

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

<p>ウイルスワクチン類 生物学的製剤基準 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)</p> <h2>シングリックス 筋注用</h2> <h3>SHINGRIX for I.M. Injection</h3>

剤形	凍結乾燥注射剤（専用溶解用液付）
製剤の規制区分	生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は0.5mL中に、 VZVgE抗原を50μg含有する。
一般名	和名：乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) (生物学的製剤基準) 洋名：Freeze-dried recombinant herpes zoster vaccine (prepared from Chinese Hamster Ovary Cells)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2018年3月23日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2020年1月29日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：グラクソ・スミスクライン株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	グラクソ・スミスクライン株式会社 カスタマー・ケア・センター TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く） FAX：0120-561-047（24時間受付） 医療関係者向けホームページ https://gskpro.com

本IFは2023年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

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

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

2. IFとは

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

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

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IF の利用にあたって

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

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

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

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

目 次

I. 概要に関する項目	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	9
1. 開発の経緯	1	8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	9
2. 製品の治療学的特性	2	9. 溶出性	10
3. 製品の製剤学的特性	3	10. 容器・包装	10
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が 特殊な容器・包装に関する情報	10
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3	(2) 包装	10
(1) 承認条件	3	(3) 予備容量	10
(2) 流通・使用上の制限事項	3	(4) 容器の材質	10
6. RMPの概要	4	11. 別途提供される資材類	10
		12. その他	10
II. 名称に関する項目	5	V. 治療に関する項目	11
1. 販売名	5	1. 効能又は効果	11
(1) 和名	5	2. 効能又は効果に関連する注意	11
(2) 洋名	5	3. 用法及び用量	11
(3) 名称の由来	5	(1) 用法及び用量の解説	11
2. 一般名	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
(1) 和名（命名法）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	11
(2) 洋名（命名法）	5	5. 臨床成績	13
(3) ステム（stem）	5	(1) 臨床データパッケージ	13
3. 構造式又は示性式	5	(2) 臨床薬理試験	16
4. 分子式及び分子量	5	(3) 用量反応探索試験	16
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(4) 検証的試験	30
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(5) 患者・病態別試験	58
		(6) 治療的使用	59
		(7) その他	59
III. 有効成分に関する項目	6	VI. 薬効薬理に関する項目	61
1. 物理化学的性質	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	61
(1) 外観・性状	6	2. 薬理作用	61
(2) 溶解性	6	(1) 作用部位・作用機序	61
(3) 吸湿性	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	62
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	(3) 作用発現時間・持続時間	62
(5) 酸塩基解離定数	6		
(6) 分配係数	6	VII. 薬物動態に関する項目	63
(7) その他の主な示性値	6	1. 血中濃度の推移	63
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(1) 治療上有効な血中濃度	63
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	63
		(3) 中毒域	63
		(4) 食事・併用薬の影響	63
		2. 薬物速度論的パラメータ	63
		(1) 解析方法	63
		(2) 吸収速度定数	63
		(3) 消失速度定数	63
		(4) クリアランス	63
		(5) 分布容積	63
		(6) その他	63
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	63
		(1) 解析方法	63
		(2) パラメータ変動要因	63
IV. 製剤に関する項目	7		
1. 剤形	7		
(1) 剤形の区別	7		
(2) 製剤の外観及び性状	7		
(3) 識別コード	7		
(4) 製剤の物性	7		
(5) その他	7		
2. 製剤の組成	7		
(1) 有効成分（活性成分）の含量 及び添加剤	7		
(2) 電解質等の濃度	8		
(3) 熱量	8		
3. 添付溶解液の組成及び容量	8		
4. 力価	8		
5. 混入する可能性のある夾雑物	8		
6. 製剤の各種条件下における安定性	9		

4. 吸収	63	(2) 安全性薬理試験	79
5. 分布	64	(3) その他の薬理試験	79
(1) 血液-脳関門通過性	64	2. 毒性試験	79
(2) 血液-胎盤関門通過性	64	(1) 単回投与毒性試験	79
(3) 乳汁への移行性	64	(2) 反復投与毒性試験	79
(4) 髄液への移行性	64	(3) 遺伝毒性試験	81
(5) その他の組織への移行性	64	(4) がん原性試験	81
(6) 血漿蛋白結合率	64	(5) 生殖発生毒性試験	81
6. 代謝	64	(6) 局所刺激性試験	82
(1) 代謝部位及び代謝経路	64	(7) その他の特殊毒性	83
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の 分子種、寄与率	64	X. 管理的事項に関する項目	84
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	64	1. 規制区分	84
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、 存在比率	64	2. 有効期間	84
7. 排泄	64	3. 包装状態での貯法	84
8. トランスポーターに関する情報	64	4. 取扱い上の注意	84
9. 透析等による除去率	64	5. 患者向け資材	84
10. 特定の背景を有する患者	65	6. 同一成分・同効薬	84
11. その他	65	7. 国際誕生年月日	84
VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目	66	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日	84
1. 警告内容とその理由	66	9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容	85
2. 禁忌内容とその理由	66	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容	85
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	66	11. 再審査期間	85
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	66	12. 投薬期間制限に関する情報	85
5. 重要な基本的注意とその理由	67	13. 各種コード	85
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	68	14. 保険給付上の注意	85
(1) 合併症・既往歴等のある患者	68	X I. 文献	86
(2) 腎機能障害患者	69	1. 引用文献	86
(3) 肝機能障害患者	69	2. その他の参考文献	86
(4) 生殖能を有する者	69	X II. 参考資料	87
(5) 妊婦	69	1. 主な外国での発売状況	87
(6) 授乳婦	69	2. 海外における臨床支援情報	88
(7) 小児等	69	(1) 妊婦に関する海外情報	88
(8) 高齢者	69	(2) 小児等に関する記載	89
7. 相互作用	70	X III. 備考	90
(1) 併用禁忌とその理由	70	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報	90
(2) 併用注意とその理由	70	(1) 粉碎	90
8. 副作用	70	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの 通過性	90
(1) 重大な副作用と初期症状	70	2. その他の関連資料	91
(2) その他の副作用	71		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	76		
10. 過量投与	76		
11. 適用上の注意	77		
12. その他の注意	78		
(1) 臨床使用に基づく情報	78		
(2) 非臨床試験に基づく情報	78		
IX. 非臨床試験に関する項目	79		
1. 薬理試験	79		
(1) 薬効薬理試験	79		

略語表

略語・用語	内容
AML	Acute Myeloid Leukemia；急性骨髄性白血病
ART	Antiretroviral Therapy；抗レトロウイルス療法
ATP	According-To-Protocol；治験実施計画書に準拠した
CD40L	Cluster of Differentiation maker 40 ligand；CD40リガンド
CI	Confidence Interval；信頼区間
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia；慢性リンパ性白血病
CMI	Cell-Mediated Immunity；細胞性免疫
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay；酵素結合免疫吸着測定
gE	Glycoprotein E；糖タンパク質E
GM	Geometric Mean；幾何平均
GMC	Geometric Mean Concentration；幾何平均濃度
HIV	Human Immunodeficiency Virus；ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic Stem Cell Transplantation；造血幹細胞移植
HZ	Herpes Zoster；帯状疱疹
ICS	Intracellular Cytokine Staining；細胞内サイトカイン染色
IS	Immunosuppression；免疫抑制
MGI	Mean Geometric Increase；幾何平均増加率
mTVC	modified Total Vaccinated Cohort；調整後の全ワクチン接種集団
NHBCL	Non-Hodgkin B-Cell Lymphoma；非ホジキンB細胞リンパ腫
PHN	Postherpetic Neuralgia；帯状疱疹後神経痛
pIMD	Potential Immune-Mediated Disease；免疫の関与が疑われる疾患
Q1	First Quartile；第1四分位
Q3	Third Quartile；第3四分位
QS-21	<i>Quillaja Saponaria</i> Molina fraction 21；南米に自生する樹木 <i>Quillaja Saponaria</i> Molinaの抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン
RZV	Recombinant Zoster Vaccine；組換え帯状疱疹ワクチン「シングリックス」
SAE	Serious Adverse Event；重篤な有害事象
TVC	Total Vaccinated Cohort；全ワクチン接種集団
VRR	Vaccine Response Rate；ワクチン応答率
VZV	Varicella Zoster Virus；水痘帯状疱疹ウイルス

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

带状疱疹の原因ウイルスは、水痘带状疱疹ウイルス（VZV：Varicella Zoster Virus）であり、VZVの初感染は水痘として発症し治癒した後もVZVは知覚神経節に潜伏する¹⁾。带状疱疹は、知覚神経節に潜伏していたVZVが再活性化し発症するもので、典型的な症状として疼痛を伴う皮疹が片側の皮膚分節に沿って出現する。加齢、疾患又は医学的介入などにより細胞性免疫が低下すると、带状疱疹の発症リスクが高まることが知られている¹⁾。本邦において、50歳以上の100%は体内にVZVに対する抗体を保有しているとの報告があり、既にVZVに感染していると考えられ、带状疱疹を発症する可能性があり、80歳までに3人に1人が带状疱疹を経験すると推定されている²⁾。

本邦における疫学研究でも、50歳代から带状疱疹発症率は増加し、70～79歳の集団で最も高いことが報告されている^{2) 3)}。また、带状疱疹は合併症を起こすことがあり、最も多い合併症は带状疱疹後神経痛（PHN：Postherpetic Neuralgia）で、50歳以上では、带状疱疹治癒後の19.7%の患者においてPHNがみられることが報告されており⁴⁾、その神経痛症状はときに極めて激烈であり、疼痛管理が難しいこともあることから患者の負担は大きいものとなっている。PHNの次に多い带状疱疹合併症は眼部带状疱疹に伴う症状であり、带状疱疹患者の10～15%で発症する⁵⁾。眼部带状疱疹は三叉神経の眼神経でVZVの再活性化が起きた場合に発症し、眼部带状疱疹に伴う症状として、角膜炎、結膜炎、網膜炎、視神経炎及び緑内障が挙げられる。慢性の眼部带状疱疹は疼痛、顔面の癬痕化及び失明を引き起こすことがある⁶⁾。また、重度な带状疱疹関連合併症のひとつにラムゼーハント症候群があり、顔面神経の膝神経節でVZVが再活性化することによって発症する。以上を踏まえ、今後高齢化が加速する本邦において、带状疱疹の予防が重要になると考えられる。

シングリックス筋注用（以下、シングリックス）は、VZVに対する免疫を既に持ち、带状疱疹を発症するリスクが高い人において、細胞性免疫及び液性免疫応答を誘導するようGlaxoSmithKline（GSK）Biologicals社により設計・開発され、VZV上に存在する糖タンパク質E（gE）抗原とアジュバント（AS01_B）を組み合わせた、生ワクチンとは異なる組換えサブユニットワクチンである。

50歳以上（ZOSTER-006試験）と70歳以上（ZOSTER-022試験）の被験者を対象として行った国際共同第Ⅲ相臨床試験の結果、シングリックスの50歳以上の带状疱疹に対する予防効果及び安全性が評価され、2017年10月にカナダと米国で、2018年3月に欧州で承認され、2023年3月時点で、本剤は50以上の国又は地域で承認されている。本邦においては、ジャパンワクチン株式会社が2017年4月に製造販売承認申請を行い、2018年3月、「带状疱疹の予防」を効能又は効果として製造販売承認を取得した。

また、疾患やその治療により免疫機能が低下した者は带状疱疹の発症及び重症化リスクが高く、皮疹が全身に広がる播種性带状疱疹となることや、皮疹出現に先行して体内臓器での感染が原因で激しい腹痛や腰背部痛が出現する内臓播種性VZV感染症を来すことがある^{7) 8)}。そこで、リスクが高い集団の代表として免疫抑制状態が重度の疾患例におけるシングリックスの带状疱疹に対する予防効果、免疫原性及び安全性を評価するため、自家造血幹細胞移植施行者（ZOSTER-002試験）、免疫抑制療法施行中又は施行後の造血器腫瘍患者（ZOSTER-039試験）、腎移植施行者（ZOSTER-041試験）、化学療法施行前又は施行中の固形悪性腫瘍患者（ZOSTER-028試験）を対象とした臨床試験が実施された。その成績をふまえ、本邦では2022年6月に、グラクソ・スミスクライン株式会社が用法及び用量追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、2023年6月に带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者への接種が承認された。なお、海外における带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者への接種は、欧州では2020年8月、米国では2021年7月に承認され、2023年3月時点で40以上の国又は地域で承認されている。

2. 製品の治療学的特性

①帯状疱疹を予防するために独自に開発された、世界初の組換えサブユニットワクチン^{*1}である。

※1 ウイルス表面タンパクの一部を抗原とした組換えワクチンで、生ワクチンではない

「1. 開発の経緯」の項参照

②60歳以上の者^{*2}において、免疫原性は10年間観察された。

・10年後の細胞性免疫応答は接種前の約3.5倍、液性免疫応答は接種前の6.0倍

※2 試験組入れ前6ヵ月間及び試験期間中の免疫抑制剤又は免疫調節剤の投与及び投与予定、免疫抑制又は免疫不全状態、帯状疱疹の既往を有する者を除く

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照

③50歳以上のいずれの年齢層においても、帯状疱疹予防効果を示した。

・50歳以上での有効性^{*3}：97.2%（50～59歳：96.6%、60～69歳：97.4%、70歳以上：97.9%）⁹⁾

・70歳以上での有効性^{*3}：89.8%（70～79歳：90.0%、80歳以上：89.1%）¹⁰⁾

※3 有効性（%）＝[1－相対リスク（プラセボ群に対するシングリックス群の発症率の比）] ×100

延長試験において、帯状疱疹予防効果が9.6年まで観察された¹¹⁾。

・長期追跡期間〔接種後5.6年～9.6年〕の有効性^{*4}：81.6%（95%CI：75.2-86.6）

・全観察期間〔接種後9.6年〕の有効性^{*4}：89.0%（95%CI：85.6-91.3）

※4 有効性（%）＝[1－（historical control に対するシングリックス群の発症率の比）] ×100

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照

④帯状疱疹の罹患リスクが高いと考えられる18歳以上の者^{*5}において、帯状疱疹予防効果^{*6}、液性及び細胞性免疫応答^{*7}が示された。

・有効性^{*8}：

自家造血幹細胞移植施行者〔国際共同第Ⅲ相試験〕：68.2%¹²⁾（追跡期間中央値約21ヵ月）

造血器腫瘍患者〔海外第Ⅲ相試験、事後解析〕：87.2%¹³⁾（追跡期間中央値11.1ヵ月）

※5 自家造血幹細胞移植施行者（ZOSTER-002試験）、造血器腫瘍患者（ZOSTER-039試験）、腎移植施行者（ZOSTER-041試験）及び固形悪性腫瘍患者（ZOSTER-028試験）

※6 ZOSTER-002及びZOSTER-039試験で評価

※7 ZOSTER-028、ZOSTER-039及びZOSTER-041試験で検証的目的として、ZOSTER-002試験で非検証的な目的として評価

※8 有効性（%）＝[1－（プラセボ群に対するシングリックス群の発症率の比）] ×100

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績」の項参照

⑤筋肉内に2回注射する。

「V. 治療に関する項目 3. 用法及び用量」の項参照

⑥重大な副反応として、ショック、アナフィラキシーがあらわれることがある。主な副反応（10%以上）は、疼痛、発赤、腫脹、胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛）、頭痛、筋肉痛、疲労、悪寒、発熱であった。電子添文の副反応の項及び各臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 8. 副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

VZV 上に存在する糖タンパク質 E (gE) 抗原とアジュバント (AS01B) を組み合わせた、生ワクチンとは異なる組換えサブユニットワクチンである。

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、 最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先
RMP	有	「6. RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。 （「X. 管理的事項に関する項目 14. 保険給付上の注意」の項参照）

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

シングリックス筋注用は、医薬品リスク管理計画（RMP）が策定されている（2023年6月現在）。概要を下記に示す。

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
ショック、アナフィラキシー	免疫の関与が疑われる疾患	該当なし
有効性に関する検討事項		
長期の有効性及び免疫原性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動 ・自発報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）
追加の医薬品安全性監視活動 ・使用成績調査
有効性に関する調査・試験の計画の概要
・長期的な予防効果及び持続的な免疫原性に関する製造販売後臨床試験

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動 ・電子添文及びワクチン接種を受ける人へのガイドによる情報提供

提出年月 2023年（令和5年）6月

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

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

シングリックス筋注用

(2) 洋名

SHINGRIX for I.M. Injection

(3) 名称の由来

带状疱疹を意味する「Shingles」と、グラクソ・スミスクライン社のワクチン製造の拠点であるベルギーの地名「Rixensart」との組み合わせによる。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

乾燥組換え带状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）（生物学的製剤基準）

(2) 洋名（命名法）

Freeze-dried recombinant herpes zoster vaccine (prepared from Chinese Hamster Ovary Cells)

(3) ステム（stem）

該当しない

3. 構造式又は示性式

該当しない

4. 分子式及び分子量

該当しない

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

带状疱疹サブユニットワクチン、HZ/su、RZV、gE/AS01_B

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

該当しない

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

「Ⅳ. 製剤に関する項目 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：生物学的製剤基準「乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）」の「表示確認試験」による。

定量法：生物学的製剤基準「乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）」の「力価試験」による。



IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

凍結乾燥注射剤（専用溶解用液付）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	シングリックス筋注用抗原製剤	シングリックス筋注用専用溶解用液
剤形・性状	白色の凍結乾燥注射剤 抗原製剤を専用溶解用液で溶解したとき、 乳白光を呈する無色～微褐色の液	乳白光を呈する無色～微褐色の液
外観	バイアル 	バイアル 

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

pH：5.9～6.5（溶解後）

浸透圧比（生理食塩液に対する比）：1.4～1.6（溶解後）

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は 0.5mL 中に、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）gE 抗原を 50μg 含有する。

VZVgE 抗原：組換え DNA 技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生された VZV 糖タンパク質 E（gE）抗原

IV. 製剤に関する項目

抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は 0.5mL 中に、下記の成分・分量を含有する。

<添加剤>

成分		分量
安定剤	精製白糖	20mg
可溶化剤	ポリソルベート 80	0.08mg
緩衝剤	リン酸二水素ナトリウム水和物	0.208mg
緩衝剤	リン酸二カリウム	0.116mg

注) リン酸二水素ナトリウム水和物は二水和物を使用しているが、無水物に換算した配合量を記載している。

<添付溶解液>

専用溶解用液は、グラム陰性菌 *Salmonella minnesota* R595 株のリポ多糖の非毒性型誘導体である 3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A (MPL)、南米に自生する樹木 *Quillaja Saponaria* Molina の抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン (QS-21) 及びそれらを包含するリポソームからなる AS01_B アジュバントを含有する。

成分		分量 (1 回接種量 0.5mL 中)
免疫賦活剤	MPL	50µg
免疫賦活剤	QS-21	50µg
リポソーム基剤	ジオレオイルホスファチジルコリン	1mg
リポソーム基剤及び QS-21 の細胞溶解活性抑制剤	コレステロール	0.25mg
緩衝剤	無水リン酸一水素ナトリウム	0.15mg
緩衝剤	リン酸二水素カリウム	0.54mg
等張化剤	塩化ナトリウム	4.385mg

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

「2. 製剤の組成 (1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤」の項参照

4. 力価

本品は定量するとき、1 回接種量 (0.5mL) 当たり 40~60µg のタンパク質を含み、相対力価は 0.70~1.30 である。

5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	製剤	保存条件	容器	保存期間	結果
長期保存試験	gE 凍結乾燥	2~8℃ 暗所	ガラス バイアル	3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, 60 ヶ月	60 ヶ月まで規格に適合した。
	AS01 _B			3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 ヶ月	36 ヶ月まで規格に適合した。

試験項目：性状、pH、水分、エンドトキシン、不溶性異物、不溶性微粒子、無菌、gE 凝集体、gE 含量

加速試験	gE 凍結乾燥	25±2℃ 暗所	ガラス バイアル	45, 90, 193 日	193 日まで規格に適合した。
	AS01 _B				
苛酷試験	gE 凍結乾燥	37±2℃ 暗所	ガラス バイアル	7, 14, 30 日	30 日まで規格に適合した。
	AS01 _B				

試験項目：力価

7. 調製法及び溶解後の安定性

調製法

- ・【シングリックス筋注用の使用方法】に従い接種準備を行うこと。（「VIII. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 11. 適用上の注意」及び「XIII. 備考 2. その他の関連資料」を参照）
- ・適当な針長の注射針とシリンジを準備する。
- ・専用溶解用液と抗原製剤について、目視で異物が混入していないか確認し、異常があれば使用を中止する。
- ・バイアルを少し傾けながら、専用溶解用液全量をシリンジ内にゆっくり吸引し、抗原製剤入りのバイアルにシリンジ内の溶解液を全て注入する。
- ・泡立てないように優しく振り混ぜ、完全に溶解させる（激しく振とうしないこと）。
- ・目視で異物の混入がないかを確認し、異常があれば使用を中止する。
- ・本剤の溶解は接種直前に行い、一度溶解したものは直ちに使用すること。すぐ使用できない場合は、遮光して2~8℃で保管し、6時間以上経過したものは破棄する。
- ・全量を再度シリンジ内にゆっくり吸引する。
- ・0.5mL を筋肉内に接種する。

溶解後の安定性

溶解後製剤の安定性

試験	製剤	保存条件	容器	保存期間	結果
使用時 安定性試験	gE/AS01 _B 溶解後製剤	30±2℃ 暗所	ガラス バイアル	24 時間	溶解後、24 時間まで規格に適合した。

試験項目：性状、pH、異常毒性否定試験、不溶性異物、不溶性微粒子、力価、gE 含量

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

1 バイアル（専用溶解用液 0.5mL 1 本添付）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

凍結乾燥製剤

バイアル：ガラス（シリコンコーティング）（滅菌済み）

ゴム栓：ブromobutylゴム（シリコンコーティング）（滅菌済み）

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン（フリップオフ）

専用溶解用液

バイアル：ガラス（シリコンコーティング）（滅菌済み）

ゴム栓：クロロブチルゴム（シリコンコーティング）（滅菌済み）

キャップ：アルミニウム、ポリプロピレン（フリップオフ）

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

本剤は製造工程でウシの乳由来成分（カザミノ酸）を使用している。また、セルバンクの構築時にブタの膵臓由来成分（トリプシン）を使用している。

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

带状疱疹の予防

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を予防接種法に基づく水痘の予防接種に転用することはできない。

(解説)

本剤は、水痘带状疱疹ウイルス (VZV) 糖タンパク質 E (gE) 抗原を含むワクチンであるが、水痘に対する予防接種には転用できないことから設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。

50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1～2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

「5. 臨床成績 (3) 用量反応探索試験」の項参照

なお、带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者に関しては、造血幹細胞移植施行者を対象とした海外試験及び HIV 感染者を対象とした海外試験において、3 回接種の免疫応答は 2 回接種の免疫応答と比較して大きなベネフィットは得られなかったことから、50 歳以上の者と同じく、本剤の接種回数は 2 回と設定した。更に、带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者に対する接種間隔は、50 歳以上の者と同じく標準は 2 ヶ月であるものの [「4. 用法及び用量に関連する注意」の項 (解説) 7.2.1 及び 7.2.2 参照]、必要な者に対しては 2 ヶ月を待たずに 2 回目の接種が可能であることが用法及び用量の範囲内として明示されていることが重要と考えられたことから、免疫抑制状態が重度の疾患を対象とした臨床試験の設定を踏まえ接種間隔は 1～2 ヶ月と記載した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・ 疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者
- ・ 上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者

7.2 接種間隔・接種時期

〈50 歳以上の者又は带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者〉

7.2.1 標準として 1 回目の接種から 2 ヶ月の間隔をおいて 2 回目の接種を行うこと。1 回目の接種から 2 ヶ

月を超えた場合であっても、6ヵ月後までに2回目の接種を行うこと。

〈帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者〉

- 7.2.2 ワクチン接種スケジュールを短縮することによりベネフィットが得られる場合には、1回目の接種から2回目の接種までの間隔を1ヵ月まで短縮することができる。
- 7.2.3 造血幹細胞移植、化学療法等の実施予定及び実施後の患者等において、高度にリンパ球が減少・抑制されることが予想される又は減少・抑制されている等の場合には、個々の被接種者における状態を考慮した上で、本剤の適切な接種時期を決定すること。

7.3 同時接種

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

(解説)

- 7.1 帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる者には、免疫老化（加齢により免疫力が低下した状態）、免疫機能が低下した（IC）状態（免疫不全又は免疫抑制状態、例えば、これらに限定しないが悪性腫瘍、自己免疫疾患及び免疫抑制療法等）、又はその他の免疫系に障害があり免疫が変化する機序が明確でない疾患〔例えば、慢性疾患（喘息、2型糖尿病等）、ストレス、うつ病、家族歴又は帯状疱疹の既往歴等〕が該当する^{14, 15)}。このように帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる集団は多種多様であることを考慮すると、全ての集団を対象に臨床試験を実施することは困難である。このため、臨床試験はリスクが高い集団の代表として免疫抑制状態が重度の疾患を対象に実施したが、その他の原疾患又は要因によりリスクが高いと考えられる者においても本剤による同様の免疫応答・発症予防効果は期待できると考えられたことから、「疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者」に加えて「医師が本剤の接種を必要と認めた者」を接種対象者として設定した。なお、日本人での帯状疱疹発症リスクに関しては、IC状態及び慢性疾患別・基礎疾患別の疫学データが報告されている^{16, 17)}。

7.2.1 及び 7.2.2

〈50歳以上の者〉

50歳以上の者を対象とした海外臨床試験において、本剤の2回目接種後1ヵ月目の免疫原性を、2ヵ月接種間隔群及び6ヵ月接種間隔群間で比較した。ワクチン応答率及び抗gE抗体のGMC比の評価において、6ヵ月接種間隔群は2ヵ月接種間隔群との非劣性基準を達成した。この結果を踏まえ、本剤の2回接種の接種間隔は標準として2ヵ月とするが、2ヵ月を超えた場合は6ヵ月後までに2回目接種を行うよう設定した。

〈帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者〉

免疫抑制状態が重度の疾患を対象に臨床試験を実施するにあたり、患者に対して可能な限り早期に免疫を付与する目的や患者の原疾患の治療レジメンが複雑であることを考慮して、1回目接種と2回目接種の間隔は1～2ヵ月と設定した。自家造血幹細胞移植施行者を対象とした国際共同試験では帯状疱疹に対する有効性が検証され、造血器腫瘍患者・腎移植患者・固形悪性腫瘍患者を対象とした海外試験においても高い液性及び細胞性免疫応答が認められたことから、2ヵ月より短い接種間隔で本剤を2回接種した際にも免疫応答が認められることが確認された。

これらの試験及び50歳以上の者を対象とした接種間隔を評価する試験の結果を踏まえ、2回接種の接種間隔は50歳以上の者と同じく標準として2ヵ月、最長6ヵ月までと設定した上で、ワクチン接種スケジュールを短縮することによりベネフィットが得られると医師が判断した場合には、接種間隔を1ヵ月まで短縮可能になるよう設定した。

- 7.2.3 本剤の接種時期は、個々の被接種者の状態を考慮した上で原疾患に関する専門的知識を踏まえた医師の判断に基づき決定することが重要である。しかしながら、造血幹細胞移植後や強力な化学療法の実施時などには適切な免疫誘導が期待できない期間があると考えられることから、高度なリンパ球減少・抑制が認められる又は予想される状態の患者に本剤を接種する場合には適切な時期を検討する旨を注意喚起するため設定した。

なお、参考情報として、免疫抑制状態が重度の疾患を対象に実施した臨床試験で設定した接種時期の条件及び接種時期別の部分集団解析の結果(固形悪性腫瘍患者における PreChemo 群と OnChemo 群の結果、造血器腫瘍患者におけるがん治療実施中又はがん治療完了後の結果)を、「5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項に記載した。また、海外における本剤の推奨接種時期としてアメリカ疾病予防管理センターによるガイドライン¹⁸⁾が公開されている。

7.3 定期接種実施要領の第1(総論)「19 他の予防接種との関係」に基づき設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

[50歳以上の者]

◎：評価資料、○：参考資料

試験名	試験デザイン	試験概要 (試験の目的) [同時接種ワクチン]	対象	登録例数
海外第I/II相臨床試験				
◎	EXPLO-CRD-004	非盲検、ランダム化	探索的試験 (安全性、免疫応答) [水痘ワクチン：VARILRIX]	18～30歳及び50～70歳の健康成人 155例(若年成人群：各10例、高齢者群：各45例)
○	ZOSTER-018	非盲検	持続性試験 —EXPLO-CRD-004 追跡調査30ヵ月目 (30ヵ月目の安全性、免疫応答の持続性)	18～30歳及び50～70歳の健康成人 持続性評価全集団：34例(若年成人群：4例、高齢者群：30例)
○	ZOSTER-019	非盲検	持続性試験 —EXPLO-CRD-004 追跡調査42ヵ月目 (42ヵ月目の安全性、免疫応答の持続性)	18～30歳及び50～70歳の健康成人 持続性評価全集団：23例(若年成人群：3例、高齢者群：20例)
○	ZOSTER-001	観察者盲検、ランダム化	自家造血幹細胞移植施行者対象 (免疫機能の低下した成人[自家HSCT施行者])に対する安全性、免疫原性、12ヵ月間の安全性、免疫応答の持続性)	18歳以上の自家HSCT施行者 gE/AS01 _B 3回接種群：30例、gE/AS01 _E 3回接種群：29例、gE/AS01 _B 2回接種群：31例、プラセボ群：30例
○	ZOSTER-015	観察者盲検、ランダム化	ヒト免疫不全ウイルス感染被験者対象 (免疫機能の低下した成人 [HIV感染者])に対する安全性、免疫原性、7～18ヵ月間の安全性、免疫応答の持続性、带状疱疹の発症)	18歳以上のHIV感染者 gE/AS01 _B 群：74例、プラセボ群：49例
海外第II相臨床試験				
◎	ZOSTER-003	単盲検、ランダム化	抗原用量設定 (安全性、免疫応答、[抗原用量、スケジュール検討])	60歳以上の健康な高齢者 gE251B群：164例、gE501B群：167例、gE1001B群：165例、SgE1B群：165例、gE100S群：54例
◎	ZOSTER-024	非盲検	持続性試験 —ZOSTER-003 追跡調査48～72ヵ月目 (48、60、72ヵ月後の免疫応答、安全性)	60歳以上の健康成人 gE501B群：129例

V. 治療に関する項目

	試験名	試験デザイン	試験概要 (試験の目的) 〔同時接種ワクチン〕	対象	登録例数
○	ZOSTER-011	単盲検	持続性試験 －ZOSTER-003 追跡調査 12 ヶ月目 (12 ヶ月目の免疫応答の持続性、安全性)	60 歳以上の健康な高齢者	gE251B 群：156 例、 gE501B 群：159 例、 gE1001B 群：159 例、 SgE1B 群：161 例、 gE100S 群：50 例
○	ZOSTER-012	単盲検	持続性試験 －ZOSTER-003 追跡調査 24 ヶ月目 (24 ヶ月目の免疫応答の持続性、安全性)	60 歳以上の健康な高齢者	gE251B 群：150 例、 gE501B 群：155 例、 gE1001B 群：154 例、 SgE1B 群：157 例、 gE100S 群：49 例
○	ZOSTER-013	単盲検	持続性試験 －ZOSTER-003 追跡調査 36 ヶ月目 (36 ヶ月目の免疫応答の持続性、安全性)	60 歳以上の健康な高齢者	gE251B 群：150 例、 gE501B 群：155 例、 gE1001B 群：154 例、 SgE1B 群：157 例、 gE100S 群：49 例
◎	ZOSTER-010	観察者盲検、ランダム化	アジュバント用量検討 (安全性、免疫応答、〔アジュバント用量検討〕)	50 歳以上の健康成人	gE/AS01 _B 群：150 例、 gE/AS01 _E 群：149 例、 gE/生理食塩液群：73 例、 生理食塩液群：38 例
国際共同第Ⅲ相臨床試験					
◎	ZOSTER-006	観察者盲検、ランダム化	50 歳以上の被験者に対する有効性、帯状疱疹の予防 (予防効果、安全性、免疫原性)	50 歳以上の健康成人	RZV 群：8068 例 (日本人：288 例)、 プラセボ群：8077 例 (日本人：289 例)
◎	ZOSTER-022	観察者盲検、ランダム化	70 歳以上の被験者に対する有効性、帯状疱疹の予防 (予防効果、安全性、免疫原性)	70 歳以上の健康成人	RZV 群：7408 例 (日本人：298 例)、 プラセボ群：7406 例 (日本人：300 例)
海外第Ⅲ相臨床試験					
◎	ZOSTER-026	非盲検、ランダム化	フレキシブルな接種スケジュール評価 (安全性、免疫原性、〔フレキシブルな接種スケジュール〕)	50 歳以上の健康成人	0-2 ヶ月目接種群：119 例、 0-6 ヶ月目接種群：119 例、 0-12 ヶ月目接種群：116 例
○	ZOSTER-033	非盲検、ランダム化	帯状疱疹の既往歴がある被験者対象 (免疫原性、安全性)	50 歳以上の帯状疱疹の既往のある成人	96 例

