

目次

	頁
略号一覧表.....	3
専門用語一覧.....	3
2.5 臨床に関する概括評価.....	4
2.5.1 製品開発の根拠.....	4
2.5.1.1 薬理学的分類及び適応症.....	4
2.5.1.2 インフルエンザの疫学的背景及びインフルエンザ予防の現状.....	4
2.5.1.3 申請製剤.....	6
2.5.1.4 申請データパッケージ.....	6
2.5.1.5 規制の概要.....	8
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....	9
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....	10
2.5.3.1 噴霧による体内分布.....	10
2.5.4 有効性の概括評価.....	11
2.5.4.1 有効性評価に利用した臨床試験.....	11
2.5.4.2 有効性の評価.....	11
2.5.4.2.1 人口統計学的特性.....	11
2.5.4.2.2 インフルエンザ疾患に対する有効性.....	11
2.5.4.3 効果の大きさの臨床的意義.....	13
2.5.4.4 用法・用量.....	15
2.5.4.4.1 本剤に含まれるウイルス力価.....	15
2.5.4.4.2 臨床推奨用法・用量.....	15
2.5.4.5 有効性の結論.....	17
2.5.5 安全性の概括評価.....	18
2.5.5.1 非臨床試験.....	18
2.5.5.2 安全性評価に利用した臨床試験.....	18
2.5.5.3 日本人での安全性評価.....	20
2.5.5.3.1 有害事象の評価.....	20
2.5.5.3.1.1 人口統計学的特性.....	20
2.5.5.3.1.2 比較的良好にみられる有害事象.....	21
2.5.5.3.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象.....	27
2.5.5.3.2 臨床検査値の評価.....	29
2.5.5.3.3 喘息の既往のある被験者での安全性.....	29
2.5.5.3.4 日本人小児での安全性のまとめ.....	29
2.5.5.4 海外の臨床試験結果に基づく安全性評価（参考）.....	30
2.5.5.4.1 比較的良好にみられる有害事象.....	30

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

2.5.5.4.1.1	特定有害事象	30
2.5.5.4.1.2	有害事象	31
2.5.5.4.2	死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象	31
2.5.5.4.2.1	死亡	31
2.5.5.4.2.2	その他の重篤な有害事象	31
2.5.5.4.2.3	その他の重要な有害事象	31
2.5.5.4.3	特別な患者集団及び状況下における安全性	32
2.5.5.4.3.1	喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患を有する被験者での安全性	32
2.5.5.4.3.2	免疫抑制された被験者での安全性	32
2.5.5.4.4	ワクチンウイルスの伝播	33
2.5.5.4.5	他の生ワクチンとの同時接種	33
2.5.5.4.6	その他の薬物相互作用	34
2.5.5.4.7	妊婦及び授乳婦での使用	34
2.5.5.4.8	T/LAIV 使用時の長期にわたる安全性	35
2.5.5.5	有害事象の予防、緩和、管理	35
2.5.5.6	過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象	35
2.5.5.7	世界規模の市販後試験、海外での使用状況	35
2.5.5.8	安全性の結論	36
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	37
2.5.6.1	ベネフィット	37
2.5.6.2	リスク	37
2.5.6.3	ベネフィットとリスクに関する結論	37
2.5.7	参考文献	38

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

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）
ACIP	Advisory Committee on Immunization Practices	米国予防接種諮問委員会
CDC	Centers for Disease Control and Prevention	米国疾病予防管理センター
CI	confidence interval	信頼区間
FFU	fluorescent focus unit	蛍光フォーカス単位
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HA	hemagglutinin	赤血球凝集素
HAI	hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	日米欧医薬品規制調和国際会議
MAARI	medically attended acute respiratory illness	医学的に重要な急性呼吸器疾患
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
NVL	non-vaccine like	非ワクチン類似
PBRER	periodic benefit-risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PCR	polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPS	per protocol set	治験実施計画書に合致した集団
SmPC	summary of product characteristics	製品概要
^{99m} Tc-DTPA	^{99m} technetium diethylene-triamine-pentaacetic acid	^{99m} テクネチウムジエチレントリアミン五酢酸
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬接種後に発現した有害事象
TESAE	treatment-emergent serious adverse event	治験薬接種後に発現した重篤な有害事象
VL	vaccine like	ワクチン類似
WHO	World Health Organization	世界保健機関

専門用語一覧

専門用語	定義
IIV	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）

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 薬理学的分類及び適応症

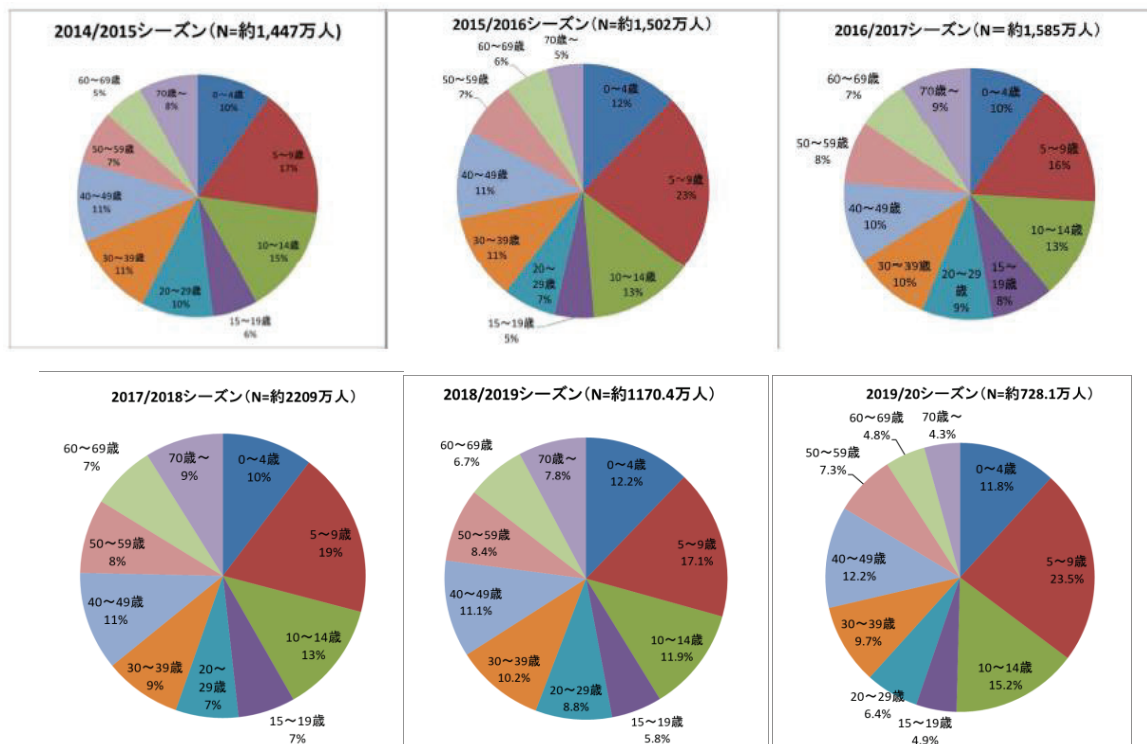
本剤は、米国の MedImmune 社（現 AstraZeneca 社の関連会社）で製造された弱毒生インフルエンザワクチンであり、ウイルスワクチン類（日本標準商品分類番号 876313）、生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品に分類され、生物学的製剤基準が適用されると考えられる。

本剤は、2 歳以上 19 歳未満の小児に対する季節性インフルエンザの予防に使用されるものであり、予定する効能・効果は、「インフルエンザの予防」である。

2.5.1.2 インフルエンザの疫学的背景及びインフルエンザ予防の現状

インフルエンザは、インフルエンザウイルスによる急性の呼吸器感染症で、毎年世界中で流行し、多くの外来受診、入院、及び死亡の原因となっている^{1,2,3}。日本では、インフルエンザに関連した超過死亡数は年間 1 万人を超えると推定されている⁴。超過死亡の大半は高齢者であるが、インフルエンザ脳症に代表される乳幼児での重篤な合併症の報告も多い。全国約 5000 カ所のインフルエンザ定点医療機関からの報告に基づくインフルエンザ累積推計受診者数の年齢群別割合は、過去 6 シーズンで 20 歳未満の年齢層が約半数を占める（図 2.5.1-1）。

図 2.5.1-1 過去 6 シーズンのインフルエンザ累積推計受診者数及び年齢群別割合（各シーズン第 13 週までの集計）



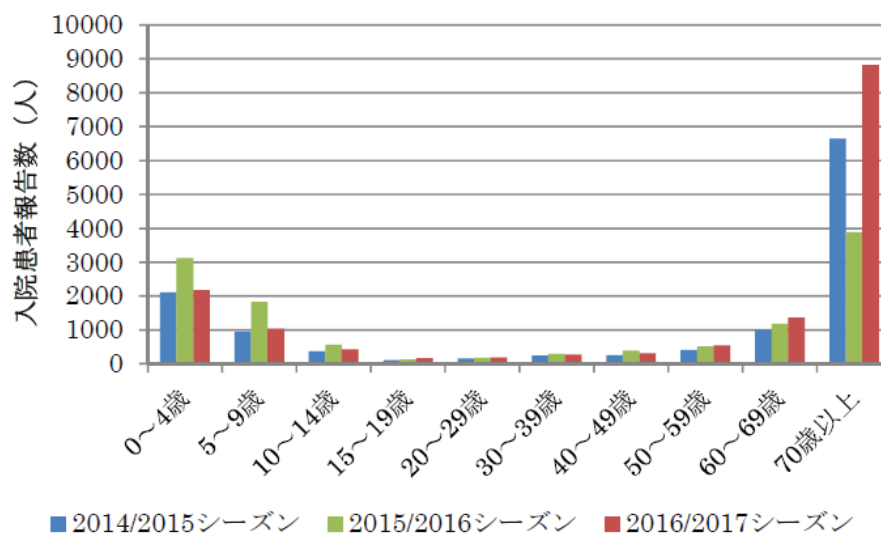
出典：今冬のインフルエンザについて（2016/17 シーズン及び 2019/20 シーズン）第一部 インフルエンザ定点サーベイランス（2020/21 シーズンは年齢群別推計値が得られず）

2.5 臨床に関する概括評価

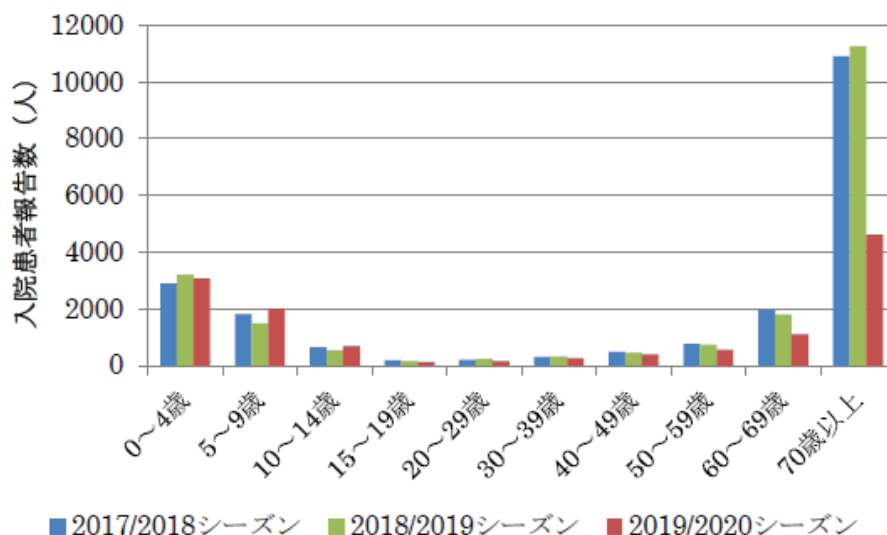
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

