

# 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2013に準拠して作成（一部2018に準拠）

|   |
|---|
| <p>ウイルスワクチン類<br/>         生物学的製剤基準<br/>         乾燥組換え帯状疱疹ワクチン<br/>         （チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）</p> <h2 style="text-align: center;">シングリックス 筋注用</h2> <h3 style="text-align: center;">SHINGRIX</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<br>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、<br>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<br>（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）<br>洋名：Freeze-dried recombinant herpes zoster vaccine<br>（prepared from Chinese Hamster Ovary Cells）                             |
| 製造販売承認年月日<br>薬価基準収載・<br>発売年月日 | 製造販売承認年月日：2018年3月23日<br>薬価基準収載年月日：適用外<br>発売年月日：2020年1月29日   |
| 開発・製造販売（輸入）・<br>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<br>TEL：0120-561-007（9:00～17:45/土日祝日及び当社休業日を除く）<br>FAX：0120-561-047（24時間受付）<br>医療関係者向けホームページ<br><a href="https://gskpro.com">https://gskpro.com</a> |

本IFは2020年10月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の添付文書情報は、医薬品医療機器情報提供ホームページ <http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

# IF 利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 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、添付文書と略す）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る。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和 63 年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第 2 小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IF と略す）の位置付け並びに IF 記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成 10 年 9 月に日病薬学術第 3 小委員会において IF 記載要領の改訂が行われた。

更に 10 年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成 20 年 9 月に日病薬医薬情報委員会において IF 記載要領 2008 が策定された。

IF 記載要領 2008 では、IF を紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF 等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版の e-IF が提供されることとなった。

最新版の e-IF は、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IF を掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせて e-IF の情報を検討する組織を設置して、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・検討することとした。

2008 年より年 4 回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF 記載要領の一部改訂を行い IF 記載要領 2013 として公表する運びとなった。

## 2. IF とは

IF は「添付文書等の情報を補完し、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薬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。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・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、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、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 の様式]

①規格は A4 版、横書きとし、原則として 9 ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

- ②IF 記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF 利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2 頁にまとめる。

#### [IF の作成]

- ①IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領 2013」（以下、「IF 記載要領 2013」と略す）により作成された IF は、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

#### [IF の発行]

- ①「IF 記載要領 2013」は、平成 25 年 10 月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF 記載要領 2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合には IF が改訂される。

### 3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホーム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薬剤師等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、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信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、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることがあり、その取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 を薬剤師等の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頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

# 目 次

|                                      |   |                                      |    |
|--------------------------------------|---|--------------------------------------|----|
| I. 概要に関する項目                          | 1 | 10. 製剤中の有効成分の定量法                     | 8  |
| 1. 開発の経緯                             | 1 | 11. 力価                               | 9  |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性                    | 2 | 12. 混入する可能性のある夾雑物                    | 9  |
| II. 名称に関する項目                         | 4 | 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報          | 9  |
| 1. 販売名                               | 4 | 14. その他                              | 9  |
| (1) 和名                               | 4 | V. 治療に関する項目                          | 10 |
| (2) 洋名                               | 4 | 1. 効能又は効果                            | 10 |
| (3) 名称の由来                            | 4 | 2. 用法及び用量                            | 10 |
| 2. 一般名                               | 4 | 3. 臨床成績                              | 11 |
| (1) 和名（命名法）                          | 4 | (1) 臨床データパッケージ                       | 11 |
| (2) 洋名（命名法）                          | 4 | (2) 臨床効果                             | 13 |
| (3) ステム                              | 4 | (3) 臨床薬理試験                           | 16 |
| 3. 構造式又は示性式                          | 4 | (4) 探索的試験                            | 16 |
| 4. 分子式及び分子量                          | 4 | (5) 検証的試験                            | 25 |
| 5. 化学名（命名法）                          | 4 | (6) 治療的使用                            | 35 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号                    | 4 | VI. 薬効薬理に関する項目                       | 36 |
| 7. CAS登録番号                           | 4 | 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群                 | 36 |
| III. 有効成分に関する項目                      | 5 | 2. 薬理作用                              | 36 |
| 1. 物理化学的性質                           | 5 | (1) 作用部位・作用機序                        | 36 |
| (1) 外観・性状                            | 5 | (2) 薬効を裏付ける試験成績                      | 37 |
| (2) 溶解性                              | 5 | (3) 作用発現時間・持続時間                      | 37 |
| (3) 吸湿性                              | 5 | VII. 薬物動態に関する項目                      | 38 |
| (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点                   | 5 | 1. 血中濃度の推移・測定法                       | 38 |
| (5) 酸塩基解離定数                          | 5 | (1) 治療上有効な血中濃度                       | 38 |
| (6) 分配係数                             | 5 | (2) 最高血中濃度到達時間                       | 38 |
| (7) その他の主な示性値                        | 5 | (3) 臨床試験で確認された血中濃度                   | 38 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性                 | 5 | (4) 中毒域                              | 38 |
| 3. 有効成分の確認試験法                        | 5 | (5) 食事・併用薬の影響                        | 38 |
| 4. 有効成分の定量法                          | 5 | (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因 | 38 |
| IV. 製剤に関する項目                         | 6 | 2. 薬物速度論的パラメータ                       | 38 |
| 1. 剤形                                | 6 | (1) 解析方法                             | 38 |
| (1) 剤形の区別、外観及び性状                     | 6 | (2) 吸収速度定数                           | 38 |
| (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等 | 6 | (3) バイオアベイラビリティ                      | 38 |
| (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類             | 6 | (4) 消失速度定数                           | 38 |
| 2. 製剤の組成                             | 6 | (5) クリアランス                           | 38 |
| (1) 有効成分（活性成分）の含量                    | 6 | (6) 分布容積                             | 38 |
| (2) 添加物                              | 6 | (7) 血漿蛋白結合率                          | 38 |
| (3) 電解質の濃度                           | 7 | 3. 吸収                                | 39 |
| (4) 添付溶解液の組成及び容量                     | 7 | 4. 分布                                | 39 |
| (5) その他                              | 7 | (1) 血液－脳関門通過性                        | 39 |
| 3. 注射剤の調製法                           | 7 | (2) 血液－胎盤関門通過性                       | 39 |
| 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意                  | 8 | (3) 乳汁への移行性                          | 39 |
| 5. 製剤の各種条件下における安定性                   | 8 | (4) 髄液への移行性                          | 39 |
| 6. 溶解後の安定性                           | 8 | (5) その他の組織への移行性                      | 39 |
| 7. 他剤との配合変化（物理化学的変化）                 | 8 |                                      |    |
| 8. 生物学的試験法                           | 8 |                                      |    |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法                    | 8 |                                      |    |

|                                   |           |                                    |           |
|-----------------------------------|-----------|------------------------------------|-----------|
| 5. 代謝                             | 39        | (4) その他の特殊毒性                       | 53        |
| (1) 代謝部位及び代謝経路                    | 39        | <b>X. 管理的事項に関する項目</b>              | <b>54</b> |
| (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種     | 39        | 1. 規制区分                            | 54        |
| (3) 初回通過効果の有無及びその割合               | 39        | 2. 有効期間又は使用期限                      | 54        |
| (4) 代謝物の活性の有無及び比率                 | 39        | 3. 貯法・保存条件                         | 54        |
| (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ               | 39        | 4. 薬剤取扱い上の注意点                      | 54        |
| 6. 排泄                             | 40        | (1) 薬局での取扱い上の留意点について               | 54        |
| (1) 排泄部位及び経路                      | 40        | (2) 薬剤交付時の取扱いについて (患者等に留意すべき必須事項等) | 54        |
| (2) 排泄率                           | 40        | (3) 調剤時の留意点について                    | 54        |
| (3) 排泄速度                          | 40        | 5. 承認条件等                           | 54        |
| 7. トランスポーターに関する情報                 | 40        | 6. 包装                              | 54        |
| 8. 透析等による除去率                      | 40        | 7. 容器の材質                           | 55        |
| <b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b> | <b>41</b> | 8. 同一成分・同効薬                        | 55        |
| 1. 警告内容とその理由                      | 41        | 9. 国際誕生年月日                         | 55        |
| 2. 禁忌内容とその理由                      | 41        | 10. 製造販売承認年月日及び承認番号                | 55        |
| 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由             | 41        | 11. 薬価基準収載年月日                      | 55        |
| 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由             | 41        | 12. 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 | 55        |
| 5. 重要な基本的注意とその理由                  | 42        | 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容         | 55        |
| 6. 特定の背景を有する患者に関する注意              | 43        | 14. 再審査期間                          | 55        |
| (1) 合併症・既往歴等のある患者                 | 43        | 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報                | 55        |
| (2) 腎機能障害患者                       | 44        | 16. 各種コード                          | 56        |
| (3) 肝機能障害患者                       | 44        | 17. 保険給付上の注意                       | 56        |
| (4) 生殖能を有する者                      | 44        | <b>X I. 文献</b>                     | <b>57</b> |
| (5) 妊婦                            | 44        | 1. 引用文献                            | 57        |
| (6) 授乳婦                           | 44        | 2. その他の参考文献                        | 57        |
| (7) 小児等                           | 44        | <b>X II. 参考資料</b>                  | <b>58</b> |
| (8) 高齢者                           | 44        | 1. 主な外国での発売状況                      | 58        |
| 7. 相互作用                           | 45        | 2. 海外における臨床支援情報                    | 58        |
| (1) 併用禁忌とその理由                     | 45        | (1) 妊婦に関する海外情報                     | 58        |
| (2) 併用注意とその理由                     | 45        | (2) 小児等に関する記載                      | 59        |
| 8. 副作用                            | 45        | <b>X III. 備考</b>                   | <b>60</b> |
| (1) 重大な副作用と初期症状                   | 45        | その他の関連資料                           | 60        |
| (2) その他の副作用                       | 46        |                                    |           |
| 9. 臨床検査結果に及ぼす影響                   | 48        |                                    |           |
| 10. 過量投与                          | 48        |                                    |           |
| 11. 適用上の注意                        | 48        |                                    |           |
| 12. その他の注意                        | 48        |                                    |           |
| (1) 臨床使用に基づく情報                    | 48        |                                    |           |
| (2) 非臨床試験に基づく情報                   | 48        |                                    |           |
| <b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>            | <b>49</b> |                                    |           |
| 1. 薬理試験                           | 49        |                                    |           |
| (1) 薬効薬理試験                        | 49        |                                    |           |
| (2) 副次的薬理試験                       | 49        |                                    |           |
| (3) 安全性薬理試験                       | 49        |                                    |           |
| (4) その他の薬理試験                      | 49        |                                    |           |
| 2. 毒性試験                           | 50        |                                    |           |
| (1) 単回投与毒性試験                      | 50        |                                    |           |
| (2) 反復投与毒性試験                      | 50        |                                    |           |
| (3) 生殖発生毒性試験                      | 51        |                                    |           |

