

## 経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの使用に関する考え方

～医療機関の皆様へ～

日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会

経鼻弱毒生インフルエンザワクチン (live attenuated influenza vaccine: LAIV) は 2003 年に初めて米国で承認され、2023 年 4 月時点で 36 の国と地域で承認されています<sup>1)</sup>。小児にとって、ワクチンに伴う痛みは重大な懸念事項であり、経鼻接種による痛みの軽減には重要な意義があります。国内においては長年に渡り未承認のままでしたが、2023 年 3 月 27 日に LAIV (商品名:フルミスト<sup>®</sup>点鼻液) の製造販売承認がなされ、実際の接種が 2024/25 シーズンから開始される見込みとなっていることから、日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会はその使用に関する考え方を示します。

### 日本小児科学会予防接種・感染症対策委員会の推奨

・不活化インフルエンザ HA ワクチン (正式名称: インフルエンザ HA ワクチン) (inactivated influenza vaccine: IIV) と経鼻弱毒生インフルエンザワクチン (live attenuated influenza vaccine: LAIV) の間にインフルエンザ罹患予防効果に対する明確な優位性は確認されていません。

① 2 歳～19 歳未満に対して、不活化インフルエンザ HA ワクチンまたは経鼻弱毒生インフルエンザワクチンのいずれかのワクチンを用いたインフルエンザ予防を同等に推奨しますが、特に喘息患者には不活化インフルエンザ HA ワクチンの使用を推奨します。経鼻弱毒生インフルエンザワクチンは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、授乳婦、周囲に免疫不全患者がいる場合は不活化インフルエンザ HA ワクチンの使用を推奨します。

② 生後 6 か月～2 歳未満、19 歳以上、免疫不全患者、無脾症患者、妊婦、ミトコンドリア脳筋症患者、ゼラチンアレルギーを有する患者、中枢神経系の解剖学的バリアー破綻がある患者に対しては不活化インフルエンザ HA ワクチンのみを推奨します。

### 1. 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン (LAIV) について

#### 1) 製品特徴

LAIV は当初、3 価ワクチン (trivalent live attenuated influenza vaccine: LAIV3) として承認されましたが、2012 年以降、米国を皮切りに 4 価ワクチン (quadrivalent live attenuated influenza vaccine: LAIV4) への切り替えが行われました。申請の段階では、LAIV4 として 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 4 株が含有されていました<sup>2)</sup>。ワクチンウイルス株は、次期インフルエンザシーズンで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ます。

LAIV に含まれる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 IgA を介した局所免疫、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ます。

2)有効性

【国内】

・国内における LAIV（商品名：フルミスト®点鼻液）薬事承認時の臨床試験では、LAIV と不活化インフルエンザ HA ワクチン（正式名称：インフルエンザ HA ワクチン）（inactivated influenza vaccine; IIV）の直接比較試験は実施されていません<sup>1)</sup>。

・2016/17 シーズンに 2 歳～19 歳未満の健康小児を対象として、LAIV（595 例）又はプラセボ（290 例）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が行われました。その結果を表 1 に示します<sup>1)-3)</sup>。

表 1. インフルエンザ罹患予防に対する有効性（vaccine efficacy）

国内第III相試験	インフルエンザ発症 (発症率)		被験者数 相対リスク減少率 (95%信頼区間)
	LAIV4 (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/Vistoria	4 (0.7%)	3 (1.0%)	35.0 (-188.5~85.4)%

①全ての株によるインフルエンザ疾患に対する LAIV の有効性（vaccine efficacy）は 28.8%であり、日本人小児でのインフルエンザ罹患予防効果が示されました<sup>1)-3)</sup>。

②ただし、調査が行われた 2016/17 シーズンにおいて検出された分離株の 83%を占めた A/H3N2 亜型株に対する日本人小児におけるインフルエンザ罹患予防効果は 28.0%であることが確認されましたが、A/H1N1 亜型株や B 型株に対する有効性は確認できませんでした<sup>2)</sup>。

【国外】

・国外の市販後調査に基づく報告（表 2）では、LAIV と IIV の間に A/H3N2 亜型株に対する有効性の明らかな違いはみられなかったと報告されています<sup>1)2)</sup>。

