

## 審議結果報告書

令和6年12月11日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] エフルエルダ筋注  
[一般名] 高用量インフルエンザHAワクチン  
[申請者名] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和5年12月19日

### [審議結果]

令和6年12月6日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

### [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。

## 審査報告書

令和6年11月18日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

[販売名] エフルエルダ筋注  
[一般名] 高用量インフルエンザ HA ワクチン  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和5年12月19日  
[剤形・含量] 1 シリンジ 0.7 mL 中に、インフルエンザウイルス（A型・B型）HA画分を、ウイルス株あたり 60 µg を含有する注射剤  
[申請区分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目のインフルエンザの予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

### [効能又は効果]

インフルエンザの予防

### [用法及び用量]

60歳以上の者に1回、0.7 mLを筋肉内接種する。

### [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。

## 審査報告(1)

令和6年10月10日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

## 申請品目

- [販売名] エフルエルダ筋注  
[一般名] 高用量インフルエンザ HA ワクチン  
[申請者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和5年12月19日  
[剤形・含量] 1シリンジ0.7 mL中に、インフルエンザウイルス(A型・B型)HA画分を、ウイルス株あたり60 µgを含有する注射剤

[申請時の効能・効果]  
インフルエンザの予防

[申請時の用法・用量]  
60歳以上の者に1回、0.7 mLを筋肉内接種する。

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	8
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	9
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	9
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	39
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	39

[略語等一覧]  
別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

インフルエンザは、オルソミクソウイルス科に属するインフルエンザウイルスの感染によって引き起こされる急性呼吸器疾患である。インフルエンザウイルスは、血清型により、A 型、B 型、C 型及び D 型に分類される。臨床的に問題になるインフルエンザのうち冬期に流行する季節性インフルエンザは、A 型及び B 型のインフルエンザウイルスの感染により発症する。インフルエンザウイルスに感染すると、1～3 日後に発熱、頭痛、倦怠感等の症状が見られ、次いで上気道炎症状が発現する。多くの場合、症状は 1 週間程度で軽快するが、高齢者や基礎疾患を有する患者では、入院や死亡のリスクが上昇する (Eur Respir J 2018; 51: 1701794、J Am Geriatr Soc 2021; 69: 696-703 等)。また、本邦において、インフルエンザの流行した年では、過去のデータに基づき予測される死亡数を超える死亡が観察されること (超過死亡) が報告されており、インフルエンザ及び肺炎の死亡の 90%以上が 65 歳以上の高齢者であることから、こうした超過死亡の多くは高齢者の死亡が原因であると考えられている (IASR 1999; 20、IASR 2003; 24: 288-9 等)。

本邦では、2017 年 9 月から 2020 年 8 月の間に約 3,200 万人がインフルエンザにより病院を受診し、そのうち 60 歳以上の成人が約 15%を占め、重症のインフルエンザ (インフルエンザによる死亡を含む) の罹患率は、30 歳未満の若年成人では 0.02%以下であったが、60 歳以上の成人では 0.1%を超え、80 歳以上の成人では 1%を超えていたことが報告されている<sup>1)</sup>。また、病院受診後 28 日以内の入院率は、10 歳未満の小児及び 55 歳以上の成人では 1%超であったが、80 歳以上の成人では 10%を超えていた。

高齢者では、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 (順天堂医学 2009;55:240-4、Vaccine. 2009 ; 27: 5043-53 等)。本剤は、60 歳以上の成人を対象として、インフルエンザワクチンの予防効果を高めるため、1 回接種量中の 1 株当たりの抗原量を増やした製剤である。2013/2014 シーズン以降、2 種類の B 型株を含む 4 価ワクチンが WHO から推奨されたことを踏まえて、本剤は、海外で製造販売されている高用量 3 価インフルエンザワクチン (TIV-HD) で得られた経験に基づき、A 型株及び B 型株を 2 種類ずつ含む高用量 4 価インフルエンザワクチン (QIV-HD) としてサノフィ社により開発された。なお、TIV-HD は、2009 年に米国で初めて承認され、その後、2019 年に本剤 (QIV-HD) が同国で初めて承認された。本剤は、2024 年 9 月時点で、米国、欧州を含む海外 30 以上の国又は地域で製造販売承認されている。

今般、申請者は、60 歳以上の成人を対象に、国内既承認インフルエンザワクチン (国内 QIV-SD) を対照として本剤の免疫原性及び安全性の評価を目的とした国内第Ⅲ相試験 (QHD00010 試験) 等の成績から、本剤の日本人における有効性及び安全性が確認できたとして、60 歳以上の成人を対象にした「インフルエンザの予防」を申請効能・効果として本剤の医薬品製造販売承認申請を行った。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、4 種類のインフルエンザウイルス (A 型及び B 型株各 2 種類) をそれぞれ発育鶏卵で培養し、精製したウイルス粒子を分解・不活化後、混合した 4 価のインフルエンザワクチンである。

<sup>1)</sup> 第 74 回新型コロナウイルス感染症対策アドバイザリーボード資料 3-10「日本の医療データベースから算出された季節性インフルエンザの重症化率」 : <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000906106.pdf> (最終確認日 : 2024 年 10 月 10 日)

## 2.1. 原薬

### 2.1.1. 細胞基材の調製及び管理

米国生物学的製剤評価研究センター (CBER) 等の WHO の認定機関から供給されたワクチン候補株から MSL が調製される。MSL を継代し、[ ] を [ ] として選択後、[ ] から WSL が調製される。必要な場合には、WSL から再度 [ ] が選択され、新たな WSL が調製される。なお、ワクチン候補株から WSL までの一連の調製工程では、ウイルス培養に SPF 発育鶏卵が使用される。

MSL 及び WSL について、表 1 に示す特性解析及び純度試験が実施された。その結果、各試験への適合が確認された。

MSL、[ ] 及び WSL は、[ ]℃以下で凍結保存される。本剤は季節性インフルエンザに対するワクチンであることから、WHO によるインフルエンザワクチン株の推奨内容により、毎年新たに調製が必要な MSL の検討が行われ、新たに調製された MSL について、表 1 の特性解析及び純度試験が実施される。

表 1 MSL 及び WSL における特性解析及び純度試験

	項目	方法
特性解析	感染力価	[ ]
	HA抗原性確認試験	[ ]
	遺伝子型	[ ]
純度試験	無菌試験	メンブランフィルター法

### 2.1.2. 製造方法

原薬の製造工程は、ウイルス増殖工程（接種、培養、冷却、ハーベスト）、清澄化工程（清澄遠心分離、[ ]ホルマリン添加、限外ろ過、濃縮、透析ろ過）、精製工程（ゾーナル遠心分離、ウイルス分解、高速遠心分離、[ ]ホルマリン添加、透析ろ過）、無菌工程（予備ろ過、無菌ろ過）からなる。

重要工程は [ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]、[ ]工程とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.1.3. 外来性感染性物質の安全性評価

生物由来原料等として、MSL、[ ] 及び WSL の調製において SPF 発育鶏卵が、原薬の製造工程において発育鶏卵がそれぞれ使用され、生物由来原料基準に適合していることが確認されている。

原薬の製造工程について、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、不活性化工程がエンベロープ型ウイルスに対して一定のウイルスクリアランス能を有すること、非エンベロープ型ウイルスに対して補助的なウイルスクリアランス能を有することがそれぞれ示されている（表 2）。

原薬について、無菌試験及び外来性ウイルス否定試験（[ ]）が設定されている。また、リスク評価等の結果を踏まえ、本剤の製造工程は、発育鶏卵の尿膜系の特性により、ヒトに感染性のある外来性ウイルスの混入リスクは低いことが説明されている。なお、実生産スケールのゾーナル遠心分離で得られた画分プールを用いて実施された試験により、原薬製造工程におけるマイコプラズマ不活化能が検証されている。

表2 ウイルスクリアランス試験結果

ウイルスの種類	モデルウイルス	試験で実施した条件	該当する製造工程	ウイルススクリアランス指数 (log <sub>10</sub> ) <sup>a)</sup>
エンベロープ型	異種指向性マウス 白血病ウイルス	+ %ホルマリン添加 + %トリトン X-100 添加	ホルマリン添加 +ウイルス分解	≥4.53
	仮性狂犬病 ウイルス	+ %ホルマリン添加 + %トリトン X-100 添加	ウイルス分解 +ホルマリン添加	>5.90
非エンベロープ型	ヒトアデノ ウイルス5型	%ホルマリン添加	ホルマリン添加	2.31
	脳心筋炎ウイルス	%ホルマリン添加	ホルマリン添加	1.06

a) 各工程におけるウイルススクリアランス指数は、独立した複数回の試験の結果のうち、最も低い値を採用。

#### 2.1.4. 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法の主な変更は、  
、  
、  
及び  
である（変更後の製法を申請製法とする）。なお、本剤の非臨床試験及び臨床試験には、申請製法により製造された原薬が使用された。

製法変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の原薬の同等性/同質性が確認されている。

#### 2.1.5. 特性

##### 2.1.5.1. 構造及び特性

原薬について、表3に示す特性解析が実施された。

表3 特性解析における評価項目

生物学的性質	ヘムアグルチニン含量、抗原抗体反応
生化学的性質	タンパク質プロファイル、

##### 2.1.5.2. 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は、エンドトキシン、バイオバーデン、タンパク質含量及び 不純物A\* とされた。エンドトキシンは原薬及び製剤の規格及び試験方法により管理される。タンパク質含量は製剤の規格及び試験方法により管理される。バイオバーデンは工程管理試験及び 不純物A\* は  
の試験により管理される。

##### 2.1.5.3. 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、 不純物B\* 及びホルムアルデヒドとされた。  
不純物B\* は製造工程で十分に除去されることが確認されており、  
でも確認される。ホルムアルデヒドは製剤の規格及び試験方法により管理される。

#### 2.1.6. 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量規格（HA 含量）、確認試験（二重免疫拡散法）、pH、エンドトキシン、無菌、不活化試験、外来性ウイルス否定試験（  
）、分画試験（高速液体クロマトグラフィー）及び定量法（力価試験（一元放射免疫拡散法））が設定されている。

### 2.1.7. 原薬の安定性

原薬の主要な安定性試験は、表4のとおりである。

表4 原薬の主要な安定性試験の概略

	製造株	製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	A型	申請製法	6	■~■℃	■カ月	■製容器
			8		■カ月	■製バッグ
	B型		3		■カ月	■製容器
			8		■カ月	■製バッグ
加速試験	A型		6	■~■℃	■カ月	■製容器
			6			■製バッグ
	B型		3		■カ月	■製容器
			6			■製バッグ

長期保存試験及び加速試験では、■の低下傾向が認められたが実施期間を通じて規格に適合した。それ以外の品質特性に明確な変化は認められなかった。

以上より、原薬の有効期間は、■~■℃で保存するとき、■製容器を用いる場合■カ月、■製バッグを用いる場合■カ月とされた。

## 2.2. 製剤

### 2.2.1. 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1シリンジ(0.7mL)あたり、A型株及びB型株各2種類のHAを1株60µgずつ、合計240µg含有する注射剤である。製剤には、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(トリトンX-100)及び注射用水が添加剤として含まれる。製剤は、ガラス製プレフィルドシリンジに薬液が充填されている医薬品たるコンビネーション製品である。

### 2.2.2. 製造方法

製剤の製造工程は、製剤化(原薬及び添加剤の混合、無菌ろ過、最終バルク化)、無菌充填(無菌ろ過、充填)及び表示・包装・保管・試験工程からなる。

重要工程は、■及び■工程とされている。

製造工程について、実生産スケールでプロセス・バリデーションが実施されている。

### 2.2.3. 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程において、TIV-HDから1シリンジあたりに含まれるインフルエンザウイルス株が3価から4価に変更され、充填量が0.5mLから0.7mLに変更された(変更後の製法を申請製法とする)。本剤の開発を通じて、これら製剤の品質特性に関する同等性/同質性が確認されている。

### 2.2.4. 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量規格(HA含量)、性状、確認試験(一元放射免疫拡散法)、pH、純度試験(ホルムアルデヒド含量)、エンドトキシン、採取容量、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、不活化試験、タンパク質含量、トリトンX-100含量及び定量法(力価試験(一元放射免疫拡散法))が設定されている。



### 2.R.1. 外来性ウイルスに対する安全性について

申請者は、本剤の製造工程の外来性ウイルスに対する安全性について、以下のように説明している。

MSLの調製に用いるワクチン候補株は、ヒトから分離された株等が用いられるため、それらの株からヒトウイルスが混入するリスクがある。リスク評価より混入する可能性があると考えられる非エンベロープ型のヒトウイルスについて、ウイルスシードの製造工程で用いる発育鶏卵の尿膜系の培養条件において増殖又は除去されるか評価を行った( )試験)。非エンベロープ型の各ヒトモデルウイルスを高力価で発育鶏卵に接種したところ、以降で各モデルウイルスのゲノムは検出されないことが示された。以上より、発育鶏卵の尿膜系を用いたにより、非エンベロープ型のヒトウイルスが除去されることが示され、本剤の製造工程では当該ヒトウイルスの混入リスクは低いことが示された。また、不活化工程がエンベロープ型ウイルスに対して一定のウイルスクリアランス能を有すること、非エンベロープ型ウイルスに対して補助的なウイルスクリアランス能を有することを踏まえると、本剤の製造工程において外来性ウイルスが混入するリスクは低いと考える。

機構は、非エンベロープ型モデルウイルスに対するウイルスクリアランス能は補助的であることが示されていること、本原薬に対して実施するによる外来性ウイルス否定試験の対象は種類のウイルスに限定されていることを踏まえると、発育鶏卵の尿膜系を用いたは、本原薬におけるヒトに由来する非エンベロープウイルスに対する管理における重要な要素の一つであり、製造工程を反映した試験デザインにより実施された当該試験の結果から、本原薬製造工程の発育鶏卵の尿膜系を用いたがヒトに由来する非エンベロープウイルスの除去に寄与するとの申請者の考察は妥当と考える。以上を踏まえ、本剤の製造工程における外来性ウイルスに対する安全性は、発育鶏卵の尿膜系を用いた、製造工程のウイルスクリアランス及びによる外来性ウイルス否定試験によって適切に管理されていると判断した。

### 2.R.2. 新添加剤について

本申請の用法・用量において、ポリオキシエチレンオクチルフェニルエーテル(トリトン X-100)は、筋肉内接種における使用前例量を超えることから新添加剤に該当する。

本添加剤は、医薬品添加物規格適合品であり、機構は、規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。また、本申請における用法・用量での本添加剤の使用について、本添加剤を含有する製剤の毒性試験成績(5.2参照)等から安全性に特段の問題はないため、感染症予防ワクチンにおいて使用されることは許容するが、長期投与時の安全性に関する情報は得られていないことから、一般的な使用前例としては取り扱わないことが妥当であると判断した。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験として独立した試験は実施されていない。

### 3.1 効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験として本剤の薬理試験は実施されていない。

### 3.2 安全性薬理試験

本剤の独立した安全性薬理試験は実施されていないが、ウサギを用いた反復筋肉内投与毒性試験(CTD 4.2.3.2-1)の一般症状観察及び機能観察総合検査等から(5.2参照)、申請者は、本剤に起因する中枢神経系、心血管系及び呼吸器系の生理機能への影響は認められていないと説明している。

### 3.R. 機構における審査の概略

#### 3.R.1. 本剤の効力を裏付ける試験を実施しないことについて

申請者は、本剤の効力を裏付ける試験を実施しないことについて以下のように説明している。

ウサギを用いた TIV-SD の非臨床薬理試験において、投与したワクチン株に対する特異的抗体の誘導及び HAI 抗体応答を確認しており、TIV-HD においても、ヒトでの免疫原性を評価している。なお、ウサギを用いた本薬の反復筋肉内投与毒性試験及び皮下投与局所刺激性試験（CTD 4.2.3.2-1 及び CTD 4.2.3.6-1 : 5.2 及び 5.6 参照）において、本薬に含まれる 4 つのワクチン株の HA 抗原に対する特異的抗体の誘導を確認している。したがって、本剤を用いた非臨床薬理試験を実施せずに、これらの試験結果より本剤の免疫原性を評価することは可能と考える。

機構は、申請者の説明を了承した。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請に関し、非臨床薬物動態試験は実施されていない。

なお、WHO の非臨床試験ガイドライン（WHO Technical Report Series No. 927 Annex 1 Guidelines on nonclinical evaluation of vaccines. WHO; 2005 及び WHO Technical Report Series No. 987 Annex 2 Guidelines on the nonclinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines. WHO; 2014）及び「感染症予防ワクチンの非臨床試験ガイドライン」について（改訂）（令和 6 年 3 月 27 日付け医薬薬審査発 0327 第 1 号）において、通常、ワクチンでは非臨床薬物動態試験の実施を求められていない。

#### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性を評価する目的で、本薬の反復投与毒性試験及び局所刺激性試験の成績が提出された。

##### 5.1. 単回投与毒性試験

本剤の単回投与時の毒性（急性毒性）は、ウサギを用いた本薬の反復筋肉内投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-1）での初回投与後の結果から評価され、死亡及び一般状態の変化は認められていない。

##### 5.2. 反復投与毒性試験

ウサギを用いた本薬の反復筋肉内投与毒性試験が実施された（表 7）。主に、投与部位の炎症反応が認められた。

表 7 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量	主な所見 <sup>c)</sup>	無毒性量	添付資料 CTD
雌雄ウサギ (New Zealand White)	筋肉内	29 日間 (3 回 <sup>a)</sup> ) + 回復期間 14 日	0.9%生理食塩液 又は本薬 240 µg <sup>b)</sup>	本薬群：血清中 C 反応性タンパク濃度の高値、脾臓の重量・胚中心数の増加、投与部位の炎症・壊死・出血・浮腫・変性/再生 <sup>d)</sup> ・石灰化 <sup>d)</sup> 回復性：あり <sup>e)</sup>	240 µg <sup>b)</sup>	4.2.3.2-1

a) 試験 1、15 及び 29 日目に 0.8 mL/site で腰部（1カ所）に投与。

b) 1 個体当たり投与した総 HA 抗原量（µg/body）として記載。

c) 試験 15、31 及び 43 日目に、本薬に含まれる 4 つの株に対する免疫応答が確認されている。

d) 投与部位の炎症反応に代わる回復過程の所見として、主に最終投与部位で回復期間終了時に認められた。

e) 脾臓の重量及び胚中心数増加は、回復期間終了時にも認められた。なお、当該免疫応答反応は意図した反応であり、毒性学的意義は低いと申請者は説明している。

### 5.3. 遺伝毒性試験

本剤に関する遺伝毒性試験は実施されていない。

### 5.4. がん原性試験

本剤に関するがん原性試験は実施されていない。

### 5.5. 生殖発生毒性試験

本剤の接種対象は 60 歳以上の成人であることから、本剤に関する生殖発生毒性試験は実施されていない。

### 5.6. 局所刺激性試験

本剤の筋肉内投与時の局所刺激性は、ウサギを用いた本薬の反復筋肉内投与毒性試験（5.2 参照）の結果から評価された。また、本剤の皮下投与時の局所刺激性評価を目的として、ウサギを用いた本薬の皮下投与局所刺激性試験が実施された（表 8）。筋肉内及び皮下投与において、いずれも病理組織学的検査で投与部位の炎症反応が認められたものの、回復性を示し、本薬は本剤と同一組成の添加剤を使用していることから、本剤投与時の筋肉内又は皮下局所における忍容性は良好であると判断された。

