

高齢者に対するインフルエンザワクチン ファクトシート

令和 7（2025）年 10 月 22 日

国立健康危機管理研究機構

国立感染症研究所

目 次

1. インフルエンザの基本的知見

(1) 疾患の特性

- ① 臨床症状・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
- ② 感染経路・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7
- ③ 治療法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
- ④ 鑑別を要する他の疾患・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
- ⑤ ウイルスの特徴・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・8
- ⑥ 検査法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9

(2) 国内の疫学情報と疾病負荷（他国との比較）

- ① 日本国内のサーベイランス体制・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
- ② 日本国内の疫学情報・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10
- ③ 他国の疫学状況・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

(1) 予防接種の目的と導入の経緯・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・14

(2) ワクチン製剤

- ① 不活化インフルエンザH A ワクチン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16
- ② 高用量インフルエンザH A ワクチン・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・16

(3) 有効性の観点

- ① 免疫原性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・17
- ② 発症予防効果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・20

(4) 安全性の観点

- ① 臨床試験における安全性評価・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25
- ② 注目すべき有害事象・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・27
- ③ 特定の集団における安全性・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28

(5) 医療経済学的な観点・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・29

(6) 諸外国の導入状況

- ① 高齢者における季節性インフルエンザワクチンの種類・・・・・・・・・・・・・33
- ② 季節性インフルエンザワクチンの推奨および導入状況・・・・・・・・・・・・・33

3. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・36

4. 執筆担当者・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・46

序 文

日本において、2001年に高齢者等に接種した場合の発症防止・重症化防止効果が確認されたことから、予防接種法改正により、インフルエンザが二類疾病（現在のB類疾病）に位置付けられ、高齢者に対するインフルエンザワクチンが定期接種化された。その後、2013年第5回研究開発及び生産・流通部会において「経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチン」が開発優先度の高いワクチンの一つに位置づけられ、2023年3月には経鼻弱毒生インフルエンザワクチンの2歳から19歳未満に対する使用について、製造販売承認された。また、2024年12月には高用量インフルエンザHAワクチンの60歳以上に対する使用について、製造販売承認された。こうした動きを受け、2025年2月の第29回ワクチン評価に関する小委員会において、ワクチンの評価に必要な知見が一定程度、集積していると考えられ、高齢者に対するインフルエンザワクチンファクトシートの作成を国立感染症研究所に依頼し、それを踏まえて再度議論を行う方針となった。

本ファクトシートでは、疾患特性、その疫学、予防接種の効果、安全性、医療経済学的評価、諸外国の導入状況を中心に、2025年4月まで（一部それ以降）のエビデンス、状況についてまとめた。

高齢者に対するインフルエンザワクチンのわが国の予防接種政策における位置づけ、スケジュールなどに関する今後の議論の場で、本資料が活用できれば幸いである。

要 約

疾患の特性

インフルエンザは A 型・B 型が季節性流行を引き起こし、1 日～2 日の潜伏期の後に高熱、悪寒、筋肉痛、咳嗽などの症状が出現する。高齢者では典型的な呼吸器症状を欠き、発熱や倦怠感、意識障害のみを呈する場合がある。ウイルス性肺炎や細菌性肺炎をはじめ、心疾患、脳炎、ギラン・バレー症候群、筋炎など多様な合併症を引き起こしうる。高齢者では回復に 10 日～14 日を要し、ADL 低下やフレイルとの関連も指摘される。感染経路は飛沫、接触、エアロゾルがあり、家庭や施設、航空機内での伝播の原因となっている。抗ウイルス薬は感染早期に投与することで症状早期緩和や重症化予防に一定の効果があり、65 歳以上や基礎疾患を有する者には使用が推奨される。他の呼吸器ウイルスとの鑑別も必要である。

ウイルスの特徴

インフルエンザウイルスは A 型、B 型、C 型および D 型に分類されるが、毎冬ヒトの間で流行しているウイルスは季節性インフルエンザウイルスと呼ばれ、A 型では H1(H1pdm09)および H3 亜型、B 型ではビクトリア系統および山形系統(山形系統ウイルスは 2020 年以降検出されていない)である。

検査法

インフルエンザウイルスの検査法はウイルス学的・遺伝学的・血清学的手法があるが、季節性インフルエンザウイルスの検査として、実臨床で広く使われているのは、ウイルス学的手法でウイルス抗原を検出する迅速診断キットである。

疫学状況

日本では、インフルエンザは定点把握疾患として位置づけられ、2025 年 4 月からは急性呼吸器感染症サーベイランスの対象疾患に含まれている。日本国内におけるインフルエンザの流行は、例年 1 月あたりがピークとなる。COVID-19 の影響で 2020/21 シーズンの症例数は激減したが、2024/25 シーズンは以前のレベルに戻っている。推計受診者数の年齢群別割合は、0 歳～14 歳の小児と 15～59 歳の成人の症例が約 8～9 割を占め、60 歳以上の高齢者の割合は低い。入院患者は小児および高齢者で多く、特に 80 歳以上では人口あたりの死亡数が非常に高い。病原体サーベイランスでは、1 シーズン中に複数の亜系統が検出されるが、流行初期にインフルエンザウイルス A 型、流行後期にインフルエンザウイルス B 型が主流となるパターンが多くみられる。他国でも、インフルエンザの流行が COVID-19 流行以前のレベルに戻ってきており、日本と同様に入院と死亡の中心は高齢者となっている。

予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

ワクチン接種の目的

高齢者へのインフルエンザワクチン接種は、発症や重症化を防ぐ目的で導入され、現在は B 類疾病の定期接種として位置付けられている。WHO は季節性インフルエンザワクチンを用いた強固な予防接種プログラム確立の重要性を強調し、日本でも高齢者を対象とした接種体制が整備されてきた。標準用量の不活化インフルエンザ HA ワクチンが使用されてきたが、2024 年には高用量インフルエンザ HA ワクチ

ンが 60 歳以上に製造販売承認された。ワクチン株は WHO の推奨に基づき選定され、今後は山形系統を除いた 3 価ワクチンが導入予定である。高用量ワクチンは筋肉内接種により標準用量ワクチンに比べ免疫原性が高く、副反応も少ないことが示唆されており、高齢者における予防効果の向上が期待される。

ワクチンの有効性、免疫原性

高齢者では、加齢に伴う免疫機能の低下により、標準用量（Standard Dose: SD）の不活化インフルエンザワクチン（Inactivated Influenza Vaccine: IIV）（SD-IIV）の接種では、若年成人と比較して、臨床的ワクチン有効性の推定値が有意に低く、実際に抗体保有率、抗体陽転率、および幾何平均抗体価（Geometric Mean Titer: GMT）も低いことが報告されている。特に 75 歳を超える高齢者では、75 歳未満と比較してワクチン接種後の血清学的応答がさらに低下することが明らかになっている。この問題に対応するため、抗原量を増やしより強い免疫応答を誘導する目的で高用量（High Dose: HD）の不活化インフルエンザワクチン（HD-IIV）が開発された。

免疫原性の観点では、多くの臨床試験において、HD-IIV は SD-IIV に比べてワクチン接種後の HI 抗体価（GMT）や抗体陽転率が高く、抗体の持続期間も長いことが示されている。同様の結果は一般成人のみならず、フレイルや中枢神経系腫瘍など免疫機能が低下した集団においても確認されており、免疫老化に対する有効な対策となる可能性が示唆されている。特に高齢者を対象とした日本国内外の第 3 相試験では、HD-IIV は SD-IIV に比べて全てのワクチン株に対してより高い抗体価を誘導し、年齢層別の解析でも同様の傾向が確認されている。

有効性の観点では、システマティックレビューやメタ解析、複数の無作為化比較試験および観察研究から、高齢者に対する HD-IIV は、SD-IIV と比較して一貫して高い予防効果を示すことが明らかとなっている。特に肺炎、インフルエンザ関連入院、全入院、心肺疾患の低下において有効性が確認されており、また、年齢が高くなるほど HD-IIV の相対的有效性（rVE）が上昇する傾向も示されている。さらに、前年のワクチン接種歴や慢性疾患の有無に関係なく HD-IIV は有効性を維持していることが示されている。加えて、ワクチン株と流行株の不一致が認められたシーズンにおいても、HD-IIV はブレイクスルー感染後の重症化リスクを軽減する効果が報告されており、ワクチン株と流行株との間の抗原性変異への一定の対応力も示唆されている。

ワクチンの安全性

高用量インフルエンザワクチンは、国内外の臨床試験において、標準用量ワクチンと比較して安全性に重大な懸念はなく、十分な忍容性が示された。抗原量が多いため、注射部位の疼痛といった局所の特定反応は高用量ワクチンでより多く報告される傾向にあるが、そのほとんどは軽度から中等度で一過性であった。一方で、重篤な有害事象および注目すべき有害事象の発現割合は、高用量ワクチンは標準用量と同等であると、複数の臨床試験で確認された。また、基礎疾患を持つ人や、コロナワクチンとの同時接種した場合のデータは限られるものの、特筆する安全性の懸念は提示されなかった。

医療経済学的な観点

高齢者を対象に、3 価または 4 価の HD-IIV と SD-IIV を直接比較し、効果指標として QALY（質調整生存年）を用いた費用効果分析の研究 10 件についてレビューを行った。その結果、全ての研究で HD-

IIV は SD-IIV に比して費用対効果が良好であることを示唆する結果であった。但し、多くが企業資金による研究である点や、医療制度・価格体系・分析視点・閾値設定の差異等を考慮した慎重な解釈が求められる。

諸外国の導入状況

諸外国では、SD-IIV や HD-IIV に加え、組換えタンパクワクチン (RIV)、アジュバント添加不活化ワクチン (aIIV)、細胞培養不活化ワクチン (ccIIV) が導入されている。米国では 2010 年代から HD-IIV が導入され、2022 年以降は HD-IIV、RIV、aIIV といった免疫原性の高いワクチンが高齢者に推奨されている。英国、カナダ、ドイツ、フランスを含む欧州各国でも、有効性や費用対効果の検証を踏まえ HD-IIV や aIIV の推奨が拡大しており、採用国数は年々増加している。さらに、G7 諸国の大半に加え、オーストラリアや韓国でも HD-IIV および aIIV が推奨されており、高齢者に対する免疫応答を強化する新規ワクチンの導入は国際的に拡大している。また、WHO は 2023/24 シーズン以降、ワクチン組成から B 型山形系統の除外を勧告しており、今後は 3 価ワクチンの採用が一層進展すると予測される。

1. インフルエンザの基本的知見

(1) 疾患の特性

① 臨床症状

ヒトに関連するインフルエンザウイルス(Influenza virus)には A 型、B 型、C 型がある^{1,2}。A 型、B 型は季節性を持って世界的に流行するが、C 型は症状が軽微で季節性が明確ではない^{2,3}。

感染を起こすと 1 日～2 日の潜伏期間の後、最初に悪寒戦慄を伴う発熱、頭痛、筋肉痛、関節痛、食欲不振などの全身症状が出現し、3 日間ほど持続する^{1,2}。他疾患との鑑別は症状だけでは困難であるが、咳嗽を伴う突然の高熱は特徴的といえる⁴。主な症状である呼吸器症状としては、乾性咳嗽や強い咽頭痛、鼻閉・鼻汁、嘎声などが出現し、解熱後も数日持続する²。高齢者の場合、特徴的な呼吸器症状を呈さず、高熱、倦怠感、意識障害のみを示す場合もある^{1,2,4,5}。

1) 合併症

インフルエンザに関連して合併症などにより重症化し、入院を要するリスクが高いのは、5 歳未満や 50 歳以上、妊婦（特に妊娠後期）、肥満、免疫不全者、および基礎疾患(心疾患、肺疾患、腎疾患、肝疾患、認知機能障害、糖尿病など)を有するものである^{1,3,4,6}。

呼吸器疾患の合併症としては、ウイルスそのものによる肺炎や、二次的な細菌性肺炎を起こす¹。インフルエンザそのものによる症状が改善して 1 日～4 日後から咳嗽や喀痰が増加し、ときに胸痛を伴い肺炎を呈する場合がある。その他にも慢性気管支炎や喘息の増悪、クループや細気管支炎(主に小児)、中耳炎や副鼻腔炎も起こしうる^{1,4}。

呼吸器以外の合併症としては、筋炎や横紋筋融解症、心疾患(心筋梗塞、心外膜炎など)、細菌感染に関連したトキシックショック症候群、ギラン・バレー症候群や髄膜炎、脳炎・脳症、脊髄炎、そしてライ症候群をきたすことがある^{1,2,4,5}。

2) 高齢者における後遺症

高齢者にとってインフルエンザ罹患後の回復には時間を要し、日常生活動作(ADL)の低下やフレイル(frailty; 心身の衰えや虚弱)との関連が指摘されている^{5,7}。合併症のない成人のインフルエンザであれば 3 日程度で症状は改善するが、高齢者の場合は完全に回復するには 10 日～14 日要することもある⁴。カナダにおける 65 歳以上の成人に対する調査では、インフルエンザ罹患後に 40%が回復に 2 週間以上を要し、3%は完全には回復しなかった⁸。

② 感染経路

感染経路としてはエアロゾル、飛沫、接触の 3 つが挙げられるが、それぞれの重要性については意見が分かれている^{2,3}。感染者がくしゃみや咳をすると直径 $0.1\mu\text{m}$ ～ $100\mu\text{m}$ の感染性粒子が排出され、これらが吸入により気道に入ると感染を起こす³。一方、大型の飛沫粒子は 2m～3m 以内の距離で落下して物体表面に付着し、感染性を一定時間維持する(48 時間程度)^{2,3}。さらにもっと小さな粒子(エアロゾルと呼ばれる)は空気中を漂い、より遠くに離れた曝露者にも感染を起こす。特にアウトブレイクを起こしている医療施設・介護施設や家庭内環境、航空機内での感染伝播に関与している可能性が指摘されている^{2,3}。なお、家庭内環境では手指衛生とマスク着用が感染伝播を防ぐ効果を示した研究があり、ここでは飛沫感染が感染経路の中心と考えられる^{2,9}。

③ 治療法

自然軽快も期待できる疾患だが、発熱により脱水が起こるため補液は重要である。アセトアミノフェンやイブプロフェンは解熱作用でさらなる脱水を防ぐとともに、悪寒や筋肉痛などを和らげるが、罹病期間を短縮する効果はない⁴。

インフルエンザ罹患歴のある免疫正常者であれば、ウイルス増幅を免疫系が抑制することができる。そのため抗ウイルス薬による治療効果は限定的であり、効果的に使用するのであれば感染早期に投与する必要がある²。本邦で主に使用されている抗ウイルス薬としては、経口薬としてオセルタミビルとバロキサビル、静注薬としてペラミビル、吸入薬としてラニナミビル、ザナミビルがある。

オセルタミビルについては、インフルエンザによる症状緩和までの時間を 2 割ほど短縮し、抗菌薬治療を必要とする肺炎の合併を減らす効果が示されている¹⁰。米国感染症学会 (IDSA) のガイドラインでは、入院を要したり重篤化した全年齢の患者や、免疫不全および慢性疾患を有する患者、2 歳未満や 65 歳以上の成人、妊婦については、抗ウイルス薬による治療が推奨されている^{3,11}。一方、世界保健機関 (WHO) のインフルエンザ臨床ガイドラインの改訂に向けて行われた研究では、入院を要する重症インフルエンザ患者について、抗ウイルス薬(オセルタミビル、ペラミビルおよびザナミビル)による死亡率の効果は標準治療と比較して明確な差が示されなかったが、入院期間は短縮する可能性が示された¹²。WHO のガイドラインの中でも軽症インフルエンザでも重症化リスクがある場合や、重症になったインフルエンザ患者については抗ウイルス薬の使用が推奨されている¹³。

④ 鑑別を要する他の疾患

インフルエンザウイルスと類似した感冒症状をきたす他のウイルス(RS ウイルス、アデノウイルス、パラインフルエンザウイルス、ライノウイルス、ヒトメタニューモウイルス、ボカウイルス) による感染症や、新型コロナウイルス感染症、また細菌性肺炎などが、インフルエンザの鑑別診断として挙げられる^{14,15}。

⑤ ウイルスの特徴

インフルエンザウイルスはオルソミクソウイルス科に属し、ウイルス遺伝子解析により A 型、B 型、C 型および D 型に分類される(遺伝子解析技術が発展していない時代ではウイルス粒子の内部蛋白である NP 蛋白や M1 蛋白の抗原性の違いにより分類されていた)。ウイルス粒子はエンベロープをもち、直径 80nm~120nm の球状または 1 μ m~2 μ m の紐状の形態をしており、内部には 8 分節(C 型および D 型ウイルスは 7 分節)からなるマイナス鎖 RNA を遺伝子として含んでいる。A 型および B 型ウイルスの粒子表面には、宿主細胞表面に存在するレセプターに結合する赤血球凝集素(ヘマグルチニン、HA)と、子ウイルスが細胞表面から出芽する際にレセプターのシアル酸を切断してウイルス粒子を細胞外へ遊離させる働きをするノイラミニダーゼ(NA)の 2 種類の糖蛋白質が存在する。一方、C 型および D 型ウイルスには、赤血球凝集活性とエステラーゼ活性を併せもつ 1 種類の HEF 糖蛋白質のみが粒子表面に存在する¹⁶。