## 略語一覧

- ATP : According-To-Protocol 治験実施計画書に準拠した
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay 酵素結合免疫吸着測定
- EQ-5D : Euro-Quality of Life - 5 Dimension
- 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
- HCT : Hematopoietic stem Cell Transplant 造血幹細胞移植
- HIV : Human immunodeficiency virus ヒト免疫不全ウイルス
- ICS : Intracellular Cytokine Staining 細胞内サイトカイン染色
- MedDRA : Medical Dictionary for Regulatory Activities ICH国際医薬用語集
- mTVC : modified Total Vaccinated Cohort 調整後の全ワクチン接種集団
- 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
- QOL : Quality of Life 生活の質
- QS-21 : *Quillaja Saponaria* Molina fraction 21 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
- RZV : Recombinant Zoster Vaccine 組換え帯状疱疹ワクチン
- SAE : Serious Adverse Event 重篤な有害事象
- SF-36 : Short form-36 (MOS SF-36)
- 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
- ZBPI : Zoster Brief Pain Inventory 帯状疱疹簡易疼痛調査用紙

# 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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。本邦において、50歳以上のほとんどの人は体内に抗体を保有しており、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<sup>2)</sup>。

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<sup>2, 3)</sup>。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、高齢者では、带状疱疹治癒後の2割程度の患者において、PHNが見られることが報告されており<sup>4)</sup>、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であり、带状疱疹患者の10～15%で発症する<sup>5)</sup>。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<sup>6)</sup>。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<sub>B</sub>）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、2018年7月にオーストラリアで、2019年5月に中国で、2020年1月にニュージーランドで承認された。

本邦においては、2018年3月、「带状疱疹の予防」を効能・効果として製造販売承認を取得した。

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

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<sup>\*1</sup>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

「I. 概要に関する項目 1. 開発の経緯」の項参照

②50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<sup>\*2</sup>：97.2%（50～59歳：96.6%、60～69歳：97.4%、70歳以上：97.9%）<sup>7)</sup>

・70歳以上での有効性<sup>\*2</sup>：89.8%（70～79歳：90.0%、80歳以上：89.1%）<sup>8)</sup>

※2 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

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

③免疫原性は10年間観察されている。

・120か月後の細胞性免疫応答及び液性免疫応答は、接種前の値のそれぞれ約3.5倍及び6.0倍

「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」の項参照

④筋肉内に2回注射する。

「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項参照

⑤2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験<sup>7, 8)</sup>において本剤接種後7日間（接種当日を含む）の日誌による安全性調査を行った4884例（国内被験者186例を含む）のうち、局所（注射部位）の副反応は80.8%で認められ、主なものは、疼痛3810例（78.0%）、発赤1863例（38.1%）、腫脹1267例（25.9%）であった。また、4876例（国内被験者186例を含む）のうち、全身性の副反応は64.8%で認められ、主なものは、筋肉痛1949例（40.0%）、疲労1895例（38.9%）、頭痛1588例（32.6%）であった。[承認時]

・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<sup>注)</sup>）：アナフィラキシー反応を含む過敏症状が現れることがあるので、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

注) 開発時の臨床試験ではブライTON分類による確定症例は報告されていないため頻度不明とした。

「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



## 医薬品リスク管理計画（Risk Management Plan:RMP）について

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（2021年4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】 |
| 該当なし  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ショック、アナフィラキシー</li> <li>・免疫の関与が疑われる疾患</li> </ul> | 該当なし      |
| 有効性に関する検討事項   |   |           |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・長期の有効性及び免疫原性</li> </ul> |   |           |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

|   |
|---|
| <p style="text-align: center;">医薬品安全性監視計画</p>   |
| <p>通常の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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）</li> </ul> |
| <p>追加の医薬品安全性監視活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> <li>・使用成績調査</li> </ul>                         |
| <p style="text-align: center;">有効性に関する調査・試験の計画</p>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> </ul>                                      |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

|   |
|---|
| <p style="text-align: center;">リスク最小化計画</p>   |
| <p>通常のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・添付文書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</li> </ul> |
| <p>追加のリスク最小化活動</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・市販直後調査</li> </ul>                        |

提出年月 2020年（令和2年）8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 Intramuscular 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

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）

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/AS01B

### 7. CAS 登録番号

該当しない

## 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 5. 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

「Ⅳ. 製剤に関する項目 9. 製剤中の有効成分の確認試験法」の項参照

### 4. 有効成分の定量法

「Ⅳ. 製剤に関する項目 10. 製剤中の有効成分の定量法」の項参照

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形：凍結乾燥注射剤（専用溶解用液付）

外観及び性状：抗原製剤は白色の乾燥製剤で、専用溶解用液は、乳白光を呈する無色～微褐色の液である。抗原製剤を専用溶解用液で溶解したときの製剤は、乳白光を呈する無色～微褐色の液である。

#### (2) 溶液及び溶解時の pH、浸透圧比、粘度、比重、安定な pH 域等

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）

#### (3) 注射剤の容器中の特殊な気体の有無及び種類

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

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

#### (2) 添加物

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。

<添加物>

| 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<sub>B</sub> 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             |

(3) 電解質の濃度

該当資料なし

(4) 添付溶解液の組成及び容量

「IV. 製剤に関する項目 2. 製剤の組成 (2) 添加物」の項参照

(5) 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。

### 3. 注射剤の調製法

- ・【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」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。
- ・本剤全量を筋肉内に接種する。

#### IV. 製剤に関する項目

#### 4. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 5. 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℃<br>暗所 | ガラス<br>バイアル | 3, 6, 9, 12,<br>18, 24, 36, 48,<br>60 か月 | 36 か月まで規格に適合した<br>(60 か月まで継続中)。 |
|        | AS01 <sub>B</sub> |            |             |  |                                 |

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℃<br>暗所 | ガラス<br>バイアル | 45, 90, 193 日 | 193 日まで規格に適合した。 |
|      | AS01 <sub>B</sub> |             |             |               |                 |
| 苛酷試験 | gE 凍結乾燥           | 37±2℃<br>暗所 | ガラス<br>バイアル | 7, 14, 30 日   | 30 日まで規格に適合した。  |
|      | AS01 <sub>B</sub> |             |             |               |                 |

試験項目：力価

#### 6. 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<br>安定性試験 | gE/AS01 <sub>B</sub><br>溶解後製剤 | 30±2℃<br>暗所 | ガラス<br>バイアル | 24 時間 | 溶解後、24 時間まで規格に<br>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

#### 7. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

#### 8. 生物学的試験法

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）」による。

#### 9. 製剤中の有効成分の確認試験法

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。

#### 10. 製剤中の有効成分の定量法

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。

**11. 力価**

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

**12. 混入する可能性のある夾雑物**

該当しない

**13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報**

該当しない

**14. その他**

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 带状疱疹の予防

##### 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。

### 2. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50 歳以上の成人に 0.5mL を 2 か月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

##### 7.1 接種間隔

標準として 1 回目の接種から 2 か月後に 2 回目の接種を行うこと。1 回目の接種から 2 か月を超えた場合であっても、6 か月後までに 2 回目の接種を行うこと。

##### 7.2 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 50 歳以上の成人を対象とした海外臨床試験において、本剤 2 回接種の接種間隔を 2 か月及び 6 か月と設定し、2 回目接種後 1 か月目の免疫原性を 2 か月接種間隔群と比較し評価したところ、6 か月接種間隔群のワクチン応答率及び抗 gE 抗体の GMC 比について非劣性基準を達成した。この結果より、標準接種間隔は初回接種後 2 か月とし、2 回目接種が 1 回目接種から 2 か月を超えた場合は、6 か月後までに 2 回目接種を行うことが望ましいことから設定した。

7.2 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。



## 3. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

◎：評価資料、○：参考資料

|                  | 試験名           | 試験デザイン      | 試験概要<br>(試験の目的)<br>〔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<br>(安全性、免疫応答)<br>〔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、高齢成人群：各 45 例)   |
| ○                | ZOSTER-018    | 非盲検         | 持続性試験<br>－EXPLO-CRD-004 追跡調査 30 か月目<br>(30 か月目の安全性、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、高齢成人群：30 例)  |
| ○                | ZOSTER-019    | 非盲検         | 持続性試験<br>－EXPLO-CRD-004 追跡調査 42 か月目<br>(42 か月目の安全性、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、高齢成人群：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<br>(免疫機能の低下した成人 [自家 HCT 施行者] に対する安全性、免疫原性、12 か月間の安全性、免疫応答の持続性)           | 18 歳以上の自家造血幹細胞移植 (自家 HCT) 施行者 | gE/AS01 <sub>B</sub> 3 回接種群：30 例、gE/AS01 <sub>E</sub> 3 回接種群：29 例、gE/AS01 <sub>B</sub> 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<br>(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 か月間の安全性、免疫応答の持続性、帯状疱疹の発症) | 18 歳以上の HIV 感染者               | gE/AS01 <sub>B</sub> 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<br>(安全性、免疫応答、〔抗原用量、スケジュール検討〕)  | 60 歳以上の健康高齢成人                 | 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<br>－ZOSTER-003 追跡調査 48～72 か月目<br>(48、60、72 か月後の免疫応答、安全性)                          | 60 歳以上の健康成人                   | gE501B 群：129 例  |
| ○                | ZOSTER-011    | 単盲検         | 持続性試験<br>－ZOSTER-003 追跡調査 12 か月目<br>(12 か月目の免疫応答の持続性、安全性)                               | 60 歳以上の健康高齢成人                 | 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<br>－ZOSTER-003 追跡調査 24 か月目<br>(24 か月目の免疫応答の持続性、安全性)                               | 60 歳以上の健康高齢成人                 | gE251B 群：150 例、gE501B 群：155 例、gE1001B 群：154 例、SgE1B 群：157 例、gE100S 群：49 例                                     |