本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1～2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。」である。

試験名	試験デザイン	試験概要 (試験の目的) 〔同時接種ワクチン〕	対象	登録例数
○ ZOSTER-004	非盲検、ランダム化	4 価季節性インフルエンザワクチン同時接種 (免疫原性、安全性、〔季節性インフルエンザワクチンと同時接種〕) 〔季節性インフルエンザワクチン：FLUARIX〕	50 歳以上の健康成人	同時接種群：413 例、 対照群：415 群
○ ZOSTER-007	二重盲検、ランダム化	ロット間の同等性／同質性 (ロット間の同等性／同質性、免疫原性、安全性)	50 歳以上の健康成人	RZV LotA 群：218 例、 RZV LotB 群：217 例、 RZV LotC 群：216 例
国内第 I 相臨床試験				
◎ ZOSTER-023	非盲検	日本人での安全性 (安全性、免疫原性)	18～30 歳及び 50～69 歳の健康日本人 成人	18～30 歳群 10 例、 50～69 歳群 10 例
国内第 III 相臨床試験				
◎ ZOSTER-032	非盲検、ランダム化	皮下注射と筋肉内注射の検討 (安全性、免疫原性)	50 歳以上の健康成人	皮下注射群：30 例、 筋肉内注射群：30 例

[18 歳以上のハイリスク者]

◎：評価資料

試験名	試験デザイン	試験概要 (試験の目的)	対象	登録例数
海外第 I / II 相臨床試験				
◎ ZOSTER-001	観察者盲検、ランダム化	自家造血幹細胞移植施行者 (免疫機能の低下した成人〔自家 HSCT 施行者〕) に対する安全性、免疫原性	18 歳以上の自家 HSCT 施行者	gE/AS01 _B 3 回接種群：30 例、 gE/AS01 _E 3 回接種群：29 例、 gE/AS01 _B 2 回接種群：31 例、 プラセボ群：30 例
◎ ZOSTER-015	観察者盲検、ランダム化	ヒト免疫不全ウイルス感染被験者 (免疫機能の低下した成人〔HIV 感染者〕) に対する安全性、免疫原性	18 歳以上の HIV 感染者	gE/AS01 _B 群：74 例 プラセボ群：49 例
海外第 II / III 相臨床試験				
◎ ZOSTER-028	観察者盲検、ランダム化	化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者における免疫原性、安全性	18 歳以上の化学療法を受けている固形悪性腫瘍患者	RZV 群：117 例 プラセボ群：115 例
国際共同第 III 相臨床試験				
◎ ZOSTER-002	観察者盲検、ランダム化	18 歳以上の自家 HSCT 施行者における予防効果、安全性、免疫原性	18 歳以上の自家 HSCT 施行者	RZV 群：922 例 (日本人：42 例) プラセボ群：924 例 (日本人：38 例)

本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1～2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。」である。

V. 治療に関する項目

	試験名	試験デザイン	試験概要 (試験の目的)	対象	登録例数
海外第Ⅲ相臨床試験					
◎	ZOSTER-039	観察者盲検、ランダム化	18歳以上の造血器腫瘍患者における免疫原性、安全性	18歳以上の造血器腫瘍患者	RZV群：283例 プラセボ群：279例
◎	ZOSTER-041	観察者盲検、ランダム化	18歳以上の腎移植施行者における免疫原性、安全性	18歳以上の腎移植施行者	RZV群：132例 プラセボ群：132例

ZOSTER-001 試験及び ZOSTER-015 試験は、初回承認申請資料（[50歳以上の者]）に含まれている。

※gE/AS01B (RZV)、「Ⅱ. 名称に関する項目 6. 慣用名、別名、略号、記号番号」の項参照

(2) 臨床薬理試験

該当資料なし

(3) 用量反応探索試験

<外国人のデータ>

(ZOSTER-003 試験¹⁹⁾)

海外第Ⅱ相試験で、抗原の用量及び接種回数について検討した。

試験名	60～69歳及び70歳以上の健康な高齢者を対象とした GSK Biologicals 社の帯状疱疹(HZ)ワクチン gE/AS01B (RZV) 及び AS01B アジュバントを添加した3用量の gE の安全性及び免疫応答を比較検討する単盲検、ランダム化、多施設共同、第Ⅱ相臨床試験
目的	70歳以上の健康な高齢者において gE/AS01B 接種3ヵ月目時点の gE に対する CD4 陽性 T 細胞応答を比較する。
試験デザイン	単盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較試験（スウェーデン、チェコを含む4か国、11施設）
対象	60歳以上の健康な高齢者（gE251B群：164例、gE501B群：166例、gE1001B群：165例、SgE1B群：165例、gE100S群：54例）
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1回目の接種時の年齢が60歳以上の男性及び女性 ・免疫抑制剤、免疫グロブリン製剤、血液製剤及び副腎皮質ステロイドの投与を受けていない者 ・MPL 及び QS-21 を含むワクチン並びに HZ ワクチンの接種を過去に受けたことがない者 ・HZ 及び本ワクチンの成分により悪化の可能性があるアレルギー性疾患／反応の既往歴がない者 ・免疫抑制及び免疫不全状態ではない者
試験方法	健康な高齢者を以下の5群に1:3:3:3:3の比率でランダム化し、年齢により層別（60～69歳と70歳以上の比が1:4）し、以下のスケジュールで、1回0.5mLを筋肉内注射した。 gE100S群：100µg gE/生理食塩液を2回接種（0、2ヵ月目） gE251B群：25µg gE/AS01Bを2回接種（0、2ヵ月目） gE501B群：50µg gE/AS01B (RZV)を2回接種（0、2ヵ月目） gE1001B群：100µg gE/AS01Bを2回接種（0、2ヵ月目） S gE1B群：1回目接種（0ヵ月目）は生理食塩液、2回目（2ヵ月目）は100µg gE/AS01Bを接種 評価期間：36ヵ月

<p>主要評価項目</p>	<p>・ 2 回目接種後 1 ヶ月目の gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞 (gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[※]) の出現頻度 [※]gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：細胞内サイトカイン染色 (ICS) 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40 リガンド (CD40L) のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																															
<p>主な副次評価項目</p>	<p>・ すべての群における gE 特異的 CD4/CD8 陽性 T 細胞の出現頻度 (0、2 及び 3 ヶ月目) ・ すべての群における抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) (0、2 及び 3 ヶ月目) ・ 各回接種後 7 日間の局所性及び全身性特定有害事象の発現など</p>																																															
<p>結果</p>	<p>・ 細胞性免疫 (CMI) 応答 【主要評価項目】 2 回目接種後 1 ヶ月目 (3 ヶ月目) 時点の gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞 (CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たり) の出現頻度のオッズ比 (ATP 免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="384 674 1430 1384"> <thead> <tr> <th>年齢 コホート</th> <th>ワクチン接種群 (接種スケジュール、ヶ月目)</th> <th>N</th> <th>オッズ比の 幾何平均値[#]</th> <th>p-値^{\$}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">全体</td> <td>25μg gE/AS01B (0, 2)</td> <td>151</td> <td>9.02</td> <td>0.0221</td> </tr> <tr> <td>50μg gE/AS01B (RZV) (0, 2)</td> <td>148</td> <td>9.81</td> <td>0.1526</td> </tr> <tr> <td>100μg gE/AS01B (0, 2)</td> <td>144</td> <td>11.54</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>生理食塩液 (0)、 100μg gE/AS01B (2)</td> <td>148</td> <td>4.21</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>100μg gE/生理食塩液 (0, 2)</td> <td>47</td> <td>3.34</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="5">70 歳以上</td> <td>25μg gE/AS01B (0, 2)</td> <td>119</td> <td>9.07</td> <td>0.1095</td> </tr> <tr> <td>50μg gE/AS01B (RZV) (0, 2)</td> <td>120</td> <td>9.94</td> <td>0.3947</td> </tr> <tr> <td>100μg gE/AS01B (0, 2)</td> <td>117</td> <td>11.10</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>生理食塩液 (0)、 100μg gE/AS01B (2)</td> <td>118</td> <td>3.98</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>100μg gE/生理食塩液 (0, 2)</td> <td>36</td> <td>3.14</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=被験者数 (ATP 免疫原性評価対象集団) [#] オッズ比の幾何平均値=刺激後の CD4 [2+] T 細胞数から培地のみ値を引いたもののオッズ比の幾何平均値 ^{\$} 最適接種法選択についての Hsu 法による多重比較の p-値。 最適接種法 p-値の非劣性=当該群の集団平均であるところの最小 α 水準が最適接種法として棄却できる。</p> <p>70 歳以上の集団では、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞応答を指標とした CMI 応答は 25μg、50μg 及び 100μg gE/AS01B 製剤の 2 回接種間で有意差はなかった。 抗原倍量製剤 2 回接種群に比べ、抗原倍量アジュバント非添加製剤 2 回接種群及び抗原倍量製剤 1 回接種群の出現頻度は低い値で、有意差が示された。</p> <p>【副次評価項目】 いずれのワクチン製剤においても、検出できる CD8 陽性 T 細胞応答 (2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD8 陽性 T 細胞の出現頻度又は出現頻度のオッズ比で評価) は誘導されなかった。</p>	年齢 コホート	ワクチン接種群 (接種スケジュール、ヶ月目)	N	オッズ比の 幾何平均値 [#]	p-値 ^{\$}	全体	25 μ g gE/AS01B (0, 2)	151	9.02	0.0221	50 μ g gE/AS01B (RZV) (0, 2)	148	9.81	0.1526	100 μ g gE/AS01B (0, 2)	144	11.54	.	生理食塩液 (0)、 100 μ g gE/AS01B (2)	148	4.21	<0.0001	100 μ g gE/生理食塩液 (0, 2)	47	3.34	<0.0001	70 歳以上	25 μ g gE/AS01B (0, 2)	119	9.07	0.1095	50 μ g gE/AS01B (RZV) (0, 2)	120	9.94	0.3947	100 μ g gE/AS01B (0, 2)	117	11.10	.	生理食塩液 (0)、 100 μ g gE/AS01B (2)	118	3.98	<0.0001	100 μ g gE/生理食塩液 (0, 2)	36	3.14	<0.0001
年齢 コホート	ワクチン接種群 (接種スケジュール、ヶ月目)	N	オッズ比の 幾何平均値 [#]	p-値 ^{\$}																																												
全体	25 μ g gE/AS01B (0, 2)	151	9.02	0.0221																																												
	50 μ g gE/AS01B (RZV) (0, 2)	148	9.81	0.1526																																												
	100 μ g gE/AS01B (0, 2)	144	11.54	.																																												
	生理食塩液 (0)、 100 μ g gE/AS01B (2)	148	4.21	<0.0001																																												
	100 μ g gE/生理食塩液 (0, 2)	47	3.34	<0.0001																																												
70 歳以上	25 μ g gE/AS01B (0, 2)	119	9.07	0.1095																																												
	50 μ g gE/AS01B (RZV) (0, 2)	120	9.94	0.3947																																												
	100 μ g gE/AS01B (0, 2)	117	11.10	.																																												
	生理食塩液 (0)、 100 μ g gE/AS01B (2)	118	3.98	<0.0001																																												
	100 μ g gE/生理食塩液 (0, 2)	36	3.14	<0.0001																																												

V. 治療に関する項目

結果	<p>・液性免疫応答 【副次評価項目】 2回目接種後1ヵ月目の抗gE抗体の幾何平均濃度(GMC)は、抗原倍量製剤2回接種群で最も高かったが、RZV2回接種群との間に有意差は認められなかった。また抗原倍量製剤2回接種群に比べ、抗原半量製剤2回接種群及び抗原倍量アジュバント非添加製剤2回接種群のGMCは有意に低かった[いずれも$p < 0.0001$、ANOVA(多重比較:Hsu法)]。抗原倍量製剤2回接種群に比べ同1回接種群では、GMCが有意に低かった[$p < 0.0001$、ANOVA(多重比較:Hsu法)]。</p> <p><u>安全性</u> 【副次評価項目】 ワクチン接種後7日間に発現した有害事象(特定及び特定外)の発現率は、25μg、50μg及び100μg gE/AS01_B製剤の2回接種群でそれぞれ83.5%、88.0%、86.1%であり、100μg gE/AS01_Bの1回接種群は77.6%、100μg gE/生理食塩液の2回接種群は50.0%であった。すべてのgE/AS01_B群で発現した主な局所性特定有害事象は、注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹であり、主な全身性特定有害事象は、筋肉痛、疲労、次いで頭痛であった。局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象は、すべてのgE/AS01_B群及び両年齢層で短期間で回復した(平均5日未満)。 ワクチン接種後7日間に発現したグレード3の注射部位疼痛の発現率は接種当たり2%以下、被験者当たり3.6%以下で、2回目接種前の試験中止率は接種群にかかわらず2%未満であった。 試験期間中に、18例で21件の重篤な有害事象(SAE)が報告され、いずれも治験担当医師によりワクチン接種と関連なしと判断された。2例が死亡した。1例は100μg gE/AS01_Bの1回接種17日後に溺死し、他の1例は生理食塩液の1回接種222日後に気管支癌により死亡した。 接種に関連した臨床検査値は、正常値の範囲内であった。</p> <p>全ての年齢層において3種類の抗原用量(25μg、50μg、100μg)のうち、50μgが有意に高い細胞性免疫応答を誘導する最小用量であった。また、抗原倍量製剤の1回接種に比べ2回接種で高い細胞性及び液性免疫応答が誘導された。以上から、50μg gE/AS01_B製剤の2回接種を、後続する臨床試験で使用する製剤として選択した。</p>
----	---

<外国人のデータ>

(ZOSTER-010試験²⁰⁾)

50歳以上の者を対象とした海外第II相試験でアジュバントの用量を検討した。

試験名	50歳以上の者を対象とした、GSK Biologicals社のHZワクチンgE/AS01 _B (RZV)とAS01 _B アジュバントが半量の製剤(gE/AS01 _E)、アジュバントを添加していない製剤(gE/生理食塩液)及び生理食塩液(プラセボ)を2回接種した場合の免疫原性及び安全性を評価する、観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、アジュバント用量設定、多施設共同、予防ワクチン、第II相臨床試験
目的	50歳以上の被験者(全試験集団)において、3ヵ月目(0及び2ヵ月目のワクチン接種後1ヵ月目)のgE/AS01 _B (RZV)、gE/AS01 _E 及びgE/生理食塩液に対するgE及びVZV細胞性免疫(特異的CD4[2+]T細胞)応答並びに液性免疫応答を比較する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、並行群間比較試験(チェコ、スペイン、米国、3か国、12施設)
対象	50歳以上の者(gE/AS01 _B 群:150例、gE/AS01 _E 群:149例、gE/生理食塩液群:73例、生理食塩液群:38例)

<p>主な組入れ基準</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・1回目の接種時に50歳以上の男性及び女性 ・1回目の接種前30日間又は試験期間中に、他のいずれの治験薬又は未承認薬を使用していないもしくは使用予定がない者 ・1回目の接種前3ヵ月以内に免疫調節剤又は免疫グロブリン（及び/又は血液製剤）の慢性的な投与がない者 ・過去にHZ又は水痘予防ワクチンを接種しておらずHZ及び治験ワクチンの成分により悪化する可能性があるアレルギー疾患/反応の既往歴がない者 ・免疫抑制及び免疫不全状態又はその疑いがない者 																																				
<p>試験方法</p>	<p>50歳以上の者を以下の4つの接種群に4:4:2:1の比率でランダム化し、1回につき、gE/AS01_B群では50µg gE+0.5mL AS01_B、gE/AS01_E群では50µg gE+0.5mL AS01_E、gE/生理食塩液群では50µg gE+0.5mL 生理食塩液、生理食塩液群では0.5mL 生理食塩液を、次のスケジュールで筋肉内注射した。</p> <p>gE/AS01_B群：50µg gE/AS01_B（RZV）を2回接種（0、2ヵ月目） gE/AS01_E群：50µg gE/AS01_Eを2回接種（0、2ヵ月目） gE/生理食塩液群：50µg gE/生理食塩液を2回接種（0、2ヵ月目） 生理食塩液群：生理食塩液を2回接種（0、2ヵ月目） 評価期間：3～14ヵ月</p>																																				
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・2回目接種後1ヵ月目のgE及びVZV特異的CD4 [2+] T細胞*の出現頻度 ・2回目接種後1ヵ月目の抗gE及び抗VZV抗体濃度（ELISA法） <p>※gE及びVZV特異的CD4 [2+] T細胞：ICS法により測定したIFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40Lのうち2種類以上の活性化マーカーを産生するgE及びVZV特異的CD4陽性T細胞</p>																																				
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・gE及びVZV特異的CD8陽性T細胞の出現頻度（0、2及び3ヵ月目） ・各回接種後7日間の局所性及び全身性特定有害事象の発現など 																																				
<p>結果</p>	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・gE特異的CMI応答 <p>RZV及びgE/AS01_Eをそれぞれ2回接種した後（3ヵ月目）のgE特異的CD4 [2+] T細胞応答は、gE/生理食塩液群と比較してそれぞれ5.2倍（95%CI：3.9-7.0、p<0.0001）及び4.0倍（95%CI：3.0-5.4、p<0.0001）で、統計学的に有意差が示された。</p> <p style="text-align: center;">接種後3ヵ月目におけるgE/生理食塩液に対するRZV及びgE/AS01_EのgE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度の増加倍率（ATP免疫原性評価対象集団）</p> <table border="1" data-bbox="384 1328 1436 1807"> <thead> <tr> <th>接種群</th> <th>N</th> <th>gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値</th> <th>gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 下限</th> <th>gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 上限</th> <th>増加倍率 gE/生理食塩液</th> <th>増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 下限</th> <th>増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 上限</th> <th>P-値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gE/AS01_B (RZV)</td> <td>121</td> <td>2048.74</td> <td>1784.77</td> <td>2348.01</td> <td>5.21</td> <td>3.89</td> <td>6.98</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>gE/AS01_E</td> <td>124</td> <td>1580.65</td> <td>1373.74</td> <td>1814.94</td> <td>4.02</td> <td>3.00</td> <td>5.40</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>gE/生理食塩液</td> <td>64</td> <td>392.88</td> <td>299.84</td> <td>503.61</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>信頼区間（CI）については実測値を逆変換した。 混合効果モデルを用いた共分散分析 Log（刺激後の出現頻度）-Log（培地のみの出現頻度）=接種後活性+年齢層活性+Log（培地のみの出現頻度） +Log（接種前の出現頻度）活性</p>	接種群	N	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 下限	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 上限	増加倍率 gE/生理食塩液	増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 下限	増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 上限	P-値	gE/AS01 _B (RZV)	121	2048.74	1784.77	2348.01	5.21	3.89	6.98	<0.0001	gE/AS01 _E	124	1580.65	1373.74	1814.94	4.02	3.00	5.40	<0.0001	gE/生理食塩液	64	392.88	299.84	503.61
接種群	N	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 下限	gE特異的CD4 [2+] T細胞出現頻度幾何平均値 95%CI 上限	増加倍率 gE/生理食塩液	増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 下限	増加倍率 gE/生理食塩液 95%CI 上限	P-値																													
gE/AS01 _B (RZV)	121	2048.74	1784.77	2348.01	5.21	3.89	6.98	<0.0001																													
gE/AS01 _E	124	1580.65	1373.74	1814.94	4.02	3.00	5.40	<0.0001																													
gE/生理食塩液	64	392.88	299.84	503.61																													

V. 治療に関する項目

結果	<p>・ VZV 特異的 CMI 応答 gE/AS01_B 群及び gE/AS01_E 群は、gE/生理食塩液群と比較して、3 ヶ月目 (2 回目接種後 1 ヶ月目) の VZV 特異的 CD4 [2+] T 細胞応答がそれぞれ 2.1 倍 (95%CI: 1.7-2.7, p<0.0001) 及び 1.6 倍 (95%CI: 1.3-2.1, p<0.0001) であり、統計学的に有意な増加倍率が認められた。</p> <p>・ 抗 gE 抗体濃度 接種後 3 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度は、gE/AS01_B 群及び gE/AS01_E 群の両群は gE/生理食塩液群と比較して、それぞれ 4.7 倍 (95%CI: 3.8-5.9, p<0.0001) 及び 3.4 倍 (95%CI: 2.7-4.2, p<0.0001) であり、統計学的に有意差が示された (混合効果モデルを用いた共分散分析)。</p> <p>・ 抗 VZV 抗体濃度 gE/AS01_B 群及び gE/AS01_E 群では、gE/生理食塩液群と比較して、3 ヶ月目の抗 VZV 抗体濃度において統計学的に有意な誘導がみられた [それぞれ 3.2 倍 (95%CI: 2.64-3.90, p<0.0001) 及び 2.4 倍 (95%CI: 2.01-2.97, p<0.0001)]。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>・ CD8 陽性 T 細胞の出現頻度 これまでの試験で CD8 陽性 T 細胞の出現頻度についてワクチンの効果がみられなかったため、計画した解析を変更し、CD8 陽性 T 細胞応答に関する解析は実施しなかった。</p> <p>アジュバントを添加した両ワクチン (RZV 及び gE/AS01_E) は、アジュバント非添加の gE 製剤 (gE/生理食塩液) と比較して、細胞性及び液性免疫応答において高い免疫原性がみられた。また併合された全年齢集団において RZV は gE/AS01_E より細胞性及び液性免疫応答において、統計学的に有意差が示された。</p> <p><u>安全性</u></p> <p>【副次評価項目】 gE/AS01_B 群、gE/AS01_E 群、gE/生理食塩液群及び生理食塩液群において、すべての接種当たりのワクチン接種後 7 日間に報告されたいずれかの有害事象 (特定又は特定外、局所性又は全身性) の発現率は、それぞれ 79.5%、68.2%、29.0%及び 14.7%であった。全試験期間中に死亡以外の SAE が 24 例、死亡が 3 例に認められた。 いずれの接種群でもワクチン接種と関連のある SAE 又は免疫の関与が疑われる疾患 (pIMD) は報告されなかった。</p>
----	--

<外国人のデータ>

(ZOSTER-026 試験^{21, 22})

海外第Ⅲ相試験で異なる接種スケジュールを評価した。

試験名	50 歳以上の者を対象とした GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) を 0、2 ヶ月目、0、6 ヶ月目又は 0、12 ヶ月目のスケジュールで筋肉内注射した場合の安全性及び免疫原性を評価する非盲検、ランダム化、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験
目的	<p>・ 0-6 ヶ月目接種群及び 0-12 ヶ月目接種群において 2 回目接種後 1 ヶ月目の抗 gE 液性免疫応答のワクチン応答率 (VRR) を評価する。 評価基準: 0-6 ヶ月目接種群及び 0-12 ヶ月目接種群において 2 回目接種後 1 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) に対する VRR の 97.5%CI の下限値が 60%以上</p> <p>0、6 ヶ月目接種スケジュールで上記目的が達成された場合、以下の目的を評価した。 ・ 2 回目接種後 1 ヶ月目の抗 gE 液性免疫応答を指標として、0、2 ヶ月目接種スケジュールに対する 0、6 ヶ月目接種スケジュールの非劣性を検証する。 非劣性の基準: 2 回目接種後 1 ヶ月目における抗 gE 抗体の幾何平均濃度 (GMC) 比 (0-2 ヶ月目接種群 / 0-6 ヶ月目接種群) の 97.5%CI の上限値が 1.5 未満</p>

目的	0、12 ヶ月目接種スケジュールで上記目的が達成された場合、以下の目的を評価した。 <ul style="list-style-type: none"> ・2 回目接種後 1 ヶ月目の抗 gE 液性免疫応答を指標として、0、2 ヶ月目接種スケジュールに対する 0、12 ヶ月目接種スケジュールの非劣性を検証する。 非劣性の基準：2 回目接種後 1 ヶ月目における抗 gE 抗体の GMC 比（0-2 ヶ月目接種群 / 0-12 ヶ月目接種群）の 97.5%CI の上限値が 1.5 未満
試験デザイン	非盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間試験（米国、エストニア、2 か国）
対象	50 歳以上の者（0-2 ヶ月目接種群：119 例、0-6 ヶ月目接種群：119 例、0-12 ヶ月目接種群：116 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・1 回目ワクチン接種時の年齢が 50 歳以上の男女で、治験担当医師により治験実施計画書の要求事項を遵守可能であると判断され、文書による同意が得られた者 ・女性の場合、妊娠の可能性がない者、又は妊娠の可能性のある場合、一定期間適切な避妊を実施しておりワクチン接種当日の妊娠検査が陰性な者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・本 RZV 以外の治験薬又は未承認薬（医薬品又はワクチン）を使用している者、治験実施計画書で規定された期間に生ワクチン又は非複製型ワクチンを接種したもしくは接種する予定のある者、HZ の既往歴がある者、水痘又は HZ に対するワクチンの接種歴がある者及び RZV の成分により増悪する可能性が高い副反応又は過敏症の既往歴を有する者 ・妊婦又は授乳婦、もしくは一定期間に妊娠する予定のある者 ・ワクチンの 1 回目接種前 6 ヶ月以内に免疫抑制剤又はその他の免疫調節剤の慢性投与（連続 14 日超と定義）を受けた者。ただし、副腎皮質ステロイドについては、prednisone 又は prednisone 換算で 20mg/日未満の投与、並びに吸入、局所及び関節内投与を除く。 ・悪性腫瘍やヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染等の疾患、もしくは免疫抑制療法／細胞傷害性療法（癌化学療法、臓器移植、自己免疫疾患治療で使用された薬剤等）により免疫抑制又は免疫不全状態であることが確定又は疑われる者
試験方法	50 歳以上の者を、0-2 ヶ月目接種群、0-6 ヶ月目接種群、0-12 ヶ月目接種群の 3 群に 1 : 1 : 1 の比率でランダム化し、RZV を次のスケジュールで、1 回 0.5mL、2 回筋肉内注射した。 0-2 ヶ月目接種群：0 日目、2 ヶ月目に接種 0-6 ヶ月目接種群：0 日目、6 ヶ月目に接種 0-12 ヶ月目接種群：0 日目、12 ヶ月目に接種 評価期間：最終ワクチン接種後 12 ヶ月
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・液性免疫評価対象集団における 2 回目接種後 1 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度に基づく VRR 及び抗 gE 抗体濃度
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・各回接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・各回接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の特定外有害事象の発現 ・試験終了までの SAE 及び pIMD の発現など

V. 治療に関する項目

結果	<p>・抗 gE 液性免疫原性 【主要評価項目】 0-6 カ月目接種群及び0-12 カ月目接種群の2回目接種後1ヵ月目における抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR について、97.5%CI の下限値は 60%を上回り (それぞれ 90.4%及び 87.6%)、主要目的が達成された。</p> <p style="text-align: center;">2 回目ワクチン接種後 1 カ月目における 0-6 カ月目接種群及び 0-12 カ月目接種群の抗 gE 抗体濃度に対する VRR と 97.5%CI (ATP 免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" rowspan="2"></th> <th colspan="4">VRR</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">97.5%CI</th> </tr> <tr> <th>接種群</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>%</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0-6 カ月目接種群</td> <td>114</td> <td>110</td> <td>96.5</td> <td>90.4</td> <td>99.2</td> </tr> <tr> <td>0-12 カ月目接種群</td> <td>110</td> <td>104</td> <td>94.5</td> <td>87.6</td> <td>98.3</td> </tr> </tbody> </table> <p>0-6 カ月目接種群=0 カ月目と 6 カ月目に RZV を接種 0-12 カ月目接種群=0 カ月目と 12 カ月目に RZV を接種 ワクチン応答を次のように定義した： 血清抗体陰性の被験者については、ワクチン接種後の抗体濃度がカットオフ値 (97mIU/mL) の 4 倍以上 血清抗体陽性の被験者については、ワクチン接種後の抗体濃度がワクチン接種前の濃度の 4 倍以上 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数 n%=ワクチン応答を示した被験者数/割合</p> <p>・2 回目接種後 1 カ月目に ELISA 法により測定された抗 gE 液性免疫原性に対するワクチン応答 0-2 カ月目接種群及び0-6 カ月目接種群の2回目接種後1ヵ月目の抗 gE 液性免疫応答について、抗 gE 抗体の調整 GMC 比 (0-2 カ月目接種群/0-6 カ月目接種群) の 97.5%CI の上限値は 1.5 未満であり (調整 GMC 比 [97.5%CI] =1.16 [0.98-1.39])、主要目的が達成された。</p> <p style="text-align: center;">2 回目ワクチン接種後 1 カ月目における抗 gE 抗体の調整 GMC 比 (0-2 カ月目接種群/0-6 カ月目接種群) (ATP 免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">0-2 カ月目接種群</th> <th colspan="4">0-6 カ月目接種群</th> <th colspan="3">調整 GMC 比 (0-2 カ月目接種群/0-6 カ月目接種群)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">97.5%CI*</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">97.5%CI*</th> <th colspan="3">97.5%CI</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>調整 GMC</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>N</th> <th>調整 GMC</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>118</td> <td>44352.6</td> <td>39208.5</td> <td>50171.5</td> <td>114</td> <td>38137.8</td> <td>33642.5</td> <td>43233.7</td> <td>1.16</td> <td>0.98</td> <td>1.39</td> </tr> </tbody> </table> <p>0-2 カ月目接種群=0 カ月目と 2 カ月目に RZV を接種 0-6 カ月目接種群=0 カ月目と 6 カ月目に RZV を接種 調整 GMC=ベースライン値と群年齢で調整した幾何平均抗体濃度 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数 97.5%CI*=調整 GMC の 97.5%CI (ベースライン値と群年齢で調整した共分散分析モデル) -併合分散 97.5%CI=調整 GMC 比の 97.5%CI (ベースライン値と群年齢で調整した共分散分析モデル) -併合分散</p> <p>0、2 カ月と 0、6 カ月の接種間隔を比較するため液性免疫応答を評価した。2 回目接種後 1 カ月目時点の抗 gE 抗体のワクチン応答率は 0-2 カ月目接種群で 96.6% (95%CI : 91.5-99.1)、0-6 カ月目接種群で 96.5% (97.5%CI : 90.4-99.2) であった。</p>													VRR						97.5%CI		接種群	N	n	%	下限	上限	0-6 カ月目接種群	114	110	96.5	90.4	99.2	0-12 カ月目接種群	110	104	94.5	87.6	98.3	0-2 カ月目接種群				0-6 カ月目接種群				調整 GMC 比 (0-2 カ月目接種群/0-6 カ月目接種群)					97.5%CI*				97.5%CI*		97.5%CI			N	調整 GMC	下限	上限	N	調整 GMC	下限	上限	値	下限	上限	118	44352.6	39208.5	50171.5	114	38137.8	33642.5	43233.7	1.16	0.98	1.39
			VRR																																																																																
					97.5%CI																																																																														
	接種群	N	n	%	下限	上限																																																																													
	0-6 カ月目接種群	114	110	96.5	90.4	99.2																																																																													
	0-12 カ月目接種群	110	104	94.5	87.6	98.3																																																																													
	0-2 カ月目接種群				0-6 カ月目接種群				調整 GMC 比 (0-2 カ月目接種群/0-6 カ月目接種群)																																																																										
			97.5%CI*				97.5%CI*		97.5%CI																																																																										
	N	調整 GMC	下限	上限	N	調整 GMC	下限	上限	値	下限	上限																																																																								
	118	44352.6	39208.5	50171.5	114	38137.8	33642.5	43233.7	1.16	0.98	1.39																																																																								

