は、鼻閉（3 価製剤群 9%、プラセボ群 2%）及び副鼻腔炎（3 価製剤群 4%、プラセボ群 2%）であった。

成人における 4 価製剤接種

18 歳から 49 歳の成人を対象として 4 価製剤と 3 価製剤を比較した、無作為化、実薬対照試験（MI-CP185 試験）において報告された特定有害事象の発現頻度は、4 価製剤群と 3 価製剤群で概ね同程度であった。特定有害事象のうち、4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高いもの、又は AV009 試験で認められたものを表 4 に示した。

表 4　18 歳から 49 歳の成人を対象とした MI-CP185[b] 試験において初回接種後 14 日以内に 4 価製剤群及び 3 価製剤群に認められた特定有害事象 [a] の要約

	4 価製剤 N = 1197[d]	3 価製剤 [c] N = 597[d]
事象	%	%
鼻汁/鼻閉	44	40
頭痛	28	27
咽喉痛	19	20
活動性レベルの低下（嗜眠）	18	18
咳嗽	14	13
筋肉痛	10	10
食欲減退	6	5

a: 4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高い（四捨五入の差が 1%以上）、又は AV009 試験で認められた特定有害事象。
b: NCT00860067；www.clinicaltrials.gov 参照。
c: 2 試験の 3 価製剤の併合データを示す。
d: 事象毎の評価可能被験者数。

MI-CP185 試験では、4 価製剤群における発現頻度が 3 価製剤群より高い（1%以上）特定有害事象以外の副反応はなかった。

6.2　市販後の使用経験

本剤の承認後、以下の事象が自発報告されている。

心臓障害：心膜炎

先天性、家族性、及び遺伝性障害：ミトコンドリア脳筋症（リー症候群）の症状悪化

胃腸障害：悪心、嘔吐、下痢

免疫系障害：過敏症反応（アナフィラキシー反応、顔面浮腫、蕁麻疹を含む）

神経系障害：ギラン・バレー症候群、ベル麻痺、髄膜炎、好酸球性髄膜炎、ワクチン関連脳炎

呼吸器、胸郭、及び縦隔障害：鼻出血

皮膚及び皮下組織障害：発疹

7　薬物相互作用

7.1　アスピリン療法

野生型インフルエンザ感染中のアスピリン使用とライ症候群との関連が認められているため、アスピリン又はアスピリンを含有する薬剤を投与されている 18 歳未満の小児及び青少年には接種を行ってはならない *(禁忌［4.2］参照)*。明確な必要性がない限り、本剤接種後 4 週間は、これらの年齢集団に対してアスピリンを含有する薬剤の投与を避けること。

7.2　インフルエンザ A 型及び／又は B 型に対する抗ウイルス薬

インフルエンザ A 型及び／又は B 型ウイルスに対する抗ウイルス薬は、ワクチン接種前 48 時間以内、又は接種後 2 週間以内に投与した場合、本剤の有効性が減弱する可能性がある。本剤と抗インフルエンザウイルス薬の併用に関する評価は行っていない。抗インフルエンザウイルス薬と本剤を併用する場合は、適宜、再接種を検討すること。

7.3　不活化ワクチンとの同時接種

本剤を不活化ワクチンと同時接種したときの安全性及び免疫原性は明らかになっていない。3 価製剤及び 4 価製剤の試験では、登録前 2 週間以内に不活化ワクチン又はサブユニットワクチンの接種を受けた被験者を除外した。

7.4　他の生ワクチンとの同時接種

3 価製剤と、麻しんおたふくかぜ風しん混合生ワクチン（MMR、メルク製）及び水痘ワクチン（メルク製）を同時接種する臨床試験を 12 ヵ月から 15 ヵ月までの小児を対象として行った。15 ヵ月を超える小児に対する 3 価又は 4 価製剤と MMR 及び水痘ワクチンの同時接種に関する試験は行っていない。

7.5　経鼻製剤

本剤と他の経鼻製剤の併用に関するデータはない。

8　特別な集団における使用

8.1　妊婦

リスクの概要

4 価製剤は鼻腔内投与では全身に吸収されず、妊婦への使用により胎児への影響はない。

臨床上の留意点

疾患に関連した妊婦及び／又は胚／胎児へのリスク：

季節性インフルエンザに感染した妊婦は、非妊婦と比較して、インフルエンザ感染に伴う重症化のリスクが上昇する。インフルエンザに感染した妊婦は、早産や分娩などの妊娠転帰のリスクが高まる可能性がある。

データ

動物データ：発生・生殖毒性試験として、雌ラットに本剤を 1 回の接種につき 200 μL（臨床用量の約 150 倍相当）を 3 回（器官形成期）又は 6 回（妊娠前及び器官形成期）鼻腔内滴下投与したところ、本剤に起因する受胎能低下及び胎児への悪影響は認められなかった。

8.2　授乳婦

リスクの概要

本剤は授乳婦への鼻腔内投与では全身に吸収されず、授乳によって小児が本剤の暴露を受けることはない。

8.4　小児への使用

24 ヵ月以上の小児における 4 価製剤の安全性及び有効性は、3 価製剤の臨床試験で得られたデータ、及び 4 価製剤を接種した被験者と 3 価製剤を接種した被験者におけるワクチン接種後の抗体価の比較に基づいている。臨床試験において 3 価製剤を 6 ヵ月から 23 ヵ月までの小児に接種したところ、入院及び喘鳴のリスク上昇が認められたことから、24 ヵ月未満の小児への本剤の使用は承認されていない *(警告及び使用上の注意［5.1］、副反応［6.1］参照)*。

8.5　高齢者への使用

臨床試験（AV009 試験）では、3 価製剤は 50 歳から 64 歳の成人における発熱性疾患の予防に対する有効性が認められなかったことから、本剤は 65 歳以上の高齢者への使用は承認されていない。この試験において、50 歳から 64 歳までの被験者に認められた特定有害事象の種類及び発現頻度は、50 歳未満の成人で報告されたものと同様であった。65 歳以上の高齢者を対象とした 3 価製剤の臨床試験において、高リスクの基礎疾患を有する被験者（200 名）を対象として安全性の検討を行った。3 価製剤群は、対照群に比べて咽喉痛の発現頻度が高かった。

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fluenz Tetra nasal spray suspension
Influenza vaccine (live attenuated, nasal)

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Reassortant influenza virus* (live attenuated) of the following four strains**:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - like strain (A/Victoria/1/2020, MEDI 340505)	$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***
A/Darwin/9/2021 (H3N2) - like strain (A/Norway/16606/2021, MEDI 355293)	$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***
B/Austria/1359417/2021 - like strain (B/Austria/1359417/2021, MEDI 355292)	$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***
B/Phuket/3073/2013 - like strain (B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444)	$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

.....per 0.2 ml dose

* propagated in fertilised hens' eggs from healthy chicken flocks.
** produced in VERO cells by reverse genetic technology. This product contains genetically modified organisms (GMOs).
*** fluorescent focus units.

This vaccine complies with the WHO recommendation (Northern Hemisphere) and EU decision for the 2022/2023 season.

The vaccine may contain residues of the following substances: egg proteins (e.g. ovalbumin) and gentamicin. The maximum amount of ovalbumin is less than 0.024 micrograms per 0.2 ml dose (0.12 micrograms per ml).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Nasal spray, suspension

The suspension is colourless to pale yellow, clear to opalescent with a pH of approximately 7.2. Small white particles may be present.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Prophylaxis of influenza in children and adolescents from 24 months to less than 18 years of age.

The use of Fluenz Tetra should be based on official recommendations.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Children and adolescents from 24 months:
0.2 ml (administered as 0.1 ml per nostril).

For children who have not previously been vaccinated against seasonal influenza, a second dose should be given after an interval of at least 4 weeks.

Fluenz Tetra should not be used in infants and toddlers below 24 months of age because of safety concerns regarding increased rates of hospitalisation and wheezing in this population (see section 4.8).

Method of administration

Immunisation must be carried out by nasal administration.

Do not inject Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra is administered as a divided dose in both nostrils. After administering half of the dose in one nostril, administer the other half of the dose in the other nostril immediately or shortly thereafter. The patient can breathe normally while the vaccine is being administered – there is no need to actively inhale or sniff.

See section 6.6 for administration instructions.

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substances, to any of the excipients listed in section 6.1 (e.g. gelatin), or to gentamicin (a possible trace residue).

- Severe allergic reaction (e.g. anaphylaxis) to eggs or to egg proteins (e.g. ovalbumin).

- Children and adolescents with clinical immunodeficiency due to conditions or immunosuppressive therapy such as: acute and chronic leukaemias; lymphoma; symptomatic HIV infection; cellular immune deficiencies; and high-dose corticosteroids. Fluenz Tetra is not contraindicated for use in individuals with asymptomatic HIV infection; or individuals who are receiving topical/inhaled corticosteroids or low-dose systemic corticosteroids or those receiving corticosteroids as replacement therapy, e.g. for adrenal insufficiency.

- Children and adolescents younger than 18 years of age receiving salicylate therapy because of the association of Reye's syndrome with salicylates and wild-type influenza infection.

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.

As with most vaccines, appropriate medical treatment and supervision should always be readily available to manage an anaphylactic event or serious hypersensitivity event following the administration of Fluenz Tetra.

Fluenz Tetra should not be administered to children and adolescents with severe asthma or active wheezing because these individuals have not been adequately studied in clinical studies.

Vaccine recipients should be informed that Fluenz Tetra is an attenuated live virus vaccine and has the potential for transmission to immunocompromised contacts. Vaccine recipients should attempt to avoid, whenever possible, close association with severely immunocompromised individuals (e.g. bone marrow transplant recipients requiring isolation) for 1-2 weeks following vaccination. Peak incidence of vaccine virus recovery occurred 2-3 days post-vaccination in Fluenz clinical studies. In circumstances where contact with severely immunocompromised individuals is unavoidable, the potential risk of transmission of the influenza vaccine virus should be weighed against the risk of acquiring and transmitting wild-type influenza virus.

Fluenz Tetra should under no circumstances be injected.

No data exist regarding the safety of intranasal administration of Fluenz Tetra in children with unrepaired craniofacial malformations.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Do not administer Fluenz Tetra to children and adolescents receiving salicylate therapy (see section 4.3). Do not use salicylates in children and adolescents for 4 weeks after vaccination unless medically indicated as Reye's syndrome has been reported following the use of salicylates during wild-type influenza infection.

The co-administration of trivalent Fluenz with the live attenuated vaccines: measles, mumps, rubella, varicella and orally-administered poliovirus has been studied. No clinically meaningful changes in immune responses to measles, mumps, varicella, orally-administered poliovirus or Fluenz have been observed. The immune response to rubella vaccine was significantly altered. However, this alteration might not be of clinical relevance with the two dose immunisation schedule of the rubella vaccine. This observation with trivalent Fluenz is relevant to the use of Fluenz Tetra because Fluenz Tetra (influenza vaccine-liveattenuated, nasal) is identical to Fluenz with the only difference being the addition of a fourth strain (a second B strain) to Fluenz Tetra.

The co-administration of Fluenz Tetra with inactivated vaccines has not been studied.

The concurrent use of Fluenz Tetra with antiviral agents that are active against influenza A and/or B viruses has not been evaluated. However, based upon the potential for influenza antiviral agents to reduce the effectiveness of Fluenz Tetra, it is recommended not to administer the vaccine until 48 hours after the cessation of influenza antiviral therapy. Administration of influenza antiviral agents within two weeks of vaccination may affect the response of the vaccine.

If influenza antiviral agents and Fluenz Tetra are administered concomitantly, revaccination should be considered based on clinical judgement.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

There is a moderate amount of data from the use of Fluenz Tetra in pregnant women. There was no evidence of significant maternal adverse outcomes in 138 pregnant women who had a record of receiving trivalent Fluenz in a US-based health insurance claims database.

In more than 300 case reports in the AstraZeneca safety database of vaccine administration to pregnant women, no unusual patterns of pregnancy complications or foetal outcomes were observed.

While animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity, and post-marketing data offer some reassurance in the event of inadvertent administration of the vaccine, Fluenz Tetra is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is not known whether Fluenz Tetra is excreted in human milk. Therefore, as some viruses are excreted in human milk, Fluenz Tetra should not be used during breast-feeding.

Limited available evidence suggests that the trivalent Fluenz is not excreted in breastmilk.

Fertility

No data exist regarding the possible effects of Fluenz Tetra on male and female fertility.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Fluenz Tetra has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile

The safety experience with trivalent Fluenz is relevant to the use of Fluenz Tetra because Fluenz Tetra (influenza vaccine-live attenuated, nasal) is identical to Fluenz with the only difference being the addition of a fourth strain (a second B strain) to Fluenz Tetra.

Safety data regarding use of Fluenz Tetra are based on data from Fluenz Tetra clinical studies in 2,231 children and adolescents 2 to 17 years of age, Fluenz clinical studies in over 29,000 children and adolescents 2 to 17 years of age and Fluenz post-authorisation safety studies in over 84,000 children and adolescents 2 to 17 years of age. Additional experience has occurred with marketed use of Fluenz.

In clinical studies, the safety profile of Fluenz Tetra was similar to the safety profile of Fluenz. The most common adverse reaction observed in clinical studies was nasal congestion/rhinorrhoea.

List of adverse reactions

Adverse reaction frequencies are reported as:
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)
Very rare (<1/10,000)

Immune system disorders
Uncommon: Hypersensitivity reactions (including facial oedema, urticaria and very rare anaphylactic reactions)

Metabolism and nutrition disorders
Very common: Decreased appetite

Nervous system disorders
Common: Headache

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders
Very common: Nasal congestion/rhinorrhoea

Uncommon: Epistaxis

Skin and subcutaneous tissue disorders
Uncommon: Rash

Musculoskeletal and connective tissue disorders
Common: Myalgia

General disorders and administration site conditions
Very common: Malaise
Common: Pyrexia

Paediatric population

In an active-controlled clinical study (MI-CP111), an increased rate of hospitalisations (for any cause) through 180 days after final vaccination dose was observed in infants and toddlers 6-11 months of age (6.1% Fluenz versus 2.6% injectable influenza vaccine). Most hospitalisations were due to gastrointestinal and respiratory tract infections and occurred more than 6 weeks post vaccination. The rate of hospitalisations was not increased in Fluenz recipients 12 months and older. In the same study, an increased rate of wheezing through 42 days was observed in infants and toddlers 6-23 months of age (5.9% Fluenz versus 3.8% injectable influenza vaccine). The rate of wheezing was not increased in Fluenz recipients 24 months and older. Fluenz Tetra is not indicated for use in infants and toddlers younger than 24 months (see section 4.2).

Very rare reports of Guillain-Barré syndrome and exacerbation of symptoms of Leigh syndrome (mitochondrial encephalomyopathy) have also been observed in the post-marketing setting with Fluenz.

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 national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Overdose with Fluenz Tetra is unlikely due to its presentation as a pre-filled sprayer. Administration of a higher than recommended dose of Fluenz Tetra was reported rarely and the adverse reaction profile was comparable to that observed with the recommended dose of Fluenz Tetra.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Influenza vaccines, influenza live attenuated; ATC Code: J07BB03

Since 1985, two distinct lineages of influenza B viruses (Victoria and Yamagata) have circulated worldwide. Fluenz Tetra is a tetravalent vaccine that contains antigens for four influenza virus strains, an A/(H1N1) strain, an A/(H3N2) strain, and two B strains (one from each lineage). Fluenz Tetra is manufactured according to the same process as Fluenz. The influenza virus strains in Fluenz Tetra are (a) *cold-adapted (ca)*; (b) *temperature-sensitive (ts)*; and (c) *attenuated (att)*. As a result, they replicate in the nasopharynx and induce protective immunity.

Clinical studies

Clinical experience with Fluenz is relevant to Fluenz Tetra because both vaccines are manufactured using the same process and have overlapping compositions.

Paediatric studies

Fluenz efficacy

Fluenz's efficacy data in the paediatric population consist of 9 controlled studies comprising over 20,000 infants and toddlers, children and adolescents, conducted during 7 influenza seasons. Four placebo-controlled studies included second season revaccination. Fluenz has demonstrated superiority in 3 active-controlled studies with injectable influenza vaccine. See Table 1 and 2 for a summary of efficacy results in the paediatric population.

Table 1 Fluenz Efficacy in Placebo Controlled Paediatric Studies

Study Number	Region	Age Range[a]	Number of Study Participants[b]	Influenza Season	Efficacy (95% CI)[c] Matched strains	Efficacy (95% CI)[c] All strains regardless of match
D153-P502	Europe	6 to 35 M	1,616	2000-2001	85.4% (74.3, 92.2)	85.9% (76.3, 92.0)
				2001-2002	88.7% (82.0, 93.2)	85.8% (78.6, 90.9)
D153-P504	Africa, Latin America	6 to 35 M	1,886	2001	73.5% (63.6, 81.0)[d]	72.0% (61.9, 79.8)[d]
				2002	73.6% (33.3, 91.2)	46.6% (14.9, 67.2)
D153-P513	Asia/ Oceania	6 to 35 M	1,041	2002	62.2% (43.6, 75.2)	48.6% (28.8, 63.3)
D153-P522	Europe, Asia/ Oceania, Latin America	11 to 24 M	1,150	2002-2003	78.4% (50.9, 91.3)	63.8% (36.2, 79.8)
D153-P501	Asia/ Oceania	12 to 35 M	2,764	2000-2001	72.9% (62.8, 80.5)	70.1% (60.9, 77.3)
				2001-2002	84.3% (70.1, 92.4)[e]	64.2% (44.2, 77.3)[e]
AV006	USA	15 to 71 M	1,259	1996-1997	93.4% (87.5, 96.5)	93.4% (87.5, 96.5)
				1997-1998	100% (63.1, 100)	87.1% (77.7, 92.6)[f]

[a] M=months.
[b] Number of study participants for year 1 efficacy analysis.
[c] Reduction in culture-confirmed influenza illness relative to placebo.
[d] Data presented for clinical trial D153-P504 are for study participants who received two doses of study vaccine. In previously unvaccinated study participants who received one dose in year 1, efficacy was 57.7% (95% CI: 44.7, 67.9) and 56.3% (95% CI: 43.1, 66.7), respectively, thus supporting the need for two doses of vaccine in previously unvaccinated children.
[e] In study participants who received 2 doses in year 1 and placebo in year 2, efficacy in year 2 was 56.2% (95% CI: 30.5, 72.7) and 44.8% (95% CI: 18.2, 62.9), respectively, in D153-P501, thus supporting the need for second-season revaccination.
[f] The primary circulating strain was antigenically dissimilar from the H3N2 strain represented in the vaccine; efficacy against the mismatched A/H3N2 strain was 85.9% (95% CI: 75.3, 91.9).

Table 2 Fluenz Relative Efficacy in Active-controlled Paediatric Studies with Injectable Influenza Vaccine

Study Number	Region	Age Range[a]	Number of Study Participants	Influenza Season	Improved Efficacy (95% CI)[b] Matched strains	Improved Efficacy (95% CI)[b] All strains regardless of match
MI-CP111	USA, Europe, Asia/Oceania	6 to 59 M	7,852	2004-2005	44.5% (22.4, 60.6) fewer cases than injectable	54.9% (45.4, 62.9)[c] fewer cases than injectable
D153-P514	Europe	6 to 71 M	2,085	2002-2003	52.7% (21.6, 72.2) fewer cases than injectable	52.4% (24.6, 70.5)[d] fewer cases than injectable
D153-P515	Europe	6 to 17 Y	2,211	2002-2003	34.7% (3.9, 56.0) fewer cases than injectable	31.9% (1.1, 53.5) fewer cases than injectable

[a] M=months. Y=years. Age range as described in the protocol for the study.
[b] Reduction in culture-confirmed influenza illness relative to injectable influenza vaccine.
[c] Fluenz demonstrated 55.7% (39.9, 67.6) fewer cases than injectable influenza vaccine in 3,686 infants and toddlers 6-23 months of age and 54.4% (41.8, 64.5) fewer cases in 4,166 children 24-59 months of age.
[d] Fluenz demonstrated 64.4% (1.4, 88.8) fewer cases than injectable influenza vaccine in 476 infants and toddlers 6-23 months of age and 48.2% (12.7, 70.0) fewer cases in 1,609 children 24-71 months of age.