全国約 500 ヲ所の基幹定点医療機関からの報告に基づくインフルエンザ入院サーベイランスによると、入院患者の大部分を高齢者と 15 歳未満の小児が占めていることから、高齢者のみならず小児のインフルエンザ予防は医学的にも社会的にも重要な課題である（図 2.5.1-2）。

図 2.5.1-2 各シーズンのインフルエンザによる入院患者の年齢群別報告患者数（各シーズン第 17 週までの集計）ーインフルエンザ入院サーベイランス



出典: 今冬のインフルエンザについて（2016/17 シーズン） 第三部 インフルエンザ 入院サーベイランス



出典: 今冬のインフルエンザについて（2019/20 シーズン） 第三部 インフルエンザ 入院サーベイランス

インフルエンザワクチン接種は、インフルエンザ発症を予防し、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⁵。1977 年以降、A 型インフルエンザウイルス (A/H1N1、A/H3N2)、及び B 型インフルエンザウイルスが世界で流行している。インフルエンザワクチンに含まれるウイルス株は、世界的なインフルエンザサーベイランスによる流行予測に基づき、シーズンごとに決定される。次のインフルエンザシーズンで流行するウイルス株の予測は確実

ではなく、インフルエンザワクチンに選択されるウイルス株は、必ずしも実際に流行するウイルス株と抗原性が一致するとは限らない。インフルエンザワクチンは抗原性が一致するウイルス株に対してより高い防御効果を発揮するため、ワクチンの有効性を高めるためには抗原性が一致するウイルス株を選択することが重要である⁶。

一方、A/H3N2 亜型株は、ワクチンの製造過程で鶏卵馴化による抗原変異を受けやすく、流行株の予測が正しくてもワクチン製造株と流行株との間には抗原性の不一致が生じ、期待される有効性が得られない場合があることも事実である^{7,8}。

2.5.1.3 申請製剤

本剤は、3 価の弱毒生インフルエンザワクチン (trivalent live attenuated influenza vaccine: T/LAIV) の冷凍製剤として 2003 年に米国で最初に承認され、2007 年に T/LAIV の冷蔵製剤が承認された。その後、2010 年にカナダ、2011 年に欧州で T/LAIV の冷蔵製剤が承認された。季節性インフルエンザワクチンの 4 価化に対応して、4 価の弱毒生インフルエンザワクチン (quadrivalent live attenuated influenza vaccine: Q/LAIV) の冷蔵製剤が、2012 年に米国、2013 年に欧州及びイスラエル、2014 年にカナダ、2016 年にオーストラリアで承認された。Q/LAIV と T/LAIV は同一のマスタードナーウイルスを用いており、Q/LAIV には A 型インフルエンザウイルス (A/H1N1 及び A/H3N2) と B 型インフルエンザウイルス (B/Yamagata 系統及び B/Victoria 系統) のリアソータント株 4 株を含有する。本剤に使用されるワクチン株は、低温馴化、温度感受性、及び弱毒性の表現型を示す。

Q/LAIV は T/LAIV と同一の添加剤を使用して製剤化され、アジュバント及び防腐剤を含有せず、噴霧器を用いて各鼻孔に約 0.1 mL 接種される。製剤の各ウイルス株の力価は Q/LAIV と T/LAIV のいずれも接種量当たり $10^{7.0 \pm 0.5}$ fluorescent focus unit (FFU) であり、最大総力価は、0.2 mL 当たり 10^8 FFU である。

現在、AstraZeneca 社で製造されるワクチンウイルス株は、次期インフルエンザシーズンでのインフルエンザワクチンとして世界保健機関 (World Health Organization: WHO) が推奨する株をもとに毎年選択されている。

2.5.1.4 申請データパッケージ

本申請における申請データパッケージを表 2.5.1-1 に示す。

評価資料として日本人小児を対象とした臨床試験 2 試験、参考資料として外国人又は日本人 (成人を含む) を対象とした臨床試験 12 試験 (市販後臨床試験を含む) を利用して申請データパッケージを構築した。

評価資料のうち、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) 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) 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

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

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。

表 2.5.1-1 申請データパッケージ (1/2)

試験番号 (開発相) 地域 添付資料番号	対象年齢 登録被験者数 (名)	実施時期 (年)	Q/LAIV 群 の登録被験 者数 (名)	T/LAIV 群の 登録被験者 数 (名)	対照群の登 録被験者数 (名)	申請資料概要 での位置付け
評価資料						
VN0107-A-J301 (III) 日本 5.3.5.1-1	2～18 歳 911 ^a	2016～2017	609	該当なし	プラセボ 302 名	有効性評価 安全性評価
D2560C00007 (III) 日本 5.3.5.2-1	2～6 歳 100	2014～2015	100	該当なし	該当なし	安全性評価
参考資料						
D2560C00006 (III) 日本 5.3.5.1-9	7～18 歳 1301	2014～2015	868	該当なし	プラセボ 433	安全性評価
AV006 Year 1 ^b (III) 米国 5.3.5.1-2	15～71 カ月 1602	1996～1997	該当なし	1070	プラセボ 532	用法・用量の 設定根拠
D153-P504 (III) 南アフリカ、ブ ラジル、アルゼ ンチン 5.3.5.1-6	6～35 カ月 1 年目: 3200 2 年目: 2202	1 年目: 2001 2 年目: 2002	該当なし	1 年目: 2131 2 年目: 1467	安定剤プラ セボ 1 年目: 543 2 年目: 365 生理食塩液 1 年目: 526 2 年目: 370	用法・用量の 設定根拠
D153-P513 (III) タイ、フィリピン 5.3.5.1-7	6～35 カ月 2172	2002	該当なし	10 ⁷ : 543 10 ⁶ : 546 10 ⁵ : 546	プラセボ 537	用法・用量の 設定根拠

a: 無作為化された被験者数

b: 冷凍製剤を使用した臨床試験

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.1-1 申請データパッケージ (2/2)

試験番号 (開発相) 地域 添付資料番号	対象年齢 登録被験者数 (名)	実施時期 (年)	Q/LAIV 群 の登録被験 者数 (名)	T/LAIV 群の 登録被験者 数 (名)	対照群の登 録被験者数 (名)	申請資料概要 での位置付け
MI-CP111 (III) 米国、アジア、 欧州、中東 5.3.5.1-10	6～59 ヶ月 8475	2004～2005	該当なし	4243	TIV 4232	用法・用量の 設定根拠 喘息・喘鳴の 評価
AV019 ^a (III) 米国 5.3.5.1-3	1～17 歳 9733 ^b	2000～2001	該当なし	6491	プラセボ 3242	喘息・喘鳴の 評価
D145-P500 ^a (III) フィンランド 5.3.5.1-4	8～35 ヶ月 197	1999～2000	該当なし	98	プラセボ 99	ワクチンウイ ルスの伝播
D145-P501 ^a (I) 日本 5.3.5.1-5	20～45 歳 45	2001	該当なし	30	プラセボ 15	日本人成人で の臨床検査
D153-P800 (I) 日本 5.3.5.1-8	20～45 歳 45	2002	該当なし	30	プラセボ 15	日本人成人で の臨床検査
FM025 ^a (IV) 米国 5.3.5.2-2	5～49 歳 63061 ^c	2003～2008	該当なし	63061	該当なし	妊娠への影響
MI-MA225 ^d (IV) 米国 5.3.5.2-3	12～49 歳 138	2010	該当なし	138	該当なし	妊娠への影響
PPL-1014 (I) 英国 5.3.3.1-1	18～49 歳 20	2005～2006	該当なし	該当なし	20	噴霧による 体内分布

a: 冷凍製剤を使用した臨床試験 (FM025 試験は 2006/07 シーズンまで冷凍製剤を使用)

b: 総登録被験者数は 9734 名であったが、1 名は医療機関から被験者情報が得られなかった

c: 安全性評価を目的とした市販後臨床試験であり、100 件の妊娠報告のうち 96 件の転帰を確認した

d: 米国 IMS Health のデータベースに基づく後方視的非介入データベース試験であり、5000 万名以上の保険請求データベースから妊娠中に本剤を接種した女性 138 名を特定し調査対象とした

2.5.1.5 規制の概要

評価資料として申請データパッケージに用いた臨床試験はすべて、ヘルシンキ宣言に基づく倫理原則、医薬品の臨床試験の実施に関する基準 (Good Clinical Practice: GCP) についての日米欧医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use: ICH) ガイドライン E6、及び試験実施国で適用される各種法規制を遵守し、治験審査委員会／倫理委員会の承認を得て実施した。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

バイオアベイラビリティはワクチン全般に適用されないため、本剤のバイオアベイラビリティを明らかにする生物薬剤学的試験は実施しなかった。

2.5.1.3 で述べたとおり、T/LAIV は冷凍製剤及び冷蔵製剤の 2 種類の製剤が開発された。表 2.5.1-1 に示した臨床試験のうち AV006 Year 1 試験、AV019 試験、D145-P500 試験、及び D145-P501 試験は冷凍製剤を使用した。FM025 試験は 2003 年から 2008 年にかけて実施され、2006/07 シーズンまで冷凍製剤、2007/08 シーズンには冷蔵製剤を使用した。それ以外の臨床試験では冷蔵製剤を使用した。いずれの製剤でも安全性及び有効性が確認されている。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤は上気道粘膜での局所及び全身の免疫応答によって効果を発揮すると考えられることから薬物動態試験は実施しなかった。

2.5.3.1 噴霧による体内分布

PPL-1014 試験 (5.3.3.1-1 [参考]) で標識体を混合したプラセボ製剤を鼻腔内に噴霧した時の体内分布の評価を 2.7.2 に示す。本試験は成人を対象とした無作為化オープンラベル 2 方向クロスオーバー試験で、^{99m} テクネチウムジエチレントリアミン五酢酸 (^{99m}Tc-DTPA) と混合した T/LAIV の冷凍及び冷蔵製剤のプラセボを用いて、20 名での初期分布及びクリアランスをガンマシンチグラフィによる 2 次元核医学画像にて評価した。標識体を混合した冷凍製剤プラセボ (0.5 mL 接種) 及び冷蔵製剤プラセボ (0.2 mL 接種) の 2 種類のプラセボを Q/LAIV 又は T/LAIV と同一の噴霧器で接種した場合、冷凍製剤プラセボに比べて冷蔵製剤プラセボの方が鼻腔内に分布する割合が高く、食道・胃では冷凍製剤プラセボの分布割合が高かった。これは冷凍製剤プラセボの方が接種量が多いため、接種液の一部が鼻腔から中咽頭へ移行し、嚥下された可能性が高いと考えられた。肺及び脳で検出された分布は、高い分布を示す隣接部位からのガンマ線散乱に起因しており、いずれの製剤も鼻腔より深部の下気道、肺、及び脳にはほとんど移行しないと考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価に利用した臨床試験

本剤は、2003 年の米国での承認以降、世界各国で承認され、豊富な臨床使用実績が存在し、各国での臨床試験でインフルエンザに対する発症予防効果のエビデンスが確認されている。これら海外で蓄積されたエビデンスをもとに、第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検試験（VN0107-A-J301 試験）を 2016/17 シーズンに実施し、2 歳～18 歳の日本人小児に Q/LAIV を 1 回接種したときの有効性を評価した。

有効性評価に利用した臨床試験の概要を表 2.5.4-1 に示す。

表 2.5.4-1 有効性評価に利用した臨床試験の概要

試験番号 添付資料番号	対象被験者	用法・用量	主要評価項目と解析対象被験者数
VN0107-A-J301 5.3.5.1-1 [評価資料]	2～18 歳の 日本人小児	Q/LAIV 又はプラセボ 0.2 mL（各 鼻孔に 0.1 mL）を 1 回接種	抗原性を問わないすべてのインフルエ ンザウイルス野生株によるインフルエ ンザ疾患に対する有効性 Q/LAIV: 595 名、プラセボ: 290 名

