

貯 法：凍結を避け、2～8℃で保存

有効期間：製造日から12ヵ月

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

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

エフルエルダ[®] 筋注Efluelda[®] intramuscular injection

承認番号	30600AMX00298
販売開始	-

EFLIeL01

Efluelda[®]
sanofi

2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、下表のインフルエンザウイルスのA型及びB型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をゾーナル遠心機によるしょ糖密度勾配遠心法により精製し、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。

	製 造 株
A 型 株	
B 型 株	

3.2 組成

本剤は0.7mL中に次の成分を含有する。

有効成分	インフルエンザウイルス（A型・B型） HA画分1株当たり60 μ g（HA含量）	
添 加 剤	塩化ナトリウム	4.56mg
	無水リン酸一水素ナトリウム	2.68mg
	リン酸二水素ナトリウム一水和物	0.29mg
	ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル	350 μ g以下

3.3 製剤の性状

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

4. 効能又は効果

インフルエンザの予防

6. 用法及び用量

60歳以上の者に1回、0.7mLを筋肉内接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.1.1 参照]

8. 重要な基本的注意

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

9. 特定の背景を有する者に関する注意

- 9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。
 - 9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者
[9.2、9.3 参照]
 - 9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
 - 9.1.3 過去にけいれんの既往のある者
 - 9.1.4 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
 - 9.1.5 血小板減少症、凝固障害のある者、抗凝固療法を施行している者
筋肉注射部位の出血のおそれがある。
 - 9.1.6 間質性肺炎、気管支喘息等の呼吸器系疾患を有する者
 - 9.1.7 本剤の成分又は鶏卵、鶏肉、その他鶏由来のものに対してアレルギーを呈するおそれのある者
- 9.2 腎機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]
- 9.3 肝機能障害を有する者
接種要注意者である。[9.1.1 参照]
- 9.8 高齢者
接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
免疫抑制剤等 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。

11. 副反応

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

11.1 重大な副反応

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

蕁麻疹、呼吸困難、血管性浮腫等があらわれることがある。

11.1.2 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）（頻度不明）

通常、接種後数日から2週間以内に発熱、頭痛、けいれん、運動障害、意識障害等があらわれる。本症が疑われる場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.3 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎（いずれも頻度不明）

異常が認められた場合には、MRI等で診断し、適切な処置を行うこと。

11.1.4 ギラン・バレー症候群（頻度不明）

四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等の症状があらわれることがある。

11.1.5 けいれん（熱性けいれんを含む）（頻度不明）

11.1.6 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTP、ALP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）

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	

	10%以上	0.1～10%未満	0.1%未満	頻度不明
血液・リンパ系			潮紅、ほてり、 末梢冷感、リンパ節痛	リンパ節腫脹、 血管拡張
心血管系			動悸	
皮膚			寝汗、そう痒症、 発疹、そう痒性皮疹、 蕁麻疹、帯状疱疹、 口腔ヘルペス	
眼			眼帯状疱疹、 結膜充血、ドライアイ、 眼刺激、霧視	眼充血
その他	倦怠感	悪寒、発熱、 疲労	無力症、腋窩痛、 疼痛	その他のアレルギー／ 過敏症反応（血管性浮腫を含む）、 胸痛

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- 針なしシリンジであるため、接種に使用する注射針を用意する。注射針はガンマ線等により滅菌されたディスプレイ用品を用い、被接種者ごとに取り換える。
- 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。
- 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]
- 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。
- 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。
- 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

- 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。
- 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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

「QIV-HD」とは、高用量4価インフルエンザHAワクチン、「QIV-SD」とは、標準用量4価インフルエンザHAワクチン、「TIV-HD」とは、高用量3価インフルエンザHAワクチン、「TIV-SD」とは、標準用量3価インフルエンザHAワクチンを指す。

17.1.1 国内第Ⅲ相試験（QHD00010）

60歳以上の日本人健康成人2100例を対象に、QIV-HDを1回筋肉内接種又は国内既承認のQIV-SD（国内QIV-SD）を1回皮下接種するランダム化二重盲検実薬対照試験を実施し、免疫原性及び安全性を検討した。主要評価項目であるワクチン接種28日後のGMT（幾何平均抗体価）及び抗体陽転率を評価したところ、表1及び表2に示すとおり事前に定義されたQIV-HD群の国内QIV-SD群に対する優越性の基準を達成した。

表1 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=1048)	QIV-SD (N=1047)	QIV-HD/QIV-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。

表2 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=1048)	QIV-SD (N=1047)	QIV-HD-QIV-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%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。

QIV-HD接種後の安全性について、1049例を対象に接種後7日間の事前に規定した注射部位反応及び全身性反応を収集し評価した。主な注射部位反応は、疼痛48.0%、紅斑8.2%、腫脹7.8%、及び硬結5.0%であった。主な全身性反応は、筋肉痛18.8%、頭痛10.0%、及び倦怠感9.7%であった²⁾。

17.1.2 海外第Ⅲb/Ⅳ相試験 (FIM12)

65歳以上の健康成人31989例を対象に、TIV-HD又はTIV-SDを1回筋肉内接種するランダム化二重盲検実薬対照試験を実施し、有効性及び安全性を検討した(2シーズンで実施)。

