2025 年 4 月改訂（第 2 版）

市販直後調査
販売開始後 6 ヵ月間

日本標準商品分類番号
876313

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類
生物学的製剤基準
高用量インフルエンザHAワクチン

エフルエルダ®筋注

Efluelda® intramuscular injection

剤形	注射剤（筋肉内接種用）
製剤の規制区分	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
規格・含量	1シリンジ（0.7mL）中にインフルエンザウイルス（A型・B型）HA画分 1 株当たり60 μg 含有（HA含量）
一般名	和名：高用量インフルエンザHAワクチン 洋名：High-Dose Influenza HA vaccine
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2024年12月27日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：
製造販売（輸入）・提携・販売会社名	製造販売：**サノフィ株式会社**
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	サノフィ株式会社 医療関係者向け製品Q＆A、Webフォームによる問い合わせ SANOFI MEDICAL INFORMATION 医薬品関連：サノフィワクチンコールセンター（平日9:00～17:00） TEL：0120－870－891 医療関係者向け製品情報サイト：サノフィ e-MR https://e-mr.sanofi.co.jp/

本ＩＦは 2024 年 12 月作成の添付文書の記載に基づき作成した。
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

――日本病院薬剤師会――

（2020 年 4 月改訂）

１．医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、ＭＲ）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、ＩＦと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第２小委員会がＩＦの位置付け、ＩＦ記載様式、ＩＦ記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第３小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がＩＦ記載要領の改訂を行ってきた。

ＩＦ記載要領2008以降、ＩＦはＰＤＦ等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したＩＦが速やかに提供されることとなった。最新版のＩＦは、医薬品医療機器総合機構（以下、ＰＭＤＡ）の医療用医薬品情報検索のページ（http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のＩＦの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のＩＦが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、「ＩＦ記載要領2018」が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

２．IFとは

ＩＦは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ＩＦに記載する項目配列は日病薬が策定したＩＦ記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はＩＦの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたＩＦは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

ＩＦの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

３．IFの利用にあたって

電子媒体のＩＦは、ＰＭＤＡの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってＩＦを作成・提供するが、ＩＦの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やＩＦ作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、ＩＦの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、ＩＦが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、ＩＦの使用にあたっては、最新の添付文書をＰＭＤＡの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「Ⅴ.５．臨床成績」や「Ⅻ. 参考資料」、「ⅩⅢ. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

４．利用に際しての留意点

ＩＦを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。ＩＦは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがＩＦの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、ＩＦを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目　次

Ⅰ．概要に関する項目
１．開発の経緯……1
２．製品の治療学的特性……1
３．製品の製剤学的特性……2
４．適正使用に関して周知すべき特性……2
５．承認条件及び流通・使用上の制限事項……3
(1) 承認条件……3
(2) 流通・使用上の制限事項……3
６．ＲＭＰの概要……3

Ⅱ．名称に関する項目
１．販売名……4
(1) 和名……4
(2) 洋名……4
(3) 名称の由来……4
２．一般名……4
(1) 和名（命名法）……4
(2) 洋名（命名法）……4
(3) ステム（stem）……4
３．構造式又は示性式……4
４．分子式及び分子量……4
５．化学名(命名法)又は本質……4
６．慣用名、別名、略号、記号番号……4

Ⅲ．有効成分に関する項目
１．物理化学的性質……5
(1) 外観・性状……5
(2) 溶解性……5
(3) 吸湿性……5
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点……5
(5) 酸塩基解離定数……5
(6) 分配係数……5
(7) その他の主な示性値……5
２．有効成分の各種条件下における安定性……5
３．有効成分の確認試験法、定量法……5

Ⅳ．製剤に関する項目
１．剤形……6
(1) 剤形の区別……6
(2) 製剤の外観及び性状……6
(3) 識別コード……6
(4) 製剤の物性……6
(5) その他……6
２．製剤の組成……6
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤……6
(2) 電解質等の濃度……6
(3) 熱量……6
３．添付溶解液の組成及び容量……7
４．力価……7
５．混入する可能性のある夾雑物……7
６．製剤の各種条件下における安定性……7
７．調製法及び溶解後の安定性……7
８．他剤との配合変化（物理化学的変化）……7
９．溶出性……7
10．容器・包装……7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報……7
(2) 包装……8
(3) 予備容量……8
(4) 容器の材質……8
11．別途提供される資材類……8
12．その他……8

Ⅴ．治療に関する項目
１．効能又は効果……9
２．効能又は効果に関連する注意……9
３．用法及び用量……9
(1) 用法及び用量の解説……9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠……9
４．用法及び用量に関連する注意……10
５．臨床成績……10
(1) 臨床データパッケージ……10
(2) 臨床薬理試験……11
(3) 用量反応探索試験……11
(4) 検証的試験……23
1) 有効性検証試験……23
2) 安全性試験……52
(5) 患者・病態別試験……52
(6) 治療的使用……52
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容……52
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要……52
(7) その他……52

Ⅵ．薬効薬理に関する項目
１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……53
２．薬理作用……53
(1) 作用部位・作用機序……53
(2) 薬効を裏付ける試験成績……53
(3) 作用発現時間・持続時間……53

Ⅶ．薬物動態に関する項目
１．血中濃度の推移……54
(1) 治療上有効な血中濃度……54
(2) 臨床試験で確認された血中濃度……54
(3) 中毒域……54
(4) 食事・併用薬の影響……54
２．薬物速度論的パラメータ……54
(1) 解析方法……54

(2) 吸収速度定数……54
(3) 消失速度定数……54
(4) クリアランス……54
(5) 分布容積……54
(6) その他……54
3．母集団（ポピュレーション）解析……54
(1) 解析方法……54
(2) パラメータ変動要因……55
4．吸収……55
5．分布……55
(1) 血液－脳関門通過性……55
(2) 血液－胎盤関門通過性……55
(3) 乳汁への移行性……55
(4) 髄液への移行性……55
(5) その他の組織への移行性……55
(6) 血漿蛋白結合率……55
6．代謝……55
(1) 代謝部位及び代謝経路……55
(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率……55
(3) 初回通過効果の有無及びその割合…55
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率……56
7．排泄……56
8．トランスポーターに関する情報……56
9．透析等による除去率……56
10．特定の背景を有する患者……56
11．その他……56

Ⅷ．安全性（使用上の注意等）に関する項目
1．警告内容とその理由……57
2．禁忌内容とその理由……57
3．効能又は効果に関連する注意とその理由……57
4．用法及び用量に関連する注意とその理由……57
5．重要な基本的注意とその理由……57
6．特定の背景を有する者に関する注意…58
(1) 合併症・既往歴等のある患者……58
(2) 腎機能障害患者……59
(3) 肝機能障害患者……59
(4) 生殖能を有する者……59
(5) 妊婦……59
(6) 授乳婦……59
(7) 小児等……59
(8) 高齢者……59
7．相互作用……59
(1) 併用禁忌とその理由……59
(2) 併用注意とその理由……60
8．副反応……60
(1) 重大な副反応と初期症状……60
(2) その他の副反応……61
9．臨床検査結果に及ぼす影響……62
10．過量投与……62
11．適用上の注意……62
12．その他の注意……63
(1) 臨床使用に基づく情報……63
(2) 非臨床試験に基づく情報……63

Ⅸ．非臨床試験に関する項目
1．薬理試験……64
(1) 薬効薬理試験……64
(2) 安全性薬理試験……64
(3) その他の薬理試験……64
2．毒性試験……64
(1) 単回投与毒性試験……64
(2) 反復投与毒性試験……64
(3) 遺伝毒性試験……64
(4) がん原性試験……65
(5) 生殖発生毒性試験……65
(6) 局所刺激性試験……65
(7) その他の特殊毒性……65

Ⅹ．管理的事項に関する項目
1．規制区分……66
2．有効期間……66
3．包装状態での貯法……66
4．取扱い上の注意……66
5．被接種者向け資材……66
6．同一成分・同効薬……66
7．国際誕生年月日……66
8．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……66
9．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容……66
10．再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容……67
11．再審査期間……67
12．投薬期間制限に関する情報……67
13．各種コード……67
14．保険給付上の注意……67

Ⅺ．文献
1．引用文献……68
2．その他の参考文献……69

Ⅻ．参考資料
1．主な外国での発売状況……70
2．海外における臨床支援情報……71

ⅩⅢ．備考
1．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報……73
(1) 粉砕……73
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性……73
2．その他の関連資料……73

略語表

略語	英語	略語内容（日本語）
ADA	antidrug antibody	抗薬物抗体
AE	Adverse event	有害事象
AESI	Adverse event of special interest	特に注目すべき有害事象
CI	Confidence interval	信頼区間
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
GMTR	Geometric mean titer ratio	幾何平均抗体価比
HA	Hemagglutinin	ヘムアグルチニン
HAI	Hemagglutination inhibition	赤血球凝集抑制
IAS	Immunogenicity analysis set	免疫原性解析対象集団
IM	Intramuscular	筋肉内
NA	Neuraminidase	ノイラミニダーゼ
NE	not evaluable	評価不能
NIH	National Institute of Health	米国国立衛生研究所
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PPAS	Per-Protocol Analysis Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
QIV-HD	High-dose quadrivalent influenza vaccine	高用量 4 価インフルエンザワクチン
QIV-SD	Standard-dose quadrivalent influenza vaccine	標準用量 4 価インフルエンザワクチン
rVE	Relative vaccine efficacy	相対的ワクチン有効性
SAE	Serious adverse event	重篤な有害事象
SafAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SC	subcutaneous	皮下
TIV-HD	High-dose trivalent influenza vaccine	高用量 3 価インフルエンザワクチン
TIV-SD	Standard-dose trivalent influenza vaccine	標準用量 3 価インフルエンザワクチン

Ⅰ．概要に関する項目

１．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ある。インフルエンザウイルスは、主要抗原であるエンベ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ある。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だが、B 型はしばしば A 型と共に流行する。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る[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、毎年の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る[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 歳以上であった[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る[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 60μg に増量した高用量インフルエンザ HA ワクチンを開発した。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 60μg 含む高用量インフルエンザ HA ワクチンである。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る。

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た。

２．製品の治療学的特性

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 60μg に増量した､国内初の高用量 4 価インフルエンザ HA ワクチンである。

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た。［国内第Ⅲ相臨床試験（QHD00010）］ （「Ⅴ．5. 臨床成績」の項参照）

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、

Ⅰ．概要に関する項目

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た。
［海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（FIM12）（海外データ）注)］　（「Ⅴ．5．臨床成績」の項参照）

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%であった。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%であった[11),12)]。
［システマティックレビュー・メタアナリシス（海外データ）注)］

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、白血球破砕性血管炎等）、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る。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る。　（「Ⅷ．安全性に関する項目」の項参照）

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参照すること。

※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る。

3．製品の製剤学的特性

本剤は、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。

（「Ⅳ．製剤に関する項目」の項参照）

4．適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	「Ⅰ．6．RMPの概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	有	市販直後調査による情報提供
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

Ⅰ．概要に関する項目

５．承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

６．ＲＭＰの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	ギラン・バレー症候群 急性散在性脳脊髄炎 けいれん（熱性けいれんを含む） 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎 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、白血球破砕性血管炎等） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症 肝機能障害、黄疸 喘息発作 間質性肺炎 ネフローゼ症候群	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動： 副反応及び文献・学会情報等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討
追加の医薬品安全性監視活動 市販直後調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動： 添付文書及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供・注意喚起
追加のリスク最小化活動 市販直後調査による情報提供

※ 最新の情報は，独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください.

Ⅱ．名称に関する項目

１．販売名

(1) 和名

エフルエルダ®筋注

(2) 洋名

Efluelda® intramuscular injection

(3) 名称の由来

海外の名称に準じた。

２．一般名

(1) 和名（命名法）

高用量インフルエンザ HA ワクチン（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム

該当しない

３．構造式又は示性式

該当しない

４．分子式及び分子量

該当しない

５．化学名(命名法)又は本質

該当しない

６．慣用名、別名、略号、記号番号

該当資料なし

Ⅲ．有効成分に関する項目

１．物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当資料なし

(2) 溶解性

該当資料なし

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

２．有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ．6．製剤の各種条件下における安定性」の項参照

３．有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

二重免疫拡散法

定量法

一元放射免疫拡散法

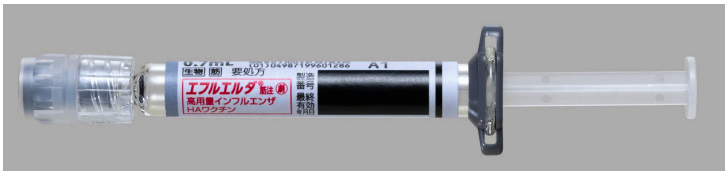
Ⅳ. 製剤に関する項目

１. 剤形

(1) 剤形の区別

注射剤

(2) 製剤の外観及び性状

外観	単回接種用プレフィルドシリンジ（針なし） 
性状	無色～乳白色の液

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：7.3～7.9

浸透圧比：約１（0.9%生理食塩液に対する比）

(5) その他

該当資料なし

２. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

３．添付溶解液の組成及び容量

該当しない

４．力価

インフルエンザウイルス（A 型・B 型）HA 画分 1 株当たり 60 μg（HA 含量）

５．混入する可能性のある夾雑物

製造工程由来不純物、目的物質由来不純物

６．製剤の各種条件下における安定性

製剤の安定性試験の概要

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/m² 以上			規格内

試験項目：性状、pH、含量等

７．調製法及び溶解後の安定性

該当しない

８．他剤との配合変化（物理化学的変化）

該当資料なし

９．溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

Ⅳ. 製剤に関する項目

(2) 包装

シリンジ（針なし）　0.7 mL×1 本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

シリンジ：ガラス

チップキャップ：イソプレンブロモブチルゴム

プランジャーストッパー：ブロモブチルゴム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

本剤は、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。

Ⅴ．治療に関する項目

１．効能又は効果

インフルエンザの予防

２．効能又は効果に関連する注意

設定されていない

３．用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

高用量 4 価インフルエンザワクチンである本剤（QIV-HD）は、4 種の各インフルエンザウイルス株当たり 60 μg の HA 抗原（1 回接種当たり合計 240 μg の HA）を含む滅菌注射液（0.7 mL）の単回筋肉内接種用プレフィルドシリンジとして提供される（「Ⅳ-2. 製剤の組成」の項参照）。

ワクチンの接種スケジュールについては、インフルエンザに対する公式な予防接種の勧告に従う。

QIV-HD の用量（各ウイルス株の HA 含量）設定については、高用量 3 価インフルエンザワクチン（TIV-HD）に関する第 1 相用量探索試験（NIH 01-597 試験）、その後の第Ⅱ相試験（FIM01 試験）の結果に基づいている。

米国国立衛生研究所（NIH）による NIH 01-597 試験（注：本剤の新薬申請資料に含まれない）では、65 歳以上の健康成人に 3 用量（1 回接種当たり各ウイルス株の HA を 15μg、30μg 及び 60μg 含有）の TIV-HD を接種したときの安全性及び免疫原性を評価した結果、高用量で免疫原性が改善され、許容可能な安全性プロファイルが示されたことから、以降の開発では高用量ウイルス株当たりの HA 含量として 60μg が選択された。続いて Sanofi 社が実施した第Ⅱ相試験（FIM01 試験）において、1 回接種当たり各ウイルス株の HA を 60 μg 含有する TIV-HD（1 回接種当たり合計 180μg の HA）は、標準用量（SD：1 回接種当たり各ウイルス株の HA を 15μg 含有）の TIV-SD と比較して免疫原性が改善され、安全性プロファイルも許容できることが示された。高用量ワクチンの妥当性については、第Ⅲ相比較試験（FIM05 試験）において TIV-HD が TIV-SD と比べて優れた免疫応答を示すことで確認され、さらに第Ⅲ/Ⅳ相試験（FIM12 試験）を含むその他の比較試験及び観察研究などにより、TIV-SD に比べ改善されたインフルエンザ予防効果を示したことで検証された。

QIV-HD（TIV ワクチンに第 2 の B 型株を追加）について、海外第Ⅲ相二重盲検比較試験（QHD00013 試験及び QHD00011 試験）により高用量の妥当性を検証した。65 歳以上の健康成人を対象とした QHD00013 試験では、QIV-HD の免疫原性について TIV-HD との非劣性が示され、また、TIV-HD に 2 種類目の B 型株を追加しても、他のワクチン成分に対する免疫応答は影響を受けず、安全性プロファイルへの悪影響は認められなかった。この結果、TIV-HD での所見（TIV-SD より優れた有効性及）は、QIV-HD にも外挿することができると考えられた。

さらに、60 歳以上の成人を対象とした QHD00011 試験では、QIV-HD は免疫原性について標

Ⅴ．治療に関する項目

準用量の 4 価インフルエンザワクチン（QIV-SD）に対する優越性と許容可能な安全性プロファイルが示された。

日本人高齢者における本剤の有効性及び安全性について、国内第Ⅰ/Ⅱ相（QHD00008 試験）及び第Ⅲ相試験（QHD00010 試験）により評価した。65 歳以上の日本人成人に QIV-HD を筋肉内あるいは皮下接種した QHD00008 試験では、共通する 4 種類のウイルス株に対し、国内既承認 QIV-SD の皮下接種と比較して QIV-HD でより高い免疫応答が誘導され、QIV-HD の HA 含量の増加に伴う新たな安全性の懸念は確認されなかった。また、QIV-HD の筋肉内接種は、皮下接種より高い免疫原性を示し、安全性の懸念は認められなかったことから、本剤の接種経路は筋肉内接種として開発することとした。60 歳以上の日本人成人に QIV-HD を筋肉内接種した QHD00010 試験では、国内既承認 QIV-SD の皮下接種に比べて優れた免疫原性が示され、安全性に関する懸念は認められなかった。また、QIV-HD の免疫原性及び安全性プロファイルは、日本人と非日本人の間で類似していたことから、日本人に対しても、1 回接種当たり各ウイルス株の HA を 60 μg 含有する QIV-HD を用いることの妥当性が示された。

以上の結果に基づき、本剤の用法及び用量として、1 回 0.7 mL（各インフルエンザウイルス株当たり 60 μg、合計 240 μg の HA 抗原を含む）を筋肉内接種することとした。

4．用法及び用量に関連する注意

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］

（解説）

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

＜参考＞

本剤と新型コロナワクチンを併用した海外第Ⅱ相試験（QHD00028 試験）では、併用による免疫応答への影響及び安全性の懸念はみられなかった（「Ⅴ-5(3)-2）②」の項参照））。

5．臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

4 種のウイルス株 HA を含む高用量 4 価インフルエンザワクチンである本剤（QIV-HD）の有効性及び安全性について、下記の臨床データパッケージに示した評価資料 5 試験及び参考資料 4 試験の計 9 試験に基づき評価した。

評価資料は、65 歳以上の健康成人を対象とした国内第Ⅰ/Ⅱ相試験及び 60 歳以上の健康成人を対象とした国内第Ⅲ相試験並びに海外第Ⅲ相の 2 試験の他、本剤開発の基本となった最初の高用量 3 価インフルエンザワクチンである TIV-HD（本邦未承認）を投与した海外第Ⅲ/Ⅳ相試験を追加した。また、本剤を投与した海外第Ⅱ相試験及び TIV-HD を投与した海外の 3 試験を参考資料とした。

Ⅴ．治療に関する項目

臨床データパッケージ

試験番号 実施地域	試験の Phase 試験デザイン	対象患者 (接種例数　全例数/日本人例数)	概要（試験目的）
評価資料：			
QHD00008 (DFI15130) 日本	第Ⅰ/Ⅱ相 ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照	65 歳以上の健康成人（175） QIV-HD(IM)：60 QIV-HD(SC)：60 QIV-SD：55	本剤 0.7 mL を単回 IM あるいは SC 接種したときの安全性及び免疫原性の評価
QHD00010 (EFC15150) 日本	第Ⅲ相 ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照	60 歳以上の健康成人（2,100） QIV-HD：1,049 QIV-SD：1,051	本剤 0.7 mL を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価
QHD00011 海外 6 ヵ国	第Ⅲ相 ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照	60 歳以上の健康成人（1,533） QIV-HD：772 QIV-SD：761	本剤 0.7 mL を単回 I M 接種したときの免疫原性及び安全性の評価
QHD00013 米国	第Ⅲ相 ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照	65 歳以上の健康成人（2,670） QIV-HD：1,777 TIV-HD：443 +450 [注 1)]	本剤 0.7 mL を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価
FIM12 米国及びカナダ	第Ⅲb/Ⅳ相 ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照	65 歳以上の健康成人（31,983） TIV-HD：15,990 TIV-SD：15,993	TIV-HD を IM 接種したときの有効性、安全性及び有用性の評価
参考資料			
FIM01 (NIH 04-100) 米国	第Ⅱ相 前向き、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、実薬対照	来院可能な 65 歳以上の成人（414） TIV-HD：207 TIV-SD：207	TIV-HD を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価
QHD00028 米国	第Ⅱ相 非盲検、ランダム化、実薬対照、3 並行群間比較	mRNA-1273 を 2 回接種済みの 65 歳以上の成人（296） QIV-HD+ mRNA-1273：100 QIV-HD：92 mRNA-1273：104	本剤を mRNA-1273 との併用で単回 IM 投与したときの安全性及び免疫原性の評価
FIM05 米国	第Ⅲ相 ランダム化、二重盲検、実薬対照	65 歳以上の成人（3,837） TIV-HD：2,575 TIV-SD：1,262	TIV-HD 単回を IM 接種したときの免疫原性、安全性及びロット間の比較
FIM07 米国	第Ⅲb 相 ランダム化、二重盲検、実薬対照	来院可能な 65 歳以上の成人（9,158） TIV-HD：6,108 TIV-SD：3,050	TIV-HD を IM 接種したときの有効性及び安全性の評価[注 2)]

IM：筋肉内、SC：皮下、HD：高用量（High dose）、SD：標準用量（Standard dose）
QIV-HD：高用量 4 価インフルエンザワクチン、QIV-SD：標準用量 4 価インフルエンザワクチン
TIV-HD：高用量 3 価インフルエンザワクチン、TIV-SD：標準用量 3 価インフルエンザワクチン
mRNA-1273：重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2（通称、新型コロナウイルス）感染症 RNA ワクチン
注 1）異なる B 型株を含む TIV-HD1（443 例）及び TIV-HD2（450 例）
注 2）試験中止により臨床的効果の評価は未達成

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

高用量（HD）インフルエンザワクチンの開発は最初に TIV-HD から開始され、QIV-HD の開発は TIV-HD で得られた経験に基づいている。

高用量ワクチンのウイルス 1 株当たりの用量については、NIH による TIV-HD（Sanofi 社提供）の第 I 相用量探索試験（NIH 01-597）及びその後 Sanofi 社による第Ⅱ相試験（FIM01［NIH

04-100］）により設定された（「Ⅴ-3 (2) 用法及び用量の設定根拠」の項参照）。NIH 01-597 試験[13]において、65 歳以上の健康成人にランダム割付された 3 用量（各ウイルス株 HA あたり 15 μg、30 μg 及び 60 μg 含有）のいずれかを単回 IM 接種した結果、全ての用量で忍容性は良好で、60 μg 群の被験者で他の用量群より高い免疫原性が示された。高用量群においてより高い割合で注射部位反応がみられたが、ほとんどは軽度で一過性であり、全身反応の発現割合の増加は認められず、重篤な副反応も認められなかった。以上のことから、以降の開発では各ウイルス株当たりの HA 含量として 60 μg が選択された。その後の 65 歳以上の健康成人を対象とした海外臨床試験（FIM01 試験及び FIM05 試験）において、ウイルス 1 株当たり 60μg の HA を含む TIV-HD では、1 株当たり 15 μg の HA を含む標準用量の TIV-SD との比較において、免疫応答の改善と良好な忍容性が示された。

