

総 説

高用量インフルエンザワクチンの主なエビデンスと
これに基づく各国の公衆衛生機関の推奨新城 雄 士^{1,2,3}

要 旨

季節性インフルエンザは、すべての年齢層で高い罹患率を示すが、特に高齢者においては、軽症の呼吸器感染症にとどまらず、肺炎やその他呼吸器・心血管疾患のリスクを高めるなど、幅広い疾病負荷をもたらす。一方で、高齢者では免疫機能が低下し、若年者と比較して標準用量のインフルエンザワクチン（標準用量ワクチン）による防御効果が得られにくいとされる。このようなアンメットニーズに対して高用量インフルエンザワクチン（高用量ワクチン）が開発された。高用量ワクチンは、2009年の米国FDAの承認以降、欧米における複数のランダム化比較試験や観察研究から、標準用量ワクチンと比較して、インフルエンザだけでなく、肺炎、その他呼吸器・心血管疾患による入院に対する有効性を示すエビデンスが、10年以上一貫して得られてきた。国内の臨床試験でも、標準用量ワクチンと比較し、高い免疫原性が示された。近年、インフルエンザワクチン株として、厚生労働省の選定株に加え、WHO推奨株であれば使用可能との見解が示された。このため国内でも、より高い有効性が期待できるワクチンが導入され、インフルエンザによる疾病負荷の軽減への貢献が期待される。

はじめに

従来から、国内外を問わず季節性インフルエンザの流行により多くの患者が外来受診し、小児や高齢者を中心に入院を必要とする症例

も多くみられてきた。しかし2019年に発生した新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の世界的な流行（パンデミック）により、感染対策の徹底、国内外の渡航制限などが行われ、その影響もあつてか、2020/2021年シーズン、

1：サノフィ株式会社 ワクチンメディカル部 2：ロンドン大学衛生熱帯医学大学院 3：長崎大学
責任著者連絡先：サノフィ株式会社 ワクチンメディカル部

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号 東京オペラシティタワー

Tel : 090-4725-9774 E-mail : Takeshi.Arashiro@sanofi.com

キーワード：インフルエンザ、高齢者、疾病負荷、高用量インフルエンザワクチン、公衆衛生

2021/2022年シーズンにおいて国内ではインフルエンザの大きな流行は認められなかった¹⁾。その後、新型コロナウイルス感染症の5類感染症移行に伴い、行動・生活様式などは新型コロナウイルス感染症のパンデミック前の状態に戻りつつある。これに伴い、2022/2023年シーズンにはインフルエンザの再度の流行を認め、定点当たり報告数が1を割らずに2023/2024年シーズンに例年よりも早いタイミングで入った。今後も新型コロナウイルス感染症のパンデミック前同様に、インフルエンザの流行により特に高齢者を中心に入院患者や死亡が増加する可能性が高い。国内においては、インフルエンザワクチンが、65歳以上の者および60～64歳で基礎疾患をもつ者が定期接種の対象であり、それ以外の者においても任意接種として広く接種が行われている²⁾。しかし、重症化しやすい高齢者においては、インフルエンザワクチンの有効性が低い傾向にあるという報告もあり^{3)~5)}、重症化リスクの高い高齢者や基礎疾患をもつ者に対して、より効果的な予防方法を継続的に検討していく必要がある。本稿では、特にインフルエンザの疾病負荷が大きい高齢者向けに開発された、高用量インフルエンザワクチン（高用量ワクチン）のエビデンスとこれに基づく各国の公衆衛生機関における高用量ワクチンの推奨を概説する。

高齢者における インフルエンザの疾病負荷

インフルエンザは一般に幅広い年齢層で高い罹患率を示すが、新型コロナウイルス感染症のパンデミック前には入院患者に占める60歳以上の割合は60%以上であるなど、重症患者は高齢者により多く認められる（国立感染症研究所のインフルエンザ入院サーベイランス、図1）⁶⁾⁷⁾。また、高齢者ではフレイルを伴うことが多く、フレイルはインフルエンザ

の重症化リスクの1つとなっている⁸⁾。日本において介護支援を必要としない65歳以上の77103例を対象に、インフルエンザによる入院を調査した報告では、フレイルがある者ではない者と比較して、インフルエンザ入院リスクが高まることが示されている⁸⁾。さらに、インフルエンザは、特に高齢者においては、軽症の呼吸器感染症にとどまらず、肺炎や心血管疾患のリスクを高めたり、糖尿病患者における血糖コントロールを困難にしたり、高齢者の日常生活における基本的な活動能力を低下させるなど、幅広い疾病負荷をもたらすことが明らかにされている^{9)~12)}。

高齢者における インフルエンザワクチンの アンメットニーズと 高用量インフルエンザワクチン

これまで述べたとおり、高齢者ではインフルエンザの疾病負荷が非常に大きい一方で、免疫機能が低下しており、従来のインフルエンザワクチンでは若年層と比較して防御効果が得られにくい可能性がある³⁾⁴⁾。実際に、海外や日本におけるシステマティックレビュー・メタ解析では、65歳以上のワクチン有効率は65歳未満と比較して低いことが示されている³⁾⁹⁾。このため高齢者に対してより良い防御効果の得られるインフルエンザワクチンの必要性が従来より認識されていたが、このようなアンメットニーズに応えるべく開発されたのが高用量ワクチン（サノフィ株式会社）である。高用量ワクチンは、国内で流通する標準用量のインフルエンザワクチン（標準用量ワクチン）と同じ不活化スプリットワクチンであるが、ヘマグルチニン（hemagglutinin）抗原が標準用量ワクチンの4倍量（1ウイルス株あたり、標準用量では15 μ gのところ本ワクチンは60 μ g）含まれており、効率よく免疫を誘導することが可能となっている。米国で