## V. 治療に関する項目

|             | 試験名        | 試験デザイン      | 試験概要<br>(試験の目的)<br>[同時接種ワクチン]   | 対象                        | 登録例数   |
|-------------|------------|-------------|---|---------------------------|--|
| ○           | ZOSTER-013 | 単盲検         | 持続性試験<br>－ZOSTER-003 追跡調査 36 か月目<br>(36 か月目の免疫応答の持続性、安全性)                                     | 60 歳以上の健康高齢成人             | gE251B 群：150 例、<br>gE501B 群：155 例、<br>gE1001B 群：154 例、<br>SgE1B 群：157 例、<br>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<br>(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 <sub>B</sub> 群：150 例、<br>gE/AS01 <sub>E</sub> 群：149 例、<br>gE/生理食塩液群：73 例、<br>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、<br>帯状疱疹の予防<br>(予防効果、安全性、免疫原性)  | 50 歳以上の健康成人               | RZV 群：8068 例、<br>プラセボ群：8077 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、<br>帯状疱疹の予防<br>(予防効果、安全性、免疫原性)  | 70 歳以上の健康成人               | RZV 群：7408 例、<br>プラセボ群：7406 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<br>(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 か月目接種群：119 例、<br>0-6 か月目接種群：119 例、<br>0-12 か月目接種群：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<br>(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   |
| ○           | 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<br>同時接種<br>(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])<br>[季節性インフルエンザワクチン：<br>FLUARIX] | 50 歳以上の健康成人               | 同時接種群：413 例、<br>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<br>(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、<br>RZV LotB 群：217 例、<br>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<br>(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、<br>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<br>(安全性、免疫原性)   | 50 歳以上の健康成人               | 皮下注射群：30 例、<br>筋肉内注射群：30 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し、通常、50 歳以上の成人に 0.5mL を 2 か月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。」である。

## (2) 臨床効果

＜国際共同第Ⅲ相臨床試験（ZOSTER-006 試験<sup>7)</sup> 及び ZOSTER-022 試験<sup>8)</sup>）（日本人を含む）＞

## 1) 有効性（主要評価項目及び主要な副次評価項目）

2つの第Ⅲ相、プラセボ対照、観察者盲検、国際共同試験（ZOSTER-006 試験<sup>7)</sup> 及び ZOSTER-022 試験<sup>8)</sup>）を実施し、本剤を2回接種した際の帯状疱疹に対する有効性及び本剤の安全性を評価した。

帯状疱疹発症例数は、50歳以上を対象とした ZOSTER-006 試験では本剤群 6 例、プラセボ群 210 例であり、70歳以上を対象とした ZOSTER-022 試験では本剤群 23 例、プラセボ群 223 例であった。なお、帯状疱疹後神経痛発症例数は 50歳以上を対象とした ZOSTER-006 試験では本剤群 0 例、プラセボ群では 18 例であり、70歳以上を対象とした ZOSTER-022 試験では本剤群 4 例、プラセボ群 28 例であった。

ZOSTER-006 試験では、本剤接種後 7 日間（接種当日も含む）の日記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）であった。主なものは、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<sup>9)</sup>。

ZOSTER-022 試験では、本剤接種後 7 日間（接種当日も含む）の日記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）であった。主なものは、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<sup>10)</sup>。

帯状疱疹に対する有効性<sup>注1)</sup>

| 試験名                             | 年齢        | 本剤群  |    |     | プラセボ群 |     |     | 有効性 (%)<br>[95%CI]       |
|---------------------------------|-----------|------|----|-----|-------|-----|-----|--------------------------|
|                                 |           | N    | n  | n/T | N     | n   | n/T |                          |
| ZOSTER-006<br>試験 <sup>注2)</sup> | 50歳<br>以上 | 7344 | 6  | 0.3 | 7415  | 210 | 9.1 | 97.16<br>[93.72 ; 98.97] |
| ZOSTER-022<br>試験 <sup>注3)</sup> | 70歳<br>以上 | 6541 | 23 | 0.9 | 6622  | 223 | 9.2 | 89.79<br>[84.29 ; 93.66] |

N：解析対象者数、n：少なくとも1回帯状疱疹を発症した例数、n/T：1000人年あたりの帯状疱疹発症例数、CI：信頼区間

注1) 有効性の解析対象集団：調整済み全ワクチン接種コホート（2回目接種を受けなかった又は2回目接種後1か月以内に帯状疱疹の発症が確認された被験者を除いた全ての被験者を含むコホート）

注2) 追跡期間の中央値は3.1年

注3) 追跡期間の中央値は3.9年

- 2) 本剤接種後4年目において、帯状疱疹に対する有効性は50歳以上で93.1%（95%信頼区間（CI）：81.2；98.2）、70歳以上で87.9%（95%CI：73.3；95.4）であった。

## V. 治療に関する項目

- 3) 38 か月目までの液性免疫応答及び細胞性免疫応答を評価した。3 か月目時点の抗 gE 抗体のワクチン応答率（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。

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<br>幾何平均濃度<br>[95%CI] | 接種前に対する<br>抗体の増加倍率<br>中央値 [Q1；Q3] |
|------------------------|------|------------------------------|-----------------------------------|
| 3 か月目（2 回目接種後 1 か月目）   |      |                              |                                   |
| 50 歳以上 <sup>注1)</sup>  | 1070 | 52376.6<br>[50264.1；54577.9] | 41.9<br>[20.8；86.9]               |
| 70 歳以上 <sup>注2)</sup>  | 742  | 49691.5<br>[47250.8；52258.2] | 34.3<br>[16.7；68.5]               |
| 38 か月目（2 回目接種後 36 か月目） |      |                              |                                   |
| 50 歳以上 <sup>注1)</sup>  | 967  | 11919.6<br>[11345.6；12522.7] | 9.3<br>[4.9；19.5]                 |
| 70 歳以上 <sup>注2)</sup>  | 648  | 10507.7<br>[9899.2；11153.6]  | 7.2<br>[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、CI：信頼区間、Q1；Q3：第 1 及び第 3 四分位値

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<br>中央値 [Q1；Q3] | 接種前に対する<br>出現頻度の増加倍率<br>中央値 [Q1；Q3] |
|------------------------|-----|--|-------------------------------------|
| 3 か月目（2 回目接種後 1 か月目）   |     |  |                                     |
| 50 歳以上 <sup>注)</sup>   | 164 | 1844.1<br>[1253.6；2932.3]                | 24.6<br>[9.9；744.2]                 |
| 70 歳以上 <sup>注)</sup>   | 52  | 1494.6<br>[922.9；2067.1]                 | 33.2<br>[10.0；1052.0]               |
| 38 か月目（2 回目接種後 36 か月目） |     |  |                                     |
| 50 歳以上 <sup>注)</sup>   | 152 | 738.9<br>[355.7；1206.5]                  | 7.9<br>[2.7；31.6]                   |
| 70 歳以上 <sup>注)</sup>   | 46  | 480.2<br>[196.1；972.4]                   | 7.3<br>[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- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ 、CD40L）のうち 2 種類以上を産生する CD4 陽性 T 細胞。細胞内サイトカイン染色（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、Q1；Q3：第 1 及び第 3 四分位値

注) ZOSTER-006 試験

7) Lal H, et al. : N Engl J Med. 2015；372（22）：2087-96

8) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med. 2016；375（11）：1019-32

9) 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）

10) 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）

### ＜海外臨床試験＞

- 1) 持続性試験－ZOSTER-003 追跡調査 48～72 か月目（ZOSTER-024 試験<sup>11)</sup>）  
 60 歳以上の成人を対象として 72 か月目（2 回目接種後 70 か月目）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 か月目時点において、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 倍超を維持し、抗 gE 抗体濃度の中央値はワクチン接種前の 7 倍超を維持した。  
 11) Chlibek R, et al. : *Vaccine*. 2016 ; 34 (6) : 863-8
  
- 2) 持続性試験（ZOSTER-060 試験<sup>12)</sup>）  
 60 歳以上の成人を対象として初回接種後 120 か月目（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。初回ワクチン接種から 10 年後の細胞性免疫応答及び液性免疫応答は、初回ワクチン接種前の値のそれぞれ約 3.5 倍及び 6.0 倍で、初回ワクチン接種前の値を上回っていた。安全性について、初回接種後の追跡期間中にワクチンに関連する有害事象は認められなかった。  
 12) Hastie A, et al. : *J Infect Dis*. published online June 5, 2020
  
- 3) フレキシブルな接種スケジュール評価試験（ZOSTER-026 試験<sup>13)</sup>）  
 50 歳以上の成人を対象に実施した非盲検、第Ⅲ相試験（ZOSTER-026 試験）において、0、2 か月と 0、6 か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 か月目時点の抗 gE 抗体のワクチン応答率は 0、2 か月接種群で 96.6%（95%CI : 91.5 ; 99.1）、0、6 か月接種群で 96.5%（97.5%CI : 90.4 ; 99.2）であった。  
 0、2 か月接種群において、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）であった。主なものは、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<sup>14)</sup>。  
 0、6 か月接種群において、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）であった。主なものは、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<sup>14)</sup>。  
 13) Lal H, et al. : *Vaccine*. 2018 ; 36 (1) : 148-154  
 14) 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）
  
- 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<sup>15)</sup>）  
 帯状疱疹の既往歴がある 50 歳以上の成人を対象として液性免疫応答を評価した。2 回目接種後 1 か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。  
 15) Godeaux O, et al. : *Hum Vaccin Immunother*. 2017 ; 13 (5) : 1051-8
  
- 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<sup>16)</sup>）  
 50 歳以上の成人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、同時接種により本剤の液性免疫応答及び安全性に影響は認められなかった。  
 16) Schwarz TF, et al. : *J Infect Dis*. 2017 ; 216 (11) : 1352-61

## V. 治療に関する項目

- 6) 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<sup>17)</sup>) 及び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<sup>18)</sup>)