Fluenz safety

Chronic conditions

Although safety in children and adolescents with mild to moderate asthma has been established, data in children with other pulmonary diseases or with chronic cardiovascular, metabolic or renal diseases are limited.

In a study (D153-P515) of children 6 to 17 years of age with asthma (trivalent Fluenz: n=1,114, trivalent injectable influenza vaccine: n=1,115), there were no significant differences between treatment groups in the incidence of asthma exacerbations, mean peak expiratory flow rate, asthma symptom scores, or night-time awakening scores. The incidence of wheezing within 15 days after vaccination was lower in Fluenz recipients relative to inactivated vaccine recipients (19.5% vs. 23.8%, P=0.02).

In a study of children and adolescents 9 to 17 years of age with moderate to severe asthma (trivalent Fluenz: n=24, placebo: n=24), the primary safety criterion, change in percent predicted forced expiratory volume in 1 second (FEV_1) measured before and after vaccination, did not differ between treatment arms.

In studies of adults in which a high percentage of individuals had underlying chronic medical conditions, the safety profile of trivalent Fluenz was comparable to the safety profile observed in individuals without these conditions.

Immunocompromised

In 24 HIV-infected children and 25 HIV-negative children 1 through 7 years of age, and in 243 HIV-infected children and adolescents 5 through 17 years of age receiving stable anti-retroviral therapy, the frequency and duration of vaccine virus shedding were comparable to that seen in healthy individuals. No adverse effects on HIV viral load or CD4 counts were identified following trivalent Fluenz administration. Twenty mild to moderately immunocompromised children and adolescents 5 through 17 years of age (receiving chemotherapy and/or radiation therapy or who had recently received chemotherapy) were randomised 1:1 to trivalent Fluenz or placebo. Frequency and

duration of vaccine virus shedding in these immunocompromised children and adolescents were comparable to that seen in healthy children and adolescents. The effectiveness of Fluenz and Fluenz Tetra in preventing influenza illness in immunocompromised individuals has not been evaluated.

Fluenz Tetra immunogenicity
A multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, non-inferiority study was conducted to assess the immunogenicity of Fluenz Tetra compared to Fluenz (active control) in children and adolescents 2-17 years of age. A total of 2,312 children and adolescents were randomised by site at a 3:1:1 ratio to receive either Fluenz Tetra or one of two formulations of comparator vaccine Fluenz, each containing a B strain that corresponded to one of the two B strains in Fluenz Tetra (a B strain of the Yamagata lineage and a B strain of the Victoria lineage).

Immunogenicity was evaluated by comparing geometric mean titres (GMTs) of strain-specific serum haemagglutination inhibition (HAI) antibodies post dosing. Fluenz Tetra demonstrated immunologic non-inferiority to the two formulations of Fluenz as the upper bound for each of the four 95% CIs for the post-dose strain-specific GMT HAI antibody ratios was ≤ 1.5.

Adult studies
Several studies against placebo have shown that Fluenz may have some efficacy in adults. However, a conclusion on clinical benefit of this vaccine in adults could not be made given that results observed in some studies versus injectable influenza vaccines were suggestive of a lower efficacy of Fluenz.

5.2 Pharmacokinetic properties

Not applicable.

5.3 Preclinical safety data

Non-clinical data reveal no special hazard for humans based on conventional non-clinical studies of repeated dose toxicity, reproduction and developmental toxicity, local tolerance and neurovirulence.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sucrose
Dipotassium phosphate
Potassium dihydrogen phosphate
Gelatin (porcine, Type A)
Arginine hydrochloride
Monosodium glutamate monohydrate
Water for injections

6.2 Incompatibilities

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

6.3 Shelf life

18 weeks.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C).

Do not freeze.

Keep the nasal applicator in the outer carton in order to protect from light.

Before use, the vaccine may be taken out of the refrigerator once for a maximum period of 12 hours at a temperature not above 25°C. Stability data indicate that the vaccine components are stable for 12 hours when stored at temperatures from 8°C to 25°C. At the end of this period, Fluenz Tetra should be used immediately or discarded.

6.5 Nature and contents of container

Fluenz Tetra is supplied as a 0.2 ml suspension in a single-use nasal applicator (Type 1 glass), with nozzle (polypropylene with polyethylene transfer valve), nozzle tip-protector cap (synthetic rubber), plunger rod, plunger-stopper (butyl rubber) and a dose-divider clip.

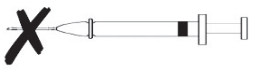
Pack size of 1 or 10.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

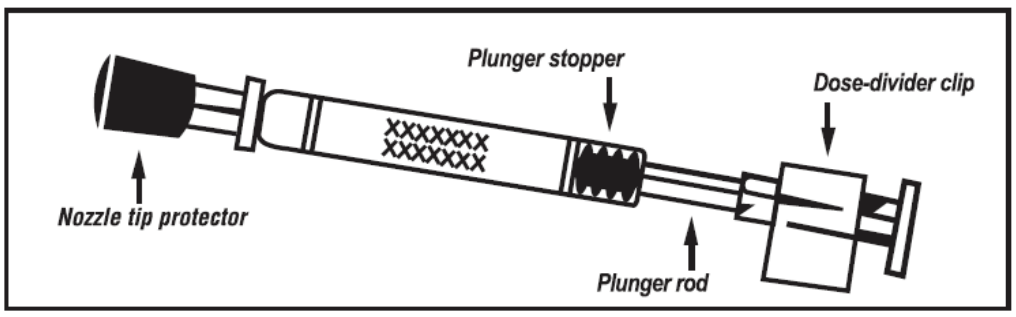
Administration
Fluenz Tetra IS FOR NASAL USE ONLY.

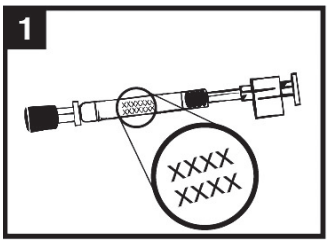
- DO NOT USE WITH A NEEDLE. Do not inject.



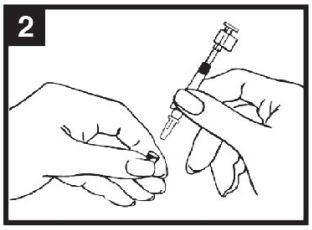
- Do not use Fluenz Tetra if the expiry date has passed or the sprayer appears damaged, for example, if the plunger is loose or displaced from the sprayer or if there are any signs of leakage.
- Check the appearance of the vaccine before administration. The suspension should be colourless to pale yellow, clear to opalescent. Small white particles may be present.
- Fluenz Tetra is administered as a divided dose in both nostrils.
- After administering half of the dose in one nostril, administer the other half of the dose in the other nostril immediately or shortly thereafter.
- The patient can breathe normally while the vaccine is being administered – there is no need to actively inhale or sniff.
- Refer to the Fluenz Tetra administration diagram (Figure 1) for step-by-step administration instructions.

Figure 1 Fluenz Tetra Administration

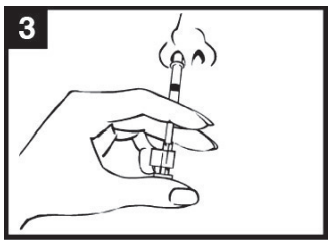




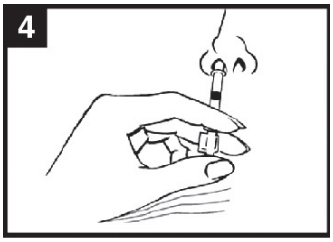
Check expiry date
Product must be used before date on applicator label.



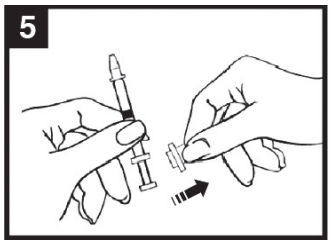
Prepare the applicator
Remove rubber tip protector. Do not remove dose-divider clip at the other end of the applicator.



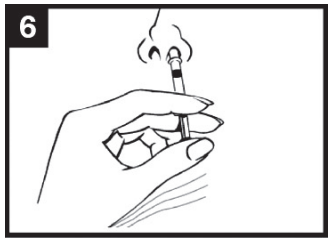
Position the applicator
With the patient in an upright position, place the tip just inside the nostril to ensure Fluenz Tetra is delivered into the nose.



Depress the plunger
With a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** until the dose-divider clip prevents you from going further.



Remove dose-divider clip
For administration in the other nostril, pinch and remove the dose-divider clip from plunger.



Spray in other nostril
Place the tip just **inside the other nostril** and with a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** to deliver remaining vaccine.

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

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/887/003 Top load carton assembly. 1 sprayer.
EU/1/13/887/004 Top load carton assembly. 10 sprayers.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 04 December 2013
Date of latest renewal: 20 November 2018

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 OF THE BIOLOGICAL ACTIVE SUBSTANCES AND MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer of the biological active substances

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

Name and address of the manufacturers responsible for batch release

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Netherlands

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

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 products 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.

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.

If the dates for submission of a PSUR and the update of a RMP coincide, they can be submitted at the same time.

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

PACK SIZE OF 1 SINGLE-USE NASAL APPLICATOR (IN A TRI-FOLD CARTON)
PACK SIZE OF 10 SINGLE-USE NASAL APPLICATORS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Fluenz Tetra nasal spray suspension
Influenza vaccine (live attenuated, nasal)
2022/2023 season

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Reassortant influenza virus* (live attenuated) of the following four strains**:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - like strain
(A/Victoria/1/2020, MEDI 340505) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

A/Darwin/9/2021 (H3N2) - like strain
(A/Norway/16606/2021, MEDI 355293) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Austria/1359417/2021 - like strain
(B/Austria/1359417/2021, MEDI 355292) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Phuket/3073/2013 - like strain
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

.....per 0.2 ml dose

* propagated in fertilised hens' eggs from healthy chicken flocks.
** produced in VERO cells by reverse genetic technology.
*** fluorescent focus units.

This vaccine complies with the WHO recommendations (Northern Hemisphere) and EU decision for the 2022/2023 season.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains also: sucrose, dipotassium phosphate, potassium dihydrogen phosphate, gelatin (porcine, Type A), arginine hydrochloride, monosodium glutamate monohydrate, water for injections.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

Nasal spray, suspension
1 single-use nasal applicator (0.2 ml)
10 single-use nasal applicators (0.2 ml each)

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

For nasal use only. Do not inject.
Read the package leaflet before 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.

Protect from light.

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

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sweden

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/887/003 Top load carton assembly. 1 sprayer.
EU/1/13/887/004 Top load carton assembly. 10 sprayers.

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

SINGLE-USE NASAL APPLICATOR

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

Fluenz Tetra
Influenza vaccine
2022/2023 season

2. METHOD OF ADMINISTRATION

For nasal use only.

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. CONTENTS BY WEIGHT, BY VOLUME OR BY UNIT

0.2 ml

6. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the user

Fluenz Tetra nasal spray suspension
Influenza vaccine (live attenuated, nasal)

Read all of this leaflet carefully before the vaccine is given 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, nurse or pharmacist.
- This vaccine has been prescribed for you or your child only. Do not pass it on to others.
- If any of the side effects gets serious, talk to your doctor, nurse or pharmacist. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet:

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

1. What Fluenz Tetra is and what it is used for

Fluenz Tetra is a vaccine to prevent influenza (flu). It is used in children and adolescents 24 months to less than 18 years of age. Fluenz Tetra will help to protect against the four virus strains contained in the vaccine, and other strains closely related to them.

How Fluenz Tetra works

When a person is given the vaccine, the immune system (the body's natural defence system) will produce its own protection against the influenza virus. None of the ingredients in the vaccine can cause the flu.

Fluenz Tetra vaccine viruses are grown in chicken eggs. Each year the vaccine targets four strains of influenza, following the annual recommendations by the World Health Organisation.

2. What you need to know before you are given Fluenz Tetra

You will not be given Fluenz Tetra:

- **if you are allergic** to gentamicin, gelatin or any of the other ingredients of this vaccine (listed in section 6 "Contents of the pack and other information").
- if you have ever had a severe allergic reaction to eggs or egg proteins. For signs of allergic reactions, see section 4 "Possible side effects".
- if you have a **blood disorder** or a **cancer** that **affects the immune system**.
- if you have been **told by your doctor** that you have **a weakened immune system** as a result of a disease, medicine or other treatment.
- **if you are already taking *acetylsalicylic acid*** (a substance present in many medicines used to relieve pain and lower fever). This is because of the risk of a very rare but serious disease *(Reye's syndrome)*.

If any of these apply, **tell your doctor, nurse or pharmacist**.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, nurse or pharmacist before vaccination:
- if the **child is less than 24 months of age**. Children less than 24 months of age should not receive this vaccine because of the risk of side effects.
- if you have **severe asthma** or are currently wheezing.
- if you are in **close contact with someone with a severely weakened immune system** (for example, a bone marrow transplant patient needing isolation).

If any of these apply, **tell your doctor, nurse or pharmacist before vaccination**. He or she will decide if Fluenz Tetra is suitable for you.

Other medicines, other vaccines and Fluenz Tetra

Tell your doctor, nurse or pharmacist if the person being vaccinated is taking, has recently taken or might take any other medicines, including medicines that do not require a prescription.
- **Do not give *acetylsalicylic acid*** (a substance present in many medicines used to relieve pain and lower fever) **to children** for 4 weeks after vaccination with Fluenz Tetra unless your doctor, nurse or pharmacist tells you otherwise. This is because of the risk of *Reye's syndrome*, a very rare but serious disease that can affect the brain and liver.
- **It is recommended that Fluenz Tetra is not given** at the same time as influenza-specific **antiviral medicines,** such as *oseltamivir* and *zanamivir*. This is because the vaccine may work less effectively.

Your doctor, nurse or pharmacist will decide if Fluenz Tetra can be given at the same time as other vaccines.

Pregnancy and breast-feeding
- If you are **pregnant**, think you may be pregnant, plan to become pregnant soon or are breast-feeding, **tell your doctor, nurse or pharmacist** before receiving this vaccine. Fluenz Tetra is **not recommended** for women who are pregnant or are breast-feeding.

Driving and using machines
- Fluenz Tetra has no or negligible influence on the ability to drive and use machines.

3. How Fluenz Tetra is given

Fluenz Tetra will be administered under the supervision of a doctor, nurse or pharmacist.

Fluenz Tetra must only be used as a nasal spray.

Fluenz Tetra must not be injected.

Fluenz Tetra will be given as a spray in each nostril. You can breathe normally while you are given Fluenz Tetra. You do not need to actively inhale or sniff.

Dosage
The recommended dose for children and adolescents is 0.2 ml Fluenz Tetra, administered as 0.1 ml in each nostril. **Children who have not previously had an influenza vaccine** will receive a second, follow-up dose after an interval of at least 4 weeks. Follow your doctor, nurse or pharmacist's instructions about if and when your child should return for the second dose.

If you have any further questions on this vaccine, ask your doctor, nurse or pharmacist.

4. Possible side effects

Like all medicines, this vaccine can cause side effects, although not everybody gets them. In clinical studies with the vaccine, most side effects were mild in nature and short term.

Ask your doctor, nurse or pharmacist if you want more information about possible side effects from Fluenz Tetra.

Some side effects may be serious

Very rare
(may affect up to 1 in 10,000 people):
- severe allergic reaction: signs of a severe allergic reaction may include shortness of breath and swelling of the face or tongue.

Tell your doctor straight away or seek urgent medical care if you experience any of the effects above.

Other possible side effects of Fluenz Tetra

Very common
(may affect more than 1 in 10 people):
- runny or stuffy nose
- reduced appetite
- weakness

Common
(may affect up to 1 in 10 people):
- fever
- muscle aches
- headache

Uncommon
(may affect up to 1 in 100 people):
- rash
- nose bleed
- allergic reactions

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, nurse or pharmacist. 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 Fluenz Tetra

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 applicator label after the letters EXP.

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

Keep the nasal applicator in the outer carton in order to protect from light.

Before use, the vaccine may be taken out of the refrigerator once for a maximum period of 12 hours at a temperature not above 25°C. If the vaccine has not been used after this 12 hour period, it should be discarded.

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 protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Fluenz Tetra contains

The active substances are:
Reassortant influenza virus* (live attenuated) of the following four strains**:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 - like strain
(A/Victoria/1/2020, MEDI 340505) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

A/Darwin/9/2021 (H3N2) - like strain
(A/Norway/16606/2021, MEDI 355293) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Austria/1359417/2021 - like strain
(B/Austria/1359417/2021, MEDI 355292) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Phuket/3073/2013 - like strain
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444) $10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

.....per 0.2 ml dose

* propagated in fertilised hens' eggs from healthy chicken flocks.
** produced in VERO cells by reverse genetic technology. This product contains genetically modified organisms (GMOs).
*** fluorescent focus units.

This vaccine complies with the WHO (World Health Organisation) recommendations (Northern Hemisphere) and EU decision for the 2022/2023 season.

The other ingredients are sucrose, dipotassium phosphate, potassium dihydrogen phosphate, gelatin (porcine, Type A), arginine hydrochloride, monosodium glutamate monohydrate and water for injections.

What Fluenz Tetra looks like and contents of the pack

This vaccine is presented as a nasal spray suspension in a single-use nasal applicator (0.2 ml) in a pack size of 1 and 10. Not all pack sizes may be available in your country.

The suspension is colourless to pale yellow, clear to slightly cloudy. Small white particles may be present.

Marketing Authorisation Holder

AstraZeneca AB
SE-151 85
Södertälje
Sweden

Manufacturer

AstraZeneca Nijmegen B.V.,
Lagelandseweg 78
Nijmegen, 6545CG
Netherlands

MedImmune, UK Limited
Plot 6, Renaissance Way
Boulevard Industry Park
Speke
Liverpool L24 9JW
United Kingdom

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

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) DAC
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

This leaflet was last revised in.

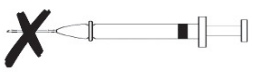
Other sources of information
Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

Instructions for healthcare professionals

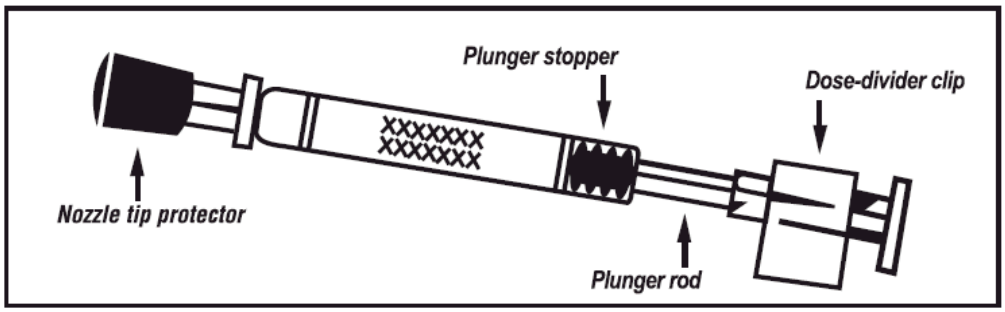
The following information is intended for healthcare professionals only:

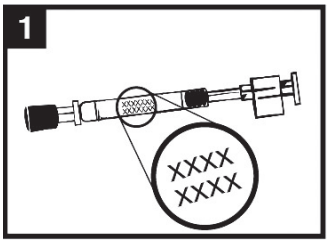
Fluenz Tetra is for nasal use only.

- **Do not use with a needle.** Do not inject.

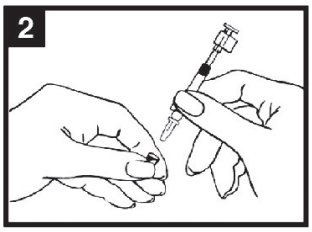


- Do not use Fluenz Tetra if the expiry date has passed or the sprayer appears damaged, for example, if the plunger is loose or displaced from the sprayer or if there are any signs of leakage.
- Check the appearance of the vaccine before administration. The suspension should be colourless to pale yellow, clear to opalescent. Small white particles may be present.
- Fluenz Tetra is administered as a divided dose in both nostrils as described below. (See also, *How Fluenz Tetra is given,* in section 3).
- After administering half of the dose in one nostril, administer the other half of the dose in the other nostril immediately or shortly thereafter.
- The patient can breathe normally while the vaccine is being administered – there is no need to actively inhale or sniff.

