

日本標準商品分類番号 876313

医薬品リスク管理計画対象製品

市販直後調査

販売開始後6カ月間

総合製品情報概要

エフルエルダ[®] 筋注

高用量インフルエンザHAワクチン ウイルスワクチン類

生物由来製品 **Efluelda[®]** intramuscular injection

薬価基準未収載

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

生物学的製剤基準

発売
準備中

2. 接種不適合者(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

CONTENTS (目次)

開発の経緯	3
エフルエルダ®筋注の特徴	4
製品情報(ドラッグインフォメーション)	5
エフルエルダ®筋注の使用方法	9
臨床成績	10
1. 国内第Ⅲ相試験(QHD00010)(60歳以上日本人健康成人対象試験)	11
2. 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12)(65歳以上健康成人対象試験)(海外データ)	17
3. 海外第Ⅲ相試験(QHD00013)(65歳以上健康成人対象試験)(海外データ)	20
4. 海外第Ⅲ相試験(QHD00011)(60歳以上健康成人対象試験)(海外データ)	24
5. システマティックレビュー・メタアナリシス(海外データ)	30
薬効薬理	36
1. 作用機序	36
2. 臨床薬理試験	36
3. 非臨床試験	38
毒性試験	39
1. 単回/反復投与毒性試験(ウサギ)	39
2. 局所刺激性試験(ウサギ)	39
製剤学的事項	40
取扱い上の注意	40
包装	41
関連情報	41
主要文献	42
製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)	43

開発の経緯

インフルエンザは、インフルエンザウイルスA型及びB型によって引き起こされる感染力の強い急性ウイルス感染症です。インフルエンザウイルスは、主要抗原であるエンペロープの糖タンパク質ヘムアグルチニン (HA) 抗原及びノイラミニダーゼ (NA) 抗原が、絶え間なく遺伝子変異及び抗原変異を起こすことが特徴です。

多くの国及びシーズンで流行するインフルエンザウイルスは、A型 (H1N1亜型及びH3N2亜型) が大部分を占めており¹⁾、B型が優勢になることはまれですが、B型はしばしばA型と共に流行します。近年、B型の2つの異なる系統 (Victoria系統及びYamagata系統) が、程度の違いはあるものの、世界中で流行しており、流行するB型系統の予測は困難とされています^{2, 3, 4)}。インフルエンザは、すべての年齢層の人に感染し、重大な罹患率と死亡につながる可能性があり、世界保健機関 (WHO) によると、毎年インフルエンザの流行により、世界中で推定300万から500万人の重症患者が発生し、29万から65万人の死亡が報告されています⁵⁾。また、2016年から2017年に、検査で確認されたインフルエンザ症例における死亡の大多数を65歳以上が占めていました⁶⁾。日本におけるインフルエンザの年間患者報告数は、2018年及び2019年がおおよそ190万人、2020年が56万人であり、各年にインフルエンザ関連で入院した患者の44~73%は60歳以上でした⁷⁾。

高齢者では、主として加齢やフレイル、合併症の増加により、インフルエンザワクチンに対する免疫応答が健康な若年成人と比較して低下することが知られています^{8, 9, 10)}。そこで、Sanofi社は高齢者におけるインフルエンザに対する予防効果を高めるために、ワクチン中の1株当たりの抗原量を60 μ gに増量した高用量インフルエンザHAワクチンを開発しました。高用量インフルエンザHAワクチンとしては、はじめに海外において高用量3価インフルエンザHAワクチン (TIV-HD) が承認され (国内未承認)、その後、高用量4価インフルエンザHAワクチン (QIV-HD) とTIV-HDの免疫原性に非劣性が確認されたことにより、TIV-HDの有用性がQIV-HDに外挿できると考えられました。エフルエルダ[®]筋注 (以下、本剤) は、60歳以上の成人を対象とした、4種類のインフルエンザウイルス株 (A/H1N1亜型、A/H3N2亜型、ならびにB型のVictoria系統及びYamagata系統から各1種類) のHA抗原をそれぞれ60 μ g含む高用量インフルエンザHAワクチンです。本剤は、2019年11月に米国で初めて承認され、2023年12月時点で、欧州連合、英国及びオーストラリアを含む25以上の国又は地域で販売されています。

本邦では、国内第Ⅲ相試験 (QHD00010) を実施し、60歳以上の日本人における本剤の筋肉内接種による免疫原性及び安全性が評価されたことから、2024年12月、「インフルエンザの予防」を効能又は効果として、本剤の製造販売承認を取得しました。

開発の経緯

エフルエルダ[®]
筋注の特徴

製品情報
(トピックインフォ
メーション)

エフルエルダ[®]
筋注の使用方法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項 /
取扱い上の注意

包装 /
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

エフルエルダ®筋注の特徴

開発の経緯

エフルエルダ®
筋注の特徴

製品情報
(トラッキングインフォ
メーション)

エフルエルダ®
筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

- 1 高齢者におけるインフルエンザに対する予防効果を高めるために、インフルエンザウイルス株※1のHA抗原量をそれぞれ60 μ gに増量した、国内初の高用量4価インフルエンザHAワクチンです。(5ページ)
- 2 60歳以上の日本人健康成人を対象とした幾何平均抗体価(GMT)比及び抗体陽転率※2から、エフルエルダ®筋注の標準用量4価インフルエンザHAワクチンに対する優越性が検証されました。[国内第Ⅲ相試験(QHD00010)](11~16ページ)
- 3 65歳以上の健康成人を対象とした接種後14日以降におけるインフルエンザ発症率について、高用量3価インフルエンザHAワクチン(TIV-HD)群の標準用量3価インフルエンザHAワクチン(TIV-SD)群に対する相対的有効性は24.24%で、TIV-HDの優越性が検証されました。[海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12)(海外データ)※](17~19ページ)
- 4 インフルエンザシーズン10期の3,400万例以上を対象に実施されたランダム化比較試験(RCT)及び後ろ向きコホート研究により、すべてのシーズンにおけるインフルエンザ様疾患に対する標準用量インフルエンザHAワクチンと比較して、併合したTIV-HDの相対的有用性は15.9%でした。また、肺炎/インフルエンザによる入院及び肺炎/インフルエンザによる死亡に対する相対的有用性は、それぞれ13.4%及び39.9%でした。[システマティックレビュー・メタアナリシス(海外データ)※](30~35ページ)
- 5 重大な副反応として、ショック、アナフィラキシー、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎、ギラン・バレー症候群、けいれん(熱性けいれんを含む)、肝機能障害、黄疸、喘息発作、血小板減少性紫斑病、血小板減少、血管炎(IgA血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、白血球破碎性血管炎等)、間質性肺炎、皮膚粘膜眼症候群(Stevens-Johnson症候群)、急性汎発性発疹性膿疱症、ネフローゼ症候群(いずれも頻度不明)があらわれることがあります。主な副反応(発現頻度10%以上)として、疼痛(43.8%)、頭痛、筋肉痛、倦怠感が報告されています。詳細は、電子化された添付文書の副反応の項及び臨床成績の項の安全性の結果をご参照ください。

※1：A/H1N1亜型、A/H3N2亜型、ならびにB型のVictoria系統及びYamagata系統から各1種類

※2：接種前の抗体価が10(1/dil)未満で接種後28日の抗体価が40(1/dil)以上、又は接種前の抗体価が10(1/dil)以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合

注)特徴3で紹介した海外第Ⅲb/Ⅳ相試験及び特徴4で紹介したシステマティックレビュー・メタアナリシスでは国内未承認薬である高用量3価インフルエンザHAワクチン及び標準用量3価インフルエンザHAワクチンが用いられています。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

製品情報（ドラッグインフォメーション）

2024年12月作成（第1版）

2. 接種不適合者（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精製し、ウイルス粒子をポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテルにて分解及びホルマリンにより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。

3.2 組成

本剤は0.7mL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) HA画分1株当たり60 μ g (HA含量)	
添加剤	塩化ナトリウム	4.56mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	2.68mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.29mg
	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	350 μ g以下

3.3 製剤の性状

性状	無色～乳白色の液
pH	7.3～7.9
浸透圧比	約1 (0.9%生理食塩液に対する比)

4. 効能又は効果

インフルエンザの予防

6. 用法及び用量

60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

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。[14.1.1参照]

開発の経緯

エフルエルタ®
筋注の特徴製品情報
（ドラッグインフォ
メーション）エフルエルタ®
筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

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

- 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3参照]
- 9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
- 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.5 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉注射部位の出血のおそれがある。
- 9.1.6 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
- 9.1.7 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。[9.1.1参照]
- 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]
- 9.8 高齢者
接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。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 ¹¹⁾ 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（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 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 (いずれも頻度不明)

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** (いずれも頻度不明)

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** (いずれも頻度不明)

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、白血球破碎性血管炎等) (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 (いずれも頻度不明)**11.1.12 ネフローゼ症候群** (頻度不明)**11.2 その他の副反応**

	10%以上	0.1~10%未満	0.1%未満	頻度不明
局所症状 (注射部位)	疼痛(43.8%)	紅斑、腫脹、硬結、内出血、 そう痒感(注射部位そう痒感、 ワクチン接種部位そう痒感)	熱感、血腫、蕁麻疹	
精神神経系	頭痛		浮動性めまい、回転性めまい、 処置によるめまい、難聴、錯感覚、 不眠症、悪夢	上腕神経炎、顔面神経麻痺 (ベル麻痺)、神経障害、失神 (接種直後)、知覚異常
消化器		下痢、嘔吐	悪心、口内乾燥、軟便、胃腸炎	
呼吸器		咳嗽、口腔咽頭痛、鼻炎、 上咽頭炎	動悸、鼻漏、横隔膜障害、 鼻閉、アレルギー性鼻炎、 副鼻腔うっ血、咽頭炎、 気道感染、副鼻腔炎	喘鳴、喉の締め付け感、 呼吸困難
筋・骨格系	筋肉痛		関節痛、四肢不快感、頸部痛、 四肢痛	
血液・ リンパ系			潮紅、ほてり、末梢冷感、 リンパ節痛	リンパ節腫脹、血管拡張
心血管系			動悸	
皮膚			寝汗、そう痒症、発疹、 そう痒性皮疹、蕁麻疹、 帯状疱疹、口腔ヘルペス	
眼			眼帯状疱疹、結膜充血、 ドライアイ、眼刺激、霧視	眼充血
その他	倦怠感	悪寒、発熱、疲労	無力症、腋窩痛、疼痛	その他のアレルギー / 過敏 症反応(血管性浮腫を含む)、 胸痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 針なしシリンジであるため、接種に使用する注射針を用意する。注射針はガンマ線等により滅菌されたディスプレイサブル品を用い、被接種者ごとに取り換える。
- (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てはならない。[7.1参照]
- (4) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射又は静脈内注射はしないこと。
- (5) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- (6) 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。

14.1.2 接種部位

- (1) 接種部位は、左右どちらかの上腕三角筋とする。他の注射ワクチンと同時に接種する必要がある場合は、異なる接種部位に接種すること。
- (2) 筋肉内接種にあたっては、組織・神経等への影響を避けるため、下記の点に注意すること。
 - ・ 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・ 神経走行部位を避けるよう注意すること。
 - ・ 注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり、血液の逆流をみた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて接種すること。

エフルエルダ[®]筋注の使用方法

【本剤は筋肉内注射用です】

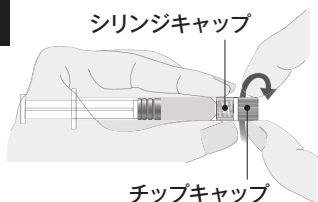
この操作にあたっては雑菌が混入しないよう注意してください。

1 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します。

- ・品質変化の懸念があるため誤って凍結させた製剤は使用しないこと。
- ・ワクチン名、製造番号、有効年月日を確認すること。
- ・有効年月日が過ぎたものは使用しないこと。

2 シリンジに注射針を取り付けます。

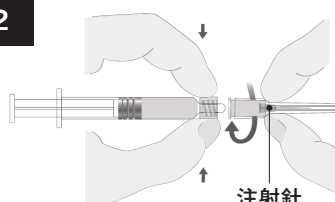
Step 1



シリンジキャップ
チップキャップ

シリンジ及び注射針を準備します。片手でシリンジキャップをしっかりと持ち、反時計回りに回してチップキャップを緩めます。

Step 2



注射針

わずかに抵抗を感じるまで注射針を時計回りにゆっくりと回して注射針をシリンジに取り付けます。

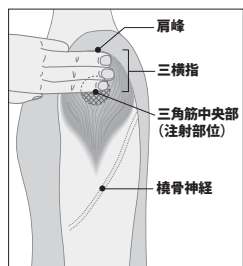
注意事項

- ・注射針は添付されていない。
- ・注射針はガンマ線等により滅菌された Disposable 品を用い、被接種者ごとに取り換える。
- ・使用する注射針は接種部位である上腕三角筋に達し、神経、血管、骨等の筋肉下組織には達しない長さのものを選択すること。
- ・シリンジ内に異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常が認められた場合は使用しないこと。
- ・本剤を他の製剤やワクチンと混合しないこと。

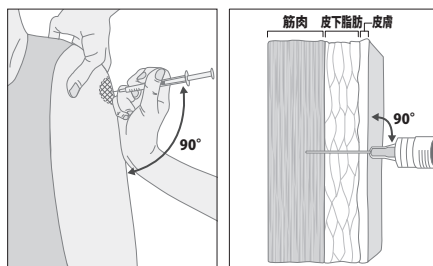
3 本剤全量を筋肉内注射します。

- ・上腕三角筋を完全に露出させ、肩峰先端から三横指下に垂直に針を刺し筋肉内注射すること。
- ・本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射・静脈内注射はしない、また、神経走行部位を避けること。
- ・針を刺した際に激痛や血液の逆流があった場合はすぐに針を抜き、別の部位に注射すること。
- ・他の注射ワクチンと同時接種する際は、異なる部位に接種すること。

刺入部位(上腕三角筋)