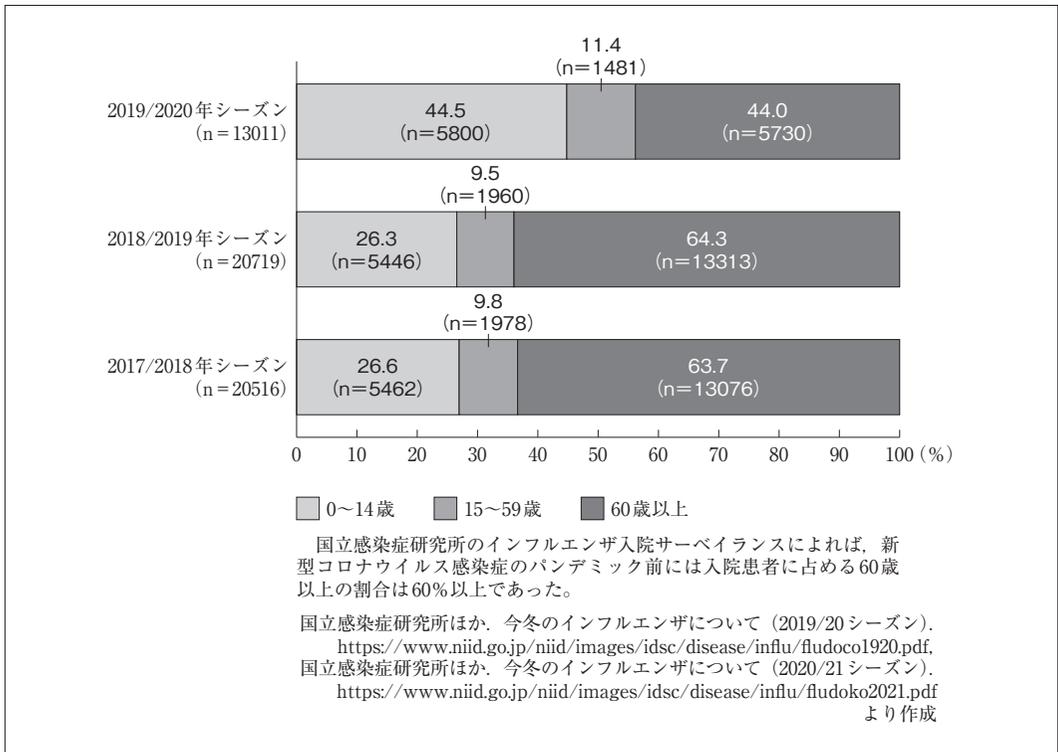


図1 各シーズン別の年齢別のインフルエンザ入院報告数 (国立感染症研究所：インフルエンザ入院サーベイランス)

は2009年にFDAにより承認され、2010/2011年のインフルエンザ流行期に先立って65歳以上の高齢者に対して使用が開始された。本ワクチンは、カナダ (2015年承認)、オーストラリア (2017年承認)、ブラジル (2018年承認)、英国 (2019年承認)、欧州 (2020年承認)、ニュージーランド (2020年承認) など、数十カ国以上で承認されている。2021年1月の時点で、本ワクチンは過去10年間において全世界で1億6600万回接種されている¹³⁾。国内では、厚生労働省が開発優先度の高いワクチンの1つに指定して、開発を要請した¹⁴⁾¹⁵⁾。

高用量インフルエンザワクチンの主なエビデンス

高用量ワクチンに関する主なエビデンスには次のようなものがある。

1. 臨床的有効性を検討した後期第Ⅲ～Ⅳ相のランダム化比較試験¹⁶⁾

米国での免疫原性評価に基づく承認後、米国とカナダの126の臨床試験施設に登録された65歳以上の31989例を対象に、高用量ワクチン (高用量群) と標準用量ワクチン (標準用量群) を比較するために、ランダム化、二重盲検、実薬対照比較試験が実施された。本試験における有効性、安全性および免疫原性の評価は、2011～2012年および2012～2013年の北半球のインフルエンザ流行シーズン中に実施された。

その結果、主要評価項目である、インフルエンザ様症状を認める検査診断されたインフルエンザ（ウイルス型や亜型・系統を問わない）は、高用量群では15990例中228例（1.4%）、標準用量群では15993例中301例（1.9%）で発生した〔相対的な有効性：24.2%、95%信頼区間（CI）：9.7～36.5〕。有害事象は高用量群1323件（8.3%）、標準用量群1442件（9.0%）で発生した（相対リスク：0.92%、95%CI：0.85～0.99）。なお、ワクチン接種後の免疫応答の程度を示す赤血球凝集阻止試験における抗体価および抗体陽転率は、高用量群で有意に高いことが示された。このように、65歳以上の患者に対して高用量ワクチンは、標準用量ワクチンと比較して有意に高い抗体応答を誘導し、検査診断されたインフルエンザに対してより優れた発症予防効果を認めた。特記事項として、対照群がプラセボではなく標準用量ワクチンであったが、これは高齢者において標準用量ワクチンがスタンダードオプケア、標準予防法となっているからである。