表 8 局所刺激性試験

試験系	適用箇所	試験方法 <sup>a)</sup>	主な所見 <sup>b)</sup>	添付資料 CTD
雌ウサギ (New Zealand White)	皮下	ウサギの右側腹部に本薬 0.8 mL、左側腹部に 0.9% 生理食塩液 0.8 mL を皮下投与し、投与部位の局所刺激性 <sup>a)</sup> 、並びに投与 2 又は 14 日後の投与部位、流入領域リンパ節の病理組織学的変化を評価。	本薬投与部位：軽微又は軽度の皮膚・皮下の炎症性変化 回復性：あり	4.2.3.6-1

a) Draize 尺度 (J.Pharmacol Exp Ther. 1944; 82: 377-90) が用いられた。

b) 試験 15 日目に、本薬に含まれる 4 つの株に対する免疫応答が確認されている。

### 5.R. 機構における審査の概略

機構は、提出された資料に基づき、本剤の毒性に関する申請者の説明について、受入れ可能と判断した。

### 6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

免疫原性の評価において、被験者の血清中の HAI 抗体価は、それぞれ HAI 試験又は中和試験により測定され、抗ノイラミニダーゼ (NA) 抗体価は酵素-関連レクチン測定 (ELLA) により測定された。FIM12 試験では、予防効果の評価において、被験者の呼吸器分泌物中のインフルエンザウイルスについて、アカゲザル腎臓 (RhMK) 細胞及びメイディン-ダービーイヌ腎臓 (MDCK) 細胞を用いた細胞培養法及び PCR により検出及び同定された。

### 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 9 に示す国内試験 2 試験 (QHD00008 試験、QHD00010 試験) 及び海外試験 3 試験 (FIM12 試験、QHD00013 試験、QHD00011 試験) が提出された。

表9 有効性及び安全性に関する臨床試験（評価資料）の一覧

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
国内	QHD00008	I/II	65歳以上の健康成人	175例 コホート1：本剤10例 コホート2：本剤（皮下接種）55例、本剤（筋肉内接種）55例、国内QIV-SD 55例	コホート1：本剤0.7mLを1回筋肉内接種又は皮下接種 コホート2：本剤0.7mLを1回筋肉内接種若しくは皮下接種、又は国内QIV-SD 0.5mLを1回皮下接種	免疫原性 安全性
	QHD00010	III	60歳以上の健康成人	2100例 本剤：1049例 国内QIV-SD：1051例	本剤0.7mLを1回筋肉内接種、又は国内QIV-SD 0.5mLを1回皮下接種	免疫原性 安全性
海外	FIM12	IIIb/IV	65歳以上の者	31989例 TIV-HD：15991例 TIV-SD：15998例	TIV-HD又はTIV-SD 0.5mLを1回筋肉内接種	有効性 安全性
	QHD00013	III	65歳以上の健康成人	2670例 本剤：1777例 TIV-HD1：443例 TIV-HD2：450例	本剤0.7mL又はTIV-HD1若しくはTIV-HD2 <sup>1)</sup> 0.5mLを1回筋肉内接種	免疫原性 安全性
	QHD00011	III	60歳以上の健康成人	1539例 本剤：774例 海外QIV-SD：765例	本剤0.7mL又は海外QIV-SD 0.5mLを1回筋肉内接種	免疫原性 安全性

a) インフルエンザB型のワクチン株としてTIV-HD1はVictoria系統のみ、TIV-HD2はYamagata系統のみが含まれる。

## 7.1. 国内試験

### 7.1.1. 国内第I/II相試験（CTD 5.3.5.1-1：QHD00008試験、実施期間2017年9月～2017年11月）

65歳以上の健康成人を対象（目標例数：175例（コホート1：10例、コホート2：165例））に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検<sup>2)</sup>実薬対照試験が国内2施設で実施された。

コホート1では、本剤0.7mLを1回筋肉内接種又は皮下接種することとされた。コホート2では、本剤0.7mLを1回筋肉内接種又は皮下接種、若しくは国内QIV-SD 0.5mLを1回皮下接種することとされた。

コホート1では、無作為化された10例（本剤筋注群、本剤皮下注群各5例）全例に本剤が接種され、安全性解析対象集団及びFASとされた。コホート2では、無作為化された165例<sup>3)</sup>（本剤筋注群、本剤皮下注群及び国内QIV-SD群各55例）全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団及びFASとされた。FASのうち、治験実施計画書で禁止された薬剤の投与による重大な逸脱が報告された国内QIV-SD群の1例を除く164例がPPASとされた。

免疫原性について、主な評価はコホート2で行われ、免疫原性の主要評価項目は、ワクチン接種28日後における4種類のワクチン株<sup>4)</sup>に対する各群の免疫反応（GMT及び抗体陽転率<sup>5)</sup>）とされ、表10のとおりであった。

<sup>2)</sup> 評価者（安全性評価を行う治験責任医師／治験分担医師及び安全性データを収集する治験スタッフ、血液検体を解析する検査担当者）及び被験者が盲検とされた。

<sup>3)</sup> コホート2では、年齢（65～74歳、75歳以上）、性別及び実施医療機関を層別因子とした層別割付が実施された。免疫原性の評価については、仮説検定は計画されず、記述的に評価することとされ、主要な免疫原性の解析はPPASを対象に実施することとされた。

<sup>4)</sup> ワクチン株について、本剤は、2017/2018年北半球インフルエンザシーズンにおいてWHO及びVRBPACが推奨する株が選択され、国内QIV-SDは、国立感染症研究所の推奨に基づき厚生労働省が指定する株が選択された。本剤のワクチン株は、A/H1N1=A/Michigan/45/2015(NYMC X-275)、A/H3N2=A/Hong Kong/4801/2014(NYMC X-263B)、B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013、B/Victoria=B/Brisbane/60/2008、国内QIV-SDのワクチン株はA/H1N1-like=A/Singapore/GP1908/2015(IVR-180)pdm09、A/H3N2-like=A/Hong Kong/4801/2014(NYMC X-263)、B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013、B/Victoria-like=B/Texas/2/2013が使用された。

<sup>5)</sup> GMT及び抗体陽転率は、本剤に含まれるワクチン株に対するHAI抗体価及び国内QIV-SDに含まれるワクチン株に対するHAI抗体価を測定し、それぞれ算出された。なお、B/Yamagataについては、本剤も国内QIV-SDも同一のワクチン株が使用された。

表 10 HAI 抗体反応 (QHD00008 試験コホート 2、PPAS)

		GMT					抗体陽転率 <sup>a)</sup>		
		N	GMT [両側 95% CI] <sup>b)</sup>		GMT 比(28 日 後/ベースライ ン) [両側 95% CI] <sup>b)</sup>	GMT 比(本剤群/ 国内 QIV-SD 群) <sup>c)</sup> [両側 95% CI] <sup>b)</sup>	n/N	SRR (%) <sup>c)</sup> [両側 95% CI]	SRR 差(本剤群- 国内 QIV-SD 群,%) <sup>c)</sup> [両側 95% CI] <sup>d)</sup>
			ベースライン	28 日後					
本剤筋注群	A/H1N1	55	44.5 [29.4; 67.5]	712.4 [509.7; 995.7]	16.00 [10.19; 25.11]	1.98 [1.26; 3.10]	41/55	74.5 [61.0; 85.3]	17.9 [0.1; 34.4]
	A/H3N2	55	62.6 [39.9; 98.1]	1059.5 [759.5; 1478.0]	16.93 [10.99; 26.10]	2.34 [1.36; 4.01]	47/55	85.5 [73.3; 93.5]	31.1 [12.6; 46.9]
	B/Yamagata	55	116.8 [83.2; 163.9]	877.0 [632.9; 1215.3]	7.51 [4.93; 11.45]	2.60 [1.74; 3.90]	32/55	58.2 [44.1; 71.3]	21.1 [2.4; 37.9]
	B/Victoria	55	76.1 [49.9; 115.9]	813.2 [603.0; 1096.5]	10.69 [7.05; 16.21]	2.43 [1.66; 3.56]	36/55	65.5 [51.4; 77.8]	33.9 [15.2; 49.5]
本剤皮下注群	A/H1N1	55	59.5 [37.9; 89.2]	550.2 [402.2; 752.5]	9.25 [6.11; 14.00]	1.65 [1.06; 2.56]	37/55	67.3 [53.3; 79.3]	12.5 [-5.6; 29.5]
	A/H3N2	55	101.0 [66.9; 152.6]	839.2 [617.7; 1140.0]	8.31 [5.54; 12.46]	1.98 [1.18; 3.32]	35/55	63.6 [49.6; 76.2]	14.8 [-3.9; 32.1]
	B/Yamagata	55	134.1 [92.2; 195.0]	628.0 [475.4; 829.6]	4.68 [3.34; 6.56]	1.86 [1.29; 2.69]	26/55	47.3 [33.7; 61.2]	10.2 [-8.1; 27.6]
	B/Victoria	55	109.6 [73.4; 163.8]	758.7 [589.5; 976.5]	6.92 [4.79; 9.99]	2.36 [1.66; 3.35]	35/55	63.6 [49.6; 76.2]	26.7 [7.9; 42.9]
国内 QIV-SD 群	A/H1N1-like	53	42.1 [32.8; 54.1]	216.3 [157.4; 297.3]	5.13 [3.67; 7.17]	-	30/53	56.6 [42.3; 70.2]	-
	A/H3N2-like	54	91.0 [57.7; 143.3]	402.3 [263.0; 615.4]	4.56 [2.89; 7.19]	-	23/53	43.4 [29.8; 57.7]	-
	B/Yamagata	54	108.2 [79.5; 147.1]	336.9 [263.7; 430.3]	3.11 [2.29; 4.24]	-	20/54	37.0 [24.3; 51.3]	-
	B/Victoria-like	54	41.6 [31.4; 55.1]	111.0 [87.6; 140.7]	2.67 [2.00; 3.57]	-	18/54	33.3 [21.1; 47.5]	-

N=解析対象例数、n=抗体陽転例数

※ 本剤筋注群又は本剤皮下注群（本剤群）の国内 QIV-SD 群に対する GMT 比及び SRR 差については、ワクチン接種 28 日後における国内 QIV-SD のワクチン株（A/H1N1-like、A/H3N2-like、B/Yamagata、B/Victoria-like）に対する HAI 抗体価より算出

- a) 抗体陽転は、ベースライン（ワクチン接種前）の HAI 抗体価が 10 (1/dil) 未満でワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体価が 40 (1/dil) 以上、又はベースラインの HAI 抗体価が 10 (1/dil) 以上でワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した場合と定義した。
- b) 両側 95%CI は対数変換した抗体価の分布を正規近似することにより算出
- c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
- d) 両側 95%CI は連続性補正なしの Newcombe-Wilson 法に基づき算出

安全性について、観察項目及び期間は以下のとおりとされた<sup>6)</sup>。重症度は Grade1、2 及び 3 で判定された<sup>7)</sup>。

- 治験薬接種後 30 分以内に報告された全ての非特定全身性有害事象
- 特定反応（注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位内出血）及び全身性（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒（戦慄）））：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）、重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象：治験薬接種後 28 日間

コホート 1 及び 2 において、ワクチン接種後 30 分以内に報告された非特定全身性有害事象は認められなかった。

<sup>6)</sup> コホート 1 において、本剤の筋肉内注射及び皮下注射で各 5 例ずつ組み入れ、本剤接種から 7 日後までの安全性を検討後、コホート 2 へ移行することとされ、安全性は、コホート 1 及びコホート 2 は併合して評価された。

<sup>7)</sup> 重症度について、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位出血は Grade1：25 mm 以上 50 mm 以下、Grade2：51 mm 以上 100 mm 以下、Grade3：100 mm 超、発熱は Grade1：38.0℃以上 38.4℃以下、Grade2：38.5℃以上 38.9℃以下、Grade3：39.0℃以上、注射部位疼痛、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒（戦慄）及び非特定有害事象は Grade1：通常一過性で、最小限の治療又は治療的介入のみを必要とする有害事象。本事象は一般的に通常の日常生活の妨げとはならない。Grade2：通常、治療的介入により緩和する有害事象である。本事象は通常の日常生活の妨げとなり、不快感が生じるが、被験者に重大な又は永久的な危害のリスクをもたらさない。Grade3：通常の日常生活の妨げとなる又は臨床状態に重大な影響を及ぼす、若しくは集中的な治療的介入を必要とする有害事象とされた。

治験薬接種後 7 日間の特定反応の発現割合（コホート 1 及び 2 併合）を表 11 に示す。

表 11 特定反応（QHD00008 試験コホート 1 及び 2 併合：安全性解析対象集団）

	本剤筋注群 (N=60)		本剤皮下注群 (N=60)		国内 QIV-SD 群 (N=55)	
	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位反応 (全体)	25 (41.7)	3 (5.0)	40 (66.7)	6 (10.0)	23 (41.8)	0
注射部位疼痛	18 (30.0)	0	27 (45.0)	0	15 (27.3)	0
注射部位紅斑	11 (18.3)	3 (5.0)	19 (31.7)	5 (8.3)	11 (20.0)	0
注射部位腫脹	9 (15.0)	1 (1.7)	17 (28.3)	3 (5.0)	13 (23.6)	0
注射部位硬結	2 (3.3)	1 (1.7)	7 (11.7)	1 (1.7)	2 (3.6)	0
注射部位内出血	0	0	0	0	0	0
全身性 (全体)	11 (18.3)	0	20 (33.3)	0	9 (16.4)	0
発熱	0	0	1 (1.7)	0	0	0
頭痛	3 (5.0)	0	8 (13.3)	0	1 (1.8)	0
倦怠感	1 (1.7)	0	4 (6.7)	0	3 (5.5)	0
筋肉痛	9 (15.0)	0	16 (26.7)	0	7 (12.7)	0
悪寒 (戦慄)	0	0	2 (3.3)	0	2 (3.6)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

非特定有害事象は、本剤筋注群 4/60 例（6.7%：膀胱炎、喉頭炎、胃食道逆流性疾患、注射部位そう痒感各 1 例）、本剤皮下注群 4/60 例（6.7%：注射部位そう痒感 3 例、上咽頭炎 2 例（重複あり））、国内 QIV-SD 群 8/55 例（14.5%：上咽頭炎、口腔咽頭痛各 2 例、突発性難聴、口腔咽頭不快感、くしゃみ、軟便、注射部位そう痒感各 1 例（重複あり））に認められ、いずれの群においても Grade3 の非特定有害事象は認められなかった。非特定副反応は、本剤筋注群 1/60 例（1.7%：注射部位そう痒感 1 例）、本剤皮下注群 3/60 例（5.0%：注射部位そう痒感 3 例）、国内 QIV-SD 群 4/55 例（7.3%：口腔咽頭痛、口腔咽頭不快感、軟便、注射部位そう痒感各 1 例）に認められた。

重篤な有害事象は、国内 QIV-SD 群 1/55 例（1.8%：突発性難聴）に認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は軽快であった。

死亡、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

### 7.1.2. 国内第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1-2：QHD00010 試験、実施期間 2020 年 10 月～2021 年 1 月）

60 歳以上の健康成人を対象（目標例数：2,100 例<sup>8)</sup>（本剤群 1,050 例、国内 QIV-SD 群 1,050 例）に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検<sup>9)</sup> 実薬対照試験が国内 10 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.7 mL を 1 回筋肉内接種又は国内 QIV-SD 0.5 mL を 1 回皮下接種することとされた<sup>10)</sup>。

<sup>8)</sup> 免疫原性の評価のための主要評価項目は GMT 及び抗体陽転率とされた。4 種類のワクチン株全てについて GMT 比（本剤群/国内 QIV-SD 群）を 1.6、常用対数変換した中和活性の共通の標準偏差を 0.7、本剤群の抗体陽転率を 2 種類のワクチン株については 40%（国内 QIV-SD 群より 17%高い）及び残りの 2 種類のワクチン株については 50%（国内 QIV-SD 群より 8%高い）と仮定し、脱落率 5%とすると、4 種類のワクチン株全てについて主要評価項目で国内 QIV-SD 群に対する本剤群の優越性（帰無仮説：GMT 比 1.0 以下及び抗体陽転率の群間差 0 以下、有意水準：片側 0.025）を示すための全体の検出力を 90%超確保するためには、目標例数として約 2,100 例必要となる。

<sup>9)</sup> 評価者（安全性評価を行う治験責任医師/治験分担医師及び安全性データを収集する治験スタッフ、血液検体を解析する検査担当者）及び被験者が盲検とされた。

<sup>10)</sup> ワクチン株について、本剤は、2020/2021 年北半球インフルエンザシーズンにおいて WHO 及び VRBPAC が推奨する株が選択され、国内 QIV-SD は、国立感染症研究所の推奨に基づき厚生労働省が指定する株が選択された。本剤のワクチン株は A1/H1N1=A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909、A/H3N2=A/Hong Kong/2671/2019 IVR-208、B/Victoria=B/Washington/02/2019 wild type virus、B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013 wild type virus、国内 QIV-SD のワクチン株は、A1/H1N1=A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 CNIC-1909、A/H3N2=A/Hong Kong/2671/2019 (NIB-121)、B/Victoria-like=B/Victoria/705/2018 (BVR-11)、B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013 wild type virus が使用された。

無作為化された 2,100 例<sup>11)</sup>（本剤群 1,049 例、国内 QIV-SD 群 1,051 例）全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。治験薬接種を受け、接種後の血液検体を用いた HAI 試験の結果が少なくとも 1 つの株について得られている被験者 2,095 例（本剤群 1,048 例、国内 QIV-SD 群 1,047 例）が FAS とされ、免疫原性の主要評価対象集団とされた。

免疫原性の主要評価項目は、ワクチン接種 28 日後の GMT 及び抗体陽転率<sup>12)</sup>とされた。主要な評価は、国内 QIV-SD に含まれる 4 種類のワクチン株の全てについて、国内 QIV-SD 群に対する本剤群における免疫原性の優越性を示すこととされ、GMT 比（本剤群/国内 QIV-SD 群）の両側 95%CI 下限が 1.0 を上回り、かつ、抗体陽転率の差（本剤群－国内 QIV-SD 群）の両側 95%CI 下限が 0 を上回る場合に優越性が検証されたと判断することとされた。

免疫原性の主要評価項目の結果は表 12 のとおりであり、国内 QIV-SD に含まれる 4 種類のワクチン株に対する免疫応答について、いずれも本剤群の国内 QIV-SD 群に対する優越性が認められた。

表 12 HAI 抗体反応 (QHD00010 試験、FAS)

		GMT			抗体陽転率 <sup>a)</sup>		
		N1	28 日後 GMT [両側 95%CI] <sup>d)</sup>	GMT 比 (本剤群/国内 QIV-SD 群) [両側 95%CI] <sup>d)</sup>	n/N1	SRR (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	SRR 差 (本剤群－国内 QIV-SD 群) [両側 95%CI] <sup>d)</sup>
本剤群 (N=1048)	A/H1N1	1048	309.0 [282.1; 338.4]	2.81 [2.46; 3.20]	811/1045	77.6 [75.0; 80.1]	29.7 [25.7; 33.5]
	A/H3N2-like	1048	540.0 [504.4; 578.0]	2.25 [2.03; 2.50]	789/1047	75.4 [72.6; 77.9]	28.1 [24.0; 32.0]
	B/Victoria-like	1048	354.8 [333.0; 378.0]	2.55 [2.31; 2.81]	828/1046	79.2 [76.6; 81.6]	31.4 [27.4; 35.2]
	B/Yamagata	1048	795.8 [750.3; 844.1]	3.12 [2.85; 3.42]	778/1045	74.4 [71.7; 77.1]	35.4 [31.4; 39.3]
国内 QIV-SD 群 (N=1047)	A/H1N1	1047	110.0 [100.0; 121.1]	-	501/1045	47.9 [44.9; 51.0]	-
	A/H3N2-like	1046	239.9 [222.0; 259.1]	-	494/1045	47.3 [44.2; 50.4]	-
	B/Victoria-like	1047	139.2 [129.4; 149.8]	-	499/1045	47.8 [44.7; 50.8]	-
	B/Yamagata	1047	254.7 [237.7; 273.0]	-	408/1045	39.0 [36.1; 42.1]	-