2.5.4.2 有効性の評価

有効性評価の主要目的は、Q/LAIV を 1 回接種したときの抗原性を問わないすべてのインフルエンザウイルス野生株（以下、すべての分離株）によるインフルエンザ疾患に対する有効性をプラセボと比較検討することであった。Q/LAIV の有効性（%）は $(1 - \text{相対リスク}) \times 100$ で算出される値と定義し、相対リスクは Q/LAIV 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（Q/LAIV 群の発症率 ÷ プラセボ群の発症率）として算出した。なお、インフルエンザ疾患の定義を表 2.7.3.1-3 に示した。

本治験では、被験者を Q/LAIV 群又はプラセボ群に 2:1 の比で無作為に割り付け、接種前に同意撤回した被験者 1 名（Q/LAIV 群）を除くすべての被験者に治験薬を 1 回接種した。

2.5.4.2.1 人口統計学的特性

本治験では 911 名の被験者を無作為に割り付けた。男女比はいずれの接種群もほぼ 1:1 であった。年齢分布も両群でバランスが取れており、2 歳～6 歳の小児の割合は、Q/LAIV 群で 37.6%（229/609）、プラセボ群で 37.1%（112/302）であった（表 2.7.3.3-1）。

2.5.4.2.2 インフルエンザ疾患に対する有効性

治験薬の接種を受けた 910 名のうち、Q/LAIV 群 595 名、プラセボ群 290 名の被験者を治験実施計画書に合致した集団（per protocol set: PPS）とし、主たる有効性解析を行った。

PPS でのインフルエンザ疾患に対する有効性を表 2.5.4-2 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.4-2 インフルエンザ疾患に対する有効性 (PPS)

分離株 ^a	発症被験者数（%）		有効性 %（95%信頼区間 ^b ）
	Q/LAIV N = 595	プラセボ N = 290	
すべての分離株			
すべての株 ^c （主要評価項目）	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）
抗原性一致株			
すべての株	65（10.9）	50（17.2）	36.6（6.5, 56.8）
A/H1N1	0（0.0）	0（0.0）	—
A/H3N2	46（7.7）	38（13.1）	41.0（6.8, 62.4）
B/Yamagata	16（2.7）	9（3.1）	13.4（-122.5, 63.9）
B/Victoria	3（0.5）	3（1.0）	51.3（-263.9, 93.5）
抗原性不一致株			
すべての株	79（13.3）	49（16.9）	21.4（-14.6, 45.7）
A/H1N1	2（0.3）	2（0.7）	51.3（-572.4, 96.5）
A/H3N2	77（12.9）	47（16.2）	20.2（-17.3, 45.2）
B/Yamagata	0（0.0）	0（0.0）	—
B/Victoria	0（0.0）	0（0.0）	—

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

b: すべての分離株は正規近似に基づく95%信頼区間、抗原性一致株及び抗原性不一致株は正確な95%信頼区間

c: Q/LAIV 群で5件、プラセボ群で4件の亜型・系統不明株が含まれる

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。本試験で検出されたすべての分離株の大部分(約83%)を占めた A/H3N2 亜型株によるインフルエンザ疾患に対する有効性は 28.0% (95% CI: 9.0～43.1) であった。A/H1N1 亜型株及び B 型株の検出例は少なく、これらによるインフルエンザ疾患に対する明確な有効性の確認には至らなかった。

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。本試験で検出された分離株の大部分を占めた A/H3N2 亜型株によるインフルエンザ疾患に対する有効性は 41.0% (95% CI: 6.8～62.4) であった。A/H3N2 亜型株のうち抗原性一致株の割合は Q/LAIV 群で 36.2% (46/127)、プラセボ群で 44.2% (38/86) であり、A/H3N2 亜型株の半数以上が抗原性不一致株であった。抗原性不一致株によるインフルエンザ疾患に対する有効性について追加解析を行った結果、すべての分離株に対する有効性は 21.4% (95% CI: -14.6, 45.7)、A/H3N2 亜型株に対する有効性は 20.2% (95% CI: -17.3～45.2) であった。

2.5.4.3 効果の大きさの臨床的意義

現在、日本で使用されている不活化インフルエンザワクチン（inactivated influenza vaccine: IIV）には、プラセボ対照臨床試験で発症予防効果を検討したものはなく、日本人小児を対象とした前向きプラセボ対照臨床試験で本剤のインフルエンザに対する発症予防効果を証明したことには意義があると考えられる。一方、VN0107-A-J301 試験のすべての分離株に対する有効性（28.8%）は、試験開始時に予測した期待値（42%）を下回り、2014/15 シーズンに実施された D2560C00006 試験（申請後に有効性評価の不備が判明したため、安全性の参考資料として添付: 5.3.5.1-9 [参考]）でのすべての分離株に対する有効性（25.6%）と類似していた。

国立感染症研究所の報告によると、2016/17 シーズンの日本のインフルエンザは A/H3N2 亜型株が主流であり、分離・検出されたインフルエンザウイルスの約 85%を占めた⁸。VN0107-A-J301 試験で同定されたインフルエンザウイルスの約 83%は A/H3N2 亜型株であったことから、本試験は日本の流行状況とほぼ一致しており、すべての分離株に対する有効性は主に A/H3N2 亜型株に対する有効性を反映していると考えられる。したがって、本剤の A/H3N2 亜型株に対する有効性に着目し、日本及び海外で実施された症例・対照研究の結果を含めて以下に考察する。

日本では本剤と IIV の比較試験を実施していないため、本剤の効果の大きさを IIV と直接比較することはできないが、フィンランド、ドイツ、及びカナダで 2016/17 シーズンに実施された市販後調査では、本剤と IIV の有効性が比較検討された。各市販後調査で得られた有効性を表 2.5.4-3 に示す。

表 2.5.4-3 2016/17 シーズンに実施された海外の市販後調査での有効性

実施国／対象年齢	フィンランド／2 歳		ドイツ／2～17 歳		カナダ／2～17 歳	
	Q/LAIV	IIV	Q/LAIV	IIV	Q/LAIV	IIV
A/H3N2 % (95%信頼区間)	38 ^a (7, 59)	55 ^a (13, 76)	56 (18, 76)	56 (21, 75)	74 (30, 90)	49 (-20, 79)
B % (95%信頼区間)	NA	NA	NA	NA	65 (-174, 95)	57 (-238, 95)
すべての分離株 % (95%信頼区間)	NA	NA	NA	NA	74 (33, 90)	46 (-20, 76)

NA: データ未確認

a: A 型インフルエンザウイルスに対する有効性として算出（ただし 90%以上が A/H3N2 亜型株）

フィンランドでは 2 歳の小児を対象としたコホート研究、ドイツ及びカナダでは 2 歳～17 歳の小児を対象とした症例・対照研究が実施された。効果の大きさは国によって異なるが、本剤と IIV の A/H3N2 亜型株に対する有効性に明らかな違いはみられなかった。また、A/H3N2 亜型株に対する本剤の有効性の点推定値は 38%～74%であり、VN0107-A-J301 試験（28.0%）と比べると高かった。後ろ向きの症例・対照研究と前向きの臨床試験では根本的にデザインが異なり同列に評価できないものの、信頼区間の広さ、重なりを考慮すると、これら海外市販後調査での有効性が VN0107-A-J301 試験で得られた有効性と大きく異なるものではないと考え

る。

一方、日本においては、A/H3N2 亜型株が流行の大部分を占めた 2014/15 シーズンに実施された症例・対照研究で、6 ヶ月～15 歳の小児での A 型インフルエンザに対する IIV の有効性は 37% (95% CI: 27～45) であった⁹。さらに、2016/17 シーズンに実施された症例・対照研究では、6 歳未満の小児での A/H3N2 亜型株に対する IIV の有効性は 38% であった¹⁰。同シーズンに実施した D2560C00006 試験 (2014/15 シーズン) 及び VN0107-A-J301 試験 (2016/17 シーズン) での抗原性を問わないすべての A/H3N2 亜型株に対する本剤の有効性は、それぞれ 23.1% (95% CI: 4.2～38.1) 及び 28.0% (95% CI: 9.0～43.1) であった。症例・対照研究と臨床試験の成績の比較ではあるものの、日本においても A/H3N2 亜型株に対する本剤の有効性は IIV と比べて明らかに劣るものではないと考える。

過去に世界各国で実施された季節性インフルエンザワクチンの症例・対照研究で得られた有効性を併合解析した報告¹¹によると、A/H3N2 亜型株に対する有効性は、2010/11～2012/13 シーズンは 32%～46% であったが、2013/14 シーズンから 2014/15 シーズンにかけて 10% 以下に低下したと論じられている。A/H1N1pdm09 亜型株や B 型系統に対する有効性にはこのような低下傾向はみられないことから、近年では A/H3N2 亜型株が流行の主流となったシーズンではすべての分離株に対する有効性が低くなる可能性が示唆された。A/H3N2 亜型株は、遺伝子的に多様化が進んでいるとの報告があり¹²、これが A/H3N2 亜型株に対する有効性低下の原因の一つとなった可能性が考えられる。

以上、遺伝子的に多様化が進みワクチン効果が低下しているとされる A/H3N2 亜型株が流行の主流となったシーズンでも本剤は IIV と同程度の有効性が期待でき、季節性インフルエンザワクチンの選択肢の一つとして臨床的意義があると考ええる。

次に、抗原性一致株での有効性について考察する。

VN0107-A-J301 試験での抗原性一致株に対する有効性は、すべての分離株では 36.6% (95% CI: 6.5～56.8)、A/H3N2 亜型株では 41.0% (95% CI: 6.8～62.4) であり、抗原性が一致する A/H3N2 亜型株に対する有効性の推定値は、Belongia らが行った併合解析で報告された抗原性一致株に対する有効性の推定値 (33%)¹¹ と同程度であるものの、過去に海外で実施された本剤のプラセボ対照試験の結果 (抗原性が一致する A/H3N2 亜型株に対する有効性: 64%～100%) よりも低かった。この原因は明らかではないが、近年の A/H3N2 亜型株の抗原性解析の困難さと関連している可能性があると考えられる。

近年の A/H3N2 亜型の野生株は分離が難しく、かつウイルス表面の赤血球凝集素 (hemagglutinin: HA) は鳥類の赤血球を凝集しない株が多いことから¹³、VN0107-A-J301 試験の抗原性解析は従来の赤血球凝集抑制 (hemagglutination inhibition: HAI) 試験ではなく、米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) が公開しているインフルエンザウイルスの系統樹を用いて実施した。また、当該系統樹のワクチン類似 (vaccine like: VL) 株及び非ワクチン類似 (non-vaccine like: NVL) 株は、CDC がフェレットの抗血清を用いた HAI 試験で決定する。VN0107-A-J301 試験では、得られたインフルエンザウイルス野生株の HA1 遺伝子配列を VL 株、NVL 株の配列と比較し、系統的に抗原性を判定した。この抗原

性解析の手法は、HA1 遺伝子配列の比較である点において頑健であると考えられているが、得られた配列情報からの抗原性判定は HAI 試験の結果を基にしていることに変わりはない。本剤の海外臨床試験で抗原性解析が行われた 1996 年～2005 年は A/H3N2 野生株の抗原性解析は HAI 試験で問題なく行われてきたが、近年 HAI 試験が困難になってきていることに加えて、HAI 試験による抗原性解析には限界があるとする考えもある。