A 型インフルエンザウイルスはヒト以外の動物にも広く分布しており、人獣共通感染症を起こすウイルスである。表面糖蛋白質の遺伝子配列(または抗原性)の違いにより、HA は 19 亜型、NA は 11 亜型に分けられる。H1~H16 および H19 の HA 亜型、N1~N9 までの NA 亜型はすべてカモなどの水禽類に

存在し、H17 および H18 の HA 亜型、N10 および N11 の NA 亜型はコウモリから遺伝子が検出されている(ただし、H17、H18、H19 亜型および N10、N11 亜型のウイルスは分離されていない)^{16 17 18}。A 型インフルエンザウイルスでは、十年～数十年に一度の頻度で、これまでの流行株とは大きく異なる新しいウイルスが出現し、ヒトの間でインフルエンザの世界的な大流行(パンデミック)を引き起こすことがある。一方、毎冬ヒトの間で流行しているウイルスは季節性インフルエンザウイルスと呼ばれ、A 型では H1(H1pdm09)および H3 亜型、B 型ではビクトリア系統および山形系統(山形系統ウイルスは 2020 年以降検出されていない¹⁹)である。

⑥ 検査法

1) ウイルス学的手法

(ア) ウイルス抗原の検出(迅速診断キット)

実臨床で広く用いられているのは、使用法が簡便で短時間でウイルス抗原の有無を判断出来る迅速診断キットである。特異度は大変高いが、感度は次項のウイルス遺伝子検出法と比較して低く、検体の採材時期によっては偽陰性となることがあるため、陰性結果の判断には注意が必要である。

(イ) ウイルス分離

病因の診断として最も直接的で信頼がおける手法である。分離には、主に培養細胞(MDCK 細胞)が用いられている。検体(鼻咽頭拭い液など)を培養細胞に接種後、ウイルスが増殖すると感染した細胞に細胞変性(細胞の丸まりや剥離など)が見られる。インフルエンザウイルスの確認には赤血球凝集試験や遺伝子検査(リアルタイム PCR 法など)を実施する。亜型(A 型)や系統(B 型)の判定には、標準免疫血清を用いた赤血球凝集抑制(HI)試験やノイラミニダーゼ抑制試験、あるいは遺伝子検査実施する。

2) 遺伝学的手法

ウイルス遺伝子検査法

ウイルス遺伝子の検出も直接的な手法である。近年はリアルタイム PCR 法が一般的に使われている。検体(鼻咽頭拭い液など)やウイルス培養液からウイルス遺伝子(RNA)を抽出し検査する。検出には、型、亜型(A 型の場合)、および系統(B 型の場合)に特異的なプライマー・プローブを使用する。

3) 血清学的手法

(ア) 赤血球凝集抑制(HI)試験法

インフルエンザウイルスの赤血球凝集性を利用した試験法で、血清(抗体)がどの程度凝集性を抑制するかを調べ、HI 抗体価を測定する。季節性インフルエンザウイルスの場合には、最近一般的にモルモット血球が使われているが、H1pdm09 亜型や B 型ウイルスには鶏や七面鳥血球でも問題がない。診断には、急性期(発症直後)と回復期(2 週間～4 週間後)のペア血清が必要である。多くの人がインフルエンザウイルスに対する抗体を保有しているため、回復期の血清のみでの診断は信頼性が低いために避けた方がよい。急性期に比べて回復期で 4 倍以上の HI 抗体価の上昇が認められた場合、臨床所見等と総合してインフルエンザウイルス感染の診断が可能となる。

(イ) 中和試験法

インフルエンザウイルスが培養細胞で増殖し細胞変性を起こすことを利用した試験法である。血清(抗体)による細胞変性抑制(中和)を調べ、中和抗体価を測定する。

これらの手法は、ウイルス感染診断だけでなく、流行状況の把握、流行予測の基礎資料となる国民の抗

体保有状況の調査、ワクチンの免疫原性の評価など、疫学的、免疫学的研究においても重要な情報を提供する。

(2) 国内の疫学情報と疾病負荷（他国との比較）

① 日本国内のサーベイランス体制

日本では、インフルエンザ様疾患を対象とした定点サーベイランスは1987年に、感染症法に基づくインフルエンザ定点サーベイランスは1999年第14週に開始された。全国約5,000か所のインフルエンザ定点医療機関がインフルエンザと診断した症例の年齢群及び性別の集計値を週ごとに地方自治体に報告し、その後国に報告されている。2023年第19週からは新型コロナウイルス感染症(COVID-19)定点報告が開始され、インフルエンザ定点はインフルエンザ/COVID-19定点となった。2025年第15週には急性呼吸器感染症(ARI)サーベイランス²⁰が開始されると共に、感染症発生動向調査事業実施要綱上の定点の選定基準が変更され、インフルエンザ/COVID-19定点は約3,000医療機関からなる急性呼吸器感染症定点(医療機関)となり、小児科定点は約3,000から約2,000医療機関に変更された。

全国の受診者数は、定点医療機関を受診し診断された報告に基づいて推定されているが、2018年9月から推計方法が変更された。また、ARIサーベイランス運用開始に伴う定点数変更により、現在は停止されている。新型インフルエンザ対策として全医療機関を対象に実施されてきたインフルエンザ重症サーベイランスは、2011年9月よりインフルエンザ入院サーベイランスとなり、約500か所の基幹定点医療機関で実施されている。入院患者の性および年齢と、ICU入室、人工呼吸器の利用等を含む情報が週ごとに地方自治体に報告されている。インフルエンザ関連死亡数に関しては、これまで超過および過小死亡数の推定が参考にされてきたが、COVID-19の流行以降、それらに影響を与える因子が変化したことにより、従前までの分析方法による迅速把握は困難になっている。

インフルエンザ病原体サーベイランスは、患者定点の約10%にあたる約500医療機関がインフルエンザ病原体定点として指定されていたが、ARIサーベイランスの運用開始後はARI病原体定点へ移行され、約300医療機関から提出されている。患者から採取された検体は、保健所や都道府県等の地方衛生研究所で検査が行われ、検出された病原体が国に報告されている。

本項で本文中に示す各シーズンの期間は第36週～翌年第35週とし、2024/25シーズンは2024年第36週～2025年第14週までを含める。2024年第52週までのデータは確定数、2025年第1週以降のデータは感染症発生動向調査週報(IDWR)の速報値²¹（2025年5月時点）を用いた。

②日本国内の疫学情報

1) インフルエンザ症例

日本におけるインフルエンザの流行には季節性があり、例年、症例報告数は1月あたりがピークとなる。COVID-19の流行があった2020年以降は症例数が激減し、2020/21、2021/22シーズンは、全国的な流行開始の指標である定点当たり報告数1.00を上回らなかった。2022/23、2023/24シーズンには再び流行が見られたものの季節性が崩れていたが、2024/25シーズンにはCOVID-19以前のレベルに戻っている。2024年第52週には定点当たり60を上回り、過去10シーズンで最も高いピークが観察された。

推計受診者数を年齢群別にみると、0歳～14歳の小児と15歳～59歳の成人の症例が約8割～9割を占め、60歳以上の高齢者の割合は低い。2022/23、2023/24シーズンは小児の症例が最も高い割合となっ

た。2024/25 シーズンでは、0 歳～14 歳が 35.6%、15 歳～59 歳が 50.1%、60 歳～69 歳が 6.6%、70 歳以上が 7.7%であった。なお、2020/21、2021/22 シーズンは症例報告数が極端に少なかったため、年齢群別推計値が得られていない。

図 1. 週別インフルエンザの定点当たり報告数の推移(出典：感染症発生動向調査)

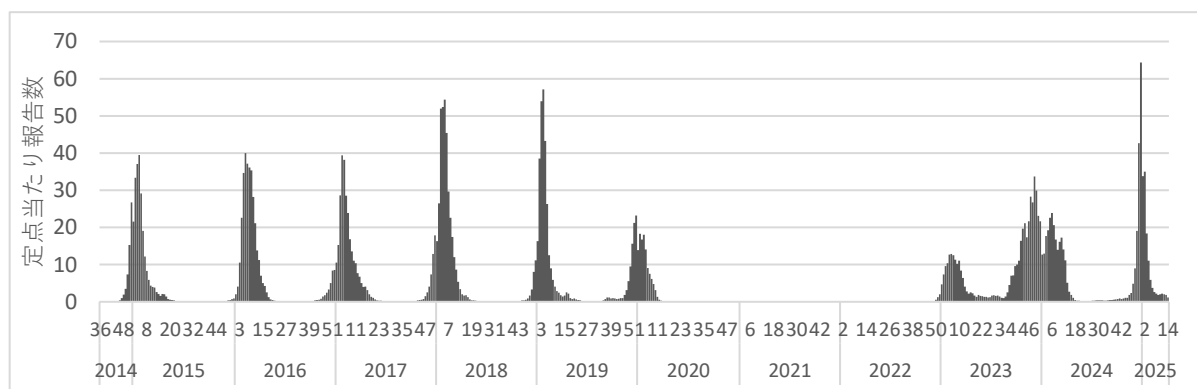
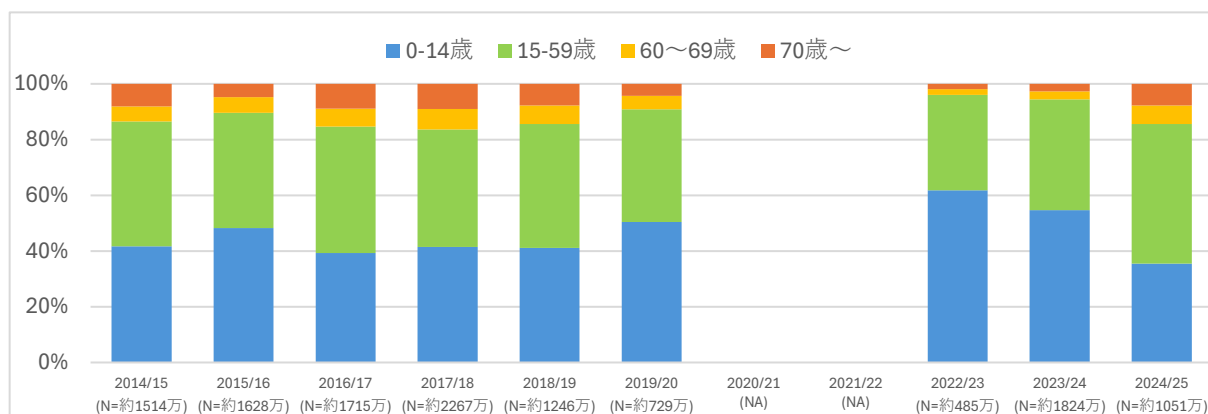


図 2. シーズン別インフルエンザ累積推計受診者数および年齢群割合(出典：感染症発生動向調査)

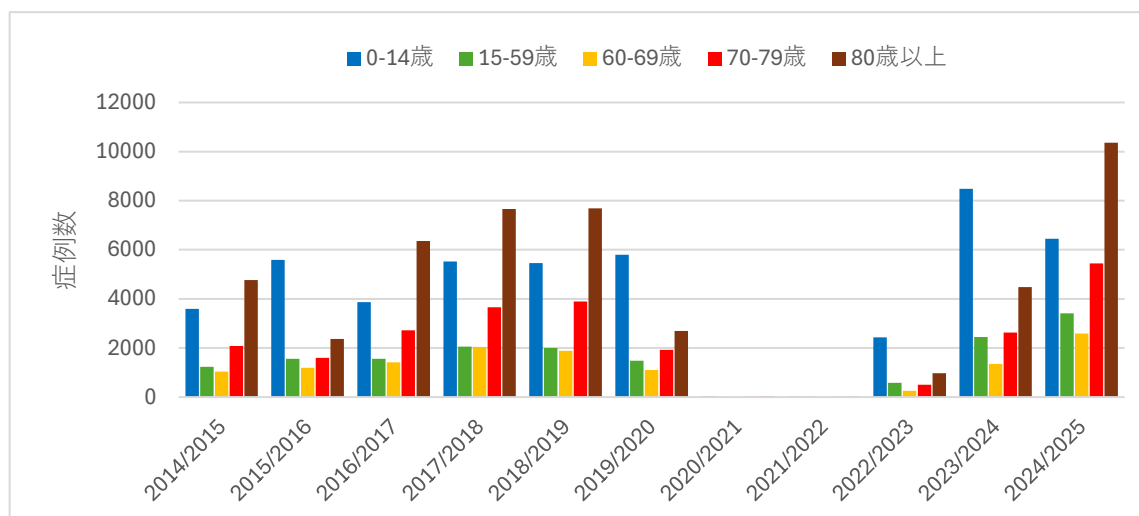


2) 入院症例

インフルエンザ入院サーベイランスによる過去 3 シーズンの報告数は、2022/23 シーズンは 4,767 例、2023/24 シーズンは 19,389 例、2024/25 シーズンは 28,518 例であった。

年齢群別では、小児および 80 歳以上で多い傾向がある。COVID-19 流行後の 2022/23、2023/24 シーズンでは小児の入院者数が最も多く、特に 2022/23 シーズンでは他の年齢群を大きく上回った。2024/25 シーズンでは過去 10 シーズンにおいて最も多くの入院症例が報告され、特に 80 歳以上の入院者数が大きく増加した。

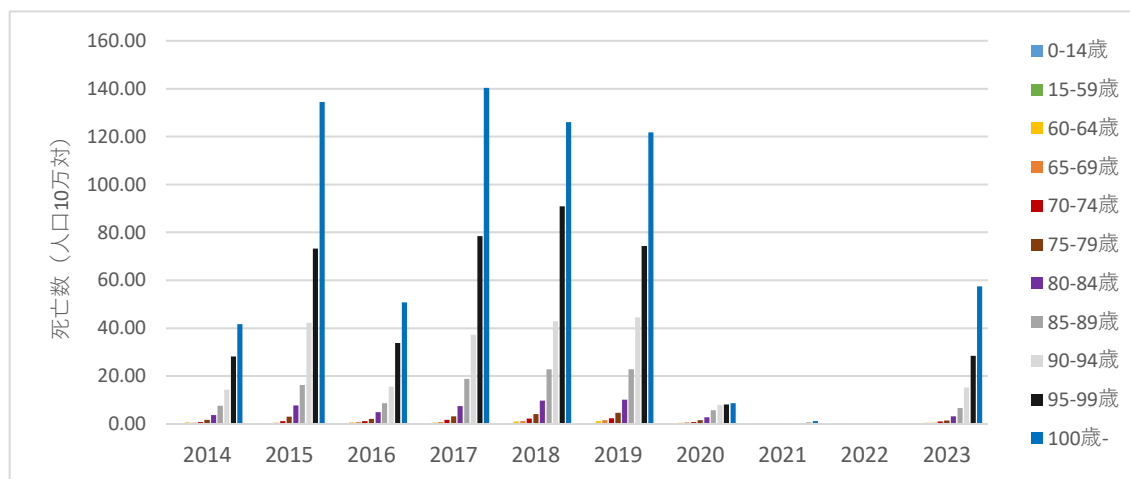
図 3. シーズン別インフルエンザ入院サーベイランスにおける累積入院患者報告数(出典：感染症発生動向調査)



3) 死亡症例

人口動態統計の2014年から2023年のインフルエンザ死亡数は、22人～3,575人と報告されている。年齢群別の人口10万人あたり死亡数は60歳以上の高齢者で高く、特に80歳以上で顕著に高い。COVID-19流行中は症例報告数も少なく、死亡数も少なくなったが、特に高齢者での死亡数が大きく減少した。

図 4. 年別人口10万あたりのインフルエンザ死亡数*(出典：人口動態統計)



*「死亡数，死因(死因簡単分類)・性・年齢(5歳階級)別」と各年の人口を用いて算出

4) 病原体

例年、1シーズン中に検出される亜系統は複数になることが多いが、主流になる亜系統やその割合はシーズンによって異なる。一般的に、インフルエンザA型が流行初期の主流となり、後半でB型が主流となる。2022/23シーズンはA(H3)が主流、2023/24シーズンはA(H1)pdm09とA(H3)の混合流行、流行後期にはB(ビクトリア系統)が主流となった。2024/25シーズンはA(H1)pdm09が主流であったが、A(H3)、B(ビクトリア系統)も検出されている。なお、B(山形系統)は2020年3月以降、世界的に検出さ

れておらず、これまで4価であったインフルエンザワクチンの3価への移行が推奨されている²²。

図5. 週別インフルエンザウイルス分離・検出報告数(出典：感染症発生動向調査)