自家造血幹細胞移植施行者及び HIV 感染者を対象として免疫原性 (細胞性免疫応答及び液性免疫応答) 及び安全性を評価した。2 試験合計で 135 例の成人が本剤群に割り付けられた (うち 73 例が 50 歳以上で少なくとも 1 回の本剤接種を受けた)。これら 2 試験において本剤の免疫原性が確認され、安全性プロファイルに懸念は認められなかった。

17) Stadtmauer EA, et al. : Blood. 2014 ; 124 (19) : 2921-9

18) Berkowitz EM, et al. : J Infect Dis. 2015 ; 211 (8) : 1279-87

### <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<sup>19)</sup>)

50 歳以上の日本人成人を対象として 3 か月目 (2 回目接種後 1 か月目) 及び 14 か月目 (2 回目接種後 12 か月目) までの液性免疫応答を評価した。皮下注射後 3 か月目及び 14 か月目での免疫応答は筋肉内注射後と同程度であった。皮下注射群及び筋肉内注射群のいずれも 3 か月目から 14 か月目までにかけて抗 gE 抗体の減少がみられ、2 か月目 (初回接種後 2 か月目) と同等のレベルまで減少した。本試験では、いずれの群においても安全性の懸念は認められなかった。しかし、筋肉内注射後に比べて皮下注射後で、いずれの接種後においても重度の注射部位発赤又は注射部位腫脹の頻度の増加が認められた。

19) Vink P, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (3) : 574-8

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (4) 探索的試験

<外国人のデータ>

(ZOSTER-003 試験<sup>20)</sup>)

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 歳以上の健康高齢成人を対象とした GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals 社の帯状疱疹ワクチン gE/AS01 <sub>B</sub> 及び AS01 <sub>B</sub> 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 歳以上の健康高齢成人において gE/AS01 <sub>B</sub> 接種 3 か月目時点の 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、チェコ他 4 か国、11 施設)   |
| 対象      | 60 歳以上の健康高齢成人 (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"> <li>・初回接種時の年齢が 60 歳以上の男性及び女性</li> <li>・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</li> <li>・MPL 及び QS-21 を含むワクチン並びに帯状疱疹ワクチンの接種を過去に受けたことがない者</li> <li>・帯状疱疹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</li> <li>・免疫抑制及び免疫不全状態ではない者</li> </ul> |

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し、通常、50 歳以上の成人に 0.5mL を 2 か月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。」である。

|        |   |
|--------|---|
| 試験方法   | <p>健康高齢被験者を以下の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。</p> <p>gE100S群: 100<math>\mu</math>g gE/生理食塩液を2回接種(0、2か月目)<br/> gE251B群: 25<math>\mu</math>g gE/AS01<sub>B</sub>を2回接種(0、2か月目)<br/> gE501B群: 50<math>\mu</math>g gE/AS01<sub>B</sub>(RZV)を2回接種(0、2か月目)<br/> gE1001B群: 100<math>\mu</math>g gE/AS01<sub>B</sub>を2回接種(0、2か月目)<br/> S gE1B群: 1回目接種(0か月目)は生理食塩液、2回目(2か月目)は100<math>\mu</math>g gE/AS01<sub>B</sub>を接種<br/> 評価期間: 3か月</p> |
| 主要評価項目 | <p>70歳以上の被験者におけるgE/AS01<sub>B</sub>2回目接種後1か月目(3か月目)時点の、IFN-<math>\gamma</math>、IL-2、TNF-<math>\alpha</math>、CD40Lのうち2種類以上のサイトカインを産生するgE特異的CD4陽性T細胞の出現頻度。gE特異的CD4陽性T細胞の出現頻度は、<i>in vitro</i> ICS法で測定した。</p>  |
| 副次評価項目 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• すべての群におけるワクチン接種前(0か月目)、2か月目、3か月目時点の、IFN-<math>\gamma</math>、IL-2、TNF-<math>\alpha</math>、CD40Lを産生するgE特異的CD4/CD8陽性T細胞の出現頻度。gE特異的CD4/CD8陽性T細胞の出現頻度は<i>in vitro</i> ICS法で測定した。</li> <li>• すべての群におけるワクチン接種前(0か月目)、2か月目、3か月目時点のELISA法による抗gE抗体及び抗VZV抗体濃度</li> <li>• 部分集団におけるワクチン接種前及び3か月目時点のgE特異的記憶B細胞の出現頻度。gE特異的記憶B細胞はB細胞エリスポットを用いて測定した。</li> </ul>   |

V. 治療に関する項目

| 年齢<br>コホート | ワクチン接種群<br>(接種スケジュール、か月目)         |  | N   | オッズ比の<br>幾何平均値 <sup>#</sup> | p-値 <sup>\$</sup> |
|------------|-----------------------------------|--|-----|-----------------------------|-------------------|
|            |                                   |  |     |                             |                   |
| 全体         | 25µg gE/AS01B (0, 2)              |  | 151 | 9.02                        | 0.0221            |
|            | 50µg gE/AS01B (0, 2)              |  | 148 | 9.81                        | 0.1526            |
|            | 100µg gE/AS01B (0, 2)             |  | 144 | 11.54                       | .                 |
|            | 生理食塩液 (0) 、<br>100µg gE/AS01B (2) |  | 148 | 4.21                        | <0.0001           |
|            | 100µg gE/生理食塩液 (0, 2)             |  | 47  | 3.34                        | <0.0001           |
| 70 歳以上     | 25µg gE/AS01B (0, 2)              |  | 119 | 9.07                        | 0.1095            |
|            | 50µg gE/AS01B (0, 2)              |  | 120 | 9.94                        | 0.3947            |
|            | 100µg gE/AS01B (0, 2)             |  | 117 | 11.10                       | .                 |
|            | 生理食塩液 (0) 、<br>100µg gE/AS01B (2) |  | 118 | 3.98                        | <0.0001           |
|            | 100µg gE/生理食塩液 (0, 2)             |  | 36  | 3.14                        | <0.0001           |

N=被験者数 (ATP 免疫原性評価対象集団)  
<sup>#</sup> 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の値を引いたもののオッズ比の幾何平均値  
<sup>\$</sup> 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  $\alpha$  水準が最適接種法として棄却できる。

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細胞性免疫応答は 25µg、50µg 及び 100µg gE/AS01B 製剤の 2 回接種間で有意な差は認められなかった。いずれの gE 用量の gE/AS01B の 2 回接種群においても 100µg gE/AS01B の 1 回接種群又は 100µg gE/生理食塩液の 2 回接種群に比べて大幅に高く、全体集団と同様であった。100µg gE/AS01B の 1 回接種で誘導される細胞性免疫応答は、すべてのアジュバント添加 gE 抗原の 2 回接種よりも統計学的に有意に低く ( $p < 0.0001$ )、全体集団でも同様であった。



|    |   |
|----|---|
| 結果 | <p><b>安全性</b><br/>           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<sub>B</sub> 製剤の 2 回接種群でそれぞれ 83.5%、88.0%、86.1%と同程度であったが、100µg gE/AS01<sub>B</sub> の 1 回接種群（77.6%）及び 100µg gE/生理食塩液の 2 回接種群（50.0%）に比べて高かった。すべての gE/AS01<sub>B</sub> 群で多く発現した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、多く発現した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<sub>B</sub> 群及び両年齢層で短期間で回復した（平均 5 日未満）。<br/>           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低かった（接種当たり 2%以下、被験者当たり 3.6%以下）。2 回目接種前の試験中止率は接種群にかかわらず低かった（2%未満）。</p> <p>全体として、有害事象の発現率、重症度及びワクチン接種との関連性は、より若い年齢層（60～69 歳）のほうがより高齢の年齢層（70 歳以上）に比べてやや高かった。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<sub>B</sub> 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。<br/>           接種に関連した臨床検査値異常で臨床的に意義のあるものは認められなかった。</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<sub>B</sub> 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> |
|----|---|

20) Chlibek R, et al. : Vaccine. 2014 ; 32 (15) : 1745-53

<外国人のデータ>

(ZOSTER-010 試験<sup>21)</sup>)

50 歳以上の成人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 歳以上の成人を対象とした、GSK Biologicals 社の帯状疱疹ワクチン gE/AS01 <sub>B</sub> と AS01 <sub>B</sub> アジュバントが半量の製剤（gE/AS01 <sub>E</sub> ）、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 か月目（0 及び 2 か月目のワクチン接種後 1 か月目）の gE/AS01 <sub>B</sub> （RZV）ワクチン、gE/AS01 <sub>E</sub> 及び gE/生理食塩液に対する gE 及び VZV 特異的 CD4 陽性 T 細胞性免疫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 歳以上の成人（gE/AS01 <sub>B</sub> 群：150 例、gE/AS01 <sub>E</sub> 群：149 例、gE/生理食塩液群：73 例、生理食塩液群：38 例）  |
| 主な組入れ基準 | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 初回接種時に 50 歳以上の男性及び女性</li> <li>・ 初回接種前 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若しくは使用予定がない者</li> <li>・ 初回接種前 3 か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</li> <li>・ 過去に帯状疱疹又は水痘予防ワクチンを接種しておらず帯状疱疹及び本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</li> <li>・ 免疫抑制及び免疫不全状態又はその疑いがない者</li> </ul> |