HAI 試験に基づく抗原性解析が VN0107-A-J301 試験での抗原性一致株に対する本剤の有効性にどのように影響したかは、WHO など公的機関による A/H3N2 亜型株の抗原性解析に対する見解も踏まえて考察する必要があるが、本試験の抗原性一致株に対する有効性（36.6%）は抗原性不一致株に対する有効性（21.4%）より高く、過去に実施された臨床試験と同様、本剤は抗原性が一致すればより高い有効性が得られることが確認された。

2.5.4.4 用法・用量

2.5.4.4.1 本剤に含まれるウイルス力価

日本の検証試験（VN0107-A-J301 試験 [5.3.5.1-1]）は、本剤 0.2 mL 中に弱毒生インフルエンザウイルスを 1 株当たり $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU 含む製剤を用いて実施した。これは、現在海外で市販されている Q/LAIV 製剤のウイルス力価と同じである。

ウイルス力価の違いによる有効性は、海外で実施した D153-P513 試験（5.3.5.1-7 [参考]）で、 $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU、 $10^{6.0 \pm 0.5}$ FFU、及び $10^{5.0 \pm 0.5}$ FFU の 3 つのウイルス力価の製剤を用いて検討され、 $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU で最も高い有効性が示されている。VN0107-A-J301 試験を実施した結果、日本人での有効性が示されたことから、本剤に含まれるウイルス力価を海外と同じ 0.2 mL 中に弱毒生インフルエンザウイルスを 1 株当たり $10^{7.0 \pm 0.5}$ FFU とすることは妥当と考えた。

2.5.4.4.2 臨床推奨用法・用量

本剤の推奨用法・用量は、「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」とした。その設定根拠を以下に示す。

海外で承認されている本剤の用法・用量では、接種回数は 1 回が中心であり、2 回接種の対象は限定されている。最初に開発、承認された米国では 2 回接種の対象を、「インフルエンザワクチンの接種を受けたことのない 2 歳～8 歳の小児」としており、米国に続いて承認された欧州（英国を除く）では「過去に季節性インフルエンザワクチンの接種を受けたことのない 2 歳～17 歳の小児」としている。本剤の米国における用法・用量は、米国予防接種諮問委員会（Advisory Committee on Immunization Practices: ACIP）が推奨していた不活化インフルエンザワクチンの用法・用量である「インフルエンザワクチン接種歴のない 9 歳未満の小児には 2 回接種」に準じて設定され、本剤の 2 回接種が必要な集団を明確に示した臨床試験成績はない。したがって、日本での用法・用量を設定するために、複数の海外臨床試験の接種回数別有効性の結果から本剤の 2 回接種の必要性を検討した。

海外臨床試験での接種回数別有効性を表 2.5.4-4 及び表 2.5.4-5 に示す。

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.4-4 海外プラセボ対照試験での接種回数別有効性（すべての分離株）

試験番号 添付資料番号	年齢 (ヵ月)	接種回数	解析対象被験者数 (名)	有効性 % (95%信頼区間)
AV006 Year 1 5.3.5.1-2 [参考資料]	15～71	1	T/LAIV: 189 プラセボ: 99	88.8 (64.5, 96.5)
		2	T/LAIV: 849 プラセボ: 410	93.4 (87.5, 96.5)
D153-P504 (1 年目) 5.3.5.1-6 [参考資料]	6～35	1	T/LAIV: 935 プラセボ: 942 ^a	56.3 ^a (43.1, 66.7)
		2	T/LAIV: 944 プラセボ: 942	72.0 (61.9, 79.8)

a: プラセボ 1 回接種群は設定されていないため、プラセボ 2 回接種群の結果を用いて有効性を算出した

表 2.5.4-5 海外 TIV 対照臨床試験での接種回数別有効性（すべての分離株）

試験番号	年齢 (ヵ月)	接種回数	解析対象被験者数 (名)	TIV に対する相対的有效性 % (95%信頼区間)
MI-CP111 5.3.5.1-10 [参考資料]	6～59	1	T/LAIV: 929 TIV: 937	51.1 (32.3, 65.0)
		2	T/LAIV: 2987 TIV: 2999	56.7 (45.3, 66.0)

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（5.3.5.1-2 [参考]）及び D153-P504 試験（1 年目）（5.3.5.1-6 [参考]）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 ヲ月の小児に 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（5.3.5.1-10 [参考]）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 に対する相対的有效性を確認するため追加解析を実施した。その結果、1 回接種の相対的有效性は 51.1%であり、インフルエンザワクチン接種歴のある 6～59 ヲ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。

以上の海外臨床試験成績の分析結果を踏まえて、日本での第 III 相臨床試験（VN0107-A-J301 試験）では、インフルエンザワクチン接種歴にかかわらず、2 歳～18 歳の日本人小児に 1 回接種し、有効性を検討することとした。その結果、本剤の有効性は 28.8%（95% CI: 12.5～42.0）であり、抗原性を問わないすべての分離株に対して 1 回接種の有効性が示された。

以上より、「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」とする臨床推奨用法・用量の設定は妥当であると判断した。

2.5.4.5 有効性の結論

- VN0107-A-J301 試験では、2 歳～18 歳の日本人小児に本剤 1 回接種で、ワクチン株との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する発症予防効果が示された。
- VN0107-A-J301 試験で検出された野生株の大部分は A/H3N2 亜型株であり、A/H1N1 亜型株及び B 型株によるインフルエンザ疾患に対する明確な有効性の確認には至らなかった。
- 症例・対照研究の有効性との比較では、ワクチン効果が低下しているとされる A/H3N2 亜型株が流行の主流となったシーズンでも本剤は IIV と同程度の有効性が期待でき、インフルエンザ予防の選択肢の一つとなり得ると考える。
- 抗原性一致株に対する有効性は、抗原性不一致株に対する有効性より高く、抗原性が一致すればより高い有効性が得られることが確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 非臨床試験

本剤の安全性を評価するため、毒性試験 7 試験（Q/LAIV: 2 試験、T/LAIV: 5 試験）を Good Laboratory Practice（GLP）に準拠して実施した。その結果、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（2.4、2.6）。

2.5.5.2 安全性評価に利用した臨床試験

安全性評価に利用した臨床試験の概要を表 2.5.5-1 に示す。

本剤の安全性評価には、日本人小児を対象とした VN0107-A-J301 試験（評価資料）、D2560C00007 試験（評価資料）、及び D2560C00006 試験（参考資料）を利用した。日本人での臨床検査は、成人を対象とした臨床試験でのみ実施したため、臨床検査値の評価には当該臨床試験を参考資料として利用した。日本人を対象とした臨床試験では説明が不足する喘息・喘鳴の評価、妊娠への影響などの重要な安全性情報、及びワクチンウイルスの伝播は、海外試験を参考資料として利用し補足説明した。

また、本剤は外国人小児での安全性データが豊富に存在するため、2 歳～17 歳の外国人小児を対象とした臨床試験の併合解析（5.3.5.3-1 [参考]）に基づき比較的よくみられる有害事象を概括した。

死亡については、小児のみならず成人を対象とした海外試験もすべて対象に参考として記述し、その他の重篤な有害事象については、定期的ベネフィット・リスク評価報告（periodic benefit-risk evaluation report: PBRER、2021 年 10 月 22 日付、5.3.6-1）を参考に評価した。

2.5 臨床に関する概括評価
経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.5-1 安全性評価に利用した臨床試験の概要

試験番号 添付資料番号	対象被験者	用法・用量	解析対象被験者数 (名)
VN0107-A-J301 5.3.5.1-1 [評価資料]	2～18 歳の 日本人小児	Q/LAIV 又は プラセボ 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) を 1 回接種	Q/LAIV: 608 プラセボ: 302
D2560C00007 5.3.5.2-1 [評価資料]	2～6 歳の 日本人小児	Q/LAIV 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) を接種 接種回数は、インフルエンザワクチン接種歴の ない被験者には 2 回、接種歴のある被験者には 1 回	Q/LAIV: 100
D2560C00006 5.3.5.1-9 [参考資料]	7～18 歳の 日本人小児	Q/LAIV 又は プラセボ 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) を接種 接種回数は、7～8 歳でインフルエンザワクチ ン接種歴のない被験者には 2 回、接種歴のある 被験者及び 9 歳以上の被験者には 1 回	Q/LAIV: 868 プラセボ: 433
D145-P501 5.3.5.1-5 [参考資料]	20～45 歳の 日本人成人	T/LAIV 又は プラセボ 0.5 mL (各鼻孔に 0.25 mL) を 1 回接種	T/LAIV: 30 プラセボ: 15
D153-P800 5.3.5.1-8 [参考資料]	20～45 歳の 日本人成人	T/LAIV 又は プラセボ 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) を 1 回接種	T/LAIV: 30 プラセボ: 15
MI-CP111 5.3.5.1-10 [参考資料]	6～59 ヶ月の 外国人小児	6～35 ヶ月の被験者には T/LAIV 0.2 mL (各鼻 孔に 0.1 mL) 又は TIV 0.25 mL、36～59 ヶ月の 被験者には T/LAIV 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) 又は TIV 0.5 mL を接種 接種回数は、インフルエンザワクチン接種歴の ない被験者には 2 回、接種歴のある被験者には 1 回	T/LAIV: 3916 TIV: 3936
AV019 5.3.5.1-3 [参考資料]	1～17 歳の 外国人小児	T/LAIV 又は プラセボ 0.5 mL (各鼻孔に 0.25 mL) を接種 接種回数は、1～8 歳の被験者には 2 回、9～17 歳の被験者には 1 回	T/LAIV: 6473 プラセボ: 3216
D145-P500 5.3.5.1-4 [参考資料]	8～35 ヶ月の 外国人小児	T/LAIV 又は プラセボ 0.5 mL (各鼻孔に 0.25 mL) を 1 回接種、42 日後に T/LAIV 0.5 mL (各鼻孔に 0.25 mL) を 1 回接種 ^a	T/LAIV: 98 プラセボ: 99 ^a
FM025 5.3.5.2-2 [参考資料]	5～49 歳の外 国人小児及び 成人	2003/04 シーズン～2006/07 シーズンは T/LAIV 0.5 mL (各鼻孔に 0.25 mL)、2007/08 シーズン は T/LAIV 0.2 mL (各鼻孔に 0.1 mL) を接種	T/LAIV: 96 ^b
MI-MA225 5.3.5.2-3 [参考資料]	妊娠中に LAIV の接種を受け た女性	— ^c	T/LAIV: 138 ^b

a: ワクチンウイルスの伝播は 1 回目接種後にプラセボ群で評価

b: 妊娠の転帰を調査した被験者数

c: 後方視的非介入データベース試験 (治験薬接種なし)

2.5.5.3 日本人での安全性評価

2.5.5.3.1 有害事象の評価

本剤接種後に比較的良好とみられる有害事象は、特定有害事象及び有害事象に分類して評価した。特定有害事象とは、経鼻生インフルエンザワクチン接種を原因として発現することが予測される事象とし、これらの事象は毎日積極的に調査した。特定有害事象の報告期間は接種後 14 日間、有害事象の報告期間は接種後 28 日間とした（2 回接種を受けた被験者では、それぞれ各接種後 14 日間、各接種後 28 日間とした）。重篤な有害事象の報告期間は、VN0107-A-J301 試験及び D2560C00006 試験（参考）では同意取得後からインフルエンザ発症調査期間の終了まで、D2560C00007 試験では同意取得後から最終接種の 28 日後までとした。D2560C00007 試験及び D2560C00006 試験（参考）では、治験薬接種後に発現した重篤な有害事象（treatment-emergent serious adverse event: TESAE）の報告期間は、初回接種直後から最終接種の 28 日後までとした（2 回接種を受けた被験者では、各接種 28 日後までとした）。重篤な有害事象の定義を 2.7.4.1.1.2.4 に示した。