さらに海外第Ⅲ/Ⅳ相試験において、TIV-HD は、TIV-SD に比べ改善されたインフルエンザ予防効果を示し、安全性の懸念は示されなかった（「Ⅴ-5（4）-1）有効性検証試験」の項参照）。以上の結果、TIV-HD の高用量での臨床経験は QIV-HD の開発に外挿可能と考えた。

1）TIV-HD における用量探索試験

①外国人健康成人における海外第Ⅱ相試験（FIM01［NIH 04-100］試験）[14]

目的及び試験方法

本試験は、65 歳以上の来院可能な健康成人を対象とし、高用量の TIV-HD を接種した時の免疫原性及び安全性について、標準用量の TIV-SD と比較する第Ⅱ相、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。

適格性を満たした被験者を、インフルエンザワクチン接種歴の有無により層別し、TIV-HD 群あるいは TIV-SD 群のいずれかに 1：1 の比でランダム割付し、それぞれのワクチンを単回 IM 接種した。各接種群について、初回接種前（D0）及び接種後約 1 ヵ月（D28）にワクチン接種後の検体を採取し、赤血球凝集抑制（HAI）試験により 3 種類のウイルス株それぞれに対する免疫原性を評価した。

免疫原性の主要評価項目は、D28 における 3 種類のワクチン抗原（H1、H3 及び B）それぞれに対する HAI 抗体価が 1:32 以上を達成した被験者の割合とした。

免疫原性の副次評価項目は以下のとおりであった。

- 3 種類のワクチン抗原それぞれに対する血清 HAI 抗体の幾何平均抗体価（GMT）
- 各接種群における接種前後の血清検体で血清 HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合
- 接種約 1 ヵ月後の 3 種類のワクチン抗原それぞれに対する血清 HAI 抗体価が 1:64 以上及び 1:128 以上の被験者の割合

抗体価が 1:32 以上、1:64 以上及び 1:128 以上の被験者の割合、並びに接種後の 3 種類の抗原に対する各 GMT について、推定値及び 95% CI を算出した。

安全性については、接種後から D7 までの特定反応、D28 までの非特定有害事象（AE）について評価した。重篤な有害事象（SAE）は試験終了時（最後のワクチン接種から 6 ヵ月後）まで収集した。

解析対象集団

ITT 解析対象集団：ワクチンを 1 回接種し、少なくとも 1 回の血液検体を採取された全ての被験者とし、ランダム割付に従い解析された。

PPAS：ITT と同様の定義に従い、結果は実際に接種されたワクチンに従って解析された。

試験成績

計 415 例（TIV-HD 群：207 例、TIV-SD 群：208 例）を組み入れ、うち 414 例がワクチン接種を受けた。TIV-HD 群にランダム割付された 1 例は実際には TIV-SD が接種されたため、PPAS による解析では TIV-SD 群に含め（TIV-HD 群：206 例、TIV-SD 群：208 例）、ITT 解析では TIV-HD 群に含めた（TIV-HD 群：207 例、TIV-SD 群：207 例）。TIV-HD 群の別の 1 例は、ワクチン接種後 169 日に急性心筋梗塞（治験ワクチンとの因果関係は否定された）により死亡し、早期中止例とした。

人口統計学的特性は、接種群間で類似していた。全体として男性が 51%、女性は 49%で、平均年齢は 73 歳であった。

＜免疫原性の結果＞

ITT 解析対象集団において、HAI 抗体価が 1:32 以上、1:64 以上及び 1:128 以上を達成した被験者の割合は、全体として TIV-SD 群より TIV-HD 群の方が高かった。

主要評価項目である抗体価が 1:32 以上の被験者の割合は、H1 抗原については TIV-HD 群（62.3%）で TIV-SD 群（48.3%）よりも有意に高かった（p＝0.0042、CMH 検定）。H3 抗原又は B 抗原については、接種群間で有意差は認められなかった。ワクチン接種歴ありの被験者の結果も同様であった。

各ウイルス株に対する HAI 抗体価が 1:32 以上を達成した被験者の割合：ITT

	ウイルス株	TIV-HD 群		TIV-SD 群	
		N	n (%)	N	n (%)
全体	H1	207	129 (62.3)	207	100 (48.3)
	H3	207	196 (94.7)	207	190 (91.8)
	B	207	129 (62.3)	207	118 (57.0)
ワクチン接種歴あり	H1	160	94 (58.8)	161	75 (46.6)
	H3	160	149 (93.1)	161	149 (92.5)
	B	160	97 (60.6)	161	88 (54.7)
ワクチン接種歴なし	H1	47	35 (74.5)	46	25 (54.3)
	H3	47	47 (100.0)	46	41 (89.1)
	B	47	32 (68.1)	46	30 (65.2)

N：評価例数、n：抗体価 1:32 以上達成例数

各ウイルス株に対する接種後の抗体価が 1:64 以上の被験者の割合は、3 種類のウイルス株全てについて TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高く、H1 抗原でそれぞれ 41.5%及び 21.3%（p<0.0001）、H3 抗原で 84.5%及び 71.5%（p = 0.0014）、B 抗原で 36.2%及び 23.7%（p = 0.0053）であった。ワクチン接種歴ありの被験者でも同様であった。ワクチン接種歴なしの被験者では、H1 抗原及び H3 抗原については TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高く、B 抗原については接種群間に差はなかった。

接種後の抗体価が 1:128 以上の被験者の割合は、H1 抗原については TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高く（p＝0.0019）、H3 抗原及び B 抗原については接種群間に差はなかった。ワクチン接種歴ありの被験者では、3 種類のワクチン抗原について接種群間に有意差はなかった。ワクチン接種歴なしの被験者では、H1 抗原及び H3 抗原について TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高く、B 抗原については接種群間に差はみられなかった。

ワクチン接種後の GMT は、全ての抗原について TIV-SD 群よりも TIV-HD 群で有意に高く、

TIV-HD 群及び TIV-SD 群の GMT は、H1 抗原でそれぞれ 35.50 及び 21.34（両接種群 GMT 比：1.66、p<0.0001）、H3 抗原でそれぞれ 137.79 及び 96.94（GMT 比：1.42、p＝0.0024）、B 抗原でそれぞれ 31.26 及び 25.40（GMT 比：1.23、p = 0.0268）であった。ワクチン接種歴ありの被験者では、ワクチン接種後の H1 抗原に対する GMT は、TIV-SD 群（20.63）と比較して TIV-HD 群（31.31）で有意に高く（p = 0.0004）、H3 抗原又は B 抗原については、接種群間で差はなかった。ワクチン接種歴なしの被験者では、接種後の H1 及び H3 抗原に対する GMT は、TIV-SD 群（それぞれ 24.03 及び 87.82）と比較して TIV-HD 群（それぞれ 54.42 及び 248.56）で有意に高く（それぞれ p = 0.0010 及び p<0.0001）、B 抗原については接種群間で差はなかった。

HAI 抗体価がベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合は、全体として全ての抗原について TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高かった。H1 抗原では TIV-HD 群及び TIV-SD 群（以下同順）でそれぞれ 51.2%及び 23.7%（p<0.0001）、H3 抗原ではそれぞれ 41.1%及び 24.6%（p＝0.0004）、B 抗原ではそれぞれ 34.8%及び 16.9%（p<0.0001）であった。ワクチン接種歴ありの被験者についての結果も同様で、全ての抗原について TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高かった。H1 抗原ではそれぞれ 43.8%及び 19.9%（p<0.0001）、H3 抗原ではそれぞれ 33.8%及び 19.9%（p＝0.0051）、B 抗原ではそれぞれ 26.3%及び 8.7%（p<0.0001）であった。ワクチン接種歴なしの被験者では、H1 抗原及び H3 抗原に対する血清 HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合は、TIV-HD 群で TIV-SD 群よりも有意に高く、H1 抗原ではそれぞれ 76.6%及び 37.0%（p＝0.0001）、H3 抗原ではそれぞれ 66.0%及び 41.3%（p＝0.0177）であった。B 抗原については接種群間に差はみられなかった。

＜安全性の結果＞

全体的に、AE の発現割合（発現例数）及び発現頻度（発現件数）は、TIV-SD 群よりも TIV-HD 群で高く、反応原性の大部分はワクチン接種後 3 日以内に発現した。これらの多くは軽度又は中等度であった。

接種後 7 日以内にみられた特定反応については、疼痛（TIV-HD 群：83 例、TIV-SD 群：41 例）を除き、接種群間で同様であった。局所特定反応の大部分は軽度又は中等度で、重度な事象として発赤及び腫脹が認められた（TIV-HD 群：いずれも 6 例［3%］、TIV-SD 群：それぞれ 2 例［1%］及び 3 例［1%］）。

非特定 AE の発現例数及び発現件数は、TIV-HD 群の 206 例中 84 例 152 件、TIV-SD 群の 208 例中 60 例 97 件であった。ワクチンとの因果関係が否定できない非特定副反応の発現例数及び発現件数は、TIV-HD 群で 38 例 73 件、TIV-SD 群で 27 例 36 件であった。

SAE 及び重度の AE の発現例数は、TIV-HD 群ではそれぞれ 14 例及び 15 例、TIV-SD 群ではそれぞれ 9 例及び 6 例であった。

2）本剤（QIV-HD）の探索的試験

①日本人健康成人における国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（QHD00008 試験）[15)]

目的：65 歳以上の健康成人に、高用量 4 価インフルエンザワクチンである本剤を IM 又は SC 単回接種したときの安全性及び免疫原性の評価

試験デザイン：第Ⅰ/Ⅱ相、ランダム化、モディファイド二重盲検

Ⅴ．治療に関する項目

対象：65 歳以上の健康な成人男女

主な選択基準：

- 組入れ日の年齢が 65 歳以上で、同意説明文書に署名・日付が記入されている者
- 予定された全ての来院が可能で、全ての治験手順を遵守できる者

主な除外基準：

- 治験組入れ時（又は治験ワクチン接種前 4 週間以内）に、ワクチン、医薬品、医療機器、医療行為を検討する他の臨床試験に参加している、又は治験期間中に参加を予定している者
- 治験ワクチンの接種前 27 日以内に生ワクチンの接種を受けた、接種前 6 日以内に不活化ワクチンの接種を受けた、又はワクチン接種後 28 日（D28）以前に何らかのワクチン接種を受ける予定がある者
- 過去 6 ヵ月間以内に治験ワクチン又は他のワクチンによるインフルエンザワクチンの接種歴がある者
- 過去 3 ヵ月以内に免疫グロブリン、血液又は血液由来製品の投与を受けたことがある者
- 既知の先天性若しくは後天性免疫不全又はその疑いがある、過去 6 ヵ月以内に抗がん剤による化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けたことがある、又は長期の全身性コルチコステロイド療法を受けたことがある（過去 3 ヵ月以内に連続 2 週間を超えて prednisone 又は同等の薬剤を使用）者
- 卵、鶏のタンパク質若しくはワクチン成分に対する既知の全身性過敏症、又は本治験で使用するワクチン若しくは同じ成分を含むワクチンに対して生命を脅かすような反応を起こしたことがある者
- 血小板減少症又は出血性疾患があり、治験責任医師の判断に基づきワクチンの筋肉内接種が禁忌である者
- ギラン・バレー症候群の既往歴又は家族歴がある者
- 悪性腫瘍又は血液悪性腫瘍がある（ただし、ワクチン接種時に安定している無治療の限局性皮膚癌又は前立腺癌、及び腫瘍性疾患の既往歴があるが、5 年以上再発していない被験者を除く）者
- 治験責任医師の判断により、ワクチン接種当日に中等度若しくは重度の急性疾患・感染症に罹患している、又は発熱性疾患（体温 37.5℃以上）が認められる者
  以上の者は状態が回復するか、又は発熱が治まるまで治験に組み入れてはならない。
- けいれんの既往歴がある者

試験方法：

本試験は、最初に 65 歳以上の日本人成人を対象に安全性及び忍容性を評価する少数例のコホート 1（C1）及びその後のコホート 2（C2）で構成された。

C1 には 10 例を組み入れ、本剤の IM 接種（QIV-HD IM）群又は SC 接種（QIV-HD SC）群のいずれかに 1：1 の割合でランダム割付し、それぞれ単回接種した。C1 でワクチン接種後 7 日間（D0～D7）に発現した局所及び全身性の AE を評価した後、C2 に 165 例を組入れ、年齢区分（75 歳未満、75 歳以上）、性別及び実施医療機関により層別化し、QIV-HD IM 群、QIV-HD SC 群、又は国内既承認標準用量 4 価インフルエンザワクチン（QIV-SD SC）群に 1：1：1 の割合でランダム割付し、それぞれ単回接種した。

全被験者から、D0 にワクチン接種前（ベースライン：BL）の、D28（＋7 日）に接種後の血液検体を採取し、HAI 試験により免疫原性の評価を行った。

特定反応はワクチン接種後 7 日（D7）まで、非特定 AE はワクチン接種後 28 日（D28）まで収集した。SAE 及び特に注目すべき有害事象（AESI）は、治験期間（D0～D28）を通して収集した。

治験ワクチン：

本剤（QIV-HD）

単回接種用プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種

及びB型株2種）のHAを1株当たり60 μg、合計240 μg含有する。
対照ワクチン（QIV-SD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A型株2種及びB型株2種）のHAを1株当たり15 μg、合計60 μg含有する。

治験参加期間：28日間

評価項目：

＜安全性＞

有害事象（AE）：ワクチン接種後30分以内の即時性非特定全身性AE（即時性反応）、接種後7日以内の特定注射部位反応及び全身反応、接種後28日までの非特定AE及び治験期間を通したSAE、AESI（新たに発現したギラン・バレー症候群、脳炎／髄膜炎、ベル麻痺、視神経炎及び腕神経炎を含む）

＜免疫原性＞

- D0（接種前）及びD28（接種後28日）におけるHAI GMT
- D28とD0におけるHAI抗体価比（GMTR［D28/D0］）
- 抗体陽転率（D0の抗体価が10［1/dil］未満で接種後D28の抗体価が40［1/dil］以上、又はD0の抗体価が10［1/dil］以上で接種後D28に抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合）
- D0及びD28における抗体価が40［1/dil］以上であった被験者の割合（抗体保有率≧40）

統計解析：

安全性及び免疫原性に関する仮説は設定せず、全ての解析は記述的に実施した。

＜試験対象集団＞

FAS：ランダム割付された集団のうち、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HAI試験結果が得られている被験者

PPAS：FASより治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団

安全性解析対象集団（SafAS）：安全性データの収集が予定され、治験ワクチンの接種を受けた被験者

＜安全性＞

SafASを用い、主要なパラメータについては、Clopper-Pearson法に基づき、95%信頼区間（CI）を算出した。

＜免疫原性＞

PPAS及びFASの両方を用い、主解析はPPASのコホート2を用いて実施した。
GMTの95% CIは対数変換した抗体価の正規近似を用い、割合の95% CIはClopper-Pearson法に基づいて算出した。接種群間のGMT比（HD/SD）及びその95% CIは、対数変換した抗体価の正規近似を用い算出した。抗体陽転率の群間差及びその両側95% CIは、連続性補正なしのNewcombe-Wilson法により算出した。

試験成績：

＜対象集団の特性＞

C1では10例を組み入れ、QIV-HD IM群又はQIV-HD SC群のいずれかにランダム割付した（各群5例）。C2では165例を組み入れ、QIV-HD IM群、QIV-HD SC群又はQIV-SD SC群のいずれかに層別（年齢［75 歳未満、75 歳以上］、性別及び実施医療機関）によりランダム割付した（各群55例）。計175例（C1＋C2）全ての被験者が割付どおりのワクチン接種を受け（SafAS）、治験を完了した。
C2では164例（99.4%）がPPASに含まれ（QIV-HD IM群：55例、QIV-HD SC群：55例、QIV-SD SC 群：54例）、全体としてC1＋C2の計174例（99.4%）がPPASに含まれた（QIV-HD IM群：60 例、QIV-HD SC群：60例、QIV-SD SC群：54例）。

Ⅴ．治療に関する項目

C1＋C2 の計 175 例（100%）が FAS に含まれた（QIV-HD IM 群：60 例、QIV-HD SC 群：60 例、QIV-SD SC 群：55 例）。
C1＋C2 の SafAS（175 例）において、全体として、ベースライン時の被験者特性は QIV-HD 群及び QIV-SD 群、並びに年齢層間で類似していた。全体の男女の割合は男性 95 例（54.3%）、女性 80 例（45.7%）で、各接種群で同様であった。平均年齢（範囲）は 70.2 歳（65～79 歳）、75 歳以上の被験者は 28 例（16.0%）で、年齢区分の割合は各接種群で同程度であった。平均体重（範囲）は 61.2 kg（40～90 kg）、平均体格指数（BMI）は 23.68 kg/m² (範囲：18.2～33.2 kg/m²) で、各接種群で同様であった。
ほぼ全ての被験者（QIV-HD IM 群：100%、QIV-HD SC 群：98.3%、QIV-SD SC 群：98.2%）が重要な既往歴及び合併症を 1 つ以上有しており、そのほとんど（QIV-HD IM 群：100%、QIV-HD SC 群：96.7%、QIV-SD SC 群：96.4%）は組入れ時に継続していた。
C1＋C2 の PPAS（174 例）では、男性が 95 例（54.6%）、女性が 79 例（45.4%）で、平均年齢は 70.2 歳（範囲：65～79 歳）であった。平均年齢及び 75 歳以上の被験者の割合は、全接種群間で同程度であった。

＜安全性の結果＞
SafAS（C1＋C2：175 例）における D28 までの AE の発現状況について下表に示した。

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）

	QIV-HD IM (N=60)	QIV-HD SC (N=60)	QIV-SD SC (N=55)
即時性反応	0	0	0
特定注射部位反応	25/60 (41.7)	40/60 (66.7)	23/55 (41.8)
特定全身反応	11/60 (18.3)	20/60 (33.3)	9/55 (16.4)
非特定 AE	4/60 (6.7)	4/60 (6.7)	8/55 (14.5)
非特定副反応	1/60 (1.7)	3/60 (5.0)	4/55 (7.3)
SAE	0	0	1/55 (1.8)

いずれの接種群でも、ワクチン接種後 30 分以内に報告された即時性反応、治験期間中の死亡、投与中止に至った AE、AESI の報告はなかった。
最も多く報告された特定注射部位反応は注射部位疼痛（QIV-HD IM 群：30.0%［18/60 例］、QIV-HD SC 群：45.0%［27/60 例］、QIV-SD SC 群：27.3%［15/55 例］）で、次に注射部位紅斑（QIV-HD IM 群：18.3%［11/60 例、QIV-HD SC 群：31.7%［19/60 例］、QIV-SD SC 群：20.0%［11/55］）、注射部位腫脹（QIV-HD IM 群：15.0%［9/60 例］、QIV-HD SC 群：28.3%［17/60 例］、QIV-SD SC 群：23.6%［13/55 例］）であった。特定注射部位反応の多くは重症度が Grade 1 又は Grade 2 で、接種後 3 日以内に発現し、発現後 7 日以内に自然に消失した。Grade 3 の特定注射部位反応は QIV-HD IM 群の 5.0%（3/60 例）、QIV-HD SC 群の 10.0%（6/60 例）で報告された（注射部位紅斑 8 例、注射部位腫脹 4 例及び注射部位硬結 2 例）。QIV-SD SC 群では、Grade 3 の特定注射部位反応は報告されなかった。
最も多く報告された特定全身反応は筋肉痛（QIV-HD IM 群：15.0%［9/60 例］、QIV-HD SC 群：26.7%［16/60 例］、QIV-SD SC 群：12.7%［7/55 例］）で、次に頭痛（QIV-HD IM 群：5.0%［3/60 例］、QIV-HD SC 群：13.3%［8/60 例］、QIV-SD SC 群：1.8%［1/55 例］）、倦怠感（QIV-HD IM 群：1.7%［1/60 例］、QIV-HD SC 群：6.7%［4/60 例］）、QIV-SD SC 群：5.5%［3/55 例］）であった。QIV-HD SC 群の 1 例で発現した Grade 2 の発熱を除き、特定全身反応の重症度は全て Grade 1 で、ほとんどはワクチン接種後 3 日以内に発現し、発現後 3 日以内に自然に消失した。
ワクチン接種後 28 日以内に 1 件以上の非特定 AE を報告した被験者の割合は、QIV-HD IM 群、QIV-HD SC 群及び QIV-SD SC 群で、それぞれ 6.7%（4/60 例）、6.7%（4/60 例）及び 14.5%（8/55 例）で、いずれの接種群においても Grade 3 の非重篤な非特定 AE は報告されなかった。治験ワクチンとの因果関係が否定できない非特定 AE（副反応）はいずれの接種群でも Grade 1 で、全体で最も発現割合の高い事副反応は注射部位そう痒感であった（QIV-HD IM 群：1 例、QIV- HD SC 群：3 例、

QIV-SD SC 群：1 例)。あった。その他に QIV-SD 群では口腔咽頭不快感、口腔咽頭痛及び軟便が各 1 例にみられた。
接種後 3 日に QIV-SD SC 群の 1 例に 1 件の SAE（突発性難聴）が発現し、入院に至った。本事象は治験責任医師により治験ワクチン接種と因果関係なしと判断された。

＜免疫原性の結果＞
PPAS（C2：164 例）において、ワクチン接種前（D0）の GMT は、QIV-HD IM 群、QIV-HD SC 群及び QIV-SD SC 群の全てのウイルス株について類似していた。D28 では、各接種群とも全ての株で GMT が上昇し、GMTR（D28/D0）は、QIV-HD IM 群で 7.51（95% CI：4.93, 11.45）～16.93（95% CI：10.99, 26.10)、QIV-HD SC 群で 4.68（95% CI：3.34, 6.56）～9.25（95% CI：6.11, 14.00)、QIV-SD SC 群では 2.67（95% CI：2.00, 3.57）～6.56（95% CI：4.36, 9.86）であった。
QIV-HD IM 群及び QIV-HD SC 群について、PPAS における D28 の GMT、IM 群対 SC 群の GMT 比（IM/ SC)、さらに抗体陽転率とその群間差（IM - SC）を下表に示した。
QIV-HD IM 群の D28 における GMT は、QIV-HD に含まれる全てのウイルス株について QIV-HD SC 群よりも全体的に高く、両群の GMT 比（IM/SC）は 1.07（95% CI: 0.73, 1.58）～1.40（95% CI: 0.91, 2.13）であった。
D28 における抗体陽転率は、QIV-HD SC 群と比較して QIV-HD IM 群で全体的に高く、接種群間差は 1.8%（95% CI: −15.6%, 19.1%）～21.8%（95% CI: 5.5%, 36.8%）であった。

本剤 IM あるいは SC 接種後 28 日における GMT 及び抗体陽転率（%）：PPAS

QIV-HD IM		QIV-HD SC		GMT 比：IM/SC
株（M）	GMT（95%CI）	株（M）	GMT（95%CI）	（95%CI）
A1（55）	712.4 (509.7; 995.7)	A1（55）	550.2 (402.2; 752.5)	1.29 (0.82; 2.04)
A2（55）	1059.5 (759.5; 1478.0)	A2（55）	839.2 (617.7; 1140.0)	1.26 (0.81; 1.97)
B1（55）	877.0 (632.9; 1215.3)	B1（55）	628.0 (475.4; 829.6)	1.40 (0.91; 2.13)
B2（55）	813.2 (603.0; 1096.5)	B2（55）	758.7 (589.5; 976.5)	1.07 (0.73; 1.58)
株（n/M）	陽転率（95%CI）	株（n/M）	陽転率（95%CI）	群間差（95%CI）
A1（41/55）	74.5 (61.0; 85.3)	A1（37/55）	67.3 (53.3; 79.3)	7.3 (-9.6; 23.6)
A2（47/55）	85.5 (73.3; 93.5)	A2（35/55）	63.6 (49.6; 76.2)	21.8 (5.5; 36.8)
B1（32/55）	58.2 (44.1; 71.3)	B1（26/55）	47.3 (33.7; 61.2)	10.9 (-7.5; 28.3)
B2（36/55）	65.5 (51.4; 77.8)	B2（35/55）	63.6 (49.6; 76.2)	1.8 (-15.6; 19.1)