V. 治療に関する項目

| <p>試験方法</p>          | <p>50歳以上の成人を以下の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<sub>B</sub>群では50µg gE+0.5mL AS01<sub>B</sub>、gE/AS01<sub>E</sub>群では50µg gE+0.5mL AS01<sub>E</sub>、gE/生理食塩液群では50µg gE+0.5mL 150mM 生理食塩液、生理食塩液群では0.5mL 150mM 生理食塩液を、次のスケジュールで筋肉内注射した。<br/> gE/AS01<sub>B</sub>群：50µg gE/AS01<sub>B</sub> (RZV) を2回接種 (0、2か月目)<br/> gE/AS01<sub>E</sub>群：50µg gE/AS01<sub>E</sub> を2回接種 (0、2か月目)<br/> gE/生理食塩液群：50µg gE/生理食塩液を2回接種 (0、2か月目)<br/> 生理食塩液群：生理食塩液を2回接種 (0、2か月目)<br/> 評価期間：3~14か月</p>   |                               |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |          |    |        |        |        |   |   |   |   |
|----------------------|---|-------------------------------|--|--|--|--|------------------------|------------------------|------------------------|-----|----------------------|-----|---------|---------|---------|------|------|------|---------|----------------------|-----|---------|---------|---------|------|------|------|---------|----------|----|--------|--------|--------|---|---|---|---|
| <p>主要評価項目</p>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・2回目接種後1か月目 (3か月目) の <i>in vitro</i> ICS 法により免疫活性化マーカー (IFN-γ、IL-2、TNF-α 及び CD40L のうちいずれか) を2種類以上産生する gE 及び VZV 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度</li> <li>・2回目接種後1か月目 (3か月目) の ELISA 法による抗 gE 及び抗 VZV 抗体濃度</li> </ul>  |                               |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |          |    |        |        |        |   |   |   |   |
| <p>副次評価項目</p>        | <ul style="list-style-type: none"> <li>・0及び2か月目の <i>in vitro</i> ICS 法により免疫活性化マーカー (IFN-γ、IL-2、TNF-α 及び CD40L のうちいずれか) を2種類以上産生する gE 及び VZV 抗原特異的 CD4 陽性 T 細胞の出現頻度</li> <li>・0、2及び3か月目の <i>in vitro</i> ICS 法により免疫活性化マーカー (IFN-γ、IL-2、TNF-α 及び CD40L のうちいずれか) を2種類以上産生する gE 及び VZV 抗原特異的 CD8 陽性 T 細胞の出現頻度</li> <li>・0及び2か月目の ELISA 法による抗 gE 及び抗 VZV 抗体濃度</li> </ul>   |                               |  |  |  |  |                        |                        |                        |     |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |          |    |        |        |        |   |   |   |   |
| <p>結果</p>            | <p><u>主要評価項目</u><br/> 接種後3か月目における gE/生理食塩液に対する RZV 及び gE/AS01<sub>E</sub> 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 1048 1437 1496"> <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<sub>B</sub></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>&lt;0.0001</td> </tr> <tr> <td>gE/AS01<sub>E</sub></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>&lt;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>信頼区間については実測値を逆変換した。<br/> 混合効果モデルを用いた共分散分析<br/> 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)<br/> +Log (接種前の出現頻度) 活性</p> <p>RZV 及び gE/AS01<sub>E</sub> をそれぞれ2回接種した後 (3か月目) 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倍、p&lt;0.0001) 及び4.0倍 (95%CI : 3.0 ; 5.4倍、p&lt;0.0001) と統計学的に有意な増加倍率が認められた。</p> <p>接種後3か月目 (2回目ワクチン接種後1か月目) の抗 gE 抗体濃度は、gE/AS01<sub>B</sub> 群及び gE/AS01<sub>E</sub> 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倍、p&lt;0.0001) 及び3.4倍 (95%CI : 2.7 ; 4.2倍、p&lt;0.0001) であり、統計学的に有意な誘導が認められた (混合効果モデルを用いた共分散分析) 。</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 <sub>B</sub> | 121 | 2048.74 | 1784.77 | 2348.01 | 5.21 | 3.89 | 6.98 | <0.0001 | gE/AS01 <sub>E</sub> | 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 <sub>B</sub> | 121   | 2048.74                       | 1784.77                                | 2348.01                                | 5.21                                   | 3.89                                   | 6.98                   | <0.0001                |                        |     |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |          |    |        |        |        |   |   |   |   |
| gE/AS01 <sub>E</sub> | 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                                 | .                                      | .                                      | .                      | .                      |                        |     |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |                      |     |         |         |         |      |      |      |         |          |    |        |        |        |   |   |   |   |

|           |  |
|-----------|--|
| <p>結果</p> | <p>アジュバントを添加した両ワクチン（RZV 及び gE/AS01<sub>E</sub>）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。<br/>また併合された全年齢集団において RZV は gE/AS01<sub>E</sub> より細胞性及び液性免疫応答が高く、統計学的に有意な差が認められた。</p> <p><u>安全性</u><br/>gE/AS01<sub>B</sub> 群、gE/AS01<sub>E</sub> 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%であり、RZV は gE/AS01<sub>E</sub> と比較して、約 11%高い局所性又は全身性有害事象を発現した。グレード 3 の局所性及び全身性有害事象の全体の発現率は両群で低かった。50～59 歳の年齢層において、RZV 及び gE/AS01<sub>E</sub> 接種による副反応は高齢の被験者と比較して多かった。いずれの接種群でもワクチン接種と関連のある SAE 又は pIMD は報告されなかった。</p> |
|-----------|--|

21) Chlibek R, et al. : J Infect Dis. 2013 ; 208 (12) : 1953-61

<外国人のデータ>

(ZOSTER-026 試験<sup>13, 14)</sup>)

海外第Ⅲ相試験で異なる接種スケジュールを評価した。

|               |   |
|---------------|---|
| <p>試験名</p>    | <p>50 歳以上の成人を対象とした GSK Biologicals 社の RZV を 0、2 か月目、0、6 か月目又は 0、12 か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ランダム化、非盲検、多施設共同、第Ⅲ相臨床試験</p>   |
| <p>目的</p>     | <p>・0-6 か月目接種群及び 0-12 か月目接種群において 2 回目接種後 1 か月目の抗 gE 液性免疫応答のワクチン応答率（VRR）を評価する。<br/>評価基準：0-6 か月目接種群及び 0-12 か月目接種群において 2 回目接種後 1 か月目の抗 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 か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。<br/>・2 回目接種後 1 か月目の抗 gE 液性免疫応答を指標として、0、2 か月目接種スケジュールに対する 0、6 か月目接種スケジュールの非劣性を検証する。<br/>非劣性の基準：2 回目接種後 1 か月目における抗 gE ELISA 抗体の幾何平均濃度（GMC）比（0-2 か月目接種群／0-6 か月目接種群）の 97.5%CI の上限値が 1.5 未満</p> <p>0、12 か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。<br/>・2 回目接種後 1 か月目の抗 gE 液性免疫応答を指標として、0、2 か月目接種スケジュールに対する 0、12 か月目接種スケジュールの非劣性を検証する。<br/>非劣性の基準：2 回目接種後 1 か月目における抗 gE ELISA 抗体の GMC 比（0-2 か月目接種群／0-12 か月目接種群）の 97.5%CI の上限値が 1.5 未満</p> |
| <p>試験デザイン</p> | <p>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）</p>  |
| <p>対象</p>     | <p>50 歳以上の成人（0-2 か月目接種群：119 例、0-6 か月目接種群：119 例、0-12 か月目接種群：116 例）</p>   |
| <p>主な選択基準</p> | <p>・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<br/>・女性の場合、妊娠の可能性がない者、又は妊娠の可能性がある場合、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</p>  |

V. 治療に関する項目

|               |  |
|---------------|--|
| <p>主な除外基準</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・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若しくは接種する予定のある者、帯状疱疹の既往歴がある者、水痘又は帯状疱疹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</li> <li>・妊婦又は授乳婦、若しくは一定期間に妊娠する予定のある者</li> <li>・ワクチンの 1 回目接種前 6 か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。</li> <li>・悪性腫瘍や HIV 感染等の疾患、若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</li> </ul>   |
| <p>試験方法</p>   | <p>50 歳以上の成人を、0-2 か月目接種群、0-6 か月目接種群、0-12 か月目接種群の 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。</p> <p>0-2 か月目接種群：0 日目、2 か月目に接種<br/> 0-6 か月目接種群：0 日目、6 か月目に接種<br/> 0-12 か月目接種群：0 日目、12 か月目に接種</p> <p>評価期間：最終ワクチン接種後 12 か月</p>  |
| <p>主要評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗 gE 液性免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 2 回目接種後 1 か月目に 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</li> <li>・ 2 回目接種後 1 か月目に ELISA 法により測定されたすべての被験者の抗 gE 抗体濃度</li> </ul> </li> </ul>   |
| <p>副次評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗 gE 液性免疫原性 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ELISA 法により測定されたすべての被験者のすべての採血ポイントの抗 gE 抗体濃度</li> </ul> </li> <li>・局所又は全身性特定有害事象の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の局所性特定有害事象の発現率、重症度及び持続期間</li> <li>・各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の全身性特定有害事象の発現率、重症度、持続期間及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・特定外有害事象の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・各ワクチン接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の MedDRA により分類された特定外有害事象の発現率、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・SAE の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・1 回目ワクチン接種から最終ワクチン接種後 30 日までのすべての SAE の発現率及びワクチン接種との関連性</li> <li>・最終ワクチン接種後 30 日から試験終了までのすべての SAE の発現率及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・注目すべき有害事象の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・1 回目ワクチン接種から最終ワクチン接種後 30 日までの pIMD の発現率</li> <li>・最終ワクチン接種後 30 日から試験終了までの pIMD の発現率</li> </ul> </li> </ul> |