断面図



4 使用したシリンジ及び注射針は医療廃棄物として廃棄してください。

臨床成績

エフルエルダ®筋注の主な承認時評価資料

試験(試験番号等)	地域	対象	目的	結果
国内第Ⅲ相試験(QHD00010) ¹²⁾	日本	60歳以上の健康成人 2,100例 (QIV-HD群:1,049例、 QIV-SD群:1,051例)	エフルエルダ®筋注(QIV-HD)とQIV-SDの免疫原性及び安全性を比較する。	<ul style="list-style-type: none"> 4種類すべてのインフルエンザウイルス株について、主要評価項目(検証的な解析項目)である接種後28日におけるGMT比の95%CIの下限が1.0超、かつ抗体陽転率の差の95%CIの下限が0%超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、QIV-HDのQIV-SDに対する優越性が検証された。 QIV-HD群の特定反応^{*1}の発現率は59.1%(620/1,049例)で、主な特定反応^{*2}として、疼痛48.0%(503/1,049例)、筋肉痛18.8%(197/1,049例)、頭痛10.0%(105/1,049例)が報告された。
海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12)(海外データ) ^{13)※3}	米国及びカナダ	65歳以上の健康成人 31,989例 ・1年目14,500例 (TIV-HD群:7,254例、 TIV-SD群:7,246例) ・2年目17,489例 (TIV-HD群:8,737例、 TIV-SD群:8,752例)	TIV-HDとTIV-SDの有効性及び安全性を比較する。	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目(検証的な解析項目)である接種後14日におけるインフルエンザ^{*4}発症率^{*5}(1年目及び2年目の併合結果)は、TIV-HD群では1.43%、TIV-SD群では1.89%であった。TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有効性^{*6}は24.24%で、95%CIの下限が9.1%超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、TIV-HDのTIV-SDに対する優越性が検証された。 参考情報に該当する、補足的評価項目であるインフルエンザに関連する可能性のある原因を問わない入院及び重篤な心肺イベントの発症率^{*7}は、TIV-HD群では9.57%及び2.68%、TIV-SD群では10.27%及び3.25%であった。TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有用性^{*8}は、それぞれ6.9%及び17.7%であった。 TIV-HD群の重篤な有害事象の発症率は8.27%(1,323/15,992例)で、そのうち1例(血流量減少性ショック)は、接種との因果関係ありと判断された。
海外第Ⅲ相試験(QHD00013)(海外データ) ^{14)※3}	米国	65歳以上の健康成人 2,670例 (QIV-HD群:1,777例、 TIV-HD1群:443例、 TIV-HD2群:450例)	エフルエルダ®筋注(QIV-HD)とTIV-HDの免疫原性及び安全性を比較する(免疫ブリッジング試験)。	<ul style="list-style-type: none"> 4種類すべてのインフルエンザウイルス株及び2種類のインフルエンザウイルスB型株について、主要評価項目(検証的な解析項目)である接種後28日におけるGMT比の95%CIの下限が0.667超、かつ抗体陽転率の差の95%CIの下限が-10%超であり、事前に定義された非劣性の基準を達成したことから、QIV-HDのTIV-HDに対する非劣性が検証された。 QIV-HD群の特定反応^{*1}の発現率は53.1%(938/1,768例)で、主な特定反応^{*2}として、疼痛41.3%(731/1,768例)、筋肉痛22.7%(402/1,768例)、頭痛14.4%(254/1,768例)、倦怠感13.2%(233/1,768例)が報告された。
海外第Ⅲ相試験(QHD00011)(海外データ) ^{15)※3}	欧州	60歳以上の健康成人 1,539例 ・60歳以上 64歳以下760例 (QIV-HD群:379例、 QIV-SD群:381例) ・65歳以上779例 (QIV-HD群:395例、 QIV-SD群:384例)	エフルエルダ®筋注(QIV-HD)とQIV-SDの免疫原性及び安全性を比較する。	<ul style="list-style-type: none"> 4種類すべてのインフルエンザウイルス株について、主要評価項目(検証的な解析項目)である接種後28日における年齢層別(60歳以上64歳以下、65歳以上)のGMT比の95%CIの下限が1.0超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、いずれの年齢層においてもQIV-HDのQIV-SDに対する優越性が検証された。 QIV-HD群の特定反応^{*1}の発現率は66.1%(509/770例)で、主な特定反応^{*2}として、疼痛45.5%(350/770例)、筋肉痛26.2%(202/770例)、頭痛23.9%(184/770例)、倦怠感21.3%(164/770例)、紅斑20.4%(157/770例)、腫脹18.2%(140/770例)、硬結17.1%(132/770例)、戦慄16.6%(128/770例)が報告された。

QIV-HD:高用量4価インフルエンザHAワクチン、QIV-SD:標準用量4価インフルエンザHAワクチン、
TIV-HD:高用量3価インフルエンザHAワクチン、TIV-SD:標準用量3価インフルエンザHAワクチン

※1:接種後7日までに認められた特定注射部位反応及び全身性反応 ※2:発現頻度10%以上 ※3:試験で用いられたTIV-HD、TIV-SD及びQIV-SDは国内未承認薬である。 ※4:インフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのインフルエンザウイルス型/亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザ。インフルエンザ様疾患は、1つ以上の呼吸器症状(咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴、呼吸困難)の発現、かつ1つ以上の全身症状[発熱(>37.2℃)、悪寒(戦慄)、疲労、頭痛、筋肉痛]の発現と定義する。 ※5:インフルエンザを発現した被験者数(n)/PPAS(N) ※6:TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有効性(%)=[1-(TIV-HD群におけるインフルエンザ発症率/TIV-SD群におけるインフルエンザ発症率)]×100 ※7:1シーズン1,000人当たりの入院数又はイベント数を用いて算出した。入院又はイベント件数(n)/FAS(N) ※8:TIV-SD群に対するTIV-HD群の相対的有用性(%)=(1-発現率比)×100。なお、発現率比及びその両側95%CIはBlackwelder法を用いて推定した。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

開発の経緯

エフルエルダ®
筋注の特徴
エフルエルダ®
筋注の使用法
製品情報
(トフラグインフォ
メーション)

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取り扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

1. 国内第Ⅲ相試験 (QHD00010) (60歳以上日本人健康成人対象試験)¹²⁾

社内資料：国内第Ⅲ相試験 (QHD00010) [承認時評価資料]

試験概要

目的	60歳以上の日本人にエフルエルダ®筋注 (QIV-HD) を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を、標準用量4価インフルエンザHAワクチン (QIV-SD) の皮下接種と比較する。
対象	60歳以上の日本人健康成人2,100例 (QIV-HD群：1,049例、QIV-SD群：1,051例)
方法	第Ⅲ相試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検実薬対照試験) 対象をQIV-HD群又はQIV-SD群に1:1の比で無作為に割り付け、それぞれエフルエルダ®筋注0.7mLの単回筋肉内接種又はQIV-SD0.5mLの単回皮下接種を行った。 なお、QIV-SDとして、A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019CNIC-1909 (H1N1) 株、A/Hong Kong/2671/2019 (NIV-121) (H3N2) 株、B/Victoria/705/2018 (BVR-11) 株、B/Phuket/3073/2013wtウイルス株のヘムアグルチニン (HA) 画分1株当たり15µgを含むワクチンを用いた。
評価項目	主要評価項目 (検証的な解析項目)： 接種後28日における幾何平均抗体価 (GMT)、接種後28日における抗体陽転率 [接種前の抗体価が10 (1/dil) 未満で接種後28日の抗体価が40 (1/dil) 以上、又は接種前の抗体価が10 (1/dil) 以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合] 副次評価項目： 接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT及びGMT比、接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率、接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合、安全性
解析計画	免疫原性の主要解析には治験ワクチンを接種され、接種後の血液検体において少なくとも1株に対する赤血球凝集抑制試験結果が得られている被験者を対象とした最大の解析対象集団 (FAS)、安全性の解析には治験ワクチンの接種を受けた被験者を対象とした安全性解析対象集団 (SafAS) を用いた。主要評価項目は、優越性のアプローチを用いて、各インフルエンザウイルス株に対するワクチン接種後のGMT及び抗体陽転率をQIV-HD群とQIV-SD群間で比較した。GMT比については1.0、抗体陽転率の差については0を統計学的優越性の閾値と定義し、QIV-SDに含まれる4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT及び抗体陽転率で優越性が示された場合に、QIV-HDのQIV-SDに対する優越性が示されるものと判断した。接種後のGMT比の95%信頼区間 (CI) は対数変換した抗体価の正規近似法、抗体陽転率の差の95%CIは連続性補正なしのNewcombe-Wilson法、抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合の95%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。安全性は、即時性非特定副反応は接種後30分以内、特定反応は接種当日から7日後まで、重篤な有害事象及び非重篤な非特定副反応は接種当日から28日後までを収集し、記述的に解析した。

免疫原性

(1) 接種後28日におけるGMT及び抗体陽転率(主要評価項目(検証的解析結果))

接種後28日における、QIV-SDに含まれる4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT比(QIV-HD群/QIV-SD群)は2.25~3.12であり、抗体陽転率の群間差(QIV-HD群-QIV-SD群)は、28.1~35.4%であった。すべてのインフルエンザウイルス株について、GMT比の95%CIの下限が1.0超、かつ抗体陽転率の差の95%CIの下限が0%超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、QIV-HDのQIV-SDに対する優越性が検証された。

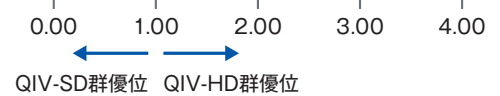
■ 接種後28日におけるGMT (FAS) (主要評価項目)

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	QIV-HD群 (N=1,048)		QIV-SD群 (N=1,047)		QIV-HD群/QIV-SD群 GMT比 [95%CI] ^{*3}
	M ^{*2}	GMT	M ^{*2}	GMT	
A/H1N1	1,048	309.0	1,047	110.0	2.81 [2.46, 3.20]
A/H3N2類似株	1,048	540.0	1,046	239.9	2.25 [2.03, 2.50]
B/Victoria系統類似株	1,048	354.8	1,047	139.2	2.55 [2.31, 2.81]
B/Yamagata系統	1,048	795.8	1,047	254.7	3.12 [2.85, 3.42]

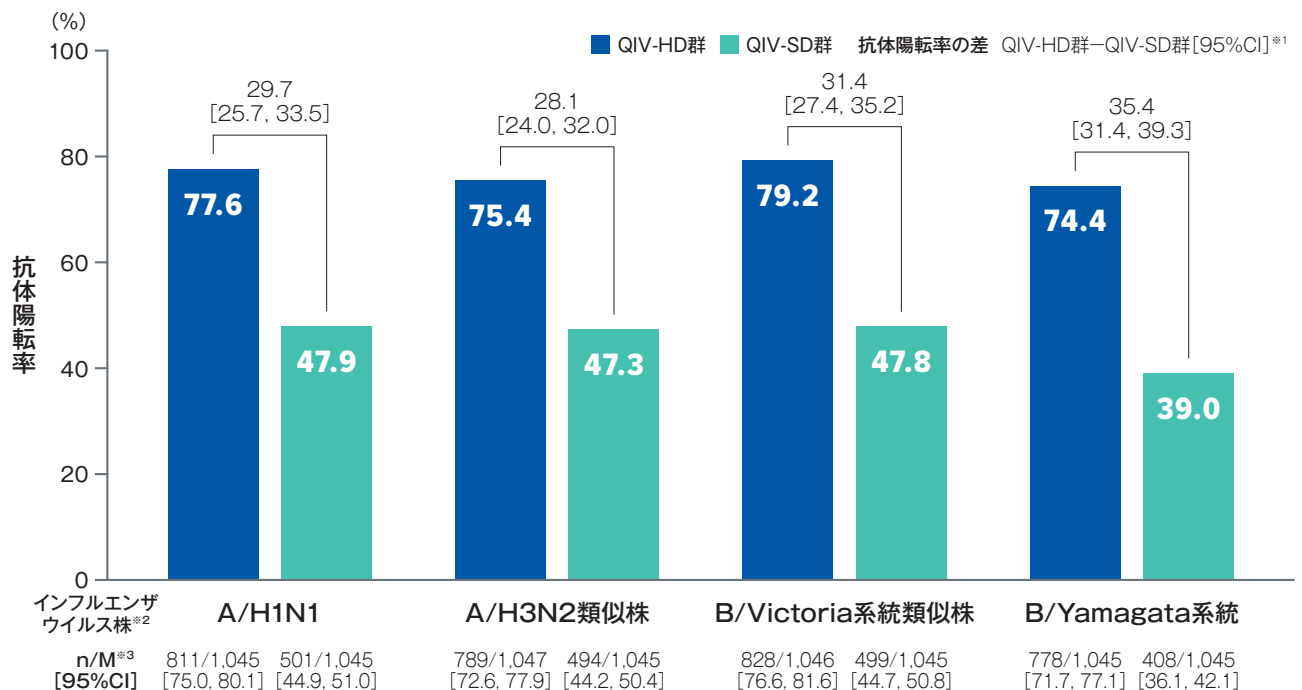
*1: QIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。

*2: 抗体価が得られた被験者数 (M)

*3: 対数変換した抗体価の正規近似法を用いて算出した。



■ 接種後28日における抗体陽転率 (FAS) (主要評価項目)



*1: 連続性補正なしのNewcombe-Wilson法を用いて算出した。

*2: QIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。

*3: 接種前の抗体価が10 (1/dil) 未満で接種後28日の抗体価が40 (1/dil) 以上、又は接種前の抗体価が10 (1/dil) 以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数 (n) / 抗体価が得られた被験者数 (M)

(2) 接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する GMT及びGMT比<副次評価項目>

接種後28日における、6種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT比(接種後28日/接種前)は、QIV-HD群では11.3~21.3、QIV-SD群では4.21~7.33であった。

■ 接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT及びGMT比(FAS)<副次評価項目>

インフルエンザ ウイルス株 ^{※1}	QIV-HD群 (N=1,048)						QIV-SD群 (N=1,047)					
	接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前		接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前	
	M ^{※2}	GMT	M ^{※2}	GMT	M ^{※2}	GMT比	M ^{※2}	GMT	M ^{※2}	GMT	M ^{※2}	GMT比
A/H1N1 ^{※3}	1,045	14.5	1,048	309	1,045	21.3	1,045	14.9	1,047	110	1,045	7.33
A/H3N2 ^{※4}	1,047	54.9	1,048	721	1,047	13.1	1,045	54.6	1,047	320	1,045	5.86
A/H3N2類似株 ^{※5}	1,047	40.8	1,048	540	1,047	13.2	1,045	41.0	1,046	240	1,045	5.85
B/Victoria系統 ^{※4}	1,046	26.3	1,048	447	1,046	17.1	1,045	24.7	1,047	152	1,045	6.17
B/Victoria系統 類似株 ^{※5}	1,046	23.7	1,048	355	1,046	15.0	1,045	22.3	1,047	139	1,045	6.27
B/Yamagata系統 ^{※3}	1,045	70.4	1,048	796	1,045	11.3	1,045	60.4	1,047	255	1,045	4.21

※1：QIV-HD及びQIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。

※2：各時点で抗体価が得られた被験者数(M)

※3：WHO推奨株かつ厚生労働省推奨株

※4：WHO推奨株

※5：厚生労働省推奨株

開発の経緯

エフルエルダ[®]
筋注の特徴

製品情報
(トックインフオ
メーション)

エフルエルダ[®]
筋注の使用方法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(3) 接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率(副次評価項目)

接種後28日における、6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率は、QIV-HD群では74.4~82.1%、QIV-SD群では39.0~48.2%であった。

■ 接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率(FAS)(副次評価項目)

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	QIV-HD群 (N=1,048)		QIV-SD群 (N=1,047)	
	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}
A/H1N1 ^{*4}	811/1,045	77.6 [75.0, 80.1]	501/1,045	47.9 [44.9, 51.0]
A/H3N2 ^{*5}	800/1,047	76.4 [73.7, 79.0]	504/1,045	48.2 [45.2, 51.3]
A/H3N2類似株 ^{*6}	789/1,047	75.4 [72.6, 77.9]	494/1,045	47.3 [44.2, 50.4]
B/Victoria系統 ^{*5}	859/1,046	82.1 [79.7, 84.4]	495/1,045	47.4 [44.3, 50.4]
B/Victoria系統類似株 ^{*6}	828/1,046	79.2 [76.6, 81.6]	499/1,045	47.8 [44.7, 50.8]
B/Yamagata系統 ^{*4}	778/1,045	74.4 [71.7, 77.1]	408/1,045	39.0 [36.1, 42.1]

- *1: QIV-HD及びQIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。
- *2: 接種前の抗体価が10(1/dil)未満で接種後28日の抗体価が40(1/dil)以上、又は接種前の抗体価が10(1/dil)以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)
- *3: 連続性補正なしのNewcombe-Wilson法を用いて算出した。
- *4: WHO推奨株かつ厚生労働省推奨株
- *5: WHO推奨株
- *6: 厚生労働省推奨株

開発の経緯

エフルエルタ®
筋注の特徴

製品情報
(トフラグインフォ
メーション)

エフルエルタ®
筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

(4) 接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合 (副次評価項目)

接種前における、6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合は、QIV-HD群では16.1~60.6%、QIV-SD群では18.2~56.9%であった。