表 2. 2016/17 シーズンに実施された国外の市販後調査における有効性（vaccine effectiveness）

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	
	LAIV4	IIV	LAIV4	IIV	LAIV4	IIV
接種ワクチン						
A/H3N2 % (95%信頼区間)	38 (7,59)	55 (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)
全ての分離株 % (95%信頼区間)	NA	NA	NA	NA	74 (33,90)	46 (-20,76)

・米国からの報告によると、A/H1N1pdm2009 が流行した 2015/16 シーズンにおける、2 歳～17 歳におけるインフルエンザ罹患に対する LAIV、IIV の有効性（vaccine effectiveness）はそれぞれ 3%（95%信頼区間（CI）：-49, 37）、63%（95%CI: 52, 72）でした<sup>4)</sup>。LAIV の低い有効性（vaccine effectiveness）は過去 2 シーズン（2013/14 及び 2014/15 シーズン）に続くものであったことから、米国の予防接種諮問機関である

Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) はその後の 2 シーズン (2016/17 及び 2017/18 シーズン)、一時的に LAIV の推奨を中止しました。

・2010/11～2016/17 シーズンにおける systematic review と meta-analysis によると、2 歳～17 歳における全ての分離株、A/H1N1pdm09 株によるインフルエンザ罹患に対する LAIV の有効性 (vaccine effectiveness) は、それぞれ 45% (95%CI: 32, 56)、25% (95%CI: 6, 40) であったと報告されています<sup>5)</sup>。

・米国においても 2018/19 シーズン以降は、LAIV の推奨が再開されており<sup>6)</sup>、ACIP は、LAIV と IIV を含む全てのインフルエンザワクチンを同等に推奨しています<sup>7)8)</sup>。

### 3) 安全性

主な副反応(国内)<sup>3)</sup>

10%以上: 鼻閉・鼻漏(59.2%)、咳嗽、口腔咽頭痛

1～10%未満: 鼻咽頭炎、食欲減退、下痢、腹痛、発熱、活動性低下・疲労・無力症、筋肉痛、インフルエンザ\*

1%未満: 発疹、鼻出血、胃腸炎、中耳炎

頻度不明: 顔面浮腫、蕁麻疹、ミトコンドリア脳筋症の症状悪化

\*接種後数日にインフルエンザ様症状を呈した場合に、病原体検査を行った場合にワクチン由来ウイルスが検出され、インフルエンザと診断される可能性があります。

## 2. LAIV (商品名:フルミスト<sup>®</sup>点鼻液) の接種方法

### 1) 接種適応年齢: 2 歳～19 歳未満<sup>3)</sup>

・国外での臨床試験において、2 歳未満の小児に LAIV 接種した後に入院及び喘鳴のリスクが増大したとの報告があります。現時点では、2 歳未満の小児等に対する接種適応はありません<sup>3)</sup>。

・国外においては、2 歳以上 49 歳以下を接種適応年齢としていますが、国内における接種適応年齢の上限は 19 歳未満です。

2) 接種回数: 各シーズン 0.2mL を 1 回 (左右の鼻腔内に各 0.1mL を 1 噴霧ずつ、合計 2 噴霧)

**注射用ではありません。絶対に注射しないでください。**

実際の接種方法は文末の図 1 を参照。

・米国では、過去に 2 回以上のインフルエンザワクチン接種歴がない 8 歳までの小児に対して、LAIV4 を同一シーズンにおいて少なくとも 4 週間あけて 2 回接種することを推奨していますが<sup>7)-9)</sup>、国内においては、全ての接種適応年齢 (2 歳～19 歳未満) において、1 シーズンにおける最大接種回数を 1 回としています。