2. 相対的有効性について¹⁷⁾

ワクチンの有効性評価において、プラセボまたは介入なし（未接種）との比較では、絶対的有効性（absolute vaccine efficacy）が用いられている。しかし、前項に示した臨床試験では、標準用量ワクチンと比較した高用量ワクチンの有効性である相対的有効性（relative vaccine efficacy）により評価が実施されている。この相対的有効性の意味を説明する。誰もワクチンを打っていない場合に100例がインフルエンザを発症する集団があり、ワクチンAの、（プラセボやワクチンがない場合と比較した）絶対的有効性が30%であると仮定する。この場合、この集団にワクチンAを導入すると、100例中30例がワクチンAにより予防できるということになる（70例はワクチンを打っていても発症）。高用量ワクチンのような新たなワクチンBが24.2%という相対的有効率であった場合、ワクチンAを接種し

た場合（70例が発症）を基準とし、24.2%の発症リスクを減少、つまり、さらに約17例の発症を抑えるということになる。結果、30例+17例の減少で、絶対的有効率として推定すると、47%ということになる。つまり、この例だと、高齢者にとって30%のミスマッチの年でも、高用量ワクチンを用いると中程度の有効性が推定されるということになる。別の例で、高齢者における標準用量ワクチンの絶対的有効性が50%であると仮定すると、高用量ワクチンの絶対的有効性は62%と推定される。

3. 入院や死亡等の臨床的有効性を検討する大規模ランダム化比較試験の実現可能性を検討した試験¹⁸⁾

2021～2022年のインフルエンザ流行シーズン中において、65～79歳のデンマークの一般市民を対象にしたオープンラベルのランダム化比較試験が実施された。本試験は、ルーチンのワクチン接種の枠組みとして行われており、アウトカムデータ収集には全国規模の医療データベースが用いられており、このようなプラグマティックな（実臨床に即した）ランダム化比較試験の実現可能性を評価することを主目的とし、副次的評価として入院や死亡等のアウトカムが収集された。

本試験では12477例が1：1でランダムに割り付けられ、高用量群6245例、標準用量群6232例が解析対象となった。対象者の平均年齢は71.7±3.9歳、女性は47.1%であった。インフルエンザまたは肺炎による入院は、高用量群で6245例中10例（0.2%）、標準用量群で6232例中28例（0.4%）で発生した（相対的な有効率：64.4%、95%CI：24.4～84.6）。また、全死亡は高用量群で6245例中21例（0.3%）、標準用量群で6232例中41例（0.7%）で発生した（相対的な有効率：48.9%、95%CI：11.5～71.3）。本試験の結果、既存の医療データシステムを使用した、高用量群と標準用量群のプラグマティックなランダム化比較試験

の実施が可能であることが示された。また、高用量群は標準用量群と比較してインフルエンザまたは肺炎による入院の発生率および全死亡は低くなっていた。本試験で、入院や死亡等の重症なアウトカムに対する高用量群の有効性が示唆されたことにより、高用量ワクチンの有効性について新たにエビデンスが示された。

4. 高齢者における高用量ワクチンの有効性に関するシステマティックレビュー・メタ解析¹⁹⁾

高用量ワクチンにおいては、1.で示した米国とカナダにおけるランダム化比較試験以降、3.で示したランダム化比較試験を含めて、多くの介入研究・観察研究が行われた。2023年に発表されたランダム化比較試験および観察研究のシステマティックレビュー・メタ解析では、65歳以上の高齢者における様々なインフルエンザ関連のアウトカムに対する、標準用量ワクチン（標準用量群）と比較した高用量不活化ワクチン（高用量群）の相対的有効性などを解析・検討している。解析対象には、高用量と標準用量を比較した21研究（6報のランダム化比較試験、15報の観察研究）から、2009/2010年～2019/2020年、2021/2022年の計12のインフルエンザシーズンにおける4500万人以上のデータが含まれた。高用量群は標準用量群と比較して、インフルエンザ様疾患、インフルエンザによる救急受診・入院、インフルエンザ関連入院、肺炎による入院、呼吸器疾患による入院、心血管疾患による入院、呼吸器疾患・心血管疾患による入院、全原因による入院のそれぞれに対して、有意に優れた予防効果が示された。また、サブグループ解析では、高用量群は標準用量群と比較して流行しているインフルエンザ株とワクチン抗原の一致/不一致に関係なく、高齢者の各年齢層（65歳以上、75歳以上、85歳以上）において、インフルエンザ関連のアウトカムに対する一貫性のある優れた予防効果が認め

られた。

5. 日本の65歳以上における高用量ワクチンの免疫原性と安全性の検討（第Ⅰ/Ⅱ相試験）²⁰⁾

高用量ワクチンについては、国内においても第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験が実施されている。第Ⅰ/Ⅱ相試験では、65歳以上の健康な成人175例を対象に高用量ワクチンの免疫原性と安全性が検討されている。本試験では、高用量ワクチンを筋肉内接種した群（60例：高用量筋肉内接種群）、高用量ワクチンを皮下接種した群（60例：高用量皮下接種群）、標準用量ワクチンを接種した群（55例：標準用量群）の3群にランダムに割り付けられた。