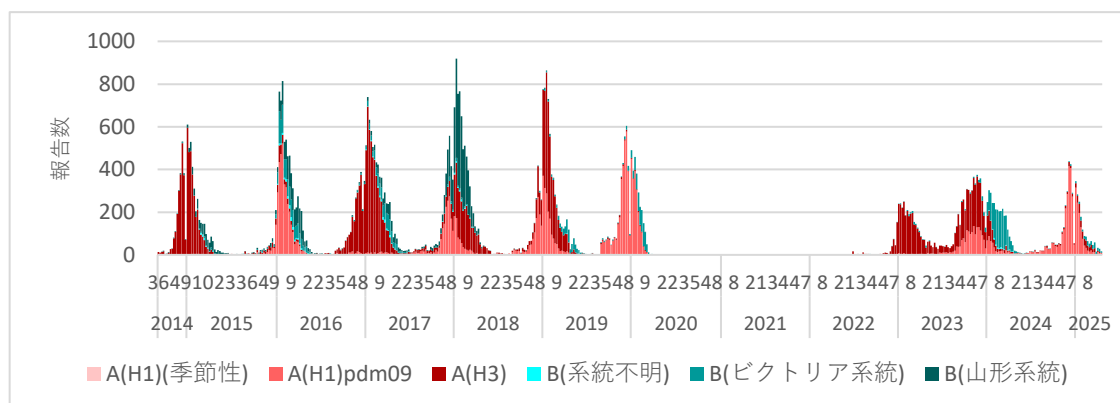
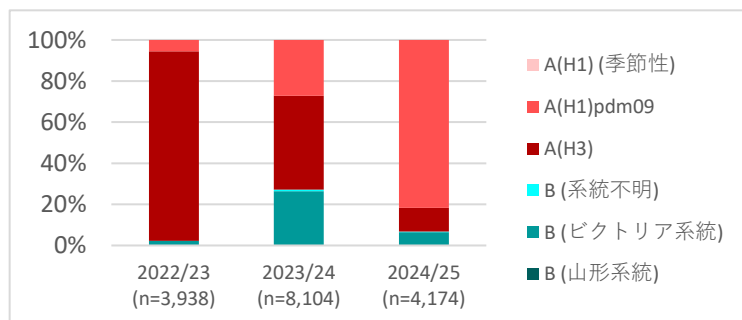


図6. 過去3シーズンのインフルエンザウイルスの分離・検出報告割合(出典：感染症発生動向調査)



③ 他国の疫学状況

各国の保健機関からの最新の報告書を基に、近年のインフルエンザ流行の傾向とレベル、インフルエンザ症例数、入院、死亡の年齢別の疫学状況を示す。共通して、入院および死亡は高齢者で高いことが示されている。

1) 米国²³

米疾病予防管理センター(Centers for Disease Control and Prevention)の報告によると、米国の2023/24シーズンのインフルエンザの流行はCOVID-19以前のシーズンと同程度であった。シーズン終了時点の暫定推定値によると、3,400万人～7,500万人の有症患者、1,500万人～3,300万人の医療機関受診、38万人～90万人の入院、1万7,000人～10万人の死亡が発生したと推定された。65歳以上の高齢者は、入院患者の51%、死亡者の68%を占める。年齢群別に見ると、人口10万人あたりの累計入院率が最も高かったのは65歳以上の高齢者(231.0)で、次いで50歳～64歳(98.9)、0歳～4歳(86.1)、18歳～49歳(40.2)の順となり、最も低かったのは5歳～17歳(34.3)であった。

2) 英国²⁴

英国健康安全保障局(UK Health Security Agency)の報告によると、2024/25シーズンのピークの大きさとタイミングは2022/23シーズンと同程度であったが、インフルエンザB型の影響で減少が遅く、全体の活動期間は長引いた。国民保健サービスの診療圏人口における累計入院率は人口10万人あたり139.5

人で、2023/24 シーズン(77.5 人)、2022/23 シーズン(94.2 人)よりも高い値となった。2024/25 シーズンのインフルエンザ関連死亡推定数は約 7,800 人で、2023/24 シーズン約 3,600 人より大幅に増加したものの、COVID-19 パンデミック前と比較すると低い水準であった。これらの入院や死亡の中心は 65 歳以上の高齢者であった。

3) 欧州²⁵

欧州疾病予防管理センター(European Centre for Disease Prevention and Control)の報告によると、2023/24 シーズンは、過去のシーズンと比べて短かった。COVID-19 パンデミック以前に見られたパターンに戻ったとみられるが、国によって流行のタイミングやレベルには差があった。入院症例を報告している 7 か国のデータでは、ICU および非 ICU 入院症例の 4 割以上、死亡例の 7 割以上を 65 歳以上の高齢者が占めていた。

4) カナダ²⁶

カナダ公衆衛生庁(Public Health Agency of Canada)の報告によると、2023/24 シーズンには COVID-19 パンデミック発生以降初めて、シーズン前半の A 型の流行とシーズン後半の B 型の流行という典型的なパターンが見られた。インフルエンザ A 型の累計入院率が最も高かったのは 65 歳以上の高齢者(人口 10 万人あたり 192)であったのに対し、B 型では 5 歳未満の小児(人口 10 万人あたり 37)であった。インフルエンザ A 型の入院の 50%は 65 歳以上の高齢者が占めたのに対し、B 型の入院のうち、46.4%は 0 歳～19 歳の小児で発生し、65 歳以上はわずか 12.2%であった。

5) オーストラリア²⁷

オーストラリア疾病管理センター(Australian Centre for Disease Control)の報告によると、2024 年のインフルエンザ症例数は、2023 年より 26.4%増加、2022 年よりも 56.6%増加しており、1 月から 9 月上旬にかけて概ね過去 5 年間の平均値を超えていた。週当たりの症例数は過去数年に比べ、長期間にわたり高止まりがみられた。インフルエンザで入院した成人症例のほとんどは 65 歳以上であったが、COVID-19 または RS ウイルス感染症で入院した成人よりも若い傾向があった。2024 年のインフルエンザ関連死亡者数は 1,006 人で、前年の 607 人から 65.7%増加し、特に 70 歳以上の高齢者で死亡率が高かった。2025 年 1 月と 2 月のインフルエンザによる死亡者数は、過去の同時期と比較して高い水準にあった。

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

(1) 予防接種の目的と導入の経緯

WHO は、2021 年 10 月の予防接種に関する戦略的アドバイザリーグループ(SAGE)の定例会議において、インフルエンザに対するインフルエンザワクチンの使用に関して討議し、2012 年に提示されていた版を更新する形で、2022 年 5 月にポジションペーパーを発表した²⁸。インフルエンザパンデミック対策としても、季節性インフルエンザワクチンを用いた強固な予防接種プログラムが確立していることは有益であり、全ての国に対して、季節性インフルエンザワクチン導入の検討を推奨した。対象となるグループとして、医療従事者、基礎疾患のある者、高齢者、妊婦(優先順位順ではない)を挙げ、各国における医療提供体制、疾患対策の優先度、インフルエンザの疾病負荷によって、小児など、上記以外の対象者も考慮可能とした。

日本においては、2001 年、高齢者等に接種した場合の発症防止・重症化防止効果が確認されたことから、予防接種法改正により、インフルエンザが二類疾病(現在の B 類疾病)に位置付けられ、高齢者に対

するインフルエンザワクチンが定期接種化された。2013 年に経鼻投与ワクチン等の改良されたインフルエンザワクチンが、開発優先度が高いワクチンに位置付けられた。2023 年 3 月に、経鼻弱毒生インフルエンザワクチンが若年者(2 歳から 19 歳未満)に対して製造販売承認された。2024 年 12 月に、高用量インフルエンザ HA ワクチンの 60 歳以上に対する使用について、製造販売承認された。

2025 年 7 月現在、日本で使用可能な高齢者に対するインフルエンザワクチンの効能・効果(承認事項)は、インフルエンザの予防である。

(2) ワクチン製剤

インフルエンザワクチン株は、WHO インフルエンザワクチン構成諮問委員会により、次シーズンに対するものが毎年 2 回(北半球用と南半球用 1 回ずつ)選定される。これまで日本においては、国立感染症研究所で 1～複数の製造候補株を順位付けして推薦し、厚生労働省が、国立感染症研究所の推薦および審議会(株選定小委員会)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販売業者は選定された製造株でワクチンを製造してきた。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であり、輸入ワクチンである高用量インフルエンザ HA ワクチンおよび、小児を対象とした経鼻弱毒生インフルエンザワクチンで用いられるワクチン株と、日本で用いられている標準用量の不活化ワクチン株が異なる場合がある。2024 年、厚生労働省は国立感染症研究所の推薦株だけでなく、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²⁹、高用量インフルエンザ HA ワクチンを含め、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可能となった。

WHO インフルエンザワクチン構成諮問委員会は、2024 年 2 月に発表された 2024/25 シーズンに北半球で用いるインフルエンザワクチンの推奨構成として、2023 年 9 月以降に系統が特定された B 型株は全てビクトリア系統であり、山形系統の自然感染は 2020 年 3 月以降確認されていないため、B 型山形系統の抗原をインフルエンザワクチンに含める正当性は既に失われており、ワクチンから除外すべきという見解を示した³⁰。製造販売業者での対応に要する期間等も踏まえ、2025/26 シーズンから、日本においても、B 型山形系統を除く「3 価ワクチン」とすることになった³¹。2025 年 5 月の小委員会において、A 型株 A/ビクトリア/4897/2022(IVR-238)(H1N1)・A/パース/722/2024(IVR-262)(H3N2)、B 型株 B/オーストリア/1359417/2021(BVR-26)(ビクトリア系統)の 3 株を選定されている³²。

高齢者に対して、インフルエンザの予防を適応とし、2025 年 7 月現在、日本で製造販売承認されているインフルエンザワクチンの特徴について表 1 にまとめた。

表 1. 高齢者に対して日本で製造販売承認されているインフルエンザワクチン(2025 年 7 月現在)

名称	製造販売業者	組成	用法及び用量
不活化インフルエンザ HA ワクチン	KMB、微研、デンカ	インフルエンザウイ ルス (A 型・B 型) の HA 画分 1 株当たり 15 μg 以上	・ 13 歳以上 の者については、 0.5mL を皮下に、1 回又は 2 回、およそ 4 週間の間隔をおいて注射する。 (6 か月以上 3 歳未満の者に対しては、 0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳 未満の者には 0.5mL を皮下にお よそ 4 週間の間隔をおいて 2 回 注射する形で薬事承認されている)
高用量インフルエンザ HA ワクチン	サノフィ	インフルエンザウイ ルス (A 型・B 型) HA 画分 1 株当たり 60 μg	60 歳以上 の者に 1 回、0.7mL を 筋肉内接種 する。

* その他、2 歳以上 19 歳未満の者を対象とした経鼻弱毒生インフルエンザワクチンが製造販売承認されている。

HA: ヘムアグルチニン

① 不活化インフルエンザ HA ワクチン

本剤は、インフルエンザウイルスの A 型及び B 型株をそれぞれ個別に発育鶏卵で培養し、増殖したウイルスを含む尿膜腔液をしょ糖密度勾配遠心法等により精製濃縮後、ウイルス粒子をエーテル等により処理してヘムアグルチニン(HA)画分浮遊液とし、ホルマリンで不活化した後、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて各株ウイルスの HA が $15\mu\text{g}$ 以上含まれるよう希釈調製したスプリットワクチンである^{33 34 35}。HA は、インフルエンザウイルスの表面抗原の一つであり、ウイルスの宿主細胞への吸着に関与している。本剤の接種により、HA に対する抗体が産生され、インフルエンザウイルスの防御抗体として働くことで、インフルエンザの予防が期待される。スプリットワクチンは、1970 年第初頭まで使用されていたウイルス粒子をそのまま不活化した全粒子ワクチンより副反応が少なく安全性に優れている一方、免疫原性が低い傾向があるとされてきた^{36 37}。13 歳以上の者については、0.5mL を皮下に、1 回又は 2 回およそ 4 週間の間隔をおいて注射する。なお、本剤は小児においても製造販売承認されており、6 か月以上 3 歳未満の者に対しては、0.25mL を皮下に、3 歳以上 13 歳未満の者には 0.5mL を皮下に、およそ 4 週間の間隔をおいて 2 回注射する。

② 高用量インフルエンザ HA ワクチン

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

リオキシエチレンオクチルフェニルエーテルにて分解及びホルマリンにより不活化した HA 画分に、リン酸塩緩衝塩化ナトリウム液を用いて 1 株当たり 60 μ g に混合調製した液剤である³⁸。60 歳以上の者に 1 回、0.7mL を筋肉内接種する。Sanchez らによる日本での第 1/2 相臨床試験(2019 年)において、投与経路の違いによる免疫原性と安全性が評価された³⁹。対象は 65 歳以上の健康な日本人で、HD-IIV4 の筋肉内接種では、皮下接種よりも HI 抗体価 GMT と抗体陽転率が高い傾向を示した。筋肉内接種群の皮下接種群に対する GMT 比は A 型 4 株、B 型 3 株に対して 1.03~1.40 の範囲であった。皮下接種では局所反応(疼痛・腫れなど)がより多く見られた一方で、有害事象全般の報告割合は同等であった。各群に組み入れられた症例数が 55 例~60 例と少なく、記述的研究であるものの、筋肉内接種は皮下接種に比べて免疫原性が高く、副反応が少ないことが示唆された。

(3) 有効性の観点

インフルエンザワクチンの免疫原性の評価には、ワクチン接種者の血清中 HI 抗体価、およびそれを元に定義された抗体保有率並びに抗体陽転率が指標となる。抗体保有率はワクチン接種後の血清中 HI 抗体価が 1:40 以上となった被験者の割合を示す。また、抗体陽転率は、ワクチン接種前の抗体価が 1:10 未満だった人が 1:40 以上に上昇した場合、または接種前が 1:10 以上であった場合に 4 倍以上の上昇が見られた割合を示す。これらの指標は、1970 年代に成人ボランティアを対象に実施されたインフルエンザウイルスの曝露試験の結果を元に設定されている。その結果によると、ウイルス感染前の血清中 HI 抗体価とウイルス感染の可能性との間には一貫して逆相関の定量的関係が認められ、HI 抗体価が 1:18~1:36 の場合は感染率が 50%、1:40~1:60 の場合は感染率が 29%であった^{40 41}。現在でも季節性不活化インフルエンザワクチンの有効性は、これらの指標に基づいて評価されている。

高齢者では、加齢に伴う免疫機能の低下により、標準用量(Standard Dose: SD)の不活化インフルエンザワクチン(Inactivated Influenza Vaccine: IIV)(SD-IIV)の接種では十分な抗体応答が得られにくいことが報告されている。例えば、Goodwin らによる、1986 年から 2002 年にかけて実施された 31 件のワクチン抗体応答に関する研究を対象とした後ろ向き解析では、高齢者(58 歳~104 歳)では若年成人と比較して、臨床的ワクチン有効性の推定値が有意に低く(17%~53% vs 70~90%)、抗体保有率、抗体陽転率、および GMT も同様に低いことが報告されている。さらに、75 歳を超える高齢者では、75 歳未満の高齢者よりもワクチン接種後の血清学的応答がさらに低下することが明らかになった⁴²。この問題に対応するために開発されたのが、高用量(High Dose: HD)の不活化インフルエンザワクチン(HD-IIV)である。HD-IIV は、ワクチンに含まれる抗原量を増やすことで、より強い免疫応答を誘導することを目的としている。以下に示すように、複数の文献において、高齢者において HD-IIV が SD-IIV と比較して免疫原性および有効性の点で優れていることが示されている。

① 免疫原性

1) 一般成人における免疫原性

アメリカ合衆国で 2010 年から 2011 年にかけて実施された多施設共同、観察者盲検、ランダム化、実薬対照の第 2 相試験(NCT01258595)では、高用量 3 価不活化インフルエンザワクチン(HD-IIV3)を接種された 148 人と標準用量ワクチン(SD-IIV3)を接種された 152 人の 50 歳~64 歳の成人を対象に、接種前および接種 28 日後の HI 抗体価を測定した。ワクチンに含まれる 3 つすべてのウイルス株において、接

種 28 日後の HI 抗体価(GMT)は HD-IIV3 の方が有意に高かった。抗体陽転率は、A(H1N1)では差が見られなかったが、A(H3N2)および B 型において HD-IIV3 が有意に高かった。また、接種後の抗体保有率は B 型でのみ HD-IIV3 群が有意に高かった(表 2) ⁴³。

表 2. 50 歳～64 歳の成人において HD-IIV3 と SD-IIV3 で誘導される HI 抗体価の比較

株	HI 抗体 GMT 比 (HD-IIV3/SD-IIV3)	抗体陽転率の差 (HD-IIV3-SD-IIV3)	抗体保有率の差 (HD-IIV3 - SD-IIV3)
A(H1N1)	1.43 [95%CI: 1.04, 1.97]	差なし	差なし
A(H3N2)	1.65 [95%CI: 1.21, 2.25]	13.5%	差なし
B 型	1.60 [95%CI: 1.23, 2.08]	23.1%	9.1%