有害事象は ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities / Japanese: MedDRA/J）を用いてコーディングした。VN0107-A-J301 試験は MedDRA/J Ver. 19.0 を用いてコーディングし、D2560C00007 試験及び D2560C00006 試験（参考）は各治験総括報告書では MedDRA Ver. 17.1 を用いて記載したが、本申請資料概要では MedDRA/J Ver. 18.1 を用いて読み替えた。PBRER を用いて評価した海外での重篤な有害事象及び市販後のデータは MedDRA/J Ver. 24.0 を用いて読み替えた。有害事象の重症度は、軽度、中等度、重度の 3 段階で評価した（2.7.4.1.1.2.5）。

2.5.5.3.1.1 人口統計学的特性

Q/LAIV 群及び対照薬群の安全性解析対象集団について、接種前の人口統計学的特性を表 2.5.5-2 に示す。被験者数、年齢、性などの特性は、各試験の接種群間でバランスがとれていた。

表 2.5.5-2 人口統計学的特性

人口統計学的特性		統計量	VN0107-A-J301		D2560C00007	D2560C00006（参考）	
			Q/LAIV	プラセボ	Q/LAIV	Q/LAIV	プラセボ
被験者数			608	302	100	868	433
年齢（歳）	平均		8.2	8.0	4.2	11.0	10.8
	標準偏差		3.9	3.8	1.4	3.0	2.8
	中央値		8.0	8.0	4.5	11.0	10.0
	最小値		2	2	2	7	7
	最大値		18	17	6	18	18
性	男性	被験者数（%）	308（50.7）	154（51.0）	45（45.0）	460（53.0）	207（47.8）
	女性	被験者数（%）	300（49.3）	148（49.0）	55（55.0）	408（47.0）	226（52.2）

2.5.5.3.1.2 比較的良好にみられる有害事象

日本人小児を対象とした臨床試験で、治験薬接種後に発現した特定有害事象、有害事象（treatment-emergent adverse event: TEAE）、及び治験薬と関連のある有害事象の発現状況を概括する。

2.5.5.3.1.2.1 特定有害事象

特定有害事象の発現状況を試験ごとに表 2.5.5-3 に示す。

VN0107-A-J301 試験での特定有害事象の発現率は、Q/LAIV 群が 72.5% (441/608)、プラセボ群が 68.9% (208/302) であり、群間差は 3.7% (95% CI: -2.7~10.0) であった。Q/LAIV 群とプラセボ群で特定有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。発現率の高かった特定有害事象(いずれかの群で 10%以上)は、Q/LAIV 群では鼻水・鼻詰まり (63.8%)、咳嗽 (33.4%)、咽頭痛 (21.5%)、及び頭痛 (14.6%) であり、プラセボ群では鼻水・鼻詰まり (58.6%)、咳嗽 (41.7%)、咽頭痛 (21.5%)、及び頭痛 (14.2%) であった。発現率の差が 1%以上で、Q/LAIV 群の発現率の方が高かった特定有害事象は、38°C 以上の発熱、鼻水・鼻詰まり、全身性筋肉痛であった。2 群間の発現率の差が最も大きかった事象は咳嗽で、プラセボ群での発現率が高く、発現率の差は-8.3% (95% CI: -15.0~-1.6) であった。

D2560C00007 試験での特定有害事象の発現率は、57.0% (57/100) であった。発現率の高かった特定有害事象(5%以上)は、鼻汁／鼻閉 (51.0%)、咳嗽 (34.0%)、38.0°C 以上の発熱 (10.0%)、及び咽頭痛 (7.0%) であった。特定有害事象の大部分は、治験薬接種後 14 日以内に回復した。

D2560C00006 試験（参考）での特定有害事象の発現率は、Q/LAIV 群が 41.7% (362/868)、プラセボ群が 40.6% (176/433) であり、群間差は 1.1% (95% CI: -4.7~6.7) であった。Q/LAIV 群とプラセボ群で特定有害事象の発現率に顕著な差は認められなかった。発現率の高かった特定有害事象(いずれかの群で 10%以上)は、Q/LAIV 群では鼻汁／鼻閉 (33.2%)、咳嗽 (12.4%)、及び咽頭痛 (10.1%) であり、プラセボ群では鼻汁／鼻閉 (27.7%)、咳嗽 (15.9%)、及び咽頭痛 (14.1%) であった。2 群間の発現率の差が最も大きかった事象は鼻汁／鼻閉で、Q/LAIV 群での発現率が高く、発現率の差は 5.5% (95% CI: 0.1~10.6) であった。

VN0107-A-J301 試験及び D2560C00006 試験（参考）で年齢別のサブグループ解析を実施した結果、VN0107-A-J301 試験では低年齢（2 歳～6 歳）の被験者は年齢が高い被験者集団（7 歳～18 歳）と比較すると、特定有害事象の発現率がやや高くなる傾向があったが、Q/LAIV 群とプラセボ群の発現率はいずれの年齢層でも同程度であった（表 2.7.4.2-16）。D2560C00006 試験（参考）では Q/LAIV 群とプラセボ群の特定有害事象の発現率に明らかな差は認められなかった（表 2.7.4.2-22）。

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.5-3 特定有害事象の発現状況

種類	VN0107-A-J301			D2560C00007	D2560C00006 (参考)		
	Q/LAIV	プラセボ	点推定値の差 ^a % (95%信頼区間)	Q/LAIV	Q/LAIV	プラセボ	点推定値の差 ^a % (95%信頼区間)
被験者数	608	302	－	100	868	433	－
特定有害事象がみられなかった被験者数	167 (27.5)	94 (31.1)	－	43 (43.0)	506 (58.3)	257 (59.4)	－
特定有害事象が発現した被験者数	441 (72.5)	208 (68.9)	3.7 (−2.7, 10.0)	57 (57.0)	362 (41.7)	176 (40.6)	1.1 (−4.7, 6.7)
発熱 (体温が 38.0℃ 以上)	60 (9.9)	24 (7.9)	1.9 (−1.9, 5.8)	10 (10.0)	26 (3.0)	12 (2.8)	0.2 (−2.0, 2.1)
鼻汁／鼻閉 ^b	388 (63.8)	177 (58.6)	5.2 (−1.5, 11.9)	51 (51.0)	288 (33.2)	120 (27.7)	5.5 (0.1, 10.6)
咽喉痛 ^c	131 (21.5)	65 (21.5)	0.0 (−5.6, 5.7)	7 (7.0)	88 (10.1)	61 (14.1)	−3.9 (−8.0, −0.3)
咳嗽	203 (33.4)	126 (41.7)	−8.3 (−15.0, −1.6)	34 (34.0)	108 (12.4)	69 (15.9)	−3.5 (−7.8, 0.4)
頭痛	89 (14.6)	43 (14.2)	0.4 (−4.4, 5.2)	3 (3.0)	83 (9.6)	37 (8.5)	1.0 (−2.5, 4.2)
全身性筋肉痛	18 (3.0)	5 (1.7)	1.3 (−0.7, 3.3)	1 (1.0)	9 (1.0)	2 (0.5)	0.6 (−0.8, 1.6)
活動性低下 (嗜眠) 又は疲労／脱力	55 (9.0)	26 (8.6)	0.4 (−3.5, 4.3)	3 (3.0)	37 (4.3)	11 (2.5)	1.7 (−0.6, 3.7)
食欲減退	51 (8.4)	25 (8.3)	0.1 (−3.7, 3.9)	2 (2.0)	20 (2.3)	10 (2.3)	0.0 (−2.1, 1.6)

発現被験者数 (%)

特定有害事象は各接種後 14 日間記録した。

特定有害事象がみられなかった被験者数は接種後 14 日間特定有害事象がみられなかった被験者の数である。

a: Q/LAIV 群-プラセボ群

b: VN0107-A-J301 試験では鼻水・鼻詰まり

c: VN0107-A-J301 試験では咽頭痛

2.5.5.3.1.2.2 有害事象

有害事象の発現状況を試験ごとに表 2.5.5-4 に示す。

VN0107-A-J301 試験での TEAE の発現率は、Q/LAIV 群で 36.0% (219/608)、プラセボ群で 33.1% (100/302) であり、Q/LAIV 群とプラセボ群の発現率に顕著な差は認められなかった。比較的よくみられた TEAE (いずれかの群で 2%以上発現) は、鼻咽頭炎 (Q/LAIV 群: 7.7%、プラセボ群: 9.9%)、上気道の炎症 (Q/LAIV 群: 4.4%、プラセボ群: 2.3%)、気管支炎 (Q/LAIV 群: 3.1%、プラセボ群: 3.6%)、下痢 (Q/LAIV 群: 3.0%、プラセボ群: 3.0%)、胃腸炎 (Q/LAIV 群: 2.8%、プラセボ群: 2.6%)、インフルエンザ (Q/LAIV 群: 2.1%、プラセボ群: 0.7%)、腹痛 (Q/LAIV 群: 2.0%、プラセボ群: 2.3%)、及び嘔吐 (Q/LAIV 群: 2.0%、プラセボ群: 1.7%) であった。Q/LAIV 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 (発現率の差: 2.1%) 及びインフルエンザ (発現率の差: 1.5%) であった。本試験で認められた TEAE の大部分は軽度であり、両群とも重度の TEAE は認められず、TEAE のプロファイルに明らかな群間差は認められなかった (表 2.7.4.2-7)。

試験薬と関連のある TEAE (副反応) は Q/LAIV 群の 8.9% (54/608) 及びプラセボ群の 8.3% (25/302) で認められた。比較的よくみられた副反応 (いずれかの群で 1%以上発現) は、下痢 (Q/LAIV 群: 2.3%、プラセボ群: 2.3%)、インフルエンザ (Q/LAIV 群: 1.8%、プラセボ群: 0.0%)、鼻咽頭炎 (Q/LAIV 群: 1.0%、プラセボ群: 1.7%)、腹痛 (Q/LAIV 群: 1.0%、プラセボ群: 1.0%)、発熱 (Q/LAIV 群: 0.8%、プラセボ群: 1.0%)、及び鼻出血 (Q/LAIV 群: 0.7%、プラセボ群: 1.0%) であった。発現率の差が 1%以上であった副反応はインフルエンザ (発現率の差: 1.8%) であり、その他の副反応のプロファイルに明らかな群間差は認められなかった (表 2.7.4.2-8)。

インフルエンザが有害事象として報告された 15 名の一覧を表 2.7.4.2-9 及び表 2.7.4.2-10 に示す。インフルエンザが有害事象として報告された被験者は Q/LAIV 群で 608 名中 13 名 (2.1%)、プラセボ群で 302 名中 2 名 (0.7%) であり、そのうち Q/LAIV 群の 2 名及びプラセボ群の 2 名は試験薬との因果関係はなしと判定された。試験薬との因果関係ありと判定された Q/LAIV 群の 11 名から採取された鼻腔拭い液検体のポリメラーゼ連鎖反応 (polymerase chain reaction: PCR) 検査結果は、B 型が 10 名、A 型/B 型が 1 名であり、すべて Q/LAIV 由来のインフルエンザウイルスであった。これら 11 名の被験者は、試験薬接種から 2~8 日後にインフルエンザ様症状が発現して医療機関を受診、そのうち 9 名がインフルエンザの迅速検査にてインフルエンザに陽性と判定され、他の 2 名は迅速検査では陰性であったが後日入手した PCR 検査結果よりインフルエンザと判定された。報告されたインフルエンザ様症状の多くは、本剤の接種により発現することが予測される特定有害事象と一致していた。すべての被験者で回復が確認された。