M：評価例数、n：陽転例数

また、QIV-HD IM 群と QIV-HD SC 群に共通する 4 種類のウイルス株に、QIV-SD SC 群に含まれる 3 種類の類似株を追加した全 7 種類のウイルス株の GMT 及び GMT 比（HD/SD）は以下のとおりであった。D28 における QIV-HD IM 群及び QIV-HD SC 群の GMT は、全ての株について全体的に QIV-SD SC 群より高く、QIV-SD 群との GMT 比（HD/SD）は QIV-HD IM 群で 1.98（95% CI：1.26, 3.10）～2.89（95% CI：1.95, 4.28)、QIV-HD SC 群で 1.65（95% CI：1.06, 2.56）～2.70（95% CI：1.88, 3.86）の範囲であった。同様に、全てのウイルス株について QIV HD IM 群及び QIV-HD SC 群の D28 における抗体陽転率は QIV-SD SC 群と比較して高く、QIV HD IM 群との群間差（IM - SC）は 17.9%（95% CI: 0.1%,34.4%）～42.9%（95% CI: 25.2%、57.0%)、QIV-HD SC 群との群間差（HD - SD）は 10.2%（95% CI: −8.1%, 27.6%）～30.3%（95% CI: 11.6%, 46.2%）であった。

本剤（QIV-HD IM、QIV-HD SC）及び QIV-SD SC の接種後 28 日における GMT：PPAS

	株（M）	GMT（95%CI）	GMT 比：HD/SD（95%CI）
QIV-HD IM	A1（55）	712.4 (509.7; 995.7)	2.65 (1.59; 4.41)
	A1 類似（55）	427.6 (309.1; 591.5)	1.98 (1.26; 3.10)
	A2（55）	1059.5 (759.5; 1478.0)	2.61 (1.56; 4.38)
	A2 類似（55）	940.0 (664.3; 1330.1)	2.34 (1.36; 4.01)
	B1（55）	877.0 (632.9; 1215.3)	2.60 (1.74; 3.90)
	B2（55）	813.2 (603.0; 1096.5)	2.89 (1.95; 4.28)
	B2 類似（55）	269.9 (199.4; 365.4)	2.43 (1.66; 3.56)

QIV-HD SC	A1（55）	550.2 (402.2; 752.5)	2.04 (1.24; 3.36)
	A1 類似（55）	356.2 (260.0; 488.0)	1.65 (1.06; 2.56)
	A2（55）	839.2 (617.7; 1140.0)	2.07 (1.25; 3.41)
	A2 類似（55）	797.9 (586.8; 1084.9)	1.98 (1.18; 3.32)
	B1（55）	628.0 (475.4; 829.6)	1.86 (1.29; 2.69)
	B2（55）	758.7 (589.5; 976.5)	2.70 (1.88; 3.86)
	B2 類似（55）	261.6 (201.1; 340.2)	2.36 (1.66; 3.35)
QIV-SD SC	A1（54）	269.1 (181.5; 399.0)	－
	A1 類似（54）	216.3 (157.4; 297.3)	－
	A2（54）	405.8 (270.5; 608.6)	－
	A2 類似（54）	402.3 (263.0; 615.4)	－
	B1（54）	336.9 (263.7; 430.3)	－
	B2（54）	281.5 (217.0; 365.0)	－
	B2 類似（54）	111.0 (87.6; 140.7)	－

M：評価例数

D0 における抗体保有率≧40 は、A/H1N1 株、B/Yamagata 系統及び B/Victoria 系統については QIV-HD IM 群、QIV-HD SC 群及び QIV-SD SC 群間で同程度であった。A/H3N2 株では、QIV-HD IM 群及び QIV-SD SC 群と比較して QIV-HD SC 群で僅かに高かった。
D28 の抗体保有率≧40 は、QIV-HD IM 群及び QIV-HD SC 群では全てのウイルス株についてほぼ 100%、QIV-SD SC 群では、全てのウイルス株について 90%を上回っていた。

②外国人健康成人における本剤及び他ワクチンとの併用に関する海外第Ⅱ相試験（QHD00028 試験）[16)]

目的：新型コロナ感染症 RNA ワクチン（mRNA-1273）接種済の成人に本剤を単独あるいは mRNA-1273 との併用で単回接種したときの安全性及び免疫原性の評価

試験デザイン：第Ⅱ相、ランダム化、非盲検、実薬対照

対象：65 歳以上の健康な成人男女

主な選択基準：
組入れの 5 ヵ月以上前に 2 回接種用 mRNA-1273 の 2 回目の接種を受けた 65 歳以上の成人

試験方法：
適格性を満たした被験者を以下 3 群（G1～G3）のいずれかに 1:1:1 の割合でランダム割付し、それぞれのワクチンを単回 IM 接種した。
G1：QIV-HD 及び mRNA-1273 併用接種群
G2：QIV-HD 単独接種群
G3：mRNA-1273 単独接種群
各被験者につき、計 2 回の来院（D01［接種当日］、及び D22）及び 2 回の電話調査（D08 及び D181）を行うこととした。

治験ワクチン：
本剤（QIV-HD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 240 μg 含有する。
併用ワクチン（mRNA-1273）
マルチドーズバイアルに充填され、0.5 mL（1 回分）中に mRNA を 100 μg 含有する。

治験参加期間：組入れ時から起算して約 180 日間（組入れから D22 の来院完了までの主要期間、及び約 6 ヵ月間の安全性追跡調査パートから治験完了まで）

Ⅴ．治療に関する項目

評価項目：

＜安全性＞

AE：接種後 30 分以内の即時性反応、接種後 7 日以内の特定注射部位反応及び全身反応、接種後 21 日までの非特定 AE 及び接種後 6 ヵ月以内の SAE、投与中止に至った AE、AESI

＜免疫原性＞

- D01 及び D22 における HAI GMT
- 各被験者の HAI GMTR（D22/D01）
- 抗体陽転率（D01 の抗体価が 10［1/dil］未満で接種後 D22 の抗体価が 40［1/dil］以上、又は D01 の抗体価が 10［1/dil］以上で接種後 D22 の抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合）
- D01 及び D22 の HAI GMT が 40（1/dil）以上であった被験者の割合（抗体保有率≧40）
- D01 及び D22 の HAI GMT が検出可能（10［1/dil］以上）であった被験者の割合（抗体保有率≧10）

統計解析：

安全性及び免疫原性に関する仮説は設定せず、全ての解析は記述的に実施した。

＜試験対象集団＞

安全性解析対象集団（SafAS）：ランダム割付された集団（ランダム化集団）のうち、治験ワクチンを接種された被験者（実際に接種されたワクチン接種群に基づく）

免疫原性解析対象集団（IAS）：ランダム化集団のうち、安全性データの収集が予定され、治験ワクチンの接種を受けた被験者（実際に接種されたワクチン接種群に基づく）

＜安全性＞

SafAS を用い、主要パラメータについて、定量データの場合は対数変換後に正近似法を用い、割合の場合は正確な二項分布（Clopper-Pearson 法）を用いて、点推定値の両側 95%CI を算出した。

＜免疫原性＞

IAS を用い、定量データの場合は対数変換後に正近似法を用い、割合の場合は Clopper-Pearson 法を用いて、点推定値の両側 95% CI を算出した。

試験成績：

＜対象集団の特性＞

合計 306 例を試験に組入れ、それぞれの接種群にランダム割付した（G1：100 例、G2：101 例、G3：105 例）。このうち計 296 例（G1：100 例、G2：92 例、G3：104 例）がワクチン接種を受けた。G3（mRNA-1273 単独接種群）にランダム割付された 1 例は、誤って QIV-HD 及び mRNA-1273 の併用接種を受けたため、本被験者は G1（併用接種群）に含まれた（SafAS 及び IAS）。D22 までの主要期間を完了せず中止した 13 例（4.2%）の主な中止理由は、同意撤回（G1：1 例［1.0%］、G2：10 例［9.9%］）で、G2 の 10 例中 8 例は本剤の単独接種を望まなかった。その他には治験実施計画書からの逸脱（G1：1 例［1.0%］）、及び追跡不能（G2：1 例［1.0%］）であった。

全体として、ランダム化集団、IAS 及び SafAS における人口統計学的特性及びベースライン（BL）の特性は、接種群間で同様であった。SafAS（296 例）の BL における全体集団及び接種群別特性を下表に示す。全体集団における男女の割合は、男性 130 例（43.9%）、女性 166 例（56.1%）、被験者全体の平均年齢（±標準偏差）は 71.7（±4.94）歳で、全ての接種群で同程度であった。

各接種群で、ほとんどの被験者が 2020/2021 年シーズンのインフルエンザワクチン接種を受けており、接種を受けた被験者の割合は、G1 で 94.0%、G2 で 94.1%、G3 で 93.3%であった。

全ての被験者は、本試験前に 2 回の mRNA-1273 接種済で、2 回目の接種は接種当日（V01）の約 5 ヵ月前であった。G2 及び G3 の各 1 例（1.0%）は、組入れの 5 ヵ月以内に mRNA-1273 の 2 回目接種を受けた（それぞれ 145 日及び 146 日後）。2 回目接種から治験ワクチン接種までの期間の中央値は、いずれの接種群でも 159 日間であった。

Ⅴ．治療に関する項目

BL 特性	G1（N=100）	G2（N=92）	G3（N=104）	全体（N=296）
男性例数（%）	46 (46.0)	43 (46.7)	41 (39.4)	130 (43.9)
女性例数（%）	54 (54.0)	49 (53.3)	63 (60.6)	166 (56.1)
男女比	0.85	0.88	0.65	0.78
平均年齢（SD）	71.3 (4.74)	71.8 (5.20)	72.0 (4.91)	71.7 (4.94)
年齢中央値（範囲）	71.0 (65.0 ; 85.0)	71.0 (65.0 ; 89.0)	72.0 (65.0 ; 86.0)	71.0 (65.0 ; 89.0)

＜安全性の結果＞

SafAS における AE の発現状況について下表に示した。

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）

	G1 (N=100)	G2(N=92)	G3 (N=104)
即時性反応	1（1.0）	1（1.1）	0
特定注射部位反応	86/100（86.0）	55/89（61.8）	95/104（91.3）
QIV-HD 接種後	61/100（61.0）	55/89（61.8）	－
mRNA-1273 接種後	82/100（82.0）	－	95/104（91.3）
特定全身反応	80/100（80.0）	44/89（49.4）	87/104（83.7）
非特定 AE	17（17.0）	11（12.0）	15（14.4）
非特定副反応	6（6.0）	4（4.3）	7（6.7）
SAE（接種後 6 ヵ月以内）	2（2.0）	0	3（2.9）

即時性反応

接種後 30 分以内に、G1 の 1 例（1.0%）に 3 件、G2 の 1 例（1.1%）に 1 件、計 2 例に 4 件の即時性反応が報告された。G1 の 1 例に認められた 2 件（不安及び浮動性めまい）は重症度 Grade 1 で、1 日で自然に消失した。3 件目（高血圧）は重症度 Grade 3 で、転帰は不明であった。G2 の 1 例に 1 件の即時性反応（浮動性めまい：重症度が Grade 1）が認められ、1 日で自然に消失した。

特定反応

接種後 7 日以内に認められた特定反応は、G1（94.0%［94/100 例］）、G2（73.0%［65/89 例］）及び G 3（96.2%［100/104 例］）で、全体として特定反応の発現割合は G1 及び G3 で同程度で、本剤単独接種群の G2 と比較して高い傾向がみられた。特定注射部位反応及び特定全身反応でも同様の傾向がみられた。

併用接種群（G1）における本剤接種後の特定注射部位反応の発現割合（61.0%）は、本剤単独接種群（G2：61.8%）と同様であった。G1 の mRNA-1273 接種後の特定注射部位反応の発現割合（82.0%）も、併用群と mRNA-1273 単独接種群（G3：91.3%）と同様であった。最も多く報告された特定注射部位反応はいずれの接種群でも注射部位疼痛（G1：82.0%、G2：60.7%、G3：88.5%）で、次に注射部位紅斑であった（G1：22.0%、G2：11.2%、G3：30.8%）。

最も多く報告された特定全身反応はいずれの接種群でも疲労で（G1：62.0%、G2：29.2%、G3：70.2%）、次に筋肉痛（G1：50.0%、G2：22.5%、G3：61.5%）、倦怠感（G1：46.0%、G2：14.6%、G3：56.7%）、頭痛（G1：52.0%、G2：20.2%、G3：52.9%）であった。全接種群において、ほとんどの反応が Grade 1 又は 2 で、D1～D4 に発現し、1～3 日後に自然に消失した。

非特定 AE

接種後 21 日以内の非特定 AE で発現割合の高い AE は、併用接種群（G1）では咳嗽（3.0%）、注射部位そう痒感（2.0%）及び尿路感染（2.0%）で、mRNA-1273 単独接種群（G3）では下痢（2.9%）であった。ほとんどの非特定 AE は Grade 1 又は Grade 2 で、全身性のものであり、D1～D4 の間に発現し、1 週間以内に消失した。G1 の 1 例及び G2 の 1 例に Grade 3 の非特定 AE（G1：即時型の高血圧、G2：眼部化学熱傷）が報告された。G3 では Grade 3 の非特定 AE は報告されなかった。

主な非特定副反応は G1 では「一般・全身障害および投与部位の状態」（3.0%）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（2.0%）、G2 では「一般・全身障害および投与部位の状態」、「筋骨格系および結合組織障害」、「神経系障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 1.1%）、G3 では「胃腸障害」、「筋骨格系および結合組織障害」、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」（各 1.9%）に分類されるものであった。Grade 3 の非特定副反応は報告されなかった。

Ⅴ．治療に関する項目

SAE

接種後 21 日間に SAE は報告されなかった。D22 以降治験終了時までに、G1 に 2 例（2.0%）2 件（心筋梗塞及び甲状腺乳頭癌）、G3 に 3 例（2.9%）4 件（甲状腺腫瘤、糖尿病性胃不全麻痺、骨盤骨折及び外骨腫）、計 6 件の SAE が報告されたが、いずれも治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係は否定された。G2 では SAE は報告されなかった。

死亡／治験中止に至った AE／AESI

治験期間中の死亡及び治験中止に至った AE は報告されなかった。

D22 から治験終了時までに G1 の 1 例（心筋梗塞）及び G3 の 1 例（甲状腺腫瘤）、計 2 例 2 件の AESI が報告され、いずれも治験責任医師によりワクチンとの因果関係は否定された。

薬物相互作用：

QIV-HD 及び mRNA-1273 を同時接種したときの反応原性は、mRNA-1273 を単独接種したときと類似しており、QIV-HD を単独で接種したときの反応原性はより低い傾向がみられた。全体として、本剤と mRNA-1273 の併用接種について、治験期間中の安全性に懸念は認められなかった。

＜免疫原性＞

IAS（296 例）における、各接種群の GMT をウイルス株別に下表に示した。

BL の GMT（1/dil）は全接種群で同程度で、A/H1N1 株では 45.5（95% CI: 34.7, 59.7）～55.8（95% CI: 44.2, 70.4）、A/H3N2 株では 80.3（95% CI: 63.1, 102）～95.0（95% CI: 77.5, 116）、B/Yamagata 株では 203（95% CI: 163, 252）～221（95% CI: 178, 274）、B/Victoria 株では 155（95% CI:127, 190）～165（95% CI: 136, 201）であった。Day 22 の GMT は、4 種類の株全てについて、併用接種群（G1）及び QIV-HD 単独接種群（G2）で上昇し（GMTR D22/BL：1.94～8.10）、各インフルエンザウイルス株に対する GMT は 2 群間で同程度であった。一方、mRNA-1273 単独接種群（G3）の接種後 GMT は上昇しなかった（GMTR D22/BL：0.868～1.05）。

各接種群の BL 時及び D22 における GMT

		G1（N=100）		G2（N=92）		G3（N=104）
インフルエンザ株	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)
＜BL＞						
A/H1N1	99	55.8 (44.2 ;70.4)	91	45.5 (34.7 ; 59.7)	101	49.7 (37.7 ; 65.4)
A/H3N2	99	95.0 (77.5 ; 116)	91	85.4 (66.3 ; 110)	101	80.3 (63.1 ; 102)
B/YAMAGATA	99	221 (178 ; 274)	91	204 (159 ; 262)	101	203 (163 ; 252)
B/VICTORIA	99	163 (137 ; 194)	91	155 (127 ; 190)	101	165 (136 ; 201)
＜D22＞						
A/H1N1	97	363 (276 ; 476)	86	366 (272 ; 491)	102	41.2 (31.4 ; 54.2)
A/H3N2	97	286 (233 ; 352)	86	315 (257 ; 386)	102	76.5 (61.1 ; 95.8)
B/YAMAGATA	97	429 (350 ; 525)	86	471 (378 ; 588)	102	198 (160 ; 243)
B/VICTORIA	97	377 (325 ; 438)	86	390 (327 ; 465)	102	176 (146 ; 212)
＜D22/BL＞	n	GMTR (95%CI)	n	GMTR (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1	96	6.35 (4.88 ;8.26)	86	8.10 (6.09 ; 10.8)	100	0.868 (0.821 ; 0.917)
A/H3N2	96	3.06 (2.54 ; 3.70)	86	3.54 (2.82 ; 4.45)	100	0.940 (0.870 ; 1.01)
B/YAMAGATA	96	1.94 (1.68 ; 2.23)	86	2.27 (1.84 ; 2.79)	100	0.983 (0.918 ; 1.05)
B/VICTORIA	96	2.27 (1.96 ; 2.63)	86	2.44 (2.01 ; 2.96)	100	1.05 (0.972 ; 1.14)

n：評価例数

抗体陽転率は、各インフルエンザウイルス株について G1 及び G2 間で同程度で、A/H1N1 株でそれぞれ 68.8%（95% CI: 58.5%, 77.8%）及び 72.1%（95% CI: 61.4%, 81.2%）、A/H3N2 株でそれぞれ 43.8%（95% CI: 33.6%, 54.3%）及び 47.7%（95% CI: 36.8%, 58.7%）、B/Yamagata 株でそれぞれ 17.7%（95% CI: 10.7%, 26.8%）及び 20.9%（95% CI: 12.9%, 31.0%）、B/Victoria 株ではそれぞれ 30.2%（95% CI: 21.3%, 40.4%）及び 24.4%（95% CI: 15.8%, 34.9%）であった。一方、mRNA-1273 単独接種群（G3）における抗体陽転率は各ウイルス株で 1%以下であった。

D0 における HAI GMT が検出可能であった被験者の割合（抗体保有率≧10）は、4 種類のインフルエンザウイルス株全てについて、全接種群で同程度（91.1%～100%）であった。抗体保有率≧40 も、全接種群で同様の傾向を示し、A/H1N1 株で 56.0%（95% CI: 45.2%, 66.4%）～65.7%（95% CI: 55.4%, 74.9%）、A/H3N2 株で 77.2%（95% CI: 67.8%, 85.0%）～83.8%（95% CI: 75.1%,90.5%）、B/Yamagata 株で 90.1%（95% CI: 82.1%, 95.4%）～97.0%（95% CI: 91.4%, 99.4%）、B/Victoria 株で 94.5%（95% CI: 87.6%, 98.2%）～99.0%（95% CI: 94.5%, 100%）であった。
D22 における抗体保有率≧10 は、4 種類のインフルエンザウイルス株全てについて G1 及び G2 で 100%であった。抗体保有率≧40 は G1 及び G2 で同程度で、A/H1N1 株でそれぞれ 94.8%（95% CI: 88.4%, 98.3%）及び 95.3%（95% CI: 88.5%, 98.7%）、A/H3N2 株でそれぞれ 96.9%（95% CI: 91.2%, 99.4%）及び 100%（95% CI: 95.8%, 100%）、B/Yamagata 株で 100%（95% CI: 96.3%, 100%）及び 98.8%（95% CI: 93.7%, 100%）、B/Victoria 株で 100%（95% CI: 96.3%,100%）及び 100%（95% CI: 95.8%, 100%）であった。一方 G3 では、各インフルエンザウイルス株に対する抗体保有率≧10 及び抗体保有率≧40 は、D0（BL）と同程度であった。

薬物相互作用：
本剤と mRNA-1273 ワクチンを同時接種したとき、HAI GMT 及び抗体陽転率は本剤単独接種、さらに ELISA で評価した抗体の幾何平均濃度（GMC）について、単独で接種したときと併用接種したときで類似しており、本剤及び mRNA-1273 の両ワクチンに対する免疫応答に、併用接種による有害な影響はみられなかった。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

＜免疫原性に関する検証試験＞

①日本人健康成人を対象とした国内第Ⅲ相試験（QHD00010試験）[17]

目的：60 歳以上の日本人健康成人に本剤を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価
主要目的：
本剤単回接種後の免疫応答に関する国内既承認 QIV-SD との比較評価
副次目的：
本剤単回接種後の安全性の評価

試験デザイン：第Ⅲ相、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照

対象：60 歳以上の健康な成人男女

主な選択基準：
本治験の適格基準を満たす者

試験方法：
試験に組み入れた被験者を、1：1 の割合で本剤（QIV-HD）群あるいは国内既承認 QIV-SD 群のいずれかにランダム割付し、本剤は IM、QIV-SD は SC にて単回接種した。
各被験者につき、接種前（D0：BL 時）及び接種後の D28（+7 日）に採血し、HAI 試験を行った。さらに D0 から D28 までの安全性データを収集した。
治験ワクチン：
本剤（QIV-HD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 240 μg 含有する。
対照ワクチン（QIV-SD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 15 μg、合計 60 μg 含有する。

治験参加期間：約 28 日間（D0 から D28［+7 日］）

Ⅴ．治療に関する項目

評価項目：

＜免疫原性＞

主要評価項目

- D28 における HAI GMT
- 抗体陽転率（D0 の抗体価が 10［1/dil］未満で接種後 D28 の抗体価が 40［1/dil］以上、又は D0 の抗体価が 10［1/dil］以上で接種後 D28 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

- D0 及び D28 における HAI GMT
- 各被験者の HAI GMTR（D28/D0）
- D0 及び D28 の抗体価が 40（1/dil）以上であった被験者の割合（抗体保有率≧40）

＜安全性＞

AE：接種後 30 分以内の即時性反応、接種後 7 日以内の特定注射部位反応及び全身反応、接種後 28 日までの非特定 AE 及び治験期間を通した SAE 注)

注）AESI は SAE として収集し、新たに発現したギラン・バレー症候群、脳炎／脊髄炎（横断性脊髄炎を含む）、ベル麻痺、視神経炎及び腕神経炎を含めた。

統計解析：

＜試験対象集団＞

FAS：ランダム割付された集団のうち、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 HAI 試験結果が得られている被験者

PPAS：FAS より治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団

SafAS：安全性データの収集が予定され、治験ワクチンの接種を受けた被験者

＜免疫原性＞

免疫原性の主要解析には PPAS 及び FAS を用い、FAS の結果に基づいて結論を下した。

主要評価項目（優越性）

優越性検定においては、4 種類の各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、個々の仮説に対し第 1 種の過誤確率を 0.025 とした片側検定を用いて QIV-HD 群と QIV-SD 群の間で比較した。各接種群の接種後 GMT 比及び抗体陽転率の差については、それぞれ両側 95% CI を用い、GMT については対数変換した抗体価の正規近似により、抗体陽転率については連続性補正なしの Newcombe-Wilson score 法により算出した。

QIV-SD に含まれる 4 種類のウイルス株全てについて、ワクチン接種後の GMT 及び抗体陽転率で統計学的優越性が示された場合、QIV-HD の免疫原性は QIV-SD より優れると判断した。統計学的優越性の定義は、各接種群の GMT 比については 1.0、抗体陽転率の差については 0 を閾値とした。