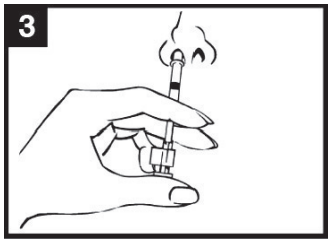




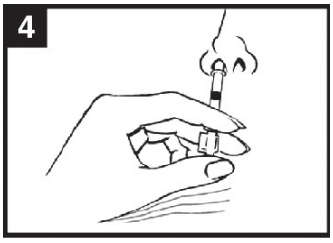
Check expiry date
Product must be used before date on applicator label.



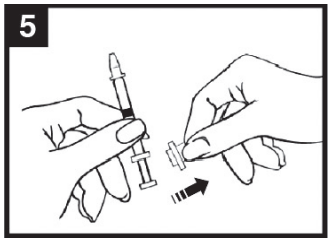
Prepare the applicator
Remove rubber tip protector. Do not remove dose-divider clip at the other end of the applicator.



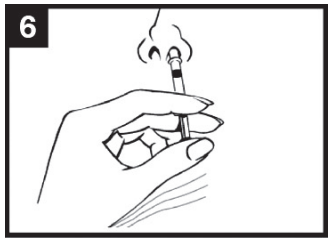
Position the applicator
With the patient in an upright position, place the tip just inside the nostril to ensure Fluenz Tetra is delivered into the nose.



Depress the plunger
With a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** until the dose-divider clip prevents you from going further.



Remove dose-divider clip
For administration in the other nostril, pinch and remove the dose-divider clip from plunger.



Spray in other nostril
Place the tip just **inside the other nostril** and with a single motion, depress plunger **as rapidly as possible** to deliver remaining vaccine.

See section 5 for advice on storage and disposal.

1　医薬品名

Fluenz Tetra nasal spray suspension

インフルエンザワクチン（経鼻弱毒生ワクチン）

2　成分及び含有量

以下の 4 つのウイルス株**のリアソータントインフルエンザウイルス*（弱毒生）:

A/Victoria/2570/2019 (H1N1)pdm09 様ウイルス株
(A/Victoria/1/2020, MEDI 340505)　　$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

A/Darwin/9/2021 (H3N2)様ウイルス株
(A/Norway/16606/2021, MEDI 355293)　　$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Austria/1359417/2021 様ウイルス株
(B/Austria/1359417/2021, MEDI 355292)　　$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

B/Phuket/3073/2013 様ウイルス株
(B/Phuket/3073/2013, MEDI 306444)　　$10^{7.0\pm0.5}$ FFU***

.....0.2 mL 当たり

*　SPF 発育鶏卵を用いて増殖。
** リバースジェネティクス法により Vero 細胞中で産生。
　本剤は遺伝子組み換え生物（GMO）を含有する。
***蛍光フォーカスユニット

本剤は WHO 勧告（北半球）及び 2022/2023 年のシーズンの欧州基準に準拠している。

卵タンパク質（オボアルブミンなど）及びゲンタマイシンの残渣を含有する可能性がある。

オボアルブミンの最大含有量は 0.2 mL 当たり 0.024 μg（1 mL 当たり 0.12 μg）未満である。

3　剤型

経鼻噴霧、懸濁液

懸濁液は無色から淡黄色、透明から乳白色であり、pH 約 7.2 である。白色の微粒子が混在していることがある。

4　臨床に関する項目

4.1　効能・効果

24 ヵ月から 18 歳未満におけるインフルエンザの予防。

本剤は、当局の推奨にしたがって使用しなければならない。

4.2　用法及び用量

用法及び用量

24 ヵ月以上の小児及び青少年：0.2 mL（各鼻腔当たり 0.1 mL）

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小児は、少なくとも 4 週間空けて 2 回目の接種を行うこと。

24 ヵ月未満の乳児及び幼児では、入院及び喘鳴の頻度増加が安全上懸念されることから、本剤を使用してはならない *(4.8 項参照)*。

接種時の注意事項

経鼻接種すること。

本剤を注射しないこと。

本剤は、両鼻腔に半量ずつ噴霧する。一方の鼻腔に半量を噴霧した後すぐにもう一方の鼻腔に残りの半量を噴霧する。ワクチン接種中、患者は通常とおりに呼吸をしてもよい。強く息を吸い込んだり吐き出したりする必要はない。

使用上の注意は、別項を参照のこと。

4.3　禁忌

- 本剤の成分（有効成分及びゼラチンなどのすべての添加物）、ゲンタマイシン（微量の残渣が混入している可能性がある）に対して過敏症を呈したことがある者。
- 卵又は卵タンパク質（オボアルブミンなど）に対して重度のアレルギー反応（アナフィラキシーなど）を呈したことがある者。
- 以下の疾患又は免疫抑制療法のため免疫不全状態にある小児及び青少年；急性／慢性白血病、リンパ腫、症候性 HIV 感染、細胞性免疫不全、高用量コルチコステロイド。以下に該当する者には本剤の使用を禁忌としない；無症候性 HIV 感染、コルチコステロイドの外用／吸入、低用量コルチコステロイドの全身療法、補充療法としてのコルチコステロイドの使用（副腎機能不全など）。
- サリチル酸系薬剤による治療を受けている 18 歳未満の小児及び青少年（サリチル酸系薬剤の使用によるライ症候群の発症と野生型インフルエンザ感染が関連しているため）。

4.4　警告及び使用上の注意

トレーサビリティ

生物学的製剤のトレーサビリティを向上させるために、接種した製品の名称及びバッチ番号を明確に記録すること。

本剤接種後にアナフィラキシー又は重篤な過敏症が発現した場合、適切な治療及びモニタリングをすぐに行えるようにしておくこと。

臨床試験において十分に検討されていないため、重度の喘息又は著明な喘鳴を呈する小児及び青少年には本剤を接種しないこと。

ワクチン被接種者に対し、本剤が弱毒生ワクチンで、ウイルスが免疫不全者に伝播する可能性があることを説明すること。ワクチン被接種者は、ワクチン接種後 1～2 週間はできる限り重度の免疫不全者（隔離を要する骨髄移植患者など）と密に接触することを避けること。 臨床試験では、ワクチンウイルス排泄のピークは接種後 2～3 日目であった。重度の免疫不全者との接触を回避できない場合は、ワクチンウイルスが伝播するリスクとインフルエンザ感染のリスクを推し量って検討すること。

本剤はいかなる場合でも注射してはならない。

頭蓋顔面異常の修復術を受けていない小児では、本剤の安全性に関するデータが得られていない。

4.5　他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

サリチル酸系薬剤による治療を受けている小児及び青少年に本剤を接種しないこと *(4.3 項参照)*。インフルエンザウイルス感染中にサリチル酸系薬剤を投与しライ症候群が発現したという報告があるため、医学的に必要な場合を除き、ワクチン接種後 4 週間は小児及び青少年にサリチル酸系薬剤を投与しないこと。

3 価製剤と生ワクチンの同時接種；麻しん、ムンプス、風しん、水痘、ポリオウイルスワクチンとの同時接種に関する臨床試験が実施されており、風しん以外のワクチンでの免疫応答には臨床的に意義のある変化は認められていない。風しんワクチンの免疫応答には低下が認められたが、風しんワクチンを 2 回接種する予防接種スケジュールでは臨床的に重大であるとは考えられない。3 価製剤と 4 価製剤はほぼ同一であり、3 価製剤での結果は 4 価製剤にも関連すると考えられる。

本剤と不活化ワクチンとの同時接種に関する臨床試験は実施されていない。

本剤とインフルエンザ A 型及び／又は B 型ウイルスに対する抗ウイルス薬との併用は評価されていないが、本剤の有効性を減弱する可能性があるため、抗インフルエンザウイルス薬投与後 48 時間以内にワクチンを接種しないことが推奨される。また、ワクチン接種後 2 週間以内に抗インフルエンザウイルス薬を投与するとワクチンの反応に影響を与える可能性がある。

抗インフルエンザウイルス薬と本剤を併用する場合は、臨床的な判断に基づいて追加接種を

検討すること。

4.6　受胎能、妊娠及び授乳

妊娠

妊婦への本剤の使用に関するデータが集積されている。米国を中心とする診療報酬明細書データベースに本剤の接種を受けたとの記録がある妊婦 138 名では、母親の好ましくない転帰を示すエビデンスは得られなかった。

アストラゼネカの安全性データベースから得られた妊婦への本剤接種に関する 300 件以上の報告では、妊娠合併症又は胎児転帰に異常パターンは認められなかった。

動物実験では生殖毒性の観点から直接的又は間接的な悪影響は示されておらず、市販後データからワクチンを誤って接種した場合にも問題がないことがある程度保証されるが、妊婦への使用は推奨されない。

授乳

乳汁中に移行するかは明らかになっていない。乳汁に排泄されるウイルスもあることから、授乳婦には本剤を使用しないこと。

利用可能なエビデンスは限られるが、本剤が乳汁中に移行しないことが示されている。

受胎能

男性及び女性の受胎能への潜在的な影響に関するデータは得られていない。

4.7　自動車の運転及び機械操作能力に対する影響

本剤は、自動車の運転及び機械操作能力に対しては影響しない、もしくは影響を無視できると考えられる。

4.8　副反応

安全性プロファイルの概要

3 価製剤と 4 価製剤はほぼ同一であり、3 価製剤での結果は 4 価製剤にも関連すると考えられる。

本剤の使用に関する安全性データは、2 歳～17 歳の小児及び青少年 2231 名を対象とした 4 価製剤の臨床試験、2 歳～17 歳の小児及び青少年 29000 名以上を対象とした 3 価製剤の臨床試験及び 2 歳～17 歳の小児及び青少年 84000 名以上を対象とした 3 価製剤の承認後安全性試験から得られたデータに基づく。

臨床試験では、4 価製剤の安全性プロファイルは 3 価製剤と同一であった。臨床試験で最も

多く観察された副反応は、鼻閉／鼻漏であった。

副反応の一覧

副反応の頻度は以下のとおり：
極めて高頻度（1/10 以上）
高頻度（1/100 以上 1/10 未満）
低頻度（1/1000 以上 1/100 未満）
まれ（1/10000 以上 1/1000 未満）
極めてまれ（1/10000 未満）

免疫系障害
低頻度：過敏症反応（顔面浮腫、蕁麻疹、及び極めてまれにアナフィラキシー反応を含む）

代謝および栄養障害
極めて高頻度：食欲減退

神経系障害
高頻度：頭痛

呼吸器、胸郭および縦隔障害
極めて高頻度：鼻閉／鼻漏
低頻度：鼻出血

皮膚および皮下組織障害
低頻度：発疹

筋骨格系および結合組織障害
高頻度：筋肉痛

一般・全身障害および投与部位の状態
極めて高頻度：倦怠感
高頻度：発熱

小児

実薬対照臨床試験（MI-CP111 試験）では、6～11 ヵ月の乳児及び幼児においてワクチン接種後 180 日間に入院（理由を問わず）の頻度が増加した（本剤 6.1%、不活化インフルエンザ

ワクチン 2.6%）。ほとんどの入院は、胃腸感染及び気道感染によるもので、ワクチン接種後 6 週間以上経過してから発現した。12 ヵ月以上の被験者では、入院の頻度は増加しなかった。また、6～23 ヵ月の乳幼児においてワクチン接種後 42 日間で喘鳴の発現頻度が増加した（本剤 5.9%、不活化インフルエンザワクチン 3.8%）。24 ヵ月以上の小児では喘鳴は増加しなかった。24 ヵ月未満の乳幼児には、本剤の使用を推奨しない *(4.2 項参照)*。

本剤の市販後調査では、極めてまれであるがギラン・バレー症候群及びリー症候群（ミトコンドリア脳筋症）の症状増悪も報告されている。

副反応が疑われる症例の報告

医薬品の承認後に副反応が疑われる症例を報告することは重要である。これによって医薬品のベネフィット／リスクのバランスを継続的にモニタリングすることができる。医療従事者は、別表に記載されている国別の報告システムにより、副反応が疑われる症例を報告すること。

4.9　過量接種

本剤はプレフィルド製品であるため、過量接種は起こりにくい。過量接種がまれに報告されているが、副反応のプロファイルは、本剤を推奨用量で接種された場合と同様であった。

MedImmune

CDS

Drug Substance Influenza vaccine (intranasal, live attenuated)

[redacted]

Core Data Sheet (CDS)

FluMist Quadrivalent, Fluenz Tetra /

FluMist, FLUENZ [redacted]

2～44頁は省略

目次

頁
1.7　同種同効品一覧表.....2

1.7　同種同効品一覧表

フルミスト点鼻液の同種同効品として、「フルービック HA」、「インフルエンザ HA ワクチン「生研」」、及び「インフルエンザ HA ワクチン「KMB」」の一般的名称、販売名、会社名、効能又は効果、及び添付文書改訂年月を本剤と対比して表 1.7-1 に示し、同種同効品の添付文書を別添とした。

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 1.7-1　同種同効品一覧表

一般的名称	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン	インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン	インフルエンザ HA ワクチン
販売名	フルミスト点鼻液	フルービック HA	インフルエンザ HA ワクチン「生研」	インフルエンザ HA ワクチン「KMB」
会社名	第一三共株式会社	一般財団法人 阪大微生物病研究会 MSD 株式会社	デンカ株式会社	KM バイオロジクス株式会社 Meiji Seika ファルマ株式会社
効能又は効果	インフルエンザの予防	インフルエンザの予防	インフルエンザの予防	インフルエンザの予防
添付文書改訂年月	—	2022 年 7 月	2022 年 7 月	2022 年 7 月

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

＊＊2022年7月改訂（第5版）
＊2021年7月改訂（第4版）

日本標準商品分類番号
876313

貯　　法：凍結を避け、10℃以下で保存
有効期間：製造日から1年

承認番号	21700AMZ00589000
販売開始	2005年9月

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬
処方箋医薬品注）

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

日本薬局方
生物学的製剤基準

インフルエンザＨＡワクチン

フルービックHA
FLUBIK HA

MSD

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
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、下表のインフルエンザウイルスのＡ型及びＢ型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機による蔗糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して分解・不活化したヘムアグルチニン（HA）画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

	製造株
＊＊＊ A型株	A/ビクトリア/1/2020(H1N1) A/ダーウィン/9/2021(H3N2)
＊＊ B型株	B/プーケット/3073/2013(山形系統) B/オーストリア/1359417/2021(ビクトリア系統)

＊3.2 組成

本剤は、0.5mL中に次の成分を含有する。

販売名	フルービックＨＡ
有効成分	インフルエンザウイルス(A型・B型)のHA画分 1株当たり15μg以上(HA含量(相当値))
添加剤	リン酸水素ナトリウム水和物　1.765mg リン酸二水素ナトリウム水和物　0.27mg 塩化ナトリウム　4.25mg

3.3 製剤の性状

販売名	フルービックＨＡ
性状	澄明又はわずかに白濁した液剤
pH	6.8～8.0
浸透圧比	1.0±0.3（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果
インフルエンザの予防

6. 用法及び用量

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

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（視診、聴診等）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。

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 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
9.1.6 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある[1)、2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び6か月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤等[3)] シクロスポリン等	本剤の効果が得られないおそれがある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下していることがある。

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）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

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。

11.1.3 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

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ることがある。

11.1.5 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 喘息発作（頻度不明）

11.1.8 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

11.1.9 血管炎（IgA血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施すること。

11.1.11 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.12 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.2 その他の副反応

〈全ての被接種者〉

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫
局所症状（注射部位）	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎
精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦
消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下
その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、動悸、ぶどう膜炎

〈6か月以上3歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、腫脹、硬結、熱感、そう痒感	－
呼吸器	－	鼻漏
消化器	－	下痢
皮膚	－	湿疹
その他	－	発熱

〈3歳以上13歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状（注射部位）	紅斑、疼痛、腫脹、そう痒感、熱感、硬結	－
呼吸器	鼻漏	咳嗽
その他	－	発熱、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

(2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2参照]

(4) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

(5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(6) 本剤は添加剤としてチメロサール（保存剤）を含有していないので、1度注射針をさし込むと容器内の無菌性が保持できなくなる。所要量を吸引後、残液がある場合でも速やかに残液は処分すること。

14.1.2 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

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Ⅱ/Ⅲ相試験（小児）

日本人健康小児に対する国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤を6か月以上3歳未満（34例）には0.25mL/回、3歳以上13歳未満（34例）には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免

疫原性の結果及び全期間における副反応発生状況は以下のとおりであった[4)、5)]。

6か月以上3歳未満：0.25mL：34例

	測定時期	HI抗体価[注1)]			中和抗体陽転率[注2)]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	26.5%(9例)	2.9	29.4%(10例)	58.8%(20例)
	2回目接種後	58.8%(20例)	5.4	58.8%(20例)	85.3%(29例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	38.2%(13例)	4.4	38.2%(13例)	44.1%(15例)
	2回目接種後	76.5%(26例)	9.0	76.5%(26例)	73.5%(25例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	26.5%(9例)	2.1	26.5%(9例)	29.4%(10例)
	2回目接種後	44.1%(15例)	3.9	44.1%(15例)	44.1%(15例)

3歳以上13歳未満：0.5mL：34例

	測定時期	HI抗体価[注1)]			中和抗体陽転率[注2)]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	73.5%(25例)	7.7	76.5%(26例)	88.2%(30例)
	2回目接種後	79.4%(27例)	8.0	79.4%(27例)	88.2%(30例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	85.3%(29例)	6.8	97.1%(33例)	82.4%(28例)
	2回目接種後	88.2%(30例)	7.4	97.1%(33例)	88.2%(30例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	44.1%(15例)	3.7	58.8%(20例)	50.0%(17例)
	2回目接種後	55.9%(19例)	4.5	67.6%(23例)	52.9%(18例)

注1) HI抗体価については、EMAのガイダンス（CPMP/BWP/214/96）[6)]を参照

注2) 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）[6)]において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6か月以上1歳未満（17例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率23.5%（4例）、GMT変化率2.4、抗体保有率23.5%（4例））。

皮下2回接種したときの副反応は、6か月以上3歳未満では29.4%（10/34例）、3歳以上13歳未満では55.9%（19/34例）であった。主な副反応は、6か月以上3歳未満で注射部位紅斑26.5%（9/34例）、注射部位腫脹17.6%（6/34例）、注射部位硬結11.8%（4/34例）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑35.3%（12/34例）、注射部位疼痛29.4%（10/34例）、注射部位腫脹23.5%（8/34例）、注射部位そう痒感20.6%（7/34例）、注射部位熱感14.7%（5/34例）、注射部位硬結11.8%（4/34例）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

20歳以上の健康成人100例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験において、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率及び副反応発生状況は以下のとおりであった（[参考]他社製剤による成績）[7)]。

中和法およびHI法による抗体陽転率[注3)]

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%（87例）	73%（73例）
2回目接種21±7日後	83%（83例）	71%（71例）

注3) 陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

皮下1回接種したときの副反応発現頻度は、65.0%（65/100例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑38.0%（38/100例）、注射部位疼痛35.0%（35/100例）、注射部位熱感23.0%（23/100例）、注射部位そう痒感22.0%（22/100例）、注射部位腫脹20.0%（20/100例）、倦怠感17.0%（17/100例）、頭痛12.0%（12/100例）、鼻漏7.0%（7/100例）であった。

皮下2回接種したときの副反応発現頻度は、78.0%（78/100例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑50.0%（50/100例）、注射部位疼痛50.0%（50/100例）、注射部位そう痒感37.0%（37/100例）、注射部位腫脹32.0%（32/100例）、注射部位熱感26.0%（26/100例）、倦怠感24.0%（24/100例）、頭痛15.0%（15/100例）、鼻漏8.0%（8/100例）であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内臨床研究（高齢者）

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所（院）している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非接種者（対照群）1044人であった。