接種後28日における、6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合は、QIV-HD群では85.1~98.9%、QIV-SD群では67.6~93.4%であった。

■ 接種前及び接種後28日における6種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合 (FAS) (副次評価項目)

接種前

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	QIV-HD群 (N=1,048)		QIV-SD群 (N=1,047)	
	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}
A/H1N1 ^{*4}	168/1,045	16.1 [13.9, 18.4]	190/1,045	18.2 [15.9, 20.7]
A/H3N2 ^{*5}	548/1,047	52.3 [49.3, 55.4]	540/1,045	51.7 [48.6, 54.7]
A/H3N2類似株 ^{*6}	460/1,047	43.9 [40.9, 47.0]	457/1,045	43.7 [40.7, 46.8]
B/Victoria系統 ^{*5}	311/1,046	29.7 [27.0, 32.6]	291/1,045	27.8 [25.1, 30.7]
B/Victoria系統類似株 ^{*6}	263/1,046	25.1 [22.5, 27.9]	252/1,045	24.1 [21.5, 26.8]
B/Yamagata系統 ^{*4}	633/1,045	60.6 [57.5, 63.6]	595/1,045	56.9 [53.9, 60.0]

- ※1：QIV-HD及びQIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。
 ※2：各時点で抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者数 (n) / 抗体価が得られた被験者数 (M)
 ※3：Clopper-Pearson法を用いて算出した。
 ※4：WHO推奨株かつ厚生労働省推奨株
 ※5：WHO推奨株
 ※6：厚生労働省推奨株

接種後28日

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	QIV-HD群 (N=1,048)		QIV-SD群 (N=1,047)	
	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}	n/M ^{*2}	% [95%CI] ^{*3}
A/H1N1 ^{*4}	892/1,048	85.1 [82.8, 87.2]	708/1,047	67.6 [64.7, 70.5]
A/H3N2 ^{*5}	1,036/1,048	98.9 [98.0, 99.4]	978/1,047	93.4 [91.7, 94.8]
A/H3N2類似株 ^{*6}	1,014/1,048	96.8 [95.5, 97.7]	925/1,046	88.4 [86.3, 90.3]
B/Victoria系統 ^{*5}	1,026/1,048	97.9 [96.8, 98.7]	852/1,047	81.4 [78.9, 83.7]
B/Victoria系統類似株 ^{*6}	1,014/1,048	96.8 [95.5, 97.7]	835/1,047	79.8 [77.2, 82.1]
B/Yamagata系統 ^{*4}	1,036/1,048	98.9 [98.0, 99.4]	966/1,047	92.3 [90.5, 93.8]

- ※1：QIV-HD及びQIV-SDに含まれるインフルエンザウイルス株に対する抗体価を評価した。
 ※2：各時点で抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者数 (n) / 抗体価が得られた被験者数 (M)
 ※3：Clopper-Pearson法を用いて算出した。
 ※4：WHO推奨株かつ厚生労働省推奨株
 ※5：WHO推奨株
 ※6：厚生労働省推奨株

安全性 (SafAS) (副次評価項目)

本試験において、即時性非特定副反応は、QIV-SD群の1例(左手親指の感覚鈍麻)に報告された。重篤な有害事象は、QIV-HD群では2例(肝臓腫、リンパ腫、大腿骨骨折、背部痛)、QIV-SD群では5例(大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、膝蓋骨骨折、尿路感染、スチル病)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は、QIV-HD群では1例(大腿骨骨折)、QIV-SD群では3例(大腿骨頸部骨折、膝蓋骨骨折、COVID-19)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。死亡例は、いずれの群でも認められなかった。

特定反応の発現率は、QIV-HD群では59.1% (620/1,049例)、QIV-SD群では54.3% (571/1,051例)であった。非重篤な非特定副反応の発現率は、QIV-HD群では2.5% (26/1,049例)、QIV-SD群では2.9% (30/1,051例)であった。

〈特定反応 (特定注射部位反応及び全身性反応)〉

特定注射部位反応：疼痛、紅斑、腫脹、硬結、内出血

全身性反応：発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、戦慄

■ 接種後7日までの特定反応 (特定注射部位反応及び全身性反応) (SafAS)

	QIV-HD群 (N=1,049)	QIV-SD群 (N=1,051)
	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)
特定反応	620/1,049 (59.1)	571/1,051 (54.3)
特定注射部位反応	546/1,049 (52.0)	515/1,051 (49.0)
疼痛	503/1,049 (48.0)	334/1,051 (31.8)
紅斑	86/1,049 (8.2)	328/1,051 (31.2)
腫脹	82/1,049 (7.8)	185/1,051 (17.6)
硬結	52/1,049 (5.0)	107/1,051 (10.2)
内出血	5/1,049 (0.5)	11/1,051 (1.0)
全身性反応	299/1,049 (28.5)	204/1,051 (19.4)
発熱*2	8/1,049 (0.8)	1/1,050 (<0.1)
頭痛	105/1,049 (10.0)	75/1,051 (7.1)
倦怠感	102/1,049 (9.7)	59/1,051 (5.6)
筋肉痛	197/1,049 (18.8)	130/1,051 (12.4)
戦慄	51/1,049 (4.9)	25/1,051 (2.4)

*1：特定反応が発現した被験者数 (n) / 安全性データが収集できた被験者数 (M)

*2：38.0°C以上を発熱と判定した。

MedDRA ver23.1

本試験では国内未承認薬である高用量3価インフルエンザHAワクチン及び標準用量3価インフルエンザHAワクチンが用いられていますが、承認時評価資料であるため、海外における試験を記載しました。エフルエルタ®筋注の国内承認用法及び用量についてはページ下部をご参照ください。

2. 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (FIM12) (65歳以上健康成人対象試験) (海外データ)¹³⁾

社内資料：海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (FIM12) [承認時評価資料]

試験概要

目的	65歳以上の成人に高用量3価インフルエンザHAワクチン (TIV-HD) を筋肉内接種したときの有効性及び安全性を、標準用量3価インフルエンザHAワクチン (TIV-SD) の筋肉内接種と比較する。
対象	65歳以上の米国及びカナダの健康成人31,989例 [1年目14,500例 (TIV-HD群：7,254例、TIV-SD群：7,246例)、2年目17,489例 (TIV-HD群：8,737例、TIV-SD群：8,752例)]
方法	第Ⅲb/Ⅳ相試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検実薬対照試験) 本試験はインフルエンザシーズン2期 (2011/12年、2012/13年) にわたって実施した。対象をTIV-HD群又はTIV-SD群に1：1の比で無作為に割り付け、それぞれTIV-HD (国内未承認) 0.5mL又はTIV-SD (国内未承認) 0.5mLをインフルエンザシーズン開始前に単回筋肉内接種した。1年目の参加者は適格基準を満たしていれば再度組み入れ可能とし、2年目も同様にワクチンを接種した。なお、いずれも、その年のシーズン用株を含むワクチンを用いた。
評価項目	主要評価項目 (検証的な解析項目)： 接種後14日以降におけるインフルエンザ ^{※1} 発症率 (1年目及び2年目の併合結果) 補足的評価項目： インフルエンザに関連する可能性のある原因を問わない入院及び重篤な心肺イベントの発現率 観察的評価項目： 安全性 等
解析計画	有効性の主要解析には治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPAS)、補足的臨床解析には治験ワクチンを接種されたすべての被験者を対象とした最大の解析対象集団 (FAS)、安全性の解析には治験ワクチンの接種を受けた被験者を対象とした安全性解析対象集団 (SafAS) を用いた。主要評価項目の相対的有効性は以下の式により算出し、その95%信頼区間 (CI) は両群の症例数の合計で条件付けた直接法を用いて算出した [TIV-HDのTIV-SDに対する相対的有効性 = {1 - (TIV-HD群におけるインフルエンザ発症率 / TIV-SD群におけるインフルエンザ発症率)} × 100]。相対的有効性の95%CIの下限が9.1%を超えた場合に、TIV-HDのTIV-SDに対する優越性が示されるものとした。補足的評価項目の入院及びイベントの発現は、各シーズンの接種後6～8ヵ月間の電子的データをもとに、1シーズン1,000人当たりの入院数又はイベント数を用いて発現率を算出した。なお、イベントが複数回発現した場合を考慮し、補完的解析も実施した。発現率比及びその両側95%CIはBlackwelder法を用いて推定し、相対的有用性は以下の式により算出した [TIV-HDのTIV-SDに対する相対的有用性 = (1 - 発現率比) × 100]。安全性は、重篤な有害事象及び特に注目すべき有害事象について接種当日からそのシーズンの最後の電話連絡までに発現した有害事象を収集し、記述的に解析した。

※1：インフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのインフルエンザウイルス型/亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザ。インフルエンザ様疾患は、1つ以上の呼吸器症状 (咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴、呼吸困難) の発現、かつ1つ以上の全身症状 [発熱 (>37.2℃)、悪寒 (戦慄)、疲労、頭痛、筋肉痛] の発現と定義する。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

開発の経緯

エフルエルタ®
筋注の特徴

製品情報
(トックインフオ
メーション)

エフルエルタ®
筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項 /
取扱い上の注意

包装 /
関連情報

主要文献

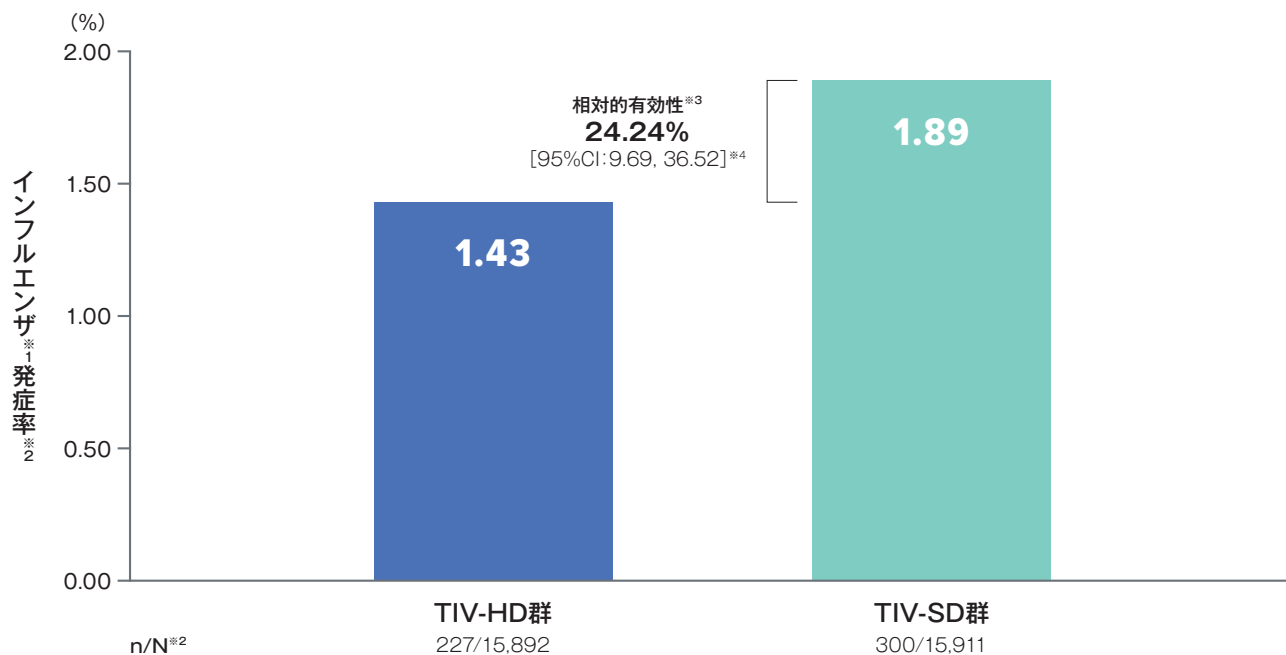
製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

有効性

(1) 接種後14日以降におけるインフルエンザ^{※1}発症率^{※2} (1年目及び2年目の併合結果)
 (主要評価項目(検証的解析結果))

接種後14日以降における、いずれかのウイルス型/亜型によるインフルエンザ発症率は、TIV-HD群では1.43%、TIV-SD群では1.89%であった。TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有効性は24.24%で、95%CIの下限が9.1%超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、TIV-HDのTIV-SDに対する優越性が検証された。

■ 接種後14日以降におけるインフルエンザ発症率(1年目及び2年目の併合結果)(PPAS)(主要評価項目)



相対的有効性(%)はTIV-SD群のインフルエンザ発症率とTIV-HD群のインフルエンザ発症率の差をTIV-SD群のインフルエンザ発症率で除して100を乗じたもの。
 95%CIの下限が9.1%を超えた場合に、TIV-HDのTIV-SDに対する優越性が示されるものとした。

	1年目及び2年目の併合結果		
	TIV-HD群 (N=15,892)	TIV-SD群 (N=15,911)	相対的有効性 ^{※3} % [95%CI] ^{※4}
インフルエンザ ^{※1} 発症率 ^{※2} 、 n (%)	227 (1.43)	300 (1.89)	24.24 [9.69, 36.52]

※1：インフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのインフルエンザウイルス型/亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザ。インフルエンザ様疾患は、1つ以上の呼吸器症状(咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴、呼吸困難)の発現、かつ1つ以上の全身症状[発熱(>37.2℃)、悪寒(戦慄)、疲労、頭痛、筋肉痛]の発現と定義する。

※2：インフルエンザを発現した被験者数(n)/PPAS(N)

※3：TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有効性(%)=[1-(TIV-HD群におけるインフルエンザ発症率/TIV-SD群におけるインフルエンザ発症率)]×100

※4：両群の症例数の合計で条件付けした直接法を用いて算出した。

(2) 参考情報：インフルエンザに関連する可能性のある原因を問わない入院及び重篤な心肺イベントの発現率（1年目及び2年目の併合結果）〈補足的評価項目〉

接種後6～8ヵ月における、インフルエンザに関連する可能性のある原因を問わない入院及び重篤な心肺イベントの発現率は以下のとおりであった。TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有用性は、原因を問わない入院では6.9%、重篤な心肺イベントでは17.7%であった。

■ 参考情報：インフルエンザに関連する可能性のある原因を問わない入院及び重篤な心肺イベントの発現率（1年目及び2年目の併合結果）(FAS)〈補足的評価項目〉

入院及びイベント発現率※1、n (%)	1年目及び2年目の併合結果		
	TIV-HD群 (N=15,990)	TIV-SD群 (N=15,993)	相対的有用性※2 % [95%CI]
原因を問わない入院	1,530 (9.57)	1,643 (10.27)	6.9 [0.5, 12.8]
重篤な心肺イベント	428 (2.68)	520 (3.25)	17.7 [6.6, 27.4]
肺炎	71 (0.44)	118 (0.74)	39.8 [19.3, 55.1]
喘息/慢性閉塞性肺疾患 (COPD) /気管支イベント	74 (0.46)	75 (0.47)	1.3 [-36.0, 28.4]
インフルエンザイベント	4 (0.03)	6 (0.04)	33.3 [-136.2, 81.2]
冠動脈イベント	121 (0.76)	124 (0.78)	2.4 [-25.3, 24.0]
うっ血性心不全	57 (0.36)	75 (0.47)	24.0 [-7.2, 46.1]
心血管イベント	72 (0.45)	77 (0.48)	6.5 [-28.9, 32.1]
その他の呼吸器疾患	31 (0.19)	47 (0.29)	34.0 [-3.8, 58.1]

※1：1シーズン1,000人当たりの入院数又はイベント数を用いて算出した。入院又はイベント件数(n)/FAS(N)

※2：TIV-HD群のTIV-SD群に対する相対的有用性(%)=(1-発現率比)×100。なお、発現率比及びその両側95%CIはBlackwelder法を用いて推定した。