TIV-HD群(15991例)及びTIV-SD群(15998例)を対象に、主要評価項目であるワクチン有効性(発症予防効果)を評価したところ、TIV-SD群に対するTIV-HD群の相対的ワクチン有効率は表3のとおりであり、事前に定義されたTIV-HD群のTIV-SD群に対する優越性の基準を達成した。

表3 TIV-HD及びTIV-SDのインフルエンザ発症率^{注4)}(1年目及び2年目の併合結果)

インフルエンザ発症率	併合結果(1年目及び2年目)		
	TIV-HD (N=15892) n (%)	TIV-SD (N=15911) n (%)	相対的有効性% (95%CI)
いずれかのウイルス型/亜型によるもの ^{注5)}	227 (1.43)	300 (1.89)	24.24 (9.69 ; 36.52)

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下限が9.1%超となること。

注4) 主要目的

注5) インフルエンザ様疾患を伴う、いずれかのインフルエンザウイルス型/亜型によるものと検査で確認されたインフルエンザ。インフルエンザ様疾患は、1つ以上の呼吸器症状(咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴、呼吸困難)の発現、かつ1つ以上の全身症状(発熱(>37.2℃)、悪寒(戦慄)、疲労、頭痛、筋肉痛)の発現と定義する。

安全性について、TIV-HD群(15992例)及びTIV-SD群(15991例)を対象に重篤な有害事象(SAE)を収集し評価した。SAE全体(因果関係あり及び因果関係なし)の発現割合は、いずれも同程度であった(TIV-HD群:8.27%、TIV-SD群:9.02%)³⁾。

17.1.3 海外第Ⅲ相試験 (QHD00013)

65歳以上の健康成人2670例を対象に、QIV-HD又はTIV-HDを1回筋肉内接種するランダム化二重盲検実薬対照試験を実施し、免疫原性及び安全性を検討した。TIV-HDは、異なるB型系統を含むTIV-HD1(B型Yamagata系統)又はTIV-HD2(B型Victoria系統)を用いた。

主要評価項目であるワクチン接種28日後のGMT及び抗体陽転率を評価したところ、表4及び表5のとおり事前に定義されたQIV-HD群のTIV-HD群に対する非劣性の基準を達成した。

表4 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
	QIV-HD (N=1680)	TIV-HD1 (N=423)	TIV-HD2 (N=430)	QIV-HD/TIV-HD (95%CI)
A/H1N1 ^{注6)}	312	374		0.83 (0.744 ; 0.932)
A/H3N2 ^{注6)}	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、QIV-HD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6) 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。

表5 ワクチン接種後28日における抗体陽転率^{注7)}

インフルエンザ株	抗体陽転率 (%)			抗体陽転率の差
	QIV-HD (N=1680)	TIV-HD1 (N=423)	TIV-HD2 (N=430)	QIV-HD-TIV-HD (95%CI)
A/H1N1 ^{注8)}	50.4	53.7		-3.27 (-7.37 ; 0.86)
A/H3N2 ^{注8)}	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、QIV-HD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7) 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8) 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。

QIV-HD接種後の安全性について、1768例を対象に接種後7日間の注射部位反応及び全身性反応を収集し評価した。主な注射部位反応は、疼痛41.3%、紅斑6.2%、腫脹4.9%、硬結3.7%、及び内出血1.3%であった。主な全身性反応は、筋肉痛22.7%、頭痛14.4%、倦怠感13.2%、及び戦慄5.4%であった⁴⁾。

17.1.4 海外第Ⅲ相試験 (QHD00011)

60歳以上の健康成人1539例(60歳以上64歳以下:760例、65歳以上:779例)を対象に、QIV-HD又はQIV-SDを1回筋肉内接種するランダム化二重盲検実薬対照試験を実施し、免疫原性及び安全性を検討した。

主要評価項目であるワクチン接種28日後のGMTを評価したところ、表6のとおり、各年齢群の全てのインフルエンザ株について、事前に定義されたQIV-HD群のQIV-SD群に対する優越性の基準を達成した。

表6 ワクチン接種28日後におけるGMT
(60歳以上64歳以下)

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

<65歳以上>

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

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。

QIV-HD接種後の安全性について、770例を対象に接種後7日間の注射部位反応及び全身性反応を収集し評価した。主な注射部位反応は、疼痛45.5%、紅斑20.4%、腫脹18.2%、硬結17.1%、及び内出血1.6%であった。主な全身性反応は、筋肉痛26.2%、頭痛23.9%、倦怠感21.3%、戦慄16.6%、及び発熱2.3%であった⁵⁾。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

21. 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

22. 包装

0.7mL×1 シリンジ

23. 主要文献

- 1) Versluis D J, et al. : Antiviral Res. 1985 ; Suppl 1 : 289-92
- 2) 社内資料：国内第Ⅲ相試験（QHD00010）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6）
- 3) 社内資料：海外第Ⅲb/Ⅳ相試験（FIM12）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6）
- 4) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（QHD00013）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6）
- 5) 社内資料：海外第Ⅲ相試験（QHD00011）（2024年12月27日承認、CTD2.7.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号