D2560C00007 試験での TEAE の発現率は 42.0% (42/100) であった。TEAE は 1 回目接種後に 42 名、2 回目接種後では 6 名中 2 名 (33.3%) に認められ、すべての TEAE は軽度であった。本試験中に比較的よくみられた TEAE (4%以上) は、鼻咽頭炎 (13.0%)、胃腸炎 (4.0%)、咽頭炎 (4.0%)、及び皮膚乾燥 (4.0%) であった (表 2.7.4.2-12)。1 回目接種後に 1 名で認められた腹痛及び下痢は試験薬と関連ありと判断されたが、一過性であり、発現日と同日に回復し

た。

D2560C00006 試験（参考）での TEAE の発現率は、Q/LAIV 群で 24.3% (211/868)、プラセボ群で 25.9% (112/433) であり、Q/LAIV 群とプラセボ群の発現率に顕著な差は認められなかった。本試験で認められた TEAE の大部分は軽度であり、両群とも重度の TEAE は認められなかった。TEAE のプロファイルに明らかな群間差は認められず（表 2.7.4.2-14）、試験薬と関連のある TEAE は Q/LAIV 群の 0.5% (4/868) 及びプラセボ群の 0.2% (1/433) で認められたが、すべて軽度で回復が確認された（表 2.7.4.2-15）。

VN0107-A-J301 試験及び D2560C00006 試験（参考）で年齢別のサブグループ解析を実施した結果、VN0107-A-J301 試験では低年齢（2 歳～6 歳）の被験者は年齢が高い被験者集団（7 歳～18 歳）と比較すると TEAE の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 Q/LAIV 群とプラセボ群の発現率に大きな差は認められなかった（表 2.7.4.2-19、表 2.7.4.7-1）。D2560C00006 試験（参考）ではいずれの年齢層でも 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（表 2.7.4.2-23、表 2.7.4.7-2）。

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.5-4 有害事象の発現状況

種類	VN0107-A-J301		D2560C00007	D2560C00006 (参考)	
	Q/LAIV	プラセボ	Q/LAIV	Q/LAIV	プラセボ
被験者数	608	302	100	868	433
TEAE が 1 件以上発現した被験者数	219 (36.0)	100 (33.1)	42 (42.0)	211 (24.3)	112 (25.9)
治験薬と関連がある TEAE が 1 件以上発現した被験者数 ^a	54 (8.9)	25 (8.3)	1 (1.0)	4 (0.5)	1 (0.2)
TESAE が 1 件以上発現した被験者数	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)
治験薬と関連がある TESAE が 1 件以上発現した被験者数	—	—	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
SAE が 1 件以上発現した被験者数	4 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)	3 (0.7)
治験薬と関連がある SAE が 1 件以上発現した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
治験中止に至った TEAE が発現した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
死亡に至った TEAE が発現した被験者数	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAE の重症度 ^b	軽度	191 (31.4)	88 (29.1)	42 (42.0)	186 (21.4)
	中等度	28 (4.6)	12 (4.0)	0 (0.0)	25 (2.9)
	重度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

発現被験者数 (%)

TEAE: 治験薬接種から各接種 28 (+7) 日後までに発現した有害事象

TESAE: 治験薬接種から各接種 28 (+7) 日後までに発現した重篤な有害事象 (ただし、VN0107-A-J301 試験では定義していない)

SAE: 同意取得後からインフルエンザ発症調査期間の終了までに発現した重篤な有害事象 (VN0107-A-J301 及び D2560C00006)

同意取得後から最終接種 28 (+7) 日後までに発現した重篤な有害事象 (D2560C00007)

a: 複数の事象が発現した場合、1 件でも関連ありと判断された事象があればカウントした。

b: 複数の事象が発現した場合、重い方の重症度でカウントした。

2.5.5.3.1.2.3 治験薬と関連がある特定有害事象及び副反応

VN0107-A-J301 試験で発現した治験薬と関連がある特定有害事象及び副反応の結果を表 2.5.5-5 に示す。

治験薬接種後 28 日間に報告された、副反応の発現率は、Q/LAIV 群で 67.9% (413/608)、プラセボ群で 64.6% (195/302) であり、Q/LAIV 群とプラセボ群の発現率に顕著な差は認められなかった。本剤の接種に関連する特有の事象（Q/LAIV 群のみにみられ、10 件以上発現した事象）はインフルエンザであり、VN0107-A-J301 試験の Q/LAIV 群の 11 名にのみ発現した。治験薬と関連ありと判定されたインフルエンザは、すべて本剤由来のインフルエンザウイルスによるもので、11 名中 7 名が軽度、4 名が中等度であり、いずれも回復した。

表 2.5.5-5 治験薬と関連がある特定有害事象及び副反応 (1/2)

治験薬群	Q/LAIV	プラセボ
解析対象被験者数	608	302
治験薬と関連がある有害事象が 1 件以上発現した被験者数	413 (67.9)	195 (64.6)
器官別大分類 基本語		
感染症および寄生虫症	23 (3.8)	8 (2.6)
インフルエンザ	11 (1.8)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	6 (1.0)	5 (1.7)
胃腸炎	3 (0.5)	1 (0.3)
気管支炎	1 (0.2)	2 (0.7)
中耳炎	2 (0.3)	0 (0.0)
結膜炎	1 (0.2)	0 (0.0)
膿痂疹	1 (0.2)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.2)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	33 (5.4)	18 (6.0)
食欲減退	33 (5.4)	18 (6.0)
神経系障害	68 (11.2)	32 (10.6)
頭痛	68 (11.2)	32 (10.6)
耳および迷路障害	1 (0.2)	0 (0.0)
耳痛	1 (0.2)	0 (0.0)

MedDRA/J Ver.19.0

治験薬接種から各接種 28 (+7) 日後までに発現した有害事象

発現被験者数 (%)

各被験者での発現事象数にかかわらず、器官別大分類、基本語ともに 1 回とカウントした。

2.5 臨床に関する概括評価

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン

表 2.5.5-5 治験薬と関連がある特定有害事象及び副反応 (2/2)

治験薬群	Q/LAIV	プラセボ
解析対象被験者数	608	302
治験薬と関連がある有害事象が1件以上発現した被験者数	413 (67.9)	195 (64.6)
器官別大分類 基本語		
呼吸器、胸郭および縦隔障害	396 (65.1)	186 (61.6)
鼻漏	360 (59.2)	159 (52.6)
咳嗽	169 (27.8)	111 (36.8)
口腔咽頭痛	109 (17.9)	52 (17.2)
鼻出血	4 (0.7)	3 (1.0)
喘鳴	1 (0.2)	0 (0.0)
上気道の炎症	1 (0.2)	0 (0.0)
鼻痛	0 (0.0)	1 (0.3)
胃腸障害	20 (3.3)	12 (4.0)
下痢	14 (2.3)	7 (2.3)
腹痛	6 (1.0)	3 (1.0)
嘔吐	0 (0.0)	2 (0.7)
口唇腫脹	0 (0.0)	1 (0.3)
軟便	1 (0.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	3 (0.5)	3 (1.0)
皮膚炎	2 (0.3)	0 (0.0)
発疹	1 (0.2)	1 (0.3)
皮膚乾燥	0 (0.0)	1 (0.3)
湿疹	0 (0.0)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	11 (1.8)	2 (0.7)
筋肉痛	11 (1.8)	2 (0.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	60 (9.9)	25 (8.3)
発熱	41 (6.7)	12 (4.0)
活動性低下	40 (6.6)	17 (5.6)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.3)

MedDRA/J Ver.19.0

治験薬接種から各接種 28 (+7) 日後までに発現した有害事象

発現被験者数 (%)

各被験者での発現事象数にかかわらず、器官別大分類、基本語ともに1回とカウントした。

2.5.5.3.1.3 死亡及びその他の重篤な有害事象、その他の重要な有害事象

2.5.5.3.1.3.1 死亡

日本人小児を対象とした3試験及び日本人成人を対象とした2試験では、いずれも観察期間中の死亡は認められなかった。

2.5.5.3.1.3.2 その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は D2560C00007 試験では報告されなかった。VN0107-A-J301 試験及び D2560C00006 試験（参考）で発現した重篤な有害事象を以下に要約する。

1) VN0107-A-J301 試験で発現した重篤な有害事象

VN0107-A-J301 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-27 に示す。

重篤な有害事象はプラセボ群では発現せず、Q/LAIV 群で 608 名中 4 名に 4 件発現した。その内訳は、嘔吐、埋伏歯、アデノイド口蓋扁桃摘出、及び単径部ヘルニア修復が各 1 件であった。いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、観察期間内に回復した（表 2.7.6.2-10）。

2) D2560C00006 試験（参考）で発現した重篤な有害事象

D2560C00006 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4.2-28 に示す。

重篤な有害事象は Q/LAIV 群の 3 名及びプラセボ群の 3 名で報告された。Q/LAIV 群で報告された重篤な有害事象は、虫垂炎、扁桃周囲膿瘍、及び痙攣発作で、それぞれ接種 134 日後、112 日後、115 日後に発現した。プラセボ群で報告された重篤な有害事象は、肺炎、骨端症、及び水腎症であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象は報告されず、水腎症を除きすべての重篤な有害事象は観察期間内に回復した。

2.5.5.3.1.3.3 その他の重要な有害事象

日本人小児を対象とした 3 試験ではいずれも治験実施計画書で重要な有害事象を定義しなかったが、D2560C00007 試験の被験者 1 名で報告された多形紅斑は重要な有害事象と判断された。本事象は軽度で因果関係なしと判断され、Day 51 までに回復したことが確認された。

特定有害事象又は有害事象による接種中止はいずれの試験でも認められなかった。

外国人小児を対象とした臨床試験で 2 歳未満の小児で喘鳴の発現率が上昇したことから、喘息及び喘鳴をその他の重要な有害事象として評価した。VN0107-A-J301 試験では Q/LAIV 群 4 名（0.7%）及びプラセボ群 1 名（0.3%）に喘息あるいは喘鳴の有害事象が発現した。これらの被験者は投薬あるいは無処置で発現後 5 日以内に回復した。Q/LAIV 群で喘鳴を発現した 2 名はいずれも基礎疾患として気管支喘息を有しており、治験薬接種から時間が経過していることから、治験薬との因果関係は否定された。また、気管支炎を発現した被験者は、Q/LAIV 群で 19 名（3.1%）、プラセボ群で 11 名（3.6%）であった。D2560C00007 試験では喘息及び喘鳴の有害事象は発現しなかった。D2560C00006 試験（参考）では Q/LAIV 群 3 名（0.3%）及びプラセボ群 4 名（0.9%）で喘息の有害事象が発現した。さらに、Q/LAIV 群 5 名（0.6%）及びプラセボ群 8 名（1.8%）で気管支炎（気管支炎及びアレルギー性気管支炎）の有害事象が発現した。

以上、2 歳～18 歳の日本人小児で本剤接種による喘息及び喘鳴の発現率の上昇はみられなかった。

2.5.5.3.2 臨床検査値の評価

日本人小児を対象とした臨床試験では臨床検査値を評価していない。

日本人成人で臨床検査値を評価した臨床試験は、D145-P501 試験 (5.3.5.1-5 [参考]) 及び D153-P800 試験 (5.3.5.1-8 [参考]) の 2 試験で、いずれも臨床的に重要な所見は認められなかった (2.7.4.3.2)。

2.5.5.3.3 喘息の既往のある被験者での安全性

本剤は、外国人小児を対象とした臨床試験で 2 歳未満の小児で喘鳴の発現率が上昇したことから、VN0107-A-J301 試験で喘息の既往のある被験者での安全性を評価した。基礎疾患又は既往歴としての喘息又は喘鳴の有無別の特定有害事象及び有害事象を表 2.7.4.2-18 及び表 2.7.4.2-21 に示す。

本試験において喘息又は喘鳴の既往のある被験者に明らかな有害事象発現率の上昇や程度の増強、特有の事象の発現などは認められなかったが、基礎疾患又は既往歴としての喘息又は喘鳴を有する被験者が少なく、明確な結論は得られなかった。