3シーズンを通じてワクチン接種後に発現した主な副反応は、注射部位の発赤13.3%（449/3381例）、注射部位の腫脹4.5%（152/3381例）、注射部位の疼痛2.3%（78/3381例）、発熱0.8%（28/3381例）であった[8)]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヘムアグルチニンは、インフルエンザウイルスの表面抗原の一つであり、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与している。本剤の接種により、ヘムアグルチニンに対する抗体が産生され、インフルエンザウイルスの防御抗体として働くことで、インフルエンザの予防が期待される。

18.2 効果の持続

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1か月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3か月で有効抗体水準が78.8%であるが、5か月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致した時において3か月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3か月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1か月近く短縮される[9]。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

バイアル　0.5mL　2本

23. 主要文献

1) Heinonen OP, et al.:Birth Defects and Drugs in Pregnancy 1977:314-321
2) 山口晃史　ほか:感染症学雑誌　2010;84(4):449-453
3) Versluis DJ, et al.:Antiviral Res. 1985;Suppl 1:289-292
4) (一財) 阪大微生物病研究会:小児を対象とした臨床試験 (社内資料)
5) 小児を対象とした臨床試験 (承認年月日:2011年8月8日、CTD2.5.5.2)
6) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18(1997). (CPMP/BWP/214/96)
7) 庵原俊昭　ほか:新型インフルエンザA (H1N1) に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書 (社内資料)
8) 神谷 齊　ほか:インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金 (新興・再興感染症研究事業) 総合研究報告書 (平成9～11年度)
9) 根路銘国昭:国立予防衛生研究所学友会編:ワクチンハンドブック　1994:130-141

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社　MSDカスタマーサポートセンター
〒102-8667 千代田区九段北1-13-12
フリーダイヤル　0120-024-961

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない (薬価基準未収載)。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

一般財団法人 阪大微生物病研究会
香川県観音寺市瀬戸町四丁目1番70号

26.2 販売元

ＭＳＤ株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12

V-7182C

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

＊＊2022年7月改訂（第6版）
＊2021年7月改訂

日本標準商品分類番号
876313

貯　　法：凍結を避け、10℃以下で保存
有効期間：製造日から1年

承認番号	16100EZZ01207000
販売開始	1986年9月

ウイルスワクチン類
日本薬局方　生物学的製剤基準
インフルエンザHAワクチン

生物由来製品
劇　　薬
処方箋医薬品注）

インフルエンザHAワクチン「生研」
Influenza HA Vaccine “SEIKEN”

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

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
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、下表のインフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機によるしょ糖密度勾配遠心法により濃縮精製後、ウイルス粒子をエーテル等により処理して不活化したヘムアグルチニン（HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで安定化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて規定濃度に混合調製した液剤である。

	製造株
＊＊＊ A型株	A/ビクトリア/1/2020（H1N1） A/ダーウィン/9/2021（H3N2）
＊＊ B型株	B/プーケット/3073/2013（山形系統） B/オーストリア/1359417/2021（ビクトリア系統）

3.2 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」
有効成分	インフルエンザウイルス（A型・B型）のヘムアグルチニン画分 1株当たり30μg以上（HAの含量（相当値））
添加剤	ホルマリン（ホルムアルデヒド換算）0.0026w/v%以下 チメロサール 0.004mg 塩化ナトリウム 8.5mg リン酸水素ナトリウム水和物 1.725mg リン酸二水素カリウム 0.25mg

3.3 製剤の性状

販売名	インフルエンザHAワクチン「生研」
性　　状	澄明又はわずかに白濁した液剤
pH	6.8～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能又は効果

インフルエンザの予防

6. 用法及び用量

6ヵ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

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（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。

8.3 本剤は添加剤としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。

8.4 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。

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 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

9.1.6 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある[1)、2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び6か月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤等[3)] シクロスポリン等	本剤の効果が得られないおそれがある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下していることがある。

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）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

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。

11.1.3 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

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ることがある。

11.1.5 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害、黄疸（頻度不明）

AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 喘息発作（頻度不明）

11.1.8 血小板減少性紫斑病、血小板減少（頻度不明）

紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

11.1.9 血管炎（IgA血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破砕性血管炎等）（頻度不明）

11.1.10 間質性肺炎（頻度不明）

発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施すること。

11.1.11 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症（頻度不明）

11.1.12 ネフローゼ症候群（頻度不明）

11.2 その他の副反応

〈全ての被接種者〉

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫
局所症状（注射部位）	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎
精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦
消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下
その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、動悸、ぶどう膜炎

〈6か月以上3歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
過敏症	－	蕁麻疹
全身症状	発熱	倦怠感
局所症状（注射部位）	紅斑、熱感、硬結、腫脹、疼痛、そう痒感	蒼白
消化器	下痢、 ウイルス性胃腸炎	－
呼吸器	鼻咽頭炎、鼻漏、 上気道の炎症	気管支炎
皮膚	－	湿疹
その他	－	ヘルパンギーナ、膿痂疹

〈3歳以上13歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
全身症状	倦怠感	－
局所症状（注射部位）	紅斑、熱感、腫脹、疼痛、そう痒感、硬結、小水疱	－
消化器	－	下痢、腹痛、 嘔吐、食欲減退
呼吸器	鼻漏、鼻咽頭炎	喘息
精神神経系	頭痛	－

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。

(2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。

(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。［7.2参照］

(4) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、

栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。

(5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

(6) 一度針をさしたものは、遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.2 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

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Ⅱ/Ⅲ相試験（小児）

6か月以上13歳未満の日本人健康小児60例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤を6か月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日（±7日）間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果及び全期間における副反応発生状況は以下のとおりであった[4)、5)]。

6か月以上3歳未満：0.25mL：30例

	測定時期	HI抗体価[注1)]			中和抗体陽転率[注2)]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）株	1回目接種後	30.0%（9例）	2.2	30.0%（9例）	33.3%（10例）
	2回目接種後	66.7%（20例）	6.1	66.7%（20例）	73.3%（22例）
A/ビクトリア/210/2009（H3N2）株	1回目接種後	50.0%（15例）	4.8	53.3%（16例）	30.0%（9例）
	2回目接種後	100.0%（30例）	16.0	100.0%（30例）	90.0%（27例）
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	16.7%（5例）	1.9	16.7%（5例）	13.3%（4例）
	2回目接種後	36.7%（11例）	3.9	36.7%（11例）	23.3%（7例）

3歳以上13歳未満：0.5mL：30例[注3)]

	測定時期	HI抗体価[注1)]			中和抗体陽転率[注2)]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009（H1N1）株	1回目接種後	73.3%（22例）	5.9	93.3%（28例）	66.7%（20例）
	2回目接種後	89.7%（26例）	7.4	100.0%（29例）	82.8%（24例）
A/ビクトリア/210/2009（H3N2）株	1回目接種後	56.7%（17例）	4.1	96.7%（29例）	73.3%（22例）
	2回目接種後	69.0%（20例）	5.6	96.6%（28例）	82.8%（24例）
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	43.3%（13例）	3.2	76.7%（23例）	50.0%（15例）
	2回目接種後	55.2%（16例）	4.0	86.2%（25例）	55.2%（16例）

注1) HI抗体価については、EMAのガイダンス[6)]を参照

注2) 中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

注3) 1回目接種後30例、2回目接種後29例

欧州医薬品庁（EMA）の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス（CPMP/BWP/214/96）[6)]において、有効性（予防効果）と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6か月以上1歳未満（15例）のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった（抗体陽転率6.7%（1例）、GMT変化率2.1、抗体保有率6.7%（1例））。

皮下2回接種したときの副反応は、6か月以上3歳未満では53.3%（16/30例）、3歳以上13歳未満では93.3%（28/30例）であった。主な副反応は、6か月以上3歳未満で注射部位紅斑36.7%（11/30例）、注射部位熱感16.7%（5/30例）、注射部位硬結16.7%（5/30例）、鼻咽頭炎16.7%（5/30例）、注射部位腫脹13.3%（4/30例）、注射部位疼痛13.3%（4/30例）、注射部位そう痒感10.0%（3/30例）、鼻漏10.0%（3/30例）、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑83.3%（25/30例）、注射部位熱感70.0%（21/30例）、注射部位腫脹63.3%（19/30例）、注射部位疼痛60.0%（18/30例）、注射部位そう痒感50.0%（15/30例）、注射部位硬結36.7%（11/30例）、鼻漏16.7%（5/30例）、鼻咽頭炎13.3%（4/30例）、倦怠感10.0%（3/30例）、頭痛10.0%（3/30例）であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

20歳以上の健康成人100例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験において、A型インフルエンザHAワクチン（A/カリフォルニア/7/2009（H1N1））0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率及び副反応発生状況は以下のとおりであった（［参考］他社製剤による成績）[7)]。

中和法およびHI法による抗体陽転率[注)]

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%（87例）	73%（73例）
2回目接種21±7日後	83%（83例）	71%（71例）

注) 陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス（H1N1）に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

皮下1回接種したときの副反応は、65.0%（65/100例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑38.0%（38/100例）、注射部位疼痛35.0%（35/100例）、注射部位熱感23.0%（23/100例）、注射部位そう痒感22.0%（22/100例）、注射部位腫脹20.0%（20/100例）、倦怠感17.0%（17/100例）、頭痛12.0%（12/100例）、鼻漏7.0%（7/100例）であった。

皮下2回接種したときの副反応は、78.0%（78/100例）であった。主な副反応は、注射部位紅斑50.0%（50/100例）、注射部位疼痛50.0%（50/100例）、注射部位そう痒感37.0%（37/100例）、注射部位腫脹32.0%（32/100例）、注射部位熱感26.0%（26/100例）、倦怠感24.0%（24/100例）、頭痛15.0%（15/100例）、鼻漏8.0%（8/100例）であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内臨床研究（高齢者）

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者（65歳以上）を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1198人、非

接種者（対照群）1044人であった。
3シーズンを通じてワクチン接種後に発現した主な副反応は、注射部位の発赤13.3%（449/3381例）、注射部位の腫脹4.5%（152/3381例）、注射部位の疼痛2.3%（78/3381例）、発熱0.8%（28/3381例）であった[8]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヘムアグルチニンは、インフルエンザウイルスの表面抗原の一つであり、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与している。本剤の接種により、ヘムアグルチニンに対する抗体が産生され、インフルエンザウイルスの防御抗体として働くことで、インフルエンザの予防が期待される。

18.2 効果の持続

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1か月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3か月で有効抗体水準が78.8%であるが、5か月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3か月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3か月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1か月近く短縮される[9]。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

バイアル　1mL　1本

23. 主要文献

1） Heinonen OP, et al.：Birth Defects and Drugs in Pregnancy 1977：314-321

2） 山口晃史　ほか：感染症学雑誌　2010；84（4）：449-453

3） Versluis DJ, et al.：Antiviral Res. 1985；Suppl 1：289-292

4）小児を対象とした臨床試験（承認年月日：2011年8月8日、CTD 2.5.4.5）

5）小児を対象とした臨床試験（承認年月日：2011年8月8日、CTD　2.7.4.2）

6）The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products（CPMP）. Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18 （1997）.（CPMP/BWP/214/96）

7）庵原俊昭　ほか：新型インフルエンザA（H1N1）に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）

8）神谷　齊　ほか：インフルエンザワクチンの効果に関する研究．厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成9～11年度）

9）根路銘国昭：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック　1994：130-141

24. 文献請求先及び問い合わせ先

デンカ株式会社　ワクチン学術担当
〒103-8338　東京都中央区日本橋室町二丁目1番1号
フリーダイヤル　0120-206-071

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

デンカ株式会社
新潟県五泉市木越字鏡田１３５９番地１

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

**2022年7月改訂（第5版）
*2021年7月改訂

C126607A

貯　　法：凍結を避け、10℃以下で保存
有効期間：製造日から1年

ウイルスワクチン類
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注）
日本薬局方　生物学的製剤基準
インフルエンザＨＡワクチン

日本標準商品分類番号
876313

インフルエンザHAワクチン「KMB」

Influenza HA Vaccine “KMB”

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

承認番号	16100EZZ01167
販売開始	1972年9月

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
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、下表のインフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン（以下、HA）画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスのHAが規定量含まれるよう希釈調製する。

	製造株
** ** A型株	A/ビクトリア/1/2020（H1N1） A/ダーウィン/9/2021（H3N2）
** B型株	B/プーケット/3073/2013（山形系統） B/オーストリア/1359417/2021（ビクトリア系統）

3.2 組成

本剤は、1mL中に次の成分を含有する。

有効成分	インフルエンザウイルス（A型・B型）ヘムアグルチニン画分　1株当たり30μg以上（HA含量（相当値））
添加剤	ホルマリン（ホルムアルデヒドとして）0.01w/v%以下 チメロサール0.005mg 塩化ナトリウム8.2mg リン酸水素ナトリウム水和物2.5mg リン酸二水素カリウム0.4mg

3.3 製剤の性状

性　　状	澄明又はわずかに白濁した液剤
pH	6.8～8.0
浸透圧比	約1（生理食塩液に対する比）

4. 効能・効果

インフルエンザの予防

6. 用法・用量

6ヶ月以上3歳未満のものには0.25mLを皮下に、3歳以上13歳未満のものには0.5mLを皮下におよそ2～4週間の間隔をおいて2回注射する。13歳以上のものについては、0.5mLを皮下に、1回又はおよそ1～4週間の間隔をおいて2回注射する。

7. 用法・用量に関連する注意

7.1 接種間隔

2回接種を行う場合の接種間隔は、免疫効果を考慮すると4週間おくことが望ましい。

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（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
8.3 本剤は添加剤としてチメロサール（水銀化合物）を含有している。チメロサール含有製剤の投与（接種）により、過敏症（発熱、発疹、蕁麻疹、紅斑、そう痒等）があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。
8.4 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。

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 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者

9.1.6 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

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

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には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。なお、小規模ながら、接種により先天異常の発生率は自然発生率より高くならないとする報告がある[1)、2)]。

9.7 小児等

低出生体重児、新生児及び6か月未満の乳児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

接種に当たっては、予診等を十分に行い、被接種者の健康状態を観察すること。一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤等[3)] シクロスポリン等	本剤の効果が得られないおそれがある。	免疫抑制的な作用を持つ製剤の投与を受けている者、特に長期あるいは大量投与を受けている者は免疫機能が低下していることがある。

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)
蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)(頻度不明)
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。

11.1.3 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎(頻度不明)
異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ギラン・バレー症候群(頻度不明)
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ることがある。

11.1.5 けいれん(熱性けいれんを含む)(頻度不明)

11.1.6 肝機能障害、黄疸(頻度不明)
AST、ALT、γ-GTP、Al-Pの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがある。

11.1.7 喘息発作(頻度不明)

11.1.8 血小板減少性紫斑病、血小板減少(頻度不明)
紫斑、鼻出血、口腔粘膜出血等が認められた場合には、血液検査等を実施すること。

11.1.9 血管炎(IgA血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破砕性血管炎等)(頻度不明)

11.1.10 間質性肺炎(頻度不明)
発熱、咳嗽、呼吸困難等の臨床症状に注意し、異常が認められた場合には、胸部X線等の検査を実施すること。

11.1.11 皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症(頻度不明)

11.1.12 ネフローゼ症候群(頻度不明)

11.2 その他の副反応

〈全ての被接種者〉

	頻度不明
過敏症	発疹、蕁麻疹、湿疹、紅斑、多形紅斑、そう痒、血管浮腫
局所症状(注射部位)	発赤、腫脹、硬結、熱感、疼痛、しびれ感、小水疱、蜂巣炎
精神神経系	頭痛、一過性の意識消失、めまい、顔面神経麻痺等の麻痺、末梢性ニューロパチー、失神・血管迷走神経反応、しびれ感、振戦
消化器	嘔吐・嘔気、腹痛、下痢、食欲減退
筋・骨格系	関節痛、筋肉痛、筋力低下
その他	発熱、悪寒、倦怠感、リンパ節腫脹、咳嗽、動悸、ぶどう膜炎

〈6か月以上3歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、腫脹、そう痒感、熱感	硬結
精神神経系	泣き	気分変化
呼吸器		咳嗽、鼻閉、鼻漏
消化器	下痢	
その他	発熱	無力症

〈3歳以上13歳未満の小児〉

	5%以上	0.1～5%未満
局所症状(注射部位)	紅斑、疼痛、腫脹、熱感、そう痒感	
精神神経系		頭痛
その他		発熱、倦怠感

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(1) 接種用器具は、ガンマ線等により滅菌されたディスポーザブル品を用い、被接種者ごとに取り換えること。
(2) 冷蔵庫から取り出し室温になってから、必ず振り混ぜ均等にして使用すること。
(3) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2参照]
(4) 容器の栓及びその周囲をアルコールで消毒した後、注射針をさし込み、所要量を注射器内に吸引する。この操作に当たっては雑菌が迷入しないよう注意する。また、栓を取り外し、あるいは他の容器に移し使用しないこと。
(5) 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。
(6) 一度針をさしたものは、遮光して、10℃以下に凍結を避けて保存し、24時間以内に使用すること。

14.1.2 接種部位

接種部位は、通常、上腕伸側とし、アルコールで消毒する。なお、同一接種部位に反復して接種しないこと。

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Ⅱ/Ⅲ相試験(小児)

6か月以上13歳未満の日本人健康小児66例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検非対照試験において、本剤を6か月以上3歳未満には0.25mL/回、3歳以上13歳未満には0.5mL/回を、21日(±7日)間隔で2回皮下接種した。1回目接種後及び2回目接種後の免疫原性の結果及び全期間における副反応発生状況は以下のとおりであった[4)、5)]。

6か月以上3歳未満：0.25mL：38例

	測定時期	HI抗体価[注1)]			中和抗体陽転率[注2)]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	23.7%(9例)	2.3	23.7%(9例)	36.8%(14例)
	2回目接種後	60.5%(23例)	6.7	60.5%(23例)	81.6%(31例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	34.2%(13例)	4.3	34.2%(13例)	47.4%(18例)
	2回目接種後	78.9%(30例)	11.1	78.9%(30例)	86.8%(33例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	10.5%(4例)	1.5	10.5%(4例)	18.4%(7例)
	2回目接種後	31.6%(12例)	3.2	31.6%(12例)	47.4%(18例)

3歳以上13歳未満：0.5mL：28例

	測定時期	HI抗体価[注1]			中和抗体陽転率[注2]
		抗体陽転率	GMT変化率	抗体保有率	
A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)株	1回目接種後	75.0%(21例)	9.1	85.7%(24例)	85.7%(24例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	8.4	89.3%(25例)	96.4%(27例)
A/ビクトリア/210/2009(H3N2)株	1回目接種後	60.7%(17例)	5.8	71.4%(20例)	75.0%(21例)
	2回目接種後	78.6%(22例)	7.1	89.3%(25例)	82.1%(23例)
B/ブリスベン/60/2008株	1回目接種後	25.0%(7例)	3.2	39.3%(11例)	39.3%(11例)
	2回目接種後	39.3%(11例)	4.2	53.6%(15例)	39.3%(11例)

注1)HI抗体については、EMAのガイダンス[6]を参照

注2)中和抗体陽転率は、各ワクチン株に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇を示した被験者割合

欧州医薬品庁(EMA)の季節性不活化インフルエンザワクチンの毎年の製造株変更時の安全性及び有効性の評価に関するガイダンス(CPMP/BWP/214/96)[6]において、有効性(予防効果)と相関する免疫原性の評価基準が定められており、この基準を用いて免疫原性の評価を行ったところ、いずれの接種用量においても2回接種後では3株全てで評価基準を3項目中1項目以上満たした。ただし、接種用量0.25mLのうち、6か月以上1歳未満(23例)のサブグループにおいては、B型株で評価基準を3項目とも満たさなかった(抗体陽転率17.4%(4例)、GMT変化率2.3、抗体保有率17.4%(4例))。

皮下2回接種したときの副反応は、6か月以上3歳未満では36.8%(14/38例)、3歳以上13歳未満では64.3%(18/28例)であった。主な副反応は、6か月以上3歳未満で注射部位紅斑18.4%(7/38例)、注射部位腫脹13.2%(5/38例)、3歳以上13歳未満で注射部位紅斑39.3%(11/28例)、注射部位疼痛32.1%(9/28例)、注射部位腫脹17.9%(5/28例)、注射部位熱感17.9%(5/28例)であった。