結果	<p>・2回目接種後1ヵ月目にELISA法により測定されたすべての被験者の抗gE抗体濃度0-2ヵ月目接種群及び0-12ヵ月目接種群の2回目接種後1ヵ月目の抗gE液性免疫応答について、抗gE抗体のGMC比(0-2ヵ月目接種群/0-12ヵ月目接種群)の97.5%CIの上限値は1.5を上回り(調整GMC比[97.5%CI]=1.19[0.93-1.53])、主要目的は達成されなかった。</p> <p style="text-align: center;">2回目ワクチン接種後1ヵ月目における抗gE抗体の調整GMC比 (0-2ヵ月目接種群/0-12ヵ月目接種群) (ATP免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">0-2ヵ月目接種群</th> <th colspan="4">0-12ヵ月目接種群</th> <th colspan="3">調整GMC比 (0-2ヵ月目接種群/ 0-12ヵ月目接種群)</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">97.5%CI*</th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">97.5%CI*</th> <th colspan="3">97.5%CI</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>調整GMC</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>N</th> <th>調整GMC</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>118</td> <td>44201.0</td> <td>37183.6</td> <td>52542.7</td> <td>110</td> <td>37019.9</td> <td>30945.7</td> <td>44286.3</td> <td>1.19</td> <td>0.93</td> <td>1.53</td> </tr> </tbody> </table> <p>0-2ヵ月目接種群=0ヵ月目と2ヵ月目にRZVを接種 0-12ヵ月目接種群=0ヵ月目と12ヵ月目にRZVを接種 調整GMC=ベースライン値と群年齢で調整した幾何平均抗体濃度 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数 97.5%CI*=調整GMCの97.5%CI(ベースライン値と群年齢で調整した共分散分析モデル) –併合分散 97.5%CI=調整GMC比の97.5%CI(ベースライン値と群年齢で調整した共分散分析モデル) –併合分散</p> <p>安全性 【副次評価項目】 0-2ヵ月目接種群において、本剤接種後7日間(接種当日も含む)の日誌による安全性調査を行った119例のうち、局所(注射部位)の副反応発現頻度は84.0%(100/119例)であり、疼痛76.5%(91/119例)、発赤40.3%(48/119例)、腫脹21.8%(26/119例)であった。また、全身性の副反応発現頻度は64.7%(77/119例)であった。主なものは、筋肉痛47.9%(57/119例)、疲労41.2%(49/119例)、頭痛34.5%(41/119例)であった。 0-6ヵ月目接種群において、本剤接種後7日間(接種当日も含む)の日誌による安全性調査を行った119例のうち、局所(注射部位)の副反応発現頻度は84.9%(101/119例)であり、疼痛79.8%(95/119例)、発赤42.0%(50/119例)、腫脹23.5%(28/119例)であった。また、全身性の副反応発現頻度は63.9%(76/119例)であった。主なものは、疲労48.7%(58/119例)、筋肉痛43.7%(52/119例)、頭痛31.9%(38/119例)であった。</p> <p>0-2ヵ月目接種群及び0-6ヵ月目接種群の両群において、ワクチン接種後30日間(接種0~29日目)に被験者当たり22.7%及び接種当たり13.1%で特定外有害事象が報告された。0-12ヵ月目接種群では、ワクチン接種後30日間に被験者当たり19.8%及び接種当たり11.4%で特定外有害事象が報告された。グレード3の特定外有害事象は、すべての群において被験者当たり3.4%、0-2ヵ月目接種群及び0-6ヵ月目接種群において接種当たり1.7%、0-12ヵ月目接種群において接種当たり1.8%で報告された。</p> <p>試験中に死亡に至る有害事象2例(脳内出血及び心血管障害)が報告され、いずれも治験担当医師によりワクチン接種と関連なしと判断された。死亡に至らないSAEが計24例(0-2ヵ月目接種群4例、0-6ヵ月目接種群9例、0-12ヵ月目接種群11例)で報告され、いずれのSAEも治験担当医師によりワクチン接種と関連なしと判断され、試験終了時に9例(これらの主な有害事象は、慢性疾患[新生物]であった)は未回復であった。SAEのため6例(0-2ヵ月目接種群1例、0-6ヵ月目接種群2例、0-12ヵ月目接種群3例)がRZV接種又は治験を中止し、いずれのSAEも治験担当医師によりワクチン接種と関連なしと判断された。 1回目ワクチン接種から試験終了までの期間にpIMD発症例及びHZ発症例の報告はなかった。</p>											0-2ヵ月目接種群				0-12ヵ月目接種群				調整GMC比 (0-2ヵ月目接種群/ 0-12ヵ月目接種群)					97.5%CI*				97.5%CI*		97.5%CI			N	調整GMC	下限	上限	N	調整GMC	下限	上限	値	下限	上限	118	44201.0	37183.6	52542.7	110	37019.9	30945.7	44286.3	1.19	0.93	1.53
	0-2ヵ月目接種群				0-12ヵ月目接種群				調整GMC比 (0-2ヵ月目接種群/ 0-12ヵ月目接種群)																																														
			97.5%CI*				97.5%CI*		97.5%CI																																														
	N	調整GMC	下限	上限	N	調整GMC	下限	上限	値	下限	上限																																												
	118	44201.0	37183.6	52542.7	110	37019.9	30945.7	44286.3	1.19	0.93	1.53																																												

V. 治療に関する項目

<外国人のデータ>

(ZOSTER-001 試験²³⁾)

海外第 I / II a 相試験で、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の自家造血幹細胞移植 (HSCT) 施行者における HZ ワクチンの接種回数及びアジュバントの量を評価した。

試験名	18 歳以上の自家 HSCT 施行者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) を 2 回又は 3 回、あるいは AS01 _B アジュバントが半量の製剤 (gE/AS01 _E) を 3 回、筋肉内注射した場合の免疫原性及び安全性を評価する、観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同第 I / II a 相臨床試験
目的	<ul style="list-style-type: none"> 18 歳以上の自家 HSCT 施行者における、HZ 予防に関する gE/AS01_B (RZV) 及び gE/AS01_E の安全性を評価する。 gE 特異的液性免疫応答及び CMI 応答を、gE/AS01_B (RZV) の 2 回又は 3 回、gE/AS01_E の 3 回、あるいはプラセボの接種について比較する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照比較試験 (米国、10 施設)
対象	18 歳以上の自家 HSCT 施行者 (gE/AS01 _B 3 回接種群 : 30 例、gE/AS01 _E 3 回接種群 : 29 例、gE/AS01 _B 2 回接種群 : 31 例、プラセボ群 : 30 例)
主な組入れ基準	<ul style="list-style-type: none"> 1 回目の接種時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性 過去 50~70 日以内にホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (T 細胞性又は B 細胞性)、骨髄腫又は急性骨髄性白血病 (AML) の治療のため自家 HSCT を受け、追加の HSCT の予定がない男性及び女性 (タンデム自家 HSCT 施行者は最終 HSCT 後であれば組入れ可能とした。) 1980 年以降に生まれた者及び 1980 年より前に米国以外の熱帯又は亜熱帯地域で生まれた者の場合は、過去に VZV に感染したことを示す血清学的エビデンスがある者 女性の場合、妊娠の可能性がない、又はワクチン接種前 30 日間は適切な避妊を行っており、妊娠検査が陰性で、予定されたすべてのワクチン接種の完了後 2 ヶ月間は避妊を継続できる者
試験方法	<p>成人自家 HSCT 施行者を以下の 4 群に 1:1:1:1 の比率でランダム化し、以下のスケジュールで 1 回 0.5mL を筋肉内注射した。</p> <ul style="list-style-type: none"> gE/AS01_B 3 回接種群 : 0、1 及び 3 ヶ月目に gE/AS01_B (RZV) を接種 gE/AS01_E 3 回接種群 : 0、1 及び 3 ヶ月目に gE/AS01_E を接種 gE/AS01_B 2 回接種群 : 0 ヶ月目にプラセボ (生理食塩液) を、1 及び 3 ヶ月目に gE/AS01_B (RZV) を接種 プラセボ群 : 0、1 及び 3 ヶ月目にプラセボを接種 <p>評価期間 : 約 15 ヶ月 (追跡調査期間 : 11 ヶ月)</p>
主な主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 3 回目接種 1 ヶ月後 (4 ヶ月目) の gE 特異的液性免疫応答 : 抗 gE 抗体濃度 4 ヶ月目の gE 特異的 CMI 応答 : gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[※]の出現頻度 全ワクチン接種集団 (TVC) における各回接種後 7 日間 (接種 0~6 日目) の局所性及び全身性特定有害事象の発現 TVC における各回接種後 30 日間 (接種 0~29 日目) の特定外有害事象の発現 TVC における試験期間中の SAE 及び pIMD の発現など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞 : ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 主要評価項目である 4 ヶ月目を除く抗 gE 抗体濃度及び gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度など

結果	<p>免疫原性 ・gE 特異的液性免疫応答 【主要・副次評価項目】 3 回目接種 1 カ月後（4 カ月目）の gE 特異的液性免疫応答の群間比較を検討した。 gE/AS01_B 3 回接種群及び 2 回接種群ではいずれもプラセボ群と比べて、抗 gE 抗体の GMC の増加倍率の 76.16%CI の下限値が 3 を上回ったことから、両群ともプラセボ群に比べて有意な抗 gE 抗体応答を誘導した。</p> <p style="text-align: center;">4 カ月目の抗 gE 抗体（ELISA 法）の GMC、gE/AS01_B 3 回接種群及び 2 回接種群のプラセボ群に対する増加倍率及び多重性調整済み CI（全ワクチン接種集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">群</th> <th rowspan="3">N</th> <th colspan="3">GMC</th> <th colspan="3">プラセボ群に対する増加倍率</th> <th colspan="3">調整済み 76.16%CI</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">76.16%CI</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">76.16%CI</th> <th rowspan="2">下限</th> <th rowspan="2">上限</th> <th rowspan="2">調整済み p-値</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gE/AS01_B 3 回接種</td> <td>29</td> <td>25962.66</td> <td>14261.92</td> <td>47262.90</td> <td>74.41</td> <td>39.74</td> <td>139.32</td> <td>33.12</td> <td>167.17</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>gE/AS01_B 2 回接種</td> <td>26</td> <td>14722.77</td> <td>8603.21</td> <td>25195.23</td> <td>42.20</td> <td>23.85</td> <td>74.66</td> <td>20.20</td> <td>88.13</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>26</td> <td>348.90</td> <td>284.81</td> <td>427.42</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=結果が利用可能な被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値はプラセボとの多重比較のため Dunnett 法により調整した。</p> <p>・gE 特異的 CMI 応答 【主要・副次評価項目】 4 カ月目の gE 特異的 CMI 応答の群間比較を検討した。gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の GM の増加倍率について、gE/AS01_B 3 回接種群及び 2 回接種群ではいずれもプラセボ群と比べて 76.16%CI の下限値が 2 を上回ったことから、両群ともプラセボ群に比べて有意であった。</p> <p style="text-align: center;">4 カ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の GM、gE/AS01_B 3 回接種群及び 2 回接種群のプラセボ群に対する増加倍率及び多重性調整済み CI（全ワクチン接種集団）</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">群</th> <th rowspan="3">N</th> <th colspan="3">GM</th> <th colspan="3">プラセボ群に対する増加倍率</th> <th colspan="3">調整済み 76.16%CI</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">76.16%CI</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">76.16%CI</th> <th rowspan="2">下限</th> <th rowspan="2">上限</th> <th rowspan="2">調整済み p-値</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>gE/AS01_B 3 回接種</td> <td>25</td> <td>7540.57</td> <td>5872.44</td> <td>9682.56</td> <td>32.31</td> <td>22.62</td> <td>46.15</td> <td>20.65</td> <td>50.54</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>gE/AS01_B 2 回接種</td> <td>22</td> <td>2220.09</td> <td>1712.76</td> <td>2877.70</td> <td>9.51</td> <td>6.65</td> <td>13.60</td> <td>6.07</td> <td>14.90</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>22</td> <td>233.39</td> <td>180.62</td> <td>301.59</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=結果が利用可能な被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値はプラセボとの多重比較のため Dunnett 法により調整した。</p>										群	N	GMC			プラセボ群に対する増加倍率			調整済み 76.16%CI			値	76.16%CI		値	76.16%CI		下限	上限	調整済み p-値	下限	上限	下限	上限	gE/AS01 _B 3 回接種	29	25962.66	14261.92	47262.90	74.41	39.74	139.32	33.12	167.17	<0.0001	gE/AS01 _B 2 回接種	26	14722.77	8603.21	25195.23	42.20	23.85	74.66	20.20	88.13	<0.0001	プラセボ	26	348.90	284.81	427.42	群	N	GM			プラセボ群に対する増加倍率			調整済み 76.16%CI			値	76.16%CI		値	76.16%CI		下限	上限	調整済み p-値	下限	上限	下限	上限	gE/AS01 _B 3 回接種	25	7540.57	5872.44	9682.56	32.31	22.62	46.15	20.65	50.54	<0.0001	gE/AS01 _B 2 回接種	22	2220.09	1712.76	2877.70	9.51	6.65	13.60	6.07	14.90	<0.0001	プラセボ	22	233.39	180.62	301.59
	群	N	GMC			プラセボ群に対する増加倍率			調整済み 76.16%CI																																																																																																																			
値			76.16%CI		値	76.16%CI		下限	上限	調整済み p-値																																																																																																																		
			下限	上限		下限	上限																																																																																																																					
gE/AS01 _B 3 回接種	29	25962.66	14261.92	47262.90	74.41	39.74	139.32	33.12	167.17	<0.0001																																																																																																																		
gE/AS01 _B 2 回接種	26	14722.77	8603.21	25195.23	42.20	23.85	74.66	20.20	88.13	<0.0001																																																																																																																		
プラセボ	26	348.90	284.81	427.42																																																																																																																		
群	N	GM			プラセボ群に対する増加倍率			調整済み 76.16%CI																																																																																																																				
		値	76.16%CI		値	76.16%CI		下限	上限	調整済み p-値																																																																																																																		
			下限	上限		下限	上限																																																																																																																					
gE/AS01 _B 3 回接種	25	7540.57	5872.44	9682.56	32.31	22.62	46.15	20.65	50.54	<0.0001																																																																																																																		
gE/AS01 _B 2 回接種	22	2220.09	1712.76	2877.70	9.51	6.65	13.60	6.07	14.90	<0.0001																																																																																																																		
プラセボ	22	233.39	180.62	301.59																																																																																																																		

<p>結果</p>	<p><u>安全性</u> 【主要評価項目】 ワクチン接種後 7 日間に最も多く発現した局所性特定有害事象は注射部位疼痛であり、gE/AS01 ワクチン群 [gE/AS01_B3 回接種群、gE/AS01_B2 回接種群 (gE/AS01_B 接種後) 及び gE/AS01_E3 回接種群] で 75.9~90.0%、プラセボ群で 23.3%であった。グレード 3 の注射部位疼痛を発現した被験者の割合は gE/AS01_B3 回接種群で 10.0% (3/30 例)、gE/AS01_B2 回接種群で 3.6% (1/28 例) 及び gE/AS01_E3 回接種群で 17.2% (5/29 例) であった。3 つの gE/AS01 ワクチン群ではグレード 3 の注射部位発赤及び注射部位腫脹の発現はなく、プラセボ群ではグレード 3 の局所性特定有害事象は発現しなかった。</p> <p>ワクチン接種後 7 日間に多く発現した全身性特定有害事象は疲労 (gE/AS01 ワクチン群 60.0~71.4%、プラセボ群 33.3%) 及び筋肉痛 (gE/AS01 ワクチン群 62.1~78.6%、プラセボ群 26.7%) であった。最も多く発現したグレード 3 の全身性特定有害事象は筋肉痛であり、発現した被験者の割合は gE/AS01_B3 回接種群で 26.7% (8/30 例)、gE/AS01_B2 回接種群で 3.6% (1/28 例) 及び gE/AS01_E3 回接種群で 6.9% (2/29 例) であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された全身性特定有害事象のうち最も多く発現した事象は筋肉痛であり、発現した被験者の割合は gE/AS01_B3 回接種群で 63.3% (19/30 例)、gE/AS01_B2 回接種群で 57.1% (16/28 例) 及び gE/AS01_E3 回接種群で 51.7% (15/29 例) であった。</p> <p>ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象を発現した被験者の割合は、gE/AS01_B3 回接種群で 83.3% (25/30 例)、gE/AS01_B2 回接種群で 75.9% (22/29 例)、gE/AS01_E3 回接種群で 79.3% (23/29 例) 及びプラセボ群で 70.0% (21/30 例) であった。</p> <p>全試験期間で 1 件以上の SAE が認められた被験者の割合は、gE/AS01_B3 回接種群で 20.0% (6/30 例)、gE/AS01_B2 回接種群で 32.3% (10/31 例)、gE/AS01_E3 回接種群で 31.0% (9/29 例) 及びプラセボ群で 26.7% (8/30 例) であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE は、gE/AS01_B2 回接種群の 50 歳以上の被験者が 3 回目接種後 105 日目に発現した肺炎の 1 件であった。当該事象は 27 日後に回復した。</p> <p>死亡に至る SAE が 9 例 (全例が 50 歳以上の年齢層) で報告された (gE/AS01_B3 回接種群 3 例、gE/AS01_B2 回接種群 2 例、gE/AS01_E3 回接種群 1 例及びプラセボ群 3 例)。内訳は、原疾患の再発 7 例、詳細不明の突然死 1 例 (gE/AS01_B3 回接種群) 及び原因不明の死亡 1 例 (gE/AS01_B3 回接種群) であった。</p> <p>全試験期間で pIMD の新たな発現は認められなかった。</p>
-----------	--

<外国人のデータ>

(ZOSTER-015 試験²⁴⁾)

海外第 I / II a 相試験で、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の HIV 感染者における HZ ワクチンの 3 回接種による免疫原性、安全性を評価した。

試験名	18 歳以上の HIV 感染者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) を 3 回、筋肉内注射した場合の免疫原性及び安全性を評価する観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同第 I / II a 相臨床試験
目的	18 歳以上の HIV 感染者を対象に、RZV の免疫原性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照比較試験 (英国、米国及びドイツ、3 개국、16 施設)
対象	18 歳以上の HIV 感染者 (RZV 群 : 74 例、プラセボ群 : 49 例)
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 1 回目の接種時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性 ・ 組入れ時の 1 年以上前に HIV-1 感染と診断された者 ・ ART High CD4 集団及び ART Low CD4 集団の対象となる被験者は以下のとおり <ul style="list-style-type: none"> ・ 抗レトロウイルス療法 (ART) が 1 年以上安定している者 (ウイルス学的及び免疫学的悪化による治療内容の変更がない者) ・ スクリーニング時の CD4 陽性 T 細胞数が 50 個/mm³ 以上の者 ・ スクリーニング時の HIV ウイルス量が検出限界以下の者 (カットオフ値に基づき 40 コピー/mL 未満) ・ Non-ART High CD4 集団の対象となる被験者は以下のとおり <ul style="list-style-type: none"> ・ HIV 感染の診断以降 ART を実施していない、かつ現在の病状から組入れ後 7 ヶ月間は ART 開始の予定がない者 ・ スクリーニング時の HIV ウイルス量が 1,000 コピー/mL 以上 100,000 コピー/mL 以下の者 ・ スクリーニング時の CD4 陽性 T 細胞数が 500 個/mm³ 以上の者 ・ 1985 年以降に産まれた者及び 1984 年以前に熱帯地域で産まれた者では、過去に VZV に感染したことを示す血清学的エビデンスがある者 ・ 妊娠の可能性がない女性。妊娠可能な女性の場合、ワクチン接種前 30 日間は適切な避妊法を実施でき、ワクチン接種日の妊娠検査の結果が陰性、かつ 3 回目のワクチン接種の 2 ヶ月後まで適切な避妊法を遵守できる者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 組入れ時に AIDS の状態であると診断された者 ・ 活動性の B 型肝炎又は C 型肝炎を発症している者 ・ スクリーニング時の血液検査の結果が、事前に規定した血液学的及び血液生化学的検査の異常値に抵触している者
試験方法	<p>HIV 感染者を以下の 3 集団に登録した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ ART High CD4 集団 : ART を受けかつ高い CD4 陽性 T 細胞数 (200 個/mm³ 以上) ・ ART Low CD4 集団 : ART を受けかつ低い CD4 陽性 T 細胞数 (50~199 個/mm³) ・ Non-ART High CD4 集団 : ART を受けておらずかつ高い CD4 陽性 T 細胞数 (500 個/mm³ 以上) <p>登録した集団を Visit1 (0 ヶ月目) に RZV 群又はプラセボ群に 3:2 の比率でランダム化し、以下のスケジュールで 1 回 0.5mL を筋肉内注射した。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ RZV 群 : 0、2 及び 6 ヶ月目に RZV を接種 ・ プラセボ群 : 0、2 及び 6 ヶ月目にプラセボ (生理食塩液) を接種 <p>評価期間 : 試験期間 (約 7 ヶ月) + 追跡調査期間 (11 ヶ月)</p>

V. 治療に関する項目

<p>主な主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 液性免疫評価対象集団の ART High CD4 集団及び Non-ART High CD4 集団における 3 回目接種 1 ヶ月後 (7 ヶ月目) の抗 gE 抗体濃度 CMI 評価対象集団の ART High CD4 集団及び Non-ART High CD4 集団における 7 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[※]の出現頻度 TVC における各回接種後 7 日間の局所性及び全身性特定有害事象の発現 TVC における各回接種後 30 日間の特定外有害事象の発現 TVC における全試験期間中の SAE、pIMD の発現及び HIV 状態の悪化など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞 : ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																																																																				
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> CD4 陽性 T 細胞数及び HIV ウイルス量の変動など 																																																																																				
<p>結果</p>	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gE 特異的液性免疫応答 <p>【主要評価項目】</p> <p>組入れ時に高い CD4 陽性 T 細胞数を示した被験者 (ART High CD4 集団及び Non-ART High CD4 集団の併合) では、3 回目接種 1 ヶ月後 (7 ヶ月目) の抗 gE 抗体の GMC 比 (RZV 群/プラセボ群) は 46.22 であり、90%CI の下限値 33.63 が 3 を上回っていたことから、治験実施計画書で規定した達成基準を満たした。</p> <p style="text-align: center;">組入れ時に高い CD4 陽性 T 細胞数を示した被験者での 7 ヶ月目の抗 gE 抗体 (ELISA 法) の GMC 及び GMC 比 (RZV 群/プラセボ群) (ATP 免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="389 958 1441 1240"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">GMC</th> <th colspan="3">GMC 比</th> <th rowspan="2">比の p-値</th> </tr> <tr> <th>95%CI</th> <th>90%CI</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>群</td> <td></td> <td></td> <td>下限</td> <td>上限</td> <td>値</td> <td>下限</td> <td>上限</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RZV</td> <td>48</td> <td>56305.23</td> <td>38854.59</td> <td>81593.42</td> <td>46.22</td> <td>33.63</td> <td>63.53</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>33</td> <td>1218.17</td> <td>1080.80</td> <td>1373.01</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=結果が利用可能な各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ\leq1 とした。</p> <p>全被験者では、RZV 群における 2 回目接種 1 ヶ月後 (3 ヶ月目) の抗 gE 抗体の VRR は 98.1% (95%CI:89.9-100)、抗 gE 抗体の GMC は 42723.6mIU/mL (95%CI:31233.0-58441.6)、増加倍率 (接種後/接種前) の中央値 [第 1 四分位 (Q1) , 第 3 四分位 (Q3)] は 40.9 倍 (18.8, 93.0) であった。</p> <p style="text-align: center;">RZV 群における 3 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR、GMC 及び接種前に対する増加倍率 (ATP 免疫原性評価対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="389 1615 1441 1839"> <thead> <tr> <th colspan="5">VRR</th> <th colspan="4">GMC</th> <th colspan="4">増加倍率</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">%</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N*</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N*</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">Q1</th> <th rowspan="2">Q3</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>53</td> <td>52</td> <td>98.1</td> <td>89.9</td> <td>100</td> <td>53</td> <td>42723.6</td> <td>31233.0</td> <td>58441.6</td> <td>53</td> <td>40.9</td> <td>18.8</td> <td>93.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数 N*=結果が利用可能な各群の被験者数 n/=ワクチン応答を示した被験者数/割合</p>		N	値	GMC		GMC 比			比の p-値	95%CI	90%CI	値	下限	上限	群			下限	上限	値	下限	上限		RZV	48	56305.23	38854.59	81593.42	46.22	33.63	63.53	<0.0001	プラセボ	33	1218.17	1080.80	1373.01	VRR					GMC				増加倍率				N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	下限	上限	下限	上限	53	52	98.1	89.9	100	53	42723.6	31233.0	58441.6	53	40.9	18.8	93.0
	N				値	GMC		GMC 比			比の p-値																																																																										
		95%CI	90%CI	値		下限	上限																																																																														
群			下限	上限	値	下限	上限																																																																														
RZV	48	56305.23	38854.59	81593.42	46.22	33.63	63.53	<0.0001																																																																													
プラセボ	33	1218.17	1080.80	1373.01																																																																													
VRR					GMC				増加倍率																																																																												
N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3																																																																									
			下限	上限			下限	上限																																																																													
53	52	98.1	89.9	100	53	42723.6	31233.0	58441.6	53	40.9	18.8	93.0																																																																									

結果	<p>・gE 特異的 CMI 応答 【主要評価項目】 組入れ時に高い CD4 陽性 T 細胞数を示した被験者（ART High CD4 集団及び Non-ART High CD4 集団の併合）では、7 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の GM 比（RZV 群／プラセボ群）は 21.95 であり、70%CI の下限値 12.67 が 2 を上回っていたことから、治験実施計画書で規定した達成基準を満たした。</p> <p style="text-align: center;">組入れ時に高い CD4 陽性 T 細胞数を示した被験者での 7 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の GM 及び GM 比（RZV 群／プラセボ群）（ATP 免疫原性評価対象集団）</p>								
			GM			GM 比			
			95%CI			70%CI			
	群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値
	RZV	18	2541.54	1835.89	3477.43	21.95	12.67	38.02	<0.0001
	プラセボ	17	115.78	0.97	270.81
	RZV=組換え HZ ワクチン N=結果が利用可能な各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を $H_0: \text{ワクチン/プラセボ} \leq 1$ とした。								
	全被験者では、RZV 群における 3 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の中央値（Q1, Q3）は 2809.7（1554.5, 4663.7）、増加倍率の中央値（Q1, Q3）は 23.4 倍（8.5, 604.1）であった。								
	<p>安全性 【主要・副次評価項目】 ワクチン接種後 7 日間（接種当日も含む）の主な局所性特定有害事象は、RZV 群では注射部位疼痛 98.6%（72/73 例）、発赤 38.4%（28/73 例）、腫脹 27.4%（20/73 例）であり、プラセボ群では注射部位疼痛 12.5%（6/48 例）であった。RZV 群でみられた主なグレード 3 の局所性特定有害事象は疼痛 16.4%（12/73 例）であった。また、主な全身性特定有害事象として、疲労が RZV 群 75.3%（55/73 例）、プラセボ群 29.2%（14/48 例）、筋肉痛がそれぞれ 74.0%（54/73 例）、18.8%（9/48 例）に認められた。</p> <p>ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象（すべてのグレード、重篤及び非重篤）を 1 件以上発現した被験者の割合は、RZV 群で 55.4%（41/74 例）、プラセボ群で 53.1%（26/49 例）であった。</p> <p>1 回目の接種後から試験終了までに 1 件以上の SAE が認められた被験者の割合は、RZV 群で 8.1%（6 例：再発喉頭癌、食道静脈瘤出血、門脈圧亢進症、肛門膿瘍、部分発作、精巣上体炎及び冠動脈疾患、各 1 件）、プラセボ群で 4.1%（2 例：末梢血管障害及び薬物乱用、各 1 件）であったが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。いずれの接種群でも死亡例は報告されなかった。また、いずれの接種群でも pIMD の発現はなかった。</p> <p>全体として、RZV 群の 12.2%、プラセボ群の 10.2%で HIV 状態の悪化を示す事象が 1 件以上報告された。HIV ウイルス量の変動は、RZV 群の 4.1%、プラセボ群の 2.0%で報告された。CD4 陽性 T 細胞数の変動は、RZV 群の 9.5%、プラセボ群の 8.2%で報告された。</p>								

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

(国際共同試験 ZOSTER-006 試験^{9, 25)})

国際共同第Ⅲ相試験で 50 歳以上の被験者における HZ に対する有効性を評価した。

試験名	50 歳以上の者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) を 2 回、筋肉内注射 (0、2 ヶ月) した予防効果、安全性及び免疫原性の臨床評価—ランダム化、観察者盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験—
目的	HZ の発症リスクの軽減を指標として、50 歳以上の被験者における RZV の HZ 予防効果をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較試験 (オーストラリア、米国、日本を含む 18 개국、268 施設)
対象	50 歳以上の者 (RZV 群 : 7698 例、プラセボ群 : 7713 例、日本人を含む)
主な組入れ基準	文書による同意が得られ、1 回目の接種時の年齢が 50 歳以上の男性及び女性で、HZ の既往歴のない、HZ 又は水痘ワクチンの接種歴のない者。ただし、下記の者は除く。 ・疾患又は免疫抑制/細胞傷害性治療により免疫抑制又は免疫不全状態にあることが確定診断された又は疑われる状態にある者 ・治験担当医師の判断で、試験で予定される評価を妨げるような状態にある者
試験方法	50 歳以上の者を、50~59 歳、60~69 歳、70~79 歳及び 80 歳以上の年齢層に約 8 : 5 : 3 : 1 の比率でランダム化し (70~79 歳及び 80 歳以上の年齢層の適格被験者は Visit 1 (0 ヶ月目) で ZOSTER-006 試験又は ZOSTER-022 試験にランダム化された)、RZV 又はプラセボ (生理食塩液) を、1 回 0.5mL、1 回目の接種後約 60 日の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。 評価期間 : 最長約 4~5 年

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。

50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。

带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1~2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種対象者

带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者とは、以下のような状態の者を指す。

- ・疾病又は治療により免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者
- ・上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者

7.2 接種間隔・接種時期

〈50 歳以上の者又は带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者〉

7.2.1 標準として 1 回目の接種から 2 ヶ月の間隔において 2 回目の接種を行うこと。1 回目の接種から 2 ヶ月を超えた場合であっても、6 ヶ月後までに 2 回目の接種を行うこと。

〈带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者〉

7.2.2 ワクチン接種スケジュールを短縮することによりベネフィットが得られる場合には、1 回目の接種から 2 回目の接種までの間隔を 1 ヶ月まで短縮することができる。

7.2.3 造血幹細胞移植、化学療法等の実施予定及び実施後の患者等において、高度にリンパ球が減少・抑制されることが予想される又は減少・抑制されている等の場合には、個々の被接種者における状態を考慮した上で、本剤の適切な接種時期を決定すること。