■ 安全性 (SafAS) 〈観察的評価項目〉

本試験において、重篤な有害事象は、TIV-HD群では8.27% (1,323/15,992例)、TIV-SD群では9.02% (1,442/15,991例) に報告され、そのうちTIV-HD群の1例(血液量減少性ショック)は、接種との因果関係ありと判断された。試験中止に至った有害事象は、TIV-HD群では0.62% (99/15,992例)、TIV-SD群では0.64% (103/15,991例) に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。死亡例は、TIV-HD群では0.52% (83/15,992例)、TIV-SD群では0.53% (84/15,991例) に報告されたが、このうちワクチン接種後30日以内に死亡が報告された6例では、いずれも接種との因果関係は否定された。特に注目すべき有害事象は、TIV-HD群では3例(急性散在性脳脊髄炎、ベル麻痺、Stevens-Johnson症候群)、TIV-SD群では6例(ベル麻痺5例、ギラン・バレー症候群1例)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された(1年目: MedDRA ver14.0、2年目: MedDRA ver15.0)。なお、即時性非特定有害事象、特定反応及び非重篤な非特定有害事象は評価しなかった。

本試験では国内未承認薬である高用量3価インフルエンザHAワクチンが用いられていますが、承認時評価資料であるため、海外における試験を記載しました。エフルエルダ®筋注の国内承認用法及び用量についてはページ下部をご参照ください。

3. 海外第Ⅲ相試験 (QHD00013) (65歳以上健康成人対象試験) (海外データ)¹⁴⁾

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (QHD00013) [承認時評価資料]

試験概要

目的	65歳以上の成人にエフルエルダ®筋注 (QIV-HD) を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を、高用量3価インフルエンザHAワクチン (TIV-HD) の筋肉内接種と比較する (免疫ブリッジング試験)。
対象	65歳以上の米国の健康成人2,670例 (QIV-HD群：1,777例、TIV-HD1群：443例、TIV-HD2群：450例)
方法	第Ⅲ相試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検実薬対照非劣性試験) 対象をQIV-HD群、TIV-HD1群又はTIV-HD2群に4：1：1の比で無作為に割り付け、それぞれエフルエルダ®筋注0.7mL又は2種類のB型株 [TIV-HD1 (国内未承認)：B/Brisbane/60/2008株、TIV-HD2 (国内未承認)：B/Phuket/3073/2013株] を含むTIV-HD0.5mLの単回筋肉内接種を行った。
評価項目	主要評価項目 (検証的な解析項目)： 接種後28日における幾何平均抗体価 (GMT)、接種後28日における抗体陽転率 [接種前の抗体価が10 (1/dil) 未満で接種後28日の抗体価が40 (1/dil) 以上、又は接種前の抗体価が10 (1/dil) 以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合] 副次評価項目： 接種後28日におけるインフルエンザウイルスB型株に対するGMT及び抗体陽転率、安全性
解析計画	免疫原性の解析には治験実施計画書に適合した解析対象集団 (PPAS) 及び治験ワクチンを接種され、接種後の血液検体において少なくとも1株に対する赤血球凝集抑制試験結果が得られている被験者を対象とした最大の解析対象集団 (FAS)、安全性の解析には治験ワクチンの接種を受けた被験者を対象とした安全性解析対象集団 (SafAS) を用いた。主要評価項目は、非劣性のアプローチを用いて、各インフルエンザウイルス株に対するワクチン接種後のGMT及び抗体陽転率を、A型株ではQIV-HD群とTIV-HD併合群間、B型株ではQIV-HD群と相当するB型株が含まれるTIV-HD1群又はTIV-HD2群間で比較した。GMT比については1/1.5 (0.667)、抗体陽転率の差については-10%を非劣性の閾値と定義し、4種類のインフルエンザウイルス株に対するワクチン接種後のGMT及び抗体陽転率で非劣性が示された場合に、QIV-HDのTIV-HDに対する非劣性が示されるものと判断した。副次評価項目は、優越性のアプローチを用いて、B型株に対するワクチン接種後のGMT及び抗体陽転率を、QIV-HD群と相当するB型株が含まれていないTIV-HD1群又はTIV-HD2群間で比較した。GMT比については1.5、抗体陽転率の差については10%を優越性の閾値と定義し、2種類のインフルエンザウイルスB型株に対するGMT及び抗体陽転率で優越性が示された場合に、QIV-HDのTIV-HDに対する優越性が示されるものと判断した。接種後のGMT比の95%信頼区間 (CI) は対数変換した抗体価の正規近似法、抗体陽転率の差の95%CIは連続性補正なしのNewcombe-Wilson score法を用いて算出した。安全性は、即時性非特定副反応は接種後30分以内、特定反応は接種当日から7日後まで、非重篤な非特定副反応は接種当日から28日後まで、重篤な有害事象は接種当日から6ヵ月後までを収集し、記述的に解析した。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

免疫原性

(1) 接種後28日におけるGMT及び抗体陽転率(主要評価項目(検証的解析結果))

接種後28日における、4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT比(QIV-HD群/TIV-HD群)は0.83~1.08であり、抗体陽転率の群間差(QIV-HD群-TIV-HD群)は、-3.27~-0.71%であった。すべてのインフルエンザウイルス株について、GMT比の95%CIの下限が0.667超、かつ抗体陽転率の差の95%CIの下限が-10%超であったことから、QIV-HDのTIV-HDに対する非劣性が検証された。

■ 接種後28日におけるGMT (PPAS) (主要評価項目)

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	GMT			GMT比 [95%CI] ^{*3}
	QIV-HD群 (N=1,680) ^{*2}	TIV-HD1群 (N=423) ^{*2}	TIV-HD2群 (N=430) ^{*2}	QIV-HD群/TIV-HD群
A/H1N1	312	374		0.83 [0.744, 0.932]
A/H3N2	563 ^{*4}	594		0.95 [0.842, 1.066]
B/Victoria系統	516	476	—	1.08 [0.958, 1.224]
B/Yamagata系統	578	—	580	1.00 [0.881, 1.129]

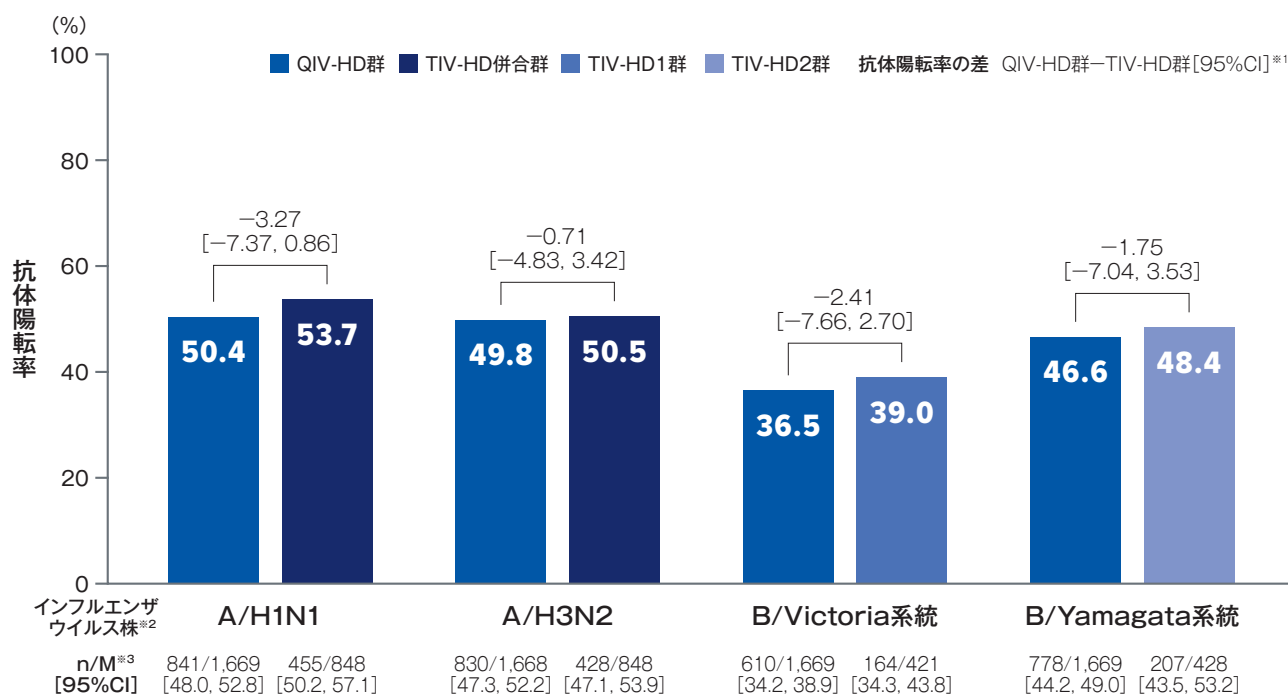
※1：A型株についてはQIV-HD群とTIV-HD併合群、B/Victoria系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD1群、B/Yamagata系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD2群を比較した。

※2：各時点で抗体価が得られた被験者数 (M) はPPAS (N) と一致した。

※3：対数変換した抗体価の正規近似法を用いて算出した。

※4：M=1,679

■ 接種後28日における抗体陽転率 (PPAS) (主要評価項目)



※1：連続性補正なしのNewcombe-Wilson score法を用いて評価した。

※2：A型株についてはQIV-HD群とTIV-HD併合群、B/Victoria系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD1群、B/Yamagata系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD2群を比較した。

※3：接種前の抗体価が10 (1/dil) 未満で接種後28日の抗体価が40 (1/dil) 以上、又は接種前の抗体価が10 (1/dil) 以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数 (n) / 抗体価が得られた被験者数 (M)

(2) 接種後28日におけるインフルエンザウイルスB型株に対するGMT及び抗体陽転率(副次評価項目(探索的結果))

接種後28日における、2種類のインフルエンザウイルスB型株に対するGMT比(QIV-HD群/TIV-HD群)は2.03及び2.04であり、抗体陽転率の群間差(QIV-HD群-TIV-HD群)は、20.78%及び29.27%であった。これらのインフルエンザウイルスB型株について、GMT比の95%CIの下限が1.5超、かつ抗体陽転率の差の95%CIの下限が10%超であったことから、QIV-HDのTIV-HDに対する優越性が示された。

■ 接種後28日におけるインフルエンザウイルスB型株に対するGMT(FAS)(副次評価項目)

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	GMT			GMT比[95%CI] ^{*3}
	QIV-HD群(N=1,763) ^{*2}	TIV-HD1群(N=439) ^{*2}	TIV-HD2群(N=446) ^{*2}	QIV-HD群/TIV-HD群
B/Victoria系統	515	—	253	2.03 [1.802, 2.288]
B/Yamagata系統	573	280	—	2.04 [1.804, 2.315]

※1: B/Victoria系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD2群、B/Yamagata系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD1群を比較した。
 ※2: 各時点で抗体価が得られた被験者数(M)はFAS(N)と一致した。
 ※3: 対数変換した抗体価の正規近似法を用いて算出した。

■ 接種後28日におけるインフルエンザウイルスB型株に対する抗体陽転率(FAS)(副次評価項目)

インフルエンザウイルス株 ^{*1}	QIV-HD群(N=1,763)		TIV-HD1群(N=439)		TIV-HD2群(N=446)		QIV-HD群-TIV-HD群
	n/M ^{*2}	%[95%CI] ^{*3}	n/M ^{*2}	%[95%CI] ^{*3}	n/M ^{*2}	%[95%CI] ^{*3}	%[95%CI] ^{*3}
B/Victoria系統	636/1,751	36.3 [34.1, 38.6]	—	—	69/444	15.5 [12.3, 19.3]	20.78 [16.50, 24.61]
B/Yamagata系統	817/1,751	46.7 [44.3, 49.0]	76/437	17.4 [14.0, 21.3]	—	—	29.27 [24.78, 33.29]

※1: B/Victoria系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD2群、B/Yamagata系統株についてはQIV-HD群とTIV-HD1群を比較した。
 ※2: 接種前の抗体価が10(1/dil)未満で接種後28日の抗体価が40(1/dil)以上、又は接種前の抗体価が10(1/dil)以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)
 ※3: 連続性補正なしのNewcombe-Wilson score法を用いて算出した。

開発の経緯

エフルエルタ[®] 筋注の特徴

製品情報 (トフラクインフォメーション)

エフルエルタ[®] 筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項(取扱上の注意)

包装(関連情報)

主要文献

製造販売業者の氏名又は名称及び住所

安全性 (SafAS) (副次評価項目)

本試験において、即時性非特定副反応は、QIV-HD群では4例(回転性めまい、霧視、関節痛、疲労、浮動性めまい)、TIV-HD併合群では1例(悪心)に報告された。重篤な有害事象は、QIV-HD群では19例、TIV-HD併合群では12例に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は、QIV-HD群では1例(突然死)、TIV-HD併合群では2例(心筋梗塞、肋骨骨折)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。死亡例は、QIV-HD群では3例(突然死、気道感染、前立腺癌)、TIV-HD併合群では2例(心筋梗塞、肺炎)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。

特定反応の発現率は、QIV-HD群では53.1%(938/1,768例)、TIV-HD併合群では49.7%(442/889例)、特定注射部位反応の発現率は、QIV-HD群では44.1%(779/1,768例)、TIV-HD併合群では39.8%(354/889例)、全身性反応の発現率は、QIV-HD群では31.0%(548/1,768例)、TIV-HD併合群では29.7%(264/889例)であった。非重篤な非特定副反応の発現率は、QIV-HD群では2.0%(35/1,777例)、TIV-HD併合群では1.9%(17/893例)であった。

〈特定反応(特定注射部位反応及び全身性反応)〉

特定注射部位反応：疼痛、紅斑、腫脹、硬結、内出血

全身性反応：発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、戦慄

■ 接種後7日までの特定反応(特定注射部位反応及び全身性反応) (SafAS)

	QIV-HD群 (N=1,777)	TIV-HD併合群 (N=893)
	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)
特定反応	938/1,768 (53.1)	442/889 (49.7)
特定注射部位反応	779/1,768 (44.1)	354/889 (39.8)
疼痛	731/1,768 (41.3)	324/889 (36.4)
紅斑	110/1,768 (6.2)	51/889 (5.7)
腫脹	86/1,766 (4.9)	42/887 (4.7)
硬結	66/1,766 (3.7)	31/887 (3.5)
内出血	23/1,765 (1.3)	10/887 (1.1)
全身性反応	548/1,768 (31.0)	264/889 (29.7)
発熱*2	7/1,761 (0.4)	8/885 (0.9)
頭痛	254/1,768 (14.4)	121/889 (13.6)
倦怠感	233/1,768 (13.2)	119/889 (13.4)
筋肉痛	402/1,768 (22.7)	168/889 (18.9)
戦慄	95/1,768 (5.4)	42/889 (4.7)

*1：特定反応が発現した被験者数(n)/安全性データが収集できた被験者数(M)

*2：38.0℃以上を発熱と判定した。

MedDRA ver20.1

本試験では国内未承認薬である標準用量4価インフルエンザHAワクチンが対照薬として用いられていますが、承認時評価資料であるため、海外における試験を記載しました。エフルエルダ®筋注の国内承認用法及び用量についてはページ下部をご参照ください。

4. 海外第Ⅲ相試験 (QHD00011) (60歳以上健康成人対象試験) (海外データ)¹⁵⁾

社内資料：海外第Ⅲ相試験 (QHD00011) [承認時評価資料]