トロント、カナダで 2014 年および 2015 年の 2 年間に渡って実施された前向きランダム化二重盲検対照試験(NCT02263040)では、18 歳から 64 歳の成人を対象に、3 価不活化ワクチン HD-IIV3 と SD-IIV3 の免疫原性を比較した(表 3)。2015 年におけるワクチン接種 21 日後の HI 抗体価(GMT)は、HD-IIV3 初接種および HD-IIV3 2 年連続接種群が SD-IIV3 群よりも高かった ⁴⁴。

表 3. 18 歳～64 歳の成人において HD-IIV3 と SD-IIV3 で誘導される HI 抗体価の比較

年	株	HD-IIV3 (初接種) GMT (21 日後)	HD-IIV3 (2 年連続接種) GMT (21 日後)	SD-IIV3 GMT (21 日後)	p 値 (初接種 vs SD)	p 値 (2 年連続 vs SD)
2015	A(H1N1)	749	768	384	<0.0001	0.002
	A(H3N2)	1238	956	633	0.0003	0.1
	B 型	1113	1086	556	0.0005	0.02

日本国内で 2020 年から 2021 年にかけて実施されたサノフィ社主導の HD33sup-IIV 第 3 相試験 (NCT04498832; U1111-1225-1085)では、主要評価項目である免疫原性(ワクチン接種 28 日後の HI 抗体価および抗体陽転率)において、高用量 4 価不活化インフルエンザワクチン(HD-IIV4)は標準用量 4 価不活化インフルエンザワクチン(SD-IIV4)に対して優越性を示した(表 4)。この試験は、10 施設における 60 歳以上の成人 2,100 人が対象となったランダム化、モディファイド二重盲検、実薬対照のデザインである。HD-IIV4 は SD-IIV4 と比較して、すべてのインフルエンザ株において HI 抗体価(GMT)の点で優れた免疫応答を誘導し、ワクチンに含まれる 4 つすべてのインフルエンザ株において、HD-IIV4 は SD-IIV4 よりも高い抗体陽転率を示した(表 4)。また、副次評価項目では、年齢別(60 歳～64 歳、65 歳以上、65 歳～74 歳、75 歳以上)に見ても高用量ワクチンの方が HI 抗体価および抗体陽転率で優れている傾向が認められたが、高齢になるに従い低下する傾向にはあった ⁴⁵。

表 4. 60 歳以上の成人において HD-IIV4 と SD-IIV4 で誘導される HI 抗体価の比較

株	HI 抗体 GMT 比 (HD-IIV4/SD-IIV4)	抗体陽転率の差 (HD-SD)
A(H1N1)	2.81 [95%CI: 2.46, 3.20]	29.7% [95%CI: 25.7, 33.5]
A(H3N2)	2.25 [95%CI: 2.03, 2.50]	28.1% [95%CI: 24.0, 32.0]
B 型ビクトリア系統	2.55 [95%CI: 2.31, 2.81]	31.4% [95%CI: 27.4, 35.2]
B 型山形系統	3.12 [95%CI: 2.85, 3.42]	35.4% [95%CI: 31.4, 39.3]

2) ハイリスク群における免疫原性

Loeb らは、フレイルが 3 価不活化ワクチン HD-IIV3 および SD-IIV3 により誘導される抗体応答に与える影響を評価する目的で、2014/15 年から 2017/18 年の 4 シーズンにわたり 65 歳以上の 612 人を対象に、SD-IIV3 および HD-IIV3 のランダム化二重盲検試験(NCT02297542)を実施した。A(H1N1)、A(H3N2)、B 型ワクチン株に対する HI 抗体価を接種後 4 週、10 週、20 週の時点で測定したところ、3 つすべてのウイルス株において HD-IIV3 は SD-IIV3 よりもすべての時点で HI 抗体価(GMT)が有意に高い結果となった(表 5)。さらに、フレイルはインフルエンザワクチン接種後 4 週時点での HI 抗体価上昇および免疫応答の増強と関連しており、特にこの傾向は A 型株において HD-IIV3 接種者に限定して観察されたため、この効果はワクチンの投与量に部分的に依存している可能性が示唆された⁴⁶。

表 5. 65 歳以上の成人において HD-IIV3 と SD-IIV3 で誘導される HI 抗体価の比較

株	接種後 (週)	GMT		p 値
		HD-IIV3	SD-IIV3	
A(H1N1)	4	111	68	<0.001
	10	81	55	<0.001
	20	69	55	0.002
A(H3N2)	4	202	123	<0.001
	10	145	95	<0.001
	20	117	80	<0.001
B 型	4	92	67	<0.001
	10	67	54	0.003
	20	58	51	0.063

高齢者と同様に、中枢神経系腫瘍を有する患者において SD-IIV に対する免疫原性が低下していることが報告されている。これを受けて、Strowd らは 2013 年から 2014 年にかけて中枢神経系腫瘍を有する患者集団における HD-IIV の免疫原性の評価を行った。患者集団の診断は高悪性度神経膠腫(85%)、中枢神経系リンパ腫(11%)、髄膜腫(4%)であり、登録時の治療内容は、ステロイド使用(30%)、放射線治療(7%)、化学療法(33%)であった。治療後、リンパ球減少症(CD4 ≤ 200)は 15%の患者であった。A(H1N1)、

A(H3N2)、B 型ワクチン株に対する抗体陽転率は、SD-IIV と比較して有意に高い結果であった(表 6)。一方で、治療後リンパ球減少症のある患者では抗体陽転は全体的に不良であった。このことから、中枢神経系腫瘍を有する患者にも免疫老化に類似した免疫特性が存在する可能性が示唆され、このような患者集団において HD-IIV に対する免疫応答は SD-IIV に比べて高いことが示された⁴⁷。

表 6. 中枢神経系腫瘍を有する患者集団における HD-IIV と SD-IIV で誘導される抗体陽転率の比較

株	抗体陽転率		p値
	HD-IIV	SD-IIV	
A(H1N1)	65%	37%	<0.04
A(H3N2)	69%	23%	<0.04
B型	50%	23%	<0.04

以上より、複数の臨床試験において、HD-IIV が SD-IIV と比較してより高い HI 抗体価および抗体陽転率を誘導し、HI 抗体の持続期間も長いことが示された。また、フレイルや中枢神経系腫瘍など、免疫機能が低下した状態においても HD-IIV は良好な免疫応答を示しており、免疫老化に対する有効な対策となる可能性が示唆されている。

② 発症予防効果

1) 直近 10 年以内に発表されたシステマティックレビュー

2021 年に発表されたネットワークメタ解析(NMA)を伴うシステマティックレビューでは、65 歳以上の成人における HD-IIV3 と SD-IIV の相対的有効性(rVE)を、インフルエンザ関連アウトカムに対して比較した。この研究では、1,293 件の研究をスクリーニングして絞り込んだ、HD-IIV3 の rVE を評価した 15 の研究(連続した 10 シーズンにおいて、HD-IIV3 を接種した 2,200 万人以上のランダム化比較試験(RCT)および観察研究を含む)を対象とした。その結果、HD-IIV3 は SD-IIV よりも一貫して高い有効性を示した(表 7)。さらに、流行していたウイルス株とワクチン株との抗原一致・不一致に基づくサブ解析では、ワクチン株の抗原一致・不一致や、主に流行していたウイルス亜型に関わらず同様の rVE が認められた⁴⁸。

表 7. 65 歳以上の成人における HD-IIV3 の rVE

アウトカム	rVE (HD-IIV3 vs SD-IIV)
インフルエンザ様疾患 (ILI) の予防	15.9% (95% CI: 4.1–26.3%)
全原因による入院	8.4% (95% CI: 5.7–11.0%)
インフルエンザによる入院	11.7% (95% CI: 7.0–16.1%)
肺炎による入院	27.3% (95% CI: 15.3–37.6%)
肺炎/インフルエンザの合併入院	13.4% (95% CI: 7.3–19.2%)
心肺系イベント	17.9% (95% CI: 15.0–20.8%)
肺炎/インフルエンザによる死亡	39.9% (95% CI: 18.6–55.6%)
心肺系原因による死亡	27.7% (95% CI: 13.2–32.0%)

2023 年には上記の研究のアップデートとして、2023 年 4 月までに発表された RCT および観察研究を対象に、65 歳以上の高齢者における HD-IIV と SD-IIV の効果を比較したシステマティックレビューおよびメタ解析を実施した。解析には 1,881 件の研究をスクリーニングして絞り込んだ、12 シーズン(2009/10 シーズン～2019/20 シーズン、2021/22 シーズン)にわたって実施された 21 件の研究が含まれ、対象者は 65 歳以上の 4,500 万人以上であった。その結果、HD-IIV は SD-IIV と比較して、インフルエンザ様疾患(ILI)やインフルエンザ関連入院、肺炎、肺炎/インフルエンザの合併入院、呼吸器疾患、心血管疾患、心肺疾患、全原因による入院に対して有意に高い予防効果を示した(表 8)。サブグループ解析では、HD-IIV は 65 歳以上、75 歳以上、85 歳以上の各年齢層において、流行しているインフルエンザ株の種類やワクチン抗原との一致・不一致にかかわらず、常に SD-IIV よりも高い予防効果を示した⁴⁹。

表 8. 65 歳以上の成人における HD-IIV3 の rVE(表 7 に示した結果のアップデート)

アウトカム	rVE (HD-IIV vs SD-IIV)
インフルエンザ様疾患 (ILI)	14.3% (95% CI: 4.2–23.3%)
インフルエンザ関連入院	11.2% (95% CI: 7.4–14.8%)
肺炎による入院	27.8% (95% CI: 12.5–40.5%)
肺炎/インフルエンザの合併入院	14.4% (95% CI: 6.8–20.6%)
呼吸器疾患による入院	14.7% (95% CI: 8.5–20.4%)
心血管疾患による入院	12.8% (95% CI: 10.2–15.3%)
心肺疾患による入院	16.7% (95% CI: 13.8–19.5%)
全原因による入院	8.2% (95% CI: 5.5–10.8%)

Ferdinands らは、65 歳以上の成人における HD-IIV、SD-IIV、アジュバント添加不活化インフルエンザワクチン(adjuvanted inactivated influenza vaccine: aIIV)、組換えタンパクインフルエンザワクチン(recombinant influenza vaccine: RIV)の rVE を評価した 5 件の RCT および 27 件の観察研究(71,459,918 人のワクチン接種者を含む)を対象に、ランダム効果 NMA およびメタ解析を実施した。その結果、RCT における統合された rVE(HD-IIV vs SD-IIV)は、25%(95%CI : -19～53)と推定されたが、これは統計的に有意ではなかった。また、観察研究における統合された rVE(HD-IIV vs SD-IIV)は、10.2%(95%CI : 7.8～12.6)と推定された⁵⁰。

Skaarup らは、65 歳以上の成人 105,685 人を対象とした 5 つの RCT を対象に、肺炎およびインフルエンザ(Pneumonia and Influenza: P&I)による入院、全入院数、全死亡率における rVE を評価するメタ解析を実施した。その結果、HD-IIV は、SD-IIV と比較して肺炎・インフルエンザおよび全入院率を有意に減少させた。一方、全死亡率においては有意な差は認められなかった(表 9)⁵¹。

表 9. 65 歳以上の成人における HD-IIV の rVE

アウトカム	rVE (HD-IIV vs SD-IIV)	有意差
肺炎・インフルエンザによる入院	23.5% (95% CI: 12.3–33.2%)	あり
全入院率	7.3% (95% CI: 4.5–10.0%)	あり
全死亡率	1.6% (95% CI: -2.0–5.0%)	なし

以上の様に、複数のシステマティックレビューの結果から、高齢者におけるインフルエンザ予防において HD-IIV は SD-IIV よりも優れた選択肢であることが裏付けられており、特に重症化予防(入院、肺炎、心肺疾患)においてその効果が顕著に認められた。

2) 過去 10 年以内に発表された特記すべきランダム化比較試験(RCT)と観察研究

過去 10 年以内に実施された 65 歳以上の高齢者を対象とした複数の RCT と観察研究において、HD-IIV は SD-IIV よりも一貫して高いインフルエンザ予防効果を示している⁵²⁻⁵³。また、肺炎⁵⁴⁻⁵⁵⁻⁵⁶、インフルエンザ関連入院⁵⁷⁻⁵⁸⁻⁵⁹、全入院⁵⁶、心肺疾患⁵⁶、死亡率⁶⁰の低下において有意な差が報告されているが、これらの論文の多くは先に述べたシステマティックレビューの解析に含まれている。以下に、特筆すべき RCT と観察研究について紹介する。

Lu らは 2012 年から 2018 年までの 6 シーズンにわたり、アメリカにおいて 1,900 万人以上の 65 歳以上のメディケア受給者を対象とした後ろ向きコホート研究を実施し、年齢が HD-IIV と SD-IIV のインフルエンザ関連入院の予防効果に与える影響を評価した。Poisson 回帰モデルを用いた解析の結果、コホート全体として、多くのシーズンで HD-IIV は SD-IIV よりもインフルエンザ関連の医療利用(入院および救急外来受診)を予防する効果が高かった(表 10-1)。

表 10-1. 65 歳以上の成人における HD-IIV の rVE

シーズン	rVE (HD-IIV vs SD-IIV)
2012–2013	23.1% (95% CI: 17.6–28.3)
2013–2014	15.3% (95% CI: 7.8–22.2)
2014–2015	8.9% (95% CI: 5.6–12.1)
2015–2016	5.2% (95% CI: -4–13.6)
2016–2017	12.6% (95% CI: 6.3–18.4)
2017–2018	4.6% (95% CI: -1.7–10.6)

インフルエンザ関連の医療利用(入院および救急外来受診)の予防を指標に rVE を測定

また、すべてのシーズンにおいて年齢とともに rVE がわずかに上昇する傾向が示された(表 10-2)。

表 10-2. 65 歳以上の成人における HD-IIV の rVE の年齢別の比較

シーズン	65歳	75歳	85歳
2012–2013	16.9% (95% CI: 3.2–28.7)	20.7% (95% CI: 14.5–26.4)	25.9% (95% CI: 20.1–31.2)
2017–2018	-3.0% (95% CI: -19.6–11.3)	1.7% (95% CI: -5.6–8.4)	8.1% (95% CI: 1.2–14.5)

rVE の最も高かったシーズンと最も低かったシーズンを示した

また、インフルエンザ関連入院においても同様の傾向が確認された。以上から、HD-IIV の相対的有効性は年齢とともに上昇する傾向があり、特に高齢者において SD-IIV よりも高い予防効果を示した⁶¹。

DiazGranados らは、前年に接種したインフルエンザワクチンが、翌年に接種する HD-IIV の有効性および免疫原性にどのような影響を与えるかについて、アメリカおよびカナダの 126 施設における 65 歳以上の高齢者を対象に 2 シーズンにわたる二重盲検ランダム化試験(NCT01427309)を実施して検討した。結果、1 年目(Y1)および 2 年目(Y2)の両年にワクチン接種を受けた 7,643 人において、Y1・Y2 とともに SD-IIV を接種した群と比較して、Y1 に接種したワクチンの種類にかかわらず、Y2 に HD-IIV を接種した群ではいずれのウイルス株のインフルエンザ検査陽性における rVE(vs Y1・Y2 とともに SD-IIV 接種群)が高く、rVE は 28.3% [95%CI: 1.0%–47.8%]であった。多変量ロジスティック回帰モデルでは、Y1 のワクチン接種歴は Y2 の VE に有意な影響を与えず(P 値= 0.43)、Y2 における HD-IIV 接種はインフルエンザリスクの低下と有意に関連していた(P 値= 0.043)。また、Y2 に HD-IIV を含む接種パターンでは、SD-IIV を 2 年連続で接種した群と比較して、接種後の HI 抗体価が有意に高かった。このことから、HD-IIV は、前年に接種したワクチンの種類に関わらず、一貫して 2 年目の VE および免疫原性が SD-IIV よりも優れていることが示された⁶²。

Christensen らは、65 歳～79 歳のデンマーク市民を対象に心血管疾患(CVD)の有無が HD-IIV4 と SD-IIV4 の相対的有効性に影響を与えるかどうかについて、2021/22 年のインフルエンザシーズンに実施されたオープンラベルのランダム化試験において評価した。研究対象者は 12,477 人(平均年齢 71.7±3.9 歳、女性 47.1%)で、そのうち 2,540 人(20.4%)が慢性 CVD を有していた。HD-IIV4 は SD-IIV4 と比較して、肺炎またはインフルエンザによる入院の発生率および全死亡率が低く、慢性 CVD の有無にかかわらず有効性が認められた。一方、全原因による入院に対する rVE は慢性 CVD の有無によって修飾されていた(表 11)。