その結果、高用量ワクチン群は接種経路にかかわらず標準用量群と比較して、ワクチン接種後（接種28～35日目）の赤血球凝集阻止試験における抗体価および抗体陽転率は高かった。有害事象については各群間で類似した傾向がみられ忍容性は良好であった。

6. 日本の60歳以上における高用量ワクチンの免疫原性と安全性の検討（第Ⅲ相試験）²¹⁾

国内第Ⅲ相試験では、60歳以上の成人2100例を対象に高用量ワクチンの免疫原性と安全性が検討されている。本試験では、高用量ワクチンを筋肉内接種した群（1048例、高用量群）と標準用量ワクチンを皮下接種した群（1047例、標準用量群）に1：1にランダムに割り付けられた。その結果、標準用量群と比較して、高用量群は、（国内でインフルエンザワクチン株として選定された株に対する免疫応答を含めて）有意に高い抗体価と抗体陽転率を認めた。局所反応と自発的な報告による有害事象の頻度は皮下注であることもあり、標準用量で若干高く、全身性反応は高用量で若干高い傾向であった。ただし、両群とも大多数はグレード1で、特に、発熱の頻度も非常に低く、深刻な有害事象の頻度もそれぞれ0.2%、0.5%であった。

7. 米国における高用量ワクチンによる公衆衛生的・経済的効果の検討²²⁾

米国において高用量ワクチン導入後の公衆衛生的・経済的効果を検討した研究が報告されている。本研究はCenters for Disease Control and Prevention (CDC) やそのほかの公的データベースからのデータに基づいて検討されている。結果、過去9年間で、高用量ワクチンの接種により1333479例のインフルエンザ症例、769476例の受診、40004例の緊急外来受診、520342例の呼吸器疾患・心血管疾患による入院、73689例のインフルエンザ関連の死亡を回避したと推定された。また、これらの疾病負荷の回避により、46億ドルの医療費が節減されたと推定された。

以上のように、高用量ワクチンは、インフルエンザウイルスの変異のしやすさにもかかわらず、主に欧米における数多くのランダム化比較試験や観察研究において、12年以上の長期にわたって一貫性のある有効性を示してきた。また、高用量ワクチンは、標準用量ワクチンと比較して、高い免疫原性の誘導が認められるだけでなく、インフルエンザの発症予防や肺炎、呼吸器疾患、心血管疾患による入院を低減することが示されている。また、国内においても、第Ⅰ/Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験において、標準用量ワクチンと比較して有意に高い免疫原性が示され、安全性も検討された。

各国の公衆衛生機関における高用量インフルエンザワクチンの推奨

上述のエビデンスに基づき、各国の公衆衛生機関において、高齢者に対する高用量ワクチン接種の推奨が示されている(表1)^{23)~28)}。各国の公衆衛生機関による高用量ワクチンの推奨は、それぞれ異なる方法論に基づいて決定されている。一部の国の推奨では、Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) システムを用いたものとなっている。

日本と欧米におけるインフルエンザワクチン株選定・製造・出荷プロセスの相違と、高用量インフルエンザワクチンで使用されているワクチン株と日本で使用されているワクチン株の比較

日本と海外では季節性インフルエンザワクチンの製造株選定のプロセスに相違がある²⁹⁾。海外においては、WHOの推奨に基づいて、複数の製造候補から各ワクチン製造会社が製造株を1つ選択して製造するという流れになっている²⁹⁾。一方、これまで日本においては、国立感染症研究所において1~複数の製造候補株を順位付けして推薦し、厚生労働省は国立感染症研究所の推薦および審議会での検討を踏まえて、1つの製造株を選定し、国内のすべてのワクチン製造会社は選定された製造株でワクチンを製造していた²⁹⁾。このため、高用量ワクチンで用いられているワクチン株と、日本で用いられている株が異なる場合がある。ただし、日本で選定されたワクチン株および高用量ワクチンの株は、いずれもWHOが毎年公開している推奨株候補のリストから選択されている(表2)^{30)~32)}。2023年、厚生労働省は国立感染症研究所の推奨株だけでなく、WHO推奨のワクチン株のリストに含まれているものであれば、日本においても使用可能との見解を示し、高用量ワクチンを含めた海外で製造されたインフルエンザワクチンが国内で使用できる可能性がある²⁹⁾。