17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(成人)

20歳以上の健康成人100例を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相非盲検試験において、A型インフルエンザHAワクチン(A/カリフォルニア/7/2009(H1N1)) 0.5mLを上腕に2回皮下接種したときの中和抗体価及びHI抗体価を測定した。1回目接種後及び2回目接種後の抗体陽転率及び副反応発生状況は以下のとおりであった([参考] 他社製剤による成績)[7]。

中和法およびHI法による抗体陽転率[注]

採血時期	中和法	HI法
1回目接種21±7日後	87%(87例)	73%(73例)
2回目接種21±7日後	83%(83例)	71%(71例)

注)陽転判定基準：A型インフルエンザウイルス(H1N1) に対する抗体価が40倍以上かつ接種前の抗体価からの4倍以上の上昇

皮下1回接種したときの副反応発現頻度は、65.0%(65/100例)であった。主な副反応は、注射部位紅斑38.0%(38/100例)、注射部位疼痛35.0%(35/100例)、注射部位熱感23.0%(23/100例)、注射部位そう痒感22.0%(22/100例)、注射部位腫脹20.0%(20/100例)、倦怠感17.0%(17/100例)、頭痛12.0%(12/100例)、鼻漏7.0%(7/100例)であった。

皮下2回接種したときの副反応発現頻度は、78.0%(78/100例)であった。主な副反応は、注射部位紅斑50.0%(50/100例)、注射部位疼痛50.0%(50/100例)、注射部位そう痒感37.0%(37/100例)、注射部位腫脹32.0%(32/100例)、注射部位熱感26.0%(26/100例)、倦怠感24.0%(24/100例)、頭痛15.0%(15/100例)、鼻漏8.0%(8/100例)であった。

17.2 製造販売後調査等

17.2.1 国内臨床研究(高齢者)

1997～2000年において老人福祉施設・病院に入所(院)している高齢者(65歳以上)を対象にインフルエンザHAワクチンを1回接種し有効性を評価した。有効性の正確な解析が可能であった98/99シーズンにおける結果から、発病阻止効果は34～55%、インフルエンザを契機とした死亡阻止効果は82%であり、インフルエンザHAワクチンは重症化を含め個人防衛に有効なワクチンと判断された。なお、解析対象者は同意が得られたワクチン接種者1,198人、非接種者(対照群)は1,044人であった。

3シーズンを通じてワクチン接種後に発現した主な副反応は、注射部位の発赤13.3%(449/3381例)、注射部位の腫脹4.5%(152/3381例)、注射部位の疼痛2.3%(78/3381例)、発熱0.8%(28/3381例)であった[8]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ヘムアグルチニンは、インフルエンザウイルスの表面抗原の一つであり、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与している。本剤の接種により、ヘムアグルチニンに対する抗体が産生され、インフルエンザウイルスの防御抗体として働くことで、インフルエンザの予防が期待される。

18.2 効果の持続

インフルエンザHAワクチンを3週間隔で2回接種した場合、接種1か月後に被接種者の77%が有効予防水準に達する。接種後3か月で有効抗体水準が78.8%であるが、5か月では50.8%と減少する。効果の持続は、流行ウイルスとワクチンに含まれているウイルスの抗原型が一致したときにおいて3か月続くことが明らかになっている。基礎免疫を持っている場合は、ワクチン接種群における有効な抗体水準は、3か月を過ぎても維持されているが、基礎免疫のない場合には、効果の持続期間が1か月近く短縮される[9]。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

22. 包装

バイアル 1mL：2本

23. 主要文献

1) Heinonen OP, et al.:Birth Defects and Drugs in Pregnancy 1977:314-321
2) 山口晃史ほか：感染症学雑誌 2010；84(4)：449-453
3) Versluis DJ, et al.:Antiviral Res. 1985;Suppl 1:289-292
4) 小児を対象とした臨床試験（承認年月日：2011年8月8日、CTD 2.5.4.5)
5) 小児を対象とした臨床試験（承認年月日：2011年8月8日、CTD 2.5.5.3, 2.5.5.5)
6) The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Note for guidance on harmonisation of requirements for influenza vaccines. 1-18(1997). (CPMP/BWP/214/96)
7) 庵原俊昭ほか：新型インフルエンザA(H1N1)に対するインフルエンザHAワクチンの免疫原性に関する臨床試験総括報告書（社内資料）
8) 神谷 齊ほか：インフルエンザワクチンの効果に関する研究. 厚生科学研究費補助金（新興・再興感染症研究事業）総合研究報告書（平成9～11年度）
9) 根路銘国昭：国立予防衛生研究所学友会編：ワクチンハンドブック 1994：130-141

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社 くすり相談室
〒104-8002 東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル (0120)093-396 電話 (03)3273-3539
FAX (03)3272-2438

25. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

KMバイオロジクス株式会社

熊本市北区大窪一丁目6番1号

26.2 販売元

Meiji Seikaファルマ株式会社

東京都中央区京橋 2-4-16

F-IF
(300279)22D-007

目次

頁

1.8 添付文書（案）.....2
1.8.1 添付文書（案）.....2
1.8.2添付文書（案）の設定根拠.....7
1.8.2.1 効能・効果の設定根拠.....7
1.8.2.1.1 効能・効果.....7
1.8.2.1.1.1 効能・効果の設定根拠.....7
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠.....8
1.8.2.2.1 用法・用量の設定根拠.....8
1.8.2.2.1.1 接種用量.....8
1.8.2.2.1.2 対象年齢.....8
1.8.2.2.1.3 接種回数.....8
1.8.2.3 接種上の注意の設定根拠.....9
1.8.2.3.1 用法及び用量に関連する注意.....9
1.8.2.3.1.1 用法及び用量に関連する注意の設定根拠.....9
1.8.2.3.2 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）.....9
1.8.2.3.2.1 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）の設定根拠.....9
1.8.2.3.3 重要な基本的注意.....9
1.8.2.3.3.1 重要な基本的注意の設定根拠.....10
1.8.2.3.4 特定の背景を有する者に関する注意.....10
1.8.2.3.4.1 特定の背景を有する者の設定根拠.....11
1.8.2.3.5 相互作用.....12
1.8.2.3.5.1 相互作用の設定根拠.....12
1.8.2.3.6 副反応.....13
1.8.2.3.6.1 副反応の設定根拠.....13
1.8.2.3.7 適用上の注意.....14
1.8.2.3.7.1 適用上の注意の設定根拠.....14
1.8.2.3.8 その他の注意.....14
1.8.2.3.8.1 その他の注意の設定根拠.....14

1.8　添付文書（案）

1.8.1　添付文書（案）

以下に、添付文書（案）を示す。

審査中の資料であるため、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号
876313

貯法： 2～8℃で保存
有効期間： 18週間

承認番号	販売開始
	－

ウイルスワクチン類

生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品注)

生物学的製剤基準　経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

フルミスト®点鼻液

FLUMIST® INTRANASAL SPRAY

注)注意—医師等の処方箋により使用すること

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
2.4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者[10.1 参照]
2.5 妊娠していることが明らかな者[9.5 参照]
2.6 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、下表の弱毒生インフルエンザウイルスをそれぞれ個別にSPF発育鶏卵の尿膜腔内に接種して培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をとり、ゾーナル遠心機を用いたショ糖密度勾配遠心法による精製濃縮・希釈・無菌ろ過を経て、濃縮ゼラチン-アルギニン-グルタミン酸緩衝液及びショ糖リン酸緩衝液を用いて各株ウイルスが規定量含まれるよう希釈調整した液剤である。

	製造株
A型株	
B型株	

3.2 組成

販売名	有効成分	添加剤
フルミスト点鼻液	0.2mL中 弱毒生インフルエンザウイルス(A型・B型) 1株当たり 7.0±0.5Log_{10}FFU	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、pH調節剤

3.3 製剤の性状

販売名	性状	pH	その他
フルミスト点鼻液	無色～微黄色の澄明又は僅かに白濁した液で白色の粒子を含むことがある。	6.9～7.5	無菌製剤

4. 効能又は効果

インフルエンザの予防

6. 用法及び用量

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

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

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(視診、聴診等)によって健康状態を調べること。
8.3 本剤は安定剤として精製ゼラチンを含有している。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等)があらわれたとの報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。[9.1.1 参照]
8.4 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、また、接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱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。
8.5 本剤は弱毒生インフルエンザワクチンであり、飛沫又は接触によりワクチンウイルスの水平伝播の可能性があるため、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など、必要な措置を講じることを被接種者又はその保護者に説明すること。[9.6、15.1.2 参照]

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 ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー(蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等)等の過敏症の既往のある者
[8.3 参照]
9.1.2 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]
9.1.3 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
9.1.4 過去にけいれんの既往のある者
9.1.5 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
9.1.6 重度の喘息を有する者又は喘鳴の症状を呈する者
9.1.7 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.2 参照]

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。[9.1.2 参照]

9.4 生殖能を有する者

妊娠可能な女性においては、あらかじめ約1か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約2か月間は妊娠しないように注意させること。

9.5 妊婦

妊娠していることが明らかな者には接種しないこと。[2.5 参照]

9.6 授乳婦

治療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。本剤は水平伝播の可能性があるため、ワクチン接種後1～2週間は乳児との接触を可能な限り控えること。[8.5、15.1.2 参照]

®登録商標

9.7 小児等

2歳未満の小児等に対しては本剤を接種しないこと。本剤は2歳未満の小児等に対する適応はなく、海外での臨床試験において、本剤接種後に2歳未満での入院及び喘鳴のリスクが増大したとの報告がある。

10. 相互作用

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤(経口剤、注射剤) プレドニゾロン等 免疫抑制剤(経口剤、注射剤) シクロスポリン サンディミュン ネオーラル タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等 [2.4 参照]	インフルエンザ様症状があらわれるおそれがある。	特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後6か月以内の者は、免疫機能抑制下にあるため、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗インフルエンザウイルス剤 オセルタミビルリン酸塩 ザナミビル水和物 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物等 [15.1.2 参照]	本剤の効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、本剤の効果が減弱する可能性がある。
サリチル酸系医薬品 アスピリン サリチル酸ナトリウム等 ジクロフェナクナトリウム メフェナム酸 [15.1.2 参照]	ライ症候群があらわれるおそれがある。	作用機序は不明であるが、サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸においては、ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連性を示す報告がある[1)、2)]。

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(頻度不明)、アナフィラキシー(頻度不明)

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
呼吸器	鼻閉・鼻漏(59.2%)、咳嗽、口腔咽頭痛	鼻咽頭炎	鼻出血	
精神神経系	頭痛			
消化器		食欲減退、下痢、腹痛	胃腸炎	
その他		発熱、活動性低下・疲労・無力症、筋肉痛、インフルエンザ	中耳炎	ミトコンドリア脳筋症の症状悪化

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

【フルミスト点鼻液の使用方法】に従い接種すること。

14.1.2 接種部位

本剤は鼻腔内噴霧用であり、絶対に注射しないこと。

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 神経系障害(ベル麻痺を含む脳神経障害、脳炎、けいれん(熱性けいれんを含む)及びギラン・バレー症候群)及び血管炎が海外で市販後に報告されている。

15.1.2 海外で実施された経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの臨床試験において、接種25日後にもワクチンウイルスが検出された[3)]ことから、本剤接種4週間以内はワクチンウイルスが残存している可能性がある。[8.5、9.6、10.2 参照]

15.1.3 本剤接種後一定期間は、本剤由来のワクチンウイルスがインフルエンザの迅速検査で陽性反応を示す可能性がある。

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

2歳以上19歳未満の健康小児910例を対象に、本剤又はプラセボ0.2mL(各鼻腔に0.1mL)を1回接種した無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験の結果は次のとおりであった。本剤のプラセボ群に対する相対リスク減少率は、28.8(95%信頼区間:12.5～42.0)%であった[4)]。

	インフルエンザ発症被験者数(発症率)		相対リスク減少率[注)](95%信頼区間)
	本剤(N=595)	プラセボ(N=290)	
すべての分離株	152(25.5%)	104(35.9%)	28.8(12.5～42.0)%
A/H1N1	2(0.3%)	2(0.7%)	51.3(-244.3～93.1)%
A/H3N2	127(21.3%)	86(29.7%)	28.0(9.0～43.1)%
B/Yamagata	16(2.7%)	9(3.1%)	13.4(-93.7～61.2)%
B/Victoria	4(0.7%)	3(1.0%)	35.0(-188.5～85.4)%

注)相対リスク減少率は、(1-相対リスク)×100で算出される値と定義し、相対リスクは本剤群及びプラセボ群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疾患の発症率の比(本剤群の発症率÷プラセボ群の発症率)として算出した。

本剤群において副反応の発現頻度は67.9%(413/608例)であった。主な副反応は、鼻閉・鼻漏59.2%(360/608例)、咳嗽27.8%(169/608例)、口腔咽頭痛17.9%(109/608例)、頭痛11.2%(68/608例)であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

季節性インフルエンザは、インフルエンザA型(H1N1亜型及びH3N2亜型)及びインフルエンザB型(Yamagata系統及びVictoria系統)ウイルスを原因ウイルスとする呼吸器感染症である[5)]。季節性インフルエンザウイルスの主な侵入経路は気道の粘膜表面であり[5)]、ウイルスは気道上皮細胞に感染した後に増殖し、感染から1～2日後に発症する[5)、6)]。このワクチンの接種は、抗原特異的血清中抗体及び粘膜抗体応答、並びに抗原特異的T細胞応答を誘導し[7)-9)]、インフルエンザの予防に寄与すると考えられる。

20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

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

0.2mL　10本

23. 主要文献

1) Hurwitz ES, et al.：JAMA. 1987；257：1905-1911
2) 森島恒雄ほか：インフルエンザの臨床経過中に発生する脳炎・脳症の疫学及び病態に関する研究　2002年度研究成果の報告. 厚生労働科学研究費補助金(新興・再興感染症研究事業)平成12年度～14年度　総合研究報告書
3) Mallory RM, et al.：Vaccine. 2011；29：4322-4327

4) 社内資料：2歳以上19歳未満を対象とした国内第Ⅲ相二重盲検比較試験（20xx年yy月zz日承認、CTD2.7.6.2）
5) Krammer F, et al.：Nat Rev Dis Primers. 2018；4：3-21
6) Paules C, et al.：Lancet. 2017；390：697-708
7) Hoft DF, et al.：J Infect Dis. 2011；204：845-853
8) Mohn KGI, et al.：J Infect Dis. 2015；211：1541-1549
9) Hoft DF, et al.：Clin Vaccine Immunol. 2017；24：e00414-16

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

25. 保険給付上の注意

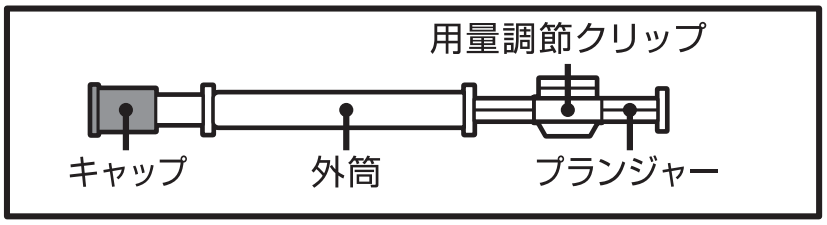
本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

26. 製造販売業者等

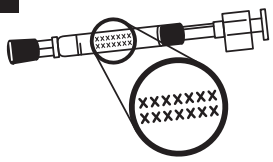
26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo
第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3−5−1

【フルミスト点鼻液の使用方法】

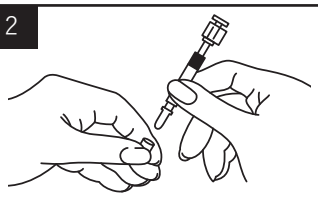


1



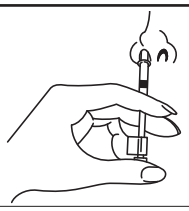
最終有効年月日を確認してください。
最終有効年月日を過ぎた製品は使用しないでください。

2



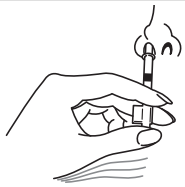
キャップを外してください。
（ご注意：用量調節クリップは絶対に外さないでください）

3



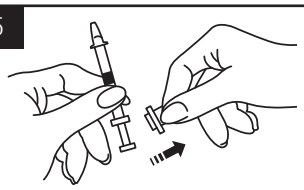
被接種者を上に向かせ、確実に鼻粘膜に届くよう鼻腔のすぐ内側に先端を置いてください。

4



用量調節クリップに当たるまで速やかに噴霧してください。

5

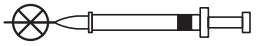


用量調節クリップをプランジャーから取り外してください。

6



もう片方の鼻腔に速やかに噴霧してください。



注射用ではありません。絶対に注射しないでください。

ワクチン接種の際、被接種者が積極的に吸入（鼻ですする）する必要はありません。

使用済みの外筒等は、感染性廃棄物として廃棄してください

1.8.2 添付文書（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果の設定根拠

1.8.2.1.1 効能・効果

インフルエンザの予防

1.8.2.1.1.1 効能・効果の設定根拠

本剤は、海外で実施された臨床試験でインフルエンザに対する発症予防効果が確認され、米国で季節性インフルエンザワクチンとして 2003 年に承認されて以来、現在では欧州、イスラエル、カナダ、オーストラリア、香港、及びマカオでも承認されている。

日本では、2016/17 シーズンにインフルエンザに対する発症予防効果を評価するためのプラセボ対照試験（VN0107-A-J301 試験［5.3.5.1-1］）を実施した。本剤の有効性（%）は（1 − 相対リスク）× 100 で算出される値と定義し、相対リスクは本剤群及びプラセボ群におけるインフルエンザ疾患の発症率の比（本剤群の発症率 ÷ プラセボ群の発症率）として算出した。その結果、主要評価項目である抗原性を問わないすべての分離株に対する有効性は 28.8%（95%信頼区間: 12.5～42.0）であり、日本人小児でインフルエンザに対する発症予防効果が示された。

以上より、効能・効果を「インフルエンザの予防」と設定した。

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

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。

1.8.2.2.1 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1.1 接種用量

発症予防効果が示された VN0107-A-J301 試験で用いられた接種用量を申請用量とした。本接種用量は海外で既に承認されている量と同じである。本剤 0.2 mL 中に含まれる各ウイルス株の力価は、それぞれ $10^{7.0 \pm 0.5}$ fluorescent focus unit（FFU）である。

1.8.2.2.1.2 対象年齢

有効性では、2 歳～18 歳の日本人小児を対象に VN0107-A-J301 試験を実施した結果、インフルエンザに対する発症予防効果が示された。

安全性では、VN0107-A-J301 試験での特定有害事象発現率は、本剤群 72.5%、プラセボ群 68.9%であり、特定有害事象発現率に顕著な群間差は認められなかった。本剤群で最も発現率の高かった事象は鼻水・鼻詰まりであり、次いで咳嗽であった。有害事象発現率は、本剤群 36.0%、プラセボ群 33.1%であり、有害事象発現率に顕著な群間差は認められなかった。本剤群の発現率がプラセボ群より 1%以上大きかった有害事象は、上気道の炎症及びインフルエンザであった。年齢層別のサブグループ解析では、低年齢の被験者（2 歳～6 歳）集団は年齢が高い被験者（7 歳～18 歳）集団と比較すると、特定有害事象及び有害事象ともに発現率がやや高くなる傾向があったが、いずれの年齢層でも本剤群とプラセボ群の発現率は同程度であり、低年齢に特有の有害事象もみられなかった。

2 歳～6 歳の日本人小児を対象とした D2560C00007 試験の特定有害事象発現率は 57.0%で、最も発現率の高かった事象は、鼻汁／鼻閉であった。有害事象発現率は 42.0%で、最も発現率の高かった事象は鼻咽頭炎であった。

VN0107-A-J301 試験での副反応の発現率は、本剤群 67.9%、プラセボ群 64.6%で、副反応の発現率に顕著な群間差は認められなかった。

以上より、本剤は 2 歳～18 歳の日本人小児に対して発症予防効果が期待でき、かつ安全性上の大きな懸念なく接種できると考え、対象年齢を「2 歳以上 19 歳未満」と設定した。