2.5.5.3.4 日本人小児での安全性のまとめ

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。TEAE の発現率も Q/LAIV 群とプラセボ群の間に顕著な差は認められず、TEAE のプロファイルは両群で類似していた。

Q/LAIV 群の 608 名中 13 名 (2.1%)、及びプラセボ群の 302 名中 2 名 (0.7%) にインフルエンザが有害事象として報告された。そのうち Q/LAIV 群の 11 名は治験薬との因果関係ありと判定され、これらの被験者からは Q/LAIV 由来のインフルエンザウイルスが同定された。これらの 11 名の被験者は、治験薬接種から 2～8 日後にインフルエンザ様症状が発現して医療機関を受診、インフルエンザの迅速検査あるいは PCR 検査にてインフルエンザに陽性と判定され、すべての被験者で回復が確認された。報告されたインフルエンザ様症状の大部分は、本剤の接種により発現することが予測される特定有害事象と一致していた。本剤は接種後ワクチンウイルスが鼻腔内で増殖するため、接種後数日間は鼻腔からワクチンウイルスが排泄される場合がある。ワクチンウイルスの排泄は接種 1～2 日後からみられ、3～8 日後にピークに達する。そのため、この期間にインフルエンザの迅速検査を実施した場合には陽性となる可能性が高い。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 日後のワクチンウイルスの排泄が盛んな時期に鼻腔拭い液を採取してインフルエンザウイルス検査を実施したため、Q/LAIV 由来のインフルエンザウイルスが同定された可能性が高いと考える。

特定有害事象及び TEAE の年齢別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 Q/LAIV 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。

重篤有害事象は4名にみられたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤接種による喘息及び喘鳴の発現率の上昇はみられず、喘息の既往のある被験者に明らかな有害事象発現率の上昇や程度の増強、特有の事象の発現なども認められなかったが、基礎疾患又は既往歴として喘息又は喘鳴を有する被験者が少なく、明確な結論は得られなかった。

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、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。

2.5.5.4 海外の臨床試験結果に基づく安全性評価（参考）

本剤は、2003年の米国での承認以降、世界各国で承認されており、外国人を対象に実施した臨床試験のデータが豊富に存在する。本項では海外の臨床試験結果に基づき2歳～17歳の外国人小児での安全性を概括する。さらに、呼吸器疾患・喘息・喘鳴の既往のある被験者や免疫抑制状態にある被験者など特別な患者集団での安全性、ワクチンウイルスの伝播、薬物相互作用、妊娠への影響について、海外の臨床試験結果を利用して補足的に説明する。

2.5.5.4.1 比較的良好にみられる有害事象

2歳～17歳の外国人小児を対象としたT/LAIVの臨床試験を用いて安全性併合解析を実施した（5.3.5.3-1 [参考]）。本項では、この解析結果を用いてT/LAIV 1回接種後10日間に発現した特定有害事象及び有害事象を概括する。

2.5.5.4.1.1 特定有害事象

T/LAIV 1回接種後10日間に発現し、対照薬群との発現率の差が1.0%以上であった特定有害事象を表 2.7.4.2-24 に示す。

プラセボ対照試験では、1件以上の特定有害事象が報告された被験者の割合は、T/LAIV 群で74.2%、プラセボ群で69.5%であった。最もよくみられた特定有害事象は、鼻汁／鼻閉（T/LAIV 群: 63.7%、プラセボ群: 56.9%）で、T/LAIV 群とプラセボ群の発現率の差が最も大きい特定有害事象は頭痛（T/LAIV 群: 13.4%、プラセボ群: 6.5%）であった。

TIV 対照試験では、1件以上の特定有害事象が報告された被験者の割合は、T/LAIV 群で70.4%、TIV 群で64.8%であった。TIV 対照試験で最もよくみられた特定有害事象、及びT/LAIV 群とTIV 群の発現率の差が最も大きい特定有害事象は、いずれも鼻汁／鼻閉（T/LAIV 群: 56.7%、TIV 群: 45.0%）であった。

2.5.5.4.1.2 有害事象

T/LAIV 1 回接種後 10 日間に T/LAIV 群の 1%以上に発現し、対照薬群との発現率の差が 0.5%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-25 に示す。

プラセボ対照試験では、1 件以上の有害事象が報告された被験者の割合は、T/LAIV 群で 29.7%、プラセボ群で 27.6%であった。T/LAIV 群の 1%以上に発現し、かつ T/LAIV 群での発現率がプラセボ群より 0.5%以上高かった有害事象は、発熱 (T/LAIV 群: 9.6%、プラセボ群: 7.5%) であった。

TIV 対照試験では、1 件以上の有害事象が報告された被験者の割合は、T/LAIV 群で 20.7%、TIV 群で 18.1%であった。T/LAIV 群の 1%以上に発現し、かつ T/LAIV 群での発現率が TIV 群より 0.5%以上高かった有害事象は、頭痛 (T/LAIV 群: 1.8%、TIV 群: 1.2%) 及び鼻漏 (T/LAIV 群: 1.8%、TIV 群: 0.5%) であった。

2.5.5.4.2 死亡、その他の重篤な有害事象、及びその他の重要な有害事象

2.5.5.4.2.1 死亡

海外試験でみられたすべての死亡 (成人を含む) を表 2.7.4.2-26 に示す。18 歳未満 (2 歳未満を含む) の小児では 9 名の死亡が確認された。死亡時期は T/LAIV 最終接種後 42 日以内が 4 名、最終接種後 43~180 日が 4 名、180 日以降が 1 名であり、T/LAIV 接種と因果関係ありと判断された死亡はなかった。

2.5.5.4.2.2 その他の重篤な有害事象

海外試験で 2021 年 8 月 31 日までに Q/LAIV を接種された被験者での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-3 に、T/LAIV を接種された被験者での重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4.7-4 にそれぞれ示す。Q/LAIV を接種した試験は少ないものの、T/LAIV と比較し、Q/LAIV で特筆すべき事象はなかった。(2.7.4.2.1.3.2)。

2.5.5.4.2.3 その他の重要な有害事象

海外試験での喘息及び喘鳴の評価は、2.7.4.2.1.4.2.1 に詳細に説明する。また、MI-CP111 試験では T/LAIV を接種した被験者の部分集団で入院事象の増加が示されたため、理由を問わない入院もその他の重要な有害事象として 2.7.4.2.1.4.2.2 で評価した。本項では、本剤を 2 歳未満の小児に適応しない根拠となるこれらの事象について結論を中心に簡潔に説明する。

1) 喘息及び喘鳴

1 歳~17 歳の健康な小児約 9600 名を対象に実施した第 III 相プラセボ対照安全性試験 (AV019 試験、5.3.5.1-3 [参考]) では、18~35 ヶ月の小児で接種後 42 日以内の喘息/反応性気道疾患の発現率がプラセボ群と比べ T/LAIV 群で高かった。また、事後解析の結果では、59 ヶ月までの小児で統計学的に有意なリスクの上昇が否定できなかった。

この結果に基づき、AstraZeneca 社は 6~59 ヶ月の小児を対象に治験薬接種後の喘鳴を前向

きに収集するようデザインした、第 III 相 TIV 対照比較試験（MI-CP111 試験、5.3.5.1-10 [参考]）を実施した。その結果、6～23 ヶ月の小児での T/LAIV 接種後 42 日以内の喘鳴の発現率が、TIV と比較して統計学的に有意に高かった。なお、本治験でも、T/LAIV の TIV 対照及びプラセボ対照試験の安全性併合解析でも、24 ヶ月以上の小児では T/LAIV 接種後の喘鳴の発現率に有意な上昇は認められなかった。

2) 入院

第 III 相 TIV 対照比較試験（MI-CP111 試験、5.3.5.1-10 [参考]）の事後解析では、6～11 ヶ月の被験者で、T/LAIV 接種 180 日後までに入院する割合が、TIV と比較して統計学的に有意に増加した。この比較的低年齢の小児での入院のほとんどが遅発性であり、特定の時期での集中はみられず、低年齢の小児集団で多く診断されることが予想される疾患（消化管感染及び下気道感染）に起因していた。本治験の 12 ヶ月以上の被験者では、このような入院の増加は認められず、24 ヶ月以上の小児を対象とした安全性併合解析では、T/LAIV 接種者での重篤な有害事象の発現率増加もみられなかった。

6～23 ヶ月の小児でみられた喘鳴の発現率の上昇、及び 6～11 ヶ月の小児にみられた入院の発生率の上昇を踏まえ、本剤は海外と同様に 2 歳未満の小児に適応しないことが適切であると考ええる。

2.5.5.4.3 特別な患者集団及び状況下における安全性

特別な患者集団として、喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患の既往のある被験者での安全性を 2.7.4.5.1.1、免疫抑制された被験者での安全性を 2.7.4.5.1.2 でそれぞれ評価した。本項では結論を中心に簡潔に説明する。

2.5.5.4.3.1 喘息、喘鳴、又は呼吸器疾患を有する被験者での安全性

合計 4400 名を超える 6 ヶ月～17 歳の小児を対象に実施した 3 試験（D153-P514 試験¹⁴、D153-P515 試験¹⁵、及び AV010 試験¹⁶）で、呼吸器疾患を有する被験者での T/LAIV の安全性をプラセボ又は TIV 対照試験にて前向きに検討した結果、T/LAIV 接種後に喘息の悪化、気道感染、喘鳴、又は呼吸器疾患による入院の発生率上昇を伴わないことが確認された（2.7.4.5.1.1）。

この結果から、これらの呼吸器疾患の既往を有する場合で、本剤の安全性に特段の懸念は認められなかった。しかし、国内臨床試験では重度の喘息を有する者や喘鳴の症状を呈する者での安全性データは限られることから、添付文書案の接種要注意者の項で注意喚起することが適切と考える。

2.5.5.4.3.2 免疫抑制された被験者での安全性

免疫抑制された被験者での安全性は、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus: HIV）感染患者を対象とした臨床試験、及び小児がん患者を対象とした臨床試験にて評価した。

これらの試験から、軽度から中等度の免疫機能低下が認められる被験者での本剤の安全性プロファイルは、健康な被験者と比較して大きな違いはないことが確認された (2.7.4.5.1.2)。

一方、日本国内では一般に免疫抑制下で生ワクチンの接種は行わないため、「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」を接種不適当者と設定し、本剤を接種しないこととした。

2.5.5.4.4 ワクチンウイルスの伝播

ワクチン接種を受けた人から非接種の人への接触によるワクチンウイルス伝播のリスクを評価するために、託児所に通う小児を対象に無作為化プラセボ対照二重盲検試験 (D145-P500 試験、5.3.5.1-4 [参考]) を実施した。8～35 ヶ月の 197 名の被験者を T/LAIV 群 (98 名) 又はプラセボ群 (99 名) に無作為に割り付け、1 回接種した。プラセボ被接種者は接種後 20 日以上追跡調査され、鼻腔スワブが 4 日以内の間隔で採取された。同室する 4 名以上のグループのうち 1 名以上の T/LAIV 被接種者を含む 57 名を伝播性評価集団とした。

伝播性評価集団のうち 6 名からインフルエンザウイルスが回収され、このうちワクチンウイルスの排泄が確認できたのは 1 名であった。この被験者から分離されたウイルス株は、ワクチン株の低温馴化、温度感受性、及び弱毒性の表現型を保持する B 型株であり、同じ託児所内の T/LAIV 被接種者から培養した B 型ウイルスと比較すると、同じ遺伝子配列が認められた。B 型ワクチンウイルスが分離されたプラセボ被接種者では、T/LAIV を接種した被験者で報告されたものと同様の特定有害事象が認められたが、臨床的に重大な事象はみられなかった。