表 11. 65 歳～79 歳の成人における罹患率比(HD-IIV4 vs SD-IIV4)への慢性 CVD の罹患有無の影響

アウトカム	慢性CVDなし	慢性CVDあり	全体	交互作用 p値
肺炎/インフルエンザによる入院	0.26 (95% CI: 0.11–0.64)	0.44 (95% CI: 0.10–1.93)	0.30 (95% CI: 0.14–0.64)	0.57
全死亡率	0.58 (95% CI: 0.31–1.08)	0.38 (95% CI: 0.14–1.06)	0.51 (95% CI: 0.30–0.86)	0.49
全原因による入院	0.79 (95% CI: 0.67–0.92)	1.11 (95% CI: 0.88–1.39)	0.87 (95% CI: 0.76–0.99)	0.026

*有意差なし

以上のように、HD-IIV4 は、全原因による入院に対しては慢性 CVD なしで有効性を示したが、肺炎またはインフルエンザによる入院および全死亡率に対しては、慢性 CVD の有無にかかわらず、一貫した予防効果を示した⁶³。

Chaves らはインフルエンザにブレイクスルー感染したワクチン接種済みの高齢者において、HD-IIV4 がインフルエンザの重症度を軽減するかどうかについて評価を行った。本研究は 2016/17 シーズン、2017/18 シーズン、2018/19 シーズンのインフルエンザシーズンにおける 65 歳以上の成人を対象とした後ろ向きコホート研究であり、インフルエンザに感染した高齢者のうち、HD-IIV 接種者(15,037 人)また

は SD-IIV(剤形の詳細は不明)接種者(6,310 人)とワクチン未接種者(23,109 人)との間で、インフルエンザ診断あるいは入院後 30 日以内の死亡率を比較した。研究期間のうち、2017/18 シーズンおよび 2018/19 シーズンではワクチン株と流行 H3N2 株の不一致が認められた。その結果、HD-IIV 接種群はすべてのシーズンにおいて未接種群と比較して死亡率が有意に低く、死亡率の低下は 17%~29%の範囲で認められた。2016/17 シーズンでは、流行株とワクチン株の抗原性が一致したため、SD-IIV 接種群でも未接種群と比較して 25%の有意な死亡率低下が認められた(表 11)。HD-IIV 接種群と SD-IIV 接種群の比較ではワクチン株と流行 H3N2 株の不一致が報告された 2017/18 シーズンおよび 2018/19 シーズンにおいて、HD-IIV 接種群の方が死亡率は低かったものの、有意差は認められなかった(表 12)。

表 12. インフルエンザにブレイクスルー感染した 65 歳以上の成人における死亡率比

アウトカム	慢性 CVD なし	慢性 CVD あり	全体	交互作用 <i>p</i> 値
肺炎/インフルエンザによる入院	0.26 [95%CI: 0.11, 0.64]	0.44 [95%CI: 0.10, 1.93]	0.30 [95%CI: 0.14, 0.64]	0.57
全死亡率	0.58 [95%CI: 0.31, 1.08]	0.38 [95%CI: 0.14, 1.06]	0.51 [95%CI: 0.30, 0.86]	0.49
全原因による入院	0.79 [95%CI: 0.67, 0.92]	1.11 [95%CI: 0.88, 1.39]	0.87 [95%CI: 0.76, 0.99]	0.026

以上の結果から、HD ワクチン接種はワクチン株と抗原性が一致しない H3N2 株が流行したシーズンであっても、インフルエンザにブレイクスルー感染した高齢者の死亡率を低下させることが示された⁶⁴。

このように、過去 10 年以内に実施された複数の RCT および観察研究により、65 歳以上の高齢者に対する HD-IIV は、SD-IIV と比較して一貫して高い予防効果を示すことが明らかとなっている。特に肺炎、インフルエンザ関連入院、全入院、心肺疾患、死亡率の低下において有意な差が報告されており、年齢が高くなるほど HD-IIV の rVE が上昇する傾向も確認されている。また、前年のワクチン接種歴にかかわらず HD-IIV は安定した免疫原性と予防効果を示し、心血管疾患などの慢性疾患を有する高齢者においても肺炎や死亡のリスクを低下させることが示されている。さらに、ワクチン株と流行株の不一致が認められたシーズンにおいても、HD-IIV はブレイクスルー感染後の重症化リスクを軽減する効果を維持しており、ワクチン株と流行株との間の抗原性変異への一定の対応力も示唆されている。これらの知見は、高齢者に HD-IIV の活用を支持するエビデンスとなっている。

以上より、HD-IIV は、SD-IIV と比較して一貫して高い免疫原性を示し、特に高齢者や免疫機能が低下した集団においてその効果が顕著であり、高齢者のワクチン接種戦略における重要な選択肢であると考えられる。

(4) 安全性の観点

① 臨床試験における安全性評価

高用量インフルエンザ HA ワクチンの製造販売承認審査に用いられた、国内外の臨床試験を中心に、安全性評価を提示する（表 13）。

表 13. 安全性評価の対象とした臨床試験の概要

研究名	相 (試験名)	実施国	対象年齢	組み入れ数 (安全性解析集団)	概要
DiazGrandos et al. (2014)	3b/4 相 (FIM12)	米国・ カナダ	65 歳以上	HD-IIV3: 15,990 例 SD-IIV3: 15,993 例	3 価の高用量・標準用量ワクチン における安全性評価 (主に重篤な有害事象の収集)
Chang et al. (2019)	3 相 (QHD13)	米国・ カナダ	65 歳以上	HD-IIV4: 1,777 例 HD-IIV3-1: 443 例 HD-IIV3-2: 450 例	4 価・3 価の高用量ワクチンにお ける安全性評価 (3 価の B 型株は 1.ビクトリア系 統と 2.山形系統)
Pepin et al. (2025)	3 相 (QHD11)	欧州 6 か国	60 歳以上	HD-IIV4: 772 例 SD-IIV4: 761 例	4 価の高用量・標準用量ワクチン における安全性評価 (60 歳~64 歳、65 歳以上の年齢階 層別で解析)
Sanchez et al. (2020)	1/2 相 (QHD08)	日本	65 歳以上	HD-IIV4 筋肉内: 65 例 HD-IIV4 皮下: 60 例 SD-IIV4 皮下: 55 例	3 価の高用量・標準用量ワクチン における安全性評価 (高用量は筋肉内および皮下接種)
Sanchez et al. (2023)	3 相 (QHD10)	日本	60 歳以上	HD-IIV4 筋肉内: 1051 例 SD-IIV4 皮下: 1047 例	4 価の高用量・標準用量ワクチン における安全性評価 (高用量は筋肉内接種、標準用量 は皮下接種)

DiazGrandos et al. (2014) : 海外第 3b/4 相試験(FIM12)

本研究では、接種後 6 か月～8 か月の追跡期間において、重篤な有害事象(SAEs)を報告した HD-IIV3 群 1,323 例(8.3%)が、SD-IIV3 群 1,442 例(9.0%)と比較して統計的に有意に低い結果であった(相対リスク 0.92 [95%CI: 0.85, 0.9]。HD-IIV3 群において、ワクチンとの因果関係が否定されなかった SAE は 3 例(第 7 脳神経麻痺、循環血液量減少性ショック、急性散在性脳脊髄炎)あったが、いずれも臨床試験終了前に回復した。死亡例の報告数も両群で同程度であった(HD-IIV3 群 83 例, 0.5% vs SD-IIV3 群 84 例, 0.5%)。注目すべき有害事象(AESI)であるギラン・バレ症候群(GBS)が、SD-IIV3 群(15,991 例)で 1 例報告された⁶⁵。第 6 脳神経麻痺が HD-IIV3 群で 1 例、SD-IIV3 群で 5 例と報告されたが、ワクチンとの因果関係は否定されている。急性散在性脳脊髄炎(ADEM)を含む脳炎や脊髄炎も HD-IIV3 群(15,992 例)にて 5 例(脳炎 4 例、ADEM1 例)がみとめられ、接種後 117 日後に発生した ADEM1 例は、重篤であり、ワクチンとの因果関係は否定されなかった^{65,66}。また、HD-IIV3 群にて 1 例のステイーヴンス・ジョンソン症候群(SJS)が重篤例として報告されているが、ワクチンとの因果関係は否定された。

Chang et al. (2019) : 海外第 3 相試験(QHD13)

本研究では異なる B 型系統も比較しており、HD-IIV3-1 はビクトリア系統、HD-IIV3-2 は山形系統、HD-IIV4 は両系統を含んでいた。安全性解析は、HD-IIV3 の両群を統合した集団(統合 HD-IIV3 群)で行っている場合もある。接種後 30 分以内に報告された非特定有害事象は、HD-IIV4 群で 7 例(注射部位

そう痒感 2 例、悪心、疲労、めまい、関節痛、情動生涯)、HD-IIV32 群で 1 例(頭痛)あったが、重度(Grade3)の有害事象はなかった。HD-IIV4 群で報告された、注射部位そう痒感、疲労、めまい、関節痛はワクチンとの因果関係があると判断された。接種後 7 日間の注射部位の特定反応は、HD-IIV4 群(44.1%)が HD-IIV3 の両群(HD-IIV3-1: 43.0%, HD-IIV3-2: 36.7%)より高い傾向が見られた。全身性の特定反応も、HD-IIV4 群がわずかに高い報告(HD-IIV4 31.0%, HD-IIV31 30.0%, HD-IIV32 29.4%)であった。これは抗原量の増加に伴う想定内の結果と考えられ、いずれの特定反応においても Grade3 の報告は 2%未満と低く、群間で大きな差はないと研究では述べられている。

接種後 28 日間の非特定有害事象は HD-IIV4 群(16.4%)と統合 HD-IIV3 群(16.5%)で差はなく、6 か月の追跡期間における SAE は両群で同等(HD-IIV4 群 4.5% vs 統合 HD-IIV3 群 5.4%)であった。死亡例は、HD-IIV4 群 3 例(突然死、気道感染、前立腺癌)、と統合 HD-IIV3 群 2 例と認められたが、全てワクチンとの因果関係は否定された。アナフィラキシー関連事象は 1 例(注射部位そう痒感)が報告され、非重篤であった⁶⁷。HD-IIV4 群で、小径線維ニューロパチーが AESI として報告されましたが、ワクチンとの関連は否定され、発症部位も顔面神経ではなかった。

Pepin et al. (2025) : 海外第 3 相試験(QHD11)

本研究においては、60 歳~64 歳および 65 歳以上の年齢階層別で安全性解析が行われた。接種後 30 分以内に報告された非特定有害事象は、HD-IIV4 群で 2 例(錯感覚、めまい)、SD-IIV4 群で 1 例(血管穿刺部位血腫)あり、ワクチンとの因果関係は否定されなかった⁶⁸。接種後 7 日間の特定反応の報告は、いずれの年齢層においても、HD-IIV4 群が SD-IIV4 群よりも高い傾向にあった。最も報告が多かった注射部位疼痛は、60 歳~64 歳で HD-IIV4 群 51.7%に対し SD-IIV4 群 23.6%、65 歳以上では 39.4%に対し 18.3%であった。全身性の特定反応も、HD-IIV4 群が SD-IIV4 群より高かった(60 歳~64 歳 : 48.8% vs 31.0%、65 歳以上 : 34.6% vs 26.2%)。中でも筋肉痛(60 歳~64 歳 : HD-IIV4 群 31.0% vs SD-IIV4 群 14.3%、65 歳以上 : 21.6% vs 10.2%)と頭痛(60 歳~64 歳 : 30.2% vs 19.9%、65 歳以上 : 17.8% vs 17.3%)の報告が多かった。発熱は、60 歳~64 歳で HD-IIV4 群 8 例(2.1%)に対し SD-IIV4 群 0 例、65 歳以上では 10 例(2.5%)に対し 3 例(0.8%)であり、いずれの群も Grade 3(39 度以上)の報告はなかった。

接種後 28 日間の非特定有害事象は 60 歳~64 歳では同程度であったが(HD-IIV4 群 25.4% vs SD-IIV4 群 26.9%)が、65 歳以上では HD-IIV4 群が高い傾向にあった(23.9% vs 18.3%)。いずれの年齢層・群において Grade3 は 2%未満であり、HD-IIV4 群にてワクチンとの因果関係が否定されなかった AE は 3 例(動悸・無力症・疲労)であった⁶⁶。6 か月の治験期間における SAE も、いずれの年齢層・群で同等であり(60 歳~64 歳 : HD-IIV4 群 0.3% vs SD-IIV4 群 0.5%、65 歳以上 : 1.0% vs 1.3%)、AESI は報告されなかった。ワクチンとの関連が否定されなかった SAE は、SD-IIV4 群で 2 例(関節リウマチ、甲状腺新生物)認められたが、HD-IIV4 群では見られなかった。HD-IIV4 群で 2 例の死亡(交通事故・肺炎球菌性敗血症)が報告されたが、ワクチンとの因果関係は否定された。本研究では、HD-IIV4 による特定反応が多いことは想定内であり、SD-IIV3 と比較しても安全性における重大な懸念はなかったと考察されている。

Sanchez et al. (2020) : 国内第 1/2 相試験(QHD08)

本研究では、投与経路も加味した安全性の比較を、HD-IIV4 筋肉内(IM)、HD-IIV4 皮下(SC)、SD-IIV4SC を用いて実施した。接種後 30 分以内の非特定全身性有害事象は、いずれの群でも報告されな

った。ワクチン接種後 7 日間に報告された特定反応のうち、注射部位反応の全体的な発現割合は、HD-IIV4 IM 群(41.7%)、HD-IIV4 SC 群(66.7%)、SD-IIV4 SC 群(41.8%)であった。最も多い注射部位反応は疼痛で、HD-IIV4 IM 群で 30.0%、HD-IIV4 SC 群で 45.0%、SD-IIV4 SC 群で 27.3%に認められた。紅斑や腫脹も、HD-IIV4 SC 群で他の群より高い頻度で報告された。Grade 3 の注射部位反応は、HD-IIV4 SC 群で 10.0%、HD-IIV4 IM 群で 5.0%に認められたが、SD-IIV4 SC 群では認められなかった⁶⁶。全身性の特定反応の全体的な発現割合は、HD-IIV4 SC 群(33.3%)が HD-IIV4 IM 群(18.3%)および SD-IIV4 SC 群(16.4%)より高い傾向にあった。主な全身反応は筋肉痛と頭痛であり、Grade 3 の全身反応はいずれの群でも認められなかった。発熱は、HD-IIV4 IM 群で 0 例、HD-IIV4 SC 群で 1 例(1.7%)、HD-IIV4 SC 群で 0 例であった。これらの特定反応の多くは一過性で、接種後 3 日間で発症し、7 日以内に消失した。

接種後 28 日間の非特定有害事象は、HD-IIV4 IM 群で 4 例(6.7%)、SD-IIV4 SC 群 4 例(6.7%)、HD-IIV4 SC 群 8 例(14.5%)であり、いずれの群でも Grade3 は認められなかった。SAE は HD-IIV4 SC 群で 1 例(突発性難聴)報告されたが、ワクチンとの因果関係は否定された。約 1 か月の追跡期間において、死亡例の報告はなかった。本研究では、HD-IIV4 の筋肉内接種は皮下接種接種よりも反応原性が低く、SD-IIV4 の皮下接種と比較しても反応原性が同等であると考察されている⁶⁹。

Sanchez et al. (2023) : 国内第 3 相試験(QHD10)

本研究では、国内被験者において HD-IIV4 の筋肉内接種と SD-IIV4 皮下接種の安全性を比較した。接種後 30 分以内に報告された非特定有害事象は、SD-IIV4 SC 群で 1 例(感覚鈍麻)あり、ワクチンとの因果関係は否定されなかったが、発症 2.5 か月後に消失した。ワクチン接種後 7 日間に報告された特定反応のうち、注射部位反応の発現割合は、HD-IIV4 IM 群(52.0%)が、SD-IIV4 SC 群(49.0%)よりわずかに高かったが、両群の Grade3 の報告(0.9% vs 1.3%)は同等であった。疼痛は HD-IIV4 IM 群、紅斑や腫脹は SD-IIV4 SC 群において、より多く報告された。全身性の特定反応の発現割合は、HD-IIV4 IM 群(28.5%)が SD-IIV4 SC 群(19.4%)より高い傾向にあったが、Grade3 の報告(0.5% vs 0.2%)は同等であった。発熱は、高用量 4 価 IM 群で 8 例(0.8%)、SD-IIV4 SC 群で 1 例(<0.1%)あり、39 度以上は HD-IIV4 IM 群で 3 例認めた⁶⁶。

接種後 28 日間の非特定有害事象は、HD-IIV4 IM 群で 71 例(6.8%)、SD-IIV4 SC 群 85 例(8.1%)であった。最も多かったのは上咽頭炎(HD-IIV4 IM 群 1.2% vs 標準用量 SC4 価群 1.0%)であり、次に注射部位そう痒感(0.6% vs 1.6%)であった。治験中止に至った AE は、HD-IIV4 IM 群で 1 例、SD-IIV4 SC 群で 3 例とあったが、骨折および COVID-19 感染で、ワクチンとの因果関係は否定された。SAE は HD-IIV4 IM 群で 2 例(肝がん、背部痛)、SD-IIV4 SC 群で 5 例(骨折 3 例、スチル病、尿路感染)と報告された。このうち SD-IIV4 SC 群のスチル病を除き、ワクチンとの因果関係は否定された。AESI および死亡例の報告はなかった。本研究では、筋肉内投与された HD-IIV4 は、皮下投与された SD-IIV4 と比較して、特定反応が多く報告されたものの、安全性上の懸念はなく、十分な忍容性が示されたと考察されている。