7.3 同時接種

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

<p>主要評価項目</p>	<p>mTVC[*]における確定診断された HZ 例 [*]mTVC：全ワクチン接種集団（TVC）から、2 回目の接種を受けなかった被験者、2 回目接種後 30 日以内に HZ を発症した被験者（確定診断例）、接種部位・経路の誤り又は不明例、治験担当医が特定した理由による治験実施計画書不遵守例、誤った代替ワクチン又は誤った治験ワクチンの接種例を除いた集団</p>																																																																																									
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ TVC における各回接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・ TVC における各回接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の特定外有害事象の発現 ・ TVC における 0～14 ヶ月目までの SAE 及び全試験期間中の死亡に至る SAE の発現 ・ TVC における全試験期間中の pIMD の発現 ・ mTVC における全試験期間中の PHN の発現など 																																																																																									
<p>探索的評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 液性免疫評価対象集団における液性免疫応答：抗 gE 抗体濃度 ・ CMI 評価対象集団における CMI 応答：gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[*]の出現頻度 <p>[*]gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																																																																									
<p>結果</p>	<p>有効性 【主要評価項目】 全試験期間中の HZ の初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた有効性： 全体及び年齢層別（調整後の全ワクチン接種集団－HZ 最終有効性解析）</p> <table border="1" data-bbox="389 920 1406 1402"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">RZV</th> <th colspan="4">プラセボ</th> <th colspan="3">有効性</th> <th rowspan="2">p-値</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>(%)</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>50-59 歳[*]</td> <td>3492</td> <td>3</td> <td>11161.3</td> <td>0.3</td> <td>3525</td> <td>87</td> <td>11134.7</td> <td>7.8</td> <td>96.57</td> <td>89.62</td> <td>99.31</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>60-69 歳[*]</td> <td>2141</td> <td>2</td> <td>7007.9</td> <td>0.3</td> <td>2166</td> <td>75</td> <td>6952.7</td> <td>10.8</td> <td>97.36</td> <td>90.14</td> <td>99.69</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥70 歳[*]</td> <td>1711</td> <td>1</td> <td>5127.9</td> <td>0.2</td> <td>1724</td> <td>48</td> <td>5083.0</td> <td>9.4</td> <td>97.93</td> <td>87.91</td> <td>99.95</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥60 歳[*]</td> <td>3852</td> <td>3</td> <td>12135.7</td> <td>0.2</td> <td>3890</td> <td>123</td> <td>12035.7</td> <td>10.2</td> <td>97.58</td> <td>92.77</td> <td>99.51</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>全体^{**}</td> <td>7344</td> <td>6</td> <td>23297.0</td> <td>0.3</td> <td>7415</td> <td>210</td> <td>23170.5</td> <td>9.1</td> <td>97.16</td> <td>93.72</td> <td>98.97</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1 回以上 HZ と確定診断された被験者数 T=最初に HZ と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年） n/T（1000 人年）=1 回以上エピソードを報告した被験者の発症率 有効性（%）=ワクチン有効性（ポアソン法） [*]：有効性を地域で調整した。 ^{**}：有効性を年齢層と地域で調整した。 p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p-値 日本人 603 例を含む</p>		RZV				プラセボ				有効性			p-値	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限	50-59 歳 [*]	3492	3	11161.3	0.3	3525	87	11134.7	7.8	96.57	89.62	99.31	<0.0001	60-69 歳 [*]	2141	2	7007.9	0.3	2166	75	6952.7	10.8	97.36	90.14	99.69	<0.0001	≥70 歳 [*]	1711	1	5127.9	0.2	1724	48	5083.0	9.4	97.93	87.91	99.95	<0.0001	≥60 歳 [*]	3852	3	12135.7	0.2	3890	123	12035.7	10.2	97.58	92.77	99.51	<0.0001	全体 ^{**}	7344	6	23297.0	0.3	7415	210	23170.5	9.1	97.16	93.72	98.97	<0.0001
	RZV				プラセボ				有効性			p-値																																																																														
	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限																																																																															
50-59 歳 [*]	3492	3	11161.3	0.3	3525	87	11134.7	7.8	96.57	89.62	99.31	<0.0001																																																																														
60-69 歳 [*]	2141	2	7007.9	0.3	2166	75	6952.7	10.8	97.36	90.14	99.69	<0.0001																																																																														
≥70 歳 [*]	1711	1	5127.9	0.2	1724	48	5083.0	9.4	97.93	87.91	99.95	<0.0001																																																																														
≥60 歳 [*]	3852	3	12135.7	0.2	3890	123	12035.7	10.2	97.58	92.77	99.51	<0.0001																																																																														
全体 ^{**}	7344	6	23297.0	0.3	7415	210	23170.5	9.1	97.16	93.72	98.97	<0.0001																																																																														

結果	<p>mTVC の追跡調査期間の中央値は 3.1 年 (範囲: 0~3.7 年)、平均値 (平均±SD) は 3.1±0.5 年であった。HZ に対する有効性は 97.16% (95%CI : 93.72-98.97) で、95%CI の下限値が 25%を上回ったことから、主要目的は達成された。 すべての年齢層において HZ に対する有効性は一貫していた。</p> <p>50~59 歳の年齢層及び 60~69 歳の年齢層における年齢層別の HZ に対する有効性に関する副次目的も、有効性の 95%CI の下限値が 10%を上回ったことから達成された。HZ 発症例数は、本剤群 6 例、プラセボ群 210 例であった。なお、PHN 発症例数は本剤群 0 例、プラセボ群では 18 例であった。</p> <p>ワクチン接種後 4 年目において、HZ に対する有効性は 50 歳以上で 93.07% (95%CI : 81.26-98.18) であった。</p> <p>免疫原性 【探索的評価項目】 3 ヶ月目の抗 gE 抗体の調整 GMC 及び GMC 比 (ATP 免疫原性評価対象集団—液性免疫)</p>																																																		
	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">調整 GMC</th> <th colspan="3">調整 GMC 比</th> <th rowspan="2"></th> </tr> <tr> <th colspan="3">95%CI</th> <th colspan="3">95%CI</th> </tr> <tr> <th>群</th> <th>N</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>比の p-値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RZV</td> <td>1069</td> <td>53012.6</td> <td>50776.7</td> <td>55347.1</td> <td>44.31</td> <td>41.68</td> <td>47.09</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>1065</td> <td>1196.5</td> <td>1146.0</td> <td>1249.3</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table>											調整 GMC			調整 GMC 比				95%CI			95%CI			群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値	RZV	1069	53012.6	50776.7	55347.1	44.31	41.68	47.09	<0.0001	プラセボ	1065	1196.5	1146.0	1249.3
			調整 GMC			調整 GMC 比																																													
			95%CI			95%CI																																													
	群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値																																										
	RZV	1069	53012.6	50776.7	55347.1	44.31	41.68	47.09	<0.0001																																										
	プラセボ	1065	1196.5	1146.0	1249.3																																										
	<p>N=各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を H_0 : ワクチン/プラセボ=1 とした。 接種群及び年齢層を固定効果、接種前 (0 ヶ月目) の対数変換した抗体濃度を共変量とした ANCOVA モデル</p>																																																		
	<p>RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目 (3 ヶ月目) に抗 gE 抗体応答が得られることが示され、抗 gE 抗体応答は 2 回目接種後 3 年目 (38 ヶ月目) でも接種前レベルを上回っていた。</p>																																																		
	<p>3 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の調整 GM 及び GM 比 (RZV 群/プラセボ群) (ATP 免疫原性評価対象集団—細胞性免疫)</p>																																																		
<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2"></th> <th colspan="3">調整 GM</th> <th colspan="3">調整 GM 比</th> <th rowspan="2"></th> </tr> <tr> <th colspan="3">95%CI</th> <th colspan="3">95%CI</th> </tr> <tr> <th>群</th> <th>N</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>値</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>比の p-値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RZV</td> <td>149</td> <td>2062.56</td> <td>1884.19</td> <td>2255.59</td> <td>18.71</td> <td>14.02</td> <td>24.95</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>159</td> <td>110.26</td> <td>81.27</td> <td>141.56</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table>											調整 GM			調整 GM 比				95%CI			95%CI			群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値	RZV	149	2062.56	1884.19	2255.59	18.71	14.02	24.95	<0.0001	プラセボ	159	110.26	81.27	141.56	
		調整 GM			調整 GM 比																																														
		95%CI			95%CI																																														
群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値																																											
RZV	149	2062.56	1884.19	2255.59	18.71	14.02	24.95	<0.0001																																											
プラセボ	159	110.26	81.27	141.56																																											
<p>N=各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を H_0 : ワクチン/プラセボ=1 とした。 治療効果及び年齢層を固定効果、接種前 (0 ヶ月目) の対数変換した出現頻度を共変量とした ANCOVA モデル</p>																																																			
<p>RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目 (3 ヶ月目) に gE 特異的 CMI 応答が認められ、RZV 群の CMI 応答は 2 回目接種後 3 年目 (38 ヶ月目) でも接種前レベルを上回っていた。</p>																																																			

<p>結果</p>	<p><u>安全性</u> 【副次評価項目】 50歳以上の被験者（患者日誌 TVC、1回目接種及び2回目接種を含む）において、ワクチン接種後7日間に発現した、特定又は特定外有害事象（局所性／全身性）の被験者当たりの発現率は、RZV群が84.5%、プラセボ群が37.9%であり、グレード3の特定又は特定外有害事象（局所性／全身性）の被験者当たりの発現率は、RZV群が17.0%、プラセボ群が3.2%であった。RZV群で報告された主な局所性特定有害事象は注射部位疼痛、全身性特定有害事象は筋肉痛及び疲労であった。 本剤接種後7日間（接種当日も含む）の日誌による安全性調査を行った4379例のうち、局所（注射部位）の副反応発現頻度は81.5%（3570/4379例）であり、疼痛79.1%（3463/4379例）、発赤38.0%（1665/4379例）、腫脹26.3%（1153/4379例）であった。また、全身性の副反応発現頻度は58.2%（2543/4372例）であった。主なものは、筋肉痛41.4%（1812/4372例）、疲労40.1%（1755/4372例）、頭痛33.9%（1484/4372例）であった。</p> <p>ワクチン接種後30日間及び全試験期間中にSAEを発現した被験者は、RZV群がそれぞれ88例（1.1%）及び727例（9.4%）、プラセボ群がそれぞれ97例（1.3%）及び731例（9.5%）であり、そのうち治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断されたSAEを発現した被験者は、RZV群がそれぞれ1例（0.0%）及び3例（0.0%）、プラセボ群がそれぞれ3例（0.0%）及び7例（0.1%）であった。</p> <p>ワクチン接種後30日間及び全試験期間中に死亡に至るSAEを発現した被験者は、RZV群がそれぞれ8例（0.1%）及び208例（2.7%）、プラセボ群がそれぞれ7例（0.1%）及び221例（2.9%）であった。全試験期間中に死亡に至る主なSAEは、50～59歳の年齢層では死亡（4例、0.1%）並びに自殺既遂、肺の悪性新生物、肺炎及び心筋梗塞（各3例、0.1%）、60～69歳では死亡及び心筋梗塞（各4例、0.2%）並びに心不全（3例、0.1%）、70歳以上では肺炎（10例、0.6%）、心筋梗塞（8例、0.4%）及び心不全（6例、0.3%）であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された死亡に至るSAEは全試験期間中認められなかった。</p> <p>全試験期間中にpIMDを発現したRZV群の被験者は87例であった。試験期間中に報告されたSAE、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断されたSAE、死亡に至るSAE及びpIMDに関し、RZV群とプラセボ群に有意差はなかった。</p>
-----------	---

（国際共同試験 ZOSTER-022 試験^{10, 26)}）

国際共同第Ⅲ相試験で70歳以上の被験者におけるHZに対する有効性を評価した。

<p>試験名</p>	<p>70歳以上の成人を対象に、GSK Biologicals社のHZワクチンgE/AS01_B（RZV）を2回、筋肉内注射（0、2ヵ月）した予防効果、安全性及び免疫原性の臨床評価—ランダム化、観察者盲検、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験—</p>
<p>目的</p>	<p>HZの発症リスクの軽減を指標として、70歳以上の被験者におけるRZVのHZ予防効果をプラセボと比較して評価する。</p>
<p>試験デザイン</p>	<p>観察者盲検、ランダム化、多施設共同、並行群間比較試験（オーストラリア、米国、日本を含む18か国、267施設）</p>
<p>対象</p>	<p>70歳以上の成人（RZV群：6950例、プラセボ群：6950例、日本人を含む）</p>
<p>主な組入れ基準</p>	<p>文書による同意が得られ、1回目の接種時の年齢が70歳以上の男性又は女性で、HZの既往歴のない、HZ又は水痘ワクチンの接種歴のない者。ただし、下記の被験者は除く。 ・疾患又は免疫抑制／細胞傷害性治療により免疫抑制又は免疫不全状態にあることが確定診断された又は疑われる状態にある者 ・治験担当医師の判断で、試験で予定される評価を妨げるような状態にある者</p>

V. 治療に関する項目

試験方法	<p>50 歳以上の者を、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳及び 80 歳以上の年齢層に約 8 : 5 : 3 : 1 の比率でランダム化し（70～79 歳及び 80 歳以上の年齢層の適格被験者は Visit 1（0 ヶ月目）で ZOSTER-006 試験又は ZOSTER-022 試験にランダム化された）、RZV 又はプラセボ（生理食塩液）を、1 回 0.5mL、1 回目の接種後約 60 日の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。 評価期間：最長約 4～5 年</p>																																																															
主要評価項目	<p>・ mTVC※における確定診断された HZ 例 ※mTVC：TVC から、2 回目の接種を受けなかった被験者、2 回目接種後 30 日以内に HZ を発症した被験者（確定診断例）、接種部位・経路の誤り又は不明例、治験担当医が特定した理由による治験実施計画書不遵守例、誤った代替ワクチン又は誤った治験ワクチンの接種例を除いた集団</p>																																																															
主な副次評価項目	<p>・ TVC における各回接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・ TVC における各回接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の特定外有害事象の発現 ・ TVC における 0～14 ヶ月目までの SAE 及び全試験期間中の死亡に至る SAE の発現 ・ TVC における全試験期間中の pIMD の発現など</p>																																																															
探索的評価項目	<p>・ 液性免疫評価対象集団における液性免疫応答：抗 gE 抗体濃度</p>																																																															
結果	<p>有効性 【主要評価項目】 全試験期間中の HZ の初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた有効性： 全体及び年齢層別（調整後の全ワクチン接種集団）</p> <table border="1" data-bbox="384 1010 1437 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="4">RZV</th> <th colspan="4">プラセボ</th> <th colspan="3">有効性</th> <th rowspan="2">p-値</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>(%)</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>70-79 歳*</td> <td>5114</td> <td>17</td> <td>19346.5</td> <td>0.9</td> <td>5189</td> <td>169</td> <td>19247.5</td> <td>8.8</td> <td>90.02</td> <td>83.54</td> <td>94.32</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥80 歳*</td> <td>1427</td> <td>6</td> <td>5058.5</td> <td>1.2</td> <td>1433</td> <td>54</td> <td>4920.3</td> <td>11.0</td> <td>89.08</td> <td>74.65</td> <td>96.16</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>全体**</td> <td>6541</td> <td>23</td> <td>24405.1</td> <td>0.9</td> <td>6622</td> <td>223</td> <td>24167.8</td> <td>9.2</td> <td>89.79</td> <td>84.29</td> <td>93.66</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1 回以上 HZ と確定診断された被験者数 T=最初に HZ と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年） n/T（1000 人年）=1 回以上エピソードを報告した被験者の発症率 有効性（%）=ワクチン有効性（ポアソン法） *：有効性を地域で調整した。 **：有効性を年齢層と地域で調整した。 p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p-値 日本人 563 例を含む</p> <p>追跡調査期間の中央値は 3.9 年（範囲：0～4.5 年）であった。HZ に対する有効性は 89.79%（95%CI：84.29-93.66）で、95%CI の下限値が 10%を上回ったことから、主要目的は達成された。HZ に対する有効性は両年齢層で一貫していた。</p>		RZV				プラセボ				有効性			p-値	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限	70-79 歳*	5114	17	19346.5	0.9	5189	169	19247.5	8.8	90.02	83.54	94.32	<0.0001	≥80 歳*	1427	6	5058.5	1.2	1433	54	4920.3	11.0	89.08	74.65	96.16	<0.0001	全体**	6541	23	24405.1	0.9	6622	223	24167.8	9.2	89.79	84.29	93.66	<0.0001
	RZV				プラセボ				有効性			p-値																																																				
	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限																																																					
70-79 歳*	5114	17	19346.5	0.9	5189	169	19247.5	8.8	90.02	83.54	94.32	<0.0001																																																				
≥80 歳*	1427	6	5058.5	1.2	1433	54	4920.3	11.0	89.08	74.65	96.16	<0.0001																																																				
全体**	6541	23	24405.1	0.9	6622	223	24167.8	9.2	89.79	84.29	93.66	<0.0001																																																				

結果

HZ 発症例数は、本剤群 23 例、プラセボ群 223 例であった。なお、PHN 発症例数は、本剤群 4 例、プラセボ群 28 例であった。

ワクチン接種後 4 年目において、HZ に対する有効性は 70 歳以上で 85.07% (95%CI : 64.47-94.83) であった。

免疫原性

【探索的評価項目】

3 ヶ月目の抗 gE 抗体の調整 GMC 及び GMC 比 (ATP 免疫原性評価対象集団 - 液性免疫)

群	N	調整 GMC			調整 GMC 比			比の p-値
		値	95%CI		値	95%CI		
			下限	上限		下限	上限	
RZV	386	50090.3	46178.7	54333.1	32.88	29.69	36.41	<0.0001
プラセボ	412	1523.4	1410.5	1645.4

N=各群の被験者数

CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を H_0 : ワクチン/プラセボ=1 とした。

接種群及び年齢層を固定効果、接種前 (0 ヶ月目) の対数変換した抗体濃度を共変量とした ANCOVA モデル

70 歳以上の被験者において得られた結果から、RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目 (3 ヶ月目) に抗 gE 抗体応答が得られることが示された。抗 gE 抗体応答は 2 回目接種後 3 年目 (38 ヶ月目) まで接種前レベルを上回っていた。

安全性

【副次評価項目】

ワクチン接種後 7 日間に発現したすべての有害事象 (患者日誌 TVC、1 回目接種及び 2 回目接種を含む、特定又は特定外有害事象) の被験者当たりの発現率は、RZV 群が 78.9%、プラセボ群が 33.1% であった。

ワクチン接種後 7 日間 (接種当日も含む) の日誌による安全性調査を行った 505 例のうち、局所 (注射部位) の副反応発現頻度は 74.1% (374/505 例) であり、疼痛 68.7% (347/505 例)、発赤 39.2% (198/505 例)、腫脹 22.6% (114/505 例) であった。また、全身性の副反応発現頻度は 43.8% (221/504 例) であった。主なものは、疲労 27.8% (140/504 例)、筋肉痛 27.2% (137/504 例)、頭痛 20.6% (104/504 例) であった。

ワクチン接種後 30 日間に発現した特定外有害事象 (TVC、1 回目接種及び 2 回目接種を含む) を発現した被験者は、RZV 群が 3859 例 (55.5%)、プラセボ群が 2263 例 (32.6%) であった。RZV 群で報告された主な特定外有害事象は注射部位疼痛 (1975 例、28.4%)、注射部位紅斑 (864 例、12.4%)、注射部位腫脹 (613 例、8.8%)、発熱 (475 例、6.8%)、頭痛 (462 例、6.6%) 及び疲労 (309 例、4.4%) であった。

ワクチン接種後 30 日間及び全試験期間中に SAE を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 157 例 (2.3%)、1153 例 (16.6%)、プラセボ群が 158 例 (2.3%)、1214 例 (17.5%) であった。そのうち治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 7 例 (0.1%)、12 例 (0.2%)、プラセボ群がそれぞれ 5 例 (0.1%)、8 例 (0.1%) であった。

試験期間中に報告された SAE、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE、死亡に至る SAE 及び pIMD に関し、RZV 群とプラセボ群に有意差はなかった。ワクチン接種後 30 日間及び全試験期間中に死亡に至る SAE を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 8 例 (0.1%)、426 例 (6.1%)、プラセボ群がそれぞれ 11 例 (0.2%)、459 例 (6.6%) であった。全試験期間中に治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された死亡に至る SAE が RZV 群の 1 例 (有害事象名 : AML、好中球減少性敗血症) で報告された。

非重篤な有害事象により試験を中止した被験者数は RZV 群が 47 例、プラセボ群が 15 例であった (TVC)。SAE により試験を中止した被験者数について、RZV 群とプラセボ群に有意差はなかった。

V. 治療に関する項目

< ZOSTER-006/022 試験の併合解析 >

ZOSTER-006 試験^{9, 25)} 及び ZOSTER-022 試験^{10, 26)} の試験デザインは同様であり、70 歳以上の被験者はランダムにいずれかの試験に割り付けられているため、両試験の一連の併合解析を事前に規定した。

目的	<ul style="list-style-type: none"> 二つの第Ⅲ相試験全体での 70 歳以上の被験者における PHN の発症に及ぼす影響を、プラセボと比較して評価する。 二つの第Ⅲ相試験全体での 70 歳以上の被験者におけるプラセボと比較した HZ 予防に関する有効性の推定値を統合する。 																																																																																																																							
対象	ZOSTER-006 及び 022 試験の被験者 (RZV 群 : 14645 例、プラセボ群 : 14660 例)																																																																																																																							
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> mTVC[*]における確定診断された HZ 例及び PHN 例 <p>※mTVC : TVC から、2 回目の接種を受けなかった被験者、2 回目接種後 30 日以内に HZ を発症した被験者 (確定診断例)、接種部位・経路の誤り又は不明例、治験担当医が特定した理由による治験実施計画書不遵守例、誤った代替ワクチン又は誤った治験ワクチンの接種例を除いた集団</p>																																																																																																																							
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> TVC における各回接種後 7 日間 (接種 0~6 日目) の局所性及び全身性特定有害事象の発現 TVC における各回接種後 30 日間 (接種 0~29 日目) の特定外有害事象の発現 TVC における 0~14 ヶ月目までの SAE 及び全試験期間中の死亡に至る SAE の発現 TVC における全試験期間中の pIMD の発現など 																																																																																																																							
主な探索的評価項目	<ul style="list-style-type: none"> 液性免疫評価対象集団における各年齢層の液性免疫応答 : 抗 gE 抗体濃度 CMI 評価対象集団における CMI 応答 : gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[*]の出現頻度など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞 : ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																																																																																																							
結果	<p>有効性 【主要評価項目】 全試験期間中の HZ の初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた有効性 : 全体、試験別及び年齢層別 (調整後の全ワクチン接種集団 [70 歳以上])</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">試験</th> <th rowspan="2">年齢層</th> <th colspan="4">RZV</th> <th colspan="4">プラセボ</th> <th colspan="3">有効性</th> <th rowspan="2">p-値</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000人年)</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000人年)</th> <th>(%)</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">ZOSTER-006</td> <td>70-79 歳[*]</td> <td>1354</td> <td>2</td> <td>5064.4</td> <td>0.4</td> <td>1365</td> <td>47</td> <td>5015.3</td> <td>9.4</td> <td>95.77</td> <td>83.84</td> <td>99.50</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥80 歳[*]</td> <td>355</td> <td>0</td> <td>1256.1</td> <td>0.0</td> <td>359</td> <td>14</td> <td>1231.5</td> <td>11.4</td> <td>100.00</td> <td>70.60</td> <td>100.00</td> <td>0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">ZOSTER-022</td> <td>70-79 歳[*]</td> <td>5114</td> <td>17</td> <td>19346.5</td> <td>0.9</td> <td>5189</td> <td>169</td> <td>19247.5</td> <td>8.8</td> <td>90.02</td> <td>83.54</td> <td>94.32</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥80 歳[*]</td> <td>1427</td> <td>6</td> <td>5058.5</td> <td>1.2</td> <td>1433</td> <td>54</td> <td>4920.3</td> <td>11.0</td> <td>89.08</td> <td>74.65</td> <td>96.16</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">併合解析 ZOSTER-006/022</td> <td>70-79 歳[*]</td> <td>6468</td> <td>19</td> <td>24410.9</td> <td>0.8</td> <td>6554</td> <td>216</td> <td>24262.8</td> <td>8.9</td> <td>91.27</td> <td>86.04</td> <td>94.85</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥80 歳[*]</td> <td>1782</td> <td>6</td> <td>6314.6</td> <td>1.0</td> <td>1792</td> <td>68</td> <td>6151.9</td> <td>11.1</td> <td>91.37</td> <td>80.22</td> <td>96.94</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>≥70 歳^{**}</td> <td>8250</td> <td>25</td> <td>30725.5</td> <td>0.8</td> <td>8346</td> <td>284</td> <td>30414.7</td> <td>9.3</td> <td>91.30</td> <td>86.88</td> <td>94.46</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1 回以上 HZ と確定診断された被験者数 T=最初に HZ と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間 (年) n/T (1000 人年) =1 回以上エピソードを報告した被験者の発症率 有効性 (%) =ワクチン有効性 (ポアソン法) * : 有効性を地域で調整した。 ** : 有効性を年齢層と地域で調整した。 p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p-値</p>	試験	年齢層	RZV				プラセボ				有効性			p-値	N	n	T (年)	n/T (1000人年)	N	n	T (年)	n/T (1000人年)	(%)	下限	上限	ZOSTER-006	70-79 歳 [*]	1354	2	5064.4	0.4	1365	47	5015.3	9.4	95.77	83.84	99.50	<0.0001	≥80 歳 [*]	355	0	1256.1	0.0	359	14	1231.5	11.4	100.00	70.60	100.00	0.0001	ZOSTER-022	70-79 歳 [*]	5114	17	19346.5	0.9	5189	169	19247.5	8.8	90.02	83.54	94.32	<0.0001	≥80 歳 [*]	1427	6	5058.5	1.2	1433	54	4920.3	11.0	89.08	74.65	96.16	<0.0001	併合解析 ZOSTER-006/022	70-79 歳 [*]	6468	19	24410.9	0.8	6554	216	24262.8	8.9	91.27	86.04	94.85	<0.0001	≥80 歳 [*]	1782	6	6314.6	1.0	1792	68	6151.9	11.1	91.37	80.22	96.94	<0.0001	≥70 歳 ^{**}	8250	25	30725.5	0.8	8346	284	30414.7	9.3	91.30	86.88	94.46	<0.0001
試験	年齢層			RZV				プラセボ				有効性				p-値																																																																																																								
		N	n	T (年)	n/T (1000人年)	N	n	T (年)	n/T (1000人年)	(%)	下限	上限																																																																																																												
ZOSTER-006	70-79 歳 [*]	1354	2	5064.4	0.4	1365	47	5015.3	9.4	95.77	83.84	99.50	<0.0001																																																																																																											
	≥80 歳 [*]	355	0	1256.1	0.0	359	14	1231.5	11.4	100.00	70.60	100.00	0.0001																																																																																																											
ZOSTER-022	70-79 歳 [*]	5114	17	19346.5	0.9	5189	169	19247.5	8.8	90.02	83.54	94.32	<0.0001																																																																																																											
	≥80 歳 [*]	1427	6	5058.5	1.2	1433	54	4920.3	11.0	89.08	74.65	96.16	<0.0001																																																																																																											
併合解析 ZOSTER-006/022	70-79 歳 [*]	6468	19	24410.9	0.8	6554	216	24262.8	8.9	91.27	86.04	94.85	<0.0001																																																																																																											
	≥80 歳 [*]	1782	6	6314.6	1.0	1792	68	6151.9	11.1	91.37	80.22	96.94	<0.0001																																																																																																											
	≥70 歳 ^{**}	8250	25	30725.5	0.8	8346	284	30414.7	9.3	91.30	86.88	94.46	<0.0001																																																																																																											

結果	<p>追跡調査期間の中央値は4.0年（範囲：0～4.5年）であった。HZに対する有効性の95%CIの下限値が10%を上回ったことから、主要目的は達成された。HZに対する有効性は両年齢層で一貫していた。</p> <p>全試験期間中のPHNの初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた発症の減少率： 全体、試験別及び年齢層別（調整後の全ワクチン接種集団 [70歳以上]）</p>													
			RZV				プラセボ				PHN発症の減少率			
											95%CI			
	試験	年齢層	N	n	T (年)	n/T (1000人年)	N	n	T (年)	n/T (1000人年)	(%)	下限	上限	p-値
	ZOSTER-006	70-79歳*	1354	0	5067.3	0.0	1365	7	5089.3	1.4	100.00	30.52	100.00	0.0157
		≥80歳*	355	0	1256.1	0.0	359	1	1251.3	0.8	100.00	<0	100.00	1.0000
	ZOSTER-022	70-79歳*	5114	2	19371.4	0.1	5189	22	19571.1	1.1	90.80	62.56	98.95	<0.0001
		≥80歳*	1427	2	5065.5	0.4	1433	6	5030.3	1.2	65.76	<0	96.62	0.3072
	併合解析 ZOSTER-006/022	70-79歳*	6468	2	24438.8	0.1	6554	29	24660.4	1.2	93.04	72.47	99.19	<0.0001
		≥80歳*	1782	2	6321.5	0.3	1792	7	6281.6	1.1	71.16	<0	97.08	0.1844
		≥70歳**	8250	4	30760.3	0.1	8346	36	30942.0	1.2	88.78	68.70	97.10	<0.0001
	<p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1回以上 HZ と確定診断された被験者数 T=最初に HZ と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年） n/T（1000人年）=1回以上エピソードを報告した被験者の発症率 PHN 発症の減少率（ポアソン法） *：減少率を地域で調整した。 **：減少率を年齢層と地域で調整した。 p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p-値</p>													
	<p>全体の PHN を発症した被験者は、RZV 群では 4 例、プラセボ群では 36 例であった。</p>													
	<p>免疫原性 【探索的評価項目】 3 ヶ月目の抗 gE 抗体の調整 GMC 及び GMC 比（ATP 免疫原性評価対象集団—液性免疫 [50 歳以上]）</p>													
			調整 GMC				調整 GMC 比							
		95%CI				95%CI								
群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値						
RZV	1455	52260.4	50219.1	54384.7	40.79	38.70	43.00	<0.0001						
プラセボ	1477	1281.2	1231.7	1332.6						
<p>N = 各群の被験者数 CI は測定値を対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。 接種群及び年齢層を固定効果、接種前（0 ヶ月目）の対数変換した抗体濃度を共変量とした ANCOVA モデル</p>														
<p>ZOSTER-006 試験及び 022 試験の 50 歳以上の被験者において得られた結果から、RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目に抗 gE 抗体応答が得られることが示された。抗 gE 抗体応答は 2 回目接種後 3 年目まで接種前レベルを上回っていた。</p>														

V. 治療に関する項目

液性免疫応答（免疫原性プロトコール準拠コホート）				
年齢	N	抗 gE 抗体 GMC [95%CI]	接種前に対する 抗体の増加倍率 中央値 [Q1 ; Q3]	
3 ヶ月目（2 回目接種後 1 ヶ月目）				
50 歳以上 ^{注1)}	1070	52376.6 [50264.1-54577.9]	41.9 [20.8 ; 86.9]	
70 歳以上 ^{注2)}	742	49691.5 [47250.8-52258.2]	34.3 [16.7 ; 68.5]	
38 ヶ月目（2 回目接種後 36 ヶ月目）				
50 歳以上 ^{注1)}	967	11919.6 [11345.6-12522.7]	9.3 [4.9 ; 19.5]	
70 歳以上 ^{注2)}	648	10507.7 [9899.2-11153.6]	7.2 [3.5 ; 14.5]	
抗 gE 抗体応答：ELISA 法（gE ELISA）にて測定 N：各時点における幾何平均濃度の解析対象者数 注1) ZOSTER-006 試験 注2) ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の併合解析				
細胞性免疫応答（免疫原性プロトコール準拠コホート）				
年齢	N	gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度 中央値 [Q1 ; Q3]	接種前に対する 出現頻度の増加倍率 中央値 [Q1 ; Q3]	
3 ヶ月目（2 回目接種後 1 ヶ月目）				
50 歳以上 ^{注)}	164	1844.1 [1253.6 ; 2932.3]	24.6 [9.9 ; 744.2]	
70 歳以上 ^{注)}	52	1494.6 [922.9 ; 2067.1]	33.2 [10.0 ; 1052.0]	
38 ヶ月目（2 回目接種後 36 ヶ月目）				
50 歳以上 ^{注)}	152	738.9 [355.7 ; 1206.5]	7.9 [2.7 ; 31.6]	
70 歳以上 ^{注)}	46	480.2 [196.1 ; 972.4]	7.3 [1.7 ; 31.6]	
gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：gE に対する 4 種類の抗原特異的免疫活性化マーカー（IFN- γ 、IL-2、TNF- α 、CD40L）のうち 2 種類以上を産生する CD4 陽性 T 細胞。ICS 法にて測定。 N：各時点における gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の解析対象者数 注) ZOSTER-006 試験				
38 ヶ月目までの液性免疫応答及び CMI 応答を評価した。3 ヶ月目時点の抗 gE 抗体の VRR（ワクチン応答率：接種前に陽性の被験者では接種後に接種前の 4 倍以上の抗体上昇がみられた場合、接種前に陰性の被験者では接種後にカットオフ値の 4 倍以上の抗体上昇がみられた場合にワクチン応答ありと定義）は、50 歳以上で 98.5%（95%CI：97.6-99.1）、70 歳以上で 96.6%（95%CI：95.1-97.8）であった。				

結果	<p><u>安全性</u> 【副次評価項目】</p> <p>70 歳以上の被験者において、ワクチン接種後 7 日間に発現したすべての有害事象（患者日誌 TVC、全ワクチン接種、特定又は特定外有害事象）の被験者当たりの発現率は、RZV 群が 78.5%、プラセボ群が 32.6%であった。RZV 群で報告された主な局所性特定有害事象は注射部位疼痛、全身性特定有害事象は疲労、筋肉痛及び頭痛であった。</p> <p>70 歳以上の被験者において、ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象（TVC、全ワクチン接種）を発現した被験者は、RZV 群が 4366 例 (49.9%)、プラセボ群が 2732 例 (31.1%) であった。RZV 群で報告された主な特定外有害事象は注射部位疼痛（1990 例、22.7%）、注射部位紅斑（872 例、10.0%）、注射部位腫脹（616 例、7.0%）、発熱（479 例、5.5%）であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された特定外有害事象を発現した被験者は RZV 群が 2961 例（33.8%）、プラセボ群が 578 例（6.6%）であった。</p> <p>70 歳以上の被験者において、ワクチン接種後 30 日間及び全試験期間中に SAE を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 193 例（2.2%）、1447 例（16.5%）、プラセボ群が 194 例（2.2%）、1521 例（17.3%）であった。そのうちワクチン接種後 30 日間及び全試験期間中に治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 7 例（0.1%）、12 例（0.1%）、プラセボ群がそれぞれ 5 例（0.1%）、8 例（0.1%）であった。</p> <p>70 歳以上の被験者において、ワクチン接種後 30 日間及び全試験期間中に死亡に至る SAE（患者日誌 TVC）を発現した被験者は、RZV 群がそれぞれ 13 例（0.1%）、539 例（6.2%）、プラセボ群がそれぞれ 15 例（0.2%）、580 例（6.6%）であった。全試験期間中に死亡に至る SAE を発現した RZV 群の 1 例が治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された。</p> <p>70 歳以上の被験者において、全試験期間中に pIMD を発現した被験者は、RZV 群が 110 例（1.3%）、プラセボ群が 118 例（1.3%）であり、最も多く報告された pIMD（PT 別）はリウマチ性多発筋痛（RZV 群が 26 例 [0.3%]、プラセボ群が 28 例 [0.3%]）であった。</p> <p>70 歳以上の被験者において、SAE、死亡に至る SAE 及び pIMD の発現率に関し、RZV 群とプラセボ群に有意差はなかった。</p>
----	---