まとめ

高用量インフルエンザワクチンは、海外において10年以上にわたる使用実績がある。ま

表1 各国における高用量インフルエンザワクチンの推奨（2024年3月現在）

公衆衛生機関名	推奨概要（抜粋）
米国 CDC ²³⁾ ACIP ²⁴⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量ワクチンは65歳以上に承認された。 ・65歳以上では、高用量ワクチン、組換えインフルエンザワクチン、アジュバント添加ワクチンが優先的に推奨される。 ・高用量ワクチンは他の標準用量ワクチンよりも抗原を多く含む。 ・65歳以上を対象にした、高用量ワクチンと標準用量ワクチンを比較した免疫原性研究のデータによると高用量ワクチンではより強い免疫応答がみられた。 ・高用量ワクチンは、標準用量ワクチンと比較して、65歳以上の者のインフルエンザ予防に24%効果的であると示された。 ・高用量ワクチンの一般的な副反応は軽微で一時的であった。痛み、注射部位の発赤、頭痛、筋肉痛、倦怠感等がみられた。 ・65歳以上の者は、免疫防御が加齢とともに弱くなり、インフルエンザによる重篤な合併症を発症するリスクが高くなる。 ・65歳以上の者には、高用量ワクチン、組換えワクチン、アジュバントワクチンを直接比較した研究は少なく、いずれかのワクチンが他のワクチンに比べて優れているという結論は出されていない。 ・65歳以上の者には、高用量ワクチン、組換えワクチン、アジュバントワクチンは、標準用量と比較して相対的な有効性が示されている。
欧州 ECDC ²⁵⁾ (高用量ワクチン についての記載)	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者を対象とした1件の介入研究において、高用量ワクチンと標準用量ワクチンを比較した研究では、検査診断されたインフルエンザに対して、相対的に高い効果を示した。 ・高齢者を対象とした1件の観察研究において、高用量ワクチンは、接種なしと比較して、検査診断されたインフルエンザを有意に減少させた。
カナダ NACI ²⁶⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者において、高用量ワクチンは標準用量ワクチンと比較して優れた予防効果をもたらすという十分なエビデンスがある。
オーストラリア NCIRS ²⁷⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・65歳以上の高齢者を対象に、高用量ワクチンと標準用量ワクチンの効果を比較したところ、高用量ワクチンはインフルエンザやその合併症の予防において、標準用量ワクチンよりもわずかに優れた効果がある可能性が示されている。
ドイツ STIKO ²⁸⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・季節性インフルエンザの予防のために、60歳以上のすべての者に対して、WHOが推奨する最新の株の組み合わせによる高用量ワクチンの接種が、他のワクチンの接種よりも推奨されている。

米国、欧州、カナダ、オーストラリア、ドイツの公衆衛生機関における、高齢者に対する高用量インフルエンザワクチン（高用量ワクチン）の接種の推奨を示す。

た、インフルエンザだけでなく、肺炎、その他呼吸器・心血管疾患による入院に対する有効性を示す多くのエビデンスを一貫して示し続けている。このような強固なエビデンスをもつインフルエンザワクチンは高用量ワクチンが唯一であり、これらのエビデンスを踏まえて、欧米をはじめとする各国の公衆衛生機関は、高齢者に対する高用量ワクチンの接種を推奨している。

日本においては、これまで国内のワクチン製造企業のインフルエンザワクチンのみが用

いられてきたが、世界的にみると複数のグローバル企業がインフルエンザワクチンを各国に供給している。例えば、2024年現在、世界でのインフルエンザワクチンのシェアが最大規模であるサノフィは高用量ワクチンや組み換え蛋白のインフルエンザワクチンなど、複数のインフルエンザワクチンを製造販売しており、またCOVID-19で新たなモダリティとして注目を集めたmRNAインフルエンザワクチンも開発中である³³⁾。厚生労働省より、インフルエンザワクチン株について、WHOの推

表2 WHO推奨株, 高用量インフルエンザワクチンで採用されている株, 国内選定株の比較

シーズン (年)	WHO推奨株 (類似株を含む) ³¹⁾	高用量インフルエンザ ワクチン採用株 ³⁰⁾	国内選定株 ³²⁾	マッチ
2023～ 2024	A/Victoria/4897/2022 (H1N1) pdm09-like virus A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus B/Austria/1359417/ 2021 (Victoria lineage)- like virus B/Michigan/01/2021 (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Victoria/4897/2022 IVR-238 (H1N1) pdm09 A/Darwin/9/2021 SAN-010 (H3N2) B/Michigan/01/2021 (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	A/Victoria/4897/2022 (IVR238) (H1N1) pdm09 A/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2) B/Austria/1359417/ 2021 (BVR-26) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	B/Victoriaは高用量イン フルエンザワクチンと国 内選定株で異なるものの、 ともにWHO推奨株に含 まれている。
2022～ 2023	A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus A/Victoria/1/2020 (H1N1)-like virus A/Darwin/9/2021 (H3N2)-like virus B/Austria/1359417/ 2021 (Victoria lineage)- like virus B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 A/Darwin/9/2021 (H3N2) B/Austria/1359417/ 2021 (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1) pdm09 A/Darwin/9/2021 (SAN-010) (H3N2) B/Austria/1359417/ 2021 (BVR-26) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株は共 通している。
2021～ 2022	A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09-like virus A/Tasmania/503/ 2020 (H3N2)-like virus A/Cambodia/ e0826360/2020 (H3N2)-like virus B/Washington/02/ 2019 (Victoria lineage)- like virus B/Victoria/705/2018 (Victoria lineage)- like virus B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Victoria/2570/2019 (H1N1) pdm09 A/Cambodia/ e0826360/2020 (H3N2) B/Washington/02/ 2019 (Victoria lineage)	A/Victoria/1/2020 (IVR-217) (H1N1) pdm09 A/Tasmania/503/2020 (IVR-221) (H3N2) B/Victoria/705/2018 (BVR-11) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	A/H3N2, B/Victoriaは 高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株で異 なるものの、ともにWHO 推奨株に含まれている。