副次評価項目（記述的解析）

接種前（D0：BL）及び接種後（D28）の GMT 及び抗体陽転について、主要目的と同じ方法を用いて 95% CI とともに要約した。D0 及び D28 の抗体価保有率≧40 及びその 95% CI（Clopper-Pearson 法）を算出し、D0 に対する D28 の GMTR の比を 95% CI とともに算出した。

GMT、抗体陽転率及び抗体保有率≧40 について、年齢、性別、インフルエンザワクチンの接種歴等、層別解析を実施した。

＜安全性＞

SafAS を用い、記述的に解析した。主要パラメータについては、Clopper-Pearson 法に基づき 95% CI を算出し、要約した。

Ⅴ．治療に関する項目

試験成績：

＜対象集団の特性＞

計 2,100 例を組み入れ、QIV-HD 群（1,049 例）又は QIV-SD 群（1,051 例）のいずれかにランダム割付し、全例が割付られた接種群に従ってワクチンを接種された。D28 時点で参加していた計 2,095 例（QIV-HD 群：1,048 例、QIV-SD 群：1,047 例）が血液検体を採取され、治験を完了した。治験を中止した 5 例（0.2%）の中止理由は、QIV-HD 群の 1 例は AE、QIV-SD 群 4 例のうち、3 例は AE、1 例は同意撤回であった。QIV-SD 群の中止例のうち 2 例は COVID-19 パンデミックによる早期中止であった（1 例は同意撤回、もう 1 例は AE として報告された COVID-19 感染）。D0 でワクチン接種を受けた全例が SafAS に含まれ（QIV-HD 群：1,049 例、QIV-SD 群：1,051 例）、そのうち 5 例は HAI 試験による接種後の血清学的試験結果がいずれのウイルス株でも有効でなかったことから、2,095 例（99.8%）が FAS に含まれた（QIV-HD 群：1,048 例、QIV-SD 群 1,047 例）。FAS のうち、QIV-HD 群 1,041 例及び QIV-SD 群 1,036 例の計 2,077 例（98.9%）が PPAS に含まれた。

FAS における BL 特性は、各接種群で類似していた。被検者全体において男女比は 1.12、平均年齢（±標準偏差）は 68.3 歳（±4.9 歳）で、65 歳以上は 76.7%、75 歳以上は全体の 10.8%であった。PPAS 及び SafAS でも同様であった。

BL における全体集団及び接種群別特性：FAS

BL 特性	QIV-HD (N=1,048)	QIV-SD (N=1,047)	全体（N=2,095）
男性例数（%）	563 (53.7)	545 (52.1)	1,108 (52.9)
女性例数（%）	485 (46.3)	502 (47.9)	987 (47.1)
男女比	1.16	1.09	1.12
平均年齢（SD）	68.2 (4.9)	68.4 (5.0)	68.3 (4.9)
年齢中央値（範囲）	68.0 (60 ; 86)	68.0 (60 ; 84)	68.0 (60 ; 86)
60～64 歳の被検者数(%)	247 (23.6)	241 (23.0)	488 (23.3)
65 歳以上の被検者数(%)	801 (76.4)	806 (77.0)	1,607 (76.7)
75 歳以上の被検者数(%)	112 (10.7)	114 (10.9)	226 (10.8)
平均体重（SD）	62.15 (11.51)	61.08 (11.04)	61.62 (11.29)
体重中央値（範囲）	61.70 (30.7 ; 115.1)	60.40 (35.8 ; 105.4)	61.10 (30.7 ; 115.1)

ランダム化された被験者のうち 660 例（31.4%）が 2019/2020 年シーズンにインフルエンザワクチンの接種を受けており、34 例（1.6%）が 2019/2020 年シーズンにインフルエンザの診断を受けたと報告されたが、接種群間に差はなかった。

＜免疫原性＞

主要評価項目

＜主解析＞

FAS（2,095 例）における両接種群の D28 の GMT 及び陽転率をウイルス株別に下表に示した。

QIV-SD に含まれる 4 種類のウイルス株全てについて、QIV-HD 群と QIV-SD 群との間で、GMT 比（HD/SD）の 95% CI の下限が 1.0 を、かつ抗体陽転率の差（HD－SD）の 95% CI の下限が 0%を超えていたことから、事前に定義した主要目的である D28 における GMT 及び抗体陽転率で評価した QIV-HD の QIV-SD に対する優越性の基準を達成した。

ワクチン接種後 28 日における GMT

インフルエンザ株[注 1)]	GMT		GMT 比
	QIV-HD (N=1,048)	QIV-SD (N=1,047)	HD/ SD (95%CI)
A/H1N1	309.0	110.0	2.81 (2.46;3.20)
A/H3N2	540.0	239.9	2.25 (2.03;2.50)
B/Victoria	354.8	139.2	2.55 (2.31;2.81)
B/Yamagata	795.8	254.7	3.12 (2.85;3.42)

優越性の基準：QIV-SD に含まれる 4 種類のウイルス株全てについて、QIV-HD 群と QIV-SD 群の GMT 比の 95%信頼区間(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%超となること。

注 1) QIV-SD の製造に使用されたウイルス株に対する抗体価を評価した。

ワクチン接種後 28 日における抗体陽転率(%)[注 2)]

インフルエンザ株[注 3)]	抗体陽転率		抗体陽転率の差
	QIV-HD (N=1,048)	QIV-SD (N=1,047)	HD－SD (95%CI)
A/H1N1	77.6	47.9	29.7 (25.7;33.5)
A/H3N2	75.4	47.3	28.1 (24.0;32.0)
B/Victoria	79.2	47.8	31.4 (27.4;35.2)
B/Yamagata	74.4	39.0	35.4 (31.4;39.3)

優越性の基準：QIV-SD に含まれる 4 種類のウイルス株全てについて、QIV-HD 群と QIV-SD 群の GMT 比の 95%信頼区間(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%超となること。
注 2）抗体陽転率：ワクチン接種前の抗体価が 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 3) QIV-SD の製造に使用されたウイルス株に対する抗体価を評価した。

PPAS における GMT 及び抗体陽転率は、いずれも FAS と同様であった。

＜感度分析＞
接種群及び年齢層（60～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）の層別因子を固定効果とし、ワクチン接種前の値を GMT 比の共変量とした共分散分析を用いて FAS における GMT の感度分析を行った結果、主解析と同様、GMT 比の 95% CI の下限が 1.0 を上回ったことから、検討した各ウイルス株について QIV-SD に対する本剤の優越性が示された。
同様に、年齢層（60～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）で層別化した Cochran-Mantel-Haentzel（CMH） 法を用いた FAS における抗体陽転率の感度分析を行った結果、抗体陽転率の差について 95% CI の下限が 0%を上回ったことから、検討した各ウイルス株について QIV-SD に対する本剤の優越性が示された。

副次評価項目
本剤及び国内既承認 QIV-SD 製剤には、両ワクチンに共通する 2 種類のウイルス株とそれぞれ異なる 2 種類のウイルス株を含み、合計 6 種類の株が使われた。従って、副次評価項目における記述的な解析では、FAS において、QIV-HD 又は QIV-SD のいずれかに含まれる 6 種類のウイルス株について検討した。
FAS における両接種群の接種前（BL 時）及び接種後 D28 における各ウイルス株に対する HA GMT を下表に要約した。

各接種群の D0 時及び D28 における GMT：FAS

QIV-HD 群（N=1,048）						
インフルエンザ株	D0		D28		GMT 比（D28/D0）	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1	1,045	14.5 (13.5 ; 15.5)	1,048	309 (282 ; 338)	1,045	21.3 (19.6 ; 23.2)
A/H3N2	1,047	54.9 (50.3 ; 59.9)	1,048	721 (677 ; 769)	1,047	13.1 (12.0 ; 14.3)
A/H3N2 類似	1,047	40.8 (37.5 ; 44.4)	1,048	540 (504 ; 578)	1,047	13.2 (12.1 ; 14.4)
B/Victoria	1,046	26.3 (24.4 ; 28.3)	1,048	447 (421 ; 476)	1,046	17.1 (15.8 ; 18.4)
B/Victoria 類似	1,046	23.7 (22.1 ; 25.5)	1,048	355 (333 ; 378)	1,046	15.0 (13.9 ; 16.1)
B/Yamagata	1,045	70.4 (64.4 ; 77.1)	1,048	796 (750 ; 844)	1,045	11.3 (10.4 ; 12.3)
QIV-SD 群（N=1,047）						
インフルエンザ株	BL		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1	1,045	14.9 (13.9 ; 16.1)	1,047	110 (100 ; 121)	1,045	7.33 (6.71 ; 8.01)
A/H3N2	1,045	54.6 (50.0 ; 59.7)	1,047	320 (297 ; 344)	1,045	5.86 (5.34 ; 6.42)
A/H3N2 類似	1,045	41.0 (37.6 ; 44.7)	1,046	240 (222 ; 259)	1,045	5.85 (5.33 ; 6.42)
B/Victoria	1,045	24.7 (23.0 ; 26.5)	1,047	152 (141 ; 163)	1,045	6.17 (5.66 ; 6.72)
B/Victoria 類似	1,045	22.3 (20.9 ; 23.9)	1,047	139 (129 ; 150)	1,045	6.27 (5.76 ; 6.82)
B/Yamagata	1,045	60.4 (55.3 ; 66.0)	1,047	255 (238 ; 273)	1,045	4.21 (3.88 ; 4.57)

N：解析対象例数、n：検体数

BL 時（D0）の GMT は、両接種群のいずれかに含まれる 6 種類のウイルス株の全てについて、接種群間で同程度であった。D28 における GMT は、両接種群のいずれかに含まれる 6 種類のウイルス株

の全てについて上昇した。GMTR（D28/D0）は 6 種類のウイルス株の全てについて、QIV-SD 群よりも QIV-HD 群の方が高く、QIV-HD 群における GMTR は、B/Yamagata 株の 11.29（95% CI: 10.39, 12.27）～A/H1N1 株の 21.33（95% CI: 19.57, 23.25）の範囲で、QIV-SD 群では、B/Yamagata 株の 4.21（95% CI:3.88, 4.57）～A/H1N1 株の 7.33（95% CI: 6.71, 8.01）の範囲であった。
両接種群の GMT 比（HD/SD）は、A/H3N2 類似株の 2.25（95% CI: 2.03, 2.50）～B/Yamagata 株の 3.12（95% CI: 2.85, 3.42）の範囲であった。A/H3N2 類似株に対する GMT 比は、QIV-HD に含まれる A/H3N2 株に対する GMT 比（2.26［95% CI: 2.04, 2.49］）と同程度であった。同様に、B/Victoria 類似株に対する GMT 比（2.55［95% CI: 2.31, 2.81］）は、QIV-HD に含まれる B/Victoria 株に対する GMT 比（2.94［95% CI: 2.68, 3.24］）と同程度であった。
D28 における抗体陽転率は、検討した 6 種類のウイルス株それぞれについて QIV-SD 群に比べて QIV-HD 群の方が高かった。QIV-HD 群における抗体陽転率は、B/Yamagata 株の 74.4%（95% CI:71.7%, 77.1%）～B/Victoria 株の 82.1%（95% CI: 79.7%, 84.4%）の範囲で、QIV-SD 群における抗体陽転率は、B/Yamagata 株の 39.0%（95% CI: 36.1%, 42.1%）～A/H3N2 株の 48.2%（95% CI:45.2%, 51.3%）の範囲であった。抗体陽転率の接種群間差（HD－SD）は、A/H3N2 類似株の 28.1%（95% CI:24.0%, 32.0%）～B/Yamagata 株の 35.4%（95% CI: 31.4%, 39.3%）の範囲であった。さらに、A/H3N2 類似株における接種群間差は、QIV-HD に含まれる A/H3N2 株における接種群間差と同程度であった（28.2%［95% CI: 24.1%, 32.1%］）。同様に、B/Victoria 類似株における接種群間差（31.4%［95% CI: 27.4%, 35.2%］）は、QIV-HD に含まれる B/Victoria 株における接種群間差（34.8%［95% CI: 30.9%, 38.5%］）と同程度であった。
D0 における抗体保有率≧40 は、6 種類のウイルス株全てについて接種群間で同程度で、A/H1N1 株で最も低く（QIV-HD 群：16.1%［95% CI: 13.9%, 18.4%］、QIV-SD 群：18.2%［95% CI: 15.9%, 20.7%］）、B/Yamagata 株で最も高かった（QIV-HD 群：60.6%［95% CI: 57.5%, 63.6%］、QIV-SD 群 56.9%［95% CI: 53.9%, 60.0%］）。D28 では 6 種類のウイルス株全てについていずれの接種群でも増加し、QIV-SD 群よりも QIV-HD 群で高かった。QIV-HD 群の抗体保有率≧40 は、A/H1N1 株の 85.1%（95% CI: 82.8%, 87.2%）～A/H3N2 株及び B/Yamagata 株の 98.9%（95% CI: 98.0%, 99.4%）の範囲で、QIV-SD 群では、A/H1N1 株の 67.6%（95% CI:64.7%, 70.5%）～A/H3N2 株の 93.4%（95% CI: 91.7%, 94.8%）の範囲であった。

＜安全性＞
SafAS（2,100 例）における D28 までの AE の発現状況の概略を下表に示した。

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）

	QIV-HD (N=1,049)	QIV-SD (N=1,051)
即時性反応	0	1（<0.1）
特定注射部位反応	546 (52.0)	515 (49.0)
特定全身反応	299 (28.5)	204 (19.4)
非特定 AE	71 (6.8)	85 (8.1)
非特定副反応	26 (2.5)	30 (2.9)
SAE	2 (0.2)	5 (0.5)

即時性反応
QIV-SD 群の 1 例に、ワクチン接種後 30 分以内の即時性反応（Grade 1 の非重篤な左手親指の感覚鈍麻）が 1 件報告され、治験ワクチンとの因果関係ありと判断された。本事象は、約 2.5 ヵ月後に自然に消失した。
特定反応
ワクチン接種後 7 日以内に認められた特定反応の発現割合は両接種群で類似しており、QIV-HD 群が 59.1%（620/1,049 例）、QIV-SD 群が 54.3%（571/1,051 例）であった。
本剤群で報告された主な特定注射部位反応は疼痛 48.0%（503/1049 例）、紅斑 8.2% （86/1049 例）、腫脹 7.8%（82/1049 例）、及び硬結 5.0%（52/1049 例）で、主な特定全身反応は、筋肉痛 18.8%

（197/1049 例）、頭痛 10.0%（105/1049 例）、及び倦怠感 9.7%（102/1049 例）であった。同様に QIV-SD 群での主な特定注射部位反応は疼痛 31.8%（334/1051 例）、紅斑 31.2% （328/1051 例）、腫脹 17.6%（185/1051 例）、及び硬結 10.2%（107/1051 例）で、主な特定全身反応は、筋肉痛 12.4%（130/1051 例）、頭痛 7.1%（75/1051 例）、及び倦怠感 5.6%（59/1051 例）であった。

非特定 AE

D28 以内の非特定 AE で最も多く報告されたのは上咽頭炎（QIV-HD 群：1.2%［13 例］、QIV-SD 群：1.0%［10 例］、以下同順）で、次に注射部位そう痒感（0.6%［6 例］、1.6%［17 例］）であった。ほとんどの非重篤非特定 AE の重症度は Grade 1 で、ワクチン接種後最初の 3 日以内又はワクチン接種後 8 日以上に発現し、持続期間は 1～7 日間であった Grade 3 の非特定 AE は各接種群でそれぞれ 1 例（0.1%未満）報告された。

1 件以上の非特定副反応を報告した被験者の割合は両接種群で同程度（QIV-HD 群：2.5%、QIV-SD 群：2.9%）であった。非特定 AE 発現件数のうち約 3 分の 1 が治験ワクチンによる副反応と判断された（QIV-HD 群：30/88 件、QIV-SD 群：32/96 件）。最も多く報告された副反応は注射部位そう痒感（QIV-HD 群：0.6%［6 例］、QIV-SD 群：1.6%［17 例］）であった。全集団のうち QIV-HD 群の 1 例に Grade 3 の非特定副反応（D1 に発現した嘔吐）が報告された。ほとんどの非重篤非特定副反応は重症度 Grade 1 で、ワクチン接種後最初の 3 日以内に発現し、持続期間は 1～3 日間であった。

SAE

治験期間中 7 例の被験者に計 9 件の SAE （QIV-HD 群で 2 例 4 件、QIV-SD 群で 5 例 5 件）が認められ、接種後最初の 7 日以内に QIV-SD 群の 1 例、接種後 28 日以内に 7 例（QIV-HD 群の 2 例［0.2%］及び QIV-SD 群の 5 例［0.5%］）に認められた。

QIV-HD 群の 1 例に 3 件の SAE（肝癌、リンパ腫及び大腿骨骨折）が認められ、入院を要した。当該被験者は肝癌の治療を受け、大腿骨骨折により治験を中止した。他の 1 例は Grade 2 の背部痛により入院、薬物治療及び診察を要した。QIV-HD 群で認められた SAE は、いずれも治験責任医師により治験ワクチン及び治験手順との因果関係は否定された。

QIV-SD 群 5 例では、それぞれ Grade 3 の大腿骨頚部、Grade 3 の膝蓋骨骨折、Grade 2 の橈骨骨折、Grade 2 の尿路感染及び Grade 3 のスチル病が認められ、このうちスチル病は時間的な関連性に基づき、治験責任医師により治験ワクチン接種との因果関係あり、治験手順との因果関係なしと判断された。その他の SAE は治験ワクチン及び治験手順との因果関係は否定された。

死亡／治験中止に至った AE／その他

治験期間中に死亡は認められなかった。

QIV-HD 群の 1 例が SAE（大腿骨骨折）により治験を中止し、QIV-SD 群の 3 例が SAE（大腿骨頚部骨折若しくは膝蓋骨骨折）又は非重篤な AE（COVID-19）により治験を中止した。これらの事象はいずれも治験責任医師によりワクチン接種との因果関係はないと判断された。

治験期間中、AESI は報告されなかった。

②外国人健康成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（QHD00011 試験）[18)]

目的：60～64 歳及び 65 歳以上の外国人健康成人に本剤を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価

主要目的：

本剤（QIV-HD）単回接種後の免疫応答に関する QIV-SD に対する優越性の評価

副次目的：

- 治験ワクチン単回接種後の免疫応答に関する年齢別、年齢併合群及び接種群別（QIV-HD 及び QIV-SD）の評価
- 治験ワクチン単回接種後の安全性の評価

試験デザイン：第Ⅲ相、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照

対象：60 歳以上の健康な成人男女

Ⅴ．治療に関する項目

主な選択基準：

- 組入れ日に 60 歳以上で、同意説明文書に署名・日付が記入されている者
- 予定された全ての来院が可能で、全ての治験手順を遵守できる者
- 治験実施国で保険が適用されている者（該当する場合）

主な除外基準：

- 妊娠中である又は授乳中である、あるいは妊娠の可能性がありワクチン接種前後の 4 週間以上効果的な避妊方法を使用していない又は禁欲していない者（妊娠の可能性がない場合とは、閉経後 1 年以上経過又は避妊手術をしていなければならない）
- 治験組入れ時、又は治験ワクチン接種前 4 週間（28 日）以内にワクチン、医薬品、医療機器、医療行為を検討する他の臨床試験に参加している、又は治験期間中に参加を予定している者
- 治験ワクチンの接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチン接種を受けた、又は接種後 28 日（+7 日）より前に何らかのワクチン接種を受ける予定がある者
- 過去 6 ヵ月以内に治験ワクチン又は他のワクチンによるインフルエンザワクチンの予防接種歴がある者
- 過去 3 ヵ月以内に免疫グロブリン、血液又は血液由来製品の投与を受けたことがある者
- 既知の先天性若しくは後天性免疫不全症がある、又はその疑いがある。過去 6 ヵ月間以内に抗がん剤による化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けたことがある者。長期の全身性コルチコステロイド療法を受けたことがある者（過去 3 ヵ月間以内に 2 週間以上連続して prednisone 又は同等の薬剤を使用）
- いずれかのワクチン成分に対して既知の全身過敏症がある者（治験ワクチン又はいずれかの同じ成分を含有しているワクチンに対して生命を脅かす反応の既往歴がある者）
- 血小板減少症又は出血性疾患があり、治験責任医師の判断に基づきワクチンの筋肉内接種が禁忌である者
- 治験責任医師の判断により、治験の実施又は完了に支障をきたす恐れがある慢性疾患がある者（例；慢性疾患は、心臓障害、腎障害、自己免疫障害、糖尿病、精神障害又は慢性感染症など）
- ワクチン接種当日に中等度若しくは重度の急性疾患・感染症（治験責任医師の判断による）に罹患している、又は発熱性疾患（体温 38.0°C 以上）が認められる者
  候補となる被験者は、状態が回復するか、又は発熱が治まるまで治験に組み入れてはならない。
- ギラン・バレー症候群の既往歴又は家族歴がある者
- 悪性腫瘍又は血液悪性腫瘍がある者（ワクチン接種時に安定している無治療の限局性皮膚癌又は前立腺癌及び腫瘍性疾患の既往歴があるが 5 年以上再発していない被験者を除く）

試験方法：

試験に組み入れた被験者を年齢層（60 歳以上 64 歳以下、65 歳以上）で層別化し、1：1 の割合で本剤（QIV-HD）群あるいは QIV-SD 群のいずれかにランダム割付し、それぞれ単回 IM 接種した。
各被験者につき、接種前（D0：BL 時）及び接種後の D28（+7 日）に採血し、免疫原性について検討した。さらに 6 ヵ月の追跡調査期間に安全性データを収集した。

治験ワクチン：

QIV-HD

単回接種用プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 240 μg 含有する。

対照ワクチン（QIV-SD）

単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 15 μg、合計 60 μg 含有する。

治験参加期間：約 6 ヵ月（D0～D180）

Ⅴ．治療に関する項目

評価項目：

＜免疫原性（各年齢層別及び接種群別）＞

主要評価項目

- D28 における HAI GMT

副次評価項目

- D0 及び D28 における HAI GMT
- 各被験者の HAI GMTR（D28/D0）
- D28 の抗体価が 40（1/dil）以上であった被験者の割合（抗体保有率≧40）
- 抗体陽転率（D0 の抗体価が 10［1/dil］未満で接種後 D28 の抗体価が 40［1/dil］以上、又は D0 の抗体価が 10［1/dil］以上で接種後 D28 の抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合）

＜安全性＞

接種後 30 分以内の即時性反応、接種後 7 日以内の特定注射部位反応及び全身反応、接種後 28 日までの非特定 AE 及び治験期間を通した SAE（AESI を含む）

統計解析：

＜試験対象集団＞

FAS：ランダム割付された集団（ランダム化集団）のうち、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

PPAS：FAS より治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団

SafAS：安全性データの収集が予定され、治験ワクチンの接種を受けた被験者

＜免疫原性＞

免疫原性の主要解析には FAS 及び PPAS の両方を用いた。

主要評価項目（優越性検定）

各年齢層における 4 種類の各ウイルス株に対するワクチン接種後の GMT について、個々の仮説に対し第 1 種の過誤確率を 0.025 とした片側検定を用いて QIV-HD 群と QIV-SD 群の間で比較した。QIV-HD 群と QIV-SD 群の接種後 GMT 比についてそれぞれ対数変換した抗体価の正規近似によりにより算出した両側 95%CI を用い、各年齢層（60～64 歳及び 65 歳以上）の GMT 比の両側 95% CI の下限が 4 種類のウイルス株全てについて 0 を上回る場合、QIV-SD に対する QIV-HD の優越性が示されることとした。

副次評価項目（記述的解析）

免疫原性に関する評価項目は、各年齢層、全年齢を対象にワクチン接種群別に 95% CI とともに要約した。GMT 及び各被験者の GMT 比の 95% CI は、対数変換値が正規近似すると仮定して算出し、割合の 95% CI は Clopper-Pearson 法を用いて算出した。

＜安全性＞

SafAS を用い、記述的に解析した。主要パラメータについては、Clopper-Pearson 法に基づき、95% CI を算出し、接種群別（全体及び年齢層別）に要約した。