試験概要

目的	60歳以上64歳以下及び65歳以上の成人にエフルエルダ®筋注 (QIV-HD) を筋肉内接種したときの免疫原性及び安全性を、標準用量4価インフルエンザHAワクチン (QIV-SD) の筋肉内接種と比較する。
対象	60歳以上の欧州の健康成人1,539例 [60歳以上64歳以下760例 (QIV-HD群：379例、QIV-SD群：381例)、65歳以上779例 (QIV-HD群：395例、QIV-SD群：384例)]
方法	第Ⅲ相試験 (多施設共同ランダム化モディファイド二重盲検実薬対照試験) 対象を年齢 (60歳以上64歳以下、65歳以上) で層別化し、QIV-HD群又はQIV-SD群に1：1の比で無作為に割り付け、それぞれエフルエルダ®筋注0.7mL又はQIV-SD (国内未承認) 0.5mLの単回筋肉内接種を行った。
評価項目	主要評価項目 (検証的な解析項目)： 接種後28日における年齢層別 (60歳以上64歳以下、65歳以上) の幾何平均抗体価 (GMT) 副次評価項目： 接種後28日における年齢層別の抗体陽転率 [接種前の抗体価が10 (1/dil) 未満で接種後28日の抗体価が40 (1/dil) 以上、又は接種前の抗体価が10 (1/dil) 以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合]、接種前及び接種後28日における年齢層別のGMT及びGMT比、接種後28日における年齢層別の抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合、安全性
解析計画	免疫原性の主要解析には治験ワクチンを接種され、接種後の血液検体が得られている被験者を対象とした最大の解析対象集団 (FAS)、安全性の解析には治験ワクチンの接種を受けた被験者を対象とした安全性解析対象集団 (SafAS) を用いた。主要評価項目は、優越性のアプローチを用いて、各インフルエンザウイルス株に対するワクチン接種後のGMTをQIV-HD群とQIV-SD群間及び年齢層間で比較した。GMT比については1.0を優越性の閾値と定義し、4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMTで優越性が示された場合に、QIV-HDのQIV-SDに対する優越性が示されるものと判断した。接種後のGMT比の95%信頼区間 (CI) は対数変換した抗体価の正規近似法、抗体陽転率、抗体価が40 (1/dil) 以上を示した被験者の割合の95%CIはClopper-Pearson法を用いて算出した。安全性は、即時性非特定副反応は接種後30分以内、特定反応は接種当日から7日後まで、非重篤な非特定副反応は接種当日から28日後まで、重篤な有害事象は接種当日から6ヵ月後までを収集し、記述的に解析した。また、60歳以上64歳以下、65歳以上の年齢層別のサブグループ解析を実施した。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

免疫原性

(1) 接種後28日における年齢層別のGMT〈主要評価項目(検証的解析結果)〉

接種後28日における、4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT比(QIV-HD群/QIV-SD群)は、60歳以上64歳以下では1.51~1.90、65歳以上では1.55~2.15であった。すべてのインフルエンザウイルス株について、GMT比の95%CIの下限が1.0超であり、事前に定義された優越性の基準を達成したことから、いずれの年齢層においてもQIV-HDのQIV-SDに対する優越性が検証された。

■ 接種後28日における年齢層別のGMT (FAS)〈主要評価項目〉

インフルエンザ ウイルス株	60歳以上64歳以下					65歳以上				
	QIV-HD群 (N=377)		QIV-SD群 (N=377)		QIV-HD群/ QIV-SD群	QIV-HD群 (N=392)		QIV-SD群 (N=381)		QIV-HD群/ QIV-SD群
	M*1	GMT	M*1	GMT	GMT比 [95%CI]*2	M*1	GMT	M*1	GMT	GMT比 [95%CI]*2
A/H1N1	377	471	377	248	1.90 [1.58, 2.28]	392	286	381	162	1.76 [1.44, 2.15]
A/H3N2	376	303	377	178	1.70 [1.38, 2.08]	392	324	381	151	2.15 [1.74, 2.65]
B/Victoria系統	377	497	377	330	1.51 [1.30, 1.74]	392	405	381	262	1.55 [1.34, 1.79]
B/Yamagata系統	377	766	377	433	1.77 [1.53, 2.04]	392	536	381	305	1.76 [1.52, 2.03]

※1：抗体価が得られた被験者数(M)

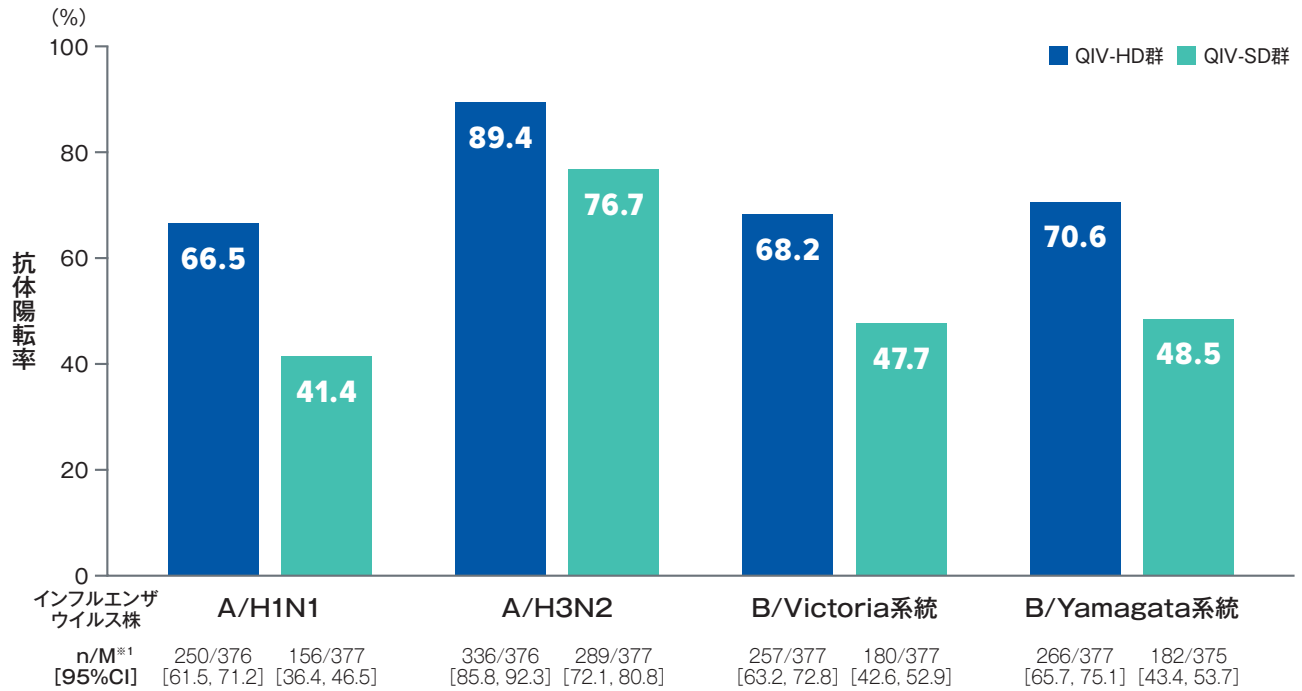
※2：対数変換した抗体価の正規近似法を用いて算出した。

(2) 接種後28日における年齢層別の抗体陽転率(副次評価項目)

接種後28日における、4種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体陽転率は、60歳以上64歳以下では、QIV-HD群が66.5~89.4%、QIV-SD群が41.4~76.7%、65歳以上では、QIV-HD群が55.2~87.0%、QIV-SD群が34.7~71.8%であった。

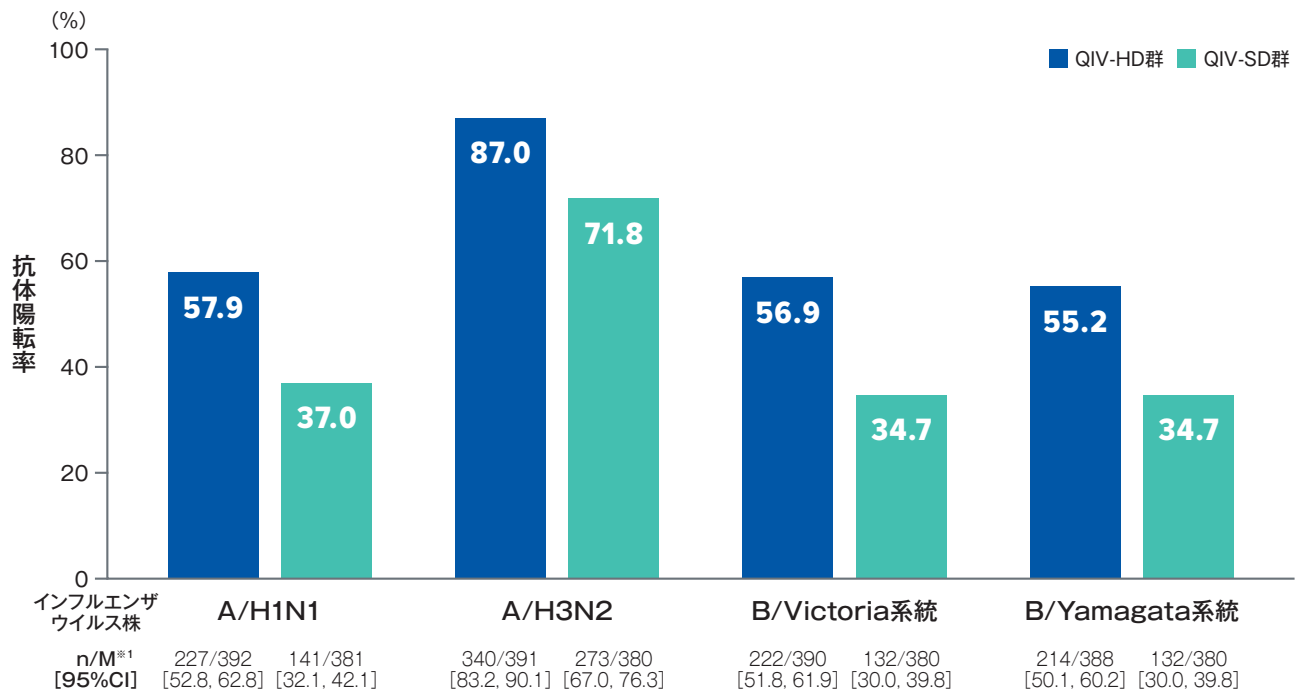
■ 接種後28日における年齢層別の抗体陽転率 (FAS) (副次評価項目)

60歳以上64歳以下



※1：接種前の抗体価が10(1/dil)未満で接種後28日の抗体価が40(1/dil)以上、又は接種前の抗体価が10(1/dil)以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)

65歳以上



※1：接種前の抗体価が10(1/dil)未満で接種後28日の抗体価が40(1/dil)以上、又は接種前の抗体価が10(1/dil)以上で接種後28日の抗体価が4倍以上上昇した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)

(3) 接種前及び接種後28日における年齢層別のGMT及びGMT比〈副次評価項目〉

接種後28日における、4種類のインフルエンザウイルス株に対するGMT比(接種後28日/接種前)は、60歳以上64歳以下では、QIV-HD群が9.1~26.2、QIV-SD群が4.7~14.2、65歳以上では、QIV-HD群が5.4~21.4、QIV-SD群が3.1~11.2であった。

■ 接種前及び接種後28日における年齢層別のGMT及びGMT比 (FAS) 〈副次評価項目〉

60歳以上64歳以下

インフルエンザ ウイルス株	QIV-HD群 (N=377)						QIV-SD群 (N=377)					
	接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前		接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前	
	M*1	GMT	M*1	GMT	M*1	GMT比	M*1	GMT	M*1	GMT	M*1	GMT比
A/H1N1	376	50.2	377	471	376	9.4	377	50.0	377	248	377	5.0
A/H3N2	376	11.5	376	303	376	26.2	377	12.5	377	178	377	14.2
B/Victoria 系統	377	54.7	377	497	377	9.1	377	68.7	377	330	377	4.8
B/Yamagata 系統	377	80.4	377	766	377	9.5	375	93.2	377	433	375	4.7

※1: 各時点で抗体価が得られた被験者数 (M)

65歳以上

インフルエンザ ウイルス株	QIV-HD群 (N=392)						QIV-SD群 (N=381)					
	接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前		接種前		接種後28日		接種後28日/ 接種前	
	M*1	GMT	M*1	GMT	M*1	GMT比	M*1	GMT	M*1	GMT	M*1	GMT比
A/H1N1	392	47.1	392	286	392	6.1	381	42.8	381	162	381	3.8
A/H3N2	391	15.2	392	324	391	21.4	380	13.5	381	151	380	11.2
B/Victoria 系統	390	74.2	392	405	390	5.5	380	80.7	381	262	380	3.3
B/Yamagata 系統	388	99.7	392	536	388	5.4	380	100.0	381	305	380	3.1

※1: 各時点で抗体価が得られた被験者数 (M)

(4) 接種後28日における年齢層別の抗体価が40(1/dil)以上を示した被験者の割合(副次評価項目)

接種後28日における、4種類のインフルエンザウイルス株に対する抗体価が40(1/dil)以上を示した被験者の割合は、60歳以上64歳以下では、QIV-HD群が94.9~100.0%、QIV-SD群が89.1~99.5%、65歳以上では、QIV-HD群が92.6~99.2%、QIV-SD群が83.7~99.0%であった。

■ 接種後28日における年齢層別の抗体価が40(1/dil)以上を示した被験者の割合(FAS)(副次評価項目)

60歳以上64歳以下

インフルエンザウイルス株	QIV-HD群 (N=377)		QIV-SD群 (N=377)	
	n/M ^{*1}	% [95%CI] ^{*2}	n/M ^{*1}	% [95%CI] ^{*2}
A/H1N1	370/377	98.1 [96.2, 99.3]	348/377	92.3 [89.1, 94.8]
A/H3N2	357/376	94.9 [92.2, 96.9]	336/377	89.1 [85.5, 92.1]
B/Victoria系統	377/377	100.0 [99.0, 100.0]	375/377	99.5 [98.1, 99.9]
B/Yamagata系統	376/377	99.7 [98.5, 100.0]	375/377	99.5 [98.1, 99.9]

※1: 抗体価が40(1/dil)以上を示した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)
 ※2: Clopper-Pearson法を用いて算出した。

65歳以上

インフルエンザウイルス株	QIV-HD群 (N=392)		QIV-SD群 (N=381)	
	n/M ^{*1}	% [95%CI] ^{*2}	n/M ^{*1}	% [95%CI] ^{*2}
A/H1N1	373/392	95.2 [92.5, 97.1]	322/381	84.5 [80.5, 88.0]
A/H3N2	363/392	92.6 [89.5, 95.0]	319/381	83.7 [79.6, 87.3]
B/Victoria系統	388/392	99.0 [97.4, 99.7]	377/381	99.0 [97.3, 99.7]
B/Yamagata系統	389/392	99.2 [97.8, 99.8]	370/381	97.1 [94.9, 98.6]

※1: 抗体価が40(1/dil)以上を示した被験者数(n)/抗体価が得られた被験者数(M)
 ※2: Clopper-Pearson法を用いて算出した。

開発の経緯

エフルエルタ[®]
筋注の特徴

製品情報
(ト)
フラッグインフオ
メーション

エフルエルタ[®]
筋注の使用法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

安全性 (SafAS) (副次評価項目)

本試験において、即時性非特定副反応は、60歳以上64歳以下ではQIV-HD群の1例(浮動性めまい)、65歳以上ではQIV-HD群の1例(錯感覚)に報告された。重篤な有害事象は、60歳以上64歳以下ではQIV-HD群の1例、QIV-SD群の2例、65歳以上ではQIV-HD群の4例、QIV-SD群の3例に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。試験中止に至った有害事象は、60歳以上64歳以下のQIV-HD群の1例(椎間板突出)に報告されたが、接種との因果関係は否定された。死亡例は、60歳以上64歳以下ではQIV-HD群の1例(自動車事故)、65歳以上ではQIV-HD群の1例(肺炎球菌性敗血症)に報告されたが、いずれも接種との因果関係は否定された。