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=抗体陽転例数

- 抗体陽転は、ベースライン（ワクチン接種前）の HAI 抗体価が 10 (1/dil) 未満でワクチン接種後 28 日目の抗体価が 40 (1/dil) 以上、又はベースラインの HAI 抗体価が 10 (1/dil) 以上でワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した場合と定義した。
- 両側 95%CI は対数変換した抗体価の分布を正規近似することにより算出
- 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
- 両側 95%CI は連続性補正なしの Newcombe-Wilson 法に基づき算出

安全性について、観察項目及び期間は以下のとおりとされた。重症度は Grade1、2 及び 3 で判定された<sup>7)</sup>。

- 治験薬接種後 30 分以内に報告された全ての非特定全身性有害事象
- 特定反応（注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位内出血）及び全身性（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒（戦慄）））：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）：治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象：治験期間全体を通じて収集

治験薬接種後 30 分以内に報告された非特定全身性有害事象は、国内 QIV-SD 群でのみ 1 例 1 件（左手親指の感覚鈍麻、Grade1、非重篤）に認められ、治験薬との因果関係ありと判断された。転帰は回復であった。

<sup>11)</sup> 年齢（60～64 歳、65～74 歳、75 歳以上）及び実施医療機関を層別因子とした層別割付が実施された。

<sup>12)</sup> GMT 及び抗体陽転率は、国内 QIV-SD に含まれるワクチン株に対する HAI 抗体価から算出された。なお、A/H1N1 及び B/Yamagata については、本剤も国内 QIV-SD も同一のワクチン株が使用された。

治験薬接種後 7 日間の特定反応の発現割合を表 13 に示す。

表 13 特定反応 (QHD00010 試験：安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=1049)		国内 QIV-SD 群 (N=1051)	
	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位反応 (全体)	546 (52.0)	9 (0.9)	515 (49.0)	14 (1.3)
注射部位疼痛	503 (48.0)	0	334 (31.8)	0
注射部位紅斑	86 (8.2)	7 (0.7)	328 (31.2)	13 (1.2)
注射部位腫脹	82 (7.8)	2 (0.2)	185 (17.6)	5 (0.5)
注射部位硬結	52 (5.0)	0	107 (10.2)	0
注射部位内出血	5 (0.5)	1 (<0.1)	11 (1.0)	0
全身性 (全体)	299 (28.5)	5 (0.5)	204 (19.4)	2 (0.2)
発熱	8 (0.8)	3 (0.3)	1 (<0.1) <sup>a)</sup>	0 <sup>a)</sup>
頭痛	105 (10.0)	1 (<0.1)	75 (7.1)	0
倦怠感	102 (9.7)	2 (0.2)	59 (5.6)	2 (0.2)
筋肉痛	197 (18.8)	1 (<0.1)	130 (12.4)	0
悪寒 (戦慄)	51 (4.9)	1 (<0.1)	25 (2.4)	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

a) N1=1050

いずれかの群で複数例に認められた非特定有害事象及びその副反応は表 14 のとおりであった。Grade3 の非特定有害事象は本剤群 2/1,049 例 (0.2% : 嘔吐、大腿骨骨折各 1 例)、国内 QIV-SD 群 4/1,051 例 (0.4% : 大腿骨頸部骨折、膝蓋骨骨折、スチル病、浮動性めまい各 1 例) に認められ、本剤群の嘔吐及び国内 QIV-SD 群のスチル病はいずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 14 いずれかの群で複数例に認められた有害事象及び副反応 (QHD00010 試験：安全性解析対象集団)

	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=1049)	国内 QIV-SD 群 (N=1051)	本剤群 (N=1049)	国内 QIV-SD 群 (N=1051)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	71 (6.8)	85 (8.1)	26 (2.5)	30 (2.9)
上咽頭炎	13 (1.2)	10 (1.0)	4 (0.4)	1 (<0.1)
注射部位そう痒感	6 (0.6)	17 (1.6)	6 (0.6)	17 (1.6)
咳嗽	4 (0.4)	3 (0.3)	1 (<0.1)	0
下痢	4 (0.4)	0	3 (0.3)	0
菌痛	3 (0.3)	2 (0.2)	0	0
带状疱疹	3 (0.3)	2 (0.2)	1 (<0.1)	0
咽頭炎	3 (0.3)	1 (<0.1)	0	0
頭痛	3 (0.3)	1 (<0.1)	0	0
鼻漏	2 (0.2)	2 (0.2)	0	1 (<0.1)
靭帯捻挫	2 (0.2)	1 (<0.1)	0	0
背部痛	2 (0.2)	1 (<0.1)	0	0
挫傷	2 (0.2)	0	0	0
四肢不快感	2 (0.2)	0	1 (<0.1)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

重篤な有害事象は、本剤群 2/1,049 例 (0.2% : 肝癌/リンパ腫/大腿骨骨折、背部痛各 1 例)、国内 QIV-SD 群 5/1,051 例 (0.5% : 大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、スチル病、膝蓋骨骨折、尿路感染各 1 例) に認められた。本剤群ではいずれも治験薬との因果関係が否定され、国内 QIV-SD 群のスチル病は治験薬との因果関係は否定されなかった。転帰は、本剤群の肝癌/リンパ腫/大腿骨骨折は未回復、背部痛は軽快、国内 QIV-SD 群の大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、スチル病は軽快、膝蓋骨骨折は未回復、尿路感染は回復であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 1/1,049 例 (0.1% : 大腿骨骨折)、国内 QIV-SD 群 3/1,051 例 (0.3% : 大腿骨頸部骨折、膝蓋骨骨折及び COVID-19) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

死亡及び注目すべき有害事象は認められなかった。

## 7.2. 海外試験

### 7.2.1. 海外第Ⅲb/IV相試験（CTD 5.3.5.1-3：FIM12試験、実施期間2011年9月～2013年5月）

65歳以上の健康成人を対象（目標例数：32,000例<sup>13)</sup>（TIV-HD群16,000例、TIV-SD群16,000例）に、TIV-HDの有効性及び安全性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検<sup>14)</sup>実薬対照試験が米国及びカナダの126施設で実施された。

用法・用量は、TIV-HD 0.5 mL又はTIV-SD 0.5 mLを1回筋肉内接種することとされた<sup>15)</sup>。

無作為化された31,989例<sup>16)</sup>（TIV-HD群15,991例、TIV-SD群15,998例<sup>17)</sup>のうち、治験薬が接種された31,983例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、FASは、TIV-HD群15,990例、TIV-SD群15,993例、安全性解析対象集団は、実際に接種された治験薬に基づきTIV-HD群15,992例、TIV-SD群15,991例とされた。無作為化された集団のうち、少なくとも1つの治験実施計画書における逸脱が報告された186例（TIV-HD群99例、TIV-SD群87例<sup>18)</sup>を除く31,803例（TIV-HD群15,892例、TIV-SD群15,911例）がPPASとされた。

有効性の主要評価項目は、「治験実施計画書で定義したILIを伴う、いずれかのインフルエンザウイルス型/亜型によるものと培養又はPCRで確認されたインフルエンザの発現（ワクチン接種後14日～翌年4月30日）」とされ、TIV-HD群及びTIV-SD群のインフルエンザ発症割合から相対的VE<sup>19)</sup>が算出された。

治験実施計画書で定義したILIは、以下の1)かつ2)に該当する場合と定義された。

- 1) 呼吸器症状のうち1つ以上の発現：咽喉痛、咳嗽、痰の分泌、喘鳴又は呼吸困難
- 2) 全身症状のうち1つ以上の発現：発熱（99.0°F超（37.2°C超））、悪寒（戦慄）、疲労、頭痛又は筋肉痛

主要目的は、治験実施計画書で定義したILIを伴ういずれかのウイルス型/亜型によるものと培養又はPCRで確認されたインフルエンザについて、TIV-HDの臨床的有効性をTIV-SDと比較することとされ、相対的VEの両側95%CIの下限が9.1%を超えた場合、TIV-SDに対するTIV-HDの優越性が検証されたと判断することとされた。

<sup>13)</sup> 主要評価項目であるVEは30%、TIV-SD群のインフルエンザ罹患率は2%、VEを評価可能な被験者は組入れ被験者の95%になると想定し、TIV-SDに対するTIV-HDの優越性（VEの95%CI下限が9.1%を超えた場合に優越性が示されたと判断する）を示すための検出力として80%以上を確保するために必要な例数は約30,000例とされた。被験者の組入れは、インフルエンザシーズン2期に渡って実施され、秋より接種開始し、各シーズンの目標被験者数に到達するまで又は11月15日頃まで継続した。1年目は計14,500例、2年目の被験者数は、主要評価項目で想定していた被験者数に到達する可能性を維持するため調整され、17,500例（計32,000例）とされた。

<sup>14)</sup> 評価者（安全性及び呼吸器疾患の評価を行う治験責任医師/治験分担医師、並びにデータを収集する治験スタッフ、血液検体を解析する検査担当者）及び被験者が盲検とされた。

<sup>15)</sup> TIV-HD又はTIV-SDは、それぞれ米国、米国及びカナダで承認されており、単回接種用プレフィルドシリンジとして提供された。3種類のワクチン株はTIV-HD又はTIV-SDいずれも同じ株が使用された。使用されたワクチン株は、1年目：A1/H1N1=A/California/7/2009、A/H3N2=A/Victoria/210/2009、B型=B/Brisbane/60/2008、2年目：A1/H1N1=A/California/7/2009、A/H3N2=A/Victoria/361/2011、B型=B/Texas/6/2011（B/Wisconsin/1/2010類似株）であった。

<sup>16)</sup> TIV-HD群、TIV-SD群に1:1で無作為に割り付けられた。

<sup>17)</sup> 1年目に14,500例、2年目に17,489例が組み入れられた。両方の年に組み入れられ無作為化された被験者は、7,645例であった。

<sup>18)</sup> 除外された主な理由は、サーバイランス連絡不能93例（TIV-HD群57例、TIV-SD群36例）、他のインフルエンザワクチン接種36例（TIV-HD群16例、TIV-SD群20例）、割り付けられたワクチンを接種しなかった24例（TIV-HD群9例、TIV-SD群15例）であった。

<sup>19)</sup> 相対的VE(%)=(1-相対リスク)×100。なお、相対リスク=(TIV-HD群のインフルエンザ発症割合/TIV-SD群のインフルエンザ発症割合)である。

有効性の主要評価項目の結果は表 15 のとおりであり、PPAS におけるインフルエンザ発症割合（1 及び 2 年目併合）について、TIV-SD 群に対する TIV-HD 群の優越性が示された。

表 15 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（FIM12 試験、PPAS）

	TIV-HD 群		TIV-SD 群		相対的 VE (%) [両側 95%CI] <sup>a)</sup>
	n/N	インフルエンザ 発症割合 (%)	n/N	インフルエンザ 発症割合 (%)	
1 及び 2 年目併合 <sup>b)</sup>	227/15892	1.43	300/15911	1.89	24.24 [9.69, 36.52]
1 年目	23/7209	0.32	42/7207	0.58	45.25 [6.86, 68.57]
2 年目	204/8683	2.35	258/8704	2.96	20.74 [4.39, 34.36]

N：解析対象例数、n：インフルエンザ発症例数

a) 両側 95%CI は両群の症例数の合計で条件付けした直接法に基づき算出

b) 主要な結果

安全性について、重篤な有害事象（特に注目すべき有害事象 <sup>20)</sup> を含む）を Day 0 から各シーズンの最後の電話連絡（2013 年 5 月 15 日（+7 日））まで収集した。

重篤な有害事象は、TIV-HD 群 1,323/15,992 例（8.27%：0.1%以上に認められた事象は、変形性関節症 98 例、肺炎 63 例、胸痛 60 例、心房細動 51 例、慢性閉塞性肺疾患 36 例、心筋梗塞 35 例、うっ血性心不全 34 例、脳血管発作 33 例、失神 33 例、冠動脈疾患 30 例、一過性脳虚血発作 21 例、蜂巣炎 20 例、急性腎不全 19 例、貧血 17 例）、TIV-SD 群 1,442/15,991 例（9.02%：0.1%以上に認められた事象は、肺炎 88 例、心房細動 67 例、変形性関節症 64 例、うっ血性心不全 51 例、慢性閉塞性肺疾患 49 例、胸痛 43 例、脳血管発作 40 例、冠動脈疾患 36 例、失神 35 例、心筋梗塞 31 例、一過性脳虚血発作 27 例、尿路感染 24 例、蜂巣炎 21 例、肺塞栓症 20 例、急性腎不全 19 例、乳癌 18 例、急性心筋梗塞 16 例、胃腸出血 16 例、憩室炎 16 例）に認められた。TIV-HD 群の 3 例（急性散在性脳脊髄炎、第 6 脳神経麻痺、血液量減少性ショック各 1 例）は治験薬との因果関係が否定されず、転帰はいずれも回復であった。死亡に至った有害事象は、TIV-HD 群 83/15,992 例（0.52%：心筋梗塞 6 例、心停止、心肺停止、肺の悪性新生物、呼吸不全各 4 例、うっ血性心不全、肺炎、脳血管発作、急性腎不全各 3 例、急性心筋梗塞、フェーム吸引性呼吸障害、肝の悪性新生物、膵癌、腎不全、急性呼吸不全各 2 例、貧血、心臓弁膜疾患、小腸閉塞、心突然死、慢性肝不全、肝腎症候群、腹部敗血症、憩室炎、限局性感染、敗血症、尿路性敗血症、頭部損傷、股関節部骨折、頭蓋骨骨折、硬膜下血腫、急性白血病、急性前骨髄球形白血病、胆管癌、気管支癌、転移性肝癌、中枢神経系転移、肺転移、多発性骨髄腫、非小細胞肺癌、食道癌、転移性膵癌、進展型小細胞肺癌、小腸癌、大脳基底核梗塞、脳出血、頭蓋内出血、脳室内出血、アルコール離脱症候群、慢性閉塞性肺疾患、大動脈瘤、大動脈破裂、低血圧各 1 例）、TIV-SD 群 84/15,991 例（0.53%：肺炎 6 例、うっ血性心不全、心筋梗塞、死亡各 5 例、心停止、脳血管発作、慢性閉塞性肺疾患各 4 例、胃腸出血、急性呼吸不全、誤嚥性肺炎各 3 例、心不全、敗血症性ショック、肺の悪性新生物、呼吸不全各 2 例、急性心筋梗塞、大動脈弁狭窄、心肺停止、心肺不全、心血管障害、うっ血性心筋症、冠動脈疾患、虚血性心筋症、僧帽弁疾患、腸管穿孔、急性膵炎、無力症、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、敗血症、尿路性敗血症、事故、一酸化炭素中毒、頸椎骨折、股関節部骨折、多発性外傷、硬膜下血腫、転移性骨癌、肺扁平上皮癌、骨転移、転移性扁平上皮癌、悪性新生物、転移性非小細胞肺癌、扁平上皮癌、脳出血、自殺既遂、急性腎不全、肺線維症、呼吸停止、動脈硬化症各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<sup>20)</sup> 新たに発現したギラン・バレー症候群、ペル麻痺、脳炎／脊髄炎、視神経炎、スティーヴンス・ジョンソン症候群及び中毒性表皮壊死融解症とされた。

治験中止に至った有害事象は、TIV-HD 群 99/15,992 例 (0.62% : 複数例に認められた事象は、心筋梗塞 7 例、脳血管発作 5 例、心停止、うっ血性心不全、肺の悪性新生物、呼吸不全各 4 例、心肺停止、肺炎、肝の悪性新生物、急性腎不全各 3 例、急性心筋梗塞、頸椎骨折、フェーム吸引性呼吸障害、硬膜下血腫、膵癌、転移性膵癌、腎不全、急性呼吸不全各 2 例 (重複あり))、TIV-SD 群 103/15,991 例 (0.64% : 複数例に認められた事象は、脳血管発作 9 例、うっ血性心不全、肺炎各 6 例、心筋梗塞 5 例、心停止、死亡、慢性閉塞性肺疾患各 4 例、胃腸出血、急性呼吸不全各 3 例、心不全、敗血症性ショック、乳癌、肺の悪性新生物、誤嚥性肺炎、呼吸不全各 2 例 (重複あり)) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象は、TIV-HD 群 3/15,992 例 (0.02% : 第 7 脳神経麻痺、急性散在性脳脊髄炎、ステイヴンス・ジョンソン症候群各 1 例)、TIV-SD 群 6/15,991 例 (0.04% : 第 7 脳神経麻痺 5 例、ギラン・バレー症候群 1 例) であり、TIV-HD 群の急性散在性脳脊髄炎 1 例は治験薬との因果関係が否定されず、転帰は回復であった。

### 7.2.2. 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : QHD00013 試験、実施期間 2017 年 9 月～2018 年 4 月)

65 歳以上の健康成人を対象 (目標例数 : 2,616 例<sup>21)</sup> (本剤群 1,744 例、TIV-HD1 群 436 例、TIV-HD2 群 436 例)) に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検<sup>22)</sup> 実薬対照試験が米国の 35 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.7 mL、TIV-HD1 0.5 mL 又は TIV-HD2 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた<sup>23)</sup>。

無作為化された 2,670 例<sup>24)</sup> (本剤群 1,777 例、TIV-HD1 群 443 例、TIV-HD2 群 450 例) 全例に治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち、治験薬接種後の抗体価の結果が少なくとも 1 株以上で得られた 2,648 例 (本剤群 1,763 例、TIV-HD1 群 439 例、TIV-HD2 群 446 例) が FAS とされた。無作為化された集団のうち、少なくとも 1 つの治験実施計画書における逸脱が報告された 137 例 (本剤群 97 例、TIV-HD1 群 20 例、TIV-HD2 群 20 例) を除く 2,533 例 (本剤群 1,680 例、TIV-HD1 群 423 例、TIV-HD2 群 430 例) が PPAS とされた。

免疫原性の主要評価項目は、ワクチン接種 28 日後の GMT 及び抗体陽転率とされた。主要な評価として、PPAS を対象として、4 種類のワクチン株の全てについて TIV-HD 群 (インフルエンザ A 型ワクチン株については TIV-HD1 及び TIV-HD2 群の併合、インフルエンザ B 型ワクチン株についてはそれぞれ含まれる株の群) に対する本剤群の非劣性を示すこととされ、GMT 比 (本剤群/TIV-HD1 及び TIV-HD2 群の併合) の両側 95%CI 下限が 0.667 を上回り、かつ、抗体陽転率の差 (本剤群-TIV-HD1 及び TIV-

<sup>21)</sup> 免疫原性評価のための主要評価項目は GMT 及び抗体陽転率とされた。4 種類のワクチン株について GMT 比 (本剤群/ TIV-HD1 群及び TIV-HD2 群の併合) を 1、常用対数変換した中和活性の共通の標準偏差を 0.55～0.63、本剤群の抗体陽転率を 40%～70%と仮定し、脱落率 8%とすると、4 種類のワクチン株全てについて主要評価項目で TIV-HD 群に対する本剤群の非劣性 (非劣性マージン : GMT 比 0.667 及び抗体陽転率の差 -10%、有意水準 : 片側 0.025) を示すための全体の検出力を 90%確保するためには、目標例数として 2,616 例必要となる。なお、ワクチン株 A 型については TIV-HD1 群及び TIV-HD2 群の併合、B 型についてはそれぞれ対応する株が含まれる群と比較することとされた。