試験成績：

＜対象集団の特性＞

計 1,539 例（60 歳以上 64 歳以下：760 例、65 歳以上：779 例）を組み入れ、QIV-HD 群（774 例）又は QIV-SD 群（765 例）のいずれかにランダム割付し、そのうち 1,533 例がワクチン接種を受けた。QIV-HD 群の 1 例が、割付以外のワクチン接種を受け、QIV-HD 群の 772 例、QIV-SD 群の 761 例を SafAS に含めた。ワクチン接種を受けなかった 6 例（QIV-HD 群：2 例、QIV-SD 群：4 例）及び接種後検体の得られなかった 12 例（QIV-HD 群：5 例、QIV-SD 群：7 例）を除く 1,527 例が FAS に含まれた。治験実施計画書の逸脱により 104 例（QIV-HD 群：50 例、QIV-SD 群：54 例）を除外し、1,435 例が PPAS に含まれた。

各解析対象集団の内訳を、全被験者及び各年齢層別に下表に示した。

Ⅴ．治療に関する項目

	全被験者			60～64 歳			65 際以上		
ランダム化集団	QIV-HD N=774	QIV-SD N=765	合計 N=1,539	QIV-HD N=379	QIV-SD N=381	合計 N=760	QIV-HD N=395	QIV-SD N=384	合計 N=779
FAS	769	758	1,527	377	377	754	392	381	773
PPAS	724	711	1,435	353	351	704	371	360	731
SafAS	772	761	1,533	378	379	757	394	382	776

治験を中止した 10 例の中止理由は、QIV-HD 群では同意撤回（3 例）、治験ワクチンとの因果関係なしと判断された AE（1 例）で、QIV-SD 群では同意撤回（4 例）、治験実施計画書からの逸脱（2 例）であった。
ランダム化集団の背景及び BL 特性は FAS、PPAS 及び SafAS で類似しており、QIV-HD 群及び QIV-SD 間並びに年齢群間でも類似していた。
各接種群で男女比は約 1、各接種群の 65 歳未満及び 65 歳以上の例数は同程度であった。平均年齢は両接種群とも 66.6 歳であった。

ランダム化集団における各接種群の全年齢層及び年齢層別 BL 特性

＜全年齢層＞

BL 特性	QIV-HD (N=774)	QIV-SD (N=765)	全体 (N=1,539)
男性例数(%)	389 (50.3)	375 (49.0)	764 (49.6)
女性例数(%)	385 (49.7)	390 (51.0)	775 (50.4)
男女比	1.01	0.96	0.99
平均年齢 (SD)	66.6 (5.82)	66.6 (6.11)	66.6 (5.97)

＜年齢層別＞

BL 特性	QIV-HD (N=774)		QIV-SD (N=765)		QVI-HD+QVISD (N=1,539)	
	0 – 64 歳 (N=379)	≧65 歳 (N=395)	0 – 64 歳 (N=381)	≧65 歳 (N=384)	0 – 64 歳 (N=760)	≧65 歳 (N=779)
男性例数(%)	175 (46.2)	214 (54.2)	192 (50.4)	183 (47.7)	367 (48.3)	397 (51.0)
女性例数(%)	204 (53.8)	181 (45.8)	189 (49.6)	201 (52.3)	393 (51.7)	382 (49.0)
男女比	0.86	1.18	1.02	0.91	0.93	1.04
平均年齢 (SD)	62.0 (1.31)	71.0 (4.93)	62.0 (1.37)	71.3 (5.40)	62.0 (1.34)	71.2 (5.17)

ランダム化集団の 1,258 例（81.7%）が重要な既往歴及び現病歴を有しており、1,143 例（74.3%）は組入れ時に継続していた。30.1%に事前に規定した慢性疾患の既往歴が報告され、既往歴のデータは全ての年齢層で類似していた。約半数が、過去 2 期のインフルエンザシーズン（2016/2017 年シーズン：47.7%、2017/2018 年シーズン：51.2%）にインフルエンザワクチン接種を受けており、さらに、58.7%は 2018 年 9 月以降にインフルエンザワクチン接種を受けていた。過去のインフルエンザワクチン接種歴は QIV-HD 群と QIV-SD 群間で同様であった。

＜免疫原性＞

主要評価項目

FAS（1,527 例）における両接種群の D28 の GMT について、各年齢層別に下表に示した。
各年齢群の 4 種類全てのインフルエンザ株について、QIV-HD 群と QIV-SD 群の GMT 比は 95%CI の下限が 1.0 超であり、事前に定義された QIV-HD の QIV-SD に対する優越性の基準を達成した。
PPAS における結果も FAS と同様であった。

ワクチン接種後 28 日における GMT:FAS

＜60 歳以上 64 歳以下＞

インフルエンザ株[注 1)]	GMT		GMT 比
	QIV-HD (N=377)	QIV-SD (N=377)	HD/-SD (95%CI)
A/H1N1 (n)	471 (377)	248 (377)	1.90 (1.58; 2.28)
A/H3N2 (n)	303 (376)	178 (377)	1.70 (1.38; 2.08)
B/Victoria (n)	497 (377)	330 (377)	1.51 (1.30; 1.74)
B/Yamagata (n)	766 (377)	433 (377)	1.77 (1.53; 2.04)

n：評価例数

Ⅴ．治療に関する項目

＜65 歳以上＞

インフルエンザ株[注 1)]	GMT		GMT 比
	QIV-HD (N=392)	QIV-SD (N=381)	HD/SD (95%CI)
A/H1N1 (n)	286 (392)	162 (381)	1.76 (1.44; 2.15)
A/H3N2 (n)	324 (392)	151 (381)	2.15 (1.74; 2.65)
B/Victoria (n)	405 (392)	262 (381)	1.55 (1.34; 1.79)
B/Yamagata (n)	536 (392)	305 (381)	1.76 (1.52; 2.03)

n：評価例数

優越性の基準：各年齢群の全てのインフルエンザ株について、QIV-HD 群と QIV-SD 群の GMT 比は 95%CI の下限が 1.0 超となること。

さらに、BL 時の値で調整した GMT を用いて実施した感度分析において、PPAS 及び FAS で同様の結果が認められた。

副次評価項目

BL 時（D0）の GMT は、4 種類のウイルス株についていずれの年齢層でも接種群間で類似していた。D28 における GMT は、両接種群の 4 種類のウイルス株の全てについて上昇し、QIV-SD 群と比較して QIV-HD 群で高かった。QIV-HD 群における D28 の GMT は、A/H1N1 株、B1 及び B2 株について、65 歳以上の年齢層と比較して 60～64 歳の方が高く、A/H3N2 株に対する GMT は、年齢層間で類似していた。

GMTR（D28/D0）は 4 種類のウイルス株の全てについて、QIV-SD 群よりも QIV-HD 群の方が高く、各年齢層（60～64 歳及び 65 歳以上）においても、QIV-SD 群と比較して高かった。QIV-HD 群における GMTR は、A/H1N1 株、B/Maryland 株及び B/Phuket 株について 65 歳以上と比較して 60～64 歳の方が高く、A/H3N2 株については年齢層間で同程度であった。

各接種群の D0 時及び D28 における GMT：FAS

＜全年齢層＞

QIV-HD 群（N=769）						
インフルエンザ株（N）	D0		D28		D28/D0	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (769)	768	48.6 (43.4 ; 54.4)	769	365 (333 ; 400)	768	7.50
A/H3N2 (768)	767	13.3 (12.3 ; 14.4)	768	313 (283 ; 347)	767	23.7
B1 (769)	767	63.9 (57.7 ; 70.7)	769	447 (417 ; 480)	767	7.02
B2 (769)	765	89.7 (80.5 ; 99.9)	769	638 (594 ; 686)	765	7.13
QIV-SD 群（N=758）						
インフルエンザ株（N）	BL		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (758)	758	46.2 (41.4 ; 51.7)	758	200 (181 ; 222)	758	4.34
A/H3N2 (758)	757	13.0 (12.0 ; 14.1)	758	164 (148 ; 182)	757	12.6
B1 (758)	757	74.5 (67.3 ; 82.4)	758	294 (272 ; 316)	757	3.95
B2 (758)	755	96.6 (86.9 ; 107)	758	363 (337 ; 392)	755	3.77

n：評価例数

＜60 歳以上 64 歳以下＞

QIV-HD 群（N=377）						
インフルエンザ株（N）	D0		D28		D28/D0	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (377)	376	50.2 (42.7 ; 59.0)	377	471 (416 ; 533)	376	9.36
A/H3N2 (376)	376	11.5 (10.4 ; 12.8)	376	303 (262 ; 350)	376	26.2
B1 (377)	377	54.7 (47.4 ; 63.2)	377	497 (450 ; 548)	377	9.07
B2 (377)	377	80.4 (68.6 ; 94.3)	375	766 (690 ; 849)	377	9.52
QIV-SD 群（N=377）						
インフルエンザ株（N）	BL		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (377)	377	50.0 (42.6 ; 58.8)	377	248 (217 ; 283)	377	4.96 (4.20 ; 5.85)
A/H3N2 (377)	376	12.5 (11.2 ; 14.0)	377	178 (154 ; 206)	377	14.2 (12.2 ; 16.6)
B1 (377)	377	68.7 (59.4 ; 79.5)	377	330 (297 ; 367)	377	4.80 (4.11 ; 5.60)
B2 (375)	377	93.2 (79.5 ; 109)	377	433 (391 ; 480)	375	4.66 (4.03 ; 5.39)

n：評価例数

Ⅴ．治療に関する項目

＜65 歳以上＞

QIV-HD 群（N=392）						
インフルエンザ株（N）	D0		D28		D28/D0	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (392)	392	47.1 (40.1 ; 55.2)	392	286 (250 ; 326)	392	6.07 (5.22 ; 7.05)
A/H3N2 (392)	391	15.2 (13.5 ; 17.1)	392	324 (281 ; 374)	391	21.4 (18.6 ; 24.7)
B1 (392)	390	74.2 (64.3 ; 85.6)	392	405 (366 ; 447)	390	5.48 (4.78 ; 6.28)
B2 (392)	388	99.7 (86.1 ; 115)	392	536 (485 ; 592)	388	5.39 (4.72 ; 6.15)
QIV-SD 群（N=381）						
インフルエンザ株（N）	BL		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (381)	381	42.8 (36.6 ; 50.0)	381	162 (139 ; 190)	381	3.80 (3.27 ; 4.41)
A/H3N2 (381)	380	13.5 (12.1 ; 15.0)	381	151 (129 ; 176)	380	11.2 (9.66 ; 13.0)
B1 (381)	380	80.7 (70.1 ; 92.9)	381	262 (236 ; 291)	380	3.25 (2.83 ; 3.73)
B2 (381)	380	100 (86.8 ; 115)	381	305 (274 ; 340)	380	3.06 (2.70 ; 3.46)

n：評価例数

抗体陽転率は、全例で 4 種類のウイルス株について QIV-SD 群と比較して QIV-HD 群の方が高く、各年齢層（60～64 歳及び 65 歳以上）においても、いずれも QIV-SD 群と比較して QIV-HD 群の方が高かった。QIV-HD 群における抗体陽転率は、B1 株及び B2 株について、65 歳以上と比較して 60～64 歳の年齢層で高かった。

D28 における抗体保有率≧40 も、4 種類のウイルス株について、QIV-SD 群と比較して QIV-HD 群の方が高かった。年齢層別（60～64 歳及び 65 歳以上）の解析でも、同様の結果であった。

ワクチン接種後 28 日における抗体陽転率及び抗体保有率≧40：FAS

＜全年齢層＞

インフルエンザ株	QIV-HD (N=769)				QIV-SD (N=758)			
	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)
A/H1N1	768	62.1	769	96.6	758	39.2	758	88.4
A/H3N2	767	88.1	768	93.8	757	74.2	758	86.4
B1	767	62.5	769	99.5	757	41.2	758	99.2
B2	765	62.7	769	99.5	755	41.6	758	98.3

＜60 歳以上 64 歳以下＞

インフルエンザ株	QIV-HD (N=377)				QIV-SD (N=377)			
	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)
A/H1N1	376	66.5	377	98.1	377	41.4	377	92.3
A/H3N2	376	89.4	376	94.9	377	76.7	377	89.1
B1	377	68.2	377	100	377	47.7	377	99.5
B2	377	70.6	377	99.7	375	48.5	377	99.5

＜65 歳以上＞

インフルエンザ株	QIV-HD (N=392)				QIV-SD (N=381)			
	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)	n	陽転率 (%)	n	抗体保有率≧40 (%)
A/H1N1	392	57.9	392	95.2	381	37.0	381	84.5
A/H3N2	391	87.0	392	92.6	380	71.8	381	83.7
B1	390	56.9	392	99.0	380	34.7	381	99.0
B2	388	55.2	392	99.2	380	34.7	381	97.1

D28 における HAI GMT、GMTR、抗体陽転率、及び抗体価が 1:40 以上の被験者について PPAS でも同様の結果であった。

＜安全性＞

SafAS（1533 例）における D28 までの AE の発現状況を下表に示した。

Ⅴ．治療に関する項目

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）
＜全年齢層＞

	QIV-HD (N=772)	QIV-SD (N=761)
即時性反応	2 (0.3)	1 (0.1)
特定注射部位反応	424/770 (55.1)	246/759 (32.4)
特定全身反応	320/770 (41.6)	217/759 (28.6)
非特定 AE	190 (24.6)	172 (22.6)
非特定副反応	51 (6.6)	39 (5.1)
SAE	5 (0.6)	5 (0.7)

＜各年齢層別＞

	QIV-HD		QIV-SD	
	60 歳～64 歳(N=378)	65 歳以上(N=394)	60 歳～64 歳(N=378)	65 歳以上(N=382)
即時性反応	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
特定注射部位反応	230/377 (61.0)	194/393 (49.4)	138/377 (36.6)	108/382 (28.3)
特定全身反応	184/377 (48.8)	136/393 (34.6)	117/377 (31.0)	100/382 (26.2)
非特定 AE	96 (25.4)	94 (23.9)	102 (26.9)	70 (18.3)
非特定副反応	25 (6.6)	26 (6.6)	23 (6.1)	16 (4.2)
SAE	1 (0.3)	4 (1.0)	2 (0.5)	3 (0.8)

即時性反応

60～64 歳において、ワクチン接種後 30 分以内に 2 例に 2 件の非特定 AE が報告され、このうち、QIV-HD 群の 1 例に報告された 1 件の AE（浮動性めまい）は治験責任医師によりワクチンとの因果関係ありと判断され、QIV-SD 群の 1 例に報告された 1 件の AE（血管穿刺部位血腫）は治験責任医師によりワクチンとの因果関係なしと判断された。重症度 Grade 3 の事象は認められなかった。65 歳以上では QIV-HD 群の 1 例に報告された 1 件の非特定 AE（錯感覚）は、ワクチンとの因果関係ありと判断された。QIV-SD 群では、即時性非特定 AE は報告されなかった。重症度が Grade 3 の事象は認められなかった。

特定反応

特定反応の発現割合は、内出血を除いて全体的に QIV-SD 群（45.7% [347/759 例]）よりも QIV-HD 群（66.1% [509/770 例]）で高く、60～64 歳の年齢層で 65 歳以上より高かった。本剤接種後 7 日以内に認められた主な特定注射部位反応は、疼痛 45.5％（350/770 例）、紅斑 20.4％（157/770 例）、腫脹 18.2 ％（140/770 例）、硬結 17.1 ％ （132/770 例）及び内出血 1.6 ％（12/770 例）であった。また、本剤接種後 7 日以内に認められた主な特定全身反応は、筋肉痛 26.2％（202/770 例）、頭痛 23.9％（184/770 例）、倦怠感 21.3％（164/770 例）、戦慄 16.6％（128/770 例）及び発熱 2.3％（18/770 例）であった。QIV-SD 群で認められた主な特定注射部位反応は、疼痛 20.9％（159/759 例）、紅斑 11.2%（85/759 例）、硬結 8.4%（64/759 例）、腫脹 8.2%（62/759 例）及び内出血 0.9%（7/759 例）で、主な特定全身反応は、頭痛 18.6%（141/759 例）、筋肉痛 12.3%（93/759 例）、倦怠感 11.7%（89/759 例）、戦慄 7.1%（54/759 例）及び発熱 0.5%（4/759 例）であった。

ほとんどの特定注射部位反応は、いずれの接種群においても D0～D3 に発現し、1～3 日後に自然消失した。Grade 3 の発現割合は QIV-HD 群 2.3%、QIV-SD 群 0.4%で、Grade 3 の疼痛、腫脹、硬結及び内出血の発現割合は両接種群で同程度であった。ほとんどの特定全身反応は、いずれの接種群においてもワクチン接種後最初の 3 日以内に発現し、発現後 7 日以内に自然消失した。Grade 3 の発現割合は QIV-HD 群 2.7%、QIV-SD 群 0.8%で、Grade 3 の発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛及び戦慄は両接種群において 1%以下であった。

非特定 AE

D28 までに QIV-HD の 24.6%、QIV-SD の 22.6%に 1 件以上の非特定 AE が認められた。Grade 3 の非重篤な非特定 AE の発現割合は、QIV-HD 群で 1.7%（17/772 例）、QIV-SD 群で 1.2%（9/761 例）であった。1 件以上の非特定副反応を報告した被験者の割合は QIV-HD 群 6.6%、QIV-SD 群 5.1%で、Grade 3 の非重篤な非特定副反応の発現割合は、QIV-HD 群で 0.4%（3/772 例）、QIV-SD 群で 0.1%（1/761 例）であった。QIV-HD 群で最も発現割合の高かった副反応は注射部位そう痒感 2.1%（16/772

例）で、次に咳嗽 1.0%（8/722 例）、上咽頭炎 0.6%（5/722 例）、口腔咽頭痛 0.5%（4/722 例）であった。

SAE

治験期間中、全体で 38 例に 40 件の SAE が認められ、D7 以内に 6 例、D28 以内に 10 例、その後 6 カ月間の追跡調査期間中に 30 例の SAE が報告された。

D28 までに報告された 10 例 10 件の SAE（QIV-HD 群：5 例 5 件、QIV-SD 群：5 例 5 件）は、いずれも治験責任医師によりワクチンとの因果関係は否定された。

D28 以降報告された 30 例 30 件の SAE（QIV-HD 群：14 例［1.8%］14 件、QIV-SD 群：16 例［2.1%］16 件）について、QIV-SD 群の 2 例から報告された 2 件の SAE（関節リウマチ及び甲状腺新生物）は、治験責任医師によりワクチンと因果関係ありと判断された。QIV-HD 群でみられた SAE はいずれも治験責任医師によりワクチンとの因果関係は否定された。

治験中止に至った SAE は認められなかった。

死亡／治験中止に至った AE／AESI

治験期間中、QIV-HD 群の 2 例の死亡が報告され、いずれの死亡も D28 以降 6 ヵ月の追跡期間中であった。1 例はワクチン接種後 32 日に交通事故により、1 例がワクチン接種後約 4 ヵ月で肺炎球菌性敗血症により死亡した。いずれの死亡も、治験責任医師により治験ワクチン接種との因果関係は否定された。

D28 までに QIV-HD 群の 60～64 歳の被験者 1 例が椎間板突出により治験を中止したが、治験責任医師により治験ワクチンの接種との因果関係は否定された。

AESI の発現はみられなかった。

③外国人健康成人を対象とした海外第Ⅲ相試験（QHD00013 試験）[19)]

目的：65 歳以上の健康成人に本剤を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価

主要目的：

本剤（QIV-HD）単回接種後の免疫応答について、対照ワクチン（TIV-HD）との非劣性の評価

副次目的：

- 本剤接種後各 B 型株が誘導する免疫応答について、TIV-HD に対する優越性の評価
- 本剤及び TIV-HD 接種後の免疫応答の評価
- 治験ワクチン接種後の安全性の評価

試験デザイン：第Ⅲ相、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照

対象：65 歳以上の健康な成人男女

主な選択基準：

- 組入れ日に 65 歳以上で、同意説明文書に署名・日付が記入されている者
- 予定された全ての来院が可能で、全ての治験手順を遵守できる者

主な除外基準：

- 治験組入れ時、又は治験ワクチン接種前 4 週間以内にワクチン、医薬品、医療機器、医療行為を検討する他の臨床試験に参加している、又は治験期間中に参加を予定している者
- 治験ワクチンの接種前 4 週間（28 日）以内に何らかのワクチン接種を受けた、又は接種後 28 日（D28+7 日）より前に何らかのワクチン接種を受ける予定がある者
- 過去 6 ヵ月以内に治験ワクチン又は他のワクチンによるインフルエンザワクチンの予防接種歴がある者
- 過去 3 ヵ月以内に免疫グロブリン、血液又は血液由来製品の投与を受けたことがある者
- 既知の先天性若しくは後天性免疫不全症がある、又はその疑いがある。過去 6 ヵ月間以内に抗がん剤による化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けたことがある者。長期の全身性コルチコステロイド療法を受けたことがある者（過去 3 ヵ月間以内に 2 週間以上連続して

prednisone 又は同等の薬剤を使用）
- いずれかのワクチン成分に対して既知の全身過敏症がある者（治験ワクチン又はいずれかの同じ成分を含有しているワクチンに対して生命を脅かす反応の既往歴がある者）
- 血小板減少症又は出血性疾患があり、治験責任医師の判断に基づきワクチンの筋肉内接種が禁忌である者
- 治験責任医師の判断により、治験の実施又は完了に支障をきたす恐れがある慢性疾患がある者
- ワクチン接種当日に中等度若しくは重度の急性疾患・感染症（治験責任医師の判断による）に罹患している、又は発熱性疾患（体温 38.0°C 以上）が認められる者
  候補となる被験者は、状態が回復するか、又は発熱が治まるまで治験に組み入れてはならない。
- ギラン・バレー症候群の既往歴又は家族歴がある者
- 悪性腫瘍又は血液悪性腫瘍がある者（ワクチン接種時に安定している無治療の限局性皮膚癌又は前立腺癌及び腫瘍性疾患の既往歴があるが 5 年以上再発していない被験者を除く）

試験方法：
試験に組み入れた被験者を 4:1:1 の比で、本剤（QIV-HD）又は異なる B 型系統を含む 2 種類の TIV-HD のいずれか（TIV-HD1 又は TIV-HD2：それぞれ B 型の Yamagata 系統又は Victoria 系統を含む）の接種群にランダム割付し、QIV-HD 群は 0.7mL を、TIV-HD 群は 0.5mL を 1 回 IM 接種した。各被験者につき、接種前（D0：BL 時）及び接種後の D28（+7 日）に採血し、HAI 試験により免疫原性について測定した。ワクチン接種後 7 日まで特定反応を収集し、治験の主要期間（D0～D28）に非特定 AE を収集した。SAE 及びその他 AESI については治験期間中（D0～D180 頃［6 ヵ月の追跡調査期間］）に収集した。

治験ワクチン：

QIV-HD
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.7 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 2 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 240 μg 含有する。

対照ワクチン 1（TIV-HD1）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種［Yamagata 系統］）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 180 μg 含有する。

対照ワクチン 2（TIV-HD2）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種［Victoria 系統］）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 180 μg 含有する。

治験参加期間：約 6 ヵ月（D0～D180）

評価項目：

＜免疫原性＞

主要評価項目
- D28 における HAI GMT
- 抗体陽転率（D0 の抗体価が 10［1/dil］未満で接種後 D28 の抗体価が 40［1/dil］以上、又は D0 の抗体価が 10［1/dil］以上で接種後 D28 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
- D0 及び D28 における HAI GMT
- 各被験者の HAI GMTR（D28/D0）
- D28 の抗体保有率≧40

＜安全性＞

AE：接種後 30 分以内の即時性反応、接種後 7 日以内の特定注射部位反応及び全身反応、接種後 28 日までの非特定 AE 及び治験期間を通した SAE [注)]