V. 治療に関する項目

(国際共同試験 ZOSTER-002 試験¹²⁾)

国際共同第Ⅲ相試験で、HZに罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の自家造血幹細胞移植(HSCT)施行者におけるHZに対する有効性、免疫原性及び安全性を評価した。

試験名	18歳以上の自家HSCT施行者を対象に、GSK Biologicals社のHZワクチンgE/AS01 _B (RZV)を2回、筋肉内注射した予防効果、安全性及び免疫原性を評価する観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験
目的	HZの発症リスクの軽減を指標として、18歳以上の自家HSCT施行者におけるHZ予防に関するRZVの予防効果を評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験(オーストラリア、米国、日本を含む28か国、167施設)
対象	18歳以上の自家HSCT施行者[RZV群:922例(日本人:42例)、プラセボ群:924例(日本人:38例)]
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験登録時の年齢が18歳以上の男性及び女性(法的に同意可能な年齢であること) ・ 同意説明文書による同意が得られている者 ・ 1回目の治験ワクチン接種前50~70日以内に自家HSCTを受けた、又は受ける予定であり、追加のHSCTを予定していない者(タンDEM自家HSCT施行者は最終HSCT後であれば組入れ可能とした) ・ 妊娠の可能性がない女性、又は妊娠可能な女性の場合は治験ワクチン接種前30日間にわたり適切な避妊法を実施しており、各治験ワクチン接種当日の妊娠尿検査結果が陰性であり、かつ治験ワクチン接種期間中及び接種終了後12ヵ月間は適切な避妊法を継続することに同意している者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 移植から6ヵ月を超えてVZVに対する抗ウイルス薬の予防投与を継続することが予定されている者 ・ 1回目の治験ワクチン接種前12ヵ月以内に水痘又はHZを発現したことが病歴により判明した者 ・ 1回目の治験ワクチン接種前12ヵ月以内にHZ又は水痘に対するワクチンを接種した者 ・ 本治験中にRZV以外のHZワクチン(治験用ワクチン又は未承認ワクチンを含む)の接種が予定されている者
試験方法	18歳以上の自家HSCT施行者をRZV群又はプラセボ群に1:1の比率でランダム化し、RZV又はプラセボ(生理食塩液 [※])を、1回0.5mL、1~2ヵ月の間隔をあけて2回筋肉内注射した。 評価期間:最長約4年 ※0.5mL中にショ糖20mgを含む
接種スケジュール	自家HSCT施行後50~70日目にRZVの1回目接種を行い、1~2ヵ月の間隔をおいて2回目の接種をした。
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ mTVC[※]における確定診断されたHZ例 <p>※mTVC:TVCから、2回目のワクチン接種を行わなかった被験者、異なる群のワクチン又は代替ワクチンを接種された被験者、あるいは2回目接種後1ヵ月以内にHZを発現した被験者(確定診断例)を除外した集団</p>
主な副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ mTVCのHZ確定診断例における「最も強い疼痛」に相当するHZ関連疼痛の総持続期間 ・ 液性免疫評価対象集団における抗gE抗体濃度(0、1、2、13及び25ヵ月目) ・ TVCにおける各回接種後7日間(接種0~6日目)の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・ TVCにおける各回接種後30日間(接種0~29日目)の特定外有害事象の発現 ・ TVCにおける0~13ヵ月目まで及び0ヵ月目から試験終了までのSAEの発現 ・ TVCにおける0~13ヵ月目までのpIMDの発現など

<p>主な三次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ CMI 評価対象集団における gE 特異的 CMI 応答：gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞*の出現頻度 (0、1、2、6 及び 13 ヶ月目) ・ HZ に関連する入院など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																							
<p>結果</p>	<p>有効性 【主要評価項目】 HZ が確定診断された被験者は、RZV 群 49 例、プラセボ群 135 例であった。HZ に対するワクチン有効性は 68.2%であり、95%CI の下限値が 0%を上回ったことから、主要目的は達成された。追跡調査期間の中央値は約 21 ヶ月で、標準的な抗ウイルス薬予防投与は許容した。</p> <p style="text-align: center;">全試験期間中の HZ の初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた有効性 (調整後の全ワクチン接種集団)</p> <table border="1" data-bbox="384 712 1428 958"> <thead> <tr> <th colspan="4" rowspan="2">RZV</th> <th colspan="4" rowspan="2">プラセボ</th> <th colspan="3">有効性</th> <th rowspan="2">p-値</th> </tr> <tr> <th>(%)</th> <th colspan="2">95%CI</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>(%)</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>870</td> <td>49</td> <td>1633.1</td> <td>30.0</td> <td>851</td> <td>135</td> <td>1431.9</td> <td>94.3</td> <td>68.2</td> <td>55.5</td> <td>77.6</td> <td><0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1 回以上 HZ と確定診断された被験者数 T=(最初に HZ と確定診断された時点及び再発治療の発生時点で打ち切った) 合計追跡期間 (年) n/T (1000 人年)=1 回以上エピソードを報告した被験者の発症率 有効性 (%) =ワクチン有効性 (ポアソン法) p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p-値</p> <p>【副次・三次評価項目】 HZ 確定診断例における「最も強い疼痛」に相当する HZ 関連疼痛の持続期間の短縮効果は 38.53% (95%CI : 11.05-57.52) であった。 HZ 関連合併症は、RZV 群で 870 例中 3 例、プラセボ群で 851 例中 13 例に報告され、内訳は、HZ 性髄膜脳炎 (プラセボ群 1 例) 及び皮膚播種性 HZ (RZV 群 3 例、プラセボ群 12 例) であった。全試験期間における HZ 関連合併症発現の減少効果は 77.76% (95%CI : 19.05-95.93) であった。 HZ 関連入院は、RZV 群で 2 例及びプラセボ群で 13 例に報告され、全試験期間において、HZ 関連入院の減少効果は 84.70% (95%CI : 32.15-96.55) であった。 PHN を発現した被験者は、RZV 群 1 例及びプラセボ群 9 例であった。全試験期間における PHN の初回又は単一エピソード予防効果は 89.27% (95%CI : 22.54-99.76) であった。</p> <p>免疫原性 ・ gE 特異的液性免疫応答 【副次評価項目】 RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目 (2 ヶ月目) で最も高い免疫応答を示し、2 回目接種 1 年後 (13 ヶ月目) に低下したが、2 回目接種 2 年後 (25 ヶ月目) まではワクチン接種前のレベルを上回って持続した。</p> <p>RZV 群の抗 gE 抗体 GMC は、2 ヶ月目に 12753.2mIU/mL (95%CI : 7973.0-20399.4)、13 ヶ月目に 3183.8mIU/mL (95%CI : 1869.8-5421.2) 及び 25 ヶ月目に 2819.0mIU/mL (95%CI : 1387.1-5729.1) であった。 2 ヶ月目の抗 gE 抗体の VRR は 67.1% (95%CI : 55.8-77.1)、幾何平均増加率 (MGI) (接種後/接種前) は 16.72 倍 (95%CI : 10.01-27.92) であった。</p>	RZV				プラセボ				有効性			p-値	(%)	95%CI		N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限		870	49	1633.1	30.0	851	135	1431.9	94.3	68.2	55.5	77.6	<0.0001
RZV										プラセボ				有効性			p-値																							
				(%)	95%CI																																			
N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限																														
870	49	1633.1	30.0	851	135	1431.9	94.3	68.2	55.5	77.6	<0.0001																													

V. 治療に関する項目

RZV 群における 0、2、13 及び 25 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR、GMC 及び MGI (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)													
測定時期	VRR					GMC				MGI (接種後/接種前)			
	N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N	値	95%CI	
				下限	上限			下限	上限			下限	上限
0 ヶ月目	82	762.8	568.6	1023.5
2 ヶ月目	82	55	67.1	55.8	77.1	82	12753.2	7973.0	20399.4	82	16.72	10.01	27.92
13 ヶ月目	52	21	40.4	27.0	54.9	54	3183.8	1869.8	5421.2	52	4.51	2.58	7.89
25 ヶ月目	38	17	44.7	28.6	61.7	39	2819.0	1387.1	5729.1	38	4.35	1.89	9.99

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
N*=結果が利用可能な各群の被験者数
n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合

2 ヶ月目の調整 GMC 比は 21.56 (95%CI : 12.91-36.01) であった。

2 ヶ月目の抗 gE 抗体 (ELISA 法) の調整 GMC 及び GMC 比 (RZV 群/プラセボ群)
(ATP 液性免疫評価対象集団)

群	N	調整 GMC			調整 GMC 比			比の p-値
		値	95%CI		値	95%CI		
RZV	82	11227.7	6769.6	18621.7	21.56	12.91	36.01	<0.0001
プラセボ	76	520.7	470.0	577.0

RZV=組換え HZ ワクチン
N=結果が利用可能な各群の被験者数
CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。

・ gE 特異的 CMI 応答
【三次評価項目】
RZV の 2 回目接種後 1 ヶ月目 (2 ヶ月目) の調整 GM 比は 64.36 (95%CI : 21.80-190.06) であった。

2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の調整 GM 及び GM 比 (RZV 群/プラセボ群)
(ATP 細胞性免疫評価対象集団)

群	N	調整 GM			調整 GM 比			比の p-値
		値	95%CI		値	95%CI		
RZV	42	5397.0	4013.7	7231.8	64.36	21.80	190.06	<0.0001
プラセボ	41	83.9	5.3	189.4

RZV=組換え HZ ワクチン
N=結果が利用可能な各群の被験者数
CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。

RZV 群では 2 ヶ月目に高い gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度が認められ、2 回目接種 1 年後 (13 ヶ月目) には低下したが、2 回目接種 2 年後 (25 ヶ月目) までワクチン接種前と比較して高い gE 特異的 CMI 応答を維持していた。
2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の中央値 (Q1, Q3) は 6644.9 (1438.3, 13298.6)、増加倍率 (接種後/接種前) の中央値 (Q1, Q3) は 109.0 倍 (34.4, 2716.4) であった。

RZV 群における 0、2、13 及び 25 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の VRR、出現頻度及びワクチン接種前に対する増加倍率 (adapted ATP 細胞性免疫評価対象集団)

測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率			
	N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3
				下限	上限								
0 ヶ月目	47	48.9	1.0	207.4
2 ヶ月目	42	39	92.9	80.5	98.5	51	6644.9	1438.3	13298.6	42	109.0	34.4	2716.4
13 ヶ月目	27	19	70.4	49.8	86.2	32	1706.4	591.4	5207.0	27	43.6	13.1	977.8
25 ヶ月目	24	17	70.8	48.9	87.4	30	2294.4	455.2	3633.2	24	50.9	15.3	515.2

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数

N*=結果が利用可能な各群の被験者数

n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合

結果

安全性

【副次評価項目】

ワクチン接種後 7 日間に特定有害事象 (局所性又は全身性) 又は特定外有害事象を発現した被験者は、RZV 群で 88.8%、プラセボ群で 57.1% であった。

ワクチン接種後 7 日間 (接種当日も含む) の局所性特定有害事象の発現割合は、RZV 群 85.8% (773/901 例)、プラセボ群 10.4% (93/892 例) であり、全身性特定有害事象の発現割合は、それぞれ 75.2% (678/901 例)、50.9% (455/894 例) であった。主な局所性特定有害事象は、RZV 群では注射部位疼痛 83.9% (756/901 例)、発赤 33.4% (301/901 例)、腫脹 18.6% (168/901 例)、プラセボ群では注射部位疼痛 9.3% (83/892 例) であった。主な全身性特定有害事象は、RZV 群では疲労 56.4% (508/901 例)、筋肉痛 53.7% (484/901 例)、プラセボ群では疲労 38.0% (340/894 例)、筋肉痛 26.2% (234/894 例) であった。

ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象を発現した被験者の割合は、RZV 群で 39.0% (360/922 例)、プラセボ群で 38.2% (353/924 例) であった。RZV 群で最も多く報告された特定外有害事象は、上気道感染 3.0% (28/922 例)、好中球減少症 2.6% (24/922 例)、ウイルス性上気道感染 2.5% (23/922 例) 及び咳嗽 2.4% (22/922 例) であった。

1 回目の接種から 2 回目接種 30 日後まで及び 365 日後までに SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群でそれぞれ 7.4% (68/922 例) 及び 28.5% (263/922 例)、プラセボ群でそれぞれ 7.1% (66/924 例) 及び 26.1% (241/924 例) であり、そのうち治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群でそれぞれ 0.1% (1 例: 好中球減少症 1 件) 及び 0.3% (3 例: 免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少症、心房細動、関節痛及び皮膚血管炎、各 1 件)、プラセボ群でそれぞれ 0.3% (3 例: 便秘、HZ 及び中毒性皮疹、各 1 件) 及び 0.4% (4 例: 便秘、HZ、皮膚播種性 HZ 及び中毒性皮疹、各 1 件) であった。

V. 治療に関する項目

結果	<p>1 回目の接種から試験終了までに死亡に至る SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 12.8% (118/922 例) 及びプラセボ群で 13.4% (124/924 例) であり、これらの被験者は試験終了までに死亡した。</p> <p>試験期間を通して、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE の報告はなかった。</p> <p>2 回目接種 365 日後までに pIMD を発現した被験者の割合は、RZV 群で 1.4% (13/922 例)、プラセボ群で 0.9% (8/924 例) であった。</p> <p>試験期間を通して 1 回以上再発した被験者の割合は、RZV 群で 25.9% (239/922 例)、プラセボ群で 27.4% (253/924 例) であった。</p>
----	---

<外国人のデータ>

(ZOSTER-028 試験²⁷⁾)

海外第 II/III 相試験で、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる、化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者における HZ ワクチンの免疫原性、安全性を評価した。

試験名	化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) 2 回筋肉内接種の免疫原性及び安全性を評価する、観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第 II/III 相臨床試験
目的	化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者における RZV の免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験 (カナダ、チェコ、フランス、韓国、スペイン、英国、6 か国、29 施設)
対象	<p>化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者</p> <p>RZV 群：117 例 (PreChemo 群 90 例、OnChemo 群 27 例)</p> <p>プラセボ群：115 例 (PreChemo 群 91 例、OnChemo 群 24 例)</p> <ul style="list-style-type: none"> PreChemo 群：化学療法サイクル開始 8~30 日前に RZV の 1 回目を接種し、1~2 ヶ月の間隔をおいて、続く化学療法サイクルの開始時に 2 回目を接種 OnChemo 群：化学療法サイクル開始時に RZV の 1 回目を接種し、1~2 ヶ月の間隔をおいて、続く化学療法サイクルの開始時に 2 回目を接種
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> 試験登録時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性 (法的に同意可能な年齢であること) 同意説明文書による同意が得られている者 1 種類以上の固形悪性腫瘍 (血液成分の悪性腫瘍ではない) の診断を受け、細胞障害性又は免疫抑制化学療法を実施予定又は実施中である (そのため、2 サイクル目の化学療法開始までに治験ワクチンを投与可能である) 者 妊娠の可能性がない女性、又は妊娠可能な女性の場合は治験ワクチン接種前 30 日間にわたり適切な避妊法を実施しており、各治験ワクチン接種前の妊娠検査結果が陰性であり、かつ治験ワクチン接種期間中及び接種終了後 2 ヶ月間は適切な避妊法を継続できる者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> 治験ワクチンの 1 回目の接種前 27 日以内に前回の化学療法サイクルを受けた者 従来の免疫抑制化学療法を受けず、より新規でより標的を絞った治療薬 (トラスツズマブ等) のみを受けている者 1 回目の治験ワクチン接種前 12 ヶ月以内に水痘又は HZ の既往歴がある、もしくは HZ 又は水痘に対するワクチンを接種した者

<p>試験方法</p>	<p>化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者を RZV 群又はプラセボ群に 1:1 の比率でランダム化するとともに、PreChemo 群又は OnChemo 群に 4:1 の比率でランダム化した。RZV 又はプラセボ（生理食塩液[※]）を、1 回 0.5mL、1～2 ヶ月の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。2 回目接種は、1 回目接種の 1～2 ヶ月後、かつ続く化学療法サイクルの初日（許容期間：±1 日）に行った。 評価期間：約 14 ヶ月 ※0.5mL 中にショ糖 20mg を含む</p>																																										
<p>接種スケジュール</p>	<p>OnChemo 群には化学療法サイクルの開始時（許容期間：±1 日）に、PreChemo 群には化学療法サイクル開始 8～30 日前に RZV の 1 回目を接種した。両群とも 2 回目接種は、1～2 ヶ月の間隔をおいて、続く化学療法サイクル開始時（許容期間：±1 日）に実施した。</p>																																										
<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 液性免疫評価対象集団の PreChemo 群における gE 特異的液性免疫応答：2 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度（ELISA 法）及び調整 GMC 比 TVC における各回接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性及び全身性特定有害事象の発現 TVC における各回接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の特定外有害事象の発現 TVC における 2 回目接種 30 日後までの SAE 及び pIMD の発現 																																										
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 液性免疫評価対象集団における抗 gE 特異的液性免疫応答：0、1、2、6 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度、抗 gE 抗体濃度の VRR 及び調整 GMC 比 CMI 評価対象集団における gE 特異的 CMI 応答：0、1、2、6 及び 13 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞[※]の出現頻度、出現頻度の VRR 及び調整 GM 比 TVC における 2 回目接種 30 日後から試験終了までの SAE 及び pIMD の発現など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																										
<p>結果</p>	<p><u>免疫原性</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gE 特異的液性免疫応答 <p>【主要・副次評価項目】</p> <p>PreChemo 群における 2 回目接種後 1 ヶ月目（2 ヶ月目）の抗 gE 抗体の調整 GMC 比（RZV-PreChemo 群／プラセボ-PreChemo 群）は 23.2（95%CI：17.9-30.0）で、95%CI の下限値が 3 を上回ったことから、本試験の検証の主要目的は達成された。</p> <p style="text-align: center;">2 ヶ月目の抗 gE 抗体（ELISA 法）の調整 GMC 及び GMC 比 （RZV-PreChemo 群／プラセボ-PreChemo 群）（ATP 液性免疫評価対象集団）</p> <table border="1" data-bbox="384 1357 1433 1563"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">調整 GMC</th> <th colspan="3">調整 GMC 比</th> <th rowspan="2">比の p-値</th> </tr> <tr> <th>値</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th>値</th> <th colspan="2">95%CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>群</td> <td></td> <td></td> <td>下限</td> <td>上限</td> <td></td> <td>下限</td> <td>上限</td> <td></td> </tr> <tr> <td>RZV</td> <td>65</td> <td>24501.57</td> <td>19051.99</td> <td>31509.94</td> <td>23.2</td> <td>17.9</td> <td>30.0</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>76</td> <td>1056.77</td> <td>990.37</td> <td>1127.62</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=結果が利用可能な各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho：ワクチン/プラセボ=1 とした。</p> <p>RZV-PreChemo 群における 2 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度の VRR は 93.8%（95%CI：85.0-98.3）で、95%CI の下限値が 60%以上であったことから、本試験の 1 番目の検証の副次目的は達成された。</p> <p>RZV 群における 2 ヶ月目の抗 gE 抗体の VRR は 86.2%（95%CI：77.1-92.7）、抗 gE 抗体の GMC は 18291.7mIU/mL（95%CI：14432.1-23183.5）、MGI（接種後／接種前）は 17.4 倍（95%CI：13.2-23.0）であった。</p>		N	調整 GMC			調整 GMC 比			比の p-値	値	95%CI		値	95%CI		群			下限	上限		下限	上限		RZV	65	24501.57	19051.99	31509.94	23.2	17.9	30.0	<0.0001	プラセボ	76	1056.77	990.37	1127.62
	N			調整 GMC			調整 GMC 比				比の p-値																																
		値	95%CI		値	95%CI																																					
群			下限	上限		下限	上限																																				
RZV	65	24501.57	19051.99	31509.94	23.2	17.9	30.0	<0.0001																																			
プラセボ	76	1056.77	990.37	1127.62																																			

V. 治療に関する項目

RZV 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR、GMC 及び MGI (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)													
測定時期	VRR					GMC				MGI (接種後/接種前)			
	N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N	値	95%CI	
				下限	上限			下限	上限			下限	上限
0 ヶ月目	87	1049.8	865.8	1273.0
2 ヶ月目	87	75	86.2	77.1	92.7	87	18291.7	14432.1	23183.5	87	17.4	13.2	23.0
13 ヶ月目	68	35	51.5	39.0	63.8	68	4477.3	3482.4	5756.3	68	4.3	3.4	5.6

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
N*=結果が利用可能な各群の被験者数
n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合

・ PreChemo 群 / OnChemo 群別の液性免疫応答
1 回目接種 1 ヶ月後の抗 gE 抗体応答は、PreChemo 群で OnChemo 群と比較して高い傾向がみられた。両群とも化学療法サイクル開始時点で RZV の接種を受けた 2 回目接種の 1 ヶ月後 (2 ヶ月目) には、1 回目接種 1 ヶ月後と比較して PreChemo 群の抗体応答が低下していたが、OnChemo 群では変化がなかった。2 回目接種 1 年後 (13 ヶ月目) の時点では、両群の抗体応答は同程度であった。なお、OnChemo 群の目標被験者数を試験デザインで少なく設定していたため (全被験者の 20%)、これらの結果の解釈には注意を要する。

RZV 群における PreChemo 群 / OnChemo 群別の 0、2 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体の GMC (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)

群	測定時期	N	GMC		
			値	下限	上限
PreChemo 群 ^{注1)}	0 ヶ月目	65	1032.3	821.0	1298.0
	2 ヶ月目	65	22974.3	19080.0	27663.5
	13 ヶ月目	51	4563.0	3532.8	5893.7
OnChemo 群 ^{注2)}	0 ヶ月目	22	1103.4	753.4	1616.0
	2 ヶ月目	22	9328.0	4492.5	19368.2
	13 ヶ月目	17	4229.5	2073.8	8626.0

N=結果が利用可能な各群の被験者数
注 1) 化学療法サイクル開始の 8~30 日前に RZV の 1 回目を接種
注 2) 化学療法サイクルの初日 (許容期間: ±1 日) に RZV の 1 回目を接種

RZV 群における PreChemo 群/OnChemo 群別の 2 及び 13 カ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)						
			VRR			
			95%CI			
群	測定時期	N	n	%	下限	上限
PreChemo 群 ^{注1)}	2 カ月目	65	61	93.8	85.0	98.3
	13 カ月目	51	27	52.9	38.5	67.1
OnChemo 群 ^{注2)}	2 カ月目	22	14	63.6	40.7	82.8
	13 カ月目	17	8	47.1	23.0	72.2

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合
注1) 化学療法サイクル開始の 8~30 日前に RZV の 1 回目を接種
注2) 化学療法サイクルの初日 (許容期間: ±1 日) に RZV の 1 回目を接種

RZV 群における PreChemo 群/OnChemo 群別の 2 及び 13 カ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の MGI (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)						
			MGI (接種後/接種前)			
			95%CI			
群	測定時期	N	Ratio order	値	下限	上限
PreChemo 群 ^{注1)}	2 カ月目	65	2 カ月目/接種前	22.3	17.1	29.0
	13 カ月目	51	13 カ月目/接種前	4.6	3.5	6.1
OnChemo 群 ^{注2)}	2 カ月目	22	2 カ月目/接種前	8.5	4.1	17.5
	13 カ月目	17	13 カ月目/接種前	3.6	2.0	6.4

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
注1) 化学療法サイクル開始の 8~30 日前に RZV の 1 回目を接種
注2) 化学療法サイクルの初日 (許容期間: ±1 日) に RZV の 1 回目を接種

・ gE 特異的 CMI 応答
【副次評価項目】
2 回目接種後 1 カ月目 (2 カ月目) の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の調整 GM 比 (RZV-PreChemo 群/プラセボ-PreChemo 群) は 13.67 (95%CI: 3.79-49.38) であり、95% CI の下限値は 3.79 で基準の 1 を上回ったことから、本試験の 2 番目の検証的副次目的は達成された。

2 カ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の調整 GM 及び GM 比 (RZV-PreChemo 群 / プラセボ-PreChemo 群) (ATP 細胞性免疫評価対象集団)

	N	調整 GM			調整 GM 比			比の p-値
		値	下限	上限	値	下限	上限	
RZV	19	923.7	616.4	1346.8	13.67	3.79	49.38	0.0002
プラセボ	20	67.6	-3.4	164.2

RZV=組換え HZ ワクチン
N=結果が利用可能な各群の被験者数
CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。

結果

RZV-PreChemo 群の 2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の VRR は 50.0% (95% CI : 28.2-71.8)、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の中央値 (Q1, Q3) は 778.8 (393.1, 1098.2)、増加倍率 (接種後/接種前) の中央値 (Q1, Q3) は 4.9 倍 (1.7, 33.0) であった。

RZV-PreChemo 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の VRR、出現頻度及びワクチン接種前に対する増加倍率 (adapted ATP 細胞性免疫評価対象集団)

測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率			
	N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3
				下限	上限								
0 ヶ月目	25	127.3	49.7	192.4
2 ヶ月目	22	11	50.0	28.2	71.8	22	778.8	393.1	1098.2	22	4.9	1.7	33.0
13 ヶ月目	17	3	17.6	3.8	43.4	18	332.9	114.9	604.6	17	2.0	1.3	5.2

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数

N*=結果が利用可能な各群の被験者数

n%=ワクチン応答を示した被験者数/割合

安全性

【主要評価項目】

ワクチン接種後 7 日間に特定 (局所性又は全身性) 又は特定外有害事象を発現した被験者の割合は RZV 群で 93.2%、プラセボ群で 80.0% であった。

ワクチン接種後 7 日間 (接種当日も含む) の局所性特定有害事象の発現割合は、RZV 群 83.9% (94/112 例)、プラセボ群 6.4% (7/110 例) であり、全身性特定有害事象の発現割合は、それぞれ 81.3% (91/112 例)、66.4% (73/110 例) であった。主な局所性特定有害事象は、RZV 群では注射部位疼痛 80.4% (90/112 例)、発赤 35.7% (40/112 例)、腫脹 16.1% (18/112 例)、プラセボ群では注射部位疼痛 6.4% (7/110 例) であった。主な全身性特定有害事象は、RZV 群では疲労 69.6% (78/112 例)、筋肉痛 53.6% (60/112 例)、プラセボ群では疲労 61.8% (68/110 例)、胃腸症状 44.5% (49/110 例) であった。

ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象を発現した被験者の割合は、RZV 群で 85.5% (100/117 例)、プラセボ群で 89.6% (103/115 例) であり、RZV 群で発現割合の高い特定外有害事象は、悪心 26.5% (31/117 例) 及び無力症 25.6% (30/117 例) であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された特定外有害事象を 1 件以上発現した被験者の割合は、RZV 群で 8.5% (10/117 例)、プラセボ群で 7.8% (9/115 例) であり、グレード 3 の特定外有害事象を発現した被験者の割合は、RZV 群で 0.9% (1 例、胃腸炎)、プラセボ群で 0.0% (0 例) であった。

2 回目接種 30 日後までに SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 13.7% (16/117 例)、プラセボ群で 12.2% (14/115 例) であった。死亡に至る SAE を発現した被験者の割合は、それぞれ 2.6% (3/117 例)、1.7% (2/115 例) であったが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。pIMD を発現した被験者はいなかった。

【副次評価項目】

2 回目接種 30 日後から試験終了までに SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 25.6% (30/117 例)、プラセボ群で 27.0% (31/115 例) であった。試験期間中、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された SAE を発現した被験者はいなかった。pIMD に関しては RZV 群では認められず、プラセボ群の 1 例に自己免疫性甲状腺炎が認められ、治験担当医師により重篤と判断された。

1 回目の接種後から試験終了までに死亡に至る SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 10.3% (12/117 例)、プラセボ群で 9.6% (11/115 例) であったが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。

結果

<外国人のデータ>

(ZOSTER-039 試験¹³⁾)

海外第Ⅲ相試験で、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の造血器腫瘍患者における HZ に対する有効性、免疫原性及び安全性を評価した。

試験名	18 歳以上の造血器腫瘍患者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B (RZV) 2 回筋肉内接種の安全性及び免疫原性を評価する観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験
目的	18 歳以上の造血器腫瘍患者を対象として、RZV の有効性（事後解析）、免疫原性及び安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験（オーストラリア、ベルギー、カナダを含む 21 개국、77 施設）
対象	18 歳以上の造血器腫瘍患者（RZV 群：283 例、プラセボ群：279 例）
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治験登録時の年齢が 18 歳以上の男性及び女性で、1 種類以上の造血器腫瘍と診断され、免疫抑制がん療法を受けたことがあり／受けており／受ける予定であり、12 ヶ月を超える生存が期待できる者 ・ 治験参加前に同意説明文書に署名し、かつ治験実施計画書の要件を遵守できると治験担当医師が判断した者 ・ 妊娠の可能性がない女性、又は妊娠可能な女性の場合は治験ワクチン接種の 30 日前から 2 回目接種の 2 ヶ月後まで避妊を実行することに同意している者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・ 慢性リンパ性白血病（CLL）と診断され、経口のがん療法のみを受けていた者（CLL に対して静注のがん療法を受けていた者又は静注と経口のがん療法を併用していた者は組入れ可能とした） ・ 造血幹細胞移植を予定している患者又は放射線療法のみで治療している者 ・ HZ 又は水痘に対するワクチンの接種を受けたことがある、もしくは治験ワクチンの 1 回目の接種前 12 ヶ月以内に水痘又は HZ と診断された者 ・ 治験ワクチン以外の未承認薬を治験ワクチンの 1 回目の接種前 30 日以内に使用した、又は試験期間中に使用を予定している者 ・ 治験ワクチンの 1 回目の接種 30 日前から 2 回目接種 30 日後までの期間に、生ワクチンの接種を受けた又は接種を予定している者 ・ 治験ワクチンの 1 回目又は 2 回目の接種前 8 日以内又は接種後 14 日以内に非複製ワクチンの接種を受けた又は受ける予定がある者 ・ HIV 感染歴がある、又は治験ワクチンの成分により悪化する可能性がある何らかの反応もしくは過敏症がある者
試験方法	18 歳以上の造血器腫瘍患者を RZV 群又はプラセボ群に 1 : 1 の比率でランダム化し、RZV 又はプラセボ（生理食塩液※）を、1 回 0.5mL、1~2 ヶ月の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。 評価期間：13~15 ヶ月（追跡調査期間：最終接種後 12 ヶ月間） ※0.5mL 中にショ糖 20mg を含む
接種スケジュール	がん治療実施中の場合は、治療から前後 10 日以上の間隔をあけて、がん治療完了後の場合は、完了から 10 日以降 6 ヶ月以内に RZV の 1 回目の接種を行い、1~2 ヶ月の間隔をおいて 2 回目の接種をした。更に、試験への組入れ前に HSCT（自家又は同種）を施行した場合、ZOSTER-002 試験と同様、移植から 50 日以上経過後にワクチンを接種した。
事後解析	ワクチンの有効性の解析は、治験終了時に mTVC※を用いて、2 回目接種 30 日後から集積した全 HZ 例を対象として実施した。 ※mTVC：TVC から、2 回目の接種を受けなかった被験者又は 2 回目接種後 30 日以内に HZ が確定診断された被験者を除外した集団