| 結果 | <p><u>主要評価項目</u><br/>                 ・抗 gE 液性免疫原性<br/>                 0-6 か月目接種群及び0-12 か月目接種群の2回目接種後1か月目における抗 gE ELISA 抗体濃度の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;"><b>2回目ワクチン接種後1か月目における0-6 か月目接種群及び0-12 か月目接種群の抗 gE ELISA 抗体濃度に対するVRRと97.5%信頼区間(ATP免疫原性評価対象集団)</b></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%信頼区間</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 か月目接種群</td> <td>114</td> <td>110</td> <td>96.5</td> <td>90.4</td> <td>99.2</td> </tr> <tr> <td>0-12 か月目接種群</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 か月目接種群=0 か月目と6 か月目に RZV を接種<br/>                 0-12 か月目接種群=0 か月目と12 か月目に RZV を接種<br/>                 ワクチン応答を次のように定義した：<br/>                 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<br/>                 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<br/>                 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数<br/>                 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か月目に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<br/>                 0-2 か月目接種群及び0-6 か月目接種群の2回目接種後1か月目の抗 gE 液性免疫応答について、抗 gE ELISA GMC 比(0-2 か月目接種群/0-6 か月目接種群)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;"><b>2回目ワクチン接種後1か月目における抗 gE ELISA 抗体の調整 GMC 比(0-2 か月目接種群/0-6 か月目接種群) (ATP免疫原性評価対象集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">0-2 か月目接種群</th> <th colspan="4">0-6 か月目接種群</th> <th colspan="3">調整 GMC 比<br/>(0-2 か月目接種群/<br/>0-6 か月目接種群)</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 か月目接種群=0 か月目と2 か月目に RZV を接種<br/>                 0-6 か月目接種群=0 か月目と6 か月目に RZV を接種<br/>                 調整 GMC=ベースライン値と群年齢で調整した抗体濃度の幾何平均値<br/>                 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数<br/>                 97.5%CI*=調整 GMC の97.5%信頼区間(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<br/>                 97.5%CI=調整 GMC 比の97.5%信頼区間(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> |         |          |         |            |         |          |         |   |      |      |  |  | VRR |  |  |  |  |  | 97.5%信頼区間 |  | 接種群 | N | n | % | 下限 | 上限 | 0-6 か月目接種群 | 114 | 110 | 96.5 | 90.4 | 99.2 | 0-12 か月目接種群 | 110 | 104 | 94.5 | 87.6 | 98.3 | 0-2 か月目接種群 |  |  |  | 0-6 か月目接種群 |  |  |  | 調整 GMC 比<br>(0-2 か月目接種群/<br>0-6 か月目接種群) |  |  |  |  | 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%信頼区間  |         |          |         |   |      |      |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    | 接種群  | N       | n        | %       | 下限         | 上限      |          |         |   |      |      |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    | 0-6 か月目接種群   | 114     | 110      | 96.5    | 90.4       | 99.2    |          |         |   |      |      |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    | 0-12 か月目接種群  | 110     | 104      | 94.5    | 87.6       | 98.3    |          |         |   |      |      |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    | 0-2 か月目接種群   |         |          |         | 0-6 か月目接種群 |         |          |         | 調整 GMC 比<br>(0-2 か月目接種群/<br>0-6 か月目接種群) |      |      |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    |  |         | 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 |  |  |     |  |  |  |  |  |           |  |     |   |   |   |    |    |            |     |     |      |      |      |             |     |     |      |      |      |            |  |  |  |            |  |  |  |   |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |        |    |    |   |        |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |

V. 治療に関する項目

| 結果 | <p>・2回目接種後1か月目に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か月目接種群及び0-12か月目接種群の2回目接種後1か月目の抗gE液性免疫応答について、抗gE ELISA GMC比（0-2か月目接種群/0-12か月目接種群）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;"><b>2回目ワクチン接種後1か月目における抗gE ELISA抗体の調整GMC比<br/>（0-2か月目接種群/0-12か月目接種群）（ATP免疫原性評価対象集団）</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="4">0-2か月目接種群</th> <th colspan="4">0-12か月目接種群</th> <th colspan="3">調整GMC比<br/>（0-2か月目接種群/<br/>0-12か月目接種群）</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か月目接種群=0か月目と2か月目にRZVを接種<br/>                 0-12か月目接種群=0か月目と12か月目にRZVを接種<br/>                 調整GMC=ベースライン値と群年齢で調整した抗体濃度の幾何平均値<br/>                 N=ワクチン接種前後の結果が利用可能な被験者数<br/>                 97.5%CI*=調整GMCの97.5%信頼区間（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<br/>                 97.5%CI=調整GMC比の97.5%信頼区間（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><u>安全性</u><br/>                 0-2か月目接種群及び0-6か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か月目接種群では、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か月目接種群及び0-6か月目接種群において接種当たり1.7%、0-12か月目接種群において接種当たり1.8%で報告された。<br/>                 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か月目接種群4例、0-6か月目接種群9例、0-12か月目接種群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（これらの有害事象の多くは慢性疾患〔新生物〕であった）は未回復であった。SAEのため6例（0-2か月目接種群1例、0-6か月目接種群2例、0-12か月目接種群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。<br/>                 1回目ワクチン接種から試験終了までの期間にpIMD及び帯状疱疹症例の報告はなかった。</p> |         |          |         |            |         |          |         |                                      |      | 0-2か月目接種群 |  |  |  | 0-12か月目接種群 |  |  |  | 調整GMC比<br>（0-2か月目接種群/<br>0-12か月目接種群） |  |  |  |  | 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か月目接種群  |         |          |         | 0-12か月目接種群 |         |          |         | 調整GMC比<br>（0-2か月目接種群/<br>0-12か月目接種群） |      |           |  |  |  |            |  |  |  |                                      |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |       |    |    |   |       |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |
|    |  |         | 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      |  |  |  |            |  |  |  |                                      |  |  |  |  |          |  |  |  |          |  |         |  |  |   |       |    |    |   |       |    |    |   |    |    |     |         |         |         |     |         |         |         |      |      |      |

13) Lal H, et al. : Vaccine. 2018 ; 36 (1) : 148-154

14) 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）

6. 用法及び用量

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

標準として1回目の接種から2か月後に2回目の接種を行うこと。1回目の接種から2か月を超えた場合であっても、6か月後までに2回目の接種を行うこと。

7.2 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]

## (5) 検証的試験

## 1) 無作為化並行用量反応試験

該当なし

## 2) 比較試験

(国際共同試験 ZOSTER-006 試験<sup>7, 9)</sup>)

第Ⅲ相国際共同試験で 50 歳以上の被験者における帯状疱疹に対する有効性を評価した。

|         |   |
|---------|---|
| 試験名     | 50 歳以上の成人を対象とした GSK Biologicals 社 gE/AS01 <sub>B</sub> ワクチン筋肉内 2 回接種 (0、2 か月) の予防効果、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      | 帯状疱疹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 の帯状疱疹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、日本他 18 개국、268 施設)  |
| 対象      | 50 歳以上の成人 (RZV 群 : 7698 例、プラセボ群 : 7713 例)   |
| 主な組入れ基準 | 文書による同意が得られ、初回接種時の年齢が 50 歳以上の男性及び女性で、帯状疱疹の既往歴のない、帯状疱疹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。<br>・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<br>・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 歳以上の成人を、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 か月目) 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 (150mM 生理食塩液) を、1 回 0.5mL、初回接種後約 60 日の間隔をあけて 2 回筋肉内注射した。<br>評価期間 : 最長約 4~5 年   |
| 主要評価項目  | mTVC*における試験期間中の確定診断された帯状疱疹症例<br>※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 日以内に帯状疱疹を発症した被験者 (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。   |
| 副次評価項目  | <ul style="list-style-type: none"> <li>・重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間</li> <li>・帯状疱疹が確定診断された被験者における、帯状疱疹簡易疼痛調査用紙 (ZBPI) によって評価した確定診断された帯状疱疹発症発現後の全疼痛発現期間を通じての重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間</li> <li>・すべての死亡*及び帯状疱疹に関連する死亡の発現率</li> <li>・試験期間中のすべての死亡*及び帯状疱疹に関連する死亡の発現率</li> <li>・帯状疱疹関連合併症の発現率</li> <li>・帯状疱疹が確定診断された被験者における、試験期間中に発現した帯状疱疹関連合併症の発現率</li> <li>・すべての入院*及び帯状疱疹に関連する入院の発現率</li> <li>・試験期間中のすべての入院*及び帯状疱疹に関連する入院の発現率</li> <li>・帯状疱疹の鎮痛薬の投与期間</li> <li>・帯状疱疹が確定診断された被験者における、試験期間中の帯状疱疹の鎮痛薬の投与期間</li> </ul> |