注）AESI は SAE として収集し、新たに発現したギラン・バレー症候群、脳炎／脊髄炎（横断性脊髄炎を含む）、ベル麻痺、視神経炎及び腕神経炎を含めた。

Ⅴ．治療に関する項目

統計解析：

＜試験対象集団＞

FAS：ランダム化集団のうち、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 HAI 試験結果が得られている被験者

PPAS：FAS より治験実施計画書から逸脱した被験者を除外した集団

SafAS：安全性データの収集が予定され、治験ワクチンの接種を受けた被験者

＜免疫原性＞

HAI 試験を用いた免疫原性の主要解析には PPAS 及び FAS で実施し、PPAS により FAS の結果を確認した。

A 型株については TIV-HD1 群及び TIVHD2 群の併合データ（TIV-HD）と比較し、各 B 型株については、相当する B 型株が含まれている TIV-HD 群と比較した。

共通株における TIV-HD に対する QIV-HD の非劣性の検定（主要目的）

ワクチン接種後の GMT 及び抗体陽転率を接種群間で比較し、それぞれの仮説に対し第 1 種の過誤確率は片側 0.025 とした。

各接種群の接種後 GMT 比及び抗体陽転率の差について、それぞれ両側 95% CI を用い、GMT については対数変換した抗体価の正規近似により、抗体陽転率については連続性補正なしの Newcombe-Wilson 法により 95% CI を算出した。GMT に関しては、共通する 4 種類のウイルス株それぞれについて GMT 比の両側 95% CI の下限が 0.667 を超えた場合、QIV-HD の TIV-HD に対する非劣性が示されるものとした。抗体陽性率に関しては、共通する 4 種類のウイルス株それぞれについて、両群の差の両側 95% CI の下限が−10%を超えた場合、QIV-HD の TIV-HD に対する非劣性が示されるものとした。

追加した B 型株における TIV-HD に対する QIV-HD の優越性の検定（副次目的）

QIV-HD の各 B 型株に対する GMT について（対応する B 型株を含まない TIV-HD 群と比較して）、GMT 比の両側 95% CI の下限が 1.5 を超える場合、GMT に関して各 TIV-HD 群に対する QIV-HD の優越性が示されるとした。各 B 型株に対する抗体陽転率について（対応する B 型株を含まない TIV-HD 群と比較して）、両接種群の差の両側 95% CI の下限が 10%を上回る場合、抗体陽転率に関して各 TIV-HD 群に対する QIV-HD の優越性が示されるとした。

その他の副次評価項目（記述的解析）

Day 0 及び Day 28 の免疫原性について、D28 の抗体保有率≧40 及びその 95% CI（Clopper-Peason 法）を算出した。

＜安全性＞

SafAS を用い、記述的に解析した。主要パラメータについては、Clopper-Pearson 法に基づき、95% CI を算出し、接種群別（年齢群別及び年齢併合群）に要約した。

試験成績：

＜対象集団の特性＞

65 歳以上の健康成人 2,670 例を各接種群にランダム割付し（QIV-HD 群：1,777 例、TIV-HD1 群：443 例、TIV-HD2 群：450 例）、全ての被験者がランダム割付された接種群に従ってワクチン接種を受けた（SafAS）。このうち接種後の HAI 試験の結果がいずれのウイルス株でも有効でなかった 22 例を除く 2,648 例が FAS に含まれた。治験実施計画書の逸脱が認められた 137 例（QIV-HD 群：97 例、TIV-HD1 群：20 例、TIV-HD2 群：20 例）を除く 2,533 例が PPAS に含まれた。

各接種群における解析集団の内訳をに下表に示した。

	QIV-HD	TIV-HD1	TIV-HD2	TIV-HD (1+2)	全被験者
ランダム化集団	1,777	443	450	893	2,670
FAS	1,763	439	446	885	2,648
PPAS	1,680	423	430	853	2,533
SafAS	1,777	443	450	893	2,670

16 例（0.6%）が治験を中止し（QIV-HD 群：10 例［0.6%］、TIV-HD1 群：3 例［0.7%］、TIV-HD2 群：3 例［0.7%］）、QIV-HD 群及び TIV-HD1 群の各 2 例は AE により治験を中止した。その他の中止理由は、追跡不能（QIV-HD 群：3 例）、治験実施計画書からの逸脱（QIV-HD 群：4 例、TIV-HD1 群：1 例、TIV-HD2 群：2 例）及び AE 以外の理由による同意撤回（QIV-HD 群：1 例、TIV-HD2 群：1 例）であった。

PPAS において、全体及び各接種群で女性の比率が高かった（男女比：0.69～0.80）。全体の平均年齢は 73.0 歳で、75 歳以上の被験者と比較して 65 歳以上 75 歳未満の被験者の割合が高かった（65 歳以上 75 歳未満：64.5%、75 歳以上：35.5%）。年齢範囲の分布は、全ての接種群間で類似していた。FAS 及び SafAS においても同様の傾向であった。

BL における全体集団及び接種群別特性：PPAS

BL 特性	QIV-HD (N=1,680)	TIV-HD1 (N=423)	TIV-HD2 (N=430)	TIV-HD (N=490)	全体 (N=2,355)
男性例数（%）	703 (41.8)	172 (40.7)	191 (44.4)	363 (42.6)	1,066 (42.1)
女性例数（%）	977 (58.2)	251 (59.3)	239 (55.6)	490 (57.4)	1,467 (57.9)
男女比	0.72	0.69	0.80	0.74	0.73
平均年齢（SD）	72.9 (5.66)	72.8 (5.82)	73.2 (5.50)	73.0 (5.66)	73.0 (5.66)
年齢中央値（範囲）	72.0 (65.0; 100.0)	72.0 (65.0; 94.0)	73.0 (65.0; 95.0)	72.0 (65.0; 95.0)	72.0 (65.0; 100.0)
65 歳～75 歳例数(%)	1,086 (64.6)	282 (66.7)	266 (61.9)	548 (64.2)	1,634 (64.5)
75 歳以上例数(%)	594 (35.4)	141 (33.3))	164 (38.1	305 (35.8)	899 (35.5)

ランダム化集団の約半数（55.1%）が事前に特定した慢性疾患を 1 つ以上報告しており、そのほとんどは組入れ時に継続していた。既往歴のデータは全ての接種群間で類似していた。

PPAS では、計 1,881 例（74.3%）の被験者が前年にインフルエンザワクチンの接種を受けており、接種歴のデータは、全ての接種群間で類似していた。

＜免疫原性＞

主要評価項目（非劣性）

PPAS（1,680 例）において、全てのインフルエンザ株について、QIV-HD 群と TIV-HD 群の GMT 比（QIV/TIV）は 95%CI の下限が 0.667 超、抗体陽転率の差（QIV－TIV）は 95%CI の下限が−10%超であり、事前に定義された接種後 28 日目における TIV-HD に対する QIV-HD の非劣性の基準を達成した。

ワクチン接種後 28 日における GMT:PPAS

インフルエンザ株	GMT			GMT 比
	QIV-HD(N=1,680)	TIV-HD1 (N=423)	TIV-HD2 (N=430)	QIV/TIV (95%CI)
A/H1N1 注 1)	312	374		0.83 (0.744; 0.932)
A/H3N2 注 1)	563	594		0.95 (0.842; 1.066)
B/Victoria	516	476	－	1.08 (0.958; 1.224)
B/Yamagata	578	－	580	1.00 (0.881; 1.129)

非劣性の基準：全てのインフルエンザ株について、QIVHD 群と TIV-HD 群の GMT 比は 95%CI の下限が 0.667 超、抗体陽転率の差は 95%CI の下限が−10%超となること。

注 1）A 株の比較では、TIV-HD1 と TIV-HD2 を TIV-HD 群として併合し、QIV-HD と比較した。

ワクチン接種後 28 日における抗体陽転率（%）注 2)

インフルエンザ株	抗体陽性率			抗体陽転率の差
	QIV-HD(N=1,680)	TIV-HD1 (N=423)	TIV-HD2 (N=430)	QIV－TIV (95%CI)
A/H1N1 注 3)	50.4	53.7		-3.27 (-7.37; 0.86)
A/H3N2 注 3)	49.8	50.5		-0.71 (-4.83; 3.42)
B/Victoria	36.5	39.0	－	-2.41 (-7.66; 2.70)
B/Yamagata	46.6	－	48.4	-1.75 (-7.04; 3.53)

非劣性の基準：全てのインフルエンザ株について、QIVHD 群と TIV-HD 群の GMT 比は 95%CI の下限が 0.667 超、抗体陽転率の差は 95%CI の下限が−10%超となること。

注 2）抗体陽転率：ワクチン接種前の抗体価が 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 3）A 株の比較では、TIV-HD1 と TIV-HD2 を TIV-HD 群として併合し、QIV-HD と比較した。

Ⅴ．治療に関する項目

試験した全てのウイルス株において TIV-HD に対する QIV-HD の非劣性が示されたことに基づき、2 種類目の B 系統の株の追加が、ワクチンに含まれる他のウイルス株に対する免疫応答に影響を及ぼすことは無いと考えられた。FAS の結果も同様であった。

副次評価項目

＜追加した B 型株における TIV-HD に対する QIV-HD の優越性＞

FAS において、QIV-HD に含まれる各 B 型株に対する GMT 及び抗体陽転率に基づく抗体応答について、対応する B 型株が含まれていない TIV-HD に対する QIV-HD の優越性を評価した。

各接種群の D28 における免疫応答：FAS

GMT							
インフルエンザ株	QIV-HD		QIV-HD		QIV-HD		QIV/TIV
	N	GMT (95%CI)	N	GMT (95%CI)	N	GMT (95%CI)	GMTR (95%CI)
B1	1,763	515 (488; 543)	－	－	446	253 (227; 283)	2.03 (1.802; 2.288)
B2	1,763	573 (542; 605)	439	280 (249; 316)	－	－	2.04 (1.804; 2.315)
抗体陽転率							
インフルエンザ株	QIV-HD (N=1751)		QIV-HD (N=437)		QIV-HD (N=444)		QIV－TIV
	n	陽転率(95%CI)	n	陽転率(95%CI)	n	陽転率(95%CI)	差 (95%CI)
B1	636	36.3 (34.1; 38.6)	－	－	69	15.5 (12.3; 19.3)	20.78 (16.5,24.61)
B2	817	46.7 (44.3; 49.0)	76	17.4 (14.0; 21.3)	－	－	29.27 (24.78,33.29)

N：解析対象例数　n：評価例数
B1：Victoria／B2：Yamagata

いずれのインフルエンザウイルス B 型株に対しても、両群の GMT 比の両側 95% CI の下限が 1.5 を上回り、抗体陽転率の群間差の両側 95% CI の下限が 10%を上回っていたため、追加されたインフルエンザウイルス B 型株の免疫原性に対し、TIV-HD に対する QIV-HD の優越性が示された。
PPAS での結果も同様であった。

＜その他の副次評価項目＞

PPAS における、D0（BL 時）及び D28 の各インフルエンザウイルス株に対する HAI 抗体反応について評価した。

各接種群の D0 時及び D28 における GMT：PPAS

QIV-HD 群						
インフルエンザ株 (N)	D0		D28		D28/D0	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (1680)	1,669	70.9 (66.1; 75.9)	1,680	312 (292; 332)	1,669	4.38 (4.11; 4.66)
A/H3N2 (1679)	1,668	121 (111; 130)	1,679	563 (525; 603)	1,668	4.65 (4.35; 4.98)
B1 (1680)	1,669	162 (152; 172)	1,680	516 (488; 545)	1,669	3.17 (2.99; 3.35)
B2 (1680)	1,669	150 (142; 160)	1,680	578 (547; 612)	1,669	3.82 (3.62; 4.03)
TIV-HD 群						
インフルエンザ株 (N)	D0		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (853)	848	72.8 (66.0; 80.3)	853	374 (341; 411)	848	5.14 (4.67; 5.66)
A/H3N2 (853)	848	122 (109; 135)	853	594 (540; 653)	848	4.88 (4.45; 5.35)
TIV-HD1 群						
インフルエンザ株 (N)	D0		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (423)	420	69.6 (60.5; 80.1)	423	387 (339; 442)	420	5.57 (4.85; 6.39)
A/H3N2 (423)	420	122 (104; 142)	423	588 (513; 673)	420	4.82 (4.24; 5.48)
B1 (423) 注)	421	142 (125; 160)	423	476 (426; 532)	421	3.35 (2.99; 3.76)
B2 (423)	421	150 (132; 170)	423	282 (250; 318)	421	1.86 (1.73; 2.02)
TIV-HD2 群						
インフルエンザ株 (N)	D0		D28		D28/BL	
	n	GMT (95%CI)	n	GMT (95%CI)	n	GMTR (95%CI)
A/H1N1 (430)	428	76.0 (66.3; 87.1)	430	362 (317; 413)	428	4.76 (4.16; 5.44)
A/H3N2 (430)	428	121 (105; 141)	430	600 (524; 687)	428	4.94 (4.32; 5.65)
B1 (430)	428	153 (136; 172)	430	253 (226; 283)	428	1.65 (1.52; 1.78)
B2 (430) 注)	428	152 (135; 171)	430	580 (519; 649)	428	3.82 (3.43; 4.24)

注）TIV-HD1 は B2 株を、TIV-HD1 は B1 株を含まない。

Ⅴ．治療に関する項目

BL 時の GMT は、全ての株について QIV-HD 群と TIV-HD 群で同程度であった。D28 の GMT は、共通する全てのウイルス株について、BL の GMT 値に比べて高く、GMTR 及び抗体陽転率（主要評価項目参照）についても全ての接種群間で同程度であった。
BL の抗体保有率≧40 は、共通する 2 種類のインフルエンザウイルス A 型株及び B 型株について、全ての接種群間で同程度であり、インフルエンザウイルス A 型株では 67.9%～78.1%、B 型株では 87.9%～90.9%であった。D28 における抗体保有率≧40 は、共通する 2 種類のインフルエンザウイルス A 型株及び B 型株について、BL の値よりも高く、A 型株では 95.1%～96.9%、B 型株では 96.5%～99.3%であった。

＜安全性＞
SafAS（2,670 例）における D28 までの AE 発現状況の概略を下表に示した。

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）

	QIV-HD (N=1,777)	TIV-HD (N=893)
即時性反応	5 (0.3)	2 (0.2)
特定注射部位反応	779/1,768 (44.1)	354/889 (39.8)
特定全身反応	548/1,768 (31.0)	264/889 (29.7)
非特定 AE	292 (16.4)	147 (16.5)
非特定副反応	35 (2.0)	17 (1.9)
SAE	19 (1.1)	12 (1.3)

即時性反応
ワクチン接種後 30 分以内に 7 例に 10 件（QIV-HD：5 例 7 件、TIV-HD 群：2 例 3 件）の即時性反応が報告され、このうち治験責任医師によりワクチン接種との因果関係ありと判断された即時性反応は、QIV-HD 群では回転性めまい、霧視、関節痛、疲労及び浮動性めまい各 1 例、TIV-HD 群では悪心の 1 件であった。Grade 3 の即時性反応は認められなかった。

特定反応
ワクチン接種後 7 日以内に認められた特定反応の発現割合は両接種群で同様であった。
本剤群で認められた主な特定注射部位反応は、疼痛 41.3 %（731/1,768 例）、紅斑 6.2 %（110/1,768 例）、腫脹 4.9 %（86/1,766 例）、硬結 3.7 %（66/1,766 例）、及び内出血 1.3 %（23/1,765 例）であった。また主な特定全身反応は、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）及び戦慄 5.4 %（95/1,768 例）であった。同様に TIV-HD 群で認められた主な注射部位反応は疼痛 36.4%（324/889 例）、紅斑 5.7%（51/889 例）、腫脹 4.7%（42/887 例）、硬結 3.5%（31/887 例）、内出血 1.1 %（10/887 例）であった。主な特定全身反応は筋肉痛 18.9 %（168/889 例）、頭痛 13.6%（121/889 例）、倦怠感 13.4%（119/889 例）及び戦慄 4.7%（42/889 例）であった。全ての接種群でみられた特定反応の多くが Grade 1 で、ワクチン接種後最初の 3 日以内に発現し、発現後 7 日以内に自然に消失した。
非特定 AE
D28 以内の非特定 AE の発現割合は接種群間で類似していた。最も多く報告された非特定 AE は「感染症および寄生虫症」及び「呼吸器、胸郭および縦隔障害」に分類されるものであった。ほとんどの非重篤な非特定全身性 AE は Grade 1 又は Grade 2 で、Grade 3 の AE は、QIV-HD 群の 14 例（0.8%）、TIV-HD1 群の 3 例（0.7%）及び TIV-HD2 群の 7 例（1.6%）で報告された。
D28 以内に QIV-HD 群で 2 例以上に報告された非特定副反応は、注射部位そう痒感 8 例、咳嗽 3 例の他、回転性めまい、下痢、注射部位紅斑及び注射部位硬結が各 2 例であった。
SAE
治験期間中、128 例に 162 件の SAE が認められ、ワクチン接種後 D7 以内に 9 例、D28 以内に 31 例、D28 以降 6 ヵ月の追跡調査期間中に 104 例に認められた。
D28 までに認められた QIV-HD 群の 19 例（1.1%）23 件、TIV-HD 群の 12 例（1.3%）14 件の SAE

は、いずれも治験責任医師によりワクチンとの因果関係は否定された。QIV-HD 群及び TIV-HD1 群で治験中止に至った SAE が各 1 件認められた。
D28 以降、6 ヵ月の安全性の追跡調査期間中 104 例に認められた 125 件（QIV-HD 群：65 例［3.7%］80 件、TIV-HD 群：39 例［4.4%］45 件）の SAE のうち、QIV-HD 群で認められた 1 件の炎症性小径線維ニューロパチーは、治験責任医師によりワクチンとの因果関係ありと判断された。
死亡
治験期間中、計 5 例（QIV-HD 群：3 例、TIV-HD 群：2 例）の死亡が報告され、いずれも治験ワクチンとの因果関係は否定された。
D28 までに QIV-HD 群の 1 例はワクチン接種後 6 日に突然死により、TIV-HD1 群の 1 例はワクチン接種後 25 日に心筋梗塞により入院し、同日に死亡した。6 ヵ月の追跡調査期間中では、QIV-HD 群の 1 例はワクチン接種後 168 日に気道感染により入院し 5 日後に死亡し、他の 1 例はワクチン接種後 105 日に前立腺癌により入院し 6 日後に死亡した。TIV-HD1 群の 1 例は、ワクチン接種後 87 日に肺炎により入院し、18 日後に死亡した。
治験中止に至った AE
QIV-HD 群の 1 例が突然死により、TIV-HD 群の 2 例がそれぞれ心筋梗塞及び肋骨骨折により治験を中止した。治験中止に至った全ての AE は、いずれも SAE と判断され、治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係は否定された。
AESI は 3 例（QIV-HD 群：1 例、TIV-HD：2 例）に報告された。QIV-HD 群の 1 例にワクチン接種後 60 日に顔面麻痺が認められ、ベル麻痺と診断された。TIV-HD 群では、1 例にワクチン接種後 31 日に認められた顔面麻痺は両側ベル麻痺と診断され、他の 1 例にワクチン接種後 171 日に認められた顔面麻痺は右顔面のベル麻痺と診断された。治験責任医師により、いずれも治験ワクチンとの因果関係は否定された。

④外国人健康成人における TIV-HD の海外第Ⅲ相試験（FIM05 試験）[20]

目的：65 歳以上の健康成人に TIV-HD を単回 IM 接種したときの免疫原性及び安全性の評価

主要目的：
TIV-HD 単回接種後の免疫応答の TIV-SD に対する優越性の評価

副次目的：
- TIV-HD 単回接種後の抗体保有率の TIV-SD との比較評価
- 治験ワクチン単回接種後の安全性の評価

試験デザイン：第Ⅲ相、ランダム化、二重盲検、実薬対照

対象：65 歳以上の健康成人男女

主な選択基準：
- ワクチン接種日の年齢が 65 歳以上で、同意説明文書に署名が得られている者
- 予定された全ての来院が可能で、全ての治験手順を遵守できる者
- 医学的に安定している者
  症状や徴候がコントロールされている限り、高血圧、糖尿病、虚血性心疾患、甲状腺機能低下症などの慢性疾患があってもよい。また、薬物治療を受けている場合は、ワクチン接種前 3 週間以上、用量が安定していなければならないとした。

主な除外基準：
- 卵、鶏のタンパク質、若しくはワクチン成分のいずれかに対する全身性の過敏症、又は TIV-SD 若しくは同一成分を含むワクチンに対する生命を脅かす反応の既往がある者
- 先天性若しくは後天性の免疫不全、又は過去 6 ヵ月以内に抗がん剤化学療法や放射線療法などの免疫抑制療法を受けたことがある者
- 全身性コルチコステロイド療法（ワクチン接種前 90 日間に経口 prednisone 等量で 15 mg/day を超える用量の連続使用、あるいは 40 mg/day を超える用量を 14 日を超えて連続使用）を受

けた者
注）局所又は吸入コルチコステロイドの使用は可とした。
- 腫瘍性疾患又は血液悪性腫瘍がある者（ワクチン接種時に安定している無治療の限局性皮膚癌若しくは前立腺癌及び腫瘍性疾患の既往歴があるが 5 年以上無病である被験者を除く）
- 過去 3 ヵ月以内に血液製剤又は血液由来製品の投与を受けたことがある者
- 過去 12 ヵ月以内に高用量インフルエンザワクチンの治験に参加したことがある者
- 過去 6 ヵ月間にインフルエンザワクチンの予防接種歴がある者
- 血小板減少症又は出血性疾患によりワクチンの筋肉内接種が禁忌である者
- ギラン・バレー症候群の既往歴がある者
- ワクチン接種前 24 時間以内の急性の発熱性疾患（口腔温 37.5°C 以上）がある者
  本基準に抵触する場合、被験者が 24 時間以上平熱を保つまでワクチン接種は延期するものとする。
- 急性の呼吸器感染症の徴候及び症状を有する者
  本基準に抵触する場合、症状が治まるまでワクチン接種は延期するものとする

試験方法：
適格性を満たした被験者を、TIV-HD 群あるいは TIV-SD 群のいずれかに 2：1 の比でランダム割付し、全ての被験者がそれぞれ割付されたワクチンを単回（0.5 mL）IM 接種された。
各接種群について、接種前（D0）及び接種後（D28）に採血し、HAI 試験により免疫原性を評価した。安全性については D8、D28、さらに SAE 追加の臨床情報収集のため接種後 6 ヵ月まで追跡調査した。
治験ワクチン：
TIV-HD
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 180 μg 含有する。
対照ワクチン（TIV-SD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種）の HA を 1 株当たり 15 μg、合計 45 μg 含有する。

治験参加期間：約 6 ヵ月

評価項目：
＜免疫原性＞
主要評価項目
- TIV-HD の TIV-SD に対する優越性
  - D28 における抗体陽転率（ワクチン接種前の HAI 抗体価が 1:10 未満でワクチン接種後の抗体価が 1:40 以上、又はワクチン接種前の抗体価が 1:10 以上でワクチン接種後 1 ヵ月の抗体価が 4 倍以上上昇した被験者の割合）
  - D28 における HAI GMT

副次評価項目
- D28 における抗体保有率≧40
- ワクチン接種前後の GMTR（D28/D0）

＜安全性＞
AE：接種後 7 日以内の特定反応（特定注射部位反応及び全身反応）、接種後 28 日までの非特定 AE 及び治験期間を通した SAE
AESI は収集しなかった。

統計解析：
＜試験対象集団＞

Ⅴ．治療に関する項目

FAS：ランダム割付された集団のうち、治験ワクチンを接種され、接種後の評価データが 1 件以上得られている被験者
PPAS：FAS より治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団
免疫原性については FAS を対象に、ランダム割付されたワクチンに基づき解析した（免疫原性解析対照群）。
安全性については FAS を対象に、実際に接種されたワクチンに基づき解析した（安全性解析対照群）。