### 3) 接種不相当者

・添付文書上は、以下の条件を満たす場合を接種不相当者としています<sup>3)</sup>。

① 明らかな発熱を呈している者

② 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

③ 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

④ 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

・米国においては、「弱毒生ワクチンである LAIV のウイルスに起因する疾病リスク（ワクチンによるインフルエンザ症状の発症や重症化）は未確定だが、生物学的には妥当であるため、先天性/後天性免疫不全症、免疫抑制剤使用中の者、無脾症（機能的無脾症を含む）など免疫が低下している者、中枢神経系の解剖学的バリアー破綻がある者（人工内耳埋め込み術を受けている、内耳の先天性形成不全、持続的な脳脊髄液の交通など）への LAIV 接種を推奨しない」としている<sup>7)-10)</sup>。

⑤妊娠していることが明らかな者

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

#### 4) 注意事項

##### ①同時接種、接種間隔

・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ます<sup>3)</sup>。

・米国においては、同時接種を除き、LAIV と他の生ワクチンの接種は、少なくとも 4 週間以上あける必要があるとしています<sup>7)8)</sup>。

・英国においても、以前は米国と同様の推奨をしていましたが、現在は LAIV と他の生ワクチンの接種は、特に間隔をあける必要はないとしています<sup>11)</sup>。

・国内の添付文書には LAIV と他の生ワクチンの接種間隔を制限する記載はありません。

##### ②ゼラチン

・国内の添付文書は、「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」を接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）に分類しています<sup>3)</sup>。一方で、同添付文書は、「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」を接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）に分類しており、<sup>3)</sup> LAIV は安定剤として精製ゼラチンを含有しています。

・日本小児科学会は、ゼラチンによってアナフィラキシーを呈したことがある場合には、IV のみを推奨します。

##### ③卵アレルギー

・国内の添付文書は、「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」を接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）に分類しています<sup>3)</sup>。

・米国においては、「卵アレルギーのみの場合は、重症度に関係なく、あらゆるワクチン被接種者に推奨される以上の（特別な）安全対策は必要ない。」としています<sup>8)9)</sup>。

##### ④喘息

・LAIV は経鼻接種ワクチンであり重度の喘息を有する者又は喘鳴の症状を呈する者における接種には注意が必要です。

・国内の添付文書は、「重度の喘息を有する者又は喘鳴の症状を呈する者」を接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）に分類しています<sup>3)</sup>。

・米国では、喘息または喘鳴の既往歴のある 2~4 歳児への接種を推奨していません<sup>9)</sup>。

##### ⑤水平伝播

・LAIV の接種を受けた小児は、鼻咽頭分泌物中にワクチンウイルスを最長 3-4 週間排出する可能性があります<sup>2)7)</sup>。実際、重篤な疾患との関連は報告されていないものの、LAIV 被接種者から未接種者へのワクチン由来ウイルスの水平伝播が報告されています<sup>7)</sup>。

・国内の添付文書には、「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。」という記載があります<sup>3)</sup>。

・米国においては、重度の免疫抑制者の濃厚接触者（例えば、家庭内接触者）は LAIV の接種をするべきではないとしています<sup>8)9)</sup>。

#### ⑥授乳婦・妊婦・妊娠の可能性のある女性

・IIV は授乳婦、妊婦、妊娠の可能性のある女性すべてに接種が可能ですが、LAIV は、妊娠していることが明らかかな者は接種不相当者です。LAIV を接種する場合、妊娠出産年齢の女性においては、あらかじめ約 1 か月間避妊した後接種し、ワクチン接種後約 2 か月間は妊娠しないように注意します<sup>3)</sup>。また、国内の添付文書には、「水平伝播の可能性があるため、授乳婦は LAIV 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。」「授乳婦は、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。」という記載があります<sup>3)</sup>。

#### ⑦抗インフルエンザウイルス薬

・LAIV と抗インフルエンザウイルス薬を併用した場合、ワクチンウイルスの増殖が抑制され、LAIV の効果が減弱する可能性があります<sup>3)</sup>。

・米国においては、過去 48 時間以内にオセルタミビルまたはザナミビル、過去 5 日以内にペラミビル、または過去 17 日以内にバロキサビルを投与された場合は、LAIV の接種を推奨していません<sup>7)9)</sup>。