V. 治療に関する項目

<p>主要評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ 非ホジキン B 細胞リンパ腫 (NHBCL) 及び CLL の被験者を除く液性免疫評価対象集団における gE 特異的液性免疫応答：抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法)、抗 gE 抗体濃度の VRR 及び調整 GMC 比 ・ TVC における各回接種後 7 日間 (接種 0~6 日目) の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・ TVC における各回接種後 30 日間 (接種 0~29 日目) の特定外有害事象の発現 ・ TVC における 2 回目接種 30 日後までの SAE 及び pIMD の発現 																																													
<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・ NHBCL の被験者を除く液性免疫評価対象集団における gE 特異的液性免疫応答：抗 gE 抗体濃度及び抗 gE 抗体濃度の VRR ・ TVC の液性免疫評価対象集団における抗 gE 抗体濃度及び抗 gE 抗体濃度の VRR ・ CMI 評価対象集団における CMI 応答：gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞*の出現頻度及び出現頻度の VRR ・ TVC における 0 ヶ月目から試験終了までの HZ 確定診断例の発現 ・ TVC における 2 回目接種 1 ヶ月後から試験終了までの SAE の発現など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																													
<p>結果</p>	<p><u>HZ 確定診断例の発現</u> 【副次評価項目】 1 回目の接種から試験終了までの HZ 確定診断例の発現率は、RZV 群で 20.2/1000 人年、プラセボ群で 70.9/1000 人年であった (TVC)。</p> <p>【事後解析の有効性】 2 回目接種後 1 ヶ月目 (2 ヶ月目) から試験終了までの HZ 確定診断例の発現率は、RZV 群で 8.5/1000 人年、プラセボ群で 66.2/1000 人年であった。事後解析におけるワクチンの有効性は 87.2% (95%CI : 44.2-98.6) であった (mTVC)。追跡期間の中央値 (範囲) は 11.1 ヶ月 (0~15.6 ヶ月) で、標準的な抗ウイルス薬予防投与は許容した。</p> <p>2 ヶ月目から試験終了までの HZ の初回又は単一エピソードに対するポアソンの方法を用いた有効性 (調整後の全ワクチン接種集団 : mTVC)</p> <table border="1" data-bbox="384 1216 1425 1471"> <thead> <tr> <th colspan="4">RZV</th> <th colspan="4">プラセボ</th> <th colspan="2">有効性</th> <th rowspan="2">p-値</th> </tr> <tr> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">95%CI</th> <th colspan="2"></th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>N</th> <th>n</th> <th>T (年)</th> <th>n/T (1000 人年)</th> <th>(%)</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>259</td> <td>2</td> <td>236.1</td> <td>8.5</td> <td>256</td> <td>14</td> <td>211.6</td> <td>66.2</td> <td>87.2</td> <td>44.2</td> <td>98.6</td> <td>0.0021</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=各群の被験者数 n=1 回以上 HZ と確定診断された被験者数 T= (最初に HZ と確定診断された時点で打ち切った) 合計追跡期間 (年) n/T (1000 人年) =1 回以上エピソードを報告した被験者の発症率 有効性 (%) =ワクチン有効性 (ポアソン法)</p> <p><u>免疫原性</u> ・ gE 特異的液性免疫応答 【主要評価項目】 NHBCL 及び CLL を除く造血器腫瘍患者では、2 回目接種後 1 ヶ月目 (2 ヶ月目) の RZV 群の抗 gE 抗体濃度の VRR は 80.4% (95%CI : 73.1-86.5)、調整 GMC 比は 29.75 (95% CI : 21.09-41.96) であり、95%CI の下限値がそれぞれ 60%以上である、及び 3 を上回るという基準を満たしていることから、免疫原性に関する 2 つの主要目的は達成された。</p>	RZV				プラセボ				有効性		p-値							95%CI				N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限		259	2	236.1	8.5	256	14	211.6	66.2	87.2	44.2	98.6	0.0021
RZV				プラセボ				有効性		p-値																																				
						95%CI																																								
N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	N	n	T (年)	n/T (1000 人年)	(%)	下限	上限																																				
259	2	236.1	8.5	256	14	211.6	66.2	87.2	44.2	98.6	0.0021																																			

2 ヶ月目の抗 gE 抗体 (ELISA 法) の調整 GMC 及び GMC 比 (RZV 群/プラセボ群) (NHBCL 及び CLL を除く造血器腫瘍患者、ATP 液性免疫評価対象集団)								
	N	調整 GMC			調整 GMC 比			比の p-値
		値	95%CI		値	95%CI		
群	N	値	下限	上限	値	下限	上限	比の p-値
RZV	148	23132.9	16642.8	32153.9	29.75	21.09	41.96	<0.0001
プラセボ	130	777.6	702.8	860.3

RZV=組換え HZ ワクチン
N=結果が利用可能な各群の被験者数
CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を H_0 : ワクチン/プラセボ=1 とした。

【副次評価項目】
NHBCL を除く造血器腫瘍患者では、2 ヶ月目の RZV 群の抗 gE 抗体濃度の VRR は 69.0% (95%CI : 61.8-75.6)、調整 GMC 比は 9.02 (95%CI : 6.18-13.17) であり、95%CI の下限値がそれぞれ 60%以上である、及び 3 を上回るという基準を満たしていることから、免疫原性に関する 2 つの副次目的は達成された。

2 ヶ月目の抗 gE 抗体の VRR は 65.4% (95%CI : 58.7-71.7)、抗 gE 抗体の GMC は 13445.6mIU/mL (95%CI : 10158.9-17795.6)、MGI (接種後/接種前) は 13.95 倍 (95%CI : 10.39-18.73) であった。

結果

RZV 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR、GMC 及び MGI
(adapted ATP 液性免疫評価対象集団)

測定時期	VRR					GMC				MGI (接種後/接種前)			
	N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N	値	95%CI	
				下限	上限			下限	上限			下限	上限
0 ヶ月目	217	964.0	814.5	1140.8
2 ヶ月目	217	142	65.4	58.7	71.7	217	13445.6	10158.9	17795.6	217	13.95	10.39	18.73
13 ヶ月目	165	86	52.1	44.2	59.9	167	5202.7	4074.8	6642.8	165	4.97	3.73	6.61

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
N*=結果が利用可能な各群の被験者数
n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合

・ ワクチン接種時期別 (がん治療の時期別) gE 特異的液性免疫応答
RZV 群において、がん治療完了後にワクチンを接種した被験者では、がん治療実施中に接種した被験者と比較して gE 特異的液性免疫応答が高い傾向がみられた。

V. 治療に関する項目

RZV 群におけるワクチン接種時期別（がん治療の時期別）の 0、2 及び 13 カ月目の 抗 gE 抗体の GMC (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)						
			GMC			
			95%CI			
ワクチン接種時期	測定時期	N	値	下限	上限	
がん治療実施中 ^{注1)}	0 カ月目	69	710.9	530.5	952.6	
	2 カ月目	69	5777.4	3342.5	9985.9	
	13 カ月目	47	2639.7	1636.6	4257.7	
がん治療完了後 ^{注2)}	0 カ月目	148	1111.0	905.8	1362.6	
	2 カ月目	148	19934.7	14674.1	27081.2	
	13 カ月目	120	6786.5	5162.2	8921.8	

N=結果が利用可能な各群の被験者数
注 1) 放射線療法を除いたがん治療から前後 10 日以上の間隔をあけて RZV の 1 回目を接種
注 2) 治療完了から 10 日以降 6 ヶ月以内に RZV の 1 回目を接種

RZV 群におけるワクチン接種時期別（がん治療の時期別）の 2 及び 13 カ月目の 抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)						
			VRR			
			95%CI			
ワクチン接種時期	測定時期	N	n	%	下限	上限
がん治療実施中 ^{注1)}	2 カ月目	69	37	53.6	41.2	65.7
	13 カ月目	47	20	42.6	28.3	57.8
がん治療完了後 ^{注2)}	2 カ月目	148	105	70.9	62.9	78.1
	13 カ月目	118	66	55.9	46.5	65.1

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合
注 1) 放射線療法を除いたがん治療から前後 10 日以上の間隔をあけて RZV の 1 回目を接種
注 2) 治療完了から 10 日以降 6 ヶ月以内に RZV の 1 回目を接種

RZV 群におけるワクチン接種時期別（がん治療の時期別）の 2 及び 13 カ月目の 抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の MGI (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)						
			MGI (接種後/接種前)			
			95%CI			
ワクチン接種時期	測定時期	N	Ratio order	値	下限	上限
がん治療実施中 ^{注1)}	2 カ月目	69	2 カ月目/接種前	8.13	4.78	13.82
	13 カ月目	47	13 カ月目/接種前	3.57	2.12	6.01
がん治療完了後 ^{注2)}	2 カ月目	148	2 カ月目/接種前	17.94	12.63	25.48
	13 カ月目	118	13 カ月目/接種前	5.66	4.02	7.98

N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数
注 1) 放射線療法を除いたがん治療から前後 10 日以上の間隔をあけて RZV の 1 回目を接種
注 2) 治療完了から 10 日以降 6 ヶ月以内に RZV の 1 回目を接種

結果	<p>・gE 特異的 CMI 応答 【副次評価項目】 RZV 群において、2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の中央値 (Q1, Q3) は 3081.9 (1766.2, 7413.6)、増加倍率 (接種後/接種前) の中央値 (Q1, Q3) は 45.9 倍 (16.4, 2221.9) であった。</p> <p style="text-align: center;">RZV 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の VRR、出現頻度 及びワクチン接種前に対する増加倍率 (adapted ATP 細胞性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">測定時期</th> <th colspan="5">VRR</th> <th colspan="4">出現頻度</th> <th colspan="4">増加倍率</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">%</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N*</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">Q1</th> <th rowspan="2">Q3</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">Q1</th> <th rowspan="2">Q3</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 ヶ月目</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>52</td> <td>77.5</td> <td>1.0</td> <td>191.4</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>2 ヶ月目</td> <td>43</td> <td>36</td> <td>83.7</td> <td>69.3</td> <td>93.2</td> <td>53</td> <td>3081.9</td> <td>1766.2</td> <td>7413.6</td> <td>43</td> <td>45.9</td> <td>16.4</td> <td>2221.9</td> </tr> <tr> <td>13 ヶ月目</td> <td>33</td> <td>22</td> <td>66.7</td> <td>48.2</td> <td>82.0</td> <td>44</td> <td>1006.7</td> <td>416.0</td> <td>3284.5</td> <td>33</td> <td>21.4</td> <td>7.5</td> <td>351.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数 N*=結果が利用可能な各群の被験者数 n/%=ワクチン応答を示した被験者数/割合</p> <p>・ワクチン接種時期別 (がん治療の時期別) gE 特異的 CMI 応答 RZV 群において、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の解析の中央値は、がん治療完了後に接種した被験者で、がん治療実施中に接種した被験者と比較して、免疫応答が高い傾向がみられた。</p> <p style="text-align: center;">RZV 群におけるワクチン接種時期別 (がん治療の時期別) の 0、2 及び 13 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の記述統計量 (adapted ATP 細胞性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>ワクチン 接種時期</th> <th>測定時期</th> <th>N</th> <th>Nmiss</th> <th>平均値</th> <th>標準偏差</th> <th>最小値</th> <th>Q1</th> <th>中央値</th> <th>Q3</th> <th>最大値</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">がん治療 実施中^{注1)}</td> <td>0 ヶ月目</td> <td>13</td> <td>8</td> <td>458.65</td> <td>1241.31</td> <td>1.0</td> <td>21.4</td> <td>136.7</td> <td>260.5</td> <td>4574.2</td> </tr> <tr> <td>2 ヶ月目</td> <td>15</td> <td>6</td> <td>2782.45</td> <td>2564.18</td> <td>1.0</td> <td>629.6</td> <td>1956.0</td> <td>4276.3</td> <td>7864.4</td> </tr> <tr> <td>13 ヶ月目</td> <td>14</td> <td>1</td> <td>1731.42</td> <td>3093.35</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>441.2</td> <td>1029.1</td> <td>10688.1</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">がん治療 完了後^{注2)}</td> <td>0 ヶ月目</td> <td>39</td> <td>9</td> <td>149.49</td> <td>270.62</td> <td>1.0</td> <td>1.0</td> <td>70.8</td> <td>162.9</td> <td>1478.8</td> </tr> <tr> <td>2 ヶ月目</td> <td>38</td> <td>10</td> <td>7387.21</td> <td>12055.67</td> <td>22.4</td> <td>2157.5</td> <td>3445.3</td> <td>8896.3</td> <td>71100.0</td> </tr> <tr> <td>13 ヶ月目</td> <td>30</td> <td>9</td> <td>4511.41</td> <td>9078.16</td> <td>17.7</td> <td>841.4</td> <td>1610.9</td> <td>3288.3</td> <td>41312.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=結果が利用可能な各群の被験者数 Nmiss=欠測した被験者数 注 1) 放射線療法を除いたがん治療から前後 10 日以上の間隔をあけて RZV の 1 回目を接種 注 2) 治療完了から 10 日以降 6 ヶ月以内に RZV の 1 回目を接種</p> <p>安全性 【主要評価項目】 ワクチン接種後 7 日間に特定又は特定外有害事象 (局所性又は全身性、グレードを問わない) を発現した被験者の割合は、RZV 群で 89.8%、プラセボ群で 57.7%であった。</p>														測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率				N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3	下限	上限	0 ヶ月目	52	77.5	1.0	191.4	2 ヶ月目	43	36	83.7	69.3	93.2	53	3081.9	1766.2	7413.6	43	45.9	16.4	2221.9	13 ヶ月目	33	22	66.7	48.2	82.0	44	1006.7	416.0	3284.5	33	21.4	7.5	351.4	ワクチン 接種時期	測定時期	N	Nmiss	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値	がん治療 実施中 ^{注1)}	0 ヶ月目	13	8	458.65	1241.31	1.0	21.4	136.7	260.5	4574.2	2 ヶ月目	15	6	2782.45	2564.18	1.0	629.6	1956.0	4276.3	7864.4	13 ヶ月目	14	1	1731.42	3093.35	1.0	1.0	441.2	1029.1	10688.1	がん治療 完了後 ^{注2)}	0 ヶ月目	39	9	149.49	270.62	1.0	1.0	70.8	162.9	1478.8	2 ヶ月目	38	10	7387.21	12055.67	22.4	2157.5	3445.3	8896.3	71100.0	13 ヶ月目	30	9	4511.41	9078.16	17.7	841.4	1610.9	3288.3	41312.7
	測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率																																																																																																																																																			
		N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3																																																																																																																																																
					下限	上限																																																																																																																																																								
	0 ヶ月目	52	77.5	1.0	191.4																																																																																																																																																
	2 ヶ月目	43	36	83.7	69.3	93.2	53	3081.9	1766.2	7413.6	43	45.9	16.4	2221.9																																																																																																																																																
	13 ヶ月目	33	22	66.7	48.2	82.0	44	1006.7	416.0	3284.5	33	21.4	7.5	351.4																																																																																																																																																
	ワクチン 接種時期	測定時期	N	Nmiss	平均値	標準偏差	最小値	Q1	中央値	Q3	最大値																																																																																																																																																			
	がん治療 実施中 ^{注1)}	0 ヶ月目	13	8	458.65	1241.31	1.0	21.4	136.7	260.5	4574.2																																																																																																																																																			
		2 ヶ月目	15	6	2782.45	2564.18	1.0	629.6	1956.0	4276.3	7864.4																																																																																																																																																			
13 ヶ月目		14	1	1731.42	3093.35	1.0	1.0	441.2	1029.1	10688.1																																																																																																																																																				
がん治療 完了後 ^{注2)}	0 ヶ月目	39	9	149.49	270.62	1.0	1.0	70.8	162.9	1478.8																																																																																																																																																				
	2 ヶ月目	38	10	7387.21	12055.67	22.4	2157.5	3445.3	8896.3	71100.0																																																																																																																																																				
	13 ヶ月目	30	9	4511.41	9078.16	17.7	841.4	1610.9	3288.3	41312.7																																																																																																																																																				

V. 治療に関する項目

結果	<p>ワクチン接種後 7 日間（接種当日も含む）の局所性特定有害事象の発現割合は、RZV 群 83.8%（233/278 例）、プラセボ群 17.5%（48/274 例）であり、全身性特定有害事象の発現割合は、それぞれ 74.1%（206/278 例）、48.9%（134/274 例）であった。主な局所性特定有害事象は、RZV 群では注射部位疼痛 79.5%（221/278 例）、発赤 41.4%（115/278 例）、腫脹 22.7%（63/278 例）、プラセボ群では注射部位疼痛 16.4%（45/274 例）であった。主な全身性特定有害事象は、RZV 群では疲労 58.3%（162/278 例）、筋肉痛 43.9%（122/278 例）、プラセボ群では疲労 37.2%（102/274 例）、頭痛 23.4%（64/274 例）であった。</p> <p>ワクチン接種後 30 日間に特定外有害事象（重篤及び非重篤）を発現した被験者の割合は、RZV 群で 47.3%（134/283 例）、プラセボ群で 45.9%（128/279 例）であり、グレード 3 ではそれぞれ 8.8%（25/283 例）、10.0%（28/279 例）であった。治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された特定外有害事象を発現した被験者の割合は、RZV 群で 6.7%（19/283 例）、プラセボ群で 1.8%（5/279 例）であった。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>2 回目接種 30 日後までの期間に SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 6.0%（17/283 例）、プラセボ群で 10.4%（29/279 例）であったが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。死亡に至る SAE は RZV 群の 0.7%（2/283 例）、プラセボ群の 3.2%（9/279 例）に発現し、この期間中に死亡した被験者の割合は RZV 群で 0.0%（0/283 例）、プラセボ群で 0.7%（2/279 例）であった。</p> <p>2 回目接種後 12 か月後（試験終了）までに報告された死亡に至る SAE に、新生児死亡（1 例）が治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された。本症例はワクチン接種時点で妊娠検査の結果が陰性であり、2 回の妊娠が報告された。この被験者は、最初の推定妊娠時点の前に RZV の 2 回目の接種を受けていた。最初の妊娠は生産児の分娩に至り、明らかな先天異常は認められなかったが、児は出生 30 分後に死亡した。この重篤な有害事象は治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された。2 回目の妊娠は生産児の分娩に至り、明らかな先天異常は認められなかった。</p> <p>2 回目接種 30 日後までの期間に、pIMD は RZV 群の 1 例（痛風）に報告され、プラセボ群では報告がなかった。1 回目の接種から試験終了までの期間に pIMD が報告された被験者は、RZV 群で 3 例、プラセボ群で 2 例であった。</p>
----	---

<外国人のデータ>

（ZOSTER-041 試験²⁸⁾）

海外第Ⅲ相試験で、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる、腎移植を施行して免疫抑制（IS）薬の長期治療を受けている 18 歳以上の成人における HZ ワクチンの免疫原性、安全性を評価した。

試験名	18 歳以上の腎移植施行者を対象に、GSK Biologicals 社の HZ ワクチン gE/AS01 _B （RZV）2 回筋肉内接種（0、1～2 ヶ月）の免疫原性及び安全性を評価する観察者盲検、ランダム化、プラセボ対照、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験
目的	長期 IS 治療を受けている 18 歳以上の腎移植施行者における RZV の免疫原性、安全性をプラセボと比較して評価する。
試験デザイン	観察者盲検、ランダム化、多施設共同、プラセボ対照、並行群間比較試験（ベルギー、カナダ、チェコを含む 9 か国、33 施設）
対象	18 歳以上の腎移植施行者（RZV 群：132 例、プラセボ群：132 例）

主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> ・試験組入れ時に 18 歳以上（かつ各国の法律上の同意年齢に達している）の男性及び女性で、同意説明文書による同意が得られている者 ・1 回目の接種の 18 ヶ月（547 日）前から 4 ヶ月（120 日）前の間に ABO 適合同種腎移植（同種移植）を受けた者 ・同種移植片維持（拒絶反応予防）のために IS 治療に移行し、1 回目の接種前の少なくとも 1 ヶ月（30 日）間は安定した（変更のない）長期治療を受けている者 ・1 回目の接種前 3 ヶ月（90 日）間に同種移植片拒絶反応がなく、腎機能が安定している者 ・急性又は慢性透析を要する場合に複数の透析の選択肢（腹膜透析及び／又は血液透析が可能で 2 箇所以上の解剖学的穿刺部位）がある者 ・女性の場合、妊娠の可能性がない、又はワクチン接種の少なくとも 30 日前から 2 回目接種の 2 ヶ月後まで適切な避妊法を実施し、かつ各ワクチン接種前の妊娠検査の結果が陰性である者
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> ・原発性腎疾患の再発が認められる者 ・2 つ以上の臓器移植を受けた者 ・慢性同種移植片機能不全のリスクが高い者 ・組織学的な慢性同種移植片損傷が報告されている者 ・重大な蛋白尿がある者 ・移植時にパネル反応性抗体スコアが不明であった者 ・全身性の自己免疫疾患又は pIMD（腎臓に限局するもの及び糖尿病性腎症を伴う糖尿病が認められるものを除く）がある者 ・HIV 感染、原発性免疫不全疾患、播種性又は未治療の悪性腫瘍、全身性感染が確定診断されている又は疑われる者 ・同種移植片拒絶反応の予防のため、治験ワクチンの 1 回目の接種前 9 ヶ月（274 日）以内に抗 CD20 又はその他の抗 B 細胞モノクローナル抗体薬による治療を受けた者 ・治験ワクチン／プラセボの 1 回目の接種前 12 ヶ月以内に HZ 又は水痘の既往歴がある、もしくは HZ 又は水痘に対するワクチン接種歴のある者
試験方法	<p>長期 IS 治療を受けている 18 歳以上の腎移植施行者を RZV 群又はプラセボ群に 1:1 の比率でランダム化し、RZV 又はプラセボ（生理食塩液[*]）を、1 回 0.5mL、1～2 ヶ月の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。</p> <p>評価期間：約 13 ヶ月（追跡期間：最終接種後 12 ヶ月）</p> <p>※0.5mL 中にショ糖 20mg を含む</p>
接種スケジュール	<p>腎移植の 4～18 ヶ月後に RZV の 1 回目接種を行い、1～2 ヶ月の間隔をおいて 2 回目の接種をした。</p>
主要評価項目	<ul style="list-style-type: none"> ・液性免疫評価対象集団における gE 特異的液性免疫応答：2 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度の VRR ・TVC における各回接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性及び全身性特定有害事象の発現 ・TVC における各回接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の特定外有害事象の発現 ・TVC における 2 回目接種 30 日後までの SAE、pIMD 及び生検で確定診断された腎同種移植片拒絶反応の発現 ・TVC における 2 回目接種 30 日後までの血清クレアチニン測定値に基づく全被験者の同種移植片機能

V. 治療に関する項目

<p>主な副次評価項目</p>	<ul style="list-style-type: none"> 液性免疫評価対象集団における gE 特異的液性免疫応答：1、7 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度の VRR CMI 評価対象集団における gE 特異的 CMI 応答：gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞*の出現頻度、VRR 及び調整 GM 比 TVC における 2 回目接種 30 日後から試験終了までの SAE、pIMD 及び生検で確定診断された腎同種移植片拒絶反応の発現 TVC における 2 回目接種 30 日後から試験終了までの血清クレアチニン測定値に基づく同種移植片機能など <p>※gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞：ICS 法により測定した IFN-γ、IL-2、TNF-α、CD40L のうち 2 種類以上の活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞</p>																																																																																																																					
<p>結果</p>	<p>免疫原性</p> <ul style="list-style-type: none"> gE 特異的液性免疫応答 <p>【主要・副次評価項目】</p> <p>RZV 群で 2 回目接種後 1 ヶ月目 (2 ヶ月目) の抗 gE 抗体濃度の VRR は 80.2% (95%CI : 71.9-86.9) であり、95%CI の下限値が 60% 以上であったため、本試験の検証的主要目的は達成された。2 ヶ月目の抗 gE 抗体の調整 GMC 比 (RZV 群/プラセボ群) は 14.00 (95% CI : 10.90-17.99) であり、95%CI の下限値が 3 以上であったため、抗 gE 抗体の GMC 比に関する 2 つ目の検証的副次目的は達成された。</p> <p style="text-align: center;">2 ヶ月目の抗 gE 抗体 (ELISA 法) の調整 GMC 及び GMC 比 (RZV 群/プラセボ群) (ATP 液性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="384 931 1437 1137"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">調整 GMC</th> <th colspan="3">調整 GMC 比</th> <th rowspan="2">比の p-値</th> </tr> <tr> <th>値</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th>値</th> <th colspan="2">95%CI</th> </tr> <tr> <th>群</th> <th></th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RZV</td> <td>121</td> <td>19983.3</td> <td>15779.7</td> <td>25306.7</td> <td>14.00</td> <td>10.90</td> <td>17.99</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>119</td> <td>1427.3</td> <td>1310.0</td> <td>1555.2</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=結果が利用可能な各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。</p> <p>2 ヶ月目の抗 gE 抗体の GMC は 19163.8mIU/mL (95%CI : 15041.5-24416.0)、MGI (接種後/接種前) は 14.1 倍 (95%CI : 11.0-18.1) であった。</p> <p style="text-align: center;">RZV 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の抗 gE 抗体濃度 (ELISA 法) の VRR、GMC 及び MGI (adapted ATP 液性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" data-bbox="384 1435 1437 1771"> <thead> <tr> <th rowspan="3">測定時期</th> <th colspan="5">VRR</th> <th colspan="4">GMC</th> <th colspan="4">MGI (接種後/接種前)</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">%</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N*</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">95%CI</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 ヶ月目</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>121</td> <td>1354.4</td> <td>1118.3</td> <td>1640.4</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>2 ヶ月目</td> <td>121</td> <td>97</td> <td>80.2</td> <td>71.9</td> <td>86.9</td> <td>121</td> <td>19163.8</td> <td>15041.5</td> <td>24416.0</td> <td>121</td> <td>14.1</td> <td>11.0</td> <td>18.1</td> </tr> <tr> <td>13 ヶ月目</td> <td>111</td> <td>74</td> <td>66.7</td> <td>57.1</td> <td>75.3</td> <td>111</td> <td>8545.1</td> <td>6753.7</td> <td>10811.5</td> <td>111</td> <td>6.4</td> <td>5.1</td> <td>8.0</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数 N*=結果が利用可能な各群の被験者数 n/=ワクチン応答を示した被験者数/割合</p>		N	調整 GMC			調整 GMC 比			比の p-値	値	95%CI		値	95%CI		群			下限	上限		下限	上限		RZV	121	19983.3	15779.7	25306.7	14.00	10.90	17.99	<0.0001	プラセボ	119	1427.3	1310.0	1555.2	測定時期	VRR					GMC				MGI (接種後/接種前)				N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N	値	95%CI		下限	上限	下限	上限	下限	上限	0 ヶ月目	121	1354.4	1118.3	1640.4	2 ヶ月目	121	97	80.2	71.9	86.9	121	19163.8	15041.5	24416.0	121	14.1	11.0	18.1	13 ヶ月目	111	74	66.7	57.1	75.3	111	8545.1	6753.7	10811.5	111	6.4	5.1	8.0
	N			調整 GMC			調整 GMC 比				比の p-値																																																																																																											
		値	95%CI		値	95%CI																																																																																																																
群			下限	上限		下限	上限																																																																																																															
RZV	121	19983.3	15779.7	25306.7	14.00	10.90	17.99	<0.0001																																																																																																														
プラセボ	119	1427.3	1310.0	1555.2																																																																																																														
測定時期	VRR					GMC				MGI (接種後/接種前)																																																																																																												
	N	n	%	95%CI		N*	値	95%CI		N	値	95%CI																																																																																																										
				下限	上限			下限	上限			下限	上限																																																																																																									
0 ヶ月目	121	1354.4	1118.3	1640.4																																																																																																									
2 ヶ月目	121	97	80.2	71.9	86.9	121	19163.8	15041.5	24416.0	121	14.1	11.0	18.1																																																																																																									
13 ヶ月目	111	74	66.7	57.1	75.3	111	8545.1	6753.7	10811.5	111	6.4	5.1	8.0																																																																																																									

結果	<p>・gE 特異的 CMI 応答 【副次評価項目】</p> <p>RZV 群で 2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の VRR は 71.4% (95%CI : 51.3-86.8) であり、95%CI の下限値が 50%以上であったため、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の VRR に関する 3 つ目の検証的副次目的は達成された。2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の調整 GM 比 (RZV 群/プラセボ群) は 17.26 (95%CI : 5.92-50.36) であり、95%CI の下限値が 1 以上であったため、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞出現頻度の GM 比に関する 4 つ目の検証的副次目的は達成された。</p> <p style="text-align: center;">2 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の調整 GM 及び GM 比 (RZV 群/プラセボ群) (ATP 細胞性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">群</th> <th rowspan="3">N</th> <th colspan="3">調整 GM</th> <th colspan="3">調整 GM 比</th> <th rowspan="3">比の p-値</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">値</th> <th colspan="2">95%CI</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RZV</td> <td>28</td> <td>1440.5</td> <td>1044.4</td> <td>1959.6</td> <td>17.26</td> <td>5.92</td> <td>50.36</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td>プラセボ</td> <td>28</td> <td>83.5</td> <td>8.6</td> <td>181.5</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え HZ ワクチン N=結果が利用可能な各群の被験者数 CI は測定値を逆対数変換した。p-値の帰無仮説を Ho : ワクチン/プラセボ=1 とした。</p> <p>RZV 群の gE 特異的 CD4 [2+]T 細胞出現頻度の中央値 (Q1, Q3) は 2149.0 (569.4, 3695.1)、増加倍率 (接種後/接種前) の中央値 (Q1, Q3) は 47.7 倍 (14.7, 439.6) であった。</p> <p style="text-align: center;">RZV 群における 0、2 及び 13 ヶ月目の gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の VRR、出現頻度 及びワクチン接種前に対する増加倍率 (adapted ATP 細胞性免疫評価対象集団)</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="3">測定時期</th> <th colspan="5">VRR</th> <th colspan="4">出現頻度</th> <th colspan="4">増加倍率</th> </tr> <tr> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">%</th> <th colspan="2">95%CI</th> <th rowspan="2">N*</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">Q1</th> <th rowspan="2">Q3</th> <th rowspan="2">N</th> <th rowspan="2">中央値</th> <th rowspan="2">Q1</th> <th rowspan="2">Q3</th> </tr> <tr> <th>下限</th> <th>上限</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0 ヶ月目</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>31</td> <td>21.2</td> <td>1.0</td> <td>105.0</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> <td>.</td> </tr> <tr> <td>2 ヶ月目</td> <td>28</td> <td>20</td> <td>71.4</td> <td>51.3</td> <td>86.8</td> <td>32</td> <td>2149.0</td> <td>569.4</td> <td>3695.1</td> <td>28</td> <td>47.7</td> <td>14.7</td> <td>439.6</td> </tr> <tr> <td>13 ヶ月目</td> <td>30</td> <td>17</td> <td>56.7</td> <td>37.4</td> <td>74.5</td> <td>33</td> <td>1066.3</td> <td>424.8</td> <td>1481.5</td> <td>30</td> <td>16.9</td> <td>5.9</td> <td>211.4</td> </tr> </tbody> </table> <p>N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な各群の被験者数 N*=結果が利用可能な各群の被験者数 n/=ワクチン応答を示した被験者数/割合</p>														群	N	調整 GM			調整 GM 比			比の p-値	値	95%CI		値	95%CI		下限	上限	下限	上限	RZV	28	1440.5	1044.4	1959.6	17.26	5.92	50.36	<0.0001	プラセボ	28	83.5	8.6	181.5	測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率				N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3	下限	上限	0 ヶ月目	31	21.2	1.0	105.0	2 ヶ月目	28	20	71.4	51.3	86.8	32	2149.0	569.4	3695.1	28	47.7	14.7	439.6	13 ヶ月目	30	17	56.7	37.4	74.5	33	1066.3	424.8	1481.5	30	16.9	5.9	211.4
	群	N	調整 GM			調整 GM 比			比の p-値																																																																																																																	
			値	95%CI		値	95%CI																																																																																																																			
				下限	上限		下限	上限																																																																																																																		
	RZV	28	1440.5	1044.4	1959.6	17.26	5.92	50.36	<0.0001																																																																																																																	
	プラセボ	28	83.5	8.6	181.5																																																																																																																	
	測定時期	VRR					出現頻度				増加倍率																																																																																																															
		N	n	%	95%CI		N*	中央値	Q1	Q3	N	中央値	Q1	Q3																																																																																																												
					下限	上限																																																																																																																				
	0 ヶ月目	31	21.2	1.0	105.0																																																																																																												
2 ヶ月目	28	20	71.4	51.3	86.8	32	2149.0	569.4	3695.1	28	47.7	14.7	439.6																																																																																																													
13 ヶ月目	30	17	56.7	37.4	74.5	33	1066.3	424.8	1481.5	30	16.9	5.9	211.4																																																																																																													
<p>安全性 【主要評価項目】</p> <p>ワクチン接種後 7 日間で特定又は特定外有害事象 (局所性又は全身性、すべてのグレード) は RZV 群の 92.4%、プラセボ群の 62.9%の被験者で 1 件以上報告された。</p> <p>ワクチン接種後 7 日間 (接種当日も含む) の局所性特定有害事象の発現割合は、RZV 群 87.8% (115/131 例)、プラセボ群 9.1% (12/132 例) であり、全身性特定有害事象の発現割合は、それぞれ 68.7% (90/131 例)、55.3% (73/132 例) であった。主な局所性特定有害事象は、RZV 群では注射部位疼痛 87.0% (114/131 例)、発赤 25.2% (33/131 例)、腫脹 11.5% (15/131 例)、プラセボ群では注射部位疼痛 8.3% (11/132 例) であった。主な全身性特定有害事象は、RZV 群では筋肉痛 49.6% (65/131 例)、疲労 47.3% (62/131 例)、プラセボ群では疲労 40.2% (53/132 例)、頭痛 25.8% (34/132 例) であった。</p>																																																																																																																										