＜免疫原性＞

主要評価項目（優越性検定）

抗体陽転率：両接種群の差（HD－SD）の両側 95% CI に基づき、3 種類のウイルス株のうち 2 つ以上の株について 95% CI の下限が 10%より大きい場合、優越性が示されるものとした。1 種類が優越性を示せなかった場合は、その株については非劣性を示されなければならないとした。非劣性は、両側 95% CI の下限が非劣性マージンである−10%より大きい場合とした。

GMT:3 種類のウイルス株のうち 2 つ以上のウイルス株について、D28 における両接種群の GMT 比（HD/SD）の 95% CI 下限が 1.5 超であれば、優越性が示されるものとした。1 種類が優越性を示せなかった場合には、その株については非劣性が示されなければならないとした。非劣性は、両側 95% CI の下限が非劣性マージンである 0.67 より大きい場合とした。

副次評価項目（記述的解析）

抗体保有率は、各ウイルス株について 2 群間の差（HD－SD）及び 95% CI を算出した。同一群内の解析では、接種前後の GMTR（D28/D0）及びその 95% CI を算出した。

＜安全性＞

安全性解析対象集団を用い、記述的に解析した。

試験成績：

＜対象集団の特性＞

試験に組み入れた計 3,876 例の高齢者を TIV-HD 群（2,588 例）あるいは TIV-SD 群（1,288 例）のいずれかにランダム割付し、そのうち 3,837 例がワクチン接種を受けた（TIV-HD 群：2,575 例、TIV-SD 群：1,262 例）。免疫原性解析対象集団には、ランダム割付に従って接種を受けた TIV-HD 群の 2,576 例及び TIV-SD 群の 1,275 例が含まれた。また、安全性解析対象集団には実際に接種されたワクチンに従い、TIV-HD 群の 2,573 例及び TIV-SD 群の 1,260 例が含まれた。

TIV-HD 群の 12 例及び TIV-SD 群の 10 例が、接種後 D28 の採血前に中止し、TIV-HD 群の 2 例及び TIV-SD 群の 4 例は SAE（いずれもワクチン接種と因果関係なしと判断された）により中止した。その他の中止理由は、同意撤回（TIV-HD 群：7 例、TIV-SD 群：1 例）、治験実施計画書からの逸脱（TIV-HD 群：2 例）、追跡不能（TIV-HD 群：1 例、TIV-SD 群：5 例）であった。

女性の比率は TIV-HD 群で 51.3%、TIV-SD 群では 54.6%で、全体の平均年齢（範囲）は 72.9 歳（65 歳～97 歳）であった。

＜免疫原性＞

主要評価項目（優越性）

免疫原性解析対象集団（N）における両接種群の抗体陽転率の差及び GMT 比を下表に示した。

両接種群の抗体陽転率の差（HD－SD）について、3 種類のうち A/H1N1 株及び A/H3N2 株では 95% CI の下限がいずれも 10%を超えており、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 に対する優越性が示された。B 系統の株では 95% CI の下限（8.63%）は−10%を超えていたことから、TIV-HD の非劣性が示された。

両接種群の GMT 比（HD/SD）について、A/H1N1 株及び A/H3N2 株で 95% CI の下限が 1.5 を超えており、事前に定義された優越性の基準を達成した。B 系統の株では 95% CI の下限（1.2）は非劣性マージン（0.67）より大きく、TIV-HD の非劣性が示された。

Ⅴ．治療に関する項目

ワクチン接種後 28 日における抗体陽転率(%)

インフルエンザ株	抗体陽転率 (%)				抗体陽転率の差
	TIV-HD (N=2,576)		TIV-SD (N=1,275)		
	n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	HD－SD % (95%CI)
A/H1N1	1229/2531 (48.56)	(46.59; 50.53)	289/1249 (23.14)	(20.83; 25.58)	25.42 (22.38; 28.46)
A/H3N2	1749/2531 (69.10)	(67.26; 70.90)	633/1248 (50.72)	(47.91; 53.53)	18.38 (15.08; 21.69)
B	1056/2529 (41.76)	(39.82; 43.71)	374/1249 (29.94)	(27.41; 32.57)	11.81 (8.63; 15.00)

優越性の基準：TIV-SD に含まれる 3 種類のウイルス株のうち 2 つ以上の株について陽転率の差の 95% CI の下限が 10%超となること。

n /M：陽転達成例数/評価例数

ワクチン接種後 28 日における GMT

インフルエンザ株)	GMT				GMT 比
	TIV-HD (N=2,576)		TIV-SD (N=1,275)		
	M	GMT (95% CI)	M	GMT (95% CI)	HD / SD (95%CI)
A/H1N1	2,543	115.8 (111.4; 120.3)	1,252	67.3 (63.7; 71.1)	1.72 (1.6; 1.8)
A/H3N2	2,544	608.9 (583.5; 635.3)	1,252	332.5 (310.4; 356.0)	1.83 (1.7; 2.0)
B	2,542	69.1 (66.6; 71.6)	1,252	52.3 (49.5; 55.4)	1.32 (1.2; 1.4)

優越性の基準：TIV-SD に含まれる 3 種類のウイルス株のうち 2 つ以上の株について GMT 比の 95% CI の下限が 1.5 超となること。

M：評価例数

副次評価項目

D28 における抗体保有率≧40（HAI 抗体価が 1:40 以上の被験者の割合）及び接種前後の GMTR（D28/D0）について下表に示した。

D28 における抗体保有率≧40 は、いずれの接種群でも A/H3N2 株で最も高く、次に A/H1N1 株であった。全体として、ワクチンに含まれる 3 種類のウイルス株それぞれに対する抗体保有率は、TIV-SD 群より TIV-HD 群で高い値を示した（両接種群の差：1.7%～15.8%）。

接種前後の GMTR（D28/D0）は、両接種群とも A/H3N2 株で最も高かった。3 種類のウイルス株それぞれの GMTR を比較したとき、全体として TIV-SD 群より TIV-HD 群の方が大きい値を示した。

各接種群の D28 における抗体保有率≧40

インフルエンザ株	抗体保有率 (%)				両群の差
	TIV-HD (N=2,576)		TIV-SD (N=1,275)		
	n/M (%)	95% CI	n/M (%)	95% CI	HD－SD % (95%CI)
A/H1N1	2286/2543 (89.9)	(88.7; 91.0)	961/1252 (76.8)	(74.3; 79.1)	13.1 (10.5; 15.8)
A/H3N2	2526/2544 (99.3)	(98.9; 99.6)	1208/1252 (96.5)	(95.3; 97.4)	2.8 (1.7; 3.9)
B	2015/2542 (79.3)	(77.6; 80.8)	846/1252 (67.6)	(64.9; 70.2)	11.7 (8.7; 14.7)

n /M：保有率達成例数/評価例数

各接種群の GMTR (D28/D0)

インフルエンザ株	TIV-HD (N=2,576)		TIV-SD (N=1,275)	
	M	GMTR (95% CI)	M	GMTR (95% CI)
A/H1N1	2,531	3.8 (3.6; 3.9)	1,249	2.2 (2.1; 2.3)
A/H3N2	2,531	7.7 (7.3; 8.2)	1,248	4.2 (3.9; 4.6)
B	2,529	3.1 (3.0; 3.2)	1,249	2.3 (2.3; 2.6)

M：評価例数

＜安全性＞

安全性解析対象集団における AE の発現状況を下表に示した。

Ⅴ．治療に関する項目

接種群別 AE の発現例数及び発現割合（%）

	TIV-HD (N=2,573)	TIV-SD (N=1,260)
即時性反応	14 (0.5)	6 (0.5)
特定注射部位反応	1,076 (41.8)	394 (31.3)
特定全身反応	882 (34.3)	370 (29.4)
非特定 AE	789 (30.7)	385 (30.6)
非特定副反応	129 (5.0)	58 (4.6)
SAE	156 (6.1)	93 (7.4)

即時性反応

ワクチン接種後 30 分以内に報告された即時性反応のうち、ワクチンとの因果関係ありと判断されたのは、TIV-HD 群の 8 例（0.3%）にみられた浮動性めまい（3 例）、胃不快感、悪寒、味覚異常、感覚鈍麻、咳嗽及び咽喉頭疼痛（各 1 例）と、TIV-SD 群の 4 例（0.3%）にみられた浮動性めまい（2 例）、悪心及び疲労（各 1 例）であった。TIV-SD 群では 4 例（0.3%）にみられた悪心、疲労及び浮動性めまいであった。

特定反応

ワクチン接種後 7 日以内に 1 件以上の特定反応を報告した被験者は、TIV-HD 群で 1,378 例（53.6%）、TIV-SD 群では 556 例（44.1%）であった。特定反応の多くはワクチン接種後 3 日以内に発現した。特定注射部位反応で発現割合の高かったのは注射部位疼痛、紅斑及び腫脹で、いずれも TIV-SD 群と比較して TIV-HD 群での発現割合が高かった（注射部位疼痛：TIV-HD 群［35.6%］、TIV-SD 群［24.3%］／紅斑：TIV-HD 群［14.9%］、TIV-SD 群［10.8%］／腫脹：TIV-HD 群［8.9%］、TIV-SD 群［5.8%］）。これらの反応はほぼワクチン接種後最初の 3 日以内に発現し、いずれも後遺症なく回復した。

特定全身反応でも、同様に TIV-SD 群と比較して TIV-HD 群での発現割合が高かった（筋肉痛：TIV-HD 群［21.4%］、TIV-SD 群［18.3%］／倦怠感：TIV-HD 群［18.0%］、TIV-SD 群［14.0%］／頭痛：TIV-HD 群［16.8%］、TIV-SD 群［14.4%］）。

非特定 AE

D28 までに認められた非特定 AE のうち発現割合 0.5%以上の副作用は、TIV-HD 群では注射部位内出血、注射部位硬結及び悪心が各 15 例（0.6%）、悪寒が 13 例（0.5%）であった。TIV-SD 群では注射部位内出血が 12 例（1.0%）、注射部位硬結及び悪心が各 4 例（0.3%）、悪寒が 2 例（0.2%）に認められた。

SAE

治験期間中 249 例（6.5%）の被験者で SAE が報告された（TIV-HD 群：156 例［6.06%］及び TIV-SD 群：93 例［7.38%］）。

ほとんどの SAE は「感染症および寄生虫症」、「心臓障害」、「神経系障害」、「傷害、中毒および処置合併症」、「呼吸器、胸郭および縦郭障害」に分類されるもので、多くは入院又は入院期間の延長を伴う事象であった。SAE の多くはワクチン接種後 1 週間以上経過してから報告された。

治験責任医師によりワクチンとの因果関係ありと判断された SAE は両接種群の各 1 例各 1 件（TIV-HD 群のクローン病及び TIV-SD 群の重症筋無力症）で、TIV-HD 群の 1 例は、接種後 2 日にクローン病の増悪により入院したが、プレドニゾン等による治療を受け完全に回復し、治験を継続した。当該被験者は過去 8～9 年間毎年インフルエンザのワクチン接種を受けており、同様の反応はみられなかった。重症筋無力症を発症した TIV-SD 群の 1 例は、ピリドスチグミンによる治療で回復しなかったが、治験を継続した。当該被験者は関連する過去の既往歴として、疲労及び高眼圧症を有していた。

死亡／治験中止に至った AE

D28 までに死亡例の報告はなく、D28 以降 D180 の追跡期間中に TIV-HD 群で 16 例（0.6%）、TIV-SD 群で 7 例（0.6%）、計 23 例の死亡が報告された。これら被験者の多くが、心臓、肝臓、新生物、腎臓及び／又は呼吸器に関する併存疾患の既往歴を有しており、死亡と TIV-HD 接種との因果関係に関する根拠は示されなかった。

治験中止に至った SAE として、TIV-HD 群では、心停止、心不全、心筋梗塞及び肺炎が各 2 件、うっ血性心不全、憩室炎、肺感染、急性骨髄性白血病、脳血管発作、パーキンソン病、肺塞栓症及び慢性

肝不全が各 1 件報告された。TIV-SD 群では、心筋梗塞及び肺炎が各 2 件、心停止、うっ血性心不全、うっ血性心筋症、冠血管閉塞、脊柱管狭窄症、結腸癌及び肺塞栓症が各 1 件報告された。以上の SAE はいずれも治験責任医師及び治験依頼者により、治験ワクチンとの因果関係は否定された。

＜臨床的有効性（発症予防効果）に関する検証試験＞

①外国人高齢被験者における海外第Ⅲb 相試験（FIM07 試験）[21)]

本試験は、65 歳以上の高齢被験者を対象に、インフルエンザ予防に関する TIV-HD の臨床効果を TIV-SD と比較する第Ⅲb 相、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験で、複数年度のインフルエンザシーズンにわたって実施される予定であったが、1 年目に 2009 年の A/H1N1 株のパンデミックのため、目的に資する症例が確認されず中止され、その後の FIM12 試験として再実施された。本試験では臨床的有効性に関する評価は未達で、参考資料として観察的評価項目である接種後の安全性（接種後 180 日までの SAE 及び死亡）に関する結果を示す。本試験では即時性反応、特定反応、非重篤非特定 AE については評価されなかった。

インフルエンザシーズン開始前に試験に組み入れられランダム割付された被験者 9172 例のうち、9,158（TIV-HD 群：6,108 例、TIV-SD 群：3,050 例）が実際にワクチンを接種された。治験期間中に TIV-HD 群の 8.1%（493/6,108 例）、TIV-SD 群の 7.7%（236/3,050 例）に、ワクチン接種後 180 日以内ではそれぞれ 6.7%（408/6,108 例）及び 6.5%（197/3,050 例）に 1 件以上の SAE が認められた。TIV-HD 群の 1 例（狭心症）及び TIV-SD 群の 2 例（顔面神経麻痺及び血小板減少症）で認められた SAE は、治験責任医師及び治験依頼者によりワクチン接種との因果関係ありと判断された。いずれも治験中止に至る SAE ではなかった。

治験期間中、TIV-HD 群で 31/6,108 例（0.5%）、TIV-SD 群で、12/3,050 例（0.4%）の死亡が認められたが、いずれも治験責任医師及び治験依頼者によりワクチン接種と因果関係は否定された。このうち、TIV-HD 群の 24/6,108 例（0.4%）及び TIV-SD 群の 10/3,050 例（0.3%）は、ワクチン接種後 180 日以内に報告された死亡であった。

②外国人健康成人における海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（FIM12 試験）[22)]

目的：65 歳以上の成人に TIV-HD を単回 IM 接種したときの臨床的有効性の評価

主要及び副次目的：TIV-HD の臨床的有効性（インフルエンザ発症予防効果）に関する TIV-SD との比較評価

その他観察的・補足的目的：

インフルエンザ感染に関連するイベントの予防に関する TIV-HD の有用性及び安全性の調査

試験デザイン：第Ⅲb/Ⅳ相、ランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照

対象：65 歳以上の健康な成人男女

主な選択基準：

- ワクチン接種日の年齢が 65 歳以上で、同意説明文書に署名・日付が得られている者
- 予定された全ての来院が可能で、全ての治験手順を遵守できる者

主な除外基準：

- 治験ワクチンの接種前 6 ヵ月間にインフルエンザワクチンの予防接種歴がある者
- 卵、鶏のタンパク質又はワクチン成分のいずれかに対する全身性の過敏症、あるいは TIV-HD、TIV-SD 又は同一成分を含むワクチンに対する生命を脅かす反応の既往がある者
- ギラン・バレー症候群の既往歴がある者

Ⅴ．治療に関する項目

- 血小板減少症、出血性疾患がある者又は抗凝固剤を本治験組入れ前 3 週間以内に服用しており、治験責任医師の判断によりワクチンの筋肉内接種が禁忌である者
- 発熱（口腔温が 37.5°C 超）の有無に関わらず中等度又は重度の急性疾患に罹患している者
  この状態が認められる場合、当該疾患が医学的に安定するまで、及び／又は発熱が 24 時間以上消失（体温が 37.2°C 以下）するまでワクチン接種は延期することとした。
- 急性の呼吸器感染症の徴候及び症状を有する者
  当該疾患を有する場合、症状が消失するまでワクチン接種は延期することとした。

試験方法：
本治験は、2011～2012 年及び 2012～2013 年のインフルエンザシーズン 2 期を通して実施した。
各インフルエンザシーズン開始前に適格基準を満たした被験者を 1：1 の比で TIV-HD 群又は TIV-SD 群のいずれかの接種群にランダム割付し、それぞれのワクチン 0.5mL を 1 回 IM 接種した。
1 年目に治験に参加し、適格基準を満たした被験者は、2 年目にも再度組入れ可能とし、再度各接種群にランダム割付した。1 年目に治験に不参加であった被験者は、適格基準を確認した上で、2 年目の参加が可能であった。
治験ワクチン接種後各シーズンの終了時まで被験者を追跡調査した。

治験ワクチン：
TIV-HD
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中に、インフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種）の HA を 1 株当たり 60 μg、合計 180 μg 含有する。
対照ワクチン（TIV-SD）
単回接種用プレフィルドシリンジ（0.5 mL）中にインフルエンザウイルスワクチン株（A 型株 2 種及び B 型株 1 種）の HA を 1 株当たり 15 μg、合計 45 μg 含有する。

治験参加期間：各シーズン 6～8 ヵ月

評価項目：

＜臨床的有効性＞
主要評価項目
ワクチン接種後 14 日以降のインフルエンザ発症率（治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患[注 1)]を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査（培養又は PCR）で確認されたインフルエンザを発現した被験者の割合）：TIV-HD 群の TIV-SD 群に対する優越性
注 1）1 つ以上の呼吸器症状（咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴又は呼吸困難）の発現、かつ 1 つ以上の全身症状（発熱［37.5°C 超］、悪寒［戦慄］、疲労、頭痛又は筋肉痛）の発現と定義

副次的評価項目
ワクチン接種後 14 日以降の以下の項目に関する TIV-SD と TIV-HD との比較
- 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と抗原的に類似したウイルスによるものと培養で確認されたインフルエンザの発症率
- 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと培養で確認されたインフルエンザの発現
- 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と類似したウイルスによるものと検査で確認されたインフルエンザの発症率
- 改変米国疾病予防管理センター（CDC）定義インフルエンザ様疾患[注 2)]を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と抗原的に類似したウイルスによるものと培養で確認されたインフルエンザの発症率
- CDC 定義インフルエンザ様疾患[注 2)]を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と類似したウイルスによるものと検査で確認されたインフルエンザの発症率
- CDC 定義インフルエンザ様疾患[注 2)]を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと培養で確認されたインフルエンザの発症率

Ⅴ．治療に関する項目

- CDC 定義インフルエンザ様疾患[注2)]を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザの発症率
- 呼吸器疾患[注3)]を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と抗原的に類似したウイルスによるものと培養で確認されたインフルエンザの発症率
- 呼吸器疾患[注3)]を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと培養で確認されたインフルエンザの発症率
- 呼吸器疾患[注3)]を伴う、ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と類似したウイルスによるものと検査で確認されたインフルエンザの発症率
- 呼吸器疾患を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザの発症率

注 2）1 つ以上の咳嗽又は咽喉痛を伴う発熱（37.5℃ 超）の発現

注 3）次の症状のうち 1 つ以上の新規発現（又は既存の状態／症状の悪化）（12 時間以上の継続又は 12 時間以上後に再発）：くしゃみ、鼻づまり又は鼻汁（鼻閉）、咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴又は呼吸困難

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

＜安全性＞

調査期間中の各ワクチン接種群の SAE（AESI[注4)]を含む）及び死亡

注 4）新たに発現したギラン・バレー症候群、ベル麻痺、脳炎／脊髄炎、視神経炎、スティーブンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症

統計解析：

＜試験対象集団＞

FAS：ランダム割付された集団（ランダム化集団）のうち、治験ワクチンを接種された全被験者（ランダム割付されたワクチンに従う）

PPAS：FAS より治験実施計画書からの逸脱に該当する被験者を除外した集団

SafAS：安全性データの収集が予定されており、治験ワクチンの接種を受けた被験者（実際に接種を受けたワクチンに従う）

臨床的有効性については PPAS 及び FAS で評価した。

安全性については SafAS を用いた。

＜臨床的有効性＞

主要評価項目である接種後 14 日以降のインフルエンザ発症率について、TIV-SD と比較したときの TIV-HD の相対的有効性（rVE）を以下の数式で算出した。

$rVE = 1 - [(C_{HD} / N_{HD}) / (C_{FL} / N_{FL})]$

C_{HD}：TIV-HD 群におけるインフルエンザ発現例数

N_{HD}：TIV-HD 群の被験者数（評価対象例数）

C_{FL}：TIV-SD 群におけるインフルエンザ発現例数

N_{FL}：TIV-SD 群の被験者数

rVE の 95%CI は、両接種群の症例数の合計で条件付けした直接法で算出し、rVE の両側 95% CI の下限が 9.1%を上回る（9.1%超）場合に、TIV-HD は TIV-SD に対して優越であると判断した。

副次評価項目については、主要項目と同様の方法でそれぞれの rVE 推定値及び 95% CI を算出した。

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 SAE の電子的データをもとに、1 シーズン 1000 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。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。各接種群の特定の状態及びイベントの発現割合に基づき、Blackwelder 法を用いて発現率比及びその両側 95% CI を推定し、TIV-SD に対する TIV-HD の相対的ワクチン有用性は「（1 – 発現率比）×100」で算出した。

＜安全性＞

試験期間中に発現した全ての SAE 及び死亡について、各ワクチン接種群別の発現割合について記述した。

Ⅴ．治療に関する項目

試験成績：

＜対象集団の特性＞

各インフルエンザシーズン（S）開始前に計 31,989 例（1 年目：14,500 例、2 年目：17,489 例）の被験者が組み入れられ、それぞれの接種群に約 1：1 の比にランダム割付された（TIV-HD 群：15,991 例、TIV-SD 群：15,998 例）。そのうち 31,983 例が 1 回のワクチンの IM 接種を受けた（1 年目に TIV-HD 群の 1 例及び TIV-SD 群の 2 例、2 年目に TIV-SD 群の 3 例が接種を受けなかった）。1 年目に TIV-HD 群の 5 例及び TIV-SD 群の 7 例が、2 年目に TIV-HD 群の 4 例及び TIV-SD 群の 8 例が、割付られたワクチンの接種を受けなかった。計 186 例が治験計画書からの逸脱により PPAS から除外された。最も多い除外理由はサーベイランス連絡不能（93 例［0.29%］）であった（1 年目：50 例［0.34%］、2 年目：43 例［0.25%］）。

ランダム化集団のうち 1,522 例（4.76%）が、各シーズンの調査期間終了より前に治験を中止した（1 年目：TIV-HD 群 373 例［5.14%］及び TIV-SD 群 409 例［5.64%］、2 年目：TIV-HD 群 361 例［4.13%］及び TIV-SD 群 379 例［4.33%］）。主な中止理由は、追跡不能（TIV-HD 群 252 例［1.58%］、TIV-SD 群 280 例［1.75%］）、治験実施計画書の逸脱（TIV-HD 群 167 例［1.04%］、TIV-SD 群 195 例［1.22%］）、AE 以外の理由による同意撤回（TIV-HD 群 210 例［1.31%］、TIV-SD 群 206 例［1.29%］）であった。SAE による治験中止例は（TIV-HD 群 102 例［0.64%］、TIV-SD 群 106 例［0.66%］）であった。

各シーズンの被検者内訳（例数）

	接種群	1 年目（S1）	2 年目（S2）	併合（S1＋S2）
ランダム化集団	TIV-HD	7,254	8,737	15,991
	TIV-SD	7,246	8,752	15,998
	全体	14,500	17,489	31,989
FAS	TIV-HD	7,253	8,737	15,990
	TIV-SD	7,244	8,749	15,993
	全体	14,497	17,486	31,983
PPAS	TIV-HD	7,209	8,683	15,892
	TIV-SD	7,207	8,704	15,911
	全体	14,416	17,387	31,803