1.8.2.2.1.3 接種回数

VN0107-A-J301 試験では、2 歳～18 歳のすべての日本人小児に 1 回接種した結果、インフルエンザに対する発症予防効果が示された。

以上より、接種回数を「1 回」と設定した。

1.8.2.3　接種上の注意の設定根拠

1.8.2.3.1　用法及び用量に関連する注意

7.1 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。

1.8.2.3.1.1　用法及び用量に関連する注意の設定根拠

定期接種実施要領に準じて設定した。

1.8.2.3.2　接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2. 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
2.4 明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者［10.1 参照］
2.5 妊娠していることが明らかな者［9.5 参照］
2.6 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

1.8.2.3.2.1　接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）の設定根拠

2.1～2.3、2.6　予防接種法施行規則及び予防接種実施規則に基づき設定した。

2.4　本剤の欧州添付文書において禁忌に設定されていること及び日本国内の生ワクチンにおいて一般的に接種不適当者とされていることから設定した。

2.5　本剤の妊婦への使用経験は限られていること、産婦人科診療ガイドライン（日本産婦人科学会、日本産婦人科医会）において妊婦への生ワクチン接種は原則禁忌とされていること及び米国予防接種諮問委員会（ACIP）勧告にて妊婦への弱毒生インフルエンザワクチンの接種は禁忌とされていることから設定した。

1.8.2.3.3　重要な基本的注意

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（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
8.3 本剤は安定剤としてゼラチン加水分解物を含有している。ゼラチン含有製剤の接種により、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）があらわれた

との報告があるので、問診を十分に行い、接種後は観察を十分に行うこと。[9.1.1 参照]

8.4 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、また、接種後の健康監視に留意し、体調の変化、さらに高熱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。

8.5 本剤は弱毒生インフルエンザワクチンであり、飛沫又は接触によりワクチンウイルスの水平伝播の可能性があるため、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など、必要な措置を講じることを被接種者又はその保護者に説明すること。[9.6、15.1.2 参照]

1.8.2.3.3.1 重要な基本的注意の設定根拠

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が望ましいと考えられるため設定した。

8.2、8.4 予防接種実施規則及び定期接種実施要領に準じて設定した。

8.3 本剤は安定剤としてゼラチン加水分解物を含むため、ゼラチンに対して過敏症の既往のある者においては、ショック、アナフィラキシーが発現するおそれがあることから設定した。

8.5 本剤の被接種者からのワクチンウイルスの水平伝播がまれに認められており、企業中核データシートに重度の免疫不全者への伝播について注意喚起されていることから設定した。

1.8.2.3.4 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 ゼラチン含有製剤又はゼラチン含有の食品に対して、ショック、アナフィラキシー（蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等）等の過敏症の既往のある者

[8.3 参照]

9.1.2 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]

9.1.3 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

9.1.4 過去にけいれんの既往のある者

9.1.5 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

9.1.6 重度の喘息を有する者又は喘鳴の症状を呈する者

9.1.7　本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者

9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。［9.1.2 参照］

9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性においては、あらかじめ約 1 か月間避妊した後接種すること、及びワクチン接種後約 2 か月間は妊娠しないように注意させること。

9.5 妊婦
妊娠していることが明らかな者には接種しないこと。［2.5 参照］

9.6 授乳婦
治療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。本剤は水平伝播の可能性があるため、本剤を接種した授乳婦と乳児との接触については可能な限り控えること。［8.5、15.1.2 参照］

9.7 小児等
2 歳未満の小児等に対しては本剤を接種しないこと。本剤は 2 歳未満の小児等に対する適応はなく、海外での臨床試験において、本剤接種後に 2 歳未満での入院及び喘鳴のリスクが増大したとの報告がある。

1.8.2.3.4.1　特定の背景を有する者の設定根拠

9.1.1　本剤は安定剤としてゼラチン加水分解物を含むため、ゼラチンに対して過敏症の既往のある者においては、ショック、アナフィラキシーが発現するおそれがあることから設定した。

9.1.2～9.1.5、9.1.7　定期接種実施要領に準じて設定した。

9.1.6　本剤の国内外臨床試験において、重度の喘息を有する者や喘鳴の症状を呈する者における安全性データは限られていることから設定した。

9.4、9.5　本剤の接種不適当者に「妊娠していることが明らかな者」を記載しているため設定した。

9.6　乳汁移行性について非臨床試験等のデータがなく、ヒトで哺乳中の児における影響が不明なものに該当するため設定した。また、海外において、本剤を接種した授乳婦から

乳児へ飛沫等を介したワクチンウイルスの水平伝播の可能性を示唆する報告[1]があることから設定した。

9.7　2 歳未満は適応外であるが、本剤の海外臨床試験（MI-CP111 試験）で入院及び喘鳴のリスクが認められており、重要な安全性情報と考えられることから設定した。

1.8.2.3.5　相互作用

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤（経口剤、注射剤） プレドニゾロン等 免疫抑制剤（経口剤、注射剤） シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等 ［2.4 参照］	インフルエンザ様症状があらわれるおそれがある。	特に長期あるいは大量投与を受けている者、又は投与中止後 6 ヵ月以内の者は免疫機能抑制下にあるため、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗インフルエンザウイルス剤 オセルタミビルリン酸塩 ザナミビル水和物 ラニナミビルオクタン酸エステル水和物等 ［15.1.2 参照］	本剤の効果が得られないおそれがある。	ワクチンウイルスの増殖が抑制され、本剤の効果が減弱する可能性がある。
サリチル酸系医薬品 アスピリン サリチル酸ナトリウム等 ジクロフェナクナトリウム メフェナム酸 ［15.1.2 参照］	ライ症候群があらわれるおそれがある。	作用機序は不明であるが、サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸においては、ライ症候群やインフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連性を示す報告がある[1)、3)]。

1.8.2.3.5.1　相互作用の設定根拠

1.8.2.3.5.1.1　併用禁忌の設定根拠

本剤の接種不適当者に「免疫抑制をきたす治療を受けている者」を記載していることから設定した。

1.8.2.3.5.1.2 併用注意の設定根拠

1) 抗インフルエンザウイルス薬によりワクチンウイルスの増殖が抑制され、本剤の効果が減弱する可能性が考えられることから設定した。
2) サリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸においては、ライ症候群との関連性を示す報告や、インフルエンザ脳炎・脳症の重症化との関連性を示す報告があることから、サリチル酸系医薬品及びジクロフェナクナトリウムは、小児の水痘やインフルエンザの患者には原則投与しないこととされ、投与する場合には、慎重に投与することとされており[2]、メフェナム酸は小児のインフルエンザによる発熱に対して原則として投与しないこととされている[3]。

本剤は、弱毒化したインフルエンザウイルスを使用していることから、これらの薬剤を併用注意に設定した。

1.8.2.3.6 副反応

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（頻度不明）、**アナフィラキシー**（頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管浮腫等があらわれることがある。

11.2 その他の副反応

	10%以上	1～10%未満	1%未満	頻度不明
過敏症			発疹	顔面浮腫、蕁麻疹
呼吸器	鼻閉・鼻漏（59.2%）、咳嗽、口腔咽頭痛	鼻咽頭炎	鼻出血	
精神神経系	頭痛			
消化器		食欲減退、下痢、腹痛	胃腸炎	
その他		発熱、活動性低下・疲労・無力症、筋肉痛、インフルエンザ	中耳炎	ミトコンドリア脳筋症の症状悪化

1.8.2.3.6.1 副反応の設定根拠

重大な副反応の事象は、本剤の重要な特定されたリスクを設定した。

その他の副反応は、国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）での発現頻度を基に記載

した。

また、頻度不明の副反応として、企業中核データシートに記載されている海外市販後副反応を記載した。

1.8.2.3.7　　適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

【フルミスト点鼻液の使用方法】に従い接種すること。

14.1.2 接種部位

本剤は鼻腔内噴霧用であり、絶対に注射しないこと。

1.8.2.3.7.1　　適用上の注意の設定根拠

本剤の誤用を防止するため設定した。

1.8.2.3.8　　その他の注意

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 神経系障害（ベル麻痺を含む脳神経障害、脳炎、けいれん（熱性けいれんを含む）及びギラン・バレー症候群）及び血管炎が海外で市販後に報告されている。

15.1.2　海外で実施された経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの臨床試験において、接種 25 日後にもワクチンウイルスが検出された[3)]ことから、本剤接種 4 週間以内はワクチンウイルスが残存している可能性がある。［8.5、9.6、10.2 参照］

15.1.3　本剤接種後一定期間は、本剤由来のワクチンウイルスがインフルエンザの迅速検査で陽性反応を示す可能性がある。

1.8.2.3.8.1　　その他の注意の設定根拠

15.1.1　海外において本剤接種後に重篤な事象の報告があり、不活化インフルエンザHAワクチンの添付文書において注意喚起されている事象であることから設定した。

15.1.2　本剤接種 4 週間以内はワクチンウイルスが残存している可能性を示唆する報告[4]があることから設定した。

15.1.3　国内第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）の結果に基づき設定した。本試験において、ワクチンウイルスによると考えられるインフルエンザの副反応が 11 例に認められ、このうち 9 例に本剤接種から 2～8 日後に受診した際の迅速検査で陽性反応が認められた。

参考資料

1. Brady RC, Jackson LA, Frey SE, et al. Randomized trial comparing the safety and antibody responses to live attenuated versus inactivated influenza vaccine when administered to breastfeeding women. Vaccine. 2018;36(31):4663-71.
2. 小児のライ症候群等に関するジクロフェナクナトリウムの使用上の注意の改訂について　厚生労働省報道発表資料より（http://www.mhlw.go.jp/houdou/0105/h0530-3.html）
3. インフルエンザによる発熱に対して使用する解熱剤について
厚生労働省報道発表資料より（http://www.mhlw.go.jp/houdou/0105/h0530-4.html）
4. Mallory RM, et al. Shedding of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine virus in children 6-59 months of age. Vaccine. 2011;29:4322-7.

1.9　一般的名称に係る文書

本剤は、生物学的製剤基準収載予定品であり、一般的名称に係る文書はない。

なお、生物学的製剤基準における予定基準名は、「経鼻弱毒生インフルエンザワクチン」である。

別紙様式

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>インフルエンザの予防</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>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。</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>原体：弱毒生インフルエンザワクチン原薬
製剤：フルミスト点鼻液
（弱毒生インフルエンザウイルス（A 型・B 型）、各株のウイルス力価は 0.2 mL 当たり 7.0 ± 0.5 Log_{10} FFU）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>単回投与毒性：
反復投与毒性試験の単回投与後に評価し、全身毒性は認められなかった。
反復投与毒性：
<table>
<tr><th>動物種</th><th>投与回数</th><th>投与経路</th><th>投与量（/head）</th><th>無毒性量（/head）</th><th>主な所見</th></tr>
<tr><td>フェレット ♂♀</td><td>単回又は 3 回</td><td>経鼻</td><td>0.1 又は 0.2 mL ($10^{7.5}$ FFU/株又は $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU/株)</td><td>0.1 又は 0.2 mL ($10^{7.5}$ FFU/株又は $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU/株)</td><td>一過性の鼻粘膜の急性炎症</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>副反応</td><td>国内第 III 相二重盲検比較試験の成績：
特定有害事象（因果関係あり）発現率　411 例／608 例（67.6%）
副反応発現率（特定有害事象を除く）　54 例／608 例（8.9%）
副反応の種類　例数
鼻閉・鼻漏　360 例
咳嗽　169 例
口腔咽頭痛　109 例
頭痛　68 例
活動性低下・疲労・無力症　40 例</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>第一三共株式会社　製剤：輸入</td></tr>
</table>

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：	経鼻弱毒生インフルエンザワクチン
販売名：	フルミスト点鼻液
申請者：	第一三共株式会社
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。
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） 原材料名；SPF 鶏卵（ニワトリ）
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、 □製剤添加物、□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：	SPF 鶏卵（ニワトリ）：管理された環境下で飼養され、欧州薬局方 5.2.2 の要件に準拠して、外来性感染性物質（トリアデノウイルス、トリ脳脊髄炎ウイルス、トリ A 型インフルエンザウイルス、トリ腎炎ウイルス、[redacted]、トリレオウイルス、トリ鼻気管炎ウイルス、トリロタウイルス、トリ結核菌、トリ貧血ウイルス、鶏痘ウイルス、[redacted]、伝染性気管支炎ウイルス、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス、伝染性喉頭気管炎ウイルス、トリリンパ性白血病ウイルス、リンパ性白血病ウイルス、マレック病ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、トリ細網内皮症ウイルス、マイコプラズマ、サルモネラ）に感染していない健康な親鶏が産卵した鶏卵を孵卵してウイルス増殖に用いる。

1.10.2 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

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

生物由来原料等に対する不活化処理等の内容：	生物由来原料等の作製過程に、不活化を目的とした工程はないが、ワクチン製造工程においてウイルス培養後の集液した尿膜腔液は、ショ糖密度勾配遠心分離及びろ過により宿主由来組織、成分を除去する。
ウイルスクリアランス試験結果の概要：	ウイルスクリアランス工程が設定されていないため、ウイルスクリアランス試験は実施していない。
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与し、処理条件を具体的に記載）	別紙参照

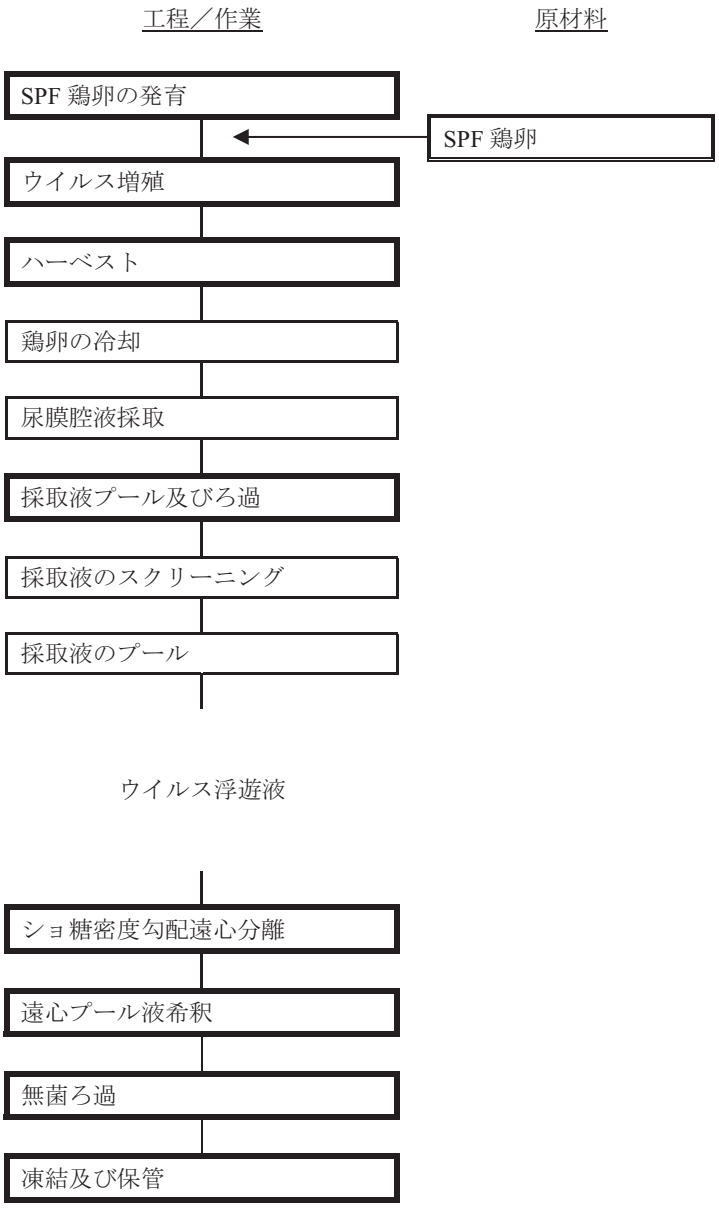
別紙様式 2

使用した生物由来原料等の名称	SPF 鶏卵（ニワトリ）
使用した生物由来原料等の分類	□ヒト血液由来細胞、□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	平成 15 年 5 月 20 日　厚生労働省告示第 210 号 管理された環境下で飼養され、欧州薬局方 5.2.2 の要件に準拠して、外来性感染性物質（トリアデノウイルス、トリ脳脊髄炎ウイルス、トリ A 型インフルエンザウイルス、トリ腎炎ウイルス、[redacted]、トリレオウイルス、トリ鼻気管炎ウイルス、トリロタウイルス、トリ結核菌、トリ貧血ウイルス、鶏痘ウイルス、[redacted]、伝染性気管支炎ウイルス、伝染性ファブリキウス嚢病ウイルス、伝染性喉頭気管炎ウイルス、トリリンパ性白血病ウイルス、リンパ性白血病ウイルス、マレック病ウイルス、ニューカッスル病ウイルス、トリ細網内皮症ウイルス、マイコプラズマ、サルモネラ）に感染していない健康な親鶏が産卵した鶏卵を孵卵してウイルス増殖に用いる。
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	生物由来原料等の作製過程に、不活化を目的とした工程はないが、ワクチン製造工程においてウイルス増殖後の集液した尿膜腔液は、ショ糖密度勾配遠心分離及びろ過により宿主由来組織、成分を除去する。
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与し、条件を具体的に記載）	別紙参照
ウイルスクリアランス試験結果の概要	ウイルスクリアランス試験は実施していないが、生物学的製剤基準により、ウイルス浮遊液において外来性ウイルス等否定試験を実施している。