結果	<p>ワクチン接種後 30 日間に RZV 群の 38.6% (51/132 例)、プラセボ群の 33.3% (44/132 例) の被験者が特定外有害事象を 1 件以上報告した。発現割合が高い特定外有害事象は尿路感染 [RZV 群 4.5% (6/132 例)、プラセボ群 2.3% (3/132 例)]、下痢 [2.3% (3/132 例)、1.5% (2/132 例)]、上咽頭炎 [2.3% (3/132 例)、3.8% (5/132 例)] 及び発熱 [2.3% (3/132 例)、0.8% (1/132 例)] であった。RZV 群の 5.3% (7/132 例) 及びプラセボ群の 2.3% (3/132 例) が、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された特定外有害事象を 1 件以上報告した (熱感、注射部位内出血、注射部位硬結、疼痛、末梢腫脹、発熱、ワクチン接種部位知覚異常、上咽頭炎、筋骨格不快感、四肢痛、傾眠、そう痒症)。</p> <p>2 回目接種 30 日後までに、RZV 群の 4.5% (6/132 例)、プラセボ群の 3.8% (5/132 例) の被験者が SAE を 1 件以上報告したが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。pIMD を報告した被験者はいなかった。また、RZV 群の 0 例及びプラセボ群の 3 例が生検を受け、いずれも腎同種移植片拒絶反応陰性であった。</p> <p>【副次評価項目】</p> <p>2 回目接種 30 日後から試験終了までに、RZV 群の 15.9% (21/132 例)、プラセボ群の 22.0% (29/132 例) の被験者が SAE を 1 件以上報告した。1 回目の接種から試験終了までに死亡に至る SAE を発現した被験者の割合は、RZV 群で 0.8% (1 例：化膿性髄膜炎)、プラセボ群で 0.8% (1 例：静脈移植片血栓症及び心筋梗塞を併発した冠動脈疾患) であったが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。生検を受けた RZV 群の 9.1% (12 例)、プラセボ群の 9.8% (13 例) は腎同種移植片拒絶反応陰性であった。RZV 群の 3.0% (4 例)、プラセボ群の 5.3% (7 例) は腎同種移植片拒絶反応陽性であった。</p> <p>2 回目接種 30 日後から試験終了まで及び 1 回目の接種から試験終了までに、RZV 群の 3.0% (4 例：痛風 2 件、1 型糖尿病 1 件及び IgA 腎症 1 件)、プラセボ群の 1.5% (2 例：IgA 腎症 2 件) の被験者が pIMD 事象を 1 件以上報告したが、治験担当医師によりワクチン接種と関連ありと判断された事象はなかった。</p> <p>試験期間中、RZV 群の 15.27% (20/131 例)、プラセボ群の 19.7% (26/132 例) の被験者で接種前から 1.20 倍以上の血清クレアチニン増加が認められた。接種前から 1.5 倍以上、1.75 倍以上及び 2 倍以上の血清クレアチニン増加を示した被験者は、それぞれ RZV 群で 4 例、3 例及び 2 例、プラセボ群で 4 例、2 例及び 1 例であった。2 倍以上の増加を示した RZV 群の 1 例は、生検でも腎同種移植片拒絶反応陽性であった。</p>
----	---

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

- ・ 帯状疱疹の既往歴がある被験者を対象とした試験 (ZOSTER-033 試験²⁹⁾)
「(7) その他」の項 <海外臨床試験> 4) 参照
- ・ 4 価季節性インフルエンザワクチンの同時接種試験 (ZOSTER-004 試験³⁰⁾)
「(7) その他」の項 <海外臨床試験> 5) 参照
- ・ 自家造血幹細胞移植施行被験者を対象とした試験 (ZOSTER-001 試験²³⁾)
「(3) 用量反応探索試験」の項参照
- ・ 自家造血幹細胞移植施行者を対象とした試験 (ZOSTER-002 試験¹²⁾)
「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

- ・ヒト免疫不全ウイルス感染被験者を対象とした試験（ZOSTER-015 試験²⁴⁾）
「(3) 用量反応探索試験」の項参照
- ・固形悪性腫瘍患者を対象とした試験（ZOSTER-028 試験²⁷⁾）
「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照
- ・造血器腫瘍患者を対象とした試験（ZOSTER-039 試験¹³⁾）
「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照
- ・腎移植施行者を対象とした試験（ZOSTER-041 試験²⁸⁾）
「(4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項参照

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容
該当資料なし
- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要
該当資料なし

(7) その他

<海外臨床試験>

- 1) 持続性試験－ZOSTER-003 追跡調査 48～72 ヶ月目（ZOSTER-024 試験³¹⁾）
60 歳以上の成人を対象として 72 ヶ月目（2 回目接種後 70 ヶ月目）までの細胞性免疫応答及び液性免疫応答の持続性を評価した。72 ヶ月目時点において、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の出現頻度の中央値は、ワクチン接種前の 3.7 倍超であり、抗 gE 抗体濃度の中央値はワクチン接種前の 7 倍超であった。
- 2) 持続性試験（ZOSTER-060 試験³²⁾）
60 歳以上の成人を対象として 1 回目の接種後 120 ヶ月目（10 年後）までの細胞性免疫応答及び液性免疫応答の持続性を評価した。1 回目のワクチン接種から 10 年後の細胞性免疫応答及び液性免疫応答は、1 回目のワクチン接種前の値のそれぞれ約 3.5 倍及び 6.0 倍であった。安全性について、1 回目の接種後の追跡期間中にワクチンに関連する有害事象の報告はなかった。
- 3) 延長試験（ZOSTER-049 試験¹¹⁾）
50 歳以上（ZOSTER-006 試験）及び 70 歳以上（ZOSTER-022 試験）の成人を対象にした主要な 2 つの第 3 相プラセボ対照試験の延長試験において、帯状疱疹に対するワクチンの免疫原性の持続と長期有効性を評価した。主要目的である長期追跡期間 [接種後 5.6 年（平均値）～9.6 年（平均値）] における帯状疱疹予防効果は 81.6%（95%CI：75.2-86.6）（推定値）であった。全観察期間における長期予防効果は 89.0%（95%CI：85.6-91.3）（推定値）であった。接種後 10 年目の帯状疱疹予防効果は 73.2%（95%CI：46.9-87.6）（推定値）であった。ワクチン接種との因果関係が認められる死亡例やその他の重大な有害事象は認められなかった。帯状疱疹の合併症に関連する重篤な有害事象として、帯状疱疹後神経痛 3 例、播種性帯状疱疹 2 例が報告された。
- 4) 帯状疱疹の既往歴がある被験者を対象とした試験（ZOSTER-033 試験²⁹⁾）
帯状疱疹の既往歴がある 50 歳以上の者を対象として液性免疫応答を評価した。2 回目接種後 1 ヶ月目時点のワクチン応答率は 90.2%（95%CI：81.7-95.7）であった。

5) 4 価季節性インフルエンザワクチン同時接種試験 (ZOSTER-004 試験³⁰⁾)

50 歳以上の者を対象として季節性インフルエンザワクチンを同時接種した際の本剤の液性免疫応答及び安全性を評価した。本剤及びインフルエンザワクチンの同時接種後の抗 gE 抗体のワクチン応答率は 95.8% (95%CI : 93.3-97.6) であり、本剤単独接種に対する同時接種の液性免疫応答は、非劣性であった。ワクチン接種後 7 日間の有害事象 (特定及び特定外) の発現率は同時接種 90.0%、単独接種 89.6% であった。ワクチン接種後 30 日間の特定外有害事象の発現率は同時接種 26.6%、単独接種 39.0% であった。そのうち同時接種 18 例、単独接種 26 例が、ワクチン接種と関連ありと判断された。重篤な有害事象は同時接種 63 例、単独接種 60 例、死亡はそれぞれ 3 例、5 例、免疫の関与が疑われる疾患はそれぞれ 4 例、2 例に認められたが、すべてワクチン接種と関連なしと判断された。

<国内臨床試験>

1) 皮下又は筋肉内注射による免疫原性試験 (ZOSTER-032 試験³³⁾)

50 歳以上の日本人成人を対象として 3 ヶ月目 (2 回目接種後 1 ヶ月目) 及び 14 ヶ月目 (2 回目接種後 12 ヶ月目) までの液性免疫応答を評価した。3 ヶ月目のワクチン応答率は両群で 100% であり、抗 gE 抗体の幾何平均濃度 (GMC) は皮下注射群で 44,126 mIU/ml、筋肉内注射群で 45,522 mIU/ml であった。ワクチン接種後 7 日間に評価された局所性特定有害事象の発現率は、皮下注射群が 98.3%、筋肉内注射群が 84.7% で、疼痛が最も頻繁に報告された (皮下注射群 88.3%、筋肉内注射群 79.7%)。グレード 3 の発赤及び腫脹は筋肉内注射群でそれぞれ 3.4% 及び 3.4%、皮下注射群でそれぞれ 40.0% 及び 23.3% であった。ワクチン接種後 7 日間に評価された全身性特定有害事象の発現率は、皮下注射群が 60.0%、筋肉内注射群が 50.8% で、疲労が最も頻繁に報告された (皮下注射群 50.0%、筋肉内注射群 35.6%)。ワクチン接種後 30 日間に報告された特定外有害事象は、皮下注射群で 10 例、筋肉内注射群で 7 例であった。ワクチン接種との因果関係があると考えられた特定有害事象は、鼻咽頭炎 (皮下注射群 1 例) 及び頻尿 (筋肉内注射群 1 例) であった。ワクチンとの因果関係があると考えられた重篤な有害事象及び免疫の関与が疑われる疾患は、全試験期間を通じて報告されなかった。

本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1~2 ヶ月の間隔をおいて、筋肉内に接種する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

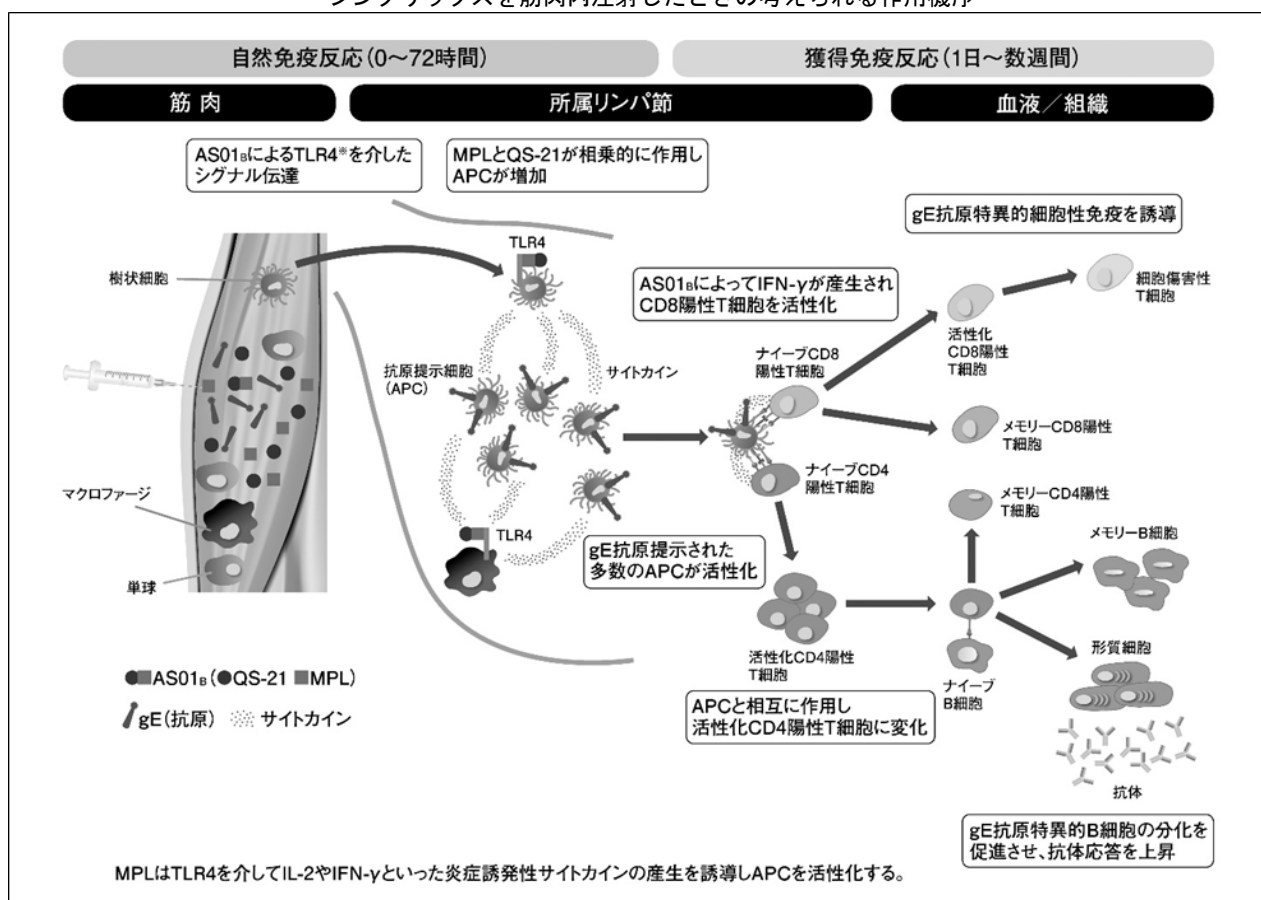
2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{34, 35)}

ワクチン抗原に対する抗原特異的な免疫応答、特に T 細胞応答を誘導するためには、T 細胞及び B 細胞への抗原提示を効率的に増強させる初期炎症シグナルによる刺激が必要である。この初期応答を刺激するため、高度に精製された遺伝子組換え gE 抗原を用いたシングリックスには、アジュバントである AS01_B が添加され、その結果、所属リンパ節へ流入する抗原提示細胞 (APC) の数が増加し、T 細胞及び B 細胞への抗原提示を効率的に行うことができる。

AS01_B の成分である MPL 及び QS-21 は、TLR4*を介したシグナル伝達によって自然免疫系を局所的で一過性に活性化させる。自然免疫系が活性化されることによって、所属リンパ節において gE 抗原提示された多数の APC が活性化される。その後ナイーブ CD4 陽性 T 細胞が APC と相互に作用し、活性化 CD4 陽性 T 細胞となり、gE 抗原特異的 B 細胞の分化を促進させ、抗体応答を上昇させる。また、AS01_B によって産生される IFN- γ が CD8 陽性 T 細胞を活性化する。

シングリックスを筋肉内注射したときの考えられる作用機序



※ TLR (Toll Like Receptor : Toll 様受容体) : 動物の細胞表面にある自然免疫受容体の代表的なもので、TLR を介した自然免疫応答がその後の獲得免疫応答に繋がる。TLR4 は、主にウイルスや細菌の表層成分を広く認識する。

本剤の承認された用法及び用量は、「抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。50 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者には、0.5mL を 2 回、通常、1~2 ヶ月の間隔において、筋肉内に接種する。」である。

VI. 薬効薬理に関する項目

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) ヒトにおける成績

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項 ZOSTER-006 試験 結果 免疫原性参照

2) *In vitro*における成績

該当しない

3) 動物における成績

VZV 感作マウスを用いた試験において、gE 抗原単独によって誘導された免疫応答はアジュバントを添加することで gE 抗原単独よりも高い gE 特異的液性免疫及び細胞性免疫応答が誘導されたことから、免疫応答を誘導するためにはアジュバントが必要であることが示された。検討したアジュバントのうち、AS01 ファミリーが最も高い液性免疫及び細胞性免疫応答を誘導し、さらに AS01 ファミリーの成分として MPL 及び QS-21 の両方を配合することの必要性と考えられた。本剤の皮下及び筋肉内注射のいずれにおいても免疫応答が誘導されたが、筋肉内注射によって誘導された抗 gE 抗体応答は皮下注射よりも高かった。

(3) 作用発現時間・持続時間

1) 作用発現時間

該当資料なし

2) 作用持続時間

「V. 治療に関する項目 5. 臨床成績 (4) 検証的試験 1) 有効性検証試験」の項 ZOSTER-006 試験 結果 免疫原性参照

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度
該当資料なし
- (3) 中毒域
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響
該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数
該当資料なし
- (3) 消失速度定数
該当資料なし
- (4) クリアランス
該当資料なし
- (5) 分布容積
該当資料なし
- (6) その他
該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因
該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

- (1) 血液－脳関門通過性
該当資料なし
- (2) 血液－胎盤関門通過性
該当資料なし
- (3) 乳汁への移行性
該当資料なし
- (4) 髄液への移行性
該当資料なし
- (5) その他の組織への移行性
該当資料なし
- (6) 血漿蛋白結合率
該当資料なし

6. 代謝

- (1) 代謝部位及び代謝経路
該当資料なし
- (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率
該当資料なし
- (3) 初回通過効果の有無及びその割合
該当資料なし
- (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率
該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

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

（解説）

予防接種法第7条（予防接種を行ってはならない場合）及び予防接種法施行規則の第2条（予防接種の対象者から除かれる者）に定められた者を参考に設定した。

- 2.1 「明らかな発熱」とは、通常 37.5℃以上を指す。一般に発熱は予期しない疾患の前駆症状である場合もあるので、このような場合には接種の中止を原則とする。
- 2.2 一般に、発熱を呈している者（前述）や急性疾患にかかっている者は、回復するまで接種を延期する。その理由は、もとの病気がどう進展するかをみる必要があり、ワクチンの副反応と、もとの疾患の症状が重くなることを懸念し、さらにもとの疾患の症状をワクチンの副反応と間違われることを避けるためである。
- 2.3 医薬品全般に対する一般的な注意事項である。本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者では、本剤の接種により、さらに重篤な過敏症を発現するおそれがある。本剤の接種に際しては問診等を行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある場合には、本剤を接種しないこと。
- 2.4 上記に掲げる者以外の予防接種を行うことが不適当な状態にある者については、個別に接種医により判断される。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察（視診、聴診等）によって健康状態を調べること。
- 8.3 被接種者又は介護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 本剤と他の帯状疱疹ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはない。
- 8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射として失神があらわれることがある。失神による転倒を避けるため、接種後 30 分程度は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

（解説）

- 8.1 本剤は現時点では「予防接種法」にて定期接種されるワクチンではないが、「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」を参照して接種することが望ましいため設定した。
 <参考>
 厚生労働省ホームページより
 予防接種実施規則 (<https://elaws.e-gov.go.jp/document?lawid=333M50000100027>)
 定期接種実施要領 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000916468.pdf>)
- 8.2 本剤の接種前には、問診、検温、視診、聴診等の診察を行い、接種不相当者（予防接種を受けることが適当でない者）又は接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）等を調べる「予診」が必須とされているため設定した。
 なお、予診については定期接種実施要領の第 1（総論）「10 予診並びに予防接種不相当者及び予防接種要注意者」にも規定されている。
- 8.3 本剤接種後、局所の異常反応や体調変化による異常な症状の出現による健康被害を未然に防止するため、その旨を、予防接種実施要領の内容を参考に記載している。接種後は、接種部位を清潔に保つようにすること。また、過激な運動は、体調の変化をきたすおそれがあるため、ワクチン接種後に副反応が出現したときは治癒するまで避けるよう保護者に周知させること。特に接種後 1 週間は副反応の出現に注意し観察する必要がある。接種後、接種局所の異常反応や体調の変化を訴える場合は、速やかに医師の診察を受けるよう保護者へ指導すること。
- 8.4 本剤と他の帯状疱疹ワクチンの互換性に関する安全性、免疫原性、有効性のデータはないため設定した。
- 8.5 失神による転倒等を避けるため、「失神・血管迷走神経反射」の内容について詳細に記載し、接種時には座らせるなどした上で被接種者の状態を観察するように、注意喚起を設定した。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する者に関する注意

9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。

9.1.1 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患等の基礎疾患を有する者 [9.2、9.3 参照]

9.1.2 予防接種で接種後2日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者

9.1.3 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者

9.1.4 過去に痙攣の既往のある者

9.1.5 過去に免疫不全の診断がされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

9.1.6 血小板減少症や凝固障害を有する者、抗凝固療法を施行している者

筋肉内注射部位の出血のおそれがある。

（解説）

定期接種実施要領の第1（総論）「7 予防接種の実施計画」の「予防接種の判断を行うに際して注意を要する者」を参考に設定した。

9.1.1 主として慢性の疾患を対象とした規定。これらの患者は感染症の罹患によって原疾患が重篤になることも多く、予防接種を必要とするが、主治医の意見や保護者との相談により接種の可否を判断する必要がある。

9.1.2 繰り返し接種を行わなければならないワクチンについての注意。

以前と同じ種類のワクチン接種によって、高熱などの全身症状を呈したことがある者に対しては、以後の接種を中止するか、予防的薬剤使用などの配慮が必要となる。また、種類の異なるワクチンによって副反応が生じた既往は、その様子をよく問診する必要がある。

9.1.3 日本小児アレルギー学会の見解（平成30年10月）によれば、以下の通りとされている。

接種後に全身性発疹などのアレルギーを疑う症状を呈したことがある者、接種液の成分に対してアレルギーを呈するおそれのある者が接種要注意者となる。ワクチンによる副反応歴、ワクチンに含まれている成分とこの成分と交差反応する物質に対するアレルギー歴を問診することによって接種要注意者かどうか判定する。要注意者は過敏症状を起し得るので、接種後約30分の院内観察や緊急時薬の準備など、発症時に速やかに対応できる体制を整えておく。

9.1.4 接種後に痙攣が起こった場合、それが後にてんかんとなったり、発達の遅れが明らかになったりすることがあり、何年も後の心身障害と接種との因果関係が問題となる。そのため、痙攣の既往のある者に対しては特に慎重に接種する必要がある。

9.1.5 免疫不全を来す恐れのある疾患を有する者（HIV感染など）、免疫機能異常を来す恐れのある治療を受けている患者、先天性免疫不全症が判明している患者といった免疫抑制状態にある者では、十分な免疫応答が得られない可能性がある。

9.1.6 血小板減少症及び凝固障害のある患者に対する安全性は評価されていないこと、筋肉内注射される他のワクチンと同様、筋肉内注射後の出血リスクのある患者に対するベネフィットとリスクを評価する必要があることから、本剤の適正使用を考慮し設定した。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害を有する者

接種要注意者である。〔9.1.1 参照〕

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害を有する者

接種要注意者である。〔9.1.1 参照〕

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

（解説）

妊婦への使用経験がないことから「ワクチン類及びトキソイド類の添付文書等の記載要領」（平成 29 年 12 月 27 日薬生発 1227 第 7 号）を参考に設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

（解説）

授乳婦への使用経験がないことから「ワクチン類及びトキソイド類の添付文書等の記載要領」（平成 29 年 12 月 27 日薬生発 1227 第 7 号）を参考に設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

小児への使用経験がないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

接種に当たっては、予診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

（解説）

高齢者に対する一般的注意として「ワクチン類及びトキソイド類の添付文書等の記載要領」（平成 29 年 12 月 27 日薬生発 1227 第 7 号）を参考に設定した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副反応

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副反応

ショック、アナフィラキシー（いずれも頻度不明）

アナフィラキシー反応を含む過敏症状があらわれることがある。

（解説）

開発時の臨床試験ではブライトン分類による確定症例は報告されていないが、アナフィラキシー反応を含む過敏症状があらわれることがあるため設定した。ショックは、アナフィラキシーに関連し発現する可能性が否定できず、発現した場合には緊急処置を要する重大な副反応として、併せて注意喚起するため設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副反応			
	10%以上	1~10%未満	1%未満
過敏症			蕁麻疹、血管性浮腫
皮膚			そう痒症、発疹、紅斑、多汗症
呼吸器			口腔咽頭痛、咳嗽
投与部位 (注射部位)	疼痛 (79.1%)、 発赤 (37.4%)、 腫脹 (24.2%)	そう痒感	注射部位反応、発疹、炎症、 硬結、関節痛、内出血、浮腫、 不快感、熱感
消化器	胃腸症状 (悪心、 嘔吐、下痢、腹痛) (12.0%)		
精神神経系	頭痛 (28.3%)		浮動性めまい、不眠症、傾眠、 嗜眠
筋・骨格系	筋肉痛 (36.9%)		関節痛、四肢痛、背部痛、筋 骨格痛、頸部痛
感染症			鼻咽頭炎、気道感染、インフ ルエンザ感染、ヘルペス (口 腔または単純ヘルペス)感染
その他	疲労 (34.6%)、 悪寒 (21.4%)、 発熱 (16.7%)	倦怠感、疼痛	インフルエンザ様疾患、無力 症、冷感、熱感、食欲減退、 回転性めまい

(解説)

本剤における 50 歳以上の者を対象とした ZOSTER-006 試験、ZOSTER-022 試験及び ZOSTER-026 試験 (0、2 ヶ月と 0、6 ヶ月の接種間隔)、帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者を対象とした ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の成績 [安全性統合解析対象のうち、局所性特定有害事象：6544 例、全身性特定有害事象：6536 例、特定外有害事象：16337 例の集計 (TVC)] に基づいている。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副反応発現頻度一覧

ワクチン接種後7日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-006⁹⁾ /022¹⁰⁾ 試験の併合解析)

副反応発現例数

		発現例数 (%)		
		全例	日本人部分集団	
局所 (注射部位)	被験者数		4884	186
	疼痛	すべて	3810 (78.0)	166 (89.2)
		グレード3 ^{注)}	315 (6.4)	7 (3.8)
	発赤	すべて	1863 (38.1)	140 (75.3)
		グレード3	141 (2.9)	34 (18.3)
	腫脹	すべて	1267 (25.9)	120 (64.5)
グレード3		51 (1.0)	14 (7.5)	
全身性	被験者数		4876	186
	筋肉痛	すべて	1949 (40.0)	100 (53.8)
		グレード3	218 (4.5)	6 (3.2)
	疲労	すべて	1895 (38.9)	93 (50.0)
		グレード3	218 (4.5)	9 (4.8)
	頭痛	すべて	1588 (32.6)	77 (41.4)
		グレード3	143 (2.9)	3 (1.6)
	悪寒	すべて	1148 (23.5)	59 (31.7)
		グレード3	181 (3.7)	7 (3.8)
	発熱	すべて	872 (17.9)	45 (24.2)
		グレード3	13 (0.3)	0 (0.0)
	胃腸症状	すべて	636 (13.0)	34 (18.3)
		グレード3	48 (1.0)	2 (1.1)

注) グレード3 (重度) : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

ワクチン接種後7日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-026^{21, 22)} 試験)

副反応発現例数

		発現例数 (%)		
		0-2 ヶ月接種	0-6 ヶ月接種	
局所 (注射部位)	被験者数		119	119
	疼痛	すべて	91 (76.5)	95 (79.8)
		グレード3 ^{注)}	7 (5.9)	6 (5.0)
	発赤	すべて	48 (40.3)	50 (42.0)
		グレード3	2 (1.7)	0 (0.0)
	腫脹	すべて	26 (21.8)	28 (23.5)
グレード3		0 (0.0)	0 (0.0)	

	被験者数		119	119
	全身性	筋肉痛	すべて	57 (47.9)
グレード3			6 (5.0)	4 (3.4)
疲労		すべて	49 (41.2)	58 (48.7)
		グレード3	6 (5.0)	2 (1.7)
頭痛		すべて	41 (34.5)	38 (31.9)
		グレード3	1 (0.8)	2 (1.7)
悪寒		すべて	34 (28.6)	29 (24.4)
		グレード3	3 (2.5)	2 (1.7)
発熱		すべて	31 (26.1)	31 (26.1)
		グレード3	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸症状		すべて	26 (21.8)	17 (14.3)
		グレード3	3 (2.5)	2 (1.7)

注) グレード3（重度）：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

ワクチン接種後7日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-002¹²⁾ 試験）

副反応発現例数

		発現例数 (%)			
		全例	日本人部分集団		
局所 (注射部位)	被験者数		901	42	
	疼痛	すべて	756 (83.9)	40 (95.2)	
		グレード3 ^{注)}	99 (11.0)	2 (4.8)	
	発赤	すべて	301 (33.4)	22 (52.4)	
		グレード3	28 (3.1)	5 (11.9)	
	腫脹	すべて	168 (18.6)	12 (28.6)	
		グレード3	13 (1.4)	1 (2.4)	
	全身性	被験者数		901	42
		筋肉痛	すべて	279 (31.0)	13 (31.0)
			グレード3	32 (3.6)	0 (0.0)
		疲労	すべて	210 (23.3)	8 (19.0)
			グレード3	35 (3.9)	1 (2.4)
		頭痛	すべて	123 (13.7)	1 (2.4)
			グレード3	15 (1.7)	0 (0.0)
悪寒		すべて	131 (14.5)	2 (4.8)	
		グレード3	26 (2.9)	0 (0.0)	
発熱		すべて	101 (11.2)	6 (14.3)	
		グレード3	3 (0.3)	0 (0.0)	
胃腸症状		すべて	79 (8.8)	1 (2.4)	
		グレード3	5 (0.6)	0 (0.0)	

注) グレード3（重度）：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

ワクチン接種後 7 日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-028²⁷⁾ 試験）

副反応発現例数

		発現例数 (%)	
		全例	
局所 (注射部位)	被験者数		112
	疼痛	すべて	90 (80.4)
		グレード 3 注)	11 (9.8)
	発赤	すべて	40 (35.7)
		グレード 3	2 (1.8)
	腫脹	すべて	18 (16.1)
グレード 3		0 (0.0)	
全身性	被験者数		112
	筋肉痛	すべて	30 (26.8)
		グレード 3	7 (6.3)
	疲労	すべて	19 (17.0)
		グレード 3	3 (2.7)
	頭痛	すべて	16 (14.3)
		グレード 3	2 (1.8)
	悪寒	すべて	16 (14.3)
		グレード 3	4 (3.6)
	発熱	すべて	14 (12.5)
		グレード 3	0 (0.0)
	胃腸症状	すべて	11 (9.8)
		グレード 3	1 (0.9)

注) グレード 3 (重度) : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

ワクチン接種後 7 日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-039¹³⁾ 試験）

副反応発現例数

		発現例数 (%)	
		全例	
局所 (注射部位)	被験者数		278
	疼痛	すべて	221 (79.5)
		グレード 3 注)	29 (10.4)
	発赤	すべて	115 (41.4)
		グレード 3	12 (4.3)
	腫脹	すべて	63 (22.7)
グレード 3		5 (1.8)	

全身性	被験者数		278
	筋肉痛	すべて	63 (22.7)
		グレード3	11 (4.0)
	疲労	すべて	63 (22.7)
		グレード3	8 (2.9)
	頭痛	すべて	52 (18.7)
		グレード3	2 (0.7)
	悪寒	すべて	36 (12.9)
		グレード3	6 (2.2)
	発熱	すべて	36 (12.9)
		グレード3	2 (0.7)
	胃腸症状	すべて	28 (10.1)
		グレード3	2 (0.7)

注) グレード3 (重度) : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

ワクチン接種後7日間の局所性・全身性特定有害事象 (ZOSTER-041²⁸⁾ 試験)

副反応発現例数

		発現例数 (%)		
		全例		
局所 (注射部位)	被験者数		131	
	疼痛	すべて	114 (87.0)	
		グレード3 ^{注)}	13 (9.9)	
	発赤	すべて	33 (25.2)	
		グレード3	1 (0.8)	
	腫脹	すべて	15 (11.5)	
		グレード3	1 (0.8)	
	全身性	被験者数		131
		筋肉痛	すべて	21 (16.0)
			グレード3	4 (3.1)
		疲労	すべて	15 (11.5)
			グレード3	0 (0.0)
		頭痛	すべて	12 (9.2)
			グレード3	1 (0.8)
悪寒		すべて	11 (8.4)	
		グレード3	3 (2.3)	
発熱		すべて	9 (6.9)	
		グレード3	1 (0.8)	
胃腸症状		すべて	2 (1.5)	
		グレード3	0 (0.0)	