特定反応の発現率は、全体集団ではQIV-HD群が66.1%(509/770例)、QIV-SD群が45.7%(347/759例)、60歳以上64歳以下ではそれぞれ73.2%(276/377例)、50.1%(189/377例)、65歳以上ではそれぞれ59.3%(233/393例)、41.4%(158/382例)であった。非重篤な非特定副反応の発現率は、全体集団ではQIV-HD群が6.6%(51/772例)、QIV-SD群が5.1%(39/761例)、60歳以上64歳以下ではそれぞれ6.6%(25/378例)、6.1%(23/379例)、65歳以上ではそれぞれ6.6%(26/394例)、4.2%(16/382例)であった。

〈特定反応(特定注射部位反応及び全身性反応)〉

特定注射部位反応：疼痛、紅斑、腫脹、硬結、内出血

全身性反応：発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、戦慄

■ 接種後7日までの特定反応(特定注射部位反応及び全身性反応) (SafAS)

	QIV-HD群			QIV-SD群		
	全体集団 (N=772)	60歳以上 64歳以下 (N=378)	65歳以上 (N=394)	全体集団 (N=761)	60歳以上 64歳以下 (N=379)	65歳以上 (N=382)
	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)	n/M*1 (%)
特定反応	509/770 (66.1)	276/377 (73.2)	233/393 (59.3)	347/759 (45.7)	189/377 (50.1)	158/382 (41.4)
特定注射部位反応	424/770 (55.1)	230/377 (61.0)	194/393 (49.4)	246/759 (32.4)	138/377 (36.6)	108/382 (28.3)
疼痛	350/770 (45.5)	195/377 (51.7)	155/393 (39.4)	159/759 (20.9)	89/377 (23.6)	70/382 (18.3)
紅斑	157/770 (20.4)	78/377 (20.7)	79/393 (20.1)	85/759 (11.2)	45/377 (11.9)	40/382 (10.5)
腫脹	140/770 (18.2)	74/377 (19.6)	66/393 (16.8)	62/759 (8.2)	35/377 (9.3)	27/382 (7.1)
硬結	132/770 (17.1)	75/377 (19.9)	57/393 (14.5)	64/759 (8.4)	44/377 (11.7)	20/382 (5.2)
内出血	12/770 (1.6)	5/377 (1.3)	7/393 (1.8)	7/759 (0.9)	4/377 (1.1)	3/382 (0.8)
全身性反応	320/770 (41.6)	184/377 (48.8)	136/393 (34.6)	217/759 (28.6)	117/377 (31.0)	100/382 (26.2)
発熱*2	18/770 (2.3)	8/377 (2.1)	10/393 (2.5)	4/759 (0.5)	1/377 (0.3)	3/382 (0.8)
頭痛	184/770 (23.9)	114/377 (30.2)	70/393 (17.8)	141/759 (18.6)	75/377 (19.9)	66/382 (17.3)
倦怠感	164/770 (21.3)	92/377 (24.4)	72/393 (18.3)	89/759 (11.7)	49/377 (13.0)	40/382 (10.5)
筋肉痛	202/770 (26.2)	117/377 (31.0)	85/393 (21.6)	93/759 (12.3)	54/377 (14.3)	39/382 (10.2)
戦慄	128/770 (16.6)	71/377 (18.8)	57/393 (14.5)	54/759 (7.1)	25/377 (6.6)	29/382 (7.6)

*1：特定反応が発現した被験者数(n)/安全性データが収集できた被験者数(M)

*2：38.0℃以上を発熱と判定した。

MedDRA ver22.1

多様な試験デザインのデータを併合していること、また、複数のシーズンにわたるインフルエンザに関連するさまざまな臨床的アウトカムに対する幅広いデータを併合していることから、承認時評価資料を含む海外におけるシステマティックレビュー・メタアナリシスを記載しました。なお、本システマティックレビューの対象となった研究の高用量3価インフルエンザHAワクチン及び標準用量3価インフルエンザHAワクチンは国内未承認薬です。また、以下の解析結果は、海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12)で検討された有効性/有用性のエビデンスを補強するために行われたものであり、以下に示されるp値や信頼区間(CI)は、そのみをもって解釈すべきではないことにご留意ください。

5. システマティックレビュー・メタアナリシス(海外データ)^{16, 17)}

社内資料：全ての試験の有効性結果の比較[承認時評価資料を含む]

Lee JKH, et al.: Vaccine. 2021; 39 (Suppl 1): A24-A35

著者6名はサノフィ・パスツールの社員である。本研究はサノフィ・パスツールの支援により行われた。

研究概要

<p>目的</p>	<p>65歳以上の成人におけるインフルエンザに関連する典型的な臨床的アウトカム(インフルエンザ様疾患、入院及び死亡等)の予防に対する高用量3価インフルエンザワクチン(TIV-HD)の標準用量インフルエンザHAワクチン(TIV-SD又はQIV-SD)に対する相対的有効性/有用性に関するエビデンスを統合する。</p>								
<p>対象</p>	<p>インフルエンザシーズン10期(2009/10年から2018/19年)における65歳以上の成人3,400万例以上</p>								
<p>方法</p>	<p>システマティックレビューはPreferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysisのフレームワークを用いて実施した。PubMed、Medline、Embase及びWeb of Scienceデータベースを用いて、2020年5月31日までの学術論文を検索した。検索式には以下が含まれた。検索の結果、1,293報の論文を特定し、重複していた304報、タイトル及び抄録から適格基準を満たさなかった820報を除外した。169報の論文について全文査読し、18報の論文を抽出した(RCT:5報、後ろ向きコホート研究:13報)。すべての研究は北米で実施され、2013年から2020年の間に査読及び出版されたものであった。Downs and Black scaleを用いて検討した研究の質はすべての研究が「良好」と評価され、ファンネルプロットとEgger検定で出版バイアスは確認されなかった。このうち、研究対象シーズン、研究対象集団、方法及び結果の点で重複していた2報と、研究で使用された結果と症例定義に違いがあり、他の研究との比較が困難であった1報を除外し、メタアナリシスとして15報の研究を用いた。</p> <p>検索式:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="408 1261 539 1305">データベース</th> <th data-bbox="539 1261 1481 1305">データベース固有の検索アルゴリズム</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="408 1305 539 1496"> <p>Pubmed</p> </td> <td data-bbox="539 1305 1481 1496"> <ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccin*) ・SET [2] : ("high-dose trivalent" or "high dose trivalent" or "high dose influenza" or "Fluzone high dose" or "Fluzone high-dose" or "Fluzone HD" or "high-dose TIV" or "high dose TIV" or "high-dose IIV3" or "high dose IIV3" or "IIV3-HD" or "high dose" or "high-dose" or "HD") ・SET [3] : ((aged*¹ OR (aged, 80 and over) OR senior* OR geriatric* OR old* adult OR 65)) ・SET [4] : 1 and 2 and 3 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1496 539 1809"> <p>Medline</p> </td> <td data-bbox="539 1496 1481 1809"> <ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : exp Aging/ or exp "Aged, 80 and over" / or exp Aged/*¹ or senior* or geriatric* or old* adult.mp. ・SET [2] : influenza vaccine.mp. or exp Influenza Vaccines/ ・SET [3] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [4] : 1 and 2 and 3 ・SET [5] : limit 4 to (english language and humans) </td> </tr> <tr> <td data-bbox="408 1809 539 2121"> <p>Embase</p> </td> <td data-bbox="539 1809 1481 2121"> <ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccine or flu vaccine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading] ・SET [2] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [3] : 1 and 2 ・SET [4] : limit 3 to (humans and English language and aged <65+ years> </td> </tr> </tbody> </table>	データベース	データベース固有の検索アルゴリズム	<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccin*) ・SET [2] : ("high-dose trivalent" or "high dose trivalent" or "high dose influenza" or "Fluzone high dose" or "Fluzone high-dose" or "Fluzone HD" or "high-dose TIV" or "high dose TIV" or "high-dose IIV3" or "high dose IIV3" or "IIV3-HD" or "high dose" or "high-dose" or "HD") ・SET [3] : ((aged*¹ OR (aged, 80 and over) OR senior* OR geriatric* OR old* adult OR 65)) ・SET [4] : 1 and 2 and 3 	<p>Medline</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : exp Aging/ or exp "Aged, 80 and over" / or exp Aged/*¹ or senior* or geriatric* or old* adult.mp. ・SET [2] : influenza vaccine.mp. or exp Influenza Vaccines/ ・SET [3] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [4] : 1 and 2 and 3 ・SET [5] : limit 4 to (english language and humans) 	<p>Embase</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccine or flu vaccine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading] ・SET [2] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [3] : 1 and 2 ・SET [4] : limit 3 to (humans and English language and aged <65+ years>
データベース	データベース固有の検索アルゴリズム								
<p>Pubmed</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccin*) ・SET [2] : ("high-dose trivalent" or "high dose trivalent" or "high dose influenza" or "Fluzone high dose" or "Fluzone high-dose" or "Fluzone HD" or "high-dose TIV" or "high dose TIV" or "high-dose IIV3" or "high dose IIV3" or "IIV3-HD" or "high dose" or "high-dose" or "HD") ・SET [3] : ((aged*¹ OR (aged, 80 and over) OR senior* OR geriatric* OR old* adult OR 65)) ・SET [4] : 1 and 2 and 3 								
<p>Medline</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : exp Aging/ or exp "Aged, 80 and over" / or exp Aged/*¹ or senior* or geriatric* or old* adult.mp. ・SET [2] : influenza vaccine.mp. or exp Influenza Vaccines/ ・SET [3] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [4] : 1 and 2 and 3 ・SET [5] : limit 4 to (english language and humans) 								
<p>Embase</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・SET [1] : (influenza vaccine or flu vaccine).mp. [mp=title, abstract, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword, floating subheading] ・SET [2] : (high-dose trivalent or high dose trivalent or high dose influenza or fluzone high dose or fluzone high-dose or fluzone hd or high-dose tiv or high dose tiv or high-dose iiv3 or high dose iiv3 or iiv3-hd or high dose or high-dose or HD).mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier, synonyms] ・SET [3] : 1 and 2 ・SET [4] : limit 3 to (humans and English language and aged <65+ years> 								

開発の経緯
エフルエルタ®
筋注の特徴
製品情報
(トフラグイン)®
メーション)
エフルエルタ®
筋注の使用法
臨床成績
薬効薬理
毒性試験
製剤学的事項
取扱い上の注意
包装
関連情報
主要文献
製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

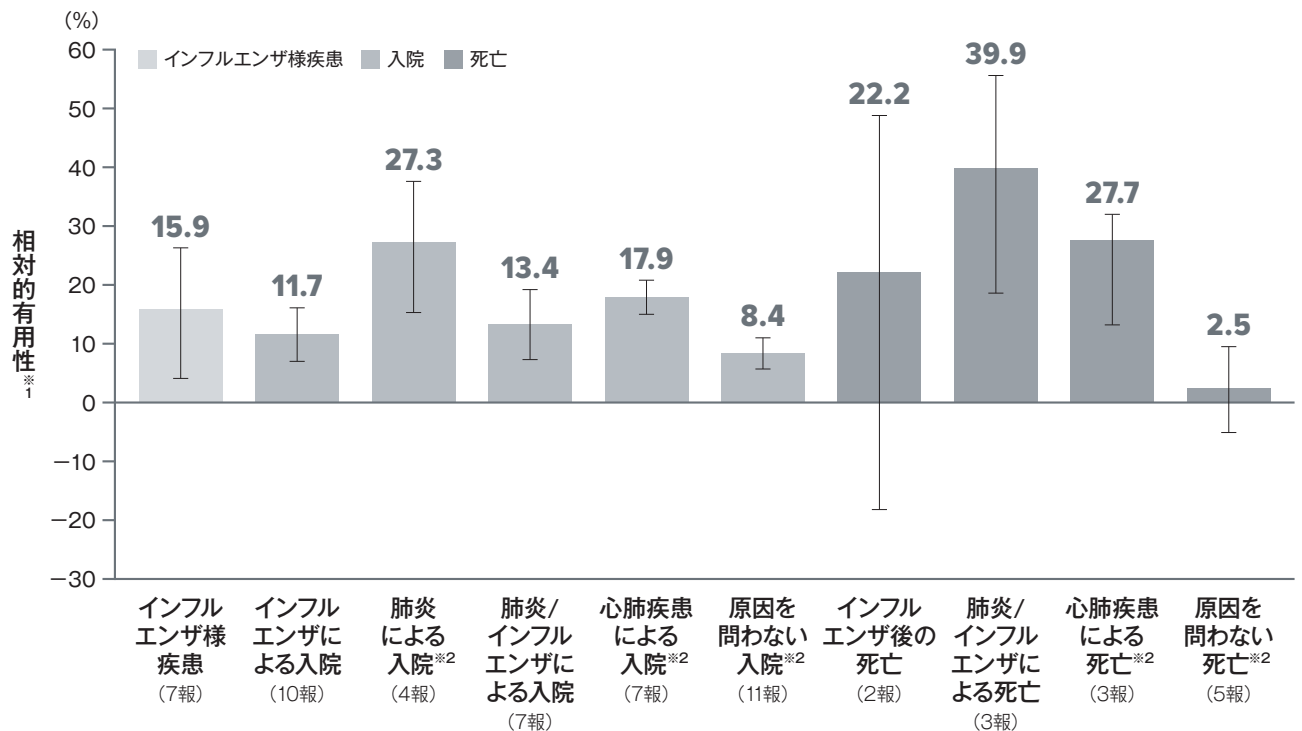
方法	データベース	データベース固有の検索アルゴリズム
	Web of Science	<ul style="list-style-type: none"> SET [1] : (TS=influenza vaccine); DocType=All document types; Language=All languages; SET [2] : Refined by : TOPIC (high dose OR high-dose OR HD) SET [3] : Refined by : TOPIC (elder* OR old* adult OR senior* OR age* OR geriatric*) SET [4] : Refined by : LANGUAGES : (English)
※1: MeSH用語では "Aged" は65歳以上79歳以下の人、"Aged, 80 and over" は80歳以上の人として定義される。		
評価項目	<p>主要評価項目 (探索的な解析項目): すべてのインフルエンザシーズンにおけるインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-SD又はQIV-SDと比較したTIV-HDのプールされた相対的有用性</p> <p>副次評価項目: シーズン別のインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-SD又はQIV-SDと比較したTIV-HDのプールされた相対的有用性 (サブグループ解析)</p>	
解析計画	<p>特定されたすべての研究でデータ抽出を実施し、インフルエンザに関連する可能性のあるイベントのオッズ比 (OR) と標準誤差 (SE) を算出するために使用した。プールされたORはDerSimonian-Laird法を用いたランダム効果モデルで算出し、相対的有用性はプールされた推定値に対して算出した。出版バイアスはファンネルプロットにより評価し、効果指標のORとSE間の潜在的な非対称性を定量化するためにEgger検定を用いた。研究の異質性はHigginsのI²統計量により評価した。また、流行株別、ワクチン抗原の一致/不一致別のサブグループ解析を実施した。</p>	
解析の限界	<ul style="list-style-type: none"> 相対的有用性の推定値には統計学的異質性が認められたが、これはインフルエンザの季節変動に起因すると考えられる。 研究の質はDowns and Black scaleで良好と評価されたが、測定されていない交絡因子が観察研究の結果に影響を及ぼした可能性がある。 CDCのウイルス調査データから得られたシーズン全体の特性に基づくサブ解析が実施されたが、システマティックレビューで特定された研究で報告されたほとんどの結果は検査で確認されておらず、インフルエンザシーズン中に他のインフルエンザウイルス株/亜株が流行していた可能性がある。 	