統計モデルによる解析では、T/LAIV を接種した 1 名の被験者から接触集団内の 1 名の被験者へ伝播する確率は 0.58% (95% CI 上限が 1.72%) と推定された。T/LAIV を接種した被験者が 2 名、3 名、4 名、又は 5 名の場合は、接触した被験者へ伝播する確率は、それぞれ 1.16%、1.73%、2.30%、又は 2.87% と推定された (2.7.4.4.2.1)。

以上より、託児所等の集団生活環境でワクチンウイルスが伝播する可能性は低く、ウイルス伝播により臨床的に重大な事象を招く確率は低いと考えられた。しかし、まれに本剤のワクチンウイルスの二次感染が確認されていること、及び本剤の企業中核データシートで免疫不全者へのワクチンウイルスの伝播について注意喚起されていることから、添付文書案のその他の注意の項で注意喚起することが適切と考える。

2.5.5.4.5 他の生ワクチンとの同時接種

3 本のプラセボ対照試験では、他の生ワクチン (麻しんおたふくかぜ風しん混合ワクチン、水痘ワクチン、及び経口生ポリオワクチン) と T/LAIV を同時に接種した場合の安全性を評価した。各試験では、T/LAIV 又はプラセボのいずれかを 2 回接種し、他のワクチンを 1 回接種した (表 2.7.4.5-1)。

各種生ワクチンを T/LAIV と同時に接種した場合も個別に接種した場合も安全性プロファイルに変化はみられなかった (2.7.4.5.3.1)。

他の生ワクチンとの同時接種による免疫応答の干渉に関する懸念はなく、安全性プロファイ

ルに影響はないこと、日本では 2020 年 10 月 1 日付で改正された定期接種実施要領¹⁷によって、生ワクチン（注射剤）同士の場合を除き接種間隔の規定が撤廃されたことを踏まえ、添付文書では「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」とした。

2.5.5.4.6 その他の薬物相互作用

その他の薬物又は食物との潜在的な相互作用を検討する試験は実施していない。本剤とその他の薬物又はワクチンとの潜在的な相互作用について以下に記述する。

抗インフルエンザウイルス薬は、インフルエンザウイルスに対し抗ウイルス活性があるため、本剤の効果を減弱する可能性がある。

本剤とライ症候群の関連を示すデータはないが、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ことを考慮すると、これらの薬剤の投与を受けている小児には本剤を慎重に接種すべきであり、添付文書案の相互作用の項で注意喚起することが適切と考える。

2.5.5.4.7 妊婦及び授乳婦での使用

妊婦又は授乳婦での本剤の安全性は広範囲には検討していない。妊娠時の弱毒生インフルエンザワクチンの安全性に関する臨床データは、主に臨床試験で Q/LAIV 又は T/LAIV を接種した被験者からの報告、AstraZeneca 社が実施する市販後臨床試験及び AstraZeneca 社以外で実施された臨床試験で T/LAIV を接種した女性の報告、及び市販の T/LAIV を接種した女性の自発報告と文献に記述された報告である。これまでに得られているデータでは、T/LAIV 被接種者で生じた自然流産の割合は、一般母集団で予想される割合と比べて多くなかった。

妊娠中に T/LAIV を接種した女性への影響を検討したデータベース試験（MI-MA225 試験、[5.3.5.2-3](#) [参考]）では、出産に至った 138 名の女性を後方視的に調査した結果、限られたデータではあるものの妊婦に対する安全性シグナルは検出されなかった。

T/LAIV 接種後の安全性を評価した市販後臨床試験（FM025 試験、[5.3.5.2-2](#) [参考]）では 100 件の妊娠が報告され、そのうち 96 件の転帰が確認できた。有害転帰として、斜指症、無心体双胎、心奇形が報告されたが、いずれも T/LAIV との関連は低い、又はないと考えられる。

日本で実施された臨床試験で妊娠の報告はない。海外で実施された臨床試験及び市販後の自発報告等による妊娠の報告、転帰等の詳細を [2.7.4.5.4.2](#) に示す。

日本では生ワクチンの妊婦への接種は原則禁忌とされており、また妊娠中の本剤の安全性データは十分ではないため、本剤の妊婦への接種は推奨しない。添付文書案の接種不適当者の項に設定することが妥当であると考え。

授乳婦に対する使用のデータは限られており、米国国立アレルギー感染症研究所による授乳婦とその乳児を対象とした試験が 1 件ある¹⁸。この試験では、T/LAIV 接種後 28 日間を通して母乳育児を予定している健康な産後女性を対象に接種 2 日後と 8 日後の乳汁を分析した結果、ワクチンウイルスは検出されなかった（[2.7.4.5.4.3](#)）。

授乳婦での安全性データは十分ではないため、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であり、添付文書案の接種要注意者の項で注意喚起することが適切と考える。なお、欧州でも母乳栄養の有益性や治療上の必要性等を考慮すべきと記載されている。

2.5.5.4.8 T/LAIV 使用時の長期にわたる安全性

外国人小児を対象とした複数の臨床試験の結果から、本剤を 4 シーズン継続的に接種した時の安全性が示されている。

15～71 ヶ月の小児を対象とした臨床試験では、4 年間にわたり毎年 T/LAIV を接種しても特定有害事象の発現頻度の増加はみられなかった¹⁹。

また、18 ヶ月～18 歳の小児に 4 年間にわたり T/LAIV を毎年接種した臨床試験では、事前に定義した医学的に重要な急性呼吸器疾患（medically attended acute respiratory illness: MAARI）及び喘息のリスクを評価した。その結果、4 シーズンのワクチン接種による MAARI 及び喘息のリスク上昇は認められなかった²⁰。

2.5.5.5 有害事象の予防、緩和、管理

本剤の開発中及び上市後に発現した有害事象は、添付文書等で適切に情報提供、注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画に基づく医薬品安全性監視活動、及びリスク最小化活動等を通じ、有害事象の予防、緩和、管理のための対策を講じる予定である。

2.5.5.6 過量投与、薬物乱用、離脱症状及び反跳現象

本剤の過量投与としては、通常量の 2 倍を誤って接種した報告が多い。過量投与は 2021 年 8 月 31 日までに 47 件報告された。このうち有害事象に関連する報告は 7 件あり、5 件は本剤以外との関連性が示唆される行動、あるいは薬剤が特定されている。残り 2 件は関連性不明である。過量投与の詳細は 2.7.4.5.5 に記載した。

薬物乱用に関連したデータはない。本剤は弱毒生インフルエンザワクチンであり、薬物乱用あるいは薬物依存性を有するいずれの薬物群にも属していない。

本剤は、薬物依存を示唆する特性はなく、また連続して接種されることもない。本剤の接種に関連した薬物依存からの離脱あるいは反跳現象も報告されていない。

2.5.5.7 世界規模の市販後試験、海外での使用状況

本剤は 2003 年 6 月 17 日に米国で最初に製造販売が承認された。2021 年 8 月 31 日時点で、米国、欧州、カナダ、イスラエル、オーストラリア、香港、及びマカオで承認されており、累計 1 億 6700 万ドーズ以上が使用されている。安全性上の問題による、製造販売承認の取り消し、製剤の製造停止、あるいは流通制限はない。

なお、最近実施された複数の市販後調査の結果、米国では本剤の A/H1N1 亜型株に対する有効性が低かったことから、2016 年に ACIP は本剤の接種勧奨を取りやめた。それ以来、米国で

はほとんど使用されておらず、AstraZeneca 社はその原因究明を続け、接種勧奨の再開に向け規制当局や ACIP と継続的に協議し、2018/19 シーズンから接種勧奨が再開された。米国以外の市販後調査では本剤の有効性に疑義は認められておらず、使用規制、流通制限は実施されていない。

2.5.5.8 安全性の結論

本剤は、2 歳～18 歳の健康な日本人小児に対して安全性上の特段の懸念は認められなかった。2 歳～6 歳の低年齢層の小児では、7 歳～18 歳の小児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 Q/LAIV 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と考える。

本剤の添付文書は、FluMist Quadrivalent の添付文書²¹ 及び Fluenz Tetra の製品概要 (summary of product characteristics: SmPC)²² に要約している記述に基づき、日本向けに一部改変している。T/LAIV 試験で 24 ヶ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。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

本剤は、季節性インフルエンザワクチンとして 2003 年に米国で承認されて以降、世界各国で承認され、豊富な使用実績が存在し、各国での臨床試験においてインフルエンザ発症予防効果が確認されている。2 歳～18 歳の日本人小児に対して 1 回接種で発症予防効果が確認されたことは、不活化インフルエンザワクチンの 2 回接種が必要な 2 歳～12 歳の小児での通院負担の軽減に加え、他の予防接種スケジュールへの影響の低減にも繋がる。

さらに本剤は、注射針を使用せず噴霧器を用いて鼻腔に噴霧するため針穿刺による疼痛がなく、注射部位の紅斑や腫脹などの注射部位反応もない。また、針刺し事故のリスクもない。被接種者に恐怖心や不安感を与えず、医療従事者にとって安全性上の大きな懸念なくかつ簡便にインフルエンザの予防接種ができる点は本剤の大きなベネフィットである。

2.5.6.2 リスク

本剤の安全性上の懸念は、24 ヶ月未満の小児での医学的に重大な喘鳴と、6～11 ヶ月の小児での入院の増加であるが、これらの年齢層は海外でも日本でも本剤の適応年齢には含まれない。なお、12 ヶ月以上の小児では入院の増加はみられず、24 ヶ月以上の小児では喘鳴の発現率の有意な上昇もみられていない。

海外では過敏症（アナフィラキシーを含む）を重要な特定されたリスクとしているため、日本でも医薬品リスク管理計画書に重要な特定されたリスクとして設定した。ただし、アナフィラキシー等の過敏反応により起こり得る事象として「ショック」もあることから、事象名を「ショック・アナフィラキシー」とした。さらに、ギラン・バレー症候群、痙攣（熱性痙攣を含む）、及びサリチル酸系医薬品、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸との併用に係るライ症候群及びインフルエンザ脳炎・脳症を重要な潜在的リスクとし、市販後の医薬品安全性監視活動を通じ安全性情報を収集する予定である。

本剤は日本人小児での安全性が確認され、新たなリスクは特定されなかったものの、日本人での接種経験は少なく、市販後の医薬品安全性監視活動等を通じ日本人での本剤使用のリスク評価を実施する必要があると考える。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、2 歳～18 歳の小児に 1 回接種することによって、インフルエンザに対する発症予防効果が期待される。また、注射針のない噴霧器を使用するため接種が容易であり、接種時の痛みを伴わない。したがって、本剤の導入により、特に小児において抵抗感のある皮下注射と比べて、不安や恐怖を与えず接種できることから接種率の向上が期待され、小児のインフルエンザの予防のみならず重症化の抑制や、社会全体の保健衛生に一層貢献することが期待される。

日本人を対象とした臨床試験から、日本で適応を予定している 2 歳～18 歳の年齢層では、新たなリスクは特定されなかった。ただし、日本人での接種経験は少なく、市販後の医薬品安全性監視活動等を通じ日本人での本剤使用のリスク評価を実施する必要があると考える。

2.5.7 参考文献

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.
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.
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.
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一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. Cox NJ, Subbarao K. Influenza. *Lancet*. 1999;354:1277-82.
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.
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.
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) .
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.
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>.
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.
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>.
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.
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.
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.
 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.
 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).
 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§=X01256#all>.
 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.
 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.
 21. FluMist Quadrivalent Prescribing Information. Gaithersburg, MD: MedImmune, LLC; 2022.
 22. Fluenz Tetra Summary of Product Characteristics (SPC). Cambridge: AstraZeneca UK Limited; 2022.