V. 治療に関する項目

| <p>副次評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・被験者の部分集団における局所性及び全身性特定有害事象             <ul style="list-style-type: none"> <li>・7日間患者日誌部分集団の被験者における、各ワクチン接種後7日間（接種0～6日目）の各局所性特定有害事象の発現及び重症度</li> <li>・7日間患者日誌部分集団の被験者における、各ワクチン接種後7日間（接種0～6日目）の各全身性特定有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・特定外有害事象             <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての被験者における、各ワクチン接種後30日間（接種0～29日目）のMedDRAにより分類した特定外有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・SAE             <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての被験者における、0か月目から14か月目までのすべてのSAEの発現及びワクチン接種との関連性</li> <li>・すべての被験者における、全試験期間中の試験参加又は併用したGSK社の薬剤/ワクチンと関連があるSAEの発現</li> <li>・すべての被験者における、全試験期間中のすべての死亡に至るSAEの発現</li> </ul> </li> <li>・事前に規定した有害事象の発現             <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての被験者における、全試験期間中のすべてのpIMDの発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> <p>注：pIMDは従来、自己免疫疾患及びその他の免疫の関与が疑われる疾患の新規発現としていた。</p> </li> <li>・医療機関の受診を要する有害事象の発現             <ul style="list-style-type: none"> <li>・すべての被験者における、0か月目から8か月目までのスケジュール外の医療機関の受診（入院、救急外来の受診、又は病院の受診・往診と定義）を要する有害事象の発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> <p>*すべての死亡及び入院の減少に関する有効性の評価は実施しなかった。</p> </li> </ul>   |   |         |              |      |     |         |              |         |       |       |         |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |         |  |     |   |   |       |              |   |   |       |              |     |    |    |         |      |   |         |     |      |    |         |     |       |       |       |         |         |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |       |      |   |        |     |      |    |        |     |       |       |       |         |       |      |   |         |     |      |     |         |      |       |       |       |         |      |      |   |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |
|---------------|---|---|---------|--------------|------|-----|---------|--------------|---------|-------|-------|---------|--|-----|--|--|--|--|--|--|--|--|---------|--|-----|---|---|-------|--------------|---|---|-------|--------------|-----|----|----|---------|------|---|---------|-----|------|----|---------|-----|-------|-------|-------|---------|---------|------|---|--------|-----|------|----|--------|------|-------|-------|-------|---------|-------|------|---|--------|-----|------|----|--------|-----|-------|-------|-------|---------|-------|------|---|---------|-----|------|-----|---------|------|-------|-------|-------|---------|------|------|---|---------|-----|------|-----|---------|-----|-------|-------|-------|---------|
| <p>結果</p>     | <p><u>有効性</u><br/>           全試験期間中の帯状疱疹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：<br/>           全体及び年齢層別（調整後の全ワクチン接種集団－帯状疱疹最終有効性解析）</p> <table border="1"> <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 colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2"></th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> </tr> <tr> <th>年齢層</th> <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>&lt;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>&lt;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>&lt;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>&lt;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>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え帯状疱疹ワクチン<br/>           N=各群の被験者数<br/>           n=1回以上帯状疱疹と確定診断された被験者数<br/>           最初に帯状疱疹と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年）<br/>           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<br/>           有効性（%）=ワクチン有効性（ポアソン法）<br/>           *：有効性を地域で調整した。<br/>           **：有効性を年齢層と地域で調整した。<br/>           p-値=被験者数について条件付きの両側正確なp値</p> |   | RZV     |              |      |     | プラセボ    |              |         |       | 有効性   |         |  | p-値 |  |  |  |  |  |  |  |  | 95%信頼区間 |  | 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 | 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     |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |         |  |     |   |   |       |              |   |   |       |              |     |    |    |         |      |   |         |     |      |    |         |     |       |       |       |         |         |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |       |      |   |        |     |      |    |        |     |       |       |       |         |       |      |   |         |     |      |     |         |      |       |       |       |         |      |      |   |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |
|               |   |   |         |              |      |     |         |              | 95%信頼区間 |       |       |         |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |         |  |     |   |   |       |              |   |   |       |              |     |    |    |         |      |   |         |     |      |    |         |     |       |       |       |         |         |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |       |      |   |        |     |      |    |        |     |       |       |       |         |       |      |   |         |     |      |     |         |      |       |       |       |         |      |      |   |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |
| 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    |         |  |     |  |  |  |  |  |  |  |  |         |  |     |   |   |       |              |   |   |       |              |     |    |    |         |      |   |         |     |      |    |         |     |       |       |       |         |         |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |       |      |   |        |     |      |    |        |     |       |       |       |         |       |      |   |         |     |      |     |         |      |       |       |       |         |      |      |   |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |
| 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。帯状疱疹に対する有効性の 95%CI の下限値が 25%を上回ったことから、主要目的は検証された。<br/>                 すべての年齢層において帯状疱疹に対する有効性は一貫していた。<br/>                 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帯状疱疹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検証された。</p> <p><b>QOL</b><br/>                 全体として、ZBPI に基づいて評価した種々のパラメータに関し、帯状疱疹が確定診断された被験者において RZV 群がプラセボ群に比べて QOL が高い傾向が認められた。</p> <p><b>免疫原性</b><br/>                 3 か月目の抗 gE 抗体濃度の調整幾何平均 (GM) 及び GM 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">群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">調整済み平均値</th> <th colspan="3">調整済み平均値比</th> <th rowspan="2">比の p-値</th> </tr> <tr> <th>値</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> <th>値</th> <th colspan="2">95%信頼区間</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>&lt;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> <p>N=各群の被験者数<br/>                 信頼区間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。<br/>                 接種群及び年齢層を固定効果、接種前（0 か月目）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 か月目（3 か月目）に高い抗 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 か月目）でも接種前レベルを上回っていた。</p> <p><b>3 か月目の 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)</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">群</th> <th rowspan="2">N</th> <th colspan="3">調整済み平均値</th> <th colspan="3">調整済み平均値比</th> <th rowspan="2">比の p-値</th> </tr> <tr> <th>値</th> <th colspan="2">95%信頼区間</th> <th>値</th> <th colspan="2">95%信頼区間</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>&lt;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> <p>N=各群の被験者数<br/>                 信頼区間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。<br/>                 治療効果及び年齢群を固定効果、接種前（0 か月目）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 か月目（3 か月目）に高い gE 特異的細胞性免疫応答が認められ、RZV 群の細胞性免疫応答は 2 回目接種後 3 年目（38 か月目）でも接種前レベルを上回っていた。</p> |         |         |         |          |         |       |         | 群 | N | 調整済み平均値 |  |  | 調整済み平均値比 |  |  | 比の p-値 | 値 | 95%信頼区間 |  | 値 | 95%信頼区間 |  | 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 | . | . | . | . | 群 | N | 調整済み平均値 |  |  | 調整済み平均値比 |  |  | 比の p-値 | 値 | 95%信頼区間 |  | 値 | 95%信頼区間 |  | 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 | . | . | . |
| 群    | N  | 調整済み平均値 |         |         | 調整済み平均値比 |         |       | 比の p-値  |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |
|      |  | 値       | 95%信頼区間 |         | 値        | 95%信頼区間 |       |         |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |
| 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  | .        | .       | .     | .       |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |
| 群    | N  | 調整済み平均値 |         |         | 調整済み平均値比 |         |       | 比の p-値  |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |
|      |  | 値       | 95%信頼区間 |         | 値        | 95%信頼区間 |       |         |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |
| 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  | .        | .       | .     | .       |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |      |         |         |         |       |       |       |         |      |      |        |        |        |   |   |   |   |   |   |         |  |  |          |  |  |        |   |         |  |   |         |  |     |     |         |         |         |       |       |       |         |      |     |        |       |        |   |   |   |

V. 治療に関する項目

|    |  |
|----|--|
| 結果 | <p><u>安全性</u><br/> 50歳以上の被験者（患者日誌 TVC、初回接種及び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%であり、プラセボ群に比べてRZV群で高かった。RZV群で多く報告された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。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SAEで多く報告されたものは、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群とプラセボ群に差は認められなかった。</p> |
|----|--|

7) Lal H, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 (22) : 2087-96

9) 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）

（国際共同試験 ZOSTER-022試験<sup>8, 10)</sup>）

第Ⅲ相国際共同試験で70歳以上の被験者における帯状疱疹に対する有効性を評価した。

|         |  |
|---------|--|
| 試験名     | 70歳以上の成人を対象としたGSK Biologicals社gE/AS01 <sub>B</sub> ワクチン筋肉内2回接種（0、2か月）の予防効果、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      | 帯状疱疹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の帯状疱疹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、日本他18か国、267施設）   |
| 対象      | 70歳以上の成人（RZV群：6950例、プラセボ群：6950例）   |
| 主な組入れ基準 | <p>文書による同意が得られ、初回接種時の年齢が70歳以上の男性又は女性で、帯状疱疹の既往歴のない、帯状疱疹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。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・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</li> </ul> |
| 試験方法    | <p>50歳以上の成人を、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か月目）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（150mM生理食塩液）を、1回0.5mL、初回接種後約60日の間隔をあけて2回筋肉内注射した。</p> <p>評価期間：最長約4～5年</p>                       |

|               |  |
|---------------|--|
| <p>主要評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 確定診断された帯状疱疹症例 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ mTVC*における試験期間中の確定診断された帯状疱疹症例</li> </ul> </li> </ul> <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 日以内に帯状疱疹を発症した被験者（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>副次評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 帯状疱疹が確定診断された被験者における、ZBPI によって評価した確定診断された帯状疱疹発疹発現後の全疼痛発現期間を通じての重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間</li> </ul> </li> <li>・ すべての死亡*及び帯状疱疹に関連する死亡の発現率 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験期間中のすべての死亡及び帯状疱疹に関連する死亡の発現率</li> </ul> </li> <li>・ 帯状疱疹関連合併症の発現率 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 帯状疱疹が確定診断された被験者における、試験期間中に発現した帯状疱疹関連合併症の発現率</li> </ul> </li> <li>・ すべての入院*及び帯状疱疹に関連する入院の発現率 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 試験期間中のすべての入院及び帯状疱疹に関連する入院の発現率</li> </ul> </li> <li>・ 帯状疱疹の鎮痛薬の投与期間 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 帯状疱疹が確定診断された被験者における、試験期間中の帯状疱疹の鎮痛薬の投与期間</li> </ul> </li> <li>・ 被験者の部分集団における局所性及び全身性特定有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7 日間患者日誌部分集団の被験者における、各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の各局所性特定有害事象の発現及び重症度</li> <li>・ 7 日間患者日誌部分集団の被験者における、各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の各全身性特定有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・ 特定外有害事象 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ すべての被験者における、各ワクチン接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の MedDRA により分類した特定外有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・ SAE <ul style="list-style-type: none"> <li>・ すべての被験者における、0 か月目から 14 か月目までのすべての SAE の発現及びワクチン接種との関連性</li> <li>・ すべての被験者における、全試験期間中の試験参加又は併用した GSK 社の薬剤／ワクチンと関連がある SAE の発現</li> <li>・ すべての被験者における、全試験期間中のすべての死亡に至る SAE の発現</li> </ul> </li> <li>・ 事前に規定した有害事象の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ すべての被験者における、全試験期間中のすべての pIMD の発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> </ul> <p>注：pIMD は従来、自己免疫疾患及びその他の免疫の関与が疑われる疾患の新規発現としていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 医療機関の受診を要する有害事象の発現 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ すべての被験者における、0 か月目から 8 か月目までのスケジュール外の医療機関の受診（入院、救急外来の受診、又は病院の受診・往診と定義）を要する有害事象の発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> </ul> <p>*すべての死亡及び入院の減少に関する有効性の評価は実施しなかったが、記述的な安全性に関する表及び SAE の一覧表は作成した。</p> |