② 注目すべき有害事象

前述の臨床試験に他の研究・レビューを加えて、高用量インフルエンザワクチンの注目すべき有害事象

(AESI)について述べる。

1) アナフィラキシー

7つの臨床試験を統合したシステマティックレビューでは、高用量群と標準用量群のいずれにおいても、アナフィラキシーの報告は見られなかった⁷⁰。米国の Vaccine Adverse Event Reporting System(VAERS)に、2011年から2019年の間に報告されたHD-IIV3接種後のデータでは、39例(0.32%; 39/12,320)の疑い症例があり、13例がアナフィラキシーとして確認された⁷¹。VAERSのデータ解析を踏まえて、高用量インフルエンザワクチンでのアナフィラキシー発現割合は、他のインフルエンザワクチンとも、同等にまれであると考察されている⁷¹。

2) ギラン・バレー症候群

フィンランドの65歳成人を対象にした第3b/4相の試験(COVID-19によって中止)において、GBSはHD-IIV4群(16,549例)にて1例(ワクチンとの因果関係は否定)、SD-IIV4群(16,544例)にて0例の報告であった⁷²。前述の米国VAERSのデータでは、HD-IIV3接種後に69例(0.6%; 69/12,320)の疑い症例が報告され、ブライトン分類または臨床医の判断で61例がGBSと確認された⁷¹。その多く(52/61例)は接種後42日以内に発症していた。2015年から2017年の2シーズンにおける、米国メディケアを通したインフルエンザワクチン接種者(毎年約1,300万人)の安全性能動的監視研究では、高用量ワクチン含む全てのインフルエンザワクチン接種後1日～42日間のGBS発症リスクは、接種後43日～84日間に比べて上昇しなかった⁷³。2015/16シーズンの接種後8日～21日間において100万回接種あたり、全てのインフルエンザワクチン接種後に0.87例[95%CI: 0.16, 1.49]、高用量ワクチンでは1.68例[95%CI: 0.69, 2.41]の寄与リスクが報告された。2016/17シーズンにおいて、全てのワクチンは0.87例[95%CI 0.03, 1.61]、高用量ワクチンは1.11例[95%CI: 0.00, 2.01]の寄与リスクが認められた。接種後8日～21日間においては、GBSの発現割合は100万回のインフルエンザワクチン接種によって約1例、高用量であると約2例が増加すると考察された。

3) ベル麻痺(顔面神経麻痺)

前述のフィンランドでの第3b/4相試験において、HD-IIV4群3例(0.02%)とSD-IIV4群6例(0.04%)のベル麻痺がAESIとして報告されたが、ワクチンとの因果関係は否定された⁷²。2009年から2010年に実施された、米国の65歳以上の成人を対象とした、第3b相のFIM07試験においては、ベル麻痺はHD-IIV3群(6,107例)にて3例、SD-IIV3群(3,055例)にて2例の報告があった⁷⁴。接種後34日後に発症したSD-IIV3群の1例のみ、ワクチンとの因果関係があると判断された。

4) 脳炎・脊髄炎

24の研究の安全性データを統合したシステマティックレビューでは、SAEとして重症筋無力症の報告もあるが、標準用量ワクチン接種後に発症した事象であった^{75,76}。

5) 皮膚粘膜眼症候群(スティーヴンス・ジョンソン症候群)

海外第3b/4相試験(FIM12)における研究では、1例のSJSが報告されており、重篤症例であったが、ワクチンの関連性は否定された。

③ 特定の集団における安全性

1) 慢性疾患・合併症を有する集団

国内第3相試験(QHD10)では、安定状態にある合併症(呼吸器疾患、心疾患、糖尿病など)を有する被

験者も組入れられていた。合併症の有無別に安全性を検討した結果、HD-IIV4 群および SD-IIV4 群ともに、合併症を有する集団と有しない集団で、AE の発現割合に明確な差は認められないと、審査報告書にも記載されている⁶⁶。システマティックレビューによると、悪性腫瘍および関節リウマチがあるハイリスク集団においても、高用量ワクチンによる発現割合には有意な差がないことが報告された⁷⁵。また、HIV および固形臓器移植(SOT)患者などの免疫不全状態の集団においても、同様の考察が別のシステマティックレビューでなされている⁷⁷。SOT 患者を対象としたシステマティックレビューでは、高用量群は標準用量群より、注射部位反応や全身性の有害事象の頻度が高い傾向にあったと報告されている⁷⁸。一方で、重要な安全性の懸念である移植片拒絶反応のリスクは、両群で同程度であった⁷⁸。

2) 過去のインフルエンザワクチン接種歴

海外の臨床試験(FIM12・QHD13)において、被験者の 70%~80%が前年に接種歴があったが、安全性に関する懸念は論じられていない^{65,67}。海外第 3 相の QHD11 試験においては、前年接種歴の有無による、接種 28 日後の抗体価を比較しているが、安全性データに関する詳細データは提示されなかった⁶⁸。

3) 他のワクチンとの同時接種

HD-IIV4 と COVID-19 mRNA ワクチン(mRNA-1273)の 3 回目接種を同時接種した際の安全性と評価した海外第 2 相試験が実施された⁷⁹。この試験では、65 歳以上で mRNA-1273 の初回シリーズ接種を完了した成人を対象とし、同時接種群(99 例)、HD-IIV4 単独群(92 例)、mRNA-1273 単独群(104 例)で安全性を比較した。接種後 7 日間の注射部位および全身性の特定反応は、同時接種群・mRNA-1273 単独群が HD-IIV4 単独群より高く報告された。これは主に mRNA-1273 ワクチンの反応原性に起因するものと考えられ、報告された反応の多くは軽度から中等度であった。接種後 22 日目までに、SAE、AESI、死亡例はいずれの群でも報告されなかった。

米国の VAERS の研究においては、HD-IIV3 接種者の 28.4%が肺炎球菌ワクチンを同日に接種していたとの記載があるも、安全性に関する特別な記載はなかった⁷¹。米国メディケアにおける安全性能動的監視研究においては、高用量を含めた全てのインフルエンザワクチンと肺炎球菌・B 型肝炎・破傷風ワクチンの同時接種による GBS 発症リスクは上昇を認めなかった⁷³。

(5) 医療経済学的な観点

高齢者に対する 3 価または 4 価の HD-IIV と 3 価または 4 価の SD-IIV を直接比較し、QALY (Quality-adjusted life year、質調整生存年)を効果指標とした費用効果分析の研究に関するレビューを実施した(表 14)。

2025 年 5 月 1 日時点で、PubMed を用いて、「Cost」「QALY」「High-dose influenza vaccine」をキーワードとして検索を行ったところ、25 件の文献が抽出された。このうち、HD-IIV3 または HD-IIV4 を、SD-IIV3 または SD-IIV4 と直接比較した費用効果分析は 10 文献であり、HD-IIV4 を扱った研究が 6 件、HD-IIV3 が 4 件であった。

研究の対象国は米国 (3 件)、韓国 (2 件)、日本、オランダ、フランス、カナダが 1 件ずつ、さらにベルギー、フィンランド、ポルトガルを同時に評価した研究が 1 件あった。

分析の立場は、社会の立場が 6 件、医療システムの立場等の支払い者の立場が 6 件 (重複 2 件) であっ

た。

10 件中 7 件はワクチン製造業者による資金提供を受けていた。残りの 3 件は公的研究費によるものであったが、このうち 2 件では著者に利益相反（COI）が存在することが記載されていた。

分析結果として、「ドミナント（費用削減かつ効果向上）」が 3 件、ドミナントではないが「費用対効果良好（増分費用効果比が閾値以下）」が 6 件、残りの 1 件では比較対照が SD-IIIV4 の場合にはドミナント、SD-IIIV3 の場合には費用対効果良好であった。すなわち、今回レビューした全ての研究において、HD-IIIV は SD-IIIV と比較して費用対効果が良好であることが示唆される結果であった。これは高齢者集団では、感染予防による医療費削減および QALY の改善効果が大きいためであると考えられる。ただし、企業資金による研究が大半である点には留意する必要がある。また、医療制度や価格体系の異なる国々や、分析の立場や閾値設定が異なる研究結果を比較する際には、慎重な解釈が求められる。

表 14. 高用量インフルエンザワクチンの費用対効果分析：分析結果比較

No.	筆頭著者・ 年・国	分析対象	比較対照	年齢	分析の立場	結果	閾値	結論	Funding（資金提供）
1	de Courville C 2025 ⁸⁰ 日本	HD-IIV4	SD-IIV4	65 歳以上 (シナリオ 分析では 60 歳以上の高 リスク群を 含む)	医療支払者の立場	4,876,512/QALY、 シナリオ分析では 4,881,709 円/QALY	5,000,000 円/QALY	SD と比較して、HD が高い経済的価値を 有する	ワクチン製造業者
2	van der Pol S 2024 ⁸¹ オランダ	HD-IIV4	SD-IIV4	60 歳以上	社会の立場	€5,400/QALY	€20,000,€50.000/QALY	60 歳以上の成人に HD-IIV4 を導入する ことは、非常に費用 対効果が良い	ワクチン製造業者
3	Alvarez FP 2024 ⁸² フランス	HD-IIV4	SD-IIV4	65 歳以上	医療支払者の立場	€5,036~24,020 /QALY	記載なし	高齢者に対する HD- IIV4 への切り替えは 費用対効果が良い	ワクチン製造業者
4	Nham E 2023 ⁸³ 韓国	HD-IIV4	SD-IIV4	65 歳以上	医療システムの立場	\$6,467.56~7,902.46 /QALY	\$35,751/QALY	HD-IIV4 はより費用 対効果の良い選択肢	公的研究費だが、共 著者にワクチン製造 業者の社員が含まれ るなどの COI あり
5	Alvarez FP 2023 ⁸⁴ ・ベルギー ・フィンランド ・ポルトガル	HD-IIV4	SD-IIV4	65 歳以上	・ベルギーとフィンラン ドは全支払い者の視点 ・ポルトガルは NHS (自己負担含まない) の 立場	・ベルギー： €1,397/QALY ・フィンランド： €9,581/QALY ・ポルトガル： €15,267/QALY	・ベルギー： €35,000/QALY ・フィンランド： €23,000/QALY ・ポルトガル： €25,000/QALY	3 カ国とも費用対効 果良好	ワクチン製造業者

No.	筆頭著者・ 年・国	分析対象	比較対照	年齢	分析の立場	結果	閾値	結論	Funding（資金提供）
6	Choi MJ 2022 ⁸⁵ 韓国	HD-IIV4	・ SD-IIV3 ・ SD-IIV4 ・ (aIIV3)	・ 65 歳以上 ・ 50 歳～64 歳 ・ 19 歳～64 歳 の高リスク群	社会の立場	65 歳以上では HD-IIV4 がドミナント	\$34,767/QALY	HD-IIV4 の費用対効果 は、ワクチン費用を除 くすべてのパラメータ において一貫して良好 であった	公的研究費、COI な し
7	Becker DL 2016 ⁸⁶ カナダ	HD-IIV3	SD-IIV3	65 以上	公的支払者の立場、 社会の立場	いずれの立場でもドミ ナント	記載なし	HD-IIV3 は費用減少か つより効果的と期待さ れる	ワクチン製造業者
8	Raviotta JM 2016 ⁸⁷ 米国	HD-IIV3	・ SD-IIV3 ・ SD-IIV4 ・ (aIIV3)	65 以上	社会の立場	HD-IIV3 vs SD-IIV3 は \$31,214/QALY	\$100,000/QALY	HD-IIV3 は、現在使用 可能な他のワクチンよ りも効果的かつ費用対 効果の高い選択肢であ る可能性が高い	公的研究費だが、COI 報告あり
9	Chit A 2015 ⁸⁸ 米国	HD-IIV3	SD-IIV3	65 以上	Medicare* ¹ の立場、 社会の立場	いずれの立場でもドミ ナント、シナリオ分析 にて合併症ありや 75 歳 以上を対象を限定して もドミナント	記載なし	HD-IIV3 は SD-IIV3 に 比べてに費用対効果が 良い	ワクチン製造業者
10	Chit A 2015 ⁸⁹ 米国	HD-IIV3	・ SD-IIV3 ・ SD-IIV4	65 以上	社会の立場	HD vs SD-IIV3 は \$5,299/QALY、HD vs SD-IIV4 はドミナント	\$100,000/QALY	HD は SD-IIV3 と SD- IIV4 のいずれに対しても 費用対効果の良い選 択肢	ワクチン製造業者

HD-IIV4：高用量 4 価不活化インフルエンザワクチン、HD-IIV3：高用量 3 価不活化インフルエンザワクチン、SD-IIV4：標準用量 4 価不活化インフルエンザワクチン、SD-IIV3：標準用量 3 価不活化インフルエンザワクチン、aIIV3：アジュバンド添加 3 価不活化インフルエンザワクチン、NHS：National Health Service、国民保健サービス

*1：Medicare；米国の 65 歳以上の高齢者および障害者等を対象とする公的医療保険制度

(6) 諸外国の導入状況

① 高齢者における季節性インフルエンザワクチンの種類

本邦において、高齢者の定期接種に使用可能な季節性インフルエンザワクチンは、現時点で SD-IIV のみに限られている。一方 HD-IIV は国内で承認されているものの、任意接種においてのみ使用可能である。

これに対し、諸外国においては、SD-IIV および HD-IIV に加え、主に以下の 3 種類のワクチンが用いられている。

1. 組換えタンパクインフルエンザワクチン(recombinant influenza vaccine: RIV)
2. アジュバンド添加不活化インフルエンザワクチン(adjuvanted inactivated influenza vaccine: aIIV)
3. 細胞培養不活化インフルエンザワクチン(Cell culture-based inactivated influenza vaccine: ccIIV)

RIV は、製造工程においてワクチンウイルスや鶏卵を使用せず、製造施設内で合成的に生産される⁹⁰。また、HD-IIV と同様に高用量ワクチンであり、SD-IIV と比較してヘマグルチニン(HA)抗原の含有量が多い⁹¹。

aIIV には、接種による免疫応答を強化するためにアジュバンドが添加されており、非アルミニウム系で水中油型乳剤の MF59 が広く用いられている⁹²。高齢者は若年者と比較してインフルエンザワクチン接種後の防御免疫応答が低いことから、aIIV は高齢者を主な対象として使用される⁹³。

ccIIV は、哺乳類細胞培養技術を用いて製造され、細胞培養由来の候補ワクチンウイルス(CVV)のみを使用している。一方、SD-IIV や HD-IIV は鶏卵培養を用いて製造されるが、鶏卵内でのウイルス増殖過程において抗原性の低下を引き起こす変異が生じる可能性がある。ccIIV の製造行程では、このような抗原変異による問題を回避できるとされている⁹⁴。

② 季節性インフルエンザワクチンの推奨および導入状況

これら 5 種類のワクチンの推奨および導入状況については、各国で異なる方針が採られている。

G 7 (Group of Seven: 主要国首脳会議)および周辺諸国における、高齢者に対する推奨インフルエンザワクチンの一覧を表 15 に示す。

米国においては、臨床試験に基づく免疫原性、安全性の評価を踏まえ、2010/11 シーズンより、65 歳以上の高齢者に対する HD-IIV3 の推奨および導入が決定された。ただし、当時は SD-IIV との間での推奨の優劣はなかった⁹⁵。その後、2022/23 シーズンからは、システマティックレビューと GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)手法、さらに ACIP(Advisory Committee on Immunization Practices)のフレームワークに基づく評価により、65 歳以上の高齢者に対し、HD-IIV・RIV・aIIV(いずれも 4 価)の接種が推奨された⁹⁶。

英国では、2017 年に aIIV、2018 年に HD-IIV について有効性、費用対効果の評価が行われ、これらの結果を踏まえて両ワクチンの接種推奨が決定された⁹⁷。

カナダにおいては、2016/17 シーズンに HD-IIV の有効性と安全性が評価され、導入が決定された⁹⁸。さらに、2024 年 7 月には文献レビューが実施され、有効性や安全性に加え、EEFA(ethics, equity, feasibility, and acceptability)フレームワークに基づいて評価が行われ、HD-IIV・RIV・aIIV のいずれかの接種を推

奨する方針へと更新された⁹⁹。

欧州疾病予防管理センター(ECDC)は、2020年に新規・改良型の季節性インフルエンザワクチンに関するシステマティックレビューを実施し、HD-IIIV、RIV、aIIIVのそれぞれについて、有効性・効果・安全性に関する評価結果を公表した¹⁰⁰。