(表つづく)

(表のつづき)

シーズン (年)	WHO推奨株 (類似株を含む) ³¹⁾	高用量インフルエンザ ワクチン採用株 ³⁰⁾	国内選定株 ³²⁾	マッチ
2020～ 2021	A/Guangdong- Maonan/SWL1536/ 2019 (H1N1) pdm09- like virus A/Hong Kong/2671/ 2019 (H3N2)-like virus B/Washington/02/ 2019 (Victoria lineage)- like virus B/Victoria/705/201 (Victoria lineage)- like virus B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Guangdong- Maonan/SWL1536/ 2019 (H1N1) pdm09 A/Hong Kong/2671/ 2019 (H3N2) B/Washington/02/ 2019 (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	A/Guangdong- Maonan/SWL1536/ 2019 (CNIC-1909) (H1N1) pdm09 A/Hong Kong/2671/ 2019 (NIB-121) (H3N2) B/Victoria/705/2018 (BVR-11) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	B/Victoriaは高用量イン フルエンザワクチンと国 内選定株で異なるものの、 ともにWHO推奨株に含 まれている。
2019～ 2020	A/Brisbane/02/2018 (H1N1) pdm09-like virus A/Kansas/14/2017 (H3N2)-like virus B/Maryland/15/2016 (Victoria lineage)- like virus B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Brisbane/02/2018 IVR-190 (H1N1) pdm09 A/Kansas/14/2017 X-327 (H3N2) B/Maryland/15/2016 BX-69A (Victoria lineage)	A/Brisbane/02/2018 (IVR-190) (H1N1) pdm09 A/Kansas/14/2017 (X-327) (H3N2) B/Maryland/15/2016 (NYMC BX-69A) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株は共 通している。
2018～ 2019	A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus A/Singapore/INFIMH- 160019/2016 (H3N2)- like virus B/Maryland/15/2016 (Victoria lineage)- like virus B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus	A/Michigan/45/2015 X-275 (H1N1) pdm09 A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016 IVR-186 (H3N2) B/Maryland/15/2016 BX-69A (Victoria lineage)	A/Singapore/GP1908/ 2015 (IVR-180) (H1N1) pdm09 A/Singapore/INFIMH- 16-0019/2016/(IVR- 186) (H3N2) B/Maryland/15/2016 (NYMC BX69A) (Victoria lineage) B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株は共 通している。

(表つづく)

(表2 WHO推奨株, 高用量インフルエンザワクチンで採用されている株, 国内選定株の比較のつづき)

シーズン (年)	WHO推奨株 (類似株を含む) ³¹⁾	高用量インフルエンザ ワクチン採用株 ³⁰⁾	国内選定株 ³²⁾	マッチ
2017～ 2018	A/Michigan/45/2015 (H1N1) pdm09-like virus	A/Michigan/45/2015 X-275 (H1N1) pdm09		A/H1N1, B/Victoriaは 高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株で異 なるものの, とともにWHO 推奨株に含まれている。
	A/Singapore/GP1908/ 2015 (H1N1)-like virus		A/Singapore/GP1908/ 2015 (IVR-180) (H1N1) pdm09	
	A/Hong Kong/4801/ 2014 X-263 (H3N2)- like virus	A/Hong Kong/4801/ 2014 X-263B (H3N2)	A/Hong Kong/4801/ 2014 (X-263) (H3N2)	
	B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)- like virus	B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)		
	B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)- like virus		B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)	
	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)- like virus		B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	
2016～ 2017	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus	A/California/07/2009 X-179A (H1N1) pdm09	A/California/7/2009 (X179A) (H1N1) pdm09	B/Victoriaは高用量イン フルエンザワクチンでは 選定されていないものの, 高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株はと ともにWHO推奨株に含ま れている。
	A/Hong Kong/4801/ 2014 (H3N2) pdm09- like virus	A/Hong Kong/4801/ 2014 X-263B (H3N2)	A/Hong Kong/4801/ 2014 (X-263) (H3N2)	
	B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)-like virus	B/Brisbane/60/2008 (Victoria lineage)		
	B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)- like virus		B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)	
	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)		B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	
2015～ 2016	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus	A/California/07/2009 X-179A (H1N1) pdm09	A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1) pdm09	B/Victoriaは高用量イン フルエンザワクチンでは 選定されていないものの, 高用量インフルエンザワ クチンと国内選定株はと ともにWHO推奨株に含ま れている。
	A/Switzerland/ 9715293/2013 (H3N2)- like virus	A/Switzerland/ 9715293/2013 NIB-88 (H3N2)	A/Switzerland/ 9715293/2013 (NIB-88) (H3N2)	
	B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)-like virus		B/Texas/2/2013 (Victoria lineage)	
	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	B/Phuket/3073/2013 (Yamagata lineage)	

(表つづく)

(表のつづき)