別紙

原薬の製造工程流れ図

：工程、 ：作業



1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2 データ又は報告書						
3.2.S 原薬						
3.2.S.1 一般情報（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.1.1 名称（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.1.1	名称（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.1.2 構造（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.1.2	構造（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.1.3 一般特性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.1.3	一般特性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2 製造（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.1 製造業者（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.1	製造業者（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.2 製造方法及びプロセス・コントロール（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.3 原材料の管理（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.3	原材料の管理（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.3 添付資料1	Virus certificate from [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.2.3 添付資料2	CoA A/California/07/2009	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料3	CoA A/Victoria/361/2011	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料4	CoA B/Wisconsin/1/2010	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料5	Consensus Sequence Analysis of 1993 and 1999 Expansions of [redacted]MDV A and B Viruses	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料6	CoA DMEC1 clone	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料7	CoA for Plasmid DNA	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料8	H1N1 MVS Sequencing Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料9	H3N2 MVS Sequencing Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料10	B Strain MVS Sequencing Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料11	Technical Report SPTR02005	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料12	Technical Report SPTR02357	[redacted]	－	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料13	Technical Report SPTR02255	[redacted]	－	国外	社内報告書	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.3 添付資料14	VL-700008-PQP-A1-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料15	VL-700012-PVP-A1-R1	[redacted]	－	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料16	Validation Report SP-M.8600	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料17	H1N1 Genetic Stability Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料18	H3N2 Genetic Stability Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料19	B Genetic Stability Report	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料20	VM-600339-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料21	VL-600137-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料22	Quality Control Sheet - [redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.3 添付資料23	Technical report-SPTR02770 Inoc rig pH	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 重要工程及び重要中間体の管理（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.4 添付資料1	Technical Report VL-800061-TTP-R1 (Located in S26)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料2	VL-800085-TEP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料3	03053R	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料4	VL-600009-MVP	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料5	Validation Report - VS-600753-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料6	VS-600753-PQP	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料7	VL-600172-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料8	SPTR02475	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料9	UKTR/0089	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.4 添付資料10	VL-600300-MVP-R1	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.2.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.5 添付資料1	VL-700004-PQR	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料2	VL-700004-PQR-A1	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料3	VL-800027-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料4	VL-700004-PQP-A3-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料5	VL-700004-PQP-A4-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料6	VL 800036-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料7	VL-700009-PVP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料8	VL-700010-PVP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料9	VL-700013-PVP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料10	CAPA 106265 EXTRACTABLES REVIEW	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.5 添付資料11	Report for Sartorius validation of 0.2 micron sterilising grade filter with regard to sterile filtration in contact with MVB placebo solution	[redacted]	－	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.6 製造工程の開発の経緯（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.2.6 添付資料1	SPTR02154	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.6 添付資料2	VS-800779-TER-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.2.6 添付資料3	VL-800087-PQP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.3 特性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.3.1 構造その他の特性の解明（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.3.1	構造その他の特性の解明（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.3.2 不純物（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.3.2	不純物（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.3.2 添付資料1	Drug Product - Protein Calculation	[redacted]	－	国外	社内資料	参考
3.2.S.3.2 添付資料2	Drug Product - DNA Calculation	[redacted]	－	国外	社内資料	参考
3.2.S.4 原薬の管理（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.4.1 規格及び試験方法（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.1	規格及び試験方法（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	–	–	–	–	–
3.2.S.4.2 試験方法（分析方法）（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	–	–	–	–	–
3.2.S.4.2 添付資料1	UKC0267	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料2	UKC0221	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料3	OTL-CP-2116	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料4	OTL-P003CAIV.BSV	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料5	TS005017GMP.BSV.R02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料6	SOP-1985-3	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料7	OTL-SOP-1482	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料8	OTL-P002011.BSV	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料9	UKC0268	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料10	UKC0104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料11	Q0055	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料12	UKC-100171	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料13	Q0208	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料14	Q0206	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.2 添付資料15	TM_MDI_343	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	–	–	–	–	–
3.2.S.4.4 ロット分析（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.4.4	ロット分析（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	–	–	–	–	–
3.2.S.4.4 添付資料1	Lot analysis for FluMist Monovalent Bulk	[redacted]	–	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.4 添付資料2	Q0177	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.S.4.4 添付資料3	FFA method	[redacted]	－	国外	社内資料	参考
3.2.S.4.5 規格及び試験方法の妥当性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.4.5	規格及び試験方法の妥当性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.5 標準品又は標準物質（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.5	標準品又は標準物質（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.6 容器及び施栓系（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.6	容器及び施栓系（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.6 添付資料1	Certificate of irradiation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.6 添付資料2	Certificate of Compliance with USP Class VI, and Irradiation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.S.6 添付資料3	Evaluation of Container ClosureIntegrity Study using Dye Ingress Challenge with Irradiated Bottles overa Freeze-Thaw Cycle (-60°C) (Doc No.: SPTR02486)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.6 添付資料4	Evaluation of Determination of Extractable Materials in Bottle Manifold Sub Assembly (Doc No.: SPTR02493)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.6 添付資料5	Review of evaluation of the Physical Properties of the Two Port Cap to USP <661> Standard (Doc No.: SPTR02494)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.6 添付資料6	Evaluation of Bacterial Endotoxin Content Using LAL Test on Bottle Manifold Sub Assembly (Doc No.: SPTR02522)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.6 添付資料7	Report for Microbial ingress challenge test on low particle bottles (Doc No.: SPTR02662)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.6 添付資料8	Technical Report for the shipping study performed on the El45 insulated shipper for shipping minimum and maximum loads of 125 mL bottles at or below -60°C for 130 hours (Doc No.: VL-200002-TER)	[redacted]	20[redacted]月[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.S.7 安定性（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.7.1 安定性のまとめ及び結論（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.7.1 添付資料1	Stability Report of Monovalent Bulk Drug substance Utilising TFF (Tangential Flow Filtration) (Doc No.: SP-01057.R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1 添付資料2	Interim Stability Report for 2013 Commercial Drug Substance (Doc No.: SP-01127.R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1 添付資料3	Interim Stability Report for 2014 Commercial Drug Substance (Doc No.: SP-01150.R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1 添付資料4	Final Stability Report for Monovalent Bulk Drug Substance Stored in Low Particle Bottles (Doc No.: SP-01143.R2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.S.7.1 添付資料5	Interim Stability Report for 2015 Commercial Drug Substance (Doc No.: SP-01173.R2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－
3.2.S.7.3 安定性データ（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）						
3.2.S.7.3	安定性データ（弱毒生インフルエンザワクチン原薬、MedImmune UK社）	－	－	－	－	－

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P 製剤（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.1 製剤及び処方（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.1	製剤及び処方（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2 製剤開発の経緯（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.1 製剤成分（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.1	製剤成分（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2 製剤（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.2	製剤（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2.2 添付資料1	Certificate of analysis of CAIV-Q FILLED QUADRIVALENT BLEND SPRAYERS (Batch 014170024)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.2.2 添付資料2	Primary Blend Target Titer Recommendation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.2.3 製造工程の開発の経緯（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2.3 添付資料1	Performance Qualification of the PA Fill Line 2 Inova Filling System（Doc No. : VP-500140-PQP-R1）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.2.4 容器及び施栓系（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.4	容器及び施栓系（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2.4 添付資料1	Certificate of Analysis (Bacillus atrophaeus)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3 製造（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.1 製造者（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.1	製造者（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3.2 製造処方（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.2	製造処方（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3.3 製造工程及びプロセス・コントロール（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3.3 添付資料1	Technical report TR 0300A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.3.4 重要工程及び重要中間体の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3.4 添付資料1	Addendum to Evaluation of the Cold Adapted Influenza Virus Vaccine Thaw,Blend and Fill Operational and Performance Parameters for Fill Line2 (Report VP-700017-TER-A3)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.3.5 プロセス・バリデーション／プロセス評価（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	－	－	－	－	－
3.2.P.3.5 添付資料1	Process Validation: Thaw, Blend and Fill of Cold Adapted Influenza Virus Vaccine on Fill Line 2 (Doc No.: VP-700001-PQP-R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.3.5 添付資料2	Media Simulation Study for the Line 2 Related CAIV Blend and Fill Processes (Doc No.: VP-700019-PQP-R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.3.5 添付資料3	Process Validation: Thaw, Blend and Fill of Q/LAIV on Fill Line 2 (Doc No.: VP-700017-PQP-A5-R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）-濃縮ゼラチン - アルギニン - グルタミン酸緩衝液（プレミックス添加剤）						
3.2.P.4	添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）−濃縮ゼラチン - アルギニン - グルタミン酸緩衝液（プレミックス添加剤）	−	−	−	−	−
3.2.P.4 添付資料1	Method Validation for Qualification and routine testing of 1xSucrose Phosphate (SP) and concentrated Gelatin-Arginine-Glutamate (cGAG) Buffer (VL-600051-MVP-R4)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料2	The method validation of Limulus Amoebocyte Lysate Test for testing Endotoxine in cGAG (concentrated Gelatin-Arginie-Glutamate) Buffer (VL-600053-MVP-R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料3	Validation of the Lowry Protein Assay for Gelatin in CGAG Buffer and CAIV Final Trivalent Product (01519A1R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料4	The Final Report for the Method Validation for HPLC Assay for Glutamate and Arginine in cGAG Buffer (VF-600434-PQP-R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料5	Stability Report for cGAG concentrated (10X) Gelatin-Arginine-Glutamate Buffer (SP-01142 R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）-ショ糖リン酸緩衝液（プレミックス添加剤）						
3.2.P.4	添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）−ショ糖リン酸緩衝液（プレミックス添加剤）	−	−	−	−	−
3.2.P.4 添付資料6	Method Validation Protocol for Phosphate Identification Testing of EP for CAIV BI Solutions (02572R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料7	Method Validation for Phosphate Identification Testing of EP for CAIV BI Solutions (02572R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料8	Optical Rotation for CAIV Biological Intermediates_Performing EP Test method 2.2.7 Optical Rotation upon Biological Intermediates (02569A1_2P)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料9	Performing EP Test method 2.2.7 Optical Rotation upon Biological Intermediates (02569R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料10	The method validation of Limulus Amoebocyte Lysate Test for testing Endotoxin in 1xSP (Sucrose Phosphate) Buffer (VL-600052-MVP-R2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添付資料11	Stability study of Sucrose Phosphate Buffer with 100mM Phosphate (1x) -Final Stability Report (SP-086 R2)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.4 添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）-リン酸二水素カリウム						
3.2.P.4	添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）−リン酸二水素カリウム	−	−	−	−	−
3.2.P.4 添加剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）-ヒト又は動物起源の添加剤、新規添加剤						
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	−	−	−	−	−
3.2.P.4.6	新規添加剤（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	−	−	−	−	−
3.2.P.5 製剤の管理（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.1 規格及び試験方法（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.1	規格及び試験方法（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	−	−	−	−	−
3.2.P.5.2 試験方法（分析方法）（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.5.2 添付資料1	UKC-100092	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料2	UKC-100171	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料3	UKC-100037	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料4	UKC0104	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料5	UKC0243	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料6	UKC0241	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.2 添付資料7	OTL-LL-1827	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.3 試験方法（分析方法）のバリデーション（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.5.3 添付資料1	VL-600132-MVP-R1	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.P.5.4 ロット分析（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.4	ロット分析（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.5.4 添付資料1	Lot analysis for FluMist DP	[redacted]	–	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.4 添付資料2	Q0028	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.4 添付資料3	FFA method	[redacted]	–	国外	社内資料	参考
3.2.P.5.5 不純物の特性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.5	不純物の特性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.5.6 規格及び試験方法の妥当性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.5.6	規格及び試験方法の妥当性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.6 標準品又は標準物質（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.6	標準品又は標準物質（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.7 容器及び施栓系（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.7	一次容器（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	–	–	–	–	–
3.2.P.7 添付資料1	CONFORMITY CERTIFICATE ([redacted]), CONFORMITY CERTIFICATE ([redacted]), CERTIFICATE OF COMPLIANCE ([redacted]), CONFORMITY CERTIFICATE ([redacted])	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.P.8 安定性（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	―	―	―	―	―
3.2.P.8.1 添付資料1	Stability Report for Commercial QLAIV Drug Product 2013-2014 Season (Doc No.: SP-01138.R1)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.P.8.1 添付資料2	Photostability Testing of CAIV-T Finished Product (REPORT NUMBER: 03661R)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
3.2.P.8.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	―	―	―	―	―
3.2.P.8.3 安定性データ（フルミスト点鼻液、点鼻剤）						
3.2.P.8.3	安定性データ（フルミスト点鼻液、点鼻剤）	―	―	―	―	―
3.2.A その他						
3.2.A.1 製造施設及び設備（フルミスト点鼻液、MedImmune社、第一三共バイオテック株式会社）						
3.2.A.1	製造施設及び設備（フルミスト点鼻液、MedImmune社、第一三共バイオテック株式会社）	―	―	―	―	―
3.2.A.1 添付資料1	BLA-UK1-MFG-1A (UK-1 General Facility Ground Floor)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料2	BLA-UK1-MFG-2A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料3	BLA-UK1-MFG-3A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料4	BLA-UK1-MFG-4A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料5	BLA-UK1-MFG-5A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料6	BLA-UK1-MFG-6A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料7	BLA-UK1-MFG-9A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料8	BLA-UK1-MFG-10A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料9	BLA-UK1-MFG-11A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料10	BLA-UK1-MFG-12A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料11	BLA-UK1-MFG-1B	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料12	BLA-UK1-MFG-2B	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料13	BLA-UK1-MFG-7A	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料14	6-200-A506	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.A.1 添付資料15	6-200-A507	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料16	6-200-A508	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料17	BLA-PA-01	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料18	BLA-PA-02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料19	BLA-PA-03	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料20	BLA-PA-04	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料21	BLA-PA-05	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料22	BLA-PA-06	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料23	BLA-PA-07	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料24	3600-BLA-01	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内資料	参考
3.2.A.1 添付資料25	日本における製剤保管施設	第一三共バイオテック	－	国内	社内資料	参考
3.2.A.2 外来性感染性物質の安全評価（フルミスト点鼻液、点鼻剤、MedImmune社、第一三共バイオテック株式会社）						
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全評価（フルミスト点鼻液、点鼻剤、MedImmune社、第一三共バイオテック株式会社）	－	－	－	－	－
3.2.A.2 添付資料1	[redacted](quality control certificate)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料2	Pre-MCB (Raw Material Certificate [redacted])	－	－	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料3	MCB (Raw Material Certificate [redacted])	－	－	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料4	WCB (Raw Material Certificate [redacted])	－	－	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料5	Certificate of Analysis/Origin - OptiPro SFM	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料6	Summary of Analysis - Pre-MCB Lot715P028	－	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料7	Certificate of Analysis - MCB Lot 02BA005	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料8	AA70KB.033901.BSV-mcb	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.A.2 添付資料9	AA70KB.105099.BSV-mcb	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料10	AD25ST.033901.BSV-wcb	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料11	522939-V790-wcb	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料12	Certificate of Analysis - WCB Lot 0141000728	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料13	Certificate of analysis - [redacted] cells	[redacted]	－	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料14	R1-CEP 2000-076-Rev 02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料15	Fetal bovine serum (certificate of analysis)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料16	Newborn calf serum (certificate of analysis)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料17	Fetal bovine serum (certificate of origin)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料18	Newborn calf serum (certificate of origin)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料19	R1-CEP 2001-024-Rev 02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料20	R1-CEP 2000-173-Rev 02	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料21	Porcine Trypsin (certificate of analysis)	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料22	Certificate of Origin Tryp-LE	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
3.2.A.2 添付資料23	Gelatin certificate of compliance	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.2.A.3 添加剤						
3.2.A.3	添加剤	－	－	－	－	－
3.3 参考文献						
3.3-1	Lamb RA, Krug RM. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication. In: Fields Virology. Third Edition. New York: Lippincott-Raven. 1996;45:1353-95.					
3.3-2	Rob W.H. Ruigrok.. Structure of Influenza A, B and C Viruses. Textbook of Influenza. 1998;3:29-42.					
3.3-3	Odagiri T, DeBorde DC, Maassab HF. Cold-adapted recombinants of influenza A virus in MDCK cells. I. Development and characterization of A/Ann Arbor/6/60 X A/Alaska/6/77 recombinant viruses. Virology. 1982;119(1):82-95.					
3.3-4	Maassab HF, DeBorde DC. Development and characterization of cold-adapted viruses for use as live virus vaccines. Vaccine. 1985;3:355-69.					
3.3-5	Cox NJ, Kitame F, Kendal AP, et al. Identification of sequence changes in the cold-adapted, live attenuated influenza vaccine strain, A/Ann Arbor/6/60 (H2N2). Virology. 1988;167:554-67.					
3.3-6	DeBorde DC, Donabedian AM, Herlocher ML, et al. Sequence comparison of wild-type and cold-adapted B/Ann Arbor/1/66 influenza virus genes. Virology. 1988;163:429-43.					
3.3-7	Murphy BR, Collins PL. Live-attenuated virus vaccines for respiratory syncytial and parainfluenza viruses: applications of reverse genetics. J Clin Invest. 2002;110:21-7.					
3.3-8	Jin H, Lu B, Zhou H, et al. Multiple amino acid residues confer temperature sensitivity to human influenza virus vaccine strains (FluMist) derived from cold-adapted A/Ann Arbor/6/60. Virology. 2003;306:18-24.					
3.3-9	Jin H, Zhou H, Lu B, et al. Imparting temperature sensitivity and attenuation in ferrets to A/Puerto Rico/8/34 influenza virus by transferring the genetic signature for temperature sensitivity from cold-adapted A/Ann Arbor/6/60. J Virol. 2004;78:995-8.					
3.3-10	Hoffmann E, Mahmood K, Chen Z, et al. Multiple gene segments control the temperature sensitivity and attenuation phenotypes of ca B/Ann Arbor/1/66. J Virol. 2005;79:11014-21.					
3.3-11	Chen Z, Amy A, George K, et al. W21-5: Determination of the loci controlling the cold-adapted phenotype of B/Ann Arbor/1/66 influenza virus by reverse genetics. 24th Annual Meeting of the American Society for Virology; 2005 Jun 18-22; University Park, PA, USA. 2005 Jun.					
3.3-12	Hoffmann E, Neumann G, Kawaoka Y, et al. A DNA transfection system for generation of influenza A virus from eight plasmids. Proc Natl Acad Sci U S A. 2000;97:6108-13.					
3.3-13	Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, et al. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in southern California: implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. J Infect Dis. 1996;174:752-9.					
3.3-14	Bovarnick MR, Miller JC, Snyder JC. The influence of certain salts, amino acids, sugars, and proteins on the stability of rickettsiae. J Bacteriol. 1950;59:509-22.					
3.3-15	Payment P, Trudel M. Methods and Techniques in Virology. Marcel Dekker; 1994. p.29-30.					
3.3-16	Lovatt A, Black J, Galbraith D, et al. High throughput detection of retrovirus-associated reverse transcriptase using an improved fluorescent product enhanced reverse transcriptase assay and its comparison to conventional detection methods. J Virol Methods. 1999;82:185-200.					
3.3-17	Lugert R, König H, Kurth R, et al. Specific suppression of false-positive signals in the product-enhanced reverse transcriptase assay. Biotechniques. 1996;20:210-7.					
3.3-18	Emmoth E. Virus risk assessment regarding the process used in the manufacturing of GELITA pigskin gelatine. National Veterinary Institute, Uppsala, Sweden. Research Report. 2003 Jan 27.					
3.3-19	Oleg P. Zhirnov, Mine R. Ikizler and Peter F. Wright. Cleavage of Influenza A Virus Hemagglutinin in Human Respiratory Epithelium Is Cell Associated and Sensitive to Exogenous Antiproteases. Journal of Virology. 2002;76(17):8682-9.					

1.12-1-1 第3部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
3.3-20	John J. Skehel and Michael D. Waterfield. Studies on Primary Structure of the Influenza Virus Hemagglutinin. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1975;72(1):93-7.					
3.3-21	S. Yasamin Mir-Shekari, David A. Ashford, David J. Harvey, et al. The Glycosylation of the Influenza A Virus Hemagglutinin by Mammalian Cells. The Journal of Biological Chemistry. 1997;272(7):4027-36.					
3.3-22	Zhongying Chen, Helen Zhou, Hong Jin. The impact of key amino acid substitutions in the hemagglutinin of influenza A (H3N2) viruses on vaccine production and antibody response. Vaccine. 2010;28(24):4079-85.					
3.3-23	Youil R, Su Q, Toner TJ, et al. Comparative study of influenza virus replication in Vero and MDCK cell lines. J Virol Methods. 2004;120(1):23-31.					