注) グレード3 (重度) : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副反応発現頻度（被験者当たり、%）

	接種者数 (N)	特定有害事象	局所性 特定有害事象	全身性 特定有害事象	特定外有害事象 (接種後 30 日間)
4 価季節性インフルエンザワクチン ^注 の 同時接種 (ZOSTER-004 試験)	411	89.8	85.9	74.5	26.6
帯状疱疹の既往 (ZOSTER-033 試験)	95	81.1	77.9	71.6	31.3 (N=96)

注) 本試験で使用した 4 価季節性インフルエンザワクチンは本邦未承認である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤接種時の注意

14.1.1 接種時

- (1) 【シングリックス筋注用の使用方法】に従うこと。
- (2) 注射針及びシリンジは被接種者毎に取り換えること。
- (3) 使用前には異常な混濁、着色、異物の混入その他の異常がないかを確認し、異常を認めたものは使用しないこと。
- (4) 誤って凍結させたものは、品質が変化しているおそれがあるので、使用しないこと。
- (5) 抗原製剤を専用溶解用液で溶解する際は、泡立てないよう優しく振り混ぜ、完全に溶解させること（激しく振とうしないこと）。
- (6) 注射針の先端が血管内に刺入していないことを確認すること。
- (7) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.3 参照]
- (8) 調製後はすぐに使用すること。すぐ使用できない場合は、遮光して 2-8℃で保管し、6 時間以上経過したものは破棄すること。

14.1.2 接種部位

- (1) 本剤は筋肉内注射のみに使用し、皮下注射、静脈内注射又は皮内注射はしないこと。皮下注射により、一過性の局所反応（注射部位の発赤及び腫脹）を増加させることがある³³⁾。
- (2) 接種部位は、通常、上腕三角筋部とし、臀部には接種しないこと。
- (3) 接種部位はアルコールで消毒し、同一部位に反復して接種することは避けること。
- (4) 筋肉内注射に当たっては、組織・神経等への影響を避けるため以下の点に注意すること。
 - ・針長は筋肉内注射に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
 - ・神経走行部位を避けること。
 - ・注射針を刺入したとき、激痛を訴えたり血液の逆流をみた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

（解説）

本剤は筋肉内注射であることを考慮し、他の筋肉内注射ワクチンの接種上の注意を参考に設定した。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

<参考>

本剤とギラン・バレー症候群との因果関係は確立していないが、米国の65歳以上を対象とした市販後観察研究において、本剤接種後42日間にギラン・バレー症候群のリスク増加が確認された（100万回接種あたり3件超と推定）³⁶⁾。

（解説）

FDA、Centers for Medicare & Medicaid Services（CMS）、Centers for Disease Control and Prevention（CDC）が共同で実施した米国の市販後観察研究において、65歳以上のメディケア集団で、シングリックス接種後から接種42日後までの間にギラン・バレー症候群のリスクの増加（100万回接種あたり約3例）が認められた。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「Ⅵ. 薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

1) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（ラット）

gE (100 μ g)/AS01_B

麻酔下の雄 Wistar ラット（4 匹）を用いて、gE (100 μ g)/AS01_B 1mL/kg（体重換算で臨床用量の約 100 倍に相当）を頸静脈に挿入したカニューレを介して静脈内投与し、心血管系及び呼吸系パラメータを少なくとも投与 120 分後までモニターした。対照群（4 匹）には同量の生理食塩液を投与した。gE (100 μ g)/AS01_B 又は生理食塩液の静脈内投与により心血管系及び呼吸系パラメータに投与に関連する変化は認められず、すべての測定値は同様の試験系での正常値の範囲内で、gE/AS01_B は心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

AS01_B

麻酔下の雄 Wistar ラット（4 匹）に、AS01_B 1mL/kg（体重換算で臨床用量の約 100 倍に相当）を静脈内投与し、心血管系及び呼吸系パラメータを、各パラメータの安定化期間（投与 30 分間以上前～投与時）から静脈内投与の 120 分後まで継続してモニターした。すべての心血管系及び呼吸系パラメータの測定値は、投与前の安定化期間及び投与後の測定期間を通して同様の試験系での正常値の範囲内で、AS01_B は心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

2) 心血管系及び呼吸系に及ぼす影響（ビーグル犬）

AS01_B

覚醒雄ビーグル犬（4 匹）に、試験 0 日に生理食塩液を、試験 7 日に臨床用量の AS01_B 0.5mL を筋肉内投与し、体温、血行動態、心血管系及び呼吸系パラメータをモニターした。AS01_B 投与 6 時間後の体温に生理食塩液接種後と比較して上昇がみられたが、試験期間中に一般状態及び体重増加への影響はみられなかった。AS01_B 投与 72 時間後まで心血管系パラメータに影響はみられず、投与 6 時間後まで心電図波形及び調律の異常は誘発されなかった。また、呼吸系パラメータにも影響を及ぼさなかった。

(3) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験（ウサギ）

単回投与毒性については、局所刺激性試験において評価した。

(2) 反復投与毒性試験（ラット及びウサギ）

gE (100 μ g)/AS01_B

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）に gE (100 μ g)/AS01_B 500 μ L を 2 週間間隔で 3 回筋肉内投与し、最終投与 3 又は 28 日後に剖検した。gE を ELISA 法で測定した結果、gE/AS01_B 群の血清抗体陽転率はいずれの時点も 100%であった。一般状態、体重、摂餌量、体温及び眼科学的検査において、投与に関連する変化はみられなかった。初回及び最終投与後に一過性のフィブリノゲンの高値がみられ、同群雄では総タンパクの高値及びアルブミン/グロブリン比の低値も認められた。器官重量では、最終投与 3 日後剖検例におい

て、gE (100 μ g)/AS01_B 群の雌で右後肢（投与した肢）の膝窩リンパ節重量の高値がみられたが、その他に投与に関連する変化はみられなかった。最終投与 3 及び 28 日後の剖検においても、異常所見はなかった。病理組織学的検査では、最終投与 3 日後剖検例の gE (100 μ g)/AS01_B 群で右腓腹筋の混合性炎症細胞浸潤及び所属リンパ節である膝窩リンパ節の活性化が認められた。最終投与 28 日後には、gE (100 μ g)/AS01_B 群の炎症性変化は軽減した。その他の器官では、最終投与 3 及び 28 日後ともに毒性学的に正常値を外れる変化はなかった。

gE (50 μ g)/AS01_B

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）に gE (50 μ g)/AS01_B 500 μ L を 2 週間間隔で 4 回皮下又は筋肉内投与し、最終投与 3 日後及び雄は 28 日後、雌は 29 日後に剖検した。対照群（雌雄各 10 匹）には生理食塩液を同様に投与した。gE (50 μ g)/AS01_B の皮下及び筋肉内投与群では、一般状態、体重、摂餌量、体温、眼科学的検査において、投与に関連する変化はみられなかった。器官重量では、gE (50 μ g)/AS01_B の皮下及び筋肉内投与群の雄において、免疫反応によると考えられる膝窩リンパ節の絶対・相対重量の高値がみられたが、その他の変化はなかった。初回及び最終投与の翌日、gE (50 μ g)/AS01_B 群の皮下及び筋肉内投与群では、一過性のフィブリノゲン及び CRP の高値がみられた。最終投与 3 及び 28/29 日後の剖検では、gE (50 μ g)/AS01_B の皮下及び筋肉内投与群に変化はなかった。病理組織学的検査では、最終投与 3 日後剖検例において、gE (50 μ g)/AS01_B 皮下投与群の雌雄各 1 例で軽度なびまん性混合性炎症細胞浸潤、gE (50 μ g)/AS01_B の筋肉内投与群の雌雄全例で広範囲にわたる軽度な混合性炎症細胞浸潤がみられた。最終投与 28/29 日後の剖検例では、皮下及び筋肉内投与群に gE (50 μ g)/AS01_B に関連した投与部位の変化はなかったが、所属リンパ節である膝窩及び鼠径リンパ節では、免疫反応によると考えられる活性化（傍皮質・胚中心の発達又は髄索細胞密度の増加）が認められた。gE (50 μ g)/AS01_B の皮下及び筋肉内投与群では、全身性の影響に有意差はなかったが、病理組織学的検査では皮下投与群の投与部位の反応（程度及び頻度）は、筋肉内投与群と比べて軽度であった。最終投与 28/29 日後、gE (50 μ g)/AS01_B の皮下及び筋肉内投与群の雄において所属リンパ節の活性化がみられたが、投与部位の炎症反応は消失又は対照群と同程度まで軽減していた。

AS01_B

雌雄 SD ラット（各群 15 匹）の左右両後肢の筋肉に AS01_B 0.1mL を 2 週間間隔で 7 回筋肉内投与した。その結果、腓腹筋のみに投与部位の局所反応（筋腫脹）がみられた。全身性の影響として、体温高値、血液学的検査の一部項目（フィブリノゲン及び好中球の高値、リンパ球の低値及び好酸球の高値）及び血液生化学的検査の 1 項目（A/G 比の低値）で一過性的変化がみられたが、これらの変化は AS01_B 投与に伴う投与部位の炎症反応又は免疫賦活作用によるものと考えられた。病理組織学的検査では、投与部位で広範囲に軽度～重度（重度 1 例）の単核細胞浸潤がみられたが、4 週間で背景値の範囲内又は対照群と同程度まで回復した。

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）の左右腓腹筋に AS01_B 0.5mL を交互に 2 週間間隔で 5 回筋肉内投与した。その結果、全身毒性はみられず、投与部位の急性炎症反応及び血液学的検査（白血球、好中球、単球、フィブリノゲン、血小板の高値）、血液生化学的検査（A/G 比の低値）の一部項目で一過性的変化がみられたが、これらは最終投与 28 日後には回復した。

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）に AS01_B 0.5mL を 2 週間間隔で 4 回皮下又は筋肉内投与した。その結果、投与部位の所見がみられた。全身性の影響として、血液・血液生化学的検査の一部項目（フィブリノゲン、好中球及び CRP）において、投与部位の炎症反応に関連した一過性的変化がみられた。皮下投与群と筋肉内投与群で全身性の影響に有意差はみられなかったが、投与部位の病理組織学的検査では、筋肉内投与群に比べて皮下投与群の局所反応の発現頻度は低く、その程度も軽度であった。最終投与 28 又は 29 日後には、投与部位の炎症反応は消失又は生理食塩液対照群と同程度まで軽減した。

(3) 遺伝毒性試験

AS01_B

AS01_Bのラット小核試験において、小核誘発性はみられなかったが、骨髄における赤芽球系細胞の産生及び成熟に対する影響がみられた。ラット小核試験と同様の方法で AS01_B を投与し、血液細胞及び骨髄への影響を再評価した結果、AS01_B は骨髄における赤血球産生に影響を及ぼさなかった。また、ラット末梢血における血液学的検査パラメータ及び骨髄を評価する試験を実施した結果、骨髄塗抹標本においてラット小核試験でみられた幼若赤血球への影響は再現されず、末梢赤血球数への影響もみられなかったが、ヘモグロビン及びヘマトクリットの低値（生理食塩液対照群の 0.94～0.97 倍）が認められた。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

gE (50µg) /AS01_B**雄受胎能に関する試験**

雄 CD ラット（各群 22 匹）に gE (50µg) /AS01_B 100µL 又は対照群として生理食塩液を交配前 42、28 及び 14 日に筋肉内投与し、未処置雌と交配させた。交尾行動（交尾率、交尾成立時間）、受胎能（妊娠率）及び初期胚発生（黄体数、着床数、吸収胚数、生存胚数、着床前・後死亡率）に、gE (50µg) /AS01_B 投与による影響はみられなかった。未処置雌は妊娠 14 日の剖検で全例妊娠しており、生存胚を有していた。また、剖検、器官重量、精子運動性及び精子数及び形態に、gE(50µg) /AS01_B 投与による影響はみられなかった。病理組織学的検査においても、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢に gE(50µg) /AS01_B 投与による影響はなかった。

出生前・後発生に関する試験

雌 CD ラット（各群 44 匹）に gE (50µg) /AS01_B 200µL 又は対照群として生理食塩液を交配前 28 及び 14 日に投与し、未処置雄と交配させた。各群 40 匹には gE (50µg) /AS01_B 200µL を妊娠 3、8、11 及び 15 日に筋肉内投与し、余剰動物は妊娠 6 又は 7 日目に屠殺した。各群 20 匹については妊娠 20 日に屠殺し、胚・胎児発生評価を行った。分娩動物には分娩 7 日にも gE (50µg) /AS01_B 200µL を筋肉内投与した。妊娠・授乳期間中にみられた一過性の局所浮腫以外、gE (50µg) /AS01_B 投与に関連した影響はなかった。交配前 4 週間及び妊娠・授乳期間を通して、gE (50µg) /AS01_B 投与による体重増加量への影響はみられず、摂餌量にも悪影響はなかった。交尾所要期間、交尾行動及び雌受胎能に gE (50µg) /AS01_B 投与による影響はみられず、子宮内検査（黄体数、着床数、吸収胚数、生存児数、性比）、胎盤及び胎児体重にも対照群との有意差はなかった。胎児検査では、gE (50µg) /AS01_B 投与によると考えられる外形・内臓・骨格異常はなかった。妊娠・分娩に対する gE (50µg) /AS01_B 投与の影響はみられず、すべての妊娠動物は生存児を有していた。生存児数並びに出生児の生存性及び性比に gE (50µg) /AS01_B 投与による影響はなかった。出生児の生後 1 日の体重及び生後 25 日までの体重増加量に母動物への gE (50µg) /AS01_B の投与による影響はみられず、出生児の反射反応性への影響もなかった。出生児では、途中死亡例及び生後 25 日生存例の剖検において、母動物への gE (50µg) /AS01_B の投与によると考えられる影響はみられず、母動物の剖検においても gE (50µg) /AS01_B 投与による影響はなかった。

AS01_B

雄受胎能に関する試験

雄 CD ラット（各群 22 匹）に AS01_B 100 μ L（予定臨床用量の 1/5 に相当）又は対照群として生理食塩液を交配前 42、28 及び 14 日に筋肉内投与し、未処置雌と交配させた。交尾行動（交尾率、交尾成立時間）、受胎能（妊娠率）及び初期胚発生（黄体数、着床数、吸収胚数、生存胚数、着床前・後死亡率）に、AS01_B 投与による影響は認められなかった。未処置雌は妊娠 14 日の剖検で全例妊娠しており、生存胚を有していた。また、剖検、器官重量、精子運動性、並びに精子数及び形態に、AS01_B 投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査においても、精巣、精巣上体、前立腺及び精嚢に投与に関連した変化は認められなかった。

出生前・後発生に関する試験

雌 CD ラット（各群 44 匹）に AS01_B 200 μ L（予定臨床用量の 2/5 に相当）又は対照群として生理食塩液を交配前 28 及び 14 日に投与し、未処置雄と交配させた。各群 40 匹には AS01_B 200 μ L を妊娠 3、8、11 及び 15 日に筋肉内投与し、余剰動物は妊娠 6 又は 7 日に屠殺した。各群 20 匹については妊娠 20 日に屠殺し、胚・胎児発生評価を行った。残りの 20 匹については、分娩させて出生児を生後 25 日まで哺育させ、出生後評価を行った。分娩動物には分娩 7 日にも投与した。妊娠期間中の体重増加量は低値を示したが、交配前 4 週間及び授乳期間中の体重増加量に影響はみられず、試験期間中に摂餌量への悪影響は認められなかった。交尾所要期間、交尾行動及び雌受胎能に AS01_B 投与による影響はみられず、子宮内検査（黄体数、着床数、吸収胚数、生存児数、性比）、胎盤及び胎児体重でも対照群との有意差はなかった。出生後評価において、AS01_B 群では対照群と比べて、着床数及び児数調整前の生後 4 日までの母動物あたりの児数が低値であったが、胚・胎児発生評価において、着床数の変化はみられておらず、胚・胎児発生評価及び出生後評価群の着床数の合算値はいずれの群も同程度であった。胎児検査では、AS01_B 投与によると考えられる外形・内臓・骨格異常はなかった。妊娠・分娩に対する AS01_B 投与の影響はみられず、すべての妊娠動物は生存児を有していた。生存児数並びに出生児の生存性及び性比に AS01_B 投与による影響はなかった。出生児の生後 1 日の体重及び生後 25 日までの体重増加量に母動物への AS01_B 投与による影響はみられず、出生児の反射反応性への影響もなかった。出生児では、途中死亡例及び生後 25 日生存例の剖検において、母動物への AS01_B 投与によると考えられる影響はみられず、母動物の剖検においても AS01_B 投与による影響はなかった。

(6) 局所刺激性試験

gE (100 μ g) /AS01_B

雌雄 NZW ウサギ（各群 3 匹）の右腓腹筋に、gE (100 μ g) /AS01_B 500 μ L 又は対照群として生理食塩液を単回筋肉内投与した（試験 0 日）。投与 3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法により局所反応を評価し、剖検を試験 3 日に実施し、投与部位の病理組織学的検査を実施した。

いずれの群においても試験期間中に死亡又は投与に関連する一般状態の悪化はみられず、gE(100 μ g) / AS01_B の局所又は全身性の影響を示唆する肉眼的所見もみられなかった。投与部位の病理組織学的検査では、gE (100 μ g) /AS01_B 群の全例で主に筋組織外に、投与に関連した広範な単核細胞浸潤がみられ、その程度は雌 2 匹（軽度）を除き軽微であった。

gE (50 μ g) /AS01_B

雌雄 NZW ウサギ（各群 3 匹）の右大腿部に、gE (50 μ g) /AS01_B 500 μ L 又は対照群として生理食塩液を単回皮下投与した（試験 0 日）。一般状態観察（1 日 2 回）、体重測定（試験 0 及び 3 日）を行い、投与部位については投与 3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法による局所反応の評価と病理組織学的検査を実施した。

gE (50 μ g) /AS01_B 群では対照群と比べて、一般状態の悪化及び異常所見はみられず、体重変化も認められなかった。投与部位の病理組織学的検査では gE (50 μ g) /AS01_B 群の雌雄全例で軽度～重度のびまん性混合性炎症細胞浸潤（小型～中型のマクロファージ、形質細胞、顆粒球）及び雄の 1 例で軽症な表皮肥厚がみられた。

AS01_B

雌雄 NZW ウサギ（各群 3 匹）の右腓腹筋に、AS01_B 500 μ L 又は対照群として生理食塩液を単回筋肉内投与した（試験 0 日）。投与 3、24、48 及び 72 時間後に投与部位を肉眼的に観察し、Draize 法により局所反応を評価した。剖検は投与 3 日後に実施した。その結果、生理食塩液対照群と比べて、一般状態の悪化及び正常値を外れる所見はみられなかったが、AS01_B 群の投与部位では炎症反応が認められた。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品
(注意－医師等の処方箋により使用すること)
有効成分：生物由来製品、劇薬

2. 有効期間

有効期間：36 ヶ月

3. 包装状態での貯法

凍結を避けて、2～8℃で保存

4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意 20.1 外箱開封後は、遮光して保存すること。
--

調剤時の留意点について

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 11.適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない
同効薬：乾燥弱毒生水痘ワクチン

7. 国際誕生年月日

2017年10月13日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
シングリックス 筋注用	2018年3月23日	23000AMX00460000	薬価基準未収載	2020年1月29日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

2023年6月：「帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者」に対する用法及び用量の追加

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年（2018年3月23日～2026年3月22日）

12. 投薬期間制限に関する情報

該当しない

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品 コード	個別医薬品 コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード	GS1コード (販売包装単位)
シングリックス 筋注用	薬価基準未収 載	—	182108601	—	14987246782019

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Cohen JI. : N Engl J Med. 2013 ; 369 (3) : 255-263. (PMID : 23863052)
- 2) 国立感染症研究所 感染症学センター : IASR. 2013 ; 34 (10) : 298-300.
- 3) Toyama N, et al. : J Med Virol. 2009 ; 81 (12) : 2053-2058. (PMID : 19856466)
- 4) Takao Y, et al. : J Epidemiol. 2015 ; 25 (10) : 617-625. (PMID : 26399445)
- 5) Kawai K, et al. : BMJ Open. 2014 ; 4 (6) : e004833. (PMID : 24916088)
- 6) Volpi A. : Herpes. 2007 ; 14 (Suppl2) : 35-39. (PMID : 17939894)
- 7) 国立感染症研究所 : 带状疱疹ワクチン ファクトシート 平成29 (2017) 年2月10日
(<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000185900.pdf>,
2023年1月13日確認)
- 8) Gershon AA, et al. : J Clin Virol. 2010 ; 48 (Suppl1) : S2-S7. (PMID : 20510263)
- 9) Lal H, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 (22) : 2087-2096. (PMID : 25916341)
- 10) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 (11) : 1019-1032. (PMID : 27626517)
- 11) Strezova A, et al. : Open Forum Infect Dis. 2022 ; 9 (10) : ofac485. (PMID : 36299530)
- 12) Bastidas A, et al. : JAMA. 2019 ; 322 : 123-133. (PMID : 31287523)
- 13) Dagnew AF, et al. : Lancet Infect Dis. 2019 ; 19 : 988-1000. (PMID : 31399377)
- 14) Marra F, et al. : Open Forum Infect Dis. 2020 ; 7 (1) : ofaa005. (PMID : 32010734)
- 15) Kawai K, et al. : Mayo Clin Proc. 2017 ; 92 (12) : 1806-1821. (PMID : 29202939)
- 16) Imafuku S, et al. : Dermatol Ther. 2019 ; 9 (1) : 117-133. (PMID : 30456446)
- 17) Hata A, et al. : Infection. 2011 ; 39 (6) : 537-544. (PMID : 21800108)
- 18) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Clinical Considerations for Use of Recombinant Zoster Vaccine (RZV, Shingrix) in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years.
(<https://www.cdc.gov/shingles/vaccination/immunocompromised-adults.html>, 2023年6月16日確認)
- 19) Chlibek R, et al. : Vaccine. 2014 ; 32 (15) : 1745-1753. (PMID : 24508036)
- 20) Chlibek R, et al. : J Infect Dis. 2013 ; 208 (12) : 1953-1961. (PMID : 23904292)
- 21) Lal H, et al. : Vaccine. 2018 ; 36 (1) : 148-154. (PMID : 29174683)
- 22) 社内資料 : 海外第Ⅲ相試験 (ZOSTER-026試験) (2018年3月23日承認、CTD2.7.6)
- 23) Stadtmauer EA, et al. : Blood. 2014 ; 124 (19) : 2921-2929. (PMID : 25237196)
- 24) Berkowitz EM, et al. : J Infect Dis. 2015 ; 211 (8) : 1279-1287. (PMID : 25371534)
- 25) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 (ZOSTER-006試験) (2018年3月23日承認、CTD2.7.6)
- 26) 社内資料 : 国際共同第Ⅲ相試験 (ZOSTER-022試験) (2018年3月23日承認、CTD2.7.6)
- 27) Vink P, et al. : Cancer. 2019 ; 125 : 1301-1312. (PMID : 30707761)
- 28) Vink P, et al. : Clin Infect Dis. 2020 ; 70 : 181-190. (PMID : 30843046)
- 29) Godeaux O, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (5) : 1051-1058. (PMID : 28068212)
- 30) Schwarz TF, et al. : J Infect Dis. 2017 ; 216 (11) : 1352-1361. (PMID : 29029224)
- 31) Chlibek R, et al. : Vaccine. 2016 ; 34 (6) : 863-868. (PMID : 26432913)
- 32) Hastie A, et al. : J Infect Dis. published online June 5, 2020. (PMID : 32502272)
- 33) Vink P, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (3) : 574-578. (PMID : 27936344)
- 34) Didierlaurent AM, et al. : Expert Rev Vaccines. 2017 ; 16 (1) : 55-63. (PMID : 27448771)
- 35) Pulendran B, et al. : Cell. 2006 ; 124 (4) : 849-863. (PMID : 16497593)
- 36) Goud R, et al. : JAMA Intern Med. 2021 ; 181 (12) : 1623-1630. (PMID : 34724025)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

帯状疱疹の予防

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。

50歳以上の者には、0.5mLを2回、通常、2ヵ月の間隔において、筋肉内に接種する。

帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者には、0.5mLを2回、通常、1～2ヵ月の間隔において、筋肉内に接種する。

国名	米国
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals
販売名	SHINGRIX (Zoster Vaccine Recombinant, Adjuvanted) suspension for intramuscular injection
剤形・規格	凍結乾燥注射剤（溶解液付） 抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は 0.5mL 中に、VZVgE 抗原を 50µg 含有する。
効能又は効果	SHINGRIX は 50 歳以上の者並びに既知の疾患又は治療によって引き起こされる免疫不全又は免疫抑制により帯状疱疹のリスクが高い 18 歳以上の成人の帯状疱疹の予防を目的としたワクチンである。 一次の水痘感染の予防を適応としていない。
用法及び用量	1回 0.5mL を 2～6 ヶ月間隔で 2 回、筋肉内に注射する。 疾患又は治療により免疫不全又は免疫抑制状態にある、もしくは免疫抑制状態になる可能性があり、ワクチン接種スケジュールを短くすることで恩恵を受ける場合、2 回目の接種は最初の接種から 1～2 ヶ月後に行うことができる。

(2021 年 7 月)

国名	欧州
会社名	GlaxoSmithKline Biologicals
販売名	Shingrix powder and suspension for suspension for injection Herpes zoster vaccine (recombinant, adjuvanted)
剤形・規格	抗原製剤を専用溶解用液で溶解後の本剤は、0.5mL 中に VZVgE 抗原を 50µg 含有する。
効能又は効果	Shingrix は以下の者を対象に帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛（PHN）の予防を目的としたワクチンである。 ・50歳以上の者。 ・帯状疱疹のリスクが高い18歳以上の成人。 一次の水痘感染の予防を適応としていない。
用法及び用量	1回 0.5mL を 2 ヶ月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。接種スケジュールの柔軟性が必要な場合は、2 回目の接種を 1 回目から 2～6 ヶ月後に行うことができる。 疾患又は治療により免疫不全又は免疫抑制状態にある、又は免疫抑制状態になる可能性があり、ワクチン接種スケジュールを短くすることで恩恵を受ける場合、2 回目の接種は最初の接種から 1～2 ヶ月後に行うことができる。

(2022 年 6 月)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（米国、オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。

本邦における使用上の注意

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

9.6 授乳婦

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

妊婦に対する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書（PRESCRIBING INFORMATION：2021年7月版）の記載

Pregnancy

Risk Summary

All pregnancies have a risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively. The data are insufficient to establish if there is vaccine-associated risk with SHINGRIX in pregnant women.

A developmental toxicity study was performed in female rats administered SHINGRIX or the AS01_B adjuvant alone prior to mating, during gestation, and during lactation. The total dose was 0.2 mL on each occasion (a single human dose of SHINGRIX is 0.5 mL). This study revealed no adverse effects on fetal or pre-weaning development due to SHINGRIX (*see Data*).

Data

Animal Data: In a developmental toxicity study, female rats were administered SHINGRIX or the AS01_B adjuvant alone by intramuscular injection 28 and 14 days prior to mating, on gestation Days 3, 8, 11, and 15, and on lactation Day 7. The total dose was 0.2 mL on each occasion (a single human dose of SHINGRIX is 0.5 mL). No adverse effects on pre-weaning development up to post-natal Day 25 were observed. There were no vaccine-related fetal malformations or variations.

Lactation

Risk Summary

It is not known whether SHINGRIX is excreted in human milk. Data are not available to assess the effects of SHINGRIX on the breastfed infant or on milk production/excretion.

The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SHINGRIX and any potential adverse effects on the breastfed child from SHINGRIX or from the underlying maternal condition. For preventive vaccines, the underlying maternal condition is susceptibility to disease prevented by the vaccine.

オーストラリア分類は、以下の通りである。

	分類
オーストラリア分類 (The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)	B2 (2023年6月※)

※確認した年月

参考：分類の概要

オーストラリアの分類：(The Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy)

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

Studies in animals are inadequate or may be lacking, but available data show no evidence of an increased occurrence of fetal damage.

(2) 小児等に関する記載

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りである。

本邦における使用上の注意

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

小児等に対する米国の添付文書の記載は以下の通りである。

米国の添付文書（2021年7月版）の記載

Pediatric Use

Safety and effectiveness in individuals younger than 18 years have not been established. SHINGRIX is not indicated for prevention of primary varicella infection (chickenpox).

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当しない

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当しない

2. その他の関連資料

シングリックス筋注用の 使用方法

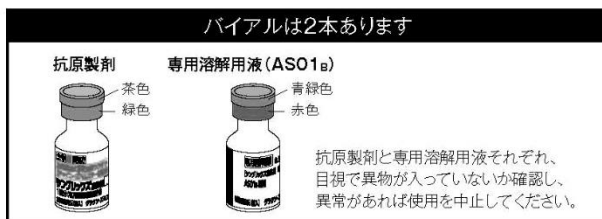
- 本剤は必ず接種前に調製してください。
- 本剤は筋注用です。

Step 1 準備

以下のものを準備します。

- 抗原製剤
- 専用溶解用液0.5mL
- シリンジ、注射針
- 消毒用アルコール

※本剤にシリンジ、注射針は付属されていません。



接種用の注射針は、筋肉内注射に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長をご使用ください。

針長は、被接種者の年齢や体格を考慮して決定してください。

参考：米国疾病予防管理センター（CDC）による標準的な針長

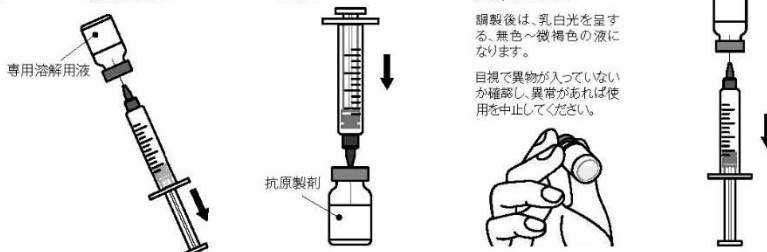
被接種者（19歳以上）		針長
男性	女性	
体重<60kg	体重<60kg	25mm（1インチ）*
体重60～70kg	体重60～70kg	25mm（1インチ）
体重70～118kg	体重70～90kg	25～38mm（1～1.5インチ）
体重>118kg	体重>90kg	38mm（1.5インチ）

* 専門家によっては、16mm（5/8インチ）を推奨する場合があります。

CDC. The Pink Book-14th Edition (2021)

Step 2 調製方法

- 1 バイアルのキャップを外し、バイアル上部を消毒用アルコール等で消毒します。
- 2 専用溶解用液のバイアルを少し傾けながら、全量をシリンジに吸引します。
- 3 吸引した専用溶解用液を抗原製剤のバイアル内に全て注入します。
- 4 抗原製剤のバイアルを泡立てないように優しく振り混ぜ、完全に溶解させます。
- 5 0.5mLを再度シリンジ内にゆっくり吸引します。



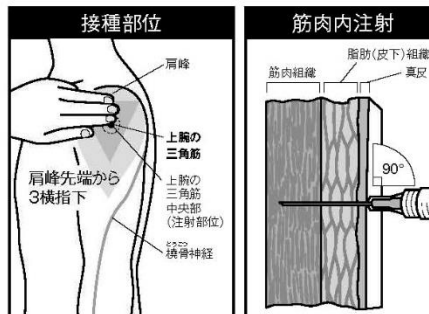
調製後はすぐに使用してください。

すぐに使用できない場合は、遮光して2～8℃で保管し、6時間以上経過したものは破棄してください。

Step 3 筋肉内注射

本剤0.5mLを筋肉内に接種します。

- 皮下注射、静脈内注射または皮内注射はしないでください。
- シリンジ内の空気を除去する際は、可能な限り薬液を減じないように注意してください。
- 神経走行部位を避けて、上腕の三角筋部（可能であれば利き腕とは逆の腕の上腕の三角筋）に接種してください。
- 上腕の三角筋中央の皮膚面に垂直に筋肉内注射します。
- 上腕の三角筋内に針が十分達するよう刺入してください。
- 使用したシリンジ、注射針およびバイアルは医療廃棄物として廃棄してください。



専用アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987246782019

(シングリックス筋注用)

グラクソ・スミスクライン株式会社

〒107-0052 東京都港区赤坂 1-8-1