FAS におけるベースライン時の男性の比率は 43.4%（13,889 例）、女性は 56.6%（18,094 例）で、全体の被験者の平均年齢は 73.3 歳であった。平均年齢は接種群間及び年度間で同程度であった。

＜臨床的有効性＞

主要評価項目（優越性）

PPAS におけるインフルエンザ発症率について、TIV-SD 群に対する TIVHD 群の相対的ワクチン有効性（rVE）の 95%CI の下限は、事前に定義された TIV-HD の TIV-SD に対する優越性の基準を達成した。

TIV-SD 及び TIV-HD のインフルエンザ発症率[注1)]（1 年目及び 2 年目の併合結果）：PPAS

インフルエンザ発症率	TIV-HD (N=15,892)	TIV-SD (N=15,911)	rVE % (95% CI)
いずれかのウイルス型／亜型によるもの：例（%）	227 (1.43)	300 (1.89)	24.24 (9.69; 36.52)

N：解析対象例数

優越性の基準：TIV-SD 群に対する TIV-HD 群の相対的有効性の 95%CI の下限が 9.1%超となること。

注1）治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザの発現。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。

なお、各シーズンの rVE は 1 年目で 45.25%（95% CI:6.86%, 68.57%）、2 年目は 20.74%（95% CI: 4.39%, 34.36%）であった。

Ⅴ．治療に関する項目

副次的評価項目

PPAS における TIV-SD 及び TIV-HD のインフルエンザ発症率（1 年目及び 2 年目の併合）について、TIV-SD と比較したときの TIV-HD の rVE は以下のとおりであった。

- いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザの発現
  - 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 20.57%（95% CI: −4.70%, 39.88%）であった。
  - 呼吸器疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 18.30%（95% CI: 4.94%, 29.82%）であった。
- いずれかのウイルス型／亜型によるものとの培養で確認されたインフルエンザの発現
  - 治験実施計画書に定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 23.13%（95% CI: 7.44%, 36.24%）であった。
  - 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 23.55%（95% CI: −2.50%, 43.14%）あった。
  - 呼吸器疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 18.25%（95% CI: 3.87%, 30.52%）であった。
- ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と類似しているウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザの発現
  - 治験実施計画書に定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの rVE は 35.32%（95% CI: 12.42%, 52.49%）であった。
  - 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 48.96%（95% CI: 16.60%, 69.45%）であった。
  - 呼吸器疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 27.31%（95% CI: 6.01%, 43.94%）であった。
- ワクチンに含まれるウイルス型／亜型と抗原的に類似しているウイルス型／亜型によるものと培養で確認されたインフルエンザの発現
  - 治験実施計画書に定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 31.44%（95% CI:4.51%, 1.05% ）であった。
  - 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 51.05%（95% CI: 16.77%, 72.01%）であった。
  - 呼吸器疾患を伴うインフルエンザにおける rVE は 27.88%（95% CI: 3.88%, 46.08%）であった。

いずれかのウイルス型／亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザ発症率

インフルエンザ症状	TIV-HD (N=15,892) 例数 （%）	TIV-SD(N=15,911) 例数 （%）	rVE % (95% CI)
PP インフルエンザ様症状を伴う[注2)]	227 (1.43)	300 (1.89)	24.24 (9.69; 36.52)
CDC インフルエンザ様症状を伴う[注3)]	96 (0.60)	121 (0.76)	20.57 (-4.70; 39.88)
呼吸器疾患を伴う	315 (1.98)	386 (2.43)	18.30 (4.94; 29.82)

N：解析対象例数
注2) 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現
注3) 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現

いずれかのウイルス型／亜型によるものと培養で確認されたインフルエンザ発症率

インフルエンザ症状	TIV-HD (N=15,892) 例 （%）	TIV-SD(N=15,911) 例 （%）	rVE % (95% CI)
PP インフルエンザ様症状を伴う[注2)]	205 (1.29)	267 (1.68)	23.13 (7.44; 36.24)
CDC インフルエンザ様症状を伴う[注3)]	84 (0.53)	110 (0.69)	23.55 (-2.50; 43.14)
呼吸器疾患を伴う	276 (1.74)	338 (2.12)	18.25 (3.87; 30.52)

N：解析対象例数
注2) 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現
注3) 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現

Ⅴ．治療に関する項目

ワクチンに含まれるウイルスと類似したウイルスによるものと培養で確認されたインフルエンザ発症率

インフルエンザ症状	TIV-HD (N=15,892) 例（%）	TIV-SD(N=15,911) 例（%）	rVE % (95% CI)
PP インフルエンザ様症状を伴う[注2)]	63 (0.40)	92 (0.58)	31.44 (4.51; 51.05)
CDC インフルエンザ様症状を伴う[注3)]	22 (0.14)	45 (0.28)	51.05 (16.77; 72.01)
呼吸器疾患を伴う	85 (0.53)	118 (0.74)	27.88 (3.88; 46.08)

N：解析対象例数
注2) 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現
注3) 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現

ワクチンに含まれるウイルスと類似したウイルスによるものと検査で確認されたインフルエンザ発症率

インフルエンザ症状	TIV-HD (N=15,892) 例（%）	TIV-SD(N=15,911) 例（%）	rVE % (95% CI)
PP インフルエンザ様症状を伴う[注2)]	73 (0.46)	113 (0.71)	35.32 (12.42; 52.49)
CDC インフルエンザ様症状を伴う[注3)]	26 (0.16)	51 (0.32)	48.96 (16.60; 69.45)
呼吸器疾患を伴う	106 (0.67)	146 (0.92)	27.31 (6.01; 43.94)

N：解析対象例数
注2) 治験実施計画書で定義したインフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現
注3) 改変 CDC 定義インフルエンザ様疾患を伴うインフルエンザの発現

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（1 年目及び 2 年目の併合結果）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。

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

入院及びイベント発現率※ n（%）	1 年目及び 2 年目の併合結果		
	TIV-HD 群 (N=15990)	TIV-SD 群 (N=15993)	相対的有用性 % ［95%CI］
原因を問わない入院	1530（9.57）	1643（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］

N：評価対象例数（FAS）
※ 1 シーズン 1000 人当たりの入院数又はイベント数を用いて算出：入院又はイベント件数（n）/ N

＜安全性＞

SafAS（TIV-HD 群：15,992 例、TIV-SD 群：15,991 例）において、治験期間中に TIV-HD 群で 1,323 例（8.27%）、TIV-SD 群では 1,442 例（9.02%）に 1 件以上の SAE が報告された。最も多く報告されたのは両接種群とも心臓障害に分類されるもので（TIV-HD 群：257 例［1.61%］、TIV-SD 群：287 例［1.79%］）、主な事象は心房細動（TIV-HD 群：51 例［0.32%］、TIV-SD 群：67 例［0.42%］）、うっ血性心不全（TIV-HD 群：34 例［0.21%］、TIV-SD 群：51 例［0.32%］）及び心筋梗塞（TIV-HD 群：35 例［0.22%］、TIV-SD 群：31 例［0.19%］）であった。死亡以外の SAE のほとんどは消失した。治験責任医師によりワクチン接種との因果関係ありと判断された 3 例 3 件の SAE は、TIV-HD 群で報告された急性散在性脳脊髄炎、左頭蓋の第 6 脳神経麻痺及び血液量減少性ショックであった。このうちワクチン接種後 117 日に発症した入院又は入院期間の延長を伴う急性散在性脳脊髄炎及びワクチン接種後 1 日に発症した左頭蓋の第 6 脳神経麻痺の 2 件は、治験依頼者によりワクチン接種との因

果関係は否定された。ワクチン接種後 1 日に発症した血液量減少性ショックは、治験依頼者により、当該事象につながる可能性のある重度の下痢に関連している可能性があると判断された。以上の SAE は、いずれも治験中止には至らず、消失した。
治験期間中、TIV-HD 群で 83 例（0.52%）及び TIV-SD 群で 84 例（0.53%）の死亡が報告された。このうち TIV-HD 群の 6 例の死亡はワクチン接種後 30 日以内に認められ（死亡に至った AE：うっ血性心不全、頭部損傷、入院又は入院期間の延長を伴う脳出血、入院又は入院期間の延長を伴う肺炎、フューム吸引性呼吸障害及び心筋梗塞）、いずれも治験責任医師又は治験依頼者によりワクチン接種との因果関係は否定された。
治験中止に至った SAE は TIV-HD 群の 99 例（0.62%）及び TIV-SD 群の 103 例（0.64%）に認められ、ほとんどは死亡による中止であった。いずれも治験責任医師により治験ワクチンとの因果関係は否定された。
AESI として、TIV-HD 群では 3 例（0.02%）にベル麻痺、急性散在性脳脊髄炎及びスティーブンス・ジョンソン症候群（各 1 例）が、TIV-SD 群では 6 例（0.04%）にベル麻痺（5 例）及びギラン・バレー症候群（1 例）が報告された。このうち TIV-HD 群で報告された急性散在性脳脊髄炎（治験責任医師によりワクチン接種との因果関係ありと判断された SAE）を除き、いずれもワクチン接種との因果関係は否定された。

2）安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当しない

(6) 治療的使用

1）使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当しない

2）承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

１．薬理学的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

２．薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

ヘムアグルチニン（HA）は、インフルエンザウイルスの表面抗原の一つであり、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与している。本剤の接種により、HA 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) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

本剤の免疫原性については、ウサギを用いた反復投与毒性試験及び局所刺激性試験を含む非臨床毒性試験において評価した。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

１．血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

２．薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

３．母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

４．吸収

該当資料なし

５．分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

６．代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

７. 排泄

該当資料なし

８. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

９. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

１．警告内容とその理由

設定されていない

２．禁忌内容とその理由

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

2.1 明らかな発熱を呈している者

2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者

2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者

2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説）

「予防接種法」及び「予防接種法施行規則」に基づき設定した。

2.1　明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前の対象者の健康状態を把握することが必要である。一般に発熱はいろいろな疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には予防接種の中止を原則とする。

2.2　重篤な急性疾患に罹患している場合には、病気の進行状況が不明であり、このような応対において予防接種を行うことはできない。但し、接種を受けることができない者は、「重篤な」急性疾患にかかっている者であるため、急性疾患であっても、軽症と判断できる場合には接種を行うことができる。

2.3　本剤の成分によって、アナフィラキシーを起こしたことがある者は、同様の症状を起こす可能性があるので本剤の接種は行わない。

2.4　予防接種を行うことが不適当と考えられるときは、個別ケース毎に接種医により判断する。

３．効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

４．用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ．４．用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

５．重要な基本的注意とその理由

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接種者の状態を観察することが望ましい。

（解説）

8.1 「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から設定した。

8.2 「定期接種実施要領」第 1 総論 10(1)「接種医療機関及び接種施設において、問診、検温、視診、聴診等の診察を接種前に行い、予防接種を受けることが適当でない者又は予防接種の判断を行うに際して注意を要する者に該当するか否かを調べること。」に基づき設定した。

8.3 「定期接種実施要領」第 1 総論 12(2)の以下の記載に基づき設定した。

被接種者及び保護者に対して、次に掲げる事項を要請すること。

ア 接種後は、接種部位を清潔に保ち、接種当日は過激な運動を避けるよう注意し、又は注意させること。

イ 接種後、接種局所の異常反応や体調の変化を訴える場合は、速やかに医師の診察を受け、又は受けさせること。

ウ 被接種者又は保護者は、イの場合において、被接種者が医師の診察を受けたときは、速やかに当該予防接種を行った市町村（特別区を含む。）の担当部局に連絡すること。

8.4 海外添付文書及び本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考に設定した。

6．特定の背景を有する者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

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

（解説）

9.1.1, 9.1.2, 9.1.4～9.1.6：「定期接種実施要領」に基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

本剤の国内外臨床試験において、これらに該当する者は対象から除外した。

(2) 腎機能障害患者

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］

（解説）

9.2 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

(3) 肝機能障害患者

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］

（解説）

9.3 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

設定されていない

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

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。

（解説）

9.8 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

7．相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) 併用注意とその理由

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 1) 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。

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

（解説）

海外添付文書及び同種同効薬の注意事項に基づき設定した。

本剤を免疫不全者（免疫抑制療法を受けている者を含む）に接種した場合、免疫応答が予想よりも低下する可能性があることから [23]、このような場合、免疫抑制状態が改善するまでワクチン接種を延期することが望ましい。

8．副反応

11.副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副反応と初期症状

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、白血球破砕性血管炎等）**（頻度不明）

11.1.10 **間質性肺炎**（頻度不明）

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

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

11.1.12 **ネフローゼ症候群**（頻度不明）

（解説）

既承認の類薬、本剤の海外添付文書及び市販後の安全性情報を参考に設定した。

本剤及び 3 価高用量製剤の承認時までの臨床試験においては、これらの副作用は認められていない。

(2) その他の副反応

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

（解説）

本剤の臨床試験（QHD00008 試験、QHD00010 試験、QHD00011 試験、QHD00013 試験）の結果に基づき設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

(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ポーサブル品を用い、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。

（解説）

海外添付文書及び本邦における他の筋注ワクチンの添付文書を参考に設定した。

14.1.1 (1) ～ (3) 及び (6) ：本剤の CCDS 及び本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

(4) 及び (5) ：本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考に、一般的事項として設定した。

14.1.2 (1) ：本剤の CCDS 及び本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考にして設定した。

(2) ：本邦における他の筋注ワクチンの添付文書に記載された注意事項を参考に、一般的事項として設定した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

１．薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

該当資料なし

ウサギを用いた反復投与毒性試験及び局所刺激性試験のいずれにおいても、心血管系（一般状態の変化及び病理組織学的検査での異常なし）、呼吸系（呼吸パターンの異常なし）及び中枢神経系（行動及び姿勢に関する一般状態の異常な変化なし）に影響は認められなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（薬食審査発 0527 第 1 号、平成 22 年 5 月 27 日）、及びワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドラインに従い、副次的薬理試験は実施しなかった。

２．毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

単回投与後の安全性については、反復投与毒性試験の一環として実施した。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験の概要

動物種 （性、数/群）	1 回投与量及び 投与経路	投与期間	無毒 性量	主な所見
ウサギ （雌雄各 5）	0.8 mL 注) 筋肉内	29 日間 （1, 15, 29 日目）、 回復期間 14 日	NA	C 反応性タンパク上昇、投与部位の筋線維壊死・変性/再生/石灰化、出血及び浮腫 脾臓胚中心数増加、脾臓重量増加 回復性：あり

注）ヒトへの 1 回最大用量に相当（対照群には 0.9%生理食塩を投与）

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

本剤には遺伝毒性はないと考えられることから、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（薬食審査発 0527 第 1 号、平成 22 年 5 月 27 日）、及びワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドラインに従い、遺伝毒性試験は実施しなかった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(4) がん原性試験

該当資料なし

本剤には遺伝毒性はないと考えられることから、また、ワクチン抗原への曝露が短期であることを考慮し、「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」（薬食審査発 0527 第 1 号、平成 22 年 5 月 27 日）、及びワクチンの非臨床評価に関する WHO ガイドラインに従い、がん原性試験は実施しなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

本剤の対象集団が 60 歳以上の成人であることから、生殖発生毒性試験の実施は必要ないと考えられた。

(6) 局所刺激性試験

1) 単回皮下投与によるウサギ局所刺激性試験

QIV-HD を皮下経路で接種したときの局所毒性について、ニュージーランドホワイトウサギに用いて免疫原性評価を行った。QIV-HD を1回分のヒト用量をウサギに単回皮下接種したときの局所忍容性は良好で、全身毒性の徴候は認められなかった。注射部位の組織学的検査では、非毒性的かつ可逆的な軽微又はごく軽度の炎症性変化が認められた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

Ⅹ．管理的事項に関する項目

１．規制区分

製　　剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品[注)]

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：生物由来成分、劇薬

２．有効期間

製造日から 12 ヵ月

３．包装状態での貯法

凍結を避け、2～8℃で保存

４．取扱い上の注意

設定されていない

５．被接種者向け資材

くすりのしおり：あり

ワクチン接種を受ける人へのガイド：あり

６．同一成分・同効薬

同一成分：なし

同 効 薬：インフルエンザ HA ワクチン

７．国際誕生年月日

2019 年 11 月 4 日（米国）

８．製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
エフルエルダ筋注	2024年12月27日	30600AMX00298000	薬価基準未収載	－

９．効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

Ⅹ. 管理的事項に関する項目

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2024年12月27日～2032年12月26日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	個別医薬品コード（YJコード）	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理システム用コード
エフルエルダ筋注	―	―	―	―

14. 保険給付上の注意

設定されていない

XI. 文献

1. 引用文献

［資料請求番号］

1) Caini S, et al.：Influenza Other Respir Viruses. 2015；9（Suppl 1）：3-12（PMID：26256290） ［EFL0001］

2) van der Werf S, et al.：Euro surveill. 2015；20（5）：21030（PMID：25677049） ［EFL0002］

3) Ambrose CS, et al.：Hum Vaccin Immunother. 2012；8（1）：81-88 （PMID：22252006） ［EFL0003］

4) Heikkinen T, et al.：Clin Infect Dis. 2014；59（11）：1519-1524（PMID：25139969） ［EFL0004］

5) World Health Organization.：Influenza（seasonal）.2023 https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infl uenza-（seasonal）（2025 年 2 月 12 日閲覧）

6) World Health Organization.：Weekly epidemiological record. 2017；50（92）：761-780 ［EFL0005］

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/infl u/fl udoco1920.pdf（2025 年 2 月 12 日閲覧）

8) 関谷充晃：順天堂医学. 2009；55（3）：240-244 ［EFL0006］

9) Monto AS, et al.：Vaccine. 2009；27（37）：5043-5053 （PMID：19559118） ［EFL0007］

10) Andrew MK, et al.：Open Forum Infectious Diseases. 2016；3（suppl 1）：710 ［EFL0008］

11) 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） ［EFL-10］

12) Lee JKH, et al.：Vaccine. 2021；39（Suppl 1）：A24-A35 （PMID: 33422382）

13) Keitel WA, et al. Archives of internal medicine. 2006;166(10):1121-7（PMID：16717175） ［EFL0009］

14) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（FIM-01）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-05］

15) 社内資料：国内第Ⅰ/Ⅱ相試験（QHD00008）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-06］

16) 社内資料：海外第Ⅱ相試験（QHD00028）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-07］

17) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（QHD00010）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-01］

18) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（QHD00011）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-04］

19) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（QHD00013）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-03］

20) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（FIM-05）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6） ［EFL-08］

XI. 文献

21）社内資料：海外第Ⅲb 相試験（FIM-07）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6）［EFL-09］
22）社内資料：海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（FIM-12）（2024 年 12 月 27 日承認、CTD2.7.6）
［EFL-02］
23）Versluis D J, et al.：Antiviral Res. 1985；Suppl 1：289-92（PMID：3909959）［EFL0010］

２．その他の参考文献

該当資料なし

Ⅻ. 参考資料

1．主な外国での発売状況

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る。

米国における添付文書の概要

効能又は効果	Fluzone 高用量4価製剤は、ワクチンに含まれる A 型インフルエンザの亜型ウイルスと B 型インフルエンザウイルスによるインフルエンザの予防のための能動免疫化に適応されるワクチンで、適応は65歳以上である。
用法及び用量	**2.1 用量及びスケジュール** Fluzone 高用量4 価製剤は、65 歳以上の成人に0.7 mL を単回筋肉内接種する。 **2.2 接種方法** 接種前に Fluzone 高用量4 価製剤に粒子状物質及び／又は変色がないことを目視で確認する。これらのいずれかの状態が認められる場合、ワクチンを接種しないこと。 ワクチンを接種する前に、プレフィルドシリンジを振り混ぜること。 筋肉内注射の推奨部位は三角筋である。臀部又は主要な神経幹が存在する可能性がある部位にワクチンを注射しないこと。 本剤を静脈内投与しないこと。 他のワクチンと再構成又は混合してはならない。

（2023年3月）

英国（欧州）における添付文書の概要

効能又は効果	**4.1 効能・効果** 高用量4価インフルエンザワクチン（スプリットビリオン、不活化）は、インフルエンザ疾患の予防として、60 歳以上の成人の能動免疫化に適応される。 高用量4価インフルエンザワクチンは、インフルエンザに対するワクチン接種に関する公式の勧告に準拠して使用すること。
用法及び用量	**4.2 用量及び接種方法** <u>用量</u> 60 歳以上の成人：0.7 mL を1 回接種する。 *小児集団* 18 歳未満の小児における本ワクチンの安全性及び有効性は確立されていない。 <u>接種方法</u> 本ワクチンの推奨される接種経路は筋肉内接種であるが、皮下接種も可能である。 筋肉内注射の推奨部位は三角筋部である。臀部又は主要な神経幹が存在する可能性がある部位にワクチンを注射しないこと。

（2023年8月）

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

効能又は効果	用法及び用量
インフルエンザの予防	60 歳以上の者に 1 回、0.7mL を筋肉内接種する。

Ⅻ. 参考資料

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦等への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

オーストラリアの分類 (An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy)	B2 （2023 年 11 月添付文書）

＜参考＞

オーストラリア分類：An Australian categorization of risk of drug use in pregnancy

B２：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed.

米国及び欧州における妊婦等への投与に関する内容は以下のとおりである。

＜米国添付文書＞

8.1 妊娠

Fluzone 高用量4 価製剤は、65 歳未満の人への使用について承認されていない。Fluzone 高用量のヒトでのデータは限定的であり、動物でのデータはないため、Fluzone 高用量4価製剤を妊娠中に使用した場合におけるワクチンに関連したリスクの有無を確立することはできない。

8.2 授乳婦

Fluzone 高用量4 価製剤は、65歳未満の人への使用について承認されていない。Fluzone 高用量4価製剤が授乳中の乳児や乳汁産生／乳汁中に及ぼす影響を評価するために利用可能なヒト又は動物のデータはない。

（2023年3月）

＜欧州添付文書＞

4.6 受胎能、妊娠、及び授乳

高用量4価インフルエンザワクチン（スプリットビリオン、不活化）は60 歳以上の成人のみに適応される。

高用量4価インフルエンザワクチン（スプリットビリオン、不活化）に関して妊婦及び授乳婦を対象とした臨床評価は実施されていない。

妊娠

標準用量不活化インフルエンザワクチン（各ウイルス株のヘムアグルチニン15 μg/回）は妊娠のすべての段階で使用することができる。妊娠第1 期と比較して、第2 期及び第3期ではより大規模な安全性データセットが利用可能である。世界各国における標準用量不活化インフルエンザワクチンの使用データからは、ワクチンに起因する胎児及び母体の有害転帰は示されていない。しかし、各ウイルス株のヘムアグルチニン60 μg を含有するインフルエンザワクチンの妊婦への接種のデータは限定的である。

授乳

高用量4価インフルエンザワクチン（スプリットビリオン、不活化）は、授乳中に使用することができる。標準用量ワクチンの使用経験に基づくと、授乳中の乳児に対する影響は予想されない。

（2023年8月）

本邦の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意 （抜粋）

9.5 妊婦

設定されていない

9.6 授乳婦

設定されていない

Ⅻ. 参考資料

(2) 小児等への投与に関する情報

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

	記載内容
米国の添付文書 （2023年3月）	**8.4 小児等への接種** 18 歳未満の小児における Fluzone 高用量 4 価製剤の安全性及び有効性は確立されていない。
欧州の添付文書 （2023年8月）	**4.2 用量及び接種方法** *小児集団* 18 歳未満の小児における高用量4価インフルエンザワクチン（スプリットビリオン、不活化）の安全性及び有効性は確立されていない。

本邦の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりである。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意　（抜粋）

9.7 小児等

設定されていない

Ⅻ. 備考

１．調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉砕

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

２．その他の関連資料

医療従事者向け資材については、患者向け資材と同様、医療関係者向け情報サイト：

サノフィ e-MR：https://e-mr.sanofi.co.jp/ 参照

サノフィ製品に関するよくある Q&A・問合せ：SANOFI MEDICAL INFORMATION

下記の QR コードよりアクセス可能。