<sup>22)</sup> 評価者 (安全性評価を行う治験責任医師/治験分担医師及び安全性データを収集する治験スタッフ、血液検体を解析する検査担当者) 及び被験者が盲検とされた。

<sup>23)</sup> ワクチン株について、2017/2018 年北半球インフルエンザシーズンにおいて WHO 及び VRBPAC が推奨する株が選択された。本剤に使用されたワクチン株は、A1/H1N1= A/Michigan/45/2015 X-275、A/H3N2= A/Hong Kong/4801/2014、B/Victoria = B/Brisbane/60/2008、B/Yamagata = B/Phuket/3073/2013、3 価高用量ワクチンは、A 型は本剤と同一株が用いられたが、B 型は本剤に含まれるいずれかの株が選択され、TIV-HD1 は B/Victoria = B/Brisbane/60/2008、TIV-HD2 は B/Yamagata = B/Phuket/3073/2013 が使用された。

<sup>24)</sup> 無作為に本剤群、TIV-HD1 群、TIV-HD2 群に 4:1:1 で割り付けられた。

HD2 群の併合) の両側 95%CI 下限が-10%を上回る場合に非劣性が検証されたと判断することとされた。

免疫原性の主要評価項目の結果は表 16 のとおりであり、TIV-HD1 及び TIV-HD2 に含まれるワクチン株いずれにおいても非劣性が示された。

表 16 HAI 抗体反応 (QHD00013 試験、PPAS)

		GMT			抗体陽転率 <sup>a)</sup>		
		N1	GMT (28 日後)	GMT 比 (QIV/TIV)	n/N	SRR (%)	SRR 差 (QIV - TIV)
			[両側 95%CI] <sup>b)</sup>	[両側 95%CI] <sup>b)</sup>		[両側 95%CI] <sup>c)</sup>	[両側 95%CI] <sup>d)</sup>
本剤群	A/H1N1 (N=1680)	1680	312 [292; 332]	-	841/1669	50.4 [48.0; 52.8]	-
	A/H3N2 (N=1679)	1679	563 [525; 603]	-	830/1668	49.8 [47.3; 52.2]	-
	B/Victoria (N=1680)	1680	516 [488; 545]	-	610/1669	36.5 [34.2; 38.9]	-
	B/Yamagata (N=1680)	1680	578 [547; 612]	-	778/1669	46.6 [44.2; 49.0]	-
TIV-HD 併合	A/H1N1 (N=85c)	853	374 [341; 411]	0.83 [0.744; 0.932]	455/848	53.7 [50.2; 57.1]	-3.27 [-7.37; 0.86]
	A/H3N2 (N=853)	853	594 [540; 653]	0.95 [0.842; 1.066]	428/848	50.5 [47.1; 53.9]	-0.71 [-4.83; 3.42]
TIV-HD1 群	A/H1N1 (N=423)	423	387 [339; 442]	0.81 [0.697; 0.931]	236/420	56.2 [51.3; 61.0]	-5.80 [-11.05; -0.45]
	A/H3N2 (N=423)	423	588 [513; 673]	0.96 [0.821; 1.115]	222/420	52.9 [48.0; 57.7]	-3.10 [-8.40; 2.25]
	B/Victoria (N=423)	423	476 [426; 532]	1.08 [0.958; 1.224]	164/421	39.0 [34.3; 43.8]	-2.41 [-7.66; 2.70]
	B/Yamagata (N=423)	423	282 [250; 318]	-	74/421	17.6 [14.1; 21.6]	-
TIV-HD2 群	A/H1N1 (N=430)	430	362 [317; 413]	0.86 [0.745; 0.993]	219/428	51.2 [46.3; 56.0]	-0.78 [-6.06; 4.52]
	A/H3N2 (N=430)	430	600 [524; 687]	0.94 [0.805; 1.092]	206/428	48.1 [43.3; 53.0]	1.63 [-3.67; 6.90]
	B/Victoria (N=430)	430	253 [226; 283]	-	65/428	15.2 [11.9; 18.9]	-
	B/Yamagata (N=430)	430	580 [519; 649]	1.00 [0.881; 1.129]	207/428	48.4 [43.5; 53.2]	-1.75 [-7.04; 3.53]

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=抗体陽転例数

- a) 抗体陽転は、ベースライン (ワクチン接種前) の HAI 抗体価が 10 (1/dil) 未満でワクチン接種後 28 日目の抗体価が 40 (1/dil) 以上、又はベースラインの HAI 抗体価が 10 (1/dil) 以上でワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した場合と定義した。
- b) 両側 95%CI は対数変換した抗体価の分布を正規近似することにより算出
- c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
- d) 両側 95%CI は連続性補正なしの Newcombe-Wilson 法に基づき算出

安全性について、観察項目及び期間は以下のとおりとされた。重症度は Grade1、2 及び 3 で判定された<sup>7)</sup>。

- 1) 治験薬接種後 30 分以内に報告された全ての非特定全身性有害事象
- 2) 特定反応 (注射部位反応 (注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位内出血) 及び全身性 (発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒 (戦慄))) : 治験薬接種後 7 日間 (被験者日誌により収集)
  - 非特定有害事象 (治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後 28 日間
  - 重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象 : 治験期間全体を通じて収集

治験薬接種後 30 分以内に報告された非特定全身性有害事象は、本剤群 5 例 7 件 (注射部位そう痒感 2 例、悪心、疲労、処置によるめまい、関節痛、情動障害各 1 例)、TIV-HD2 群 1 例 1 件 (副鼻腔炎に伴

う頭痛 1 例) に認められ、本剤群 4 例 5 件 (注射部位そう痒感 2 例、疲労、処置によるめまい、関節痛各 1 例) は治験薬との因果関係ありと判断された。Grade3 の事象は認められなかった。

治験薬接種後 7 日間の特定反応の発現割合を表 17 に示す。

表 17 特定反応 (QHD00013 試験: 安全性解析対象集団)

	本剤群 (N=1777)		TIV-HD1 群 (N=443)		TIV-HD2 群 (N=450)	
	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3
	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)
注射部位反応 (全体)	779/1768 (44.1)	26/1768 (1.5)	189/440 (43.0)	2/440 (0.5)	165/449 (36.7)	2/449 (0.4)
注射部位疼痛	731/1768 (41.3)	12/1768 (0.7)	172/440 (39.1)	1/440 (0.2)	152/449 (33.9)	1/449 (0.2)
注射部位紅斑	110/1768 (6.2)	11/1768 (0.6)	30/440 (6.8)	1/440 (0.2)	21/449 (4.7)	1/449 (0.2)
注射部位腫脹	86/1766 (4.9)	5/1766 (0.3)	23/439 (5.2)	0	19/448 (4.2)	1/448 (0.2)
注射部位硬結	66/1766 (3.7)	3/1766 (0.2)	17/439 (3.9)	0	14/448 (3.1)	1/448 (0.2)
注射部位内出血	23/1765 (1.3)	0	6/439 (1.4)	0	4/448 (0.9)	0
全身性 (全体)	548/1768 (31.0)	28/1768 (1.6)	132/440 (30.0)	3/440 (0.7)	132/449 (29.4)	6/449 (1.3)
発熱	7/1761 (0.4)	3/1761 (0.2)	3/437 (0.7)	1/437 (0.2)	5/448 (1.1)	1/448 (0.2)
頭痛	254/1768 (14.4)	11/1768 (0.6)	63/440 (14.3)	2/440 (0.5)	58/449 (12.9)	2/449 (0.4)
倦怠感	233/1768 (13.2)	13/1768 (0.7)	52/440 (11.8)	3/440 (0.7)	67/449 (14.9)	1/449 (0.2)
筋肉痛	402/1768 (22.7)	16/1768 (0.9)	80/440 (18.2)	3/440 (0.7)	88/449 (19.6)	3/449 (0.7)
悪寒 (戦慄)	95/1768 (5.4)	5/1768 (0.3)	20/440 (4.5)	3/440 (0.7)	22/449 (4.9)	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

いずれかの群で 0.5% 超に認められた非特定有害事象及びその副反応の発現割合は表 18 のとおりであった。Grade3 の非特定有害事象は本剤群 25/1,777 例 (1.4% : 関節痛 3 例、急性心筋梗塞、憩室炎、背部痛各 2 例、心房細動、冠動脈疾患、心筋梗塞、洞性徐脈、心室性頻脈、悪心、肺炎、小腸閉塞、嘔吐、非心臓性胸痛、突然死、菌血症、膀胱炎、精巣炎、咽頭炎、尿路感染、手首関節骨折、四肢痛、精神状態変化、腎結石症、腎症、鼻閉、湿疹、低血圧各 1 例 (重複あり))、TIV-HD1 群 7/443 例 (1.6% : 心筋梗塞、胃腸出血、結膜炎、骨挫傷、肋骨骨折、関節痛、慢性閉塞性肺疾患、咳嗽、肺うっ血各 1 例 (重複あり))、TIV-HD2 群 11/450 例 (2.4% : うっ血性心不全、無力症、疲労、胆管炎、前庭神経炎、腱断裂、2 型糖尿病、筋骨格痛、基底細胞癌、手根管症候群、痙攣発作、失神及び精神状態変化各 1 例 (重複あり)) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 18 いずれかの群で 0.5% 超に認められた有害事象及び副反応 (QHD00013 試験: 安全性解析対象集団)

	有害事象			副反応		
	本剤群 (N=1777)	TIV-HD1 群 (N=443)	TIV-HD2 群 (N=450)	本剤群 (N=1777)	TIV-HD1 群 (N=443)	TIV-HD2 群 (N=450)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	292 (16.4)	79 (17.8)	68 (15.1)	35 (2.0)	8 (1.8)	9 (2.0)
咳嗽	30 (1.7)	10 (2.3)	5 (1.1)	3 (0.2)	0	1 (0.2)
上気道感染	19 (1.1)	9 (2.0)	3 (0.7)	0	1 (0.2)	0
鼻漏	14 (0.8)	4 (0.9)	1 (0.2)	1 (<0.1)	0	0
下痢	14 (0.8)	1 (0.2)	4 (0.9)	2 (0.1)	0	2 (0.4)
尿路感染	14 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.4)	0	0	0
口腔咽頭痛	12 (0.7)	4 (0.9)	4 (0.9)	1 (<0.1)	0	0
悪心	12 (0.7)	4 (0.9)	2 (0.4)	2 (0.1)	2 (0.5)	1 (0.2)
上咽頭炎	12 (0.7)	3 (0.7)	2 (0.4)	0	0	0
背部痛	10 (0.6)	2 (0.5)	1 (0.2)	0	0	0
関節痛	9 (0.5)	1 (0.2)	0	1 (<0.1)	0	0
鼻閉	8 (0.5)	5 (1.1)	3 (0.7)	1 (<0.1)	0	0
頭痛	6 (0.3)	2 (0.5)	3 (0.7)	0	0	0
疲労	5 (0.3)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (<0.1)	0	1 (0.2)

N=解析対象例数、n=発現例数

死亡に至った有害事象は、本剤群 3/1,777 例 (0.2% : 突然死、気道感染、前立腺癌各 1 例)、TIV-HD1 群 2/443 例 (0.2% : 心筋梗塞、肺炎各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 80/1,777 例 103 件 (4.5% : 2 例以上で認められた事象は、肺炎及び変形性関節症各 6 例、肺塞栓症 4 例、急性心筋梗塞、膵炎、失神、一過性脳虚血発作各 3 例、狭心症、心房細動、うっ血性心不全、冠動脈疾患、心筋梗塞、小腸閉塞、菌血症、憩室炎、尿路感染、背部痛、前立腺癌、頸動脈狭窄、大動脈狭窄各 2 例)、TIV-HD1 群 29/443 例 34 件 (6.5% : 複数に認められた事象は、変形性関節症 4 例、冠動脈疾患 3 例、肺炎 2 例)、TIV-HD2 群 19/450 例 25 件 (4.2% : 複数に認められた事象は、顔面麻痺、失神各 2 例) に認められ、本剤群 1 例 1 件 (小径線維ニューロパチー) のみ治験薬との因果関係が否定されず、転帰は軽快であった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 1/1,777 例 (0.1%未満: 突然死 1 例)、TIV-HD1 群 2/443 例 (0.5% : 心筋梗塞、肋骨骨折各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象は、本剤群 1/1,777 例 (0.1%未満: 顔面麻痺 1 例)、TIV-HD2 群 2/450 例 (0.4% : 顔面麻痺 2 例) に認められた。

### 7.2.3. 海外第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-5 : QHD00011 試験、実施期間 2019 年 10 月～2020 年 6 月)

60 歳以上の健康成人を対象 (目標例数 : 1,540 例<sup>25)</sup> (本剤群 770 例、QIV-SD 群 770 例) ) に、本剤の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした無作為化観察者盲検<sup>26)</sup> 実薬対照試験が欧州 6 カ国 (ベルギー、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、ポーランド) の 17 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 0.7 mL 又は QIV-SD 0.5 mL を 1 回筋肉内接種することとされた<sup>27)</sup>。

60～64 歳、65 歳以上で 1 : 1 の割合で組み入れられ、各年齢集団に無作為化された 1,539 例<sup>28)</sup> (本剤群 774 例 (60～64 歳 379 例、65 歳以上 395 例)、QIV-SD 群 765 例 (60～64 歳 381 例、65 歳以上 384 例) ) のうち、治験薬が接種された 1,533 例 (本剤群 772 例 (60～64 歳 378 例、65 歳以上 394 例)、QIV-SD 群 761 例 (60～64 歳 379 例、65 歳以上 382 例) ) が安全性解析対象集団とされた。無作為化された被験者のうち、治験薬接種後の抗体価の結果が得られた 1,527 例 (本剤群 769 例 (60～64 歳 377 例、65 歳以上 392 例)、QIV-SD 群 758 例 (60～64 歳 377 例、65 歳以上 381 例) ) が FAS とされた。無作為化された集団のうち、少なくとも 1 つの治験実施計画書における重大な逸脱が報告された 104 例 (本剤群 50 例 (60～64 歳 26 例、65 歳以上 24 例)、QIV-SD 群 54 例 (60～64 歳 30 例、65 歳以上 24 例) ) を除く 1,435 例 (本剤群 724 例 (60～64 歳 353 例、65 歳以上 371 例)、QIV-SD 群 711 例 (60～64 歳 351 例、65 歳以上 360 例) ) が PPAS とされた。

免疫原性の主要評価項目は、ワクチン接種 28 日後の GMT とされた。主要な目的は、PPAS を対象に、各年齢集団 (60～64 歳、65 歳以上) において 4 種類のワクチン株全てについて QIV-SD 群に対する本剤群の優越性を示すこととされ、同一年齢集団において 4 種類のワクチン株全てに関する GMT 比 (本剤群/QIV-SD 群) の両側 95%CI 下限が 1 を上回る場合に優越性が検証されたと判断することとされた。

免疫原性の主要評価項目の結果は表 19 のとおりであり、60～64 歳、65 歳以上の各年齢集団において 4 種類のワクチン株のいずれにおいても QIV-SD 群に対する本剤群の優越性が示された。

<sup>25)</sup> 免疫原性の主要評価項目は GMT とされた。GMT 比 (本剤群/QIV-SD 群) を 1.5、常用対数変換した中和活性の共通の標準偏差を 0.5～0.6 と仮定し、脱落率 5% とすると、4 種類のワクチン株全てで主要評価項目の QIV-SD 群に対する本剤群の優越性 (帰無仮説 : GMT 比 1.0 以下、有意水準 : 片側 0.025) を示すための全体の検出力を 90% 確保するためには、目標例数として 770 例必要となる。そのため各年齢集団 (60～64 歳、65 歳以上の集団) でそれぞれ 770 例 (各群 385 例) を集積することとされた。

<sup>26)</sup> 評価者 (安全性評価を行う治験責任医師/治験分担医師及び安全性データを収集する治験スタッフ、血液検体を解析する検査担当者) 及び被験者が盲検とされた。

<sup>27)</sup> ワクチン株について、2019/2020 年北半球インフルエンザシーズンにおいて WHO 及び EMA が推奨する株が選択された。本剤及び QIV-SD のワクチン株は、A1/H1N1=A/Brisbane/02/2018、A/H3N2=A/Kansas/14/2017、B/Victoria=B/Maryland/15/2016 BX-69A、B/Yamagata=B/Phuket/3073/2013 が使用された。

<sup>28)</sup> 年齢集団 (60～64 歳、65 歳以上) 別に本剤群又は QIV-SD 群に 1 : 1 で割り付けられた。

表 19 HAI 抗体反応 (QHD00011 試験、PPAS)

		60～64 歳			65 歳以上		
		N1	28 日後 GMT	GMT 比	N1	28 日後 GMT	GMT 比
			[両側 95%CI] <sup>a)</sup>	[両側 95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群/QIV-SD 群)		[両側 95%CI] <sup>a)</sup> (本剤群/QIV-SD 群)	
本剤群 (N=724)	A/H1N1	353	471 [414; 535]	-	371	289 [253; 331]	-
	A/H3N2	352	300 [258; 347]	-	371	320 [276; 371]	-
	B/Victoria	353	500 [451; 554]	-	371	413 [373; 457]	-
	B/Yamagata	353	766 [688; 853]	-	371	532 [480; 590]	-
QIV-SD 群 (N=711)	A/H1N1	351	245 [213; 282]	1.89 [1.58; 2.26]	360	163 [139; 191]	1.72 [1.43; 2.05]
	A/H3N2	351	178 [153; 207]	1.73 [1.42; 2.12]	360	152 [130; 178]	1.99 [1.63; 2.42]
	B/Victoria	351	328 [293; 366]	1.58 [1.37; 1.83]	360	264 [237; 295]	1.60 [1.40; 1.83]
	B/Yamagata	351	431 [387; 480]	1.81 [1.58; 2.08]	360	303 [271; 340]	1.76 [1.54; 2.01]

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数

a) 両側 95%CI は対数変換した抗体価の分布を正規近似することにより算出

安全性について、観察項目及び期間は以下のとおりとされた。重症度は Grade1、2 及び 3 で判定された<sup>7)</sup>。

- 治験薬接種後 30 分以内に報告された全ての非特定全身性有害事象
- 特定反応（注射部位反応（注射部位疼痛、注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位内出血）及び全身性（発熱、頭痛、倦怠感、筋肉痛、悪寒（戦慄）））：治験薬接種後 7 日間（被験者日誌により収集）
- 非特定有害事象（治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く）：治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象：治験期間全体を通じて収集

治験薬接種後 30 分以内に報告された非特定全身性有害事象は、本剤群で 2 例（0.3%：錯感覚、浮動性めまい各 1 例）及び QIV-SD 群で 1 例（0.1%：血管穿刺部位血腫）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

治験薬接種後 7 日間の特定反応の発現割合を表 20 に示す。

表 20 特定反応 (QHD00011 試験：安全性解析対象集団)