シーズン (年)	WHO 推奨株 (類似株を含む) ³¹⁾	高用量インフルエンザ ワクチン採用株 ³⁰⁾	国内選定株 ³²⁾	マッチ
2014～ 2015	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09-like virus	A/California/07/2009 X-179A (H1N1) pdm09	A/California/7/2009 (X-179A) (H1N1) pdm09	A/H3N2は高用量イン フルエンザワクチンと国内 選定株で異なるものの、 ともにWHO推奨株に含 まれている。
	A/Texas/50/2012 (H3N2)-like virus	A/Texas/50/2012 X-223A (H3N2)		
	A/New York/39/2012 (H3N2) -like virus		A/New York/39/2012 (X-233A) (H3N2)	
	B/Massachusetts/ 2/2012 (Yamagata lineage)-like virus	B/Massachusetts/ 02/2012 (Yamagata lineage)	B/Massachusetts/ 2/2012 (BX-51B) (Yamagata lineage)	

高用量インフルエンザワクチン採用株と国内選定株は、ともにWHOが毎年公開している推奨株候補のリストから選択されている。

奨株リストの株であれば、日本においても使用可能であるとの見解が示され、より重症化しやすい高齢者で、標準用量と比較して相対的に高い有効性を示してきた海外製の高用量ワクチンなどが今後国内においても接種可能となると考えられる³⁴⁾。これにより、日本でもインフルエンザによる疾病負荷の軽減への貢献が今後期待される。

<謝辞>

本稿作成にあたり編集支援をいただいたVML & Ogilvy Japan 合同会社 進藤玲子氏に深謝申し上げます。この支援はサノフィ株式会社の資金提供によるものである。

利益相反

新城雄士はサノフィ株式会社の社員である。本稿の執筆費用はサノフィ株式会社が提供した。

文 献

1) 国立感染症研究所. インフルエンザ過去10年間との比較グラフ.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-V813-idsc/nap/130-flu-10year.html> (2024年7月23日アクセス可能).

2) 厚生労働省. 令和5年度 今シーズンのインフルエンザ総合対策について.

<https://www.mhlw.go.jp/stf/index2023.html> (2024年7月23日アクセス可能).

3) Taniguchi K, Ikeda S, Hagiwara Y, et al. Epidemiology and burden of illness of seasonal influenza among the elderly in Japan : A systematic literature review and vaccine effectiveness meta-analysis. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 ; 15 : 293-314.

4) 河合直樹. 日本臨床内科医会研究の20年間を振り返って—インフルエンザワクチンの有効性に関するメタアナリシスとCOVID-19ワクチンとの同時期接種—. *日本臨床内科医会会誌* 2022 ; 36 : 222-226.

5) Guo J, Chen X, Guo Y, et al. Real-world effectiveness of seasonal influenza vaccination and age as effect modifier : A systematic review, meta-analysis and meta-regression of test-negative design studies. *Vaccine*. 2024 ; 42 : 1883-1891.

6) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2019/20シーズン). 令和2年8月27日.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/>

- disease/influ/fludoco1920.pdf (2024年7月23日アクセス可能).
- 7) 国立感染症研究所, 厚生労働省結核感染症課. 今冬のインフルエンザについて (2020/21シーズン). 令和3年12月10日.
<https://www.niid.go.jp/niid/images/idsc/disease/influ/fludoko2021.pdf> (2024年7月23日アクセス可能).
- 8) Iwai-Saito K, Sato K, Aida J, Kondo K. Association of frailty with influenza and hospitalization due to influenza among independent older adults : a longitudinal study of Japan Gerontological Evaluation Study (JAGES). *BMC Geriatr.* 2023 ; **23** : 249.
- 9) Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness. *Vaccine.* 2021 ; **39**(Suppl. 1) : A6-14.
- 10) Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, et al. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke : a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. *Eur Respir J.* 2018 ; **51** : 1701794.
- 11) Samson SI, Konty K, Lee WN, et al. Quantifying the Impact of Influenza Among Persons With Type 2 Diabetes Mellitus : A New Approach to Determine Medical and Physical Activity Impact. *J Diabetes Sci Technol.* 2021 ; **15** : 44-52.
- 12) Andrew MK, MacDonald S, Godin J, et al. Persistent Functional Decline Following Hospitalization with Influenza or Acute Respiratory Illness. *J Am Geriatr Soc.* 2021 ; **69** : 696-703.
- 13) Diaco M, Chang LJ, Seet B, et al. Introductory paper : High-dose influenza vaccine. *Vaccine.* 2021 ; **39**(Suppl. 1) : A1-5.
- 14) Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, et al. Randomized, Double-Blind Controlled Phase 3 Trial Comparing the Immunogenicity of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine in Adults 65 Years of Age and Older. *J Infect Dis.* 2009 ; **200** : 172-180.
- 15) 厚生労働省. 第32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・流通部会資料 (令和5年5月24日).
https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33297.html (2024年7月23日アクセス可能).
- 16) DiazGranados CA, Dunning AJ, Kimmel M, et al. Efficacy of High-Dose versus Standard-Dose Influenza Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2014 ; **371** : 635-645.
- 17) Lewis NM, Chung JR, Uyeki TM, et al. Interpretation of Relative Efficacy and Effectiveness for Influenza Vaccines. *Clin Infect Dis.* 2022 ; **75** : 170-175.
- 18) Johansen ND, Modin D, Nealon J, et al. A Pragmatic Randomized Feasibility Trial of Influenza Vaccines. *NEJM Evid.* 2023 ; **2** : EVIDoA2200206.
- 19) Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, et al. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics : Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine X.* 2023 ; **14** : 100327.
- 20) Sanchez L, Matsuoka O, Inoue S, et al. Immunogenicity and safety of high-dose quadrivalent influenza vaccine in Japanese adults ≥65 years of age : a randomized controlled clinical trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 ; **16** : 858-866.
- 21) Sanchez L, Nakama T, Nagai H, et al. Superior immunogenicity of high-dose quadrivalent inactivated influenza vaccine versus Standard-Dose vaccine in Japanese Adults ≥60 years of age : Results from a phase III , randomized clinical trial. *Vaccine.* 2023 ; **41** : 2553-2561.
- 22) Net P, Colrat F, Nascimento Costa M, et al.