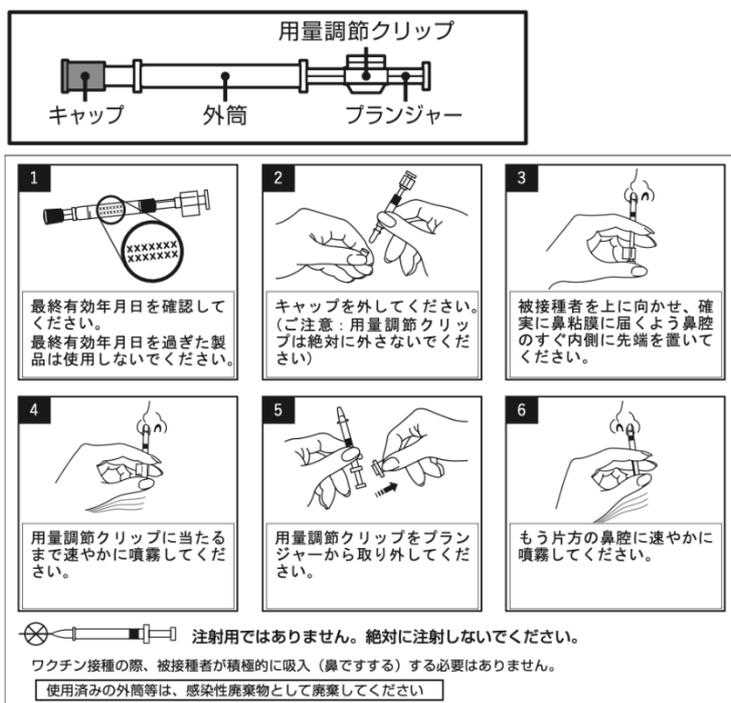
#### ⑧サリチル酸系医薬品（アスピリン等）、ジクロフェナクナトリウム、メフェナム酸

・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ります<sup>3)</sup>。

#### ⑨頭蓋顔面奇形

・国内添付文書上は、接種要注意者には含まれていませんが、European Medicines Agency は頭蓋顔面奇形が修復されていない小児に対する LAIV 投与の安全性に関するデータはないとしています<sup>12)</sup>。

図 1. LAIV（フルミスト®点鼻液）の接種方法 文献<sup>3)</sup>より転載



## 文献

1. 第 25 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会. 小児に対するインフルエンザワクチンについて. 2024.  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001256393.pdf> (2024 年 8 月 20 日閲覧)
2. 第一三共株式会社. フルミスト点鼻液に関する資料.  
<https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230424001/index.html> (2024 年 8 月 20 日閲覧)
3. 第一三共株式会社. 経鼻弱毒生インフルエンザワクチン フルミスト点鼻液 添付文書. 2023.  
[https://www.medicalcommunity.jp/filedsp/products\\$druginfo\\$flm\\$pi/field\\_file\\_pdf](https://www.medicalcommunity.jp/filedsp/products$druginfo$flm$pi/field_file_pdf) (2024 年 8 月 20 日閲覧)
4. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2016–17 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2016; 65: 1-54.
5. Lisa Grohskopf. Review of Effectiveness of Live Attenuated Influenza Vaccine. *the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) meeting* 2018. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/59905> (2024 年 8 月 20 日閲覧)
6. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2018–19 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2018; 67: 1-22.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (Pink Book) 14th edition. 2021.
8. Lisa A. Grohskopf, Lenee H. Blanton, Jill M. Ferdinands. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023–24 Influenza Season. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2023; 72.  
<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/pdfs/rr7202a1-H.pdf> (2024 年 8 月 20 日閲覧)
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger. 2024. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> (2024 年 8 月 28 日閲覧)
10. Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, et al. Red Book: 2024-2027 Report of the Committee on Infectious Diseases 33rd. 2024.
11. 福田 治久. 医療システムの質・効率・公正 医療経済学の新たな展開(Vol.9) ワクチンデータベースを用いたワクチンの有効性・安全性の科学的検証. *医学のあゆみ* 2023; 286(11): 921-7.
12. European Medicines Agency. Fluenz Tetra Summary of product characteristics. 2023.  
[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/fluenz-tetra-epar-product-information_en.pdf) (2024 年 8 月 28 日閲覧)