	60～64 歳				65 歳以上			
	本剤群 (N=378)		QIV-SD 群 (N=379)		本剤群 (N=394)		QIV-SD 群 (N=382)	
	N1=377		N1=377		N1=393		N1=382	
	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3	全 Grade	Grade3
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
注射部位反応 (全体)	230 (61.0)	11 (2.9)	138 (36.6)	1 (0.3)	194 (49.4)	7 (1.8)	108 (28.3)	2 (0.5)
注射部位疼痛	195 (51.7)	3 (0.8)	89 (23.6)	0	155 (39.4)	2 (0.5)	70 (18.3)	1 (0.3)
注射部位紅斑	78 (20.7)	8 (2.1)	45 (11.9)	1 (0.3)	79 (20.1)	5 (1.3)	40 (10.5)	1 (0.3)
注射部位腫脹	74 (19.6)	3 (0.8)	35 (9.3)	0	66 (16.8)	1 (0.3)	27 (7.1)	1 (0.3)
注射部位硬結	75 (19.9)	5 (1.3)	44 (11.7)	0	57 (14.5)	2 (0.5)	20 (5.2)	1 (0.3)
注射部位内出血	5 (1.3)	1 (0.3)	4 (1.1)	0	7 (1.8)	0	3 (0.8)	1 (0.3)
全身性 (全体)	184 (48.8)	14 (3.7)	117 (31.0)	4 (1.1)	136 (34.6)	7 (1.8)	100 (26.2)	2 (0.5)
発熱	8 (2.1)	0	1 (0.3)	0	10 (2.5)	0	3 (0.8)	0
頭痛	114 (30.2)	4 (1.1)	75 (19.9)	1 (0.3)	70 (17.8)	3 (0.8)	66 (17.3)	0
倦怠感	92 (24.4)	4 (1.1)	49 (13.0)	0	72 (18.3)	3 (0.8)	40 (10.5)	0
筋肉痛	117 (31.0)	6 (1.6)	54 (14.3)	3 (0.8)	85 (21.6)	2 (0.5)	39 (10.2)	2 (0.5)
悪寒 (戦慄)	71 (18.8)	3 (0.8)	25 (6.6)	0	57 (14.5)	2 (0.5)	29 (7.6)	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

いずれかの群で0.5%超に認められた非特定有害事象及びその副反応は表21のとおりであった。Grade3以上の非特定有害事象は60～64歳では、本剤群8/378例(2.1%：動悸、胃炎、無力症、倦怠感、発熱、胃腸炎、ウイルス性胃腸炎、上腕骨骨折、筋肉痛、咳嗽及び寝汗各1例(重複あり))、QIV-SD群4/379例(1.1%：発熱2例、冠動脈狭窄、疲労及び過換気各1例(重複あり))、65歳以上では本剤群6/394例(1.5%：疲労、眼感染、筋痙縮、脳血栓症、浮動性めまい及び咳嗽各1例)、QIV-SD群8/382例(2.1%：腸閉塞、直腸出血、顔面痛、ノロウイルス性胃腸炎、歯髄炎、片頭痛、神経圧迫及び高血圧各1例)に認められた。このうち、60～64歳の本剤群2例(動悸、無力症及び寝汗各1例(重複あり))、65歳以上の本剤群1例(疲労1例)、QIV-SD群1例(片頭痛1例)は治験薬との因果関係が否定されなかった。

表21 いずれかの群で0.5%超に認められた有害事象及び副反応 (QHD00011試験：安全性解析対象集団)

	60～64歳				65歳以上			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	本剤群	QIV-SD群	本剤群	QIV-SD群	本剤群	QIV-SD群	本剤群	QIV-SD群
	N=378	N=379	N=378	N=379	N=394	N=382	N=394	N=382
n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
全体	96 (25.4)	102 (26.9)	25 (6.6)	23 (6.1)	94 (23.9)	70 (18.3)	26 (6.6)	16 (4.2)
上咽頭炎	13 (3.4)	13 (3.4)	4 (1.1)	4 (1.1)	11 (2.8)	14 (3.7)	1 (0.3)	3 (0.8)
咳嗽	11 (2.9)	7 (1.8)	4 (1.1)	0	14 (3.6)	6 (1.6)	4 (1.0)	2 (0.5)
注射部位そう痒感	8 (2.1)	5 (1.3)	8 (2.1)	5 (1.3)	8 (2.0)	1 (0.3)	8 (2.0)	1 (0.3)
上気道感染	5 (1.3)	7 (1.8)	0	0	4 (1.0)	3 (0.8)	0	2 (0.5)
頭痛	4 (1.1)	7 (1.8)	1 (0.3)	3 (0.8)	3 (0.8)	7 (1.8)	1 (0.3)	0
背部痛	4 (1.1)	5 (1.3)	0	0	2 (0.5)	0	0	0
鼻炎	4 (1.1)	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)
口腔咽頭痛	3 (0.8)	9 (2.4)	3 (0.8)	0	3 (0.8)	4 (1.0)	1 (0.3)	0
下痢	3 (0.8)	2 (0.5)	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	4 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.5)
インフルエンザ	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0	0	0	0	0
浮動性めまい	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.5)	2 (0.5)	0	0
倦怠感	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
筋肉痛	3 (0.8)	0	1 (0.3)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0
発熱	2 (0.5)	4 (1.1)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
副鼻腔炎	2 (0.5)	3 (0.8)	0	0	1 (0.3)	0	1 (0.3)	0
腹痛	2 (0.5)	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)
悪心	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	2 (0.5)	0	1 (0.3)
悪寒(戦慄)	1 (0.3)	3 (0.8)	0	2 (0.5)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
鼻漏	1 (0.3)	3 (0.8)	1 (0.3)	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0
歯痛	0	2 (0.5)	0	0	3 (0.8)	1 (0.3)	0	0
膀胱炎	1 (0.3)	0	0	0	4 (1.0)	1 (0.3)	0	0
嘔吐	0	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	0	2 (0.5)	0
インフルエンザ様疾患	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	0	0	0
そう痒症	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0	0
咽頭炎	0	0	0	0	0	3 (0.8)	0	0
血管障害	1 (0.3)	1 (0.3)	0	0	3 (0.8)	2 (0.5)	1 (0.3)	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

死亡に至った有害事象は、本剤群の60～64歳で1/378例(0.3%：交通事故1例)、65歳以上で1/394例(0.3%：肺炎球菌性敗血症1例)に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

本剤群の重篤な有害事象は、60～64歳で6/378例(1.6%：コロナウイルス感染2例、腸出血、毛巣嚢胞、交通事故、子宮内膜癌各1例)、65歳以上で11/394例(2.8%：急性心筋梗塞、大腸閉塞、肺炎球菌性敗血症、肺炎、前腕骨折、脱水、乳癌、気管支癌、脳血栓症、一過性脳虚血発作、前立腺炎、肺塞栓症及び間欠性跛行各1例(重複あり))に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。QIV-SD群の重篤な有害事象は、60～64歳で7/379例(1.8%：冠動脈狭窄、心筋梗塞、胃穿孔、腱炎、脳血管

発作、第6脳神経麻痺、腎結石症各1例)、65歳以上では14/382例(3.7%:心筋梗塞、腸閉塞、直腸出血、直腸脱、コロナウイルス感染、上腕骨骨折、半月板損傷、熱傷、関節リウマチ、真性多血症、甲状腺新生物、意識消失、一過性脳虚血発作、尿失禁各1例)に認められた。65歳以上のQIV-SD群で認められた関節リウマチ及び甲状腺新生物は治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は、関節リウマチは未回復、甲状腺新生物は軽快であった。

治験中止に至った有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。

## 7.R. 機構における審査の概略

### 7.R.1. 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

高齢者では、主として免疫老化や合併症の増加等により、標準用量インフルエンザワクチン(1株当たりHA 15 µg)に対する免疫応答が、健康な若年成人と比較して十分ではないことが報告されている(Vaccine. 2009; 27: 5043-53等)。そのため、高齢者のインフルエンザに対する予防効果を高めるための効果的な戦略の一つとして、1回接種量中の1株当たりの抗原量を増やすこととし、60歳以上の成人を対象として、4種類のワクチン株(A/H1N1亜型、A/H3N2亜型、B/Victoria系統及びB/Yamagata系統から各1種類)のHAをそれぞれ60 µg含む高用量インフルエンザワクチンとして本剤を開発した。本剤は、TIV-HDで得られている臨床試験成績や観察研究等に基づいた開発を行っている。TIV-HDは、65歳以上の成人を対象としたFIM05試験において、TIV-SDに対して免疫原性の優越性が示され、当該試験結果等を根拠に2009年に米国で承認され、その後、その他の国においても承認された(本邦では未承認)。海外第Ⅲb/Ⅳ相試験(FIM12試験)は、米国でのTIV-HD承認後に、米国及びカナダにて実施されたTIV-SDを対照としてTIV-HDのインフルエンザの発症予防効果を検討した無作為化比較試験であり、TIV-HDのTIV-SDに対する発症予防効果の優越性が示されている。TIV-HDの有効性は、無作為化比較試験(Lancet Respir Med 2017; 5: 738-46)及び観察研究(Clin Infect Dis 2015; 61: 171-6、J Infect Dis 2020; 222: 278-87等)により、複数シーズンにわたって65歳以上の成人における有効性が報告されている。TIV-HDの安全性は、臨床試験で[ ]例の被験者から収集した安全性データ、20[ ]年[ ]月[ ]日から20[ ]年[ ]月[ ]日の期間における[ ]接種分を超える市販後データ(定期的ベネフィット・リスク評価報告)より、懸念がないことが確認されている。TIV-HDは、本剤が2019年11月に米国で承認されて以降、欧米を含む各国において本剤に置き換わってきている。

海外第Ⅲ相試験(QHD00013試験)では、65歳以上の被験者において、本剤の免疫原性はTIV-HDに対して非劣性であることが示され、FIM12試験においてTIV-SDに対して優越性を示したTIV-HDの有効性は、本剤にも外挿することができると考えられた。また、本剤は、TIV-HDに含まれているB型株とは異なる系統のB型株が追加されているが、B型株の追加は他の3種類のワクチン株の免疫原性に影響を及ぼさなかった。海外第Ⅲ相試験(QHD00011試験)では、60歳以上の被験者において、本剤はQIV-SDに比べ有意に高い抗体応答を誘導することが示されている。これらの海外臨床試験成績より、60歳以上の成人において、本剤の有効性は、TIV-HDでみられた結果を外挿できることが支持された。国内第Ⅲ相試験(QHD00010試験)では、60歳以上の日本人において、本剤の筋肉内接種における免疫原性は、国内QIV-SDの皮下接種に対して優越性を示し、本剤の免疫原性プロファイルは、日本人と非日本人の間で類似していた。以上より、TIV-SDに対して優越性を示したTIV-HDの有効性は、60歳以上の日本人においても期待できることから、これらの臨床試験の結果等を踏まえ臨床データパッケージを構築した。

機構は本剤の審査方針について、以下のように考える。

本剤は、TIV-HD から継続して開発が行われており、海外第Ⅲ相試験（QHD00013 試験）における本剤と TIV-HD の免疫原性の比較検討結果等を踏まえると、TIV-HD は本剤に含まれているワクチン株の数が 1 株少ないものの、本剤の有効性について、FIM12 試験の TIV-HD の発症予防効果を参考にするという申請者の方針は、一定の理解は可能であると考え。本剤の有効性について、国内第Ⅲ相試験（QHD00010 試験）を主要な試験と位置づけ、国内 QIV-SD を対照として本剤の免疫原性を評価し、発症予防効果については、TIV-HD の臨床試験成績を参考に評価することとした。安全性については、QHD00010 試験に加えて、提出された臨床試験成績、海外における本剤の製造販売後の安全性情報及び TIV-HD の安全性情報も含めて評価する方針とした。

## 7.R.2. 有効性について

### 7.R.2.1. 有効性の評価項目について

申請者は、国内第Ⅲ相試験（QHD00010試験）の有効性の主要評価項目について、以下のように説明している。

QHD00010試験では、インフルエンザワクチンに関するFDAのガイダンス<sup>29)</sup>及びEMAのガイドライン<sup>30)</sup>に基づいて、海外の主要な臨床試験と同様に免疫原性を評価することとし、主要評価項目としてワクチン接種後28日のHAI抗体価及び抗体陽転率<sup>31)</sup>を設定した。免疫原性とインフルエンザの発症予防効果との相関関係について、EMAのガイドラインでは、個々の特徴、集団、特定の年齢、ワクチンの種類等により異なる可能性があるものの、HA抗原を含む不活化インフルエンザワクチンでは、健康成人を対象としたチャレンジ試験に基づいたHAI抗体価1:40との基準が、インフルエンザの臨床症状に対して50～70%の有効性と合理的な統計的相関関係を示す指標として提案されている。また、FDAのガイダンスでは、高齢者等のインフルエンザワクチン接種により合併症のリスクが高い一部の集団等では、HAI抗体価のGMTと抗体陽転率を評価項目として、有効性を評価した上記以外の集団との免疫ブリッジングにより有効性を評価できる可能性があるとされている。

以上より、QHD00010 試験の有効性の主要評価項目として、免疫原性に係る評価項目（ワクチン接種後 28 日の HAI 抗体価及び抗体陽転率）を設定した。

機構は、以下のように考える。

ワクチンの有効性は、原則として、発症予防効果で評価する必要がある。本剤の発症予防効果を検証した臨床試験成績は提出されていないものの、FIM12 試験において、国内 QIV-SD と 1 株当たりの HA 抗原量が同量の TIV-SD に対して TIV-HD の発症予防効果の優越性が示されていること（7.2.1 参照）、現在までに得られている HA 抗原を含む不活化インフルエンザワクチンの抗体価と発症予防効果の情報等を踏まえると、国内 QIV-SD を対照として免疫原性（ワクチン接種後 28 日の HAI 抗体価及び抗体陽転率）に基づき、本剤の有効性を評価することは可能と判断した。

<sup>29)</sup> Guidance for Industry: Clinical Data Needed to Support the Licensure of Seasonal Inactivated Influenza Vaccines (fda.gov).  
<https://www.fda.gov/files/vaccines%2C%20blood%20%26%20biologics/published/Guidance-for-Industry--Clinical-Data-Needed-to-Support-the-Licensure-of-Seasonal-Inactivated-Influenza-Vaccines.pdf>（最終確認日：2024年10月10日）

<sup>30)</sup> EMA Guideline on Influenza Vaccines – Non-clinical and Clinical Module.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-and-clinical-module\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/influenza-vaccines-non-clinical-and-clinical-module_en.pdf)（最終確認日：2024年10月10日）

<sup>31)</sup> 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 HAI 抗体価が 1:40 以上、又はワクチン接種前の HAI 抗体価が 1:10 以上でワクチン接種後の HAI 抗体価が 4 倍以上

### 7.R.2.2. 本剤の年齢別の免疫原性について

QHD00010 試験における年齢別の免疫原性は、表 22 のとおりであった。GMT について、A/H1N1 株及び B/Yamagata 系統に対する HAI 抗体価の GMT は、いずれの接種群でも年齢が高くなるほど低くなる傾向がみられた。抗体陽転率については、本剤群で A/H1N1 株、A/H3N2 株及び A/H3N2 類似株に対する HAI 抗体価の抗体陽転率、国内 QIV-SD 群では A/H1N1 株に対する HAI 抗体価の抗体陽転率が、60～64 歳及び 65～74 歳の被験者と比較して 75 歳以上の被験者で低い傾向であった。

表 22 年齢層別の HAI 抗体反応 (QHD00010 試験、FAS)

		60-64 歳		65-74 歳		75 歳以上	
GMT (治験薬接種 28 日後)							
		N1	GMT[両側 95%CI] <sup>b)</sup>	N1	GMT[両側 95%CI] <sup>b)</sup>	N1	GMT[両側 95%CI] <sup>b)</sup>
本剤群 N=1048	A/H1N1	247	460.2 [386.9, 547.4]	689	297.6 [266.0, 333.1]	112	161.5 [122.4, 213.1]
	A/H3N2	247	654.5 [573.7, 746.8]	689	770.9 [712.6, 834.0]	112	594.2 [485.5, 727.2]
	A/H3N2-like	247	478.0 [415.2, 550.3]	689	581.4 [534.9, 631.9]	112	448.4 [362.5, 554.6]
	B/Victoria	247	524.4 [459.9, 597.9]	689	416.3 [386.9, 447.9]	112	490.5 [402.7, 597.3]
	B/Victoria-like	247	398.9 [348.5, 456.5]	689	331.0 [306.5, 357.3]	112	420.2 [343.5, 513.9]
	B/Yamagata	247	903.8 [805.0, 1014.8]	689	789.4 [733.6, 849.4]	112	632.1 [526.0, 759.6]
国内 QIV-SD 群 N=1048	A/H1N1	241	164.7 [135.3, 200.5]	692	104.5 [93.0, 117.5]	114	64.1 [48.6, 84.4]
	A/H3N2	241	317.7 [270.1, 373.7]	692	316.2 [289.0, 345.9]	114	348.4 [278.9, 435.3]
	A/H3N2-like	241	240.7 [203.2, 285.2]	692	235.8 [214.6, 259.1]	114	264.2 [210.6, 331.5]
	B/Victoria	241	170.9 [144.4, 202.4]	692	140.0 [128.8, 152.1]	114	195.6 [154.0, 248.3]
	B/Victoria-like	241	140.6 [119.0, 166.0]	692	129.8 [119.1, 141.6]	114	208.4 [166.1, 261.5]
	B/Yamagata	241	305.6 [263.7, 354.1]	692	250.0 [229.7, 272.1]	114	194.4 [158.1, 239.0]
抗体陽性率 <sup>a)</sup>							
		n/N1	SRR (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	n/N1	SRR (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>	n/N1	SRR (%) [両側 95%CI] <sup>c)</sup>
本剤群 N=1048	A/H1N1	202/246	82.1 [76.7, 86.7]	534/687	77.7 [74.4, 80.8]	75/112	67.0 [57.4, 75.6]
	A/H3N2	189/246	76.8 [71.0, 82.0]	539/689	78.2 [75.0, 81.3]	72/112	64.3 [54.7, 73.1]
	A/H3N2-like	188/246	76.4 [70.6, 81.6]	529/689	76.8 [73.4, 79.9]	72/112	64.3 [54.7, 73.1]
	B/Victoria	195/246	79.3 [73.7, 84.2]	577/689	83.7 [80.8, 86.4]	87/111	78.4 [69.6, 85.6]
	B/Victoria-like	186/246	75.6 [69.7, 80.8]	559/689	81.1 [78.0, 84.0]	83/111	74.8 [65.6, 82.5]
	B/Yamagata	176/246	71.5 [65.5, 77.1]	530/687	77.1 [73.8, 80.2]	72/112	64.3 [54.7, 73.1]
国内 QIV-SD 群 N=1048	A/H1N1	139/240	57.9 [51.4, 64.2]	318/691	46.0 [42.3, 49.8]	44/114	38.6 [29.6, 48.2]
	A/H3N2	111/240	46.3 [39.8, 52.8]	338/691	48.9 [45.1, 52.7]	55/114	48.2 [38.8, 57.8]
	A/H3N2-like	109/241	45.2 [38.8, 51.7]	330/690	47.8 [44.0, 51.6]	55/114	48.2 [38.8, 57.8]
	B/Victoria	109/241	45.2 [38.8, 51.7]	325/690	47.1 [43.3, 50.9]	61/114	53.5 [43.9, 62.9]
	B/Victoria-like	102/241	42.3 [36.0, 48.8]	331/690	48.0 [44.2, 51.8]	66/114	57.9 [48.3, 67.1]
	B/Yamagata	91/240	37.9 [31.8, 44.4]	272/691	39.4 [35.7, 43.1]	45/114	39.5 [30.4, 49.1]

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=抗体陽転例数

a) 抗体陽転は、ベースライン (ワクチン接種前) の HAI 抗体価が 10 (1/dil) 未満でワクチン接種後 28 日目の抗体価が 40 (1/dil) 以上、又はベースラインの HAI 抗体価が 10 (1/dil) 以上でワクチン接種後 28 日目の HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した場合と定義した。

b) 両側 95%CI は対数変換した抗体価の分布を正規近似することにより算出

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

### 7.R.2.3. 本剤の有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

FIM12試験におけるワクチン株との抗原一致性を問わないインフルエンザ発症割合及び抗原一致株によるインフルエンザ発症割合を表23に示す。FIM12試験の定義に基づくインフルエンザ発症について、ワクチン株との抗原一致性を問わない全ての分離株に対するVE及び抗原性一致株に対するVEのいずれも、主要評価項目の結果と同様に、TIV-SDと比較してTIV-HDで高い傾向だった。また、インフルエンザの発症の定義について、改変CDC-ILIで定義された症状に基づき検討したところ、表24のとおりであり、主要評価項目の結果と同様であった。