フランスにおいては、2020/21シーズンより、HD-IIIVおよびaIIIVの有効性、安全性、費用対効果が評価され、通常のワクチンと比較した優位性は限定的であるとされたことから、これらを他のワクチンと同様に使用すべきとの推奨が決定された¹⁰¹。

ドイツでは、2021/22シーズンより、有効性、安全性、費用対効果についてシステマティックレビューに基づく評価が行われ、HD-IIIVおよびaIIIVの推奨が決定された。

EU/EEA(欧州連合/欧州経済領域)加盟30か国の状況としては、2021/22シーズンにおいて、HD-IIIVが7か国、aIIIVが5か国、ccIIIVが2か国、RIVが1か国で、主に65歳以上の高齢者を対象に推奨されていた(同一国で複数のワクチンを推奨している場合を含む)¹⁰²。2023/24シーズンには、HD-IIIVを推奨する国は9か国、aIIIVを推奨する国は7か国へと増加しており¹⁰³、これらの新規・改良型ワクチンの高齢者への推奨が徐々に拡大している。

G7においては、日本を除く全ての国でHD-IIIVおよびaIIIVが推奨されており、さらに米国、カナダ、英国においては、これらに加えてRIVも推奨されている。周辺諸国では、オーストラリアと韓国においてHD-IIIVおよびaIIIVが推奨されており、ニュージーランドではSD-IIIVおよびaIIIV、中国では2022/23シーズン時点の情報によるとSD-IIIVのみが推奨されている状況であった。

ほとんどの国で、高齢者を対象とした季節性インフルエンザワクチンは国の予防接種プログラム(National Immunization Program: NIP)に導入されているが、公的機関が推奨するワクチンと、実際にNIPとして導入されているワクチンについては、国によって異なる場合がある点に留意する必要がある。

例えば、カナダではHD-IIIV、RIV、aIIIVが推奨されているものの、一部の地域では公的接種プログラムとしてHD-IIIVは使用されていない¹⁰⁴。オーストラリアではHD-IIIVおよびaIIIVが推奨されているが、NIPではaIIIVのみが導入されている¹⁰⁵。また、ニュージーランドにおいてもSD-IIIVおよびaIIIVが推奨されているが、NIPではSD-IIIVのみが導入されている¹⁰⁶。

いくつかの国では、推奨されるインフルエンザワクチンの入手や選択が困難な場合の代替ワクチンとして、SD-IIIVやccIIIVが挙げられている。

インフルエンザワクチンの組成に関して、WHOは2020年3月以降、自然界におけるB型山形系統ウイルスの検出が確認されていないことから、2023/24シーズンより、インフルエンザワクチンの組成から同系統を除外すべきとの見解を示した¹⁰⁷。この方針は同シーズン以降も維持している^{108,109}。米国では2024/25シーズンにおいて、HD-IIIV3が使用された一方で¹¹⁰、同シーズンに4価ワクチンを採用している国も存在している^{104,111}。WHOの見解に基づき、2025/26シーズンには3価ワクチンを採用する国が増加すると考えられる。

65歳未満の高齢者に対する推奨ワクチンの年齢設定には国ごとに差がみられ、60歳以上を一括して同一のワクチンで対応している国もある。また、65歳未満では、ハイリスク群のみに接種を推奨する国も存在する。例えば、ドイツでは60歳以上に対してリスク因子の有無にかかわらず同一の推奨を行っている¹¹²。米国においては、50歳～64歳の年齢層のうち免疫不全者にはSD-IIIVおよびRIVが推奨され、臓器移植者にはHD-IIIVおよびaIIIVが推奨されている^{91,110}。英国では、HD-IIIVは60歳以上、aIIIVは50

歳以上での使用が承認されている⁹⁷。

表 15. 諸外国におけるインフルエンザワクチンの推奨・導入状況(2025 年 10 月時点)

	65 歳以上の者への推奨			65 歳未満の者への推奨				
国	推奨 ワクチン	代替 ワクチン*1	特記事項	年齢(歳)	推奨 ワクチン	特記事項	NIP 導入 状況	参考 文献
米国	・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	・ SD-IIV	2025/26 シーズンは いずれも 3 価ワクチン	50～64	・ SD-IIV ・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	免疫不全者：SD-IIV、RIV 臓器移植者：HD-IIV、aIIV	あり	110,113,114
カナダ	・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	・ SD-IIV ・ ccIIV	一部の地域では HD-IIV は 使用されていない*2	60～64	・ SD-IIV ・ RIV ・ ccIIV	免疫不全を含む慢性疾患を有す る成人：年齢に適した IIV・RIV	あり	99,104,115
英国	・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	・ ccIIV		50～64	・ HD-IIV ・ aIIV	HD-IIV：60 歳以上で使用承認 aIIV：50 歳以上で使用承認	あり	97,116
フランス	・ HD-IIV ・ aIIV	・ SD-IIV	SD-IIV の使用を排除するも のではない	65 歳未満	・ SD-IIV	65 歳未満で慢性疾患を有する方	あり	101,117
ドイツ	・ HD-IIV ・ aIIV	・ SD-IIV		60～64	・ HD-IIV ・ aIIV	60 歳以上はリスクの有無にかか わらず同じ推奨	あり	112
イタリア	・ HD-IIV ・ aIIV	・ SD-IIV ・ RIV ・ ccIIV		60～64	・ SD-IIV ・ ccIIV ・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	推奨はなく接種可能なワクチン	あり	118
オーストラ リア	・ HD-IIV ・ aIIV	・ SD-IIV ・ ccIIV	公的接種プログラムでは aIIV のみ無料で供給	60～64	・ SD-IIV ・ HD-IIV ・ ccIIV	公的接種プログラム(ハイリスク の方のみ*3)では SD-IIV と ccIIV のみ無料で供給	あり	105,119
ニュージ ーランド	・ SD-IIV ・ aIIV ・ ccIIV	—	SD-IIV のみ無料で供給	65 歳未満	・ SD-IIV ・ ccIIV	ハイリスクの対象者のみ SD-IIV を無料で供給	あり	120,121
中国	・ SD-IIV	—	2022/23 シーズンの情報	60～64	・ SD-IIV	2022/23 シーズンの情報	なし *4	122
韓国	・ SD-IIV ・ HD-IIV ・ RIV ・ aIIV	—	・ 2023 年の韓国感染症学会 において、HD-IIV・RIV・ aIIV が推奨 ・ NIP では SD-IIV を使用	—	—		あり	123,124

NIP; National Immunization Program, SD-IIV; unadjuvanted standard-dose inactivated influenza vaccine, HD-IIV; high dose inactivated influenza vaccine, RIV; recombinant influenza vaccine, aIIV; adjuvanted inactivated influenza vaccine

*1 推奨ワクチンの入手や選択が困難な場合に代替として推奨されているワクチン

*2 ブリティッシュコロンビア州とケベック州では、2024/25 シーズンのインフルエンザシーズンにおいて HD-IIV は公的資金による無料接種の対象外

*3 アボリジニとトレス海峡諸島民を含む

*4 一部の省・市では無料接種プログラムを実施している

3. 引用文献

1. Ison MG, Lee N. Influenza. In: Goldman L, ed. *Goldman-Cecil Medicine* (Twenty Seventh Edition): Elsevier; 2023: 332, 2198-203.e1.
2. Nayak JL TJ. Chapter 172 - Influenza Viruses, Including Avian Influenza and Swine Influenza. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 10 ed: Elsevier Inc; 2026: 2126-51.e8.
3. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet* 2017; **390**(10095): 697-708.
4. Uyeki TM. Influenza. *Ann Intern Med* 2021; **174**(11): Itc161-ite76.
5. Conrad A, Valour F, Vanhems P. Burden of influenza in the elderly: a narrative review. *Curr Opin Infect Dis* 2023; **36**(4): 296-302.
6. Mertz D, Kim TH, Johnstone J, et al. Populations at risk for severe or complicated influenza illness: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013; **347**: f5061.
7. Gozalo PL, Pop-Vicas A, Feng Z, Gravenstein S, Mor V. Effect of influenza on functional decline. *J Am Geriatr Soc* 2012; **60**(7): 1260-7.
8. Andrew MK, Gilca V, Waite N, Pereira JA. EXamining the knowledge, Attitudes and experiences of Canadian seniors Towards influenza (the EXACT survey). *BMC Geriatr* 2019; **19**(1): 178.
9. Cowling BJ, Chan KH, Fang VJ, et al. Facemasks and hand hygiene to prevent influenza transmission in households: a cluster randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; **151**(7): 437-46.
10. Dobson J, Whitley RJ, Pocock S, Monto AS. Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2015; **385**(9979): 1729-37.
11. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; **68**(6): e1-e47.
12. Gao Y, Guyatt G, Uyeki TM, et al. Antivirals for treatment of severe influenza: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2024; **404**(10454): 753-63.
13. World Health Organization. Clinical practice guidelines for influenza. 2024/09/12 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240097759>
14. Wolpert MF. Influenza. In: Ferri FF, ed. *Ferri's Clinical Advisor* 2025: Elsevier; 2025: 645.e2-e7.
15. Cavallazzi R, Ramirez JA. Influenza and Viral Pneumonia. *Infect Dis Clin North Am* 2024; **38**(1): 183-212.
16. Howley PM. Chapter 14 - Orthomyxoviridae: The Viruses and Their Replication, Chapter 15 - Orthomyxoviruses. Fields Virology 7th edition: Emerging viruses: a Wolters Kluwer business; 2021: 596-705.
17. Karakus U, Mena I, Kottur J, et al. H19 influenza A virus exhibits species-specific MHC class II receptor usage. *Cell Host Microbe* 2024; **32**(7): 1089-102.e10.
18. Fereidouni S, Starick E, Karamendin K, et al. Genetic characterization of a new candidate hemagglutinin subtype of influenza A viruses. *Emerg Microbes Infect* 2023; **12**(2): 2225645.
19. Barr IG, Subbarao K. Implications of the apparent extinction of B/Yamagata-lineage human

influenza viruses. *NPJ Vaccines* 2024; **9**(1): 219.

20. 厚生労働省. 急性呼吸器感染症(ARI).

<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekaku-kansenshou19/ari.html>

21. 国立健康危機管理研究機構. 感染症発生動向調査週報 (IDWR) 速報. 2025. <https://id-info.jihs.go.jp/surveillance/idwr/rapid/sokuhou.html>

22. 厚生労働省. 季節性インフルエンザ HA ワクチンの推奨株に関する今後の方針について. 2024. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001298087.pdf>

23. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza Activity in the United States during the 2023–2024 Season and Composition of the 2024–2025 Influenza Vaccine. 2024/09/25 2024. <https://www.cdc.gov/flu/whats-new/flu-summary-2023-2024.html>

24. UK Health Security Agency. Influenza in the UK, annual epidemiological report: winter 2024 to 2025. 2025/05/22 2025. <https://www.gov.uk/government/statistics/influenza-in-the-uk-annual-epidemiological-report-winter-2024-to-2025/influenza-in-the-uk-annual-epidemiological-report-winter-2024-to-2025#main-points> (accessed 2025/07/01).

25. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza, 2023–2024. 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-annual-epidemiological-report-2023-2024.pdf> (accessed 2025/07/01).

26. Public Health Agency of Canada. National Influenza Annual Report 2023–2024: A focus on influenza B. 2024. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2024-50/issue-11-november-2024/national-influenza-annual-report-2023-2024-focus-b.html>2025/07/01).

27. Australian Centre for Disease Control. Annual Australian Respiratory Surveillance Report – 2024. 2025/04/04 2025. <https://www.health.gov.au/resources/collections/australian-respiratory-surveillance-reports-2024> (accessed 2025/07/01).

28. World Health Organization. Vaccines against influenza: WHO position paper – May 2022. 2022. <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/420b8e49-9f16-461d-a5d8-263069778432/content> (accessed 2025/07/03).

29. 厚生労働省. 国立感染症研究所が交付する株以外の株を用いて製造されるインフルエンザワクチンの取扱い等について (通知) . 2024. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001209081.pdf> (accessed 2025/07/03).

30. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2024–2025 northern hemisphere influenza season. 2024/02/23 2024. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/who-influenza-recommendations/vcm-northern-hemisphere-recommendation-2024-2025/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season.pdf?sfvrsn=2e9d2194_7&download=true (accessed 2025/10/06).

31. 厚生労働省. 季節性インフルエンザ HA ワクチンの推奨株に関する今後の方針について. 2024. <https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001298087.pdf> (accessed 2025/07/03).

32. 国立感染症研究所. 令和 7 年度インフルエンザワクチン用製造株とその推奨理由. 2025.
<https://www.mhlw.go.jp/content/10906000/001494611.pdf>.
33. 一般財団法人阪大微生物病研究会. インフルエンザ HA ワクチン「ビケン HA」. 2024.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631340FA1047_1_35/?view=frame&style=XML&lang=ja (accessed 2025/07/03)
34. KM バイオロジクス株式会社. インフルエンザ HA ワクチン「KMB」. 2024.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631340FA1101_7_10/?view=frame&style=XML&lang=ja
35. デンカ株式会社. インフルエンザ HA ワクチン「生研」. 2024.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631340FA1055_5_07/?view=frame&style=XML&lang=ja
36. Treanor JJ. CLINICAL PRACTICE. Influenza Vaccination. *N Engl J Med* 2016; **375**(13): 1261-8.
37. Bresee JS, Fry, A. M., Sambhara, S., Cox, N. J. Inactivated Influenza Vaccines. *Vaccines*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2018: 456-88.
38. サノフィ株式会社. エフルエルダ筋注. 2024.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/631341RG1020_1_01/?view=frame&style=XML&lang=ja (accessed 2025/07/03)
39. 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**(4): 858-66.
40. Hobson D, Curry RL, Beare AS, Ward-Gardner A. The role of serum haemagglutination-inhibiting antibody in protection against challenge infection with influenza A2 and B viruses. *J Hyg (Lond)* 1972; **70**(4): 767-77.
41. Potter CW, Oxford JS. Determinants of immunity to influenza infection in man. *Br Med Bull* 1979; **35**(1): 69-75.
42. Goodwin K, Viboud C, Simonsen L. Antibody response to influenza vaccination in the elderly: a quantitative review. *Vaccine* 2006; **24**(8): 1159-69.
43. DiazGranados CA, Saway W, Gouaux J, et al. Safety and immunogenicity of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine in adults 50-64 years of age. *Vaccine* 2015; **33**(51): 7188-93.
44. Volling C, Coleman BL, Katz K, et al. Immunogenicity and reactogenicity of high- vs. standard-dose trivalent inactivated influenza vaccine in healthcare workers: a pilot randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect* 2019; **25**(2): 217-24.
45. 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**(15): 2553-61.
46. Loeb N, Andrew MK, Loeb M, et al. Frailty Is Associated With Increased Hemagglutination-Inhibition Titers in a 4-Year Randomized Trial Comparing Standard- and High-Dose Influenza Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2020; **7**(5): ofaa148.
47. Strowd RE, Russell G, Hsu FC, et al. Immunogenicity of high-dose influenza vaccination in patients with primary central nervous system malignancy. *Neurooncol Pract* 2018; **5**(3): 176-83.

48. Lee JKH, Lam GKL, Shin T, Samson SI, Greenberg DP, Chit A. Efficacy and effectiveness of high-dose influenza vaccine in older adults by circulating strain and antigenic match: An updated systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2021; **39 Suppl 1**: A24-a35.
49. Lee JKH, Lam GKL, Yin JK, Loiacono MM, Samson SI. High-dose influenza vaccine in older adults by age and seasonal characteristics: Systematic review and meta-analysis update. *Vaccine* 2023; **14**: 100327.
50. Ferdinands JM, Blanton LH, Alyanak E, et al. Protection against influenza hospitalizations from enhanced influenza vaccines among older adults: A systematic review and network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2024; **72**(12): 3875-89.
51. Skaarup KG, Lassen MCH, Modin D, et al. The relative vaccine effectiveness of high-dose vs standard-dose influenza vaccines in preventing hospitalization and mortality: A meta-analysis of evidence from randomized trials. *J Infect* 2024; **89**(1): 106187.
52. Balasubramani GK, Choi WS, Nowalk MP, et al. Relative effectiveness of high dose versus standard dose influenza vaccines in older adult outpatients over four seasons, 2015-16 to 2018-19. *Vaccine* 2020; **38**(42): 6562-9.
53. Paudel M, Mahmud S, Buikema A, et al. Relative vaccine efficacy of high-dose versus standard-dose influenza vaccines in preventing probable influenza in a Medicare Fee-for-Service population. *Vaccine* 2020; **38**(29): 4548-56.
54. DiazGranados CA, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Dunning AJ, Greenberg DP. Prevention of serious events in adults 65 years of age or older: A comparison between high-dose and standard-dose inactivated influenza vaccines. *Vaccine* 2015; **33**(38): 4988-93.
55. Johansen ND, Modin D, Skaarup KG, et al. Effectiveness of high-dose versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine against recurrent hospitalizations and mortality in relation to influenza circulation: A post-hoc analysis of the DANFLU-1 randomized clinical trial. *Clin Microbiol Infect* 2024; **30**(11): 1453-9.
56. Young-Xu Y, Snider JT, van Aalst R, et al. Analysis of relative effectiveness of high-dose versus standard-dose influenza vaccines using an instrumental variable method. *Vaccine* 2019; **37**(11): 1484-90.
57. Bricout H, Levant MC, Assi N, et al. The relative effectiveness of a high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccines in older adults in France: a retrospective cohort study during the 2021-2022 influenza season. *Clin Microbiol Infect* 2024; **30**(12): 1592-8.
58. Doyle JD, Beacham L, Martin ET, et al. Relative and Absolute Effectiveness of High-Dose and Standard-Dose Influenza Vaccine Against Influenza-Related Hospitalization Among Older Adults-United States, 2015-2017. *Clin Infect Dis* 2021; **72**(6): 995-1003.
59. Robison SG, Thomas AR. Assessing the effectiveness of high-dose influenza vaccine in preventing hospitalization among seniors, and observations on the limitations of effectiveness study design. *Vaccine* 2018; **36**(45): 6683-7.
60. Schaffner W, Chen WH, Hopkins RH, Neuzil K. Effective Immunization of Older Adults Against

Seasonal Influenza. *Am J Med* 2018; **131**(8): 865-73.