■ 有用性

(1) インフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性
 (主要評価項目(探索的解析結果))

すべてのシーズンにおけるインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性は以下のとおりであった。すべてのシーズンにおけるインフルエンザ感染の可能性が高いインフルエンザ様疾患又は検査で確認されたインフルエンザ様疾患に対する標準用量インフルエンザHAワクチンと比較して、併合したTIV-HDの相対的有用性は15.9%であった。また、各臨床的アウトカムに対する相対的有用性は、肺炎/インフルエンザによる入院では13.4%、肺炎/インフルエンザによる死亡では39.9%であった。参考情報である、各臨床的アウトカムに対する相対的有用性は、肺炎による入院では27.3%、心肺疾患による入院では17.9%、原因を問わない入院では8.4%であり、心肺疾患による死亡では27.7%であった。

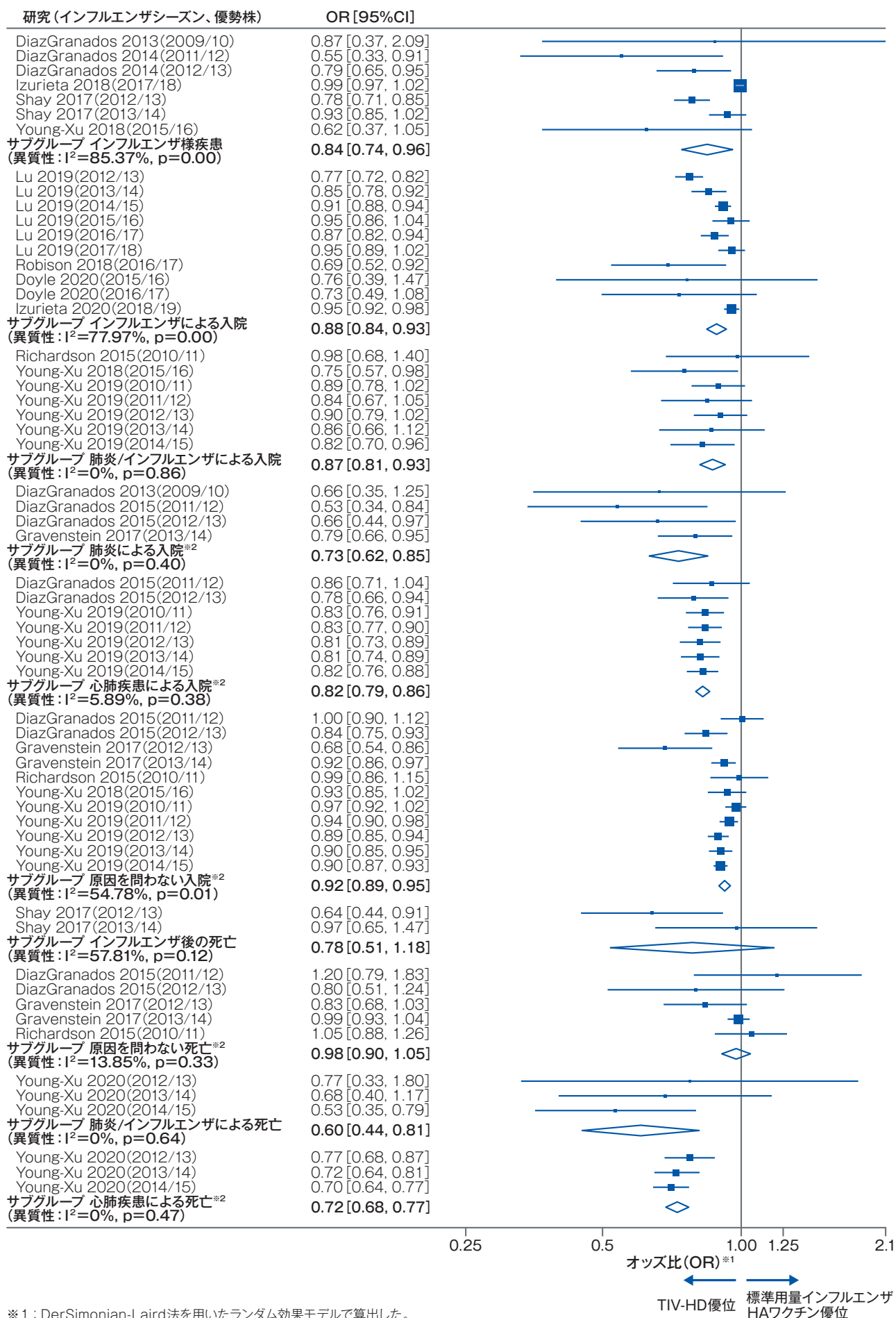
■ インフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性 (vs. TIV-SD又はQIV-SD)



臨床的アウトカム	全シーズン (15報)		
	報数	相対的有用性*1 % [95%CI]	名目上のp値*1
インフルエンザ様疾患	7	15.9 [4.1, 26.3]	0.01
インフルエンザによる入院	10	11.7 [7.0, 16.1]	<0.001
肺炎による入院*2	4	27.3 [15.3, 37.6]	<0.001
肺炎/インフルエンザによる入院	7	13.4 [7.3, 19.2]	<0.001
心肺疾患による入院*2	7	17.9 [15.0, 20.8]	<0.001
原因を問わない入院*2	11	8.4 [5.7, 11.0]	<0.001
インフルエンザ後の死亡	2	22.2 [-18.2, 48.8]	0.240
肺炎/インフルエンザによる死亡	3	39.9 [18.6, 55.6]	<0.001
心肺疾患による死亡*2	3	27.7 [13.2, 32.0]	<0.001
原因を問わない死亡*2	5	2.5 [-5.1, 9.5]	0.514

*1: DerSimonian-Laird法を用いたランダム効果モデルで算出した。
 *2: 参考情報

■ インフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDのプールされたオッズ比(OR)^{*1}(vs. TIV-SD又はQIV-SD)



^{*1} : DerSimonian-Laird法を用いたランダム効果モデルで算出した。
^{*2} : 参考情報

(2) シーズン別のインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性
(副次評価項目)(サブグループ解析)

流行株別、ワクチン抗原の一致/不一致別のインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性は以下のとおりであった。流行株別では、インフルエンザ様疾患においてA/H3N2株が流行したシーズンにおける併合した相対的有用性は18.3%であった。

参考情報である、流行株とワクチン抗原が不一致のシーズンにおけるTIV-HDの相対的有用性は、原因を問わない入院では12.6%、原因を問わない死亡では17.3%であった。

■ 流行株別のインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性 (vs. TIV-SD又はQIV-SD)

臨床的アウトカム	流行株 ^{※1}					
	A/H3N2株流行シーズン(15報)			A/H1N1株流行シーズン(15報)		
	報数	相対的有用性 ^{※2} % [95%CI]	名目上の p値 ^{※2}	報数	相対的有用性 ^{※2} % [95%CI]	名目上の p値 ^{※2}
インフルエンザ様疾患	4	18.3 [0.8, 32.7]	0.041	3	10.7 [-6.1, 24.8]	0.199
インフルエンザによる入院	7	12.1 [6.3, 17.6]	<0.001	3	9.6 [2.1, 18.9]	<0.001
肺炎による入院 ^{※3}	2	39.9 [19.3, 55.3]	<0.001	2	22.0 [6.7, 34.8]	<0.001
肺炎/インフルエンザによる入院	5	12.4 [5.7, 18.7]	<0.001	2	19.6 [3.0, 33.4]	0.023
心肺疾患による入院 ^{※3}	6	17.7 [14.5, 20.8]	<0.001	1	—	—
原因を問わない入院 ^{※3}	8	8.3 [4.5, 12.0]	<0.001	3	8.9 [5.4, 12.2]	<0.001
インフルエンザ後の死亡	1	—	—	1	—	—
肺炎/インフルエンザによる死亡	2	43.2 [18.1, 60.6]	0.002	1	—	—
心肺疾患による死亡 ^{※3}	2	27.3 [20.3, 33.6]	<0.001	1	—	—
原因を問わない死亡 ^{※3}	4	4.6 [-12.6, 19.3]	0.575	1	—	—

※1: 65歳以上の成人における流行株をCDCウイルス調査データにより判定した。

※2: DerSimonian-Laird法を用いたランダム効果モデルで算出した。

※3: 参考情報

■ ワクチン抗原の一致/不一致別のインフルエンザに関連する臨床的アウトカムに対するTIV-HDの相対的有用性 (vs. TIV-SD又はQIV-SD)

臨床的アウトカム	流行株との抗原的類似性*1					
	一致シーズン (15報)			不一致シーズン (15報)		
	報数	相対的有用性*2 %[95%CI]	名目上の p値*2	報数	相対的有用性*2 %[95%CI]	名目上の p値*2
インフルエンザ様疾患	3	27.0 [-6.8, 50.1]	0.105	4	14.3 [-3.4, 29.0]	0.107
インフルエンザによる入院	3	10.9 [2.1, 18.9]	0.016	7	12.1 [6.3, 17.6]	<0.001
肺炎による入院*3	3	28.9 [10.1, 43.8]	0.004	1	—	—
肺炎/インフルエンザによる入院	5	13.5 [5.0, 21.3]	0.002	2	13.3 [4.1, 21.6]	0.005
心肺疾患による入院*3	4	17.4 [13.5, 21.1]	<0.001	3	18.6 [14.1, 22.9]	<0.001
原因を問わない入院*3	7	6.4 [4.1, 8.6]	<0.001	4	12.6 [7.8, 17.2]	<0.001
インフルエンザ後の死亡	1	—	—	1	—	—
肺炎/インフルエンザによる死亡	1	—	—	2	43.2 [18.1, 60.6]	0.002
心肺疾患による死亡*3	1	—	—	2	27.3 [20.3, 33.6]	<0.001
原因を問わない死亡*3	3	0.7 [-4.3, 5.6]	0.768	2	17.3 [0.2, 31.5]	0.048

※1：参照株と流行株を比較したウイルス抗原特性に関するCDCデータに基づく。不一致シーズンには、抗原不一致のシーズン(2009/10年、2014/15年、2018/19年)だけでなく、卵適合性変異株がワクチンの有効性に影響を与えた可能性があるシーズン(2012/13年、2016/17年、2017/18年)も含まれる。

※2：DerSimonian-Laird法を用いたランダム効果モデルで算出した。

※3：参考情報

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。高用量4価インフルエンザHAワクチン（QIV-HD）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。

2. 臨床薬理試験

本試験では国内未承認薬である高用量3価インフルエンザHAワクチン及び標準用量3価インフルエンザHAワクチンが用いられていますが、高用量4価インフルエンザHAワクチンによる長期免疫原性と同等であると予想されたため、海外における試験を記載しました。エフルエルダ®筋注の国内承認用法及び用量については右ページ下部をご参照ください。

エフルエルダ®筋注接種後の抗体の持続性は、TIV-HDと同様であると予想されたため、評価していない。本項では、TIV-HDによる長期免疫原性を検討した試験を記載する。

(1) TIV-HDによる長期免疫原性（65歳以上、高齢者）（外国人データ）^{18, 19)}

社内資料：薬効薬理試験

Nace DA, et al.: J Infect Dis. 2015; 211(12): 1915-1924

本試験はサノフィ・パスツール社からの資金提供等による支援を受けた。また、著者にサノフィ・パスツール社から研究助成金等を受領した者が含まれる。

65歳以上の高齢者205例を、TIV-HD群又はTIV-SD群に無作為に割り付け、それぞれTIV-HD（国内未承認）0.5mL又はTIV-SD（国内未承認）0.5mLの単回筋肉内接種を行い、接種後180日までのGMTを測定した。その結果、接種後180日のGMTは、2011/12年では、TIV-HD群が22.3～59.7、TIV-SD群が9.4～28.3、2012/13年では、TIV-HD群が24.7～46.8、TIV-SD群が13.4～51.8であった。

■ 接種後180日におけるGMT（65歳以上、高齢者）（外国人データ）〈主要評価項目（探索的解析結果）〉

インフルエンザウイルス株	GMT [95%CI]		名目上のp値*1
	TIV-HD群 (N=26)	TIV-SD群 (N=24)	
2011/12年	(N=26)	(N=24)	
A/H1N1	59.7 [33.5, 106.3]	28.3 [15.3, 52.4]	0.074
A/H3N2	22.3 [14.5, 34.3]	9.4 [6, 14.8]	0.006
B/Victoria系統	22.9 [16.3, 32]	15.4 [11.8, 20.2]	0.069
2012/13年	(N=53)	(N=59)	
A/H1N1	46.8 [33.2, 65.9]	51.8 [37.8, 71.1]	0.663
A/H3N2	24.7 [18.3, 33.2]	13.4 [10.3, 17.5]	0.003
B/Yamagata系統	25.3 [20.8, 30.9]	18.9 [14.9, 23.9]	0.063

*1: t検定を用いて算出した。

■ 接種前、接種後30日におけるGMT（65歳以上、高齢者）（外国人データ）〈主要評価項目（探索的解析結果）〉

2011/12年の接種前におけるGMT [95%CI] は、TIV-HD群 (N=31) 及びTIV-SD群 (N=33) それぞれについて、A/H1N1株では17.1 [11.3, 25.9] 及び16.6 [10.3, 26.7] (p=0.917)、A/H3N2株では8.9 [6.5, 12.3] 及び7.3 [5.3, 10.0] (p=0.360)、B/Victoria系統株では15.3 [10.3, 22.6] 及び11.6 [8.6, 15.5] (p=0.248) であった。また、2012/13年の接種前におけるGMT [95%CI] は、TIV-HD群 (N=58) 及びTIV-SD群 (N=65) それぞれについて、A/H1N1株では23.6 [16.7, 33.4] 及び32.3 [23.8, 43.9] (p=0.178)、A/H3N2株では7.2 [6.1, 8.3] 及び6.2 [5.4, 7.1] (p=0.152)、B/Yamagata系統株では7.9 [6.5, 9.5] 及び9.1 [7.5, 11] (p=0.285) であった (t検定、名目上のp値)。

2011/12年の接種後30日におけるGMT [95%CI] は、TIV-HD群 (N=31) 及びTIV-SD群 (N=33) それぞれについて、A/H1N1株では78.2 [45.1, 135.7] 及び27.4 [17, 44.3] (p=0.005)、A/H3N2株では26.2 [17.1, 40.0] 及び10.2 [7.0, 14.8] (p=0.001)、B/Victoria系統株では25.6 [18.7, 34.9] 及び14.3 [11.1, 18.4] (p=0.004) であった。また、2012/13年の接種後30日におけるGMT [95%CI] は、TIV-HD群 (N=58) 及びTIV-SD群 (N=65) それぞれについて、A/H1N1株では45.6 [32.9, 63.2] 及び50.0 [37.4, 67] (p=0.672)、A/H3N2株では23.4 [17.6, 31] 及び14.2 [11.0, 18.4] (p=0.011)、B/Yamagata系統株では26.0 [21.2, 31.9] 及び17.4 [13.9, 21.9] (p=0.010) であった (t検定、名目上のp値)。