表 23 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（インフルエンザ感染症状<sup>a)</sup>を発症）（FIM12 試験、PPS）

型(亜型/系統)	1 年目			2 年目			併合 (1 及び 2 年目)
	TIV-HD 群 N=7209	TIV-SD 群 N=7207	相対的 VE [両側 95%CI] (%) <sup>b)</sup>	TIV-HD 群 N=8683	TIV-SD 群 N=8704	相対的 VE [両側 95%CI] (%) <sup>b)</sup>	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
全ての分離株 (抗原性一致を問わない)							
全ての株	23 (0.32)	42 (0.58)	45.25 [ 6.86, 68.57]	204 (2.35)	258 (2.96)	20.74 [ 4.39, 34.36]	24.24 [ 9.69, 36.52]
A 型	16 (0.22)	34 (0.47)	52.95 [12.41, 75.75]	174 (2.00)	215 (2.47)	18.87 [ 0.46, 33.96]	23.60 [ 7.36, 37.08]
A/H1N1	4 (0.06)	6 (0.08)	33.35 [-181.1, 86.17]	4 (0.05)	3 (0.03)	-33.66 [-812.4, 77.39]	11.00 [-159.9, 70.12]
A/H3N2	11 (0.15)	25 (0.35)	56.01 [ 7.32, 80.46]	160 (1.84)	197 (2.26)	18.59 [-0.81, 34.33]	22.88 [ 5.43, 37.20]
B 型	7 (0.10)	8 (0.11)	12.52 [-176.1, 73.00]	30 (0.35)	43 (0.49)	30.06 [-14.09, 57.64]	27.36 [-13.11, 53.75]
B/Victoria	2 (0.03)	4 (0.06)	50.01 [-248.8, 95.48]	6 (0.07)	7 (0.08)	14.08 [-198.6, 76.14]	27.19 [-98.75, 74.57]
B/Yamagata	3 (0.04)	2 (0.03)	-49.96 [-1695, 82.82]	21 (0.24)	34 (0.39)	38.09 [-9.79, 65.85]	33.25 [-15.00, 61.91]
抗原性一致株							
全ての株	9 (0.12)	25 (0.35)	64.01 [ 20.29, 85.22]	64 (0.74)	88 (1.01)	27.10 [-1.75, 48.01]	35.32 [12.42, 52.49]
A 型	9 (0.12)	23 (0.32)	60.88 [ 12.24, 84.07]	47 (0.54)	59 (0.68)	20.15 [-19.16, 46.75]	31.63 [ 2.79, 52.21]
A/H1N1	4 (0.06)	6 (0.08)	33.35 [-181.1, 86.17]	3 (0.03)	2 (0.02)	-50.36 [-1700, 82.78]	12.40 [-176.5, 72.96]
A/H3N2	5 (0.07)	17 (0.24)	70.60 [ 16.97, 91.52]	44 (0.51)	57 (0.65)	22.62 [-16.71, 49.00]	33.70 [ 3.60, 54.76]
B 型	0	2 (0.03)	100.00 [-432.3, 100.00]	17 (0.20)	29 (0.33)	41.24 [-10.58, 69.71]	45.10 [-2.32, 71.50]
B/Victoria	0	2 (0.03)	100.00 [-432.3, 100.00]	0	0	-	100.00 [-433.1, 100.00]
B/Yamagata	0	0	-	17 (0.20)	29 (0.33)	41.24 [-10.58, 69.71]	41.31 [-10.44, 69.74]

N : 解析対象例数、n : 発症例数

a) FIM12 試験の定義に基づくインフルエンザ様症状

b) 両側 95%CI は両群の症例数の合計で条件付けした直接法に基づき算出

表 24 治験薬接種 15 日以降のインフルエンザ発症（改変 CDC-ILI で定義された症状を発症）（FIM12 試験、PPS）

型(亜型/系統)	1 年目			2 年目			併合 (1 及び 2 年目)
	TIV-HD 群 N=7209	TIV-SD 群 N=7207	相対的 VE [両側 95%CI] (%) <sup>a)</sup>	TIV-HD 群 N=8683	TIV-SD 群 N=8704	相対的 VE [両側 95%CI] (%) <sup>a)</sup>	
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
全ての分離株 (抗原性一致を問わない)							
全ての株	10 (0.14)	11 (0.15)	9.12 [-135.7, 65.40]	86 (0.99)	110 (1.26)	21.63 [-4.87, 41.59]	20.57 [-4.70, 39.88]
A 型	8 (0.11)	10 (0.14)	20.02 [-125.1, 72.57]	78 (0.90)	94 (1.08)	16.82 [-13.51, 39.19]	17.21 [-11.24, 38.52]
B 型	2 (0.03)	1 (0.01)	-99.94 [-11696, 89.59]	8 (0.09)	16 (0.18)	49.88 [-24.12, 81.43]	41.11 [-36.19, 75.90]
抗原性一致株							
全ての株	3 (0.04)	8 (0.11)	62.51 [-56.20, 93.59]	23 (0.26)	43 (0.49)	46.38 [9.03, 69.16]	48.96 [16.60, 69.45]
A 型	3 (0.04)	7 (0.10)	57.15 [-87.68, 92.85]	18 (0.12)	29 (0.33)	37.78 [-15.89, 67.46]	41.60 [-2.78, 67.60]
B 型	0	1 (0.01)	100.00 [-3799, 100.00]	5 (0.06)	14 (0.16)	64.20 [-5.18, 89.91]	66.63 [3.40, 90.51]

N : 解析対象例数、n : 発症例数

a) 両側 95%CI 両群の症例数の合計で条件付けした直接法に基づき算出

TIV-HDは、TIV-SDに対して、FIM05試験で免疫原性の優越性が示され、FIM12試験でインフルエンザ発症予防効果の優越性が示されている。本剤についても、QHD00011試験において、QIV-SDに対しての免疫原性の優越性が示され、リアルワールド有用性試験（QHD00027/DANFLU-1試験）において、QIV-SD群と比較して、本剤群でインフルエンザ又は肺炎による入院の発生割合及び原因を問わない死亡割合が低いことが示されている（NEJM Evid 2023; 2）。12シーズンにわたる4,500万人以上を対象としたTIV-HDと本剤に関する製造販売後リアルワールド有用性研究のメタアナリシスにおいても、優勢な流行株の種類や抗原性の一致に関わらず、インフルエンザに関連する臨床的アウトカム（インフルエンザ様疾患、入院、死亡等）に対して、一貫した効果が示されている（Vaccine: X 2023; 14: 100327）。

以上に加え、QHD00010試験において国内QIV-SDに対して本剤の免疫原性の優越性が示されたことから、60歳以上の日本人においても、既承認の国内QIV-SDに比べ、より予防効果が期待されるものと考えられる。

機構は、本剤の有効性について、日本人における本剤の発症予防効果を検証した臨床試験成績は提出されていないものの、以下に示す臨床試験結果より、日本人において期待できると判断した。

- 国内試験（QHD00010 試験）において、本邦で承認されている国内 QIV-SD に対して本剤の免疫原性の優越性が示されていること（7.1.2 参照）。
- 海外第Ⅲb/IV相試験（FIM12 試験）において、TIV-SD に対して TIV-HD の発症予防効果の優越性が検証されていること（7.2.1 参照）。
- 海外第Ⅲ相試験（QHD00013 試験）において、TIV-HD に対して本剤の免疫原性の非劣性が検証されていること、また、海外第Ⅲ相試験（QHD00011 試験）において、QIV-SD に対する本剤の免疫原性の優越性が示されていること（7.2.2 及び 7.2.3 参照）。

### 7.R.3. 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下のように説明している。

#### 7.R.3.1. 臨床試験における有害事象の発現状況について

QHD00010 試験、QHD00013 試験及び QHD00011 試験の安全性の概要は、表 25 のとおりであった。

表 25 安全性の概要（安全性解析対象集団）

	QHD00010 試験		QHD00013 試験		QHD00011 試験	
	本剤群 N=1049	国内 QIV-SD 群 N=1051	本剤群 N=1777	TIV-HD 群 N=893	本剤群 N=772	QIV-SD 群 N=761
	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)
特定注射部位反応	546/1049 (52.0)	515/1051 (49.0)	779/1768 (44.1)	354/889 (39.8)	424/770 (55.1)	246/759 (32.4)
Grade3 の特定注射部位反応	9/1049 (0.9)	14/1051 (1.3)	26/1768 (1.5)	4/889 (0.4)	18/770 (2.3)	3/759 (0.4)
特定全身反応	299/1049 (28.5)	204/1051 (19.4)	548/1768 (31.0)	264/889 (29.7)	320/770 (41.6)	217/759 (28.6)
Grade3 の特定全身反応	5/1049 (0.5)	2/1051 (0.2)	28/1768 (1.6)	9/889 (1.0)	21/770 (2.7)	6/759 (0.8)
非特定有害事象	71/1049 (6.8)	85/1051 (8.1)	292/1777 (16.4)	147/893 (16.5)	190/772 (24.6)	172/761 (22.6)
副反応	26/1049 (2.5)	30/1051 (2.9)	35/1777 (2.0)	17/893 (1.9)	51/772 (6.6)	39/761 (5.1)
Grade3 の非特定有害事象	2/1049 (0.2)	4/1051 (0.4)	25/1777 (1.4)	18/893 (2.0)	14/772 (1.8)	12/761 (1.6)
Grade3 の副反応	1/1049 (0.1)	1/1051 (0.1)	0	0	3/772 (0.4)	1/761 (0.1)
重篤な有害事象	2/1049 (0.2)	5/1051 (0.5)	80/1777 (4.5)	48/893 (5.4)	17/772 (2.2)	21/761 (2.8)
重篤な副反応	0	1/1051 (0.1)	1/1777 (0.1)	0	0	2/761 (0.3)
治験中止に至った有害事象	1/1049 (0.1)	3/1051 (0.3)	2/1777 (0.1)	2/893 (0.2)	1/772 (0.1)	0
治験中止に至った副反応	0	0	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	3/1777 (0.2)	2/893 (0.2)	2/772 (0.3)	0
死亡に至った副反応	0	0	0	0	0	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

QHD00010 試験における特定反応の多くは軽症であり（7.1.2 参照）、発現時期及び持続期間は表 26 のとおりであった。

表 26 特定反応の発現時期と持続日数 (QHD00010 試験、安全性解析対象集団)

	発現までの日数 <sup>a)</sup> (日)				持続日数 <sup>b)</sup> (日)			
	本剤群 (N=1049)		国内 QIV-SD 群 (N=1051)		本剤群 (N=1049)		国内 QIV-SD 群 (N=1051)	
	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]	例数	中央値 [範囲]
注射部位反応 (全体)	546	0.0 [0, 4]	515	1.0 [0, 3]	546	2.0 [1, 20]	515	3.0 [1, 13]
注射部位疼痛	503	0.0 [0, 3]	334	0.0 [0, 3]	503	2.0 [1, 13]	334	2.0 [1, 13]
注射部位紅斑	86	1.0 [0, 3]	328	1.0 [0, 3]	86	3.0 [1, 20]	328	3.0 [1, 12]
注射部位腫脹	82	1.0 [0, 4]	185	1.0 [0, 3]	82	2.0 [1, 8]	185	2.0 [1, 8]
注射部位硬結	52	0.0 [0, 2]	107	1.0 [0, 3]	52	2.0 [1, 6]	107	2.0 [1, 6]
注射部位内出血	5	1.0 [1, 5]	11	2.0 [0, 5]	5	4.0 [1, 7]	11	3.0 [1, 6]
全身性 (全体)	299	1.0 [0, 7]	204	1.0 [0, 7]	299	2.0 [1, 29]	204	1.0 [1, 25]
発熱	8	1.0 [0, 5]	1	2.0 [2, 2]	8	1.0 [1, 3]	1	1.0 [1, 1]
頭痛	105	1.0 [0, 7]	75	2.0 [0, 7]	105	1.0 [1, 29]	75	1.0 [1, 25]
倦怠感	102	1.0 [0, 7]	59	2.0 [0, 7]	102	1.0 [1, 11]	59	1.0 [1, 8]
筋肉痛	197	0.0 [0, 5]	130	1.0 [0, 7]	197	2.0 [1, 14]	130	1.0 [1, 12]
悪寒 (戦慄)	51	0.0 [0, 7]	25	3.0 [0, 7]	51	1.0 [1, 8]	25	1.0 [1, 7]

N: 解析対象例数、n: 発現例数

a) 同一被験者に複数回同じ事象が発現した場合、発現日の早いものを集計した。(発現までの日数: 発現日-各治験薬接種日)

b) 同一被験者に複数回同じ事象が発現した場合、持続日数が最長のものについて集計した。

QHD00010 試験における年齢別の特定反応の発現状況は表 27 に示すとおりであり、両群とも年齢が高いほど特定反応が低下する傾向が認められたものの、明確な差は認められなかった。

表 27 特定反応 (QHD00010 試験: 安全性解析対象集団)

	全体		60-64 歳		65-74 歳		75 歳以上	
	本剤群	国内 QIV-SD 群	本剤群	国内 QIV-SD 群	本剤群	国内 QIV-SD 群	本剤群	国内 QIV-SD 群
	N=1049 n (%)	N=1051 n (%)	N=247 n (%)	N=242 n (%)	N=690 n (%)	N=695 n (%)	N=112 n (%)	N=114 n (%)
注射部位反応 (全体)	546 (52.0)	515 (49.0)	156 (63.2)	139 (57.4)	342 (49.6)	338 (48.6)	48 (42.9)	38 (33.3)
注射部位疼痛	503 (48.0)	334 (31.8)	150 (60.7)	97 (40.1)	310 (44.9)	211 (30.4)	43 (38.4)	26 (22.8)
注射部位紅斑	86 (8.2)	328 (31.2)	22 (8.9)	92 (38.0)	58 (8.4)	209 (30.1)	6 (5.4)	27 (23.7)
注射部位腫脹	82 (7.8)	185 (17.6)	17 (6.9)	60 (24.8)	55 (8.0)	114 (16.4)	10 (8.9)	11 (9.6)
注射部位硬結	52 (5.0)	107 (10.2)	11 (4.5)	30 (12.4)	36 (5.2)	68 (9.8)	5 (4.5)	9 (7.9)
注射部位内出血	5 (0.5)	11 (1.0)	1 (0.4)	6 (2.5)	4 (0.6)	5 (0.7)	0	0
全身性 (全体)	299 (28.5)	204 (19.4)	77 (31.2)	45 (18.6)	197 (28.6)	139 (20.0)	25 (22.3)	20 (17.5)
発熱	8 (0.8)	1 (0.1) <sup>a)</sup>	2 (0.8)	0	6 (0.9)	1 (0.1) <sup>b)</sup>	0	0
頭痛	105 (10.0)	75 (7.1)	30 (12.1)	13 (5.4)	65 (9.4)	54 (7.8)	10 (8.9)	8 (7.0)
倦怠感	102 (9.7)	59 (5.6)	23 (9.3)	13 (5.4)	68 (9.9)	42 (6.0)	11 (9.8)	4 (3.5)
筋肉痛	197 (18.8)	130 (12.4)	51 (20.6)	33 (13.6)	126 (18.3)	85 (12.2)	20 (17.9)	12 (10.5)
悪寒 (戦慄)	51 (4.9)	25 (2.4)	17 (6.9)	2 (0.8)	30 (4.3)	22 (3.2)	4 (3.6)	1 (0.9)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) N=1050、b) N=694

### 7.R.3.2. 注目すべき事象について

注目すべき事象について、20 年 月 日までに認められた国内外の臨床試験<sup>32)</sup> 及び海外製造販売後<sup>33)</sup> に確認された注目すべき事象の発現状況は以下のとおりであった。

#### ① ショック・アナフィラキシー

ショック・アナフィラキシーに関連する事象として、MedDRA SMQ の「アナフィラキシー反応 (広域)」に該当する PT を集計した。

本剤では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 36 例に認められた。臨床試験では、QHD00011 試験において 1 例 (咳嗽及びそう痒症) に認められたが、非重篤であり、本剤との因果関係は否定された。

<sup>32)</sup> 本剤については、QHD00008 試験、QHD00010 試験、QHD00011 試験、QHD00013 試験及び QHD00028 試験、TIV-HD については、FIM05 試験、FIM07 試験、FIM12 試験及び QHD00013 試験において認められた事象が検討された。

<sup>33)</sup> 海外製造販売後に報告された例数について、継続中であった臨床試験で認められた事象も含めて集計された。

海外製造販売後において認められた 36 例のうち、20 例は重篤であり、重篤な事象は、呼吸困難 9 例、アナフィラキシー反応 5 例、紅斑、舌腫脹及び潮紅各 3 例、チアノーゼ、咳嗽、口唇腫脹、循環虚脱及び心停止各 2 例、アナフィラキシーショック、そう痒症、咽頭腫脹、眼充血、眼部腫脹、顔面腫脹、血圧低下、血管浮腫、呼吸窮迫、腫脹、低血圧、発疹及び頻呼吸各 1 例であった。重篤症例の転帰は、死亡 5 例（心停止／呼吸困難、循環虚脱、紅斑／低血圧／頻呼吸、心停止／呼吸困難、舌腫脹／発疹／チアノーゼ各 1 例）、不明 6 例（アナフィラキシー反応／眼充血／咽頭腫脹、紅斑／呼吸困難、アナフィラキシー反応／血圧低下、潮紅／呼吸困難、血管浮腫／口唇腫脹／舌腫脹、アナフィラキシー反応／呼吸困難／チアノーゼ各 1 例）以外は回復であった。

TIV-HD では、臨床試験 2 例、海外製造販売後 97 例に認められた。臨床試験では、FIM05 試験において 1 例（咳嗽／潮紅 1 例）に認められ、非重篤であった。また、FIM12 試験において 1 例（ショック 1 例）に認められ、重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。海外製造販売後において認められた 97 例のうち、69 例は重篤であり、重篤な事象は、呼吸困難 32 例、アナフィラキシー反応 16 例、そう痒症及び蕁麻疹 11 例、低血圧 10 例、咽頭腫脹 8 例、口唇腫脹、舌腫脹及び紅斑各 7 例、血管浮腫、咳嗽及び発疹各 6 例、眼そう痒症及び喘鳴各 5 例、眼部腫脹、顔面腫脹及び眼充血各 4 例、心停止及びショック各 3 例、口腔咽頭腫脹、胸部不快感、咽喉絞扼感、呼吸不全、潮紅、口腔腫脹及びアナフィラキシーショック各 2 例、浮腫、循環虚脱、口腔浮腫、心肺停止、呼吸窮迫、気管支痙攣、異物感、腫脹、呼吸停止、咽頭浮腫、血圧低下及び眼球浮腫各 1 例であった。重篤症例の転帰は、軽快 3 例（舌腫脹／蕁麻疹、発疹／血管浮腫／呼吸困難、アナフィラキシーショック各 1 例）、未回復 5 例（舌腫脹／口唇腫脹／紅斑／蕁麻疹／そう痒症、アナフィラキシー反応／咽頭腫脹／眼部腫脹、咽頭腫脹／蕁麻疹、呼吸困難／そう痒症、アナフィラキシー反応／呼吸困難／蕁麻疹各 1 例）、死亡 7 例（心停止／呼吸困難 2 例、呼吸困難／咳嗽／低血圧、心肺停止／呼吸窮迫／低血圧、血管浮腫／眼部腫脹／呼吸不全、ショック／呼吸不全、顔面腫脹／眼充血／咳嗽／口腔腫脹／舌腫脹／蕁麻疹／そう痒症／口唇腫脹／眼球浮腫各 1 例）、不明 19 例（アナフィラキシー反応 5 例、低血圧／呼吸困難、アナフィラキシー反応／気管支痙攣、異物感／眼充血、口唇腫脹／咽頭腫脹、腫脹／呼吸困難／蕁麻疹、ショック、呼吸困難／眼そう痒症／潮紅／喘鳴、紅斑／咳嗽、アナフィラキシーショック／紅斑／そう痒症／蕁麻疹、発疹／血圧低下／呼吸困難、アナフィラキシー反応／呼吸困難、咽喉絞扼感／アナフィラキシー反応／舌腫脹、アナフィラキシー反応／紅斑／そう痒症、眼充血／呼吸困難各 1 例）、回復したが後遺症あり 2 例（呼吸困難／低血圧／喘鳴、呼吸困難／低血圧各 1 例）以外は回復であった。