61. Lu Y, Chillarige Y, Izurieta HS, et al. Effect of Age on Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Influenza Vaccines Among US Medicare Beneficiaries Aged ≥ 65 Years. *J Infect Dis* 2019; **220**(9): 1511-20.
62. DiazGranados CA, Dunning AJ, Robertson CA, Talbot HK, Landolfi V, Greenberg DP. Effect of Previous-Year Vaccination on the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of High-Dose Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. *Clin Infect Dis* 2016; **62**(9): 1092-9.
63. Christensen J, Johansen ND, Modin D, et al. Relative Effectiveness of High-Dose Versus Standard-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults With Cardiovascular Disease: A Prespecified Analysis of the DANFLU-1 Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2025; **18**(2): e011496.
64. Chaves SS, Naeger S, Lounaci K, et al. High-Dose Influenza Vaccine Is Associated With Reduced Mortality Among Older Adults With Breakthrough Influenza Even When There Is Poor Vaccine-Strain Match. *Clin Infect Dis* 2023; **77**(7): 1032-42.
65. 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**(7): 635-45.
66. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書 高用量インフルエンザ HA ワクチン. 2024/12/11 2024.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2024/P20241220002/780069000_30600AMX00298_A100_1.pdf.
67. Chang LJ, Meng Y, Janoszyk H, Landolfi V, Talbot HK. Safety and immunogenicity of high-dose quadrivalent influenza vaccine in adults ≥ 6 years of age: A phase 3 randomized clinical trial. *Vaccine* 2019; **37**(39): 5825-34.
68. Pepin S, Nicolas JF, Szymanski H, et al. Immunogenicity and safety of a quadrivalent high-dose inactivated influenza vaccine compared with a standard-dose quadrivalent influenza vaccine in healthy people aged 60 years or older: a randomized Phase III trial. *Hum Vaccin Immunother* 2021; **17**(12): 5475-86.
69. 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**(4): 858-66.
70. Wilkinson K, Wei Y, Szwajcer A, et al. Efficacy and safety of high-dose influenza vaccine in elderly adults: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2017; **35**(21): 2775-80.
71. Moro PL, Woo EJ, Marquez P, Cano M. Monitoring the safety of high-dose, trivalent inactivated influenza vaccine in the vaccine adverse event reporting system (VAERS), 2011 - 2019. *Vaccine* 2020; **38**(37): 5923-6.
72. Palmu AA, Pepin S, Syrjänen RK, et al. High-Dose Quadrivalent Influenza Vaccine for Prevention of Cardiovascular and Respiratory Hospitalizations in Older Adults. *Influenza Other Respir Viruses* 2024; **18**(4): e13270.
73. Arya DP, Said MA, Izurieta HS, et al. Surveillance for Guillain-Barré syndrome after 2015-2016

- and 2016-2017 influenza vaccination of Medicare beneficiaries. *Vaccine* 2019; **37**(43): 6543-9.
74. DiazGranados CA, Dunning AJ, Jordanov E, Landolfi V, Denis M, Talbot HK. High-dose trivalent influenza vaccine compared to standard dose vaccine in elderly adults: safety, immunogenicity and relative efficacy during the 2009-2010 season. *Vaccine* 2013; **31**(6): 861-6.
 75. Comber L, E OM, Jordan K, et al. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of high-dose seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals ≥ 18 years of age. *Rev Med Virol* 2023; **33**(3): e2330.
 76. Falsey AR, Treanor JJ, Tornieporth N, Capellan J, Gorse GJ. 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**(2): 172-80.
 77. Caldera F, Mercer M, Samson SI, Pitt JM, Hayney MS. Influenza vaccination in immunocompromised populations: Strategies to improve immunogenicity. *Vaccine* 2021; **39 Suppl 1**: A15-a23.
 78. Chong PP, Handler L, Weber DJ. A Systematic Review of Safety and Immunogenicity of Influenza Vaccination Strategies in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2018; **66**(11): 1802-11.
 79. Izikson R, Brune D, Bolduc JS, et al. Safety and immunogenicity of a high-dose quadrivalent influenza vaccine administered concomitantly with a third dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine in adults aged ≥ 65 years: a phase 2, randomised, open-label study. *Lancet Respir Med* 2022; **10**(4): 392-402.
 80. de Courville C, Tadera C, Arashiro T, et al. Cost-effectiveness and public health impact of using high dose influenza vaccine in the Japanese older adults. *J Med Econ* 2025; **28**(1): 544-55.
 81. van der Pol S, Zeevat F, Postma MJ, Boersma C. Cost-effectiveness of high-dose influenza vaccination in the Netherlands: Incorporating the impact on both respiratory and cardiovascular hospitalizations. *Vaccine* 2024; **42**(15): 3429-36.
 82. Alvarez FP, Allard L, Bianic F, et al. Cost-effectiveness and public health impact of using high dose quadrivalent influenza vaccine in the French older adults population. *J Med Econ* 2024; **27**(1): 1300-7.
 83. Nham E, Seong H, Hyun H, et al. Cost-effectiveness of high-dose quadrivalent influenza vaccine versus standard-dose quadrivalent influenza vaccine for older people in a country with high influenza vaccination rate. *Hum Vaccin Immunother* 2023; **19**(3): 2266233.
 84. Alvarez FP, Chevalier P, Borms M, et al. Cost-effectiveness of influenza vaccination with a high dose quadrivalent vaccine of the elderly population in Belgium, Finland, and Portugal. *J Med Econ* 2023; **26**(1): 710-9.
 85. Choi MJ, Shin G, Kang D, et al. Cost-Effectiveness of Influenza Vaccination Strategies in Adults: Older Adults Aged ≥ 65 Years, Adults Aged 50-64 Years, and At-Risk Adults Aged 19-64 Years. *Vaccines (Basel)* 2022; **10**(3).
 86. Becker DL, Chit A, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. High-dose inactivated

- influenza vaccine is associated with cost savings and better outcomes compared to standard-dose inactivated influenza vaccine in Canadian seniors. *Hum Vaccin Immunother* 2016; **12**(12): 3036-42.
87. Raviotta JM, Smith KJ, DePasse J, et al. Cost-Effectiveness and Public Health Effect of Influenza Vaccine Strategies for U.S. Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc* 2016; **64**(10): 2126-31.
 88. Chit A, Becker DL, DiazGranados CA, Maschio M, Yau E, Drummond M. Cost-effectiveness of high-dose versus standard-dose inactivated influenza vaccine in adults aged 65 years and older: an economic evaluation of data from a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis* 2015; **15**(12): 1459-66.
 89. Chit A, Roiz J, Briquet B, Greenberg DP. Expected cost effectiveness of high-dose trivalent influenza vaccine in US seniors. *Vaccine* 2015; **33**(5): 734-41.
 90. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu), Recombinant Influenza (Flu) Vaccine. 2024/09/09 2024. https://www.cdc.gov/flu/vaccine-types/flublok-vaccine.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm (accessed 2025/10/06)
 91. Grohskopf LA, Ferdinands JM, Blanton LH, Broder KR, Loehr J. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024-25 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2024; **73**(5): 1-25.
 92. Zhao T, Cai Y, Jiang Y, et al. Vaccine adjuvants: mechanisms and platforms. *Signal Transduct Target Ther* 2023; **8**(1): 283.
 93. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu), Adjuvanted Flu Vaccine. 2022/08/25 2022. https://www.cdc.gov/flu/vaccine-types/adjuvant.html?CDC_AAref_Val=https://www.cdc.gov/flu/prevent/adjuvant.htm (accessed 2025/10/06)
 94. Sinilaite A, Gemmill I, Harrison R. Summary of the NACI Supplemental Statement on Mammalian Cell Culture-Based Influenza Vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2020; **46**(10): 324-32.
 95. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep* 2010; **59**(Rr-8): 1-62.
 96. Grohskopf LA, Blanton LH, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022-23 Influenza Season. *MMWR Recomm Rep* 2022; **71**(1): 1-28.
 97. Department of Health & Social Care. JCVI statement on influenza vaccines for 2025 to 2026. 2024/12/03 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-2025-to-2026-jcvi-advice/jcvi-statement-on-influenza-vaccines-for-2025-to-2026> (accessed 2025/10/06).
 98. Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide Chapter on Influenza and Statement on Seasonal Influenza Vaccine for 2016-2017. 2025/06/13 2016. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/immunization/national-advisory-committee-on-immunization-naci/canadian-immunization-guide-chapter-on-influenza-statement-on-seasonal-influenza-vaccine-2016-2017-advisory-committee-statement.html> (accessed 2025/10/06).
 99. Public Health Agency of Canada. Supplemental guidance on influenza vaccination in adults 65

- years of age and older. 2024/02/07 2024. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-supplemental-guidance-influenza-vaccination-adults-65-years-older.html> (accessed 2025/10/06).
100. European Centre for Disease Prevention and Control. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines for the prevention of laboratory-confirmed influenza in individuals aged 18 years and over. 2024/04/08 2020. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/systematic-review-update-efficacy-effectiveness-and-safety-newer-and-enhanced> (accessed 2025/10/06).
101. Haute Autorité de Santé(高等保健機構). Vaccination contre la grippe saisonnière des personnes de 65 ans et plus. Place des vaccins Efluelda et Fluad(フランス語より機械翻訳：65 歳以上の方への季節性インフルエンザワクチン接種。Efluelda および Fluad ワクチンの供給状況). 2025/05/09 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3604446/fr/vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-des-personnes-de-65-ans-et-plus-place-des-vaccins-efluelda-et-fluad (accessed 2025/10/06).
102. European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA Member States. 2023/10/09 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Seasonal-flu-vacc-recs-coverage-rates-EU-EEA.pdf> (accessed 2025/10/06).
103. European Centre for Disease Prevention and Control. Survey report on national seasonal influenza vaccination recommendations and coverage rates in EU/EEA countries. 2024/10/29 2024. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/survey-report-national-seasonal-influenza-vaccination-recommendations> (accessed 2025/10/06).
104. Immunize Canada. Publicly Funded Seasonal Influenza Vaccines in Canada: 2024-2025. 2025. https://www.immunize.ca/sites/default/files/publicly_funded_flu_vaccines_202425_e.pdf (accessed 2025/10/06).
105. Australian Government Department of Health Disability and Ageing. Influenza (flu) vaccine. 2025/06/02 2025. https://www.health.gov.au/topics/immunisation/vaccines/influenza-flu-vaccine?utm_source (accessed 2025/10/06).
106. Immunisation Advisory Centre. Influenza 2025_Summary of vaccines. 2025/02/26 2025. <https://www.immune.org.nz/factsheets/influenza-2025-summary-of-vaccines> (accessed 2025/10/06).
107. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2023-2024 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. 2023/02/24 2023. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2023-2024-northern-hemisphere-influenza-season> (accessed 2025/10/06).
108. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2024-2025 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. 2024/02/23 2024. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2024-2025-northern-hemisphere-influenza-season>

(accessed 2025/10/06).

109. World Health Organization. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the northern hemisphere 2025-26 influenza season and development of candidate vaccine viruses for pandemic preparedness. 2025/02/28 2025. <https://www.who.int/publications/m/item/recommended-composition-of-influenza-virus-vaccines-for-use-in-the-2025-2026-nh-influenza-season> (accessed 2025/10/06).
110. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Influenza (Flu), ACIP Recommendations Summary. 2025/08/28 2025. <https://www.cdc.gov/flu/hcp/acip/index.html> (accessed 2025/10/06).
111. UK Health Security Agency. Flu vaccines for the 2024 to 2025 season. 2025/08/21 2024. <https://www.gov.uk/government/publications/flu-vaccines-for-the-current-season/flu-vaccines-for-the-2023-to-2024-season> (accessed 2025/10/06).
112. Robert Koch Institut. Recommendations by the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2025. *Epidemiologisches Bulletin* 2025; 4.
113. U.S. Center for Disease Control and Prevention. Adult Immunization Schedule by Age (Addendum updated August 7, 2025). 2025/08/07 2025. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/imz-schedules/adult-age.html> (accessed 2025/10/06).
114. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 2019; 68(6): e1-e47.
115. Public Health Agency of Canada. Statement on seasonal influenza vaccines for 2025–2026. 2025/04/30 2025. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-seasonal-influenza-vaccines-2025-2026.html> (accessed 2025/10/06).
116. Department of Health & Social Care. National flu immunisation programme 2025 to 2026 letter. 2025/07/28 2025. <https://www.gov.uk/government/publications/national-flu-immunisation-programme-plan-2025-to-2026/national-flu-immunisation-programme-2025-to-2026-letter> (accessed 2025/10/06).
117. Haute Autorité de Santé(高等保健機構). Grippe saisonnière : la HAS précise la place des vaccins Efluelda et Fluad dans la stratégie vaccinale(フランス語より機械翻訳：季節性インフルエンザ：HAS がワクチン戦略における Efluelda と Fluad の位置付けを明確化). 2025/05/09 2025. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3604208/en/grippe-saisonniere-la-has-precise-la-place-des-vaccins-efluelda-et-fluad-dans-la-strategie-vaccinale (accessed 2025/10/06).
118. Ministero della Salute. Influenza, pubblicata la Circolare con le raccomandazioni per la stagione 2025-2026. 2025/07/25 2025. <https://www.salute.gov.it/new/it/news-e-media/notizie/influenza-pubblicata-la-circolare-con-le-raccomandazioni-la-stagione-2025-2026/> (accessed 2025/10/06).
119. Australian Government Department of Health Disability and Ageing. National Immunisation Program schedule. 2025/09/23 2025. <https://www.health.gov.au/resources/publications/national-immunisation-program-schedule> (accessed 2025/10/06).
120. Health New Zealand. Flu (influenza) vaccine. 2025.

<https://info.health.nz/immunisations/vaccines-aotearoa/flu-vaccine> (accessed 2025/10/06).

121. Immunization Advisory Centre. New Zealand National Immunisation Schedule. 2025.

<https://www.immune.org.nz/immunisation/programmes/influenza> (accessed 2025/10/06).

122. Chinese Center for Disease Control and Prevention. China CDC issues guidelines on influenza vaccination in China (2022-23). 2022/08/29 2022.

https://en.chinacdc.cn/health_topics/infectious_diseases/202208/t20220829_261009.html (accessed 2025/10/06).

123. Choi WS, Song JY, Kwon KT, et al. Recommendations for Adult Immunization by the Korean Society of Infectious Diseases, 2023: Minor Revisions to the 3rd Edition. *Infect Chemother* 2024; **56**(2): 188-203.

124. 예방접종도우미(Vaccination Helper). 2025 - 2026 절기 어르신 인플루엔자 국가예방접종 지원사업(韓国語より機械翻訳: 2025~2026 年度 全国高齢者インフルエンザ予防接種支援事業). 2025/09/01 2025. <https://nip.kdca.go.kr/irhp/infm/goVcntInfo.do?menuLv=1&menuCd=134> (accessed 2025/10/06).

4. 執筆担当者（五十音順）

新井智	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
池田俊也	国際医療福祉大学医学部		
大谷可菜子	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	感染症サーベイランス研究部
奥山舞	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
小野貴志	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
菊池風花	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
北村則子	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	感染症疫学センター
佐野芳	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	インフルエンザ研究センター
椎木創一	沖縄県立中部病院 感染症内科		
篠崎夏歩	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	感染症サーベイランス研究部
鈴木基	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	感染症疫学センター
高梨さやか	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
高松優光	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
長谷川秀樹	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	インフルエンザ研究センター
林愛	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
森野紗衣子	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
山本倫久	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	予防接種研究部
渡邊 真治	国立健康危機管理研究機構	国立感染症研究所	インフルエンザ研究センター