(2) TIV-HDによる長期免疫原性 (65歳以上、高齢者) (外国人データ)^{18, 20)}

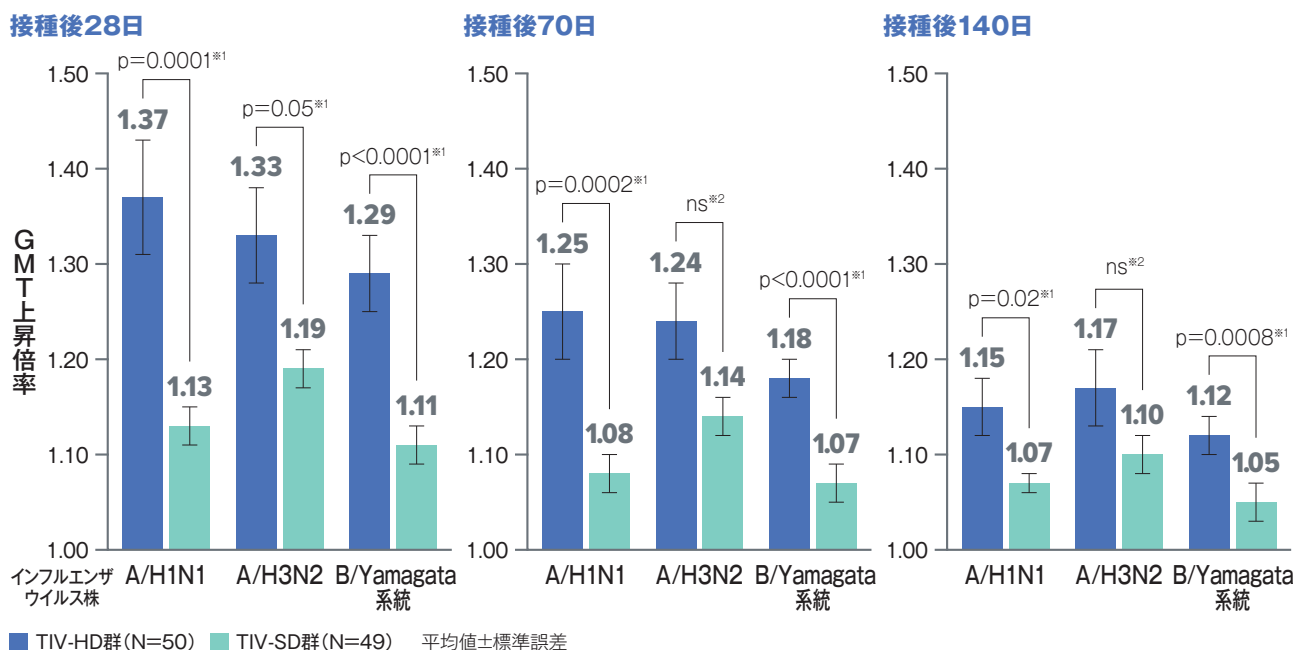
社内資料：薬効薬理試験

Merani S, et al. : Exp Gerontol. 2018 ; 107 : 116-125

著者にサノフィ・バスター社の諮問委員会の参加者及び講演料等を受領した者が含まれる。

65歳以上の高齢者106例を、TIV-HD群又はTIV-SD群に無作為に割り付け、それぞれTIV-HD (国内未承認)0.5mL又はTIV-SD (国内未承認)0.5mLの単回筋肉内接種を行い、接種前、接種後28日、70日、140日のGMTを測定した。その結果、GMTの接種前からの上昇倍率は、接種後28日では、TIV-HD群が1.29~1.37、TIV-SD群が1.11~1.19、接種後70日では、TIV-HD群が1.18~1.25、TIV-SD群が1.07~1.14、接種後140日では、TIV-HD群が1.12~1.17、TIV-SD群が1.05~1.10であった。

■ 接種後28日、70日、140日におけるGMTの接種前からの上昇倍率 (65歳以上、高齢者) (外国人データ)



※1：名目上のp値(両側Mann-Whitney検定)

※2：p>0.05で有意差はなかった。

Merani S, et al. : Exp Gerontol. 2018 ; 107 : 116-125より作図

(1) 試験概要

目的：65歳以上の長期療養型施設の高齢者にTIV-HDを筋肉内接種した時の免疫原性をTIV-SDの筋肉内接種と比較する。

対象：米国の長期療養型施設の65歳以上の高齢者205例(平均年齢：86.7歳)

方法：2011/12年及び2012/13年のインフルエンザシーズンに実施された(単盲検ランダム化比較試験)。対象をTIV-HD群又はTIV-SD群に1:1の比で無作為に割り付け、それぞれTIV-HD (国内未承認)0.5mL又はTIV-SD (国内未承認)0.5mLの単回筋肉内接種を行い、接種前、接種後30日、180日のGMTを測定した。なお、インフルエンザウイルス株は、2011/12年ではA/California/7/2009 (H1N1)株、A/Victoria/210/2009 (H3N2)株、B/Brisbane/60/2008 (Victoria系統)株、2012/13年ではA/California/7/2009 (H1N1)株、A/Victoria/361/2011 (H3N2)株、B/Texas/6/2011 (Yamagata系統)株を含むワクチンを用いた。

評価項目：主要評価項目(探索的な解析項目)：接種前、接種後30日、180日におけるGMT

解析計画：主要評価項目の解析には対数変換した抗体価を用いた。接種前、接種後30日、180日のGMTをt検定を用いてTIV-HD群とTIV-SD群間で比較した。ワクチンに含まれるA/H3N2株及びB系統株が異なるため、非劣性検定と優越性検定は、2011/12年と2012/13年でそれぞれ実施した。ワクチン接種後のGMT比の両側95%CI(信頼区間)については0.67を非劣性の閾値と定義し、1.0を優越性の閾値と定義した。

研究の限界：臨床的疾患ではなく抗体価を主要評価項目としたこと等。

(2) 試験概要

目的：縦断的サンプリングにより65歳以上の高齢者にTIV-HDを筋肉内接種した時の免疫原性をTIV-SDの筋肉内接種と比較する。

対象：前回のインフルエンザシーズンにインフルエンザHAワクチンを接種していた米国の65歳以上の高齢者106例(平均年齢：75歳)²⁾

方法：2014/15年のインフルエンザシーズンに実施された(ランダム化比較試験)。対象をTIV-HD群又はTIV-SD群に無作為に割り付け、それぞれTIV-HD (国内未承認)0.5mL又はTIV-SD (国内未承認)0.5mLの単回筋肉内接種を行い、接種前、接種後28日、70日、140日のGMTを測定した。なお、インフルエンザウイルス株は、A/California/7/2009 (H1N1)株、A/Texas/50/2012 (H3N2)株、B/Massachusetts/2/2012 (Yamagata系統)株を含むワクチンを用いた。

評価項目：接種前、接種後28日、70日、140日におけるGMT

解析計画：評価項目の解析には対数変換した抗体価を用いた。接種前、接種後28日、70日、140日のGMTを両側Mann-Whitney検定を用いてTIV-HD群とTIV-SD群間で比較した。

研究の限界：文献に記載がなかった。

注)本試験では、20~40歳の成人も対象に含まれていましたが、承認外の用法及び用量のため、記載していません。

6. 用法及び用量 60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

エフルエルダ®筋注は、インフルエンザウイルス株(A/H1N1亜型、A/H3N2亜型、ならびにB型のVictoria系統及びYamagata系統から各1種類)のHA抗原をそれぞれ60µg含有する高用量インフルエンザHAワクチンです。

3. 非臨床試験

(1) 免疫原性試験 (筋肉内投与) (ウサギ)¹⁸⁾

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギ (雌雄各10匹/群) に、QIV-HD (60 μ gHA/インフルエンザ株: ヒト1回量に相当) 0.8mL 又は対照 (生理食塩液) 0.8mL を2週間間隔で3回 (1、15、29日目) 筋肉内投与したときの免疫原性を評価した。免疫原性は、4種類のインフルエンザワクチン株 (A/H1N1/California/07/2009、A/H3N2/Hong Kong/4801/2014、B/Phuket/3073/2013、B/Brisbane/60/2008) 由来の遺伝子組み換えHA (rHA) に対するインフルエンザ特異的免疫グロブリンG (IgG) 抗体反応を、酵素結合免疫吸着測定法 (ELISA)* で測定した。その結果、ワクチン初回投与後 (15日目) に、全例で4種類の各rHAに対するインフルエンザ特異的IgG反応が検出され、平均IgG抗体価は3.0~4.0 log₁₀ ELISA Units (EU) であった。また、3回目投与の2日後 (31日目) 及び14日後 (43日目) には、初回投与後 (15日目) と比較して抗体反応が増加し、平均IgG抗体価はそれぞれ4.2~4.7及び4.4~4.8 log₁₀ EU であった。QIV-HDの筋肉内投与による免疫原性が確認された。

*: A/H1N1株に対しては医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準 (GLP) 条件下で、A/H3N2株及び2つのB型株に対しては非GLP条件下で実施した。

(2) 免疫原性試験 (皮下投与) (ウサギ)¹⁸⁾

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギ (雌4匹) に、QIV-HD (60 μ gHA/インフルエンザ株: ヒト1回量に相当) 0.8mL 及び対照 (生理食塩液) 0.8mL を、それぞれ右側及び左側腹部に単回皮下投与したときの免疫原性を評価した。免疫原性は、4種類のインフルエンザワクチン株 (A/H1N1/California/07/2009、A/H3N2/Hong Kong/4801/2014、B/Phuket/3073/2013、B/Brisbane/60/2008) 由来のrHAに対するインフルエンザ特異的IgG抗体反応を、ELISA* で測定した。その結果、ワクチン投与後 (15日目) に、全例で4種類の各rHAに対するインフルエンザ特異的IgG反応が検出され、平均IgG抗体価は2.7~3.4 log₁₀ EU であった。QIV-HDの皮下投与による免疫原性が確認された。

*: A/H1N1株に対してはGLP条件下で、A/H3N2株及び2つのB型株に対しては非GLP条件下で実施した。

1. 単回/反復投与毒性試験 (ウサギ)²¹⁾

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギ (雌雄各10匹/群) に、QIV-HD (60 μ gHA/インフルエンザ株: ヒト1回量に相当) 0.8mL又は対照 (生理食塩液) 0.8mLを2週間間隔で3回 (1、15、29日目) 筋肉内投与した。雌雄各5匹/群は最終投与の2日後 (31日目) に、残りの雌雄各5匹/群は回復性を評価する観察期間を設け、最終投与の14日後 (43日目) に剖検した。その結果、QIV-HD投与に関連する死亡、一般状態、体重、摂餌量及び体温の変化はなく、局所反応及び眼科学的变化も認められなかった。臨床検査では一過性のC反応性タンパク (CRP) 濃度上昇 (31日目に対照群と比較して雄で5倍、雌で4倍) が認められたが、観察期間終了時には回復した。病理組織学的検査では、投与に関連する所見が注射部位及び脾臓に認められた。注射部位の所見として、筋線維又は筋鞘の軽微から中等度の炎症ならびにそれに伴う軽微から中等度の壊死、出血及び浮腫が観察されたが、可逆的なものと考えられた。また、ほとんどすべての動物の脾臓に、胚中心数の増加及びそれに関連する絶対脾臓重量の増加が認められたが、目的とするワクチンに対する免疫応答を反映したのと考えられた。変化は局所性及び全身性の免疫・炎症性変化のみであり、いずれもワクチン接種後に認められる典型的な変化と考えられた。

2. 局所刺激性試験 (ウサギ)²¹⁾

ニュージーランドホワイト (NZW) ウサギ (雌8匹) に、QIV-HD (60 μ gHA/インフルエンザ株: ヒト1回量に相当) 0.8mL及び対照 (生理食塩液) 0.8mLを、それぞれ右側及び左側腹部に単回皮下投与した。4匹は2日後に、残りの4匹は回復性を評価する観察期間を設け、14日後に剖検し、注射部位における局所反応を評価した。その結果、QIV-HDに関連する病理組織学的な軽微又はごく軽度の皮膚及び皮下の炎症性変化が認められたが、これらの所見は重症度のグレードが低く、かつ一過性であったことから、毒性変化ではないと判断された。

■ 製剤の各種条件下における安定性²²⁾

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	2~8℃	12ヵ月	ガラス シリンジ	規格内
光安定性試験	120万lux・hr以上及び 200W・h/m ² 以上			規格内

試験項目：性状、pH、含量等

取扱い上の注意

貯 法：凍結を避け、2~8℃で保存

有効期間：製造日から12ヵ月

規制区分：生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

包装

0.7mL×1シリンジ



関連情報

承認番号：30600AMX00298000

承認年月：2024年12月

薬価基準収載年月：薬価基準未収載

販売開始年月：

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。

再審査期間満了年月：2032年12月(8年)

国際誕生年月：2019年11月(米国)

開発の経緯

エフルエルダ®
筋注の特徴

製品情報
(トラッグインフォ
メーション)

エフルエルダ®
筋注の使用
方法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

主要文献

開発の経緯

エフルエルタ®
筋注の特徴

- 1) Caini S, et al.: Influenza Other Respir Viruses. 2015; 9(Suppl 1) : 3-12
- 2) van der Werf S, et al.: Euro surveill. 2015; 20(5) : 21030
- 3) Ambrose CS, et al.: Hum Vaccin Immunother. 2012; 8(1) : 81-88
- 4) Heikkinen T, et al.: Clin Infect Dis. 2014; 59(11) : 1519-1524
- 5) WHO: Influenza (seasonal). 2023
[https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)) (2025年2月12日閲覧)
- 6) WHO: Wkly Epidemiol Rec. 2017; 50(92) : 761-780
- 7) 国立感染症研究所: 今冬のインフルエンザについて(2019/20シーズン). 2020
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoco1920.pdf> (2025年2月12日閲覧)
- 8) 関谷充晃: 順天堂医学. 2009; 55(3) : 240-244
- 9) Monto AS, et al.: Vaccine. 2009; 27(37) : 5043-5053
- 10) Andrew MK, et al.: Open Forum Infectious Diseases. 2016; 3(suppl 1) : 710
- 11) Versluis DJ, et al.: Antiviral Res. 1985; Suppl 1 : 289-292
- 12) 社内資料: 国内第Ⅲ相試験(QHD00010)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 13) 社内資料: 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 14) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(QHD00013)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 15) 社内資料: 海外第Ⅲ相試験(QHD00011)(2024年12月27日承認、CTD2.7.6) [承認時評価資料]
- 16) 社内資料: 全ての試験の有効性結果の比較(2024年12月27日承認、CTD2.7.3.3.4) [承認時評価資料を含む]
- 17) Lee JKH, et al.: Vaccine. 2021; 39(Suppl 1) : A24-A35
- 18) 社内資料: 薬効薬理試験
- 19) Nace DA, et al.: J Infect Dis. 2015; 211(12) : 1915-1924
- 20) Merani S, et al.: Exp Gerontol. 2018; 107 : 116-125
- 21) 社内資料: 毒性試験
- 22) 社内資料: 安定性試験

製品情報
(トフラクインフォ
メーション)

エフルエルタ®
筋注の使用
方法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元:

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

詳しくは製品情報
サイトをご覧ください。



文献請求先及び問い合わせ先:

サノフィ株式会社

サノフィワクチンコールセンター

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

フリーダイヤル 0120-870-891

サノフィ製品に関するよくあるQ&A・お問い合わせはSANOFI MEDICAL INFORMATIONをご覧ください。



開発の経緯

エフルエルタ®
筋注の特徴

製品情報
(下)
フラッグインフォ
メーション

エフルエルタ®
筋注の使用
方法

臨床成績

薬効薬理

毒性試験

製剤学的事項
取扱い上の注意

包装
関連情報

主要文献

製造販売業者の
氏名又は名称
及び住所

資料のご請求、お問い合わせについては右記にご連絡ください。

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

製造販売元：**サノフィ株式会社**
〒163-1488
東京都新宿区西新宿三丁目20番2号

sanofi