アナフィラキシーの発生はまれであるが、ワクチン接種後の既知のリスクであり（Vaccine, 2007; 25: 5675-84）、上記の発現状況を踏まえ、ショック、アナフィラキシーについて、本剤接種時の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

## ② 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、脳炎・脳症、脊髄炎

MedDRA PT の「急性散在性脳脊髄炎」、「脳炎」、「脳症」及び「脊髄炎」を集計した。

本剤では、臨床試験では認められず、海外製造販売後 2 例（脳症、脳炎各 1 例）に認められた。いずれも重篤であり、転帰は、軽快 1 例（脳症）、未回復 1 例（脳炎）であった。

TIV-HD では、臨床試験 5 例、海外製造販売後 13 例に認められた。臨床試験では、FIM12 試験において 5 例（脳症 4 例、急性散在性脳脊髄炎 1 例）に認められ、いずれも重篤であった。重篤な事象のうち、急性散在性脳脊髄炎 1 例は、本剤との因果関係が否定されなかった。転帰は、5 例いずれも回復であった。海外製造販売後において認められた 13 例は、いずれも重篤であり、脳症 7 例、急性散在性脳脊髄炎

3例、脊髄炎2例及び脳炎1例であった。重篤症例の転帰は、未回復1例（脳症）、死亡1例（脳症）、不明5例（急性散在性脳脊髄炎及び脊髄炎各2例、脳炎1例）以外は回復であった。

急性散在性脳脊髄炎、脳炎・脳症及び脊髄炎について、ワクチン接種後の既知のリスクであり（Vaccine. 2007; 25: 5771-92）、上記の発現状況を踏まえ、本剤接種時の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

### ③ 視神経炎

MedDRA PTの「視神経炎」を集計した。

本剤では、臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

TIV-HDでは、臨床試験では認められず、海外製造販売後において認められた1例は重篤であり、転帰は未回復であった。

視神経炎について、本剤では認められておらず、TIV-HDでも発現は非常に限られているが、インフルエンザワクチンを含むワクチン接種後の副反応として報告されている（Autoimmun Rev 2013; 12: 990-7）。視神経炎は、他のインフルエンザワクチンでも注意喚起されており、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

### ④ ギラン・バレー症候群

MedDRA PTの「ギラン・バレー症候群」を集計した。

本剤では、臨床試験1例、海外製造販売後13例に認められた。臨床試験では、QHD00012試験においてギラン・バレー症候群1例が認められ重篤であったが、ワクチン接種後7週間以上経過しており、本剤との因果関係は否定された。転帰は回復であった。海外製造販売後において認められたギラン・バレー症候群13例はいずれも重篤であった。転帰は、回復2例、未回復8例、死亡1例<sup>34)</sup>、不明2例であった。

TIV-HDでは、臨床試験で認められず、海外製造販売後20例に認められた。海外製造販売後において認められた20例は、いずれも重篤であったが、重篤症例の転帰は、回復3例、軽快4例、未回復5例、死亡1例<sup>35)</sup>、不明7例であった。

ギラン・バレー症候群について、ワクチン接種後の既知のリスクであり（Vaccine 2011; 29: 599-612）、上記の発現状況を踏まえ、本剤接種時の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

### ⑤ 痙攣（熱性痙攣を含む）

痙攣に関連する事象として、MedDRA SMQの「痙攣」に該当するPTを集計した。

本剤では、臨床試験では認められず、海外製造販売後において、7例に認められた。いずれも重篤であり、重篤な事象は、痙攣発作3例、てんかん2例、強直性間代性運動、小発作てんかん各1例であった。転帰は回復5例（痙攣発作3例、てんかん、小発作てんかん各1例）、不明2例（てんかん、強直性間代性運動各1例）であった。

<sup>34)</sup> 9歳男性。本剤とCOVID-19ワクチンを併用投与から7日後に症状を発症し、筋電図は、初期ギラン・バレー症候群の可能性と適合性があると報告された。既往歴や併用薬は不明。死因は呼吸不全と報告された。

<sup>35)</sup> 6歳男性。TIV-HDの接種8日後にギラン・バレー症候群の症状が発現。既往歴、家族歴、薬剤歴は不明。神経学的検査や検査結果、脳脊髄液所見、電気生理学的所見、臨床所見、又は事象の経過に関する情報は不明。死因は報告されていない。

TIV-HD では、臨床試験 7 例、海外製造販売後 16 例に認められた。臨床試験では、QHD00013 試験において 1 例（痙攣発作）に認められ、重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。FIM07 試験において 1 例（てんかん）に認められ、重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。FIM12 試験において 5 例（痙攣 4 例、複雑部分発作 1 例）に認められ、いずれも重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。海外製造販売後において認められた 16 例は、いずれも重篤であり、痙攣発作 13 例、てんかん、認知障害発作及び小発作てんかん各 1 例であった。転帰は、死亡 1 例（痙攣発作）、不明 1 例（痙攣発作）、回復したが後遺症あり 1 例（痙攣発作）以外は回復であった。

痙攣は、ワクチン接種後の既知のリスクであり（Vaccine. 2004; 22: 557-62）、上記の発現状況を踏まえ、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考え。

#### ⑥ 血小板減少性紫斑病、血小板減少

血小板減少性紫斑病について MedDRA PT の「血小板減少性紫斑病」、血小板減少について「血小板減少症」を集計した。

- 血小板減少性紫斑病について

本剤では、臨床試験では認められず、海外製造販売後において、1 例に認められたが、転帰は回復であった。

TIV-HD では、臨床試験及び海外製造販売後ともに認められなかった。

- 血小板減少について

本剤では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 7 例に認められた。臨床試験では、QHD00013 試験において 1 例に認められ、非重篤であった。海外製造販売後において認められた 7 例は、いずれも重篤であり、転帰は軽快 2 例、未回復 2 例、不明 3 例であった。

TIV-HD では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 3 例に認められた。臨床試験では、FIM12 試験において認められた 1 例は重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は未回復であった。

海外製造販売後において認められた 3 例は、いずれも重篤であった。転帰は、軽快 1 例、未回復 1 例、不明 1 例であった。

血小板減少症について、ワクチン接種後の既知のリスクであり（Vaccine 2007; 25: 5717-24）、血小板減少性紫斑病については、インフルエンザワクチンのシステマティックレビューからまれであるとされているが（Trop Dis Travel Med Vaccines 2023; 9: 22）、国内 QIV-SD の添付文書でも注意喚起されていること、上記の発現状況を踏まえ、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考え。

#### ⑦ 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）

血管炎に関連する事象として、MedDRA SMQ の「血管炎（広域）」に該当する PT を集計した。

本剤では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 25 例に認められた。臨床試験では、QHD00012 試験において 1 例（過敏性血管炎）に認められ、重篤であり、本剤との因果関係は否定されなかった。転帰は回復であった。海外製造販売後において認められた 25 例のうち 20 例は重篤であり、重篤な事象は、リウマチ性多発筋痛 8 例、血管炎 4 例、皮膚血管炎及び過敏性血管炎各 3 例、血管性紫斑病 2 例、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病及び巨細胞性動脈炎各 1 例であった。転帰は未回復 7 例（リウマチ性多発筋痛 3 例、血管炎 2 例、過敏性血管炎 1 例、過敏性血管炎／皮膚血管炎 1 例）、軽快 2 例（血管性紫斑病及び

リウマチ性多発筋痛各 1 例)、不明 6 例(リウマチ性多発筋痛 3 例、血管性紫斑病、皮膚血管炎及び血管炎各 1 例)、回復したが後遺症あり 2 例(過敏性血管炎及びリウマチ性多発筋痛各 1 例)以外は回復であった。

TIV-HD では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 12 例に認められた。臨床試験では、FIM12 試験において 1 例(リウマチ性多発筋痛)に認められ、重篤であり、因果関係は否定され、転帰は回復であった。海外製造販売後において認められた 12 例のうち、10 例は重篤であり、重篤な事象は、リウマチ性多発筋痛 7 例、血管炎 3 例であった。転帰は、軽快 1 例(血管炎 1 例)、未回復 5 例(リウマチ性多発筋痛 4 例、血管炎 1 例)、不明 3 例(リウマチ性多発筋痛 2 例、血管炎 1 例)以外は回復であった。

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)についてワクチン接種後の既知のリスクであり(Vaccine 2016; 34: 6641-51)、上記の発現状況を踏まえ、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

#### ⑧ 皮膚粘膜眼症候群(スティーヴンス・ジョンソン症候群)

MedDRA PT の「スティーヴンス・ジョンソン症候群」を集計した。

本剤では、臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

TIV-HD では、臨床試験 1 例、海外製造販売後 2 例に認められた。臨床試験では、FIM12 試験において 1 例に認められ、重篤であったが、因果関係は否定され、転帰は回復であった。海外製造販売後において認められた 2 例は、いずれも重篤であった。転帰は、回復 1 例、未回復 1 例であった。

本剤接種時には認められておらず、TIV-HD でも発現は非常に限られているが、ワクチン接種後の既知のリスクであり(Vaccine 2007; 25: 5697-706)、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考ええる。

#### ⑨ 失神

MedDRA PT の「失神」を集計した。

本剤では、臨床試験 4 例、海外製造販売後 16 例に認められた。臨床試験では、QHD00011 試験において 1 例に認められ、非重篤であった。QHD00013 試験において認められた 3 例は、いずれも重篤であったが、本剤との因果関係は否定された。転帰は回復 2 例、回復したが後遺症あり 1 例であった。海外製造販売後において、失神が 16 例に認められ、いずれも重篤であった。転帰は回復 9 例、軽快 2 例、未回復 1 例、死亡 1 例<sup>36)</sup>、不明 3 例であった。

TIV-HD では、臨床試験 56 例、海外製造販売後 79 例に認められた。臨床試験では、QHD00013 試験において認められた 2 例は、いずれも重篤であり、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。FIM05 試験において認められた 6 例は、1 例は重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復であった。FIM12 試験において認められた 33 例は、いずれも重篤であったが、本剤との因果関係は否定された。転帰は回復 32 例、回復したが後遺症あり 1 例であった。FIM07 試験において認められた 15 例は、いずれも重篤であったが、本剤との因果関係は否定され、転帰は回復 14 例、死亡 1 例<sup>37)</sup>であ

<sup>36)</sup> 81 歳女性。失神エピソードの後、本剤接種の翌日に死亡したと報告された。患者の既往歴には、大腿骨骨折、筋緊張亢進、骨粗鬆症、認知症、脳幹卒中、心房細動、憩室炎、脳血管損傷、高血圧があった。患者の過去の治療歴及び併用薬に関する情報は提供されなかった。

<sup>37)</sup> 81 歳男性。TIV-HD 接種 195 日後に失神を発現し、転帰は死亡と報告された。治験責任医師は基礎疾患である心臓疾患が原因であり、TIV-HD との因果関係なしと報告された。

った。海外製造販売後において認められた 79 例のうち、78 例は重篤であった。転帰は、回復 68 例、未回復 2 例、死亡 2 例<sup>37)、38)</sup>、不明 2 例、回復したが後遺症あり 4 例であった。

失神は、ワクチン接種後に起こりうる有害事象であり (Vaccine 2007; 25: 5875-81)。上記の発現状況を踏まえ、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起が必要であると考えられる。

#### ⑩ 肝機能障害・黄疸

MedDRA の「肝機能障害 NOS (LLT)」及び「黄疸 (PT)」を集計した。

本剤では、臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

TIV-HD では、臨床試験において 1 例に認められた。FIM07 試験において、黄疸 1 例 (転帰：死亡) が認められたが、肝臓への転移性癌が原因とされ、本剤との因果関係は否定された。

#### ⑪ 喘息発作

MedDRA LLT の「喘息発作」を集計した。

本剤では、臨床試験では認められず、海外製造販売後において 2 例に認められた。いずれも非重篤であり、転帰は未回復 1 例、不明 1 例であった。

TIV-HD では、臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

#### ⑫ 急性汎発性発疹性膿疱

MedDRA PT の「急性汎発性発疹性膿疱症」を集計した。

本剤では、臨床試験では認められず、海外製造販売後において 2 例に認められた。いずれも重篤であり、転帰は軽快 2 例であった。

TIV-HD では、臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

#### ⑬ 間質性肺炎

MedDRA LLT の「間質性肺炎」を集計した。

本剤及び TIV-HD における臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

#### ⑭ ネフローゼ症候群

MedDRA PT の「ネフローゼ症候群」を集計した。

本剤及び TIV-HD における臨床試験、海外製造販売後のいずれにおいても認められなかった。

⑩～⑭は、本剤及び TIV-HD のいずれにおいても、発現が認められていない又は非常に限られており、これまでに本剤との明確な因果関係を示す症例は認められていないものの、国内 QIV-SD の添付文書で重大な副反応として注意喚起されている事象であることを踏まえ、本剤の重大な副反応として添付文書にて注意喚起し、これらの発現状況について引き続き情報収集する予定である。なお、特に注目すべき事象については、本剤で認められた事象のみではなく、TIV-HD で認められた事象も含めて、添付文書で注意喚起を行う。

<sup>38)</sup> 年齢不明の男性。TIV-HD 投与 3 カ月後、他の製造業者ワクチン 2 種類 (肺炎球菌及び COVID-19 ワクチン) 投与 1 カ月後に失神を発症し、転帰は死亡と報告された。基礎疾患として心臓疾患を有していた。

### 7.R.3.3. 特殊な背景を有する集団における安全性について

QHD00010 試験では、安定状態にある慢性疾患を有する被験者は、治験の実施又は完了に影響を及ぼさない限り、組入れ可能とされた。被験者がインフルエンザの発症により重篤な影響を受けるリスクが高い医学的状态/疾病の罹患についてリスク状態と規定し、事前に規定した合併症<sup>39)</sup>の有無別に安全性について検討した(表 28)。本剤群及び QIV-SD 群で、合併症の有無によらず、有害事象の発現割合に明確な差は認められなかった。

表 28 安全性の成績の概要 (QHD00010 試験、安全性解析対象集団)

	合併症あり		合併症なし	
	本剤群 N=177	国内 QIV-SD 群 N=177	本剤群 N=872	国内 QIV-SD 群 N=874
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定注射部位反応	79 (44.6)	65 (36.7)	467 (53.6)	450 (51.5)
Grade3 の特定注射部位反応	2 (1.1)	2 (1.1)	7 (0.8)	12 (1.4)
特定全身反応	57 (32.2)	32 (18.1)	242 (27.8)	172 (19.7)
Grade3 の特定全身反応	3 (1.7)	0	2 (0.2)	2 (0.2)
非特定有害事象	13 (7.3)	11 (6.2)	58 (6.7)	74 (8.5)
副反応	7 (4.0)	2 (1.1)	19 (2.2)	28 (3.2)
Grade3 の非特定有害事象	0	0	2 (0.2)	4 (0.5)
Grade3 の副反応	0	0	1 (0.1)	1 (0.1)
重篤な有害事象	0	0	2 (0.2)	5 (0.6)
重篤な副反応	0	0	0	1 (0.1)
治験中止に至った有害事象	0	0	1 (0.1)	3 (0.3)
治験中止に至った副反応	0	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

本剤の安全性について、QHD00008 試験、QHD00010 試験、QHD00011 試験、QHD00013 試験及び QHD00028 試験では、いずれの試験においても本剤との因果関係ありと判断された28日以内に死亡に至った有害事象及び注目すべき有害事象は認められなかった。QHD00013 試験において、本剤及びTIV-HD で認められた特定反応及び非特定有害事象の発現割合は同様であり(7.2.2参照)、ワクチン株が3価と4 価の違いによる安全性の新たな懸念は認められていない。臨床試験において、TIV-HDは累計で約 例、本剤は累計で約 例に接種され、20 年 月までにTIV-HDは 接種分、本剤は 接種分を超えるワクチンが海外で製造販売されている。臨床試験及びこれまでの製造販売後の安全性情報より、本剤及びTIV-HDの安全性プロファイルは同様であり、忍容性は良好であると考え。

60歳以上の日本人を対象としたQHD00010試験において、本剤群の特定全身反応の発現割合が、国内 QIV-SD群よりも僅かに高かったが、特定注射部位反応、非特定有害事象、治験中止に至った有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は両群で同程度であり、国内QIV-SDの皮下接種と比較して新たな安全性の懸念は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、日本人を対象とした臨床試験において、海外臨床試験や海外の製造販売後で認められている有害事象と比較して新たな安全性の懸念は認められておらず、国内 QIV-SD と比較して特定反応の発現割合が若干高い傾向があるものの、その多くが軽度であることを踏まえると、忍容可能と判断した。また、60~64 歳と 65 歳以上、合併症の有無で有害事象の発現割合に明確な差は認められ

<sup>39)</sup> 事前に規定した合併症として、被験者の既往歴に次のいずれかがある場合とされた。喘息/気管支喘息、気管支拡張症、慢性気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、肺気腫、慢性心不全、心不全、糖尿病、橋本病、甲状腺機能亢進症、甲状腺機能低下症、肝硬変、前立腺癌、糖尿病性腎症。

ていないものの、治験に組み入れられた被験者は来院可能なものとされ、高齢者であっても比較的全身状態の良い被験者であったと考えられること、日本人における接種経験は限られていること等を踏まえると、新たな安全性の懸念が認められた場合には、速やかに医療現場に情報提供する必要があると考える。

#### 7.R.3.4. 他のワクチンとの同時接種について

申請者は、本剤と他のワクチンとの同時接種について、以下のように説明している。

SARS-CoV-2ワクチンとの併用は、ワクチン接種の全体の期間を短縮し、医療機関への来院数を減らすことにつながることから、本剤とスパイクボックスを併用した際の安全性及び免疫原性について、スパイクボックスの接種歴のある65歳以上の成人を対象に実施された多施設共同非盲検試験（海外第Ⅱ相試験：QHD00028試験）で検討した。

QHD00028試験では、本剤とスパイクボックス（100 $\mu$ g）を同時又は単独で接種したときの安全性及び免疫原性について、3つの接種群（本剤及びスパイクボックス群（以下、「併用群」）、本剤単独群、スパイクボックス単独群）で評価した。

ワクチン接種後21日目にHAI試験で評価した各ワクチン株に対するGMT、抗体価が1:40以上の被験者の割合及び抗体陽転率<sup>40)</sup>は、併用群及び本剤単独群で類似していた。

ワクチン接種後21日目における各ワクチンの免疫応答に及ぼす併用接種の影響を評価するための解析として、ベースラインにおけるHAI抗体価の対数値又は酵素免疫測定法（ELISA）濃度を共変量として含む共分散分析モデルを用いて、接種群間のGMT又はGMC比を推定した（表29）。本剤に含まれるワクチン株に対する免疫応答について、併用群及び本剤単独群間、又は併用群及びスパイクボックス単独群間で意味のある差はいずれも認められず、スパイクボックスの併用接種は、本剤の免疫原性に影響を及ぼさないと考えられた。