1.12-1-2 第3部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
該当なし	

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
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						
4.2.1.1-1	Shedding and Immunogenicity Study of Different FluMist Formulations in Ferrets	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.1.1-2	Immunogenicity Study of Bivalent Formulations of Viral Strains B in Ferrets	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.1.1-3	Immunogenicity and Challenge Study in Ferrets (B Strains)	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.1.1-4	Immunogenicity and Challenge Study in Ferrets (A and B Strains)	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.1.1-5	Comparability Study of Immunogenicity Between CAIV-T and CAIV-Q	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.1.1-6	Comparison of Quadrivalent and Trivalent Live Attenuated Influenza Vaccines in Ferret Challenge Studies	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3 毒性試験						
4.2.3.2 反復投与毒性試験						
4.2.3.2-1	Repeat Intranasal Dose Toxicology Study of MEDI3250 (CAIV-Q) Influenza Vaccine in Ferrets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.2-2	Intranasal Toxicity of CAIV-T Liquid in Ferrets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.5 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1 生殖発生毒性試験						
4.2.3.5.1-1	Reproductive and Developmental Toxicology Study of MEDI3250 in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.5.1-2	Intranasal Instillation Reproductive Toxicity Study of FluMist™ (Influenza Virus Vaccine Live, Intranasal) in Rats	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.5.1-3	Intranasal Inoculation Developmental Toxicity Study of CAIV-T Vaccine in Ferrets	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.7 その他の毒性試験						
4.2.3.7.7 その他の試験						
4.2.3.7.7-1	Primary Eye Irritation Study with Cold Adapted Influenza Vaccine (Trivalent Blend/Filled Trivalent Vaccine) in Rabbits	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-2	A Primary Eye Irritation Study In New Zealand White Rabbits With CAIV-T Vaccine	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	評価
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in ferrets	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in hamsters	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in guinea pigs	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in mice	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-2-1 第4部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	報種類（国内／国外）	掲載誌	評価／参考の別
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in rabbits	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in dogs	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in cats	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in horses	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in sheep	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in goats	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in cattle	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in pigs	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in canaries	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in quail	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in pigeons	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in pheasants	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in parakeets	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine, Trivalent (CAIV-T) formulation in geese	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in turkeys	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in ducks	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-3	Environmental safety study of Cold-Adapted Influenza Vaccine Trivalent (CAIV-T) formulation in chickens	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考
4.2.3.7.7-4	Neurovirulence Testing of Influenza Strains in Mice	[redacted]	（終了日）20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	国外	社内報告書	参考

1.12-2-2 第4部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
4.2.2	薬物動態試験
4.3	参考文献

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.2 全臨床試験一覧表						
5.2-1	臨床試験一覧表					
5.3 臨床試験報告書						
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書						
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書						
5.3.3.1-1	Scintigraphic evaluation of nasal deposition and clearance of FluMist placebo and CAIV-T placebo delivered from a Becton Dickinson (BD) delivery device	MedImmune Vaccines	2005年12月22日～2006年2月1日	[redacted]	国外	参考
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						
5.3.5.1-1	2歳以上19歳未満の日本人健康小児を対象としたMEDI3250の第III相無作為化プラセボ対照二重盲検試験	第一三共株式会社	2016年10月22日～2017年5月13日	[redacted]	国内	評価
5.3.5.1-2	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Trial to Assess the Safety, Immunogenicity and Protective Efficacy of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B, Live, Cold-Adapted (CAIV-T) in Healthy Children	Aviron	1996年8月21日～1997年4月29日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.1-3	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Safety of Frozen FluMist in Healthy Children and Adolescents	Aviron	2000年10月2日～2001年3月26日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.1-4	A Randomized, Double-Blind Trial of the Safety, Transmissibility, and Phenotypic and Genotypic Stability of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B, Live Cold-Adapted (CAIV-T), in Children Who Attend Day Care.	Wyeth Lederle Vaccines	1999年11月16日～2000年5月29日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.1-5	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Assess the Acute Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a Frozen Formulation of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B, Live, Cold-Adapted (CAIV-T) in Healthy Japanese Male Adults Aged 20 to 45 Years.	Wyeth Vaccines Research	2001年5月15日～2001年7月7日	[redacted]	国内	参考
5.3.5.1-6	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Compare the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of One Dose and Two Doses of a Liquid Formulation of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B, Live Cold-Adapted (CAIV-T) Compared with Placebo in Healthy Children.	Wyeth Vaccines Research	2001年4月3日～2001年11月30日 2002年3月28日～2002年11月30日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.1-7	A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III, Multicenter Trial to Compare the Safety, Tolerability, Immunogenicity and Efficacy of Three Dose Levels of a Liquid Formulation of Influenza Virus Vaccine, Trivalent, Types A & B, Live, Cold-Adapted (CAIV-T) in Healthy Children	Wyeth Vaccines Research	2002年2月21日～2002年11月30日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.1-8	Placebo-controlled double-blind controlled trial of single intranasal inoculation of CAIV-T liquid formulation in healthy Japanese male adult <Phase I clinical trial>	Wyeth Japan	2002年8月17日～2002年9月29日	[redacted]	国内	参考
5.3.5.1-9	A Phase 3 Randomised, Double-blind Study to Evaluate the Efficacy and Safety of MEDI3250 Compared to Placebo in Healthy Japanese Children age 7 years through 18 years	AstraZeneca KK	2014年10月24日～2015年5月2日	[redacted]	国内	参考
5.3.5.1-10	A Randomized, Double-Blind Trial to Assess the Safety and Relative Efficacy of CAIV-T Against Inactivated Influenza Vaccine in Children 6–59 Months of Age	MedImmune	2004年10月20日～2005年8月31日	[redacted]	国外	参考

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.3.5.2 非対照試験報告書						
5.3.5.2-1	A Phase 3 Open-label Study to Evaluate the Safety of MEDI3250 in Healthy Japanese Children age 2 years through 6 years	AstraZeneca KK	2014年11月1日～2015年2月3日	[redacted]	国内	評価
5.3.5.2-2	Post-Marketing Evaluation of the Safety of Influenza Virus Vaccine Live, Intranasal (FluMist®) in Healthy Children and Healthy Adults 5 through 49 Years of Age	MedImmune	2003年10月15日～2008年9月30日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.2-3	A Descriptive Retrospective Study of Women Exposed to LAIV During Pregnancy	MedImmune	2010年6月11日～2010年9月30日	[redacted]	国外	参考
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書						
5.3.5.3	複数の試験成績を併せて解析した報告書					
5.3.5.3-1	FluMist Pooled Safety Summary Tables - Year 1					
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書						
5.3.6-1	FluMist Quadrivalent™/Fluenz Tetra™ (Influenza Vaccine [Live Attenuated, Nasal] [LAIV]) Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (01 Sep 2020 - 31 Aug 2021)	AstraZeneca	2020年9月1日～2021年8月31日	－	国外	
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録						
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表						
5.3.7.1-1	用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表					
5.3.7.2 副作用が観察された症例の一覧						
5.3.7.2-1	実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧					
5.3.7.3 重篤な有害事象が観察された症例の一覧						
5.3.7.3-1	実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧					
5.3.7.4 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧						
5.3.7.4-1	実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧					
5.3.7.5 観察された臨床検査値の変動を適切に示した図						
5.3.7.5-1	実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図					
5.4 参考文献						
5.4.1 「2.5 臨床に関する概括評価」で引用した参考文献						
5.4.1-1	Fleming DM. The contribution of influenza to combined acute respiratory infections, hospital admissions, and deaths in winter. Commun Dis Public Health. 2000;3:32-8.					
5.4.1-2	Dushoff J, Plotkin JB, Viboud C, et al. Mortality due to influenza in the United States - an annualized regression approach using multiple-cause mortality data. Am J Epidemiol. 2006;163:181-7.					
5.4.1-3	Molinari NA, Ortega-Sanchez IR, Messonnier ML, et al. The annual impact of seasonal influenza in the US: measuring disease burden and costs. Vaccine. 2007;25:5086-96.					
5.4.1-4	高橋美保子. インフルエンザ流行による超過死亡の範囲の推定－年間死亡率と季節指数を用いた最小超過死亡の推定モデルの応用－. 日本公衆衛生雑誌. 2006;53:554-62.					
5.4.1-5	Cox NJ, Subbarao K. Influenza. Lancet.1999;354:1277-82.					
5.4.1-6	Belshe RB, Coelingh K, Ambrose CS, et al. Efficacy of live attenuated influenza vaccine in children against influenza B viruses by lineage and antigenic similarity. Vaccine. 2010;28:2149-56.					
5.4.1-7	Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. Low 2012-13 influenza vaccine effectiveness associated with mutation in the egg-adapted H3N2 vaccine strain not antigenic drift in circulating viruses. PLos One. 2014;9:e92153.					
5.4.1-8	国立感染症研究所 厚生労働省結核感染症課. 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）.					
5.4.1-9	Sugaya N, Shinjoh M, Kawakami C, et al. Trivalent inactivated influenza vaccine effective against influenza A(H3N2) variant viruses in children during the 2014/15 season, Japan. Euro Surveill. 2016;21:pii=30377.					
5.4.1-10	廣田良夫. 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 資料3.[internet]. 2017 Aug 25 [cited 2017 Sep 25]. Available from: http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000175512.pdf.					
5.4.1-11	Belongia EA, Simpson MD, King JP, et al. Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. Lancet Infect Dis. 2016;16:942-51.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4.1-12	国立感染症研究所. インフルエンザウイルス流行株抗原性解析と遺伝子系統樹 2017 年6月26 日. Available from: https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flutoppage/2382-flu/flu-antigen-phylogeny/7345-2017-2-25.html.					
5.4.1-13	Lin YP, Xiong X, Wharton SA, et al. Evolution of the receptor binding properties of the influenza A(H3N2) hemagglutinin. PNAS. 2012;109:21474-9. Corrections in: PNAS. 2013;110:2676-7.					
5.4.1-14	Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:870-9.					
5.4.1-15	Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:860-9.					
5.4.1-16	Redding G, Walker RE, Hessel C, et al. Safety and tolerability of cold-adpted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:44-8.					
5.4.1-17	「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」の一部改正について, 健発0204第5号（令和2年2月4日）.					
5.4.1-18	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Post-partum immunization with live attenuated influenza vaccine (LAIV) or trivalent influenza vaccine (TIV) in post-partum breast feeding women. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000 － 2010 Aug 12 [cited 2017 Oct 24]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01181323?term=NCT01181323&rank=1&sect=X01256#all.					
5.4.1-19	Piedra PA, Yan L, Kotloff K, et al. Safety of the trivalent, cold-adpted influenza vaccine in preschool-aged children. Periatrics. 2002;110:662-72.					
5.4.1-20	Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. Pediatrics. 2005;116:e397-407.					
5.4.1-21	FluMist Quadrivalent Prescribing Information. Gaithersburg, MD: MedImmune, LLC; 2022.					
5.4.1-22	Fluenz Tetra Summary of Product Characteristics (SPC). Cambridge: AstraZeneca UK Limited; 2022.					
5.4.2 「2.7 臨床概要」で引用した参考文献						
5.4.2-1	Rowe T, Abernathy RA, Hu-Primmer J, et al. Detection of antibody to avian influenza A (H5N1) virus in human serum by using a combination of serologic assays. J Clin Microbiol. 1999;37:937-43.					
5.4.2-2	Payment P, Trudel M, editors. Methods and techniques in virology. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1993. p. 33.					
5.4.2-3	Zhang W, Evans DH. Detection and identification of human influenza viruses by the polymerase chain reaction. J Virol Methods. 1991;33:165-89.					
5.4.2-4	Lindstrom S, Garten R, Balish A, et al. Human infections with novel reassortant influenza A(H3N2)v viruses, United States, 2011. Emerg Infect Dis. 2012;18:834-7.					
5.4.2-5	Skowronski DM, Janjua NZ, De Serres G, et al. A sentinel platform to evaluate influenza vaccine effectiveness and new variant circulation, Canada 2010-2011 season. Clin Infect Dis. 2012;55:332-42.					
5.4.2-6	Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, et al. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005 to 15 µm. J Aerosol Sci. 1986;17:811-25.					
5.4.2-7	Petri W, Schmiedel R, Sandow J. Development of a metered-dose nebulizer for intranasal peptide administration. In: Chien YW, editor. Transnasal systemic medications. Amsterdam: Elsevier Science; 1985. p. 161-81.					
5.4.2-8	Snell NJ, Ganderton D. Assessing lung deposition of inhaled medications. Consensus statement from a workshop of the British Association for Lung Research, held at the Institute of Biology, London, U.K. on 17 April 1998. Respir Med. 1999;93:123-33.					
5.4.2-9	Belshe RB, Edwards KM, Vesikari T, et al. Live attenuated versus inactivated influenza vaccine in infants and young children. N Engl J Med. 2007;356:685-96.					
5.4.2-10	Ambrose CS, Yi T, Falloon J. An integrated, multistudy analysis of the safety of Ann Arbor strain live attenuated influenza vaccine in children aged 2-17 years. Influenza Other Respir Viruses. 2011;5:389-97.					
5.4.2-11	Izurieta HS, Haber P, Wise RP, et al. Adverse events reported following live, cold-adapted, intranasal influenza vaccine. JAMA. 2005;294:2720-5.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4.2-12	Redding G, Walker RE, Hessel C, et al. Safety and tolerability of cold-adapted influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. Pediatr Infect Dis J. 2002;21:44-8.					
5.4.2-13	Fleming DM, Crovari P, Wahn U, et al. Comparison of the efficacy and safety of live attenuated cold-adapted influenza vaccine, trivalent, with trivalent inactivated influenza virus vaccine in children and adolescents with asthma. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:860-9.					
5.4.2-14	Ashkenazi S, Vertruyen A, Aristegui J, et al. Superior relative efficacy of live attenuated influenza vaccine compared with inactivated influenza vaccine in young children with recurrent respiratory tract infections. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:870-9.					
5.4.2-15	Gorse GJ, O'Connor TZ, Young SL, et al. Efficacy trial of live, cold-adapted and inactivated influenza virus vaccines in older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a VA cooperative study. Vaccine. 2003;21:2133-44.					
5.4.2-16	Kelly CS, Andersen CL, Pestian JP, et al. Improved outcomes for hospitalized asthmatic children using a clinical pathway. Ann Allergy Asthma Immunol. 2000;84:509-16.					
5.4.2-17	Ambrose CS, Dubovsky F, Yi T, et al. The safety and efficacy of live attenuated influenza vaccine in young children with asthma or prior wheezing. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012;31:2549-57.					
5.4.2-18	Gaglani MJ, Piedra PA, Riggs M, et al. Safety of the intranasal, trivalent, live attenuated influenza vaccine (LAIV) in children with intermittent wheezing in an open-label field trial. Pediatr Infect Dis J. 2008;27:444-52.					
5.4.2-19	Tennis P, Toback SL, Andrews E, et al. A postmarketing evaluation of the frequency of use and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years. Vaccine. 2011;29:4947-52.					
5.4.2-20	Tennis P, Toback SL, Andrews EB, et al. A US postmarketing evaluation of the frequency and safety of live attenuated influenza vaccine use in nonrecommended children younger than 5 years: 2009-2010 season. Vaccine. 2012;30:6099-102.					
5.4.2-21	Buonagurio DA, O'Neill RE, Shutyak L, et al. Genetic and phenotypic stability of cold-adapted influenza viruses in a trivalent vaccine administered to children in a day care setting. Virology. 2006;347:296-306.					
5.4.2-22	Becker NG. Analysis of Infectious Disease Data. Chapman and Hall, Ltd. 1989.					
5.4.2-23	Longini IM Jr, Koopman JS, Monto AS, et al. Estimating household and community transmission parameters for influenza. Am J Epidemiol. 1982;115:736-51.					
5.4.2-24	Block SL, Falloon J, Hirschfield JA, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent live attenuated influenza vaccine in children. Pediatr Infect Dis J. 2012;31:745-51.					
5.4.2-25	De Villiers PJT, Steele AD, Hiemstra LA, et al. Efficacy and safety of a live attenuated influenza vaccine in adults 60 years of age and older. Vaccine. 2010;28:228-34.					
5.4.2-26	Forrest BD, Steele AD, Hiemstra L, et al. A prospective, randomized, open-label trial comparing the safety and efficacy of trivalent live attenuated and inactivated influenza vaccines in adults 60 years of age and older. Vaccine. 2011;29:3633-9.					
5.4.2-27	Jackson LA, Holmes SJ, Mendelman PM, et al. Safety of a trivalent live attenuated intranasal influenza vaccine, FluMist™, administered in addition to parenteral trivalent inactivated influenza vaccine to seniors with chronic medical conditions. Vaccine. 1999;17:1905-9.					
5.4.2-28	Piedra PA, Gaglani MJ, Riggs M, et al. Live attenuated influenza vaccine, trivalent, is safe in healthy children 18 months to 4 years, 5 to 9 years, and 10 to 18 years of age in a community-based, nonrandomized, open-label trial. Pediatrics. 2005;116:e397-407.					
5.4.2-29	Halasa N, Englund JA, Nachman S, et al. Safety of live attenuated influenza vaccine in mild to moderately immunocompromised children with cancer. Vaccine. 2011;29:4110-5.					
5.4.2-30	King JC Jr, Fast PE, Zangwill KM, et al. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. Pediatr Infect Dis J. 2001;20:1124-31.					
5.4.2-31	King JC Jr, Treanor J, Fast PE, et al. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. J Infect Dis. 2000;181:725-8.					
5.4.2-32	Levin MJ, Song LY, Fenton T, et al. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children. Vaccine. 2008;26:4210-7.					

1.12-3-1 第5部の添付資料一覧

資料番号（初出番号）	タイトル	著者	実施期間	実施場所	報種類（国内／国外）	評価／参考の別
5.4.2-33	Weinberg A, Song LY, Fenton T, et al. T cell responses of HIV-infected children after administration of inactivated or live attenuated influenza vaccines. AIDS Res Hum Retroviruses. 2010;26:51-9.					
5.4.2-34	Weinberg A, Song LY, Walker R, et al. Anti-influenza serum and mucosal antibody responses after administration of live attenuated or inactivated influenza vaccines to HIV-infected children. J Acquir Immune Defic Syndr. 2010;55:189-96.					
5.4.2-35	Carr S, Allison KJ, Van De Velde LA, et al. Safety and immunogenicity of live attenuated and inactivated influenza vaccines in children with cancer. J Infect Dis. 2011;204:1475-82.					
5.4.2-36	Lum LCS, Borja-Tabora CF, Breiman RF, et al. Influenza vaccine concurrently administered with a combination measles, mumps, and rubella vaccine to young children. Vaccine. 2010;28:1566-74.					
5.4.2-37	Nolan T, Bernstein DI, Block SL, et al. Safety and immunogenicity of concurrent administration of live attenuated influenza vaccine with measles-mumps-rubella and varicella vaccines to infants 12 to 15 months of age. Pediatrics. 2008;121:508-16.					
5.4.2-38	Breiman RF, Brooks WA, Goswami D, et al. A multinational, randomized, placebo-controlled trial to assess the immunogenicity, safety, and tolerability of live attenuated influenza vaccine coadministered with oral poliovirus vaccine in healthy young children. Vaccine. 2009;27:5472-9.					
5.4.2-39	White CJ, Stinson D, Staehle B, et al. Measles, mumps, rubella, and varicella combination vaccine: safety and immunogenicity alone and in combination with other vaccines given to children. Clin Infect Dis. 1997;24:925-31.					
5.4.2-40	Shinefield HR, Black SB, Staehle BO, et al. Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of M-M-R®II, VARIVAX® and TETRAMUNE® in healthy children vs. concomitant injections of M-M-R®II and TETRAMUNE® followed six weeks later by VARIVAX®. Pediatr Infect Dis J. 1998;17:980-5.					
5.4.2-41	Belshe RB, Gruber WC. Safety, efficacy and effectiveness of cold-adapted, live attenuated, trivalent, intranasal influenza vaccine in adults and children. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2001;356:1947-51.					
5.4.2-42	Mendelman PM, Cordova J, Cho I. Safety, efficacy and effectiveness of the influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live, cold-adapted (CAIV-T) in healthy children and healthy adults. Vaccine. 2001;19:2221-6.					
5.4.2-43	Simpson JL, Jauniaux ERM. Pregnancy loss. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editors. Obstetrics: Normal and problem pregnancies, 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier; 2007. p.628-49.					
5.4.2-44	Hasan R, Olshan AF, Herring AH, et al. Self-reported vitamin supplementation in early pregnancy and risk of miscarriage. Am J Epidemiol. 2009;169:1312-8.					
5.4.2-45	Gamble SB, Strauss LT, Parker WY, et al. Abortion Surveillance ―United States, 2005. MMWR Surveill Summ. 2008;57:1-36.					
5.4.2-46	Black S, Eskola J, Siegrist CA, et al. Importance of background rates of disease in assessment of vaccine safety during mass immunisation with pandemic H1N1 influenza vaccines. Lancet. 2009;374:2115-22.					
5.4.2-47	Moro PL, Broder K, Zheteyeva Y, et al. Adverse events in pregnant women following administration of trivalent inactivated influenza vaccine and live attenuated influenza vaccine in the Vaccine Adverse Event Reporting System, 1990-2009. Am J Obstet Gynecol. 2011;204:146.e1-7.					
5.4.2-48	Moro P, Baumblatt J, Lewis P, et al. Surveillance of adverse events after seasonal influenza vaccination in pregnant women and their infants in the vaccine adverse event reporting system, July 2010 – May 2016. Drug Saf. 2017;40:145-52.					
5.4.2-49	National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Post-partum immunization with live attenuated influenza vaccine (LAIV) or trivalent influenza vaccine (TIV) in post-partum breast feeding women. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2000 ― 2010 Aug 12 [cited 2017 Oct 24]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01181323?term=NCT01181323&rank=1&sect=X01256#all.					
5.4.2-50	Wysowski DK, Swartz L. Adverse drug event surveillance and drug withdrawals in the United States, 1969-2002. Arch Intern Med. 2005;165:1363-9.					

1.12-3-2 第5部に添付しない資料の一覧

資料番号	タイトル
5.3.1	生物薬剤学試験報告書
5.3.2	ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書
5.3.4	臨床薬力学（PD）試験報告書