- Estimating public health and economic benefits along 10 years of Fluzone[®] High Dose in the United States. *Vaccine*. 2021 ; **39**(Suppl. 1) : A56-69.
- 23) CDC. Fluzone High-Dose Seasonal Influenza Vaccine.
https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_fluzone.htm (2024年7月23日アクセス可能).
- 24) ACIP. Summary : 'Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)—United States, 2023-24'.
<https://www.cdc.gov/flu/professionals/acip/summary/summary-recommendations.htm> (2024年7月23日アクセス可能).
- 25) ECDC. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines.
<https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines> (2024年7月23日アクセス可能).
- 26) NACI. Literature Review Update on the Efficacy and Effectiveness of High-Dose (Fluzone[®] High-Dose) and MF59-Adjuvanted (Fluad[®]) Trivalent Inactivated Influenza Vaccines in Adults 65 Years of Age and Older.
<https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/executive-summary-literature-review-update-efficacy-effectiveness-fluzone-high-dose-fluad-trivalent-inactivated-influenza-vaccines-adults-65-older.html> (2024年7月23日アクセス可能).
- 27) NCIRS. Influenza vaccines GRADE assessments.
<https://www.ncirs.org.au/our-work/australian-immunisation-handbook/influenza-grade-assessments> (2024年7月22日アクセス可能).
- 28) STIKO. Decision and scientific justification of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) for the update of the influenza vaccination recommendation for persons aged ≥60 years (rki.de).
<https://edoc.rki.de/handle/176904/7510> (2024年7月22日アクセス可能).
- 29) 厚生労働省. 第31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・流通部会資料 (令和5年1月25日).
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001038666.pdf> (2024年7月23日アクセス可能).
- 30) Fluzone HD Prescribing Information.
- 31) WHO. Candidate vaccine viruses and potency testing reagents.
<https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations/candidate-vaccine-viruses> (2024年7月23日アクセス可能).
- 32) 国立感染症研究所. インフルエンザワクチン株.
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/2066-idsc/related/584-atpcs002.html> (2024年7月23日アクセス可能).
- 33) Sanofi. Your Health. Vaccines : Influenza.
<https://www.sanofi.com/en/your-health/vaccines/influenza> (2024年7月23日アクセス可能).
- 34) Sanofi. 高用量4価インフルエンザワクチン (QIV-HD) 日本で製造販売承認申請.
<https://www.sanofi.co.jp/assets/dot-jp/pressreleases/2023/231219.pdf> (2024年7月23日アクセス可能).

The Main Evidence for High-dose Influenza Vaccine and The Systematic Reviews of These Studies by Official Public Health Organizations Worldwide

Takeshi Arashiro^{1,2,3}

1 : *Sanofi Vaccines Medical, Tokyo, Japan*

2 : *London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom*

3 : *Nagasaki University, Nagasaki, Japan*

Contact information : Takeshi Arashiro

Sanofi Vaccines Medical, Tokyo, Japan

Tokyo Opera City Tower 3-20-2 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 163-1488, Japan

Tel : +81-90-4725-9774 E-mail : Takeshi.Arashiro@sanofi.com

Abstract

Influenza poses a substantial burden both in Japan and overseas. Especially in the older adults, the disease burden of influenza is severe with over half of hospitalization occurring in this age group. Furthermore, influenza causes not only mild acute respiratory infection, but also may increase severe pneumonia and cardiorespiratory diseases. This could be due to immunosenescence in older adults, resulting in lower effectiveness of influenza vaccine. To address this unmet need, the high-dose influenza vaccine was developed.

Since the U.S. FDA approval of the high-dose influenza vaccine in 2009, over the course of more than a decade, multiple randomized controlled trials and observational studies have consistently demonstrated evidence of higher efficacy/effectiveness compared to the standard dose against laboratory-confirmed influenza as well as hospitalization due to pneumonia and cardiorespiratory diseases. Clinical trials in Japan have also showed higher immunogenicity compared to standard-dose influenza vaccines.

In recent years, the Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) has indicated that, in addition to the influenza strains recommended by the National Institute of Infectious Diseases and endorsed by MHLW, any strain included in the WHO list of recommended strains can be used. This suggests that, in the future, vaccines with higher efficacy, such as high-dose influenza vaccine, may become available for domestic use. This development is expected to contribute to further reduction of the disease burden caused by influenza and associated hospitalization in Japan.

Key words : influenza, elderly, disease burden, high-dose influenza vaccine, public health

(受理日 : 2024年7月30日)