表29 インフルエンザウイルス又はSARS-CoV-2（起源株）に対するHAI抗体反応（QHD00028試験、免疫原性解析対象集団）

インフルエンザウイルスに対する免疫応答					
	併用群（N=100）		本剤単独群（N=92）		併用群/本剤単独群 GMT比 [95% CI] <sup>1)</sup>
	N1	GMT [95% CI] <sup>1)</sup>	N1	GMT [95% CI] <sup>1)</sup>	
A/H1N1	97	363 [276; 476]	86	366 [272; 491]	0.870 [0.614; 1.23]
A/H3N2	97	286 [233; 352]	86	315 [257; 386]	0.893 [0.702; 1.14]
B/YAMAGATA	97	429 [350; 525]	86	471 [378; 588]	0.878 [0.710; 1.09]
B/VICTORIA	97	377 [325; 438]	86	390 [327; 465]	0.955 [0.789; 1.16]
SARS-CoV-2に対する免疫応答					
	併用群（N=100）		スパイクボックス単独群（N=103）		併用群/スパイクボックス単独群 GMC比 [95% CI]
	N1	GMC [95% CI]	N1	GMC [95% CI]	
SARS-CoV-2（起源株）	97	7634 [6445; 9042]	103	7904 [6883; 9077]	0.970 [0.792; 1.19]

N＝解析対象例数、N1＝データが利用可能であった例数  
ワクチン株は A/H1N1: A/Victoria/2570/2019 IVR-215 (H1N1), A/H3N2: A/Tasmania/503/2020 IVR-221 (an A/Cambodia/e0826360/2020-like virus) (H3N2)、 B1/Yamagata: B/Phuket/3073/2013, B2/Victoria: B/Washington/02/2019<sup>1)</sup> 両側 95%CI は対数変換した抗体価を正規分布に近似に基づき算出

安全性について、各群における安全性の概要は表30のとおりであった。特定反応及び非特定反応共に多くは軽度であった。特定反応は、本剤を単独で接種した場合に比べ、スパイクボックス接種群（併用群又はスパイクボックス単独群）で高い傾向が認められたものの、本剤単独接種群と比較して安全性に関する懸念は認められず、忍容可能と考える。

<sup>40)</sup> ベースライン（ワクチン接種前）の HAI 抗体価が 10（1/dil）未満でワクチン接種後 21 日目の抗体価が 40（1/dil）以上、又はベースラインの HAI 抗体価が 10（1/dil）以上でワクチン接種後 21 日目の HAI 抗体価が 4 倍以上上昇した場合と定義した。

表 30 安全性の成績の概要<sup>a)</sup> (QHD00028 試験、安全性解析対象集団)

	併用群 (N=100)	本剤単独群 (N=92)	スパイクバックス単独群 (N=104)
	n/N1 (%)	n/N1 (%)	n/N1 (%)
特定注射部位反応	86/100 (86.0)	55/89 (61.8)	95/104 (91.3)
Grade3 の特定注射部位反応	8/100 (8.0)	2/89 (2.2)	8/104 (7.7)
特定全身反応	80/100 (80.0)	44/89 (49.4)	87/104 (83.7)
Grade3 の特定全身反応	13/100 (13.0)	1/89 (1.1)	14/104 (13.5)
非特定有害事象	17/100 (17.0)	11/92 (12.0)	15/104 (14.4)
副反応	6/100 (6.0)	4/92 (4.3)	7/104 (6.7)
Grade3 の非特定有害事象	1/100 (1.0)	1/92 (1.1)	0
Grade3 の副反応	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0
治験中止に至った有害事象	0	0	0
死亡に至った有害事象	0	0	0

N=解析対象例数、N1=データが利用可能であった例数、n=発現例数

a) 21 日以内に認められた有害事象

機構は、以下のように考える。

本邦において、国内QIV-SDは、新型コロナワクチンを含めてその他のワクチンと同時接種が可能となっている<sup>41)</sup> <sup>42)</sup>。本剤は高用量ではあるものの、QHD00028試験成績から、新型コロナワクチンとの同時接種について、免疫原性及び安全性の観点から懸念は認められていないと考える。

#### 7.R.4. 臨床的位置付け及び効能・効果について

申請者は、本剤の本邦における臨床的位置付け及び効能・効果について、以下のように説明している。

インフルエンザは感染力の強い急性のウイルス性疾患であり、あらゆる年齢層の人々が罹患し、公衆衛生上の大きな問題となっている。ワクチン接種は、インフルエンザの発症及びインフルエンザに伴う合併症を予防する最も効果的な手段である<sup>43)</sup>。本邦では、65歳以上の成人及び合併症を有する60～64歳の成人は、インフルエンザワクチンの定期接種の対象とされており、毎年の高齢者におけるインフルエンザワクチン接種により、インフルエンザの発症とその合併症に関連する医療的・経済的負担の減少が期待されている。

インフルエンザワクチンの発症予防効果や症状軽減効果は、ワクチン接種を受ける人の年齢、基礎疾患及び免疫力、並びにワクチンに含まれるウイルス株とその地域で流行しているウイルス株との類似性に左右されるが、高齢者では、主として免疫老化やフレイル、合併症の増加により、標準用量インフルエンザワクチン（1株当たり15 µgのHA）の有効性が、健康な若年成人と比較して低下することが報告されている（Vaccine. 2009;27:5043-53）。高齢者のインフルエンザに対する予防効果を高めるための戦略の一つとして、60歳以上の成人を対象に、1回接種量中の1株当たりの抗原量を増やした本剤（各ウイルス株当たり60 µgのHA）を開発した。

FIM12試験や10シーズン連続で3,400万人以上を対象に実施された製造販売後リアルワールド有用性研究において、標準用量インフルエンザワクチン（細胞由来ワクチン及びアジュバントありのワクチンを含む）と比較して、TIV-HDのインフルエンザに関連する臨床的アウトカムへの高い効果が認められている（Vaccine 2021; 39: A24-35）。本剤の発症予防効果について、検証試験は実施していないものの、QHD00011試験及びQHD00013試験の結果も踏まえると、TIV-HDで観察された有効性の改善は、本剤を

<sup>41)</sup> 「「予防接種法第5条第1項の規定による予防接種の実施について」の一部改正について」（令和2年2月4日付け健発0204第5号）

<sup>42)</sup> 「定期接種実施要領」（令和6年3月29日改正）18項(2)

<sup>43)</sup> WHO : [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal)). (最終確認日 2024年10月10日)

接種した60歳以上の被験者にも外挿できると考える。同様に、60歳以上の日本人において、本剤は国内既承認QIV-SDに比べ優れた免疫応答を誘導したことから（QHD00010試験）、本剤について、60歳以上の日本人においてもより有効性が期待できる。

以上より、本剤は日本人においてもインフルエンザに対して、より発症予防効果が期待できると考えられた。したがって、本剤の効能・効果を「インフルエンザの予防」と設定した。なお、2024年2月23日にWHOから発出された「Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024-2025 northern hemisphere influenza season」において、2020年3月よりB/Yamagata系統による発症が認められていないことを踏まえ、B/Yamagata系統のワクチン株を含めないことが推奨されている。

■ TIV-HDは、FIM12試験及び製造販売後研究において高齢者における有効性及び安全性が確認されていることから、日本人においても本剤と同様に有効性及び安全性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験に加えて、海外におけるTIV-HDを含めた本剤の臨床試験における有効性及び安全性の結果、さらに海外製造販売後に得られている情報を踏まえると、60歳以上の日本人において、本剤接種後の忍容性は良好であり、インフルエンザに対する有効性は期待できると考える。安全性について、国内QIV-SDと比較して、新たな懸念は認められていない（7.R.3参照）。免疫原性については、QHD00010試験において、国内QIV-SDに対して本剤の免疫原性の優越性が示されており（7.1.2参照）、国内QIV-SDと同等以上の免疫原性を有することが示されている。一方、インフルエンザの発症予防効果について、国内QIV-SDとの比較検討は行われておらず、インフルエンザの発症予防と免疫応答の相関性は確立されていないことを踏まえると、インフルエンザの発症予防について国内QIV-SDとの位置付けは明確ではないと考える。以上を踏まえ、本剤は、60歳以上の日本人に対して、インフルエンザ予防に対する選択肢の一つとして臨床的意義はあると判断した。なお、令和6年9月2日に開催された第35回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会にて、2025/2026シーズンから日本におけるインフルエンザワクチンはYamagata系統を除いた3価とすることが決定している。

■、TIV-HDについても、TIV-HDの臨床試験成績及び製造販売後に得られている情報より、本剤と同様に日本人における有効性及び安全性は期待できると考える。

#### 7.R.5. 用法・用量について

本剤の用法・用量「60歳以上の者に1回、0.7 mLを筋肉内接種する。」の設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

本剤の1株当たりのHA含量に基づく用量は、TIV-HDの用量に基づき設定した。

NIH 01-597試験において、65歳以上の健康成人を対象に、3用量（1回接種当たり各ワクチン株のHAを15 µg、30 µg及び60 µg含有）の3価インフルエンザワクチンの安全性及び免疫原性を評価した。1回接種当たり各ワクチン株のHAを60 µg含有する製剤では、3種類のワクチン抗原に対する赤血球凝集抑制及び中和抗体レベルの平均値が他の低用量製剤よりも高い傾向が認められ、注射部位反応の発現割合が高かったが、ほとんどは軽度で一過性であり、忍容性は良好であった。本試験に基づき、以降の開発では、1株当たりのHA含量として60 µgが選択された。

FIM01試験において、TIV-HD（1株当たり60 µgのHAを含有）では、TIV-SD（1株当たり15 µgのHAを含有）と比較して免疫原性が改善され、忍容可能であった。また、FIM05試験において、TIV-SD

に対して TIV-HD の免疫原性の優越性が示され、さらに FIM12 試験やその他の無作為化比較試験及びリアルワールド有用性研究でインフルエンザ予防効果が認められたことより、TIV-HD の用量の妥当性が示された。

本剤では、TIV-HD と同様に、1 株当たり 60 µg の HA を含有する製剤を用いて、臨床試験を実施した。65 歳以上を対象とした海外第Ⅲ相試験 (QHD00013 試験) において、免疫原性について TIV-HD に対して非劣性であることが示され、2 種類目の B 型株を追加しても、他のワクチン株に対する免疫応答への影響は見られず、ワクチンの安全性プロファイルにも影響は認められなかった。60 歳以上を対象とした海外第Ⅲ相試験 (QHD00011 試験) では、QIV-SD に対して本剤の免疫原性の優越性が示され、安全性も忍容可能であった。65 歳以上の日本人を対象とした国内第 I/II 相試験 (QHD00008 試験) では、本剤の筋肉内又は皮下接種は、国内 QIV-SD の皮下接種と比較して高い免疫応答が誘導され、安全性も忍容可能であった。本剤の接種経路について、筋肉内接種は皮下接種と比較して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、筋肉内接種のみを接種経路として開発することとした。60 歳以上の日本人を対象とした国内第Ⅲ相試験 (QHD00010 試験) において、本剤の筋肉内接種は、国内 QIV-SD の皮下接種に対して免疫原性の優越性を示し、安全性に関する懸念は認められなかった。また、本剤の免疫原性及び安全性プロファイルは、日本人と海外臨床試験成績とで類似していた。したがって、日本人に対しても、製剤中の 1 株当たり 60 µg の HA を含む用量の妥当性が示された。

以上より、本申請における本剤の用法・用量を「60歳以上の者に1回、0.7 mLを筋肉内接種する。」と設定した。

機構は、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び 7.R.5 の用法・用量の検討を踏まえると、用法・用量を申請者案のとおり設定することは受入れ可能と考える。

#### 7.R.6. 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後の検討事項について、以下のように説明している。

本剤は、1 回接種量中の 1 株当たりの抗原量を国内 QIV-SD と比較して高用量としたインフルエンザワクチンである。本剤の安全性について、国内外の臨床試験及び製造販売後の安全性情報から、国内 QIV-SD と比較して、接種部位反応等の特定反応事象の発現頻度は高いものの、その他の有害事象の発現頻度は同程度であり、観察された事象に大きな違いはなく、新たな安全性の懸念は認められていない。

医薬品リスク管理計画の安全性検討事項は、国内 QIV-SD の添付文書において重大な副反応とされている事象に基づき設定した。なお、肝機能障害、間質性肺炎及びネフローゼ症候群は、国内 QIV-SD において認められているが、本剤の国内外の臨床試験及び海外製造販売後では認められていない。安全性検討事項である重要な潜在的リスク（ギラン・バレー症候群、視神経炎等）は、国内臨床試験では認められず、海外製造販売後の副反応の発現頻度は非常に低いことから、追加の医薬品安全性監視活動として製造販売後調査は実施せず、国内外の副反応報告や文献分析等により、被接種者を限定することなく広範囲な情報を収集し、その発現状況を把握することがより適切と考える。

以上より、製造販売後には、市販直後調査を実施するとともに、通常の医薬品安全性監視活動として国内外の副反応、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集を行い、当該評価結果に基づき、必要に応じて、追加の医薬品安全監視活動及び追加のリスク最小化策の必要性の有無を検討する予定である。

機構は、以下のように考える。

本剤の安全性について、国内外の臨床試験成績より、国内 QIV-SD と比較して新たな懸念は認められず、特定反応の発現割合が若干高い傾向があるものの、多くが軽度であることから、忍容可能であると判断した（7.R.3 参照）。なお、これまでに得られている国内外の臨床試験成績から、人種又は民族差による安全性プロファイルの差異は認められていない。

安全性検討事項に設定した事象のうち、肝機能障害、間質性肺炎及びネフローゼ症候群は、国内外の臨床試験及び海外製造販売後では認められていないが、製造販売後に国内 QIV-SD と同様のリスクが生じる可能性が否定できないことから、国内 QIV-SD の添付文書において重大な副反応とされている全ての事象を安全性検討事項に設定し、引き続き、製造販売後の安全性監視を行うことが重要と考える。

安全性検討事項に設定した事象は、いずれの事象も発現頻度が低いことが想定され、一部の施設や被接種者を対象とした製造販売後調査等から情報収集することは困難であり、通常の医薬品安全性監視活動により情報を収集し、得られた情報に基づき安全性対策等の必要な対応を行うことで、本剤のリスク管理を適切に行うという申請者の方針は理解できる。したがって、本剤の製造販売後においては、合併症や既往歴などの様々な背景を有する高齢者に接種が想定されることを踏まえ、国内外の副反応報告や研究報告等から得られた情報に基づき、継続的に本剤のベネフィット・リスクバランスを評価し、必要に応じて追加の医薬品安全性監視活動や追加のリスク最小化活動を設定する必要があると考える。

以上の機構の判断の適切性については、専門協議における検討も踏まえて最終的に判断する。

## 8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

### 8.1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-2）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目のインフルエンザの予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は高齢者におけるインフルエンザの予防ワクチンの新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 11 月 18 日

### 申請品目

[販 売 名] エフルエルダ筋注  
[一 般 名] 高用量インフルエンザ HA ワクチン  
[申 請 者] サノフィ株式会社  
[申請年月日] 令和 5 年 12 月 19 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) の「7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断を支持する意見に加えて、以下の意見が出された。

- 海外において本剤の接種経験が蓄積されているものの、本邦においては本剤の接種経験は少ないことから、製造販売承認後の本剤の安全性の評価は継続する必要がある。

機構は、本邦での接種経験は限定的であり、臨床試験に組み入れられた被験者は高齢者であっても比較的全身状態の良い被験者であったと考えられることから、国内外での TIV-HD 及び QIV-HD の製造販売後の安全性情報を収集し、評価した上で本剤の安全性に係る情報を適切に医療現場に提供するように申請者に求め、申請者は適切に対応する旨を回答した。

#### 1.1. 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、専門委員より、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に関する機構の判断は支持された。

機構は、本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 31 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 32 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 31 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ショック、アナフィラキシー</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ギラン・バレー症候群</li> <li>・ 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）</li> <li>・ けいれん（熱性けいれんを含む）</li> <li>・ 脳炎・脳症、脊髄炎、視神経炎</li> <li>・ 血小板減少性紫斑病、血小板減少</li> <li>・ 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）</li> <li>・ 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、急性汎発性発疹性膿疱症</li> <li>・ 肝機能障害、黄疸</li> <li>・ 喘息発作</li> <li>・ 間質性肺炎</li> <li>・ ネフローゼ症候群</li> </ul>	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

表 32 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## 2. 審査報告（1）の修正事項

審査報告（2）作成時に、審査報告（1）を以下のとおり修正したが、本修正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	修正前	修正後
2	21～22	B 型 Yamagata 系統	2 種類の B 型株
30	13	ワクチン接種後に視神経炎が報告されている。	ワクチン接種後の副反応として報告されている。
23	31～34	本剤は、TIV-HD に B/Yamagata 系統のワクチン株が追加されている。海外第Ⅲ相試験（QHD00011 試験）では、60 歳以上の被験者において、本剤は QIV-SD に比べ有意に高い抗体応答を誘導すること、また、B/Yamagata 系統の追加が他の 3 種類のワクチン株の免疫原性に影響を及ぼさないことが示されている。	また、本剤は、TIV-HD に含まれている B 型株とは異なる系統の B 型株が追加されているが、B 型株の追加は他の 3 種類のワクチン株の免疫原性に影響を及ぼさなかった。海外第Ⅲ相試験（QHD00011 試験）では、60 歳以上の被験者において、本剤は QIV-SD に比べ有意に高い抗体応答を誘導することが示されている。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

インフルエンザの予防

[用法・用量]

60 歳以上の者に 1 回、0.7 mL を筋肉内接種する。

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (United States)	米国疾病予防管理センター
CI	Confidence Interval	信頼区間
CQA	Critical Quality Attribute	重要品質特性
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMT	Geometric mean titers	幾何平均抗体価
HA	Hemagglutinin	赤血球凝集素 (ヘムアグルチニン)
HAI	Hemagglutination Inhibition	赤血球凝集抑制
ILI	influenza-like illness	インフルエンザ様疾患
LLT	lowest level term	下層語
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MSL	Master Seed Lot	マスターシードロット
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
PT	Preferred terms	基本語
QIV-SD	Standard-dose quadrivalent influenza vaccine	本剤と同一の有効成分を含む海外既承認 4 価インフルエンザワクチン (1 株当たり 15 µg/HA 含有)
SMQ	Standard MedDRA query	MedDRA 標準検索式
SPF	Specific Pathogen Free	特定病原体フリー
SRR	Seroresponse rate	抗体反応率
TIV-HD	High-dose trivalent influenza vaccine	本剤と同一の有効成分を含む海外既承認 3 価インフルエンザワクチン (1 株当たり 60 µg/HA 含有)
TIV-SD	Standard-dose trivalent influenza vaccine	本剤と同一の有効成分を含む海外既承認 3 価インフルエンザワクチン (1 株当たり 15 µg/HA 含有)
VE	Vaccine Efficacy	ワクチン有効率
VRBPAC	Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee	ワクチン並びに関連の生物製剤に関する諮問委員会
WHO	World Health Organization	世界保健機関
WSL	Working Seed Lot	ワーキングシードロット
スパイクボックス	—	スパイクボックス筋注
本薬	—	インフルエンザ A 型株及び B 型株 (H1N1、H3N2、Yamagata 系統及び Victoria 系統) に由来する HA 抗原を 1 株当たり 60 µg、計 240 µg を含有し、本剤と同一組成の添加剤を使用した製剤
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
国内 QIV-SD	—	国内既承認 4 価インフルエンザワクチン (1 株当たり 15 µg/HA 含有) ( )
本剤	—	エフルエルダ筋注 (QIV-HD)