V. 治療に関する項目

|   |  |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |
|---|--|---------|---------|---------|--------------|-------|-------|---------|--------------|-------|-------|-------|---------|
| 結果  | <p><u>有効性</u></p> <p>全試験期間中の帯状疱疹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>   |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |
|   | RZV  |         |         |         | プラセボ         |       |       |         | 有効性          |       |       | p-値   |         |
|   |  |         |         |         |              |       |       |         | 95%CI        |       |       |       |         |
|   | 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    |         |
|   | 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 |
|   | <p>RZV=組換え帯状疱疹ワクチン<br/>                     N=各群の被験者数<br/>                     n=1回以上帯状疱疹と確定診断された被験者数<br/>                     最初に帯状疱疹と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年）<br/>                     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<br/>                     有効性（%）=ワクチン有効性（ポアソン法）<br/>                     *：有効性を地域で調整した。<br/>                     **：有効性を年齢層と地域で調整した。<br/>                     p-値=被験者数について条件付きの両側正確な p 値</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。帯状疱疹に対する有効性の 95%CI の下限値が 10%を上回ったことから、主要目的は検証された。帯状疱疹に対する高い有効性は両年齢層で一貫していた。</p>   |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |
|   | <p><u>QOL</u></p> <p>全体として、ZBPI に基づき評価した種々のパラメータに関して、帯状疱疹が確定診断された被験者において、プラセボ群に比べて RZV 群で QOL が高い傾向が認められた。EQ-5D 及び SF-36 質問票に基づき評価された種々のパラメータに関し、RZV 群とプラセボ群に差は認められなかった。</p>   |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |
| <p><u>免疫原性</u></p> <p>3 か月目の抗 gE 抗体濃度の調整 GM 及び GM 比（ATP 免疫原性評価対象集団－液性免疫）</p>  |  |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |
|   |  | 調整済み平均値 |         |         | 調整済み平均値比     |       |       | 比の p-値  |              |       |       |       |         |
|   |  | 95%信頼区間 |         |         | 95%信頼区間      |       |       |         |              |       |       |       |         |
| 群   | N  | 値       | 下限      | 上限      | 値            | 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  | .            | .     | .     | .       |              |       |       |       |         |
| <p>N=各群の被験者数<br/>                     信頼区間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。<br/>                     接種群及び年齢層を固定効果、接種前（0 か月目）の対数変換した抗体濃度を共変量とした ANCOVA モデル</p> |  |         |         |         |              |       |       |         |              |       |       |       |         |

|           |   |
|-----------|---|
| <p>結果</p> | <p>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 か月目 (3 か月目) に高い抗 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 か月目) まで接種前レベルを上回っていた。</p> <p><u>安全性</u><br/>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、初回接種及び 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。</p> <p>ワクチン接種後 30 日間に発現した特定外有害事象 (TVC、初回接種及び 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 群で多く報告された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。</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 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。</p> <p>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 群とプラセボ群に差は認められなかった。</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%)、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：急性骨髄性白血病、好中球減少性敗血症) で報告された。</p> <p>非重篤な有害事象により試験を中止した被験者数は RZV 群がプラセボ群に比べ多かった (RZV 群が 47 例、プラセボ群が 15 例、TVC)。SAE により試験を中止した被験者数について、RZV 群とプラセボ群に差は認められなかった。</p> |
|-----------|---|

8) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 (11) : 1019-32

10) 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)

< ZOSTER-006/022 試験の併合解析 >

ZOSTER-006 試験<sup>7, 9)</sup> 及び ZOSTER-022 試験<sup>8, 10)</sup> 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。

|               |  |
|---------------|--|
| <p>目的</p>     | <ul style="list-style-type: none"> <li>・二つの第Ⅲ相試験全体での 70 歳以上の被験者における帯状疱疹後神経痛 (PHN) の発症に及ぼす影響を、プラセボと比較して評価する。</li> <li>・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帯状疱疹予防に関する有効性の推定値を統合する。</li> </ul>   |
| <p>対象</p>     | <p>ZOSTER-006 及び 022 試験の被験者 (RZV 群 : 14645 例、プラセボ群 : 14660 例)</p>  |
| <p>主要評価項目</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 70 歳以上の被験者における、全試験期間中の mTVC*で算出した PHN の発症</li> <li>・ 70 歳以上の被験者における、全試験期間中に確定診断された帯状疱疹の発症</li> </ul> <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 日以内に帯状疱疹を発症した被験者 (確定診断例)、接種部位・経路の誤りまたは不明例、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または誤った治験ワクチンの接種例を除いた集団。</p> |

V. 治療に関する項目

| <p>副次評価項目</p>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 帯状疱疹が確定診断された 70 歳以上の被験者における、ZBPI によって評価した確定診断された帯状疱疹発疹発現後の全疼痛発現期間を通じての重度で最も強い帯状疱疹関連疼痛の持続期間</li> </ul> </li> <li>・ 被験者の部分集団における局所性及び全身性特定有害事象             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 7 日間患者日誌部分集団の 70 歳以上の被験者における、各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の各局所性特定有害事象の発現及び重症度</li> <li>・ 7 日間患者日誌部分集団の 70 歳以上の被験者における、各ワクチン接種後 7 日間（接種 0～6 日目）の各全身性特定有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・ 特定外有害事象             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 70 歳以上の被験者における、各ワクチン接種後 30 日間（接種 0～29 日目）の MedDRA により分類した特定外有害事象の発現、重症度及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・ SAE             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 70 歳以上の被験者における、0 か月目から 14 か月目までのすべての SAE の発現及びワクチン接種との関連性</li> <li>・ 70 歳以上の被験者における、全試験期間中の試験参加又は併用した GSK 社の薬剤/ワクチンと関連性がある SAE の発現</li> <li>・ 70 歳以上の被験者における、全試験期間中のすべての死亡に至る SAE の発現</li> </ul> </li> <li>・ 事前に規定した有害事象の発現             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 70 歳以上の被験者における、全試験期間中のすべての pIMD の発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> <li>・ 医療機関の受診を要する有害事象の発現             <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 70 歳以上の被験者における、0 か月目から 8 か月目までのスケジュール外の医療機関の受診（入院、救急外来の受診、又は病院の受診・往診と定義）を要する有害事象の発現及びワクチン接種との関連性</li> </ul> </li> </ul>   |      |     |         |              |      |     |         |              |        |         |        |         |  |     |     |   |       |              |   |   |       |              |     |         |    |    |            |          |      |   |        |     |      |    |        |     |       |       |       |         |        |     |   |        |     |     |    |        |      |        |       |        |        |            |          |      |    |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |        |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |                     |          |      |    |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |        |      |   |        |     |      |    |        |      |       |       |       |         |         |      |    |         |     |      |     |         |     |       |       |       |         |
|---------------------|---|------|-----|---------|--------------|------|-----|---------|--------------|--------|---------|--------|---------|--|-----|-----|---|-------|--------------|---|---|-------|--------------|-----|---------|----|----|------------|----------|------|---|--------|-----|------|----|--------|-----|-------|-------|-------|---------|--------|-----|---|--------|-----|-----|----|--------|------|--------|-------|--------|--------|------------|----------|------|----|---------|-----|------|-----|---------|-----|-------|-------|-------|---------|--------|------|---|--------|-----|------|----|--------|------|-------|-------|-------|---------|---------------------|----------|------|----|---------|-----|------|-----|---------|-----|-------|-------|-------|---------|--------|------|---|--------|-----|------|----|--------|------|-------|-------|-------|---------|---------|------|----|---------|-----|------|-----|---------|-----|-------|-------|-------|---------|
| <p>結果</p>           | <p>有効性</p> <p>全試験期間中の帯状疱疹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：<br/>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>95%信頼区間</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>&lt;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>&lt;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>&lt;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>&lt;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>&lt;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>&lt;0.0001</td> </tr> </tbody> </table> <p>RZV=組換え帯状疱疹ワクチン<br/>N=各群の被験者数<br/>n=1 回以上帯状疱疹と確定診断された被験者数<br/>最初に帯状疱疹と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年）<br/>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<br/>有効性（%）=ワクチン有効性（ポアソン法）<br/>*：有効性を地域で調整した。<br/>**：有効性を年齢層と地域で調整した。<br/>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) | (%) | 95%信頼区間 | 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) | (%)    | 95%信頼区間 | 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。带状疱疹に対する有効性の 95%CI の下限値が 10%を上回ったことから、主要目的は検証された。带状疱疹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：<br/>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% 信頼区間   |       |        |         |
|   | 試験  | 年齢層      | N       | n       | T<br>(年) | n/T<br>(1000 人年) | N        | n       | T<br>(年) | n/T<br>(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<br>ZOSTER<br>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=組換え带状疱疹ワクチン<br/>N=各群の被験者数<br/>n=1 回以上带状疱疹と確定診断された被験者数<br/>最初に带状疱疹と確定診断された時点で打ち切った合計追跡期間（年）<br/>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<br/>PHN 発症の減少率（ポアソン法）<br/>*：減少率を地域で調整した。<br/>**：減少率を年齢層と地域で調整した。<br/>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><b>QOL</b><br/>全体として、ZBPI に基づき評価した種々のパラメータに関して、プラセボ群に比べて RZV 群で QOL が高い傾向が認められた。EQ-5D 及び SF-36 質問票に基づき評価した種々のパラメータに関し、RZV 群とプラセボ群で差は認められなかった。</p> <p><b>免疫原性</b><br/>3 か月目の抗 gE 抗体濃度の調整 GM 及び GM 比 (ATP 免疫原性評価対象集団—液性免疫 [50 歳以上])</p> |          |         |         |          |                  |          |         |          |                  |            |       |        |         |
|   |   |          | 調整済み平均値 |         |          |                  | 調整済み平均値比 |         |          |                  |            |       |        |         |
|   |   |          | 95%信頼区間 |         |          |                  | 95%信頼区間  |         |          |                  |            |       |        |         |
|   | 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<br/>信頼区間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。<br/>接種群及び年齢層を固定効果、接種前（0 か月目）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 か月目に高い抗 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> <p><u>安全性</u></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%であり、プラセボ群に比べて RZV 群で高かった。RZV 群で多く報告された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 日間に発現した特定外有害事象（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 群で多く報告された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>結果</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 群とプラセボ群に差は認められなかった。</p> |
|--|---|

7) Lal H, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 (22) : 2087-96

8) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 (11) : 1019-32

9) 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）

10) 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）

### 3) 安全性試験

該当資料なし



4) 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<sup>15)</sup>）  
「V. 治療に関する項目（2）臨床効果」の項 <海外臨床試験> 4) 参照  
15) Godeaux O, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (5) : 1051-8
- ・ 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<sup>16)</sup>）  
「V. 治療に関する項目（2）臨床効果」の項 <海外臨床試験> 5) 参照  
16) Schwarz TF, et al. : J Infect Dis. 2017 ; 216 (11) : 1352-61
- ・ 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<sup>17)</sup>）  
「V. 治療に関する項目（2）臨床効果」の項 <海外臨床試験> 6) 参照  
17) Stadtmauer EA, et al. : Blood. 2014 ; 124 (19) : 2921-9
- ・ 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<sup>18)</sup>）  
「V. 治療に関する項目（2）臨床効果」の項 <海外臨床試験> 6) 参照  
18) Berkowitz EM, et al. : J Infect Dis. 2015 ; 211 (8) : 1279-87

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）  
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試験の概要  
該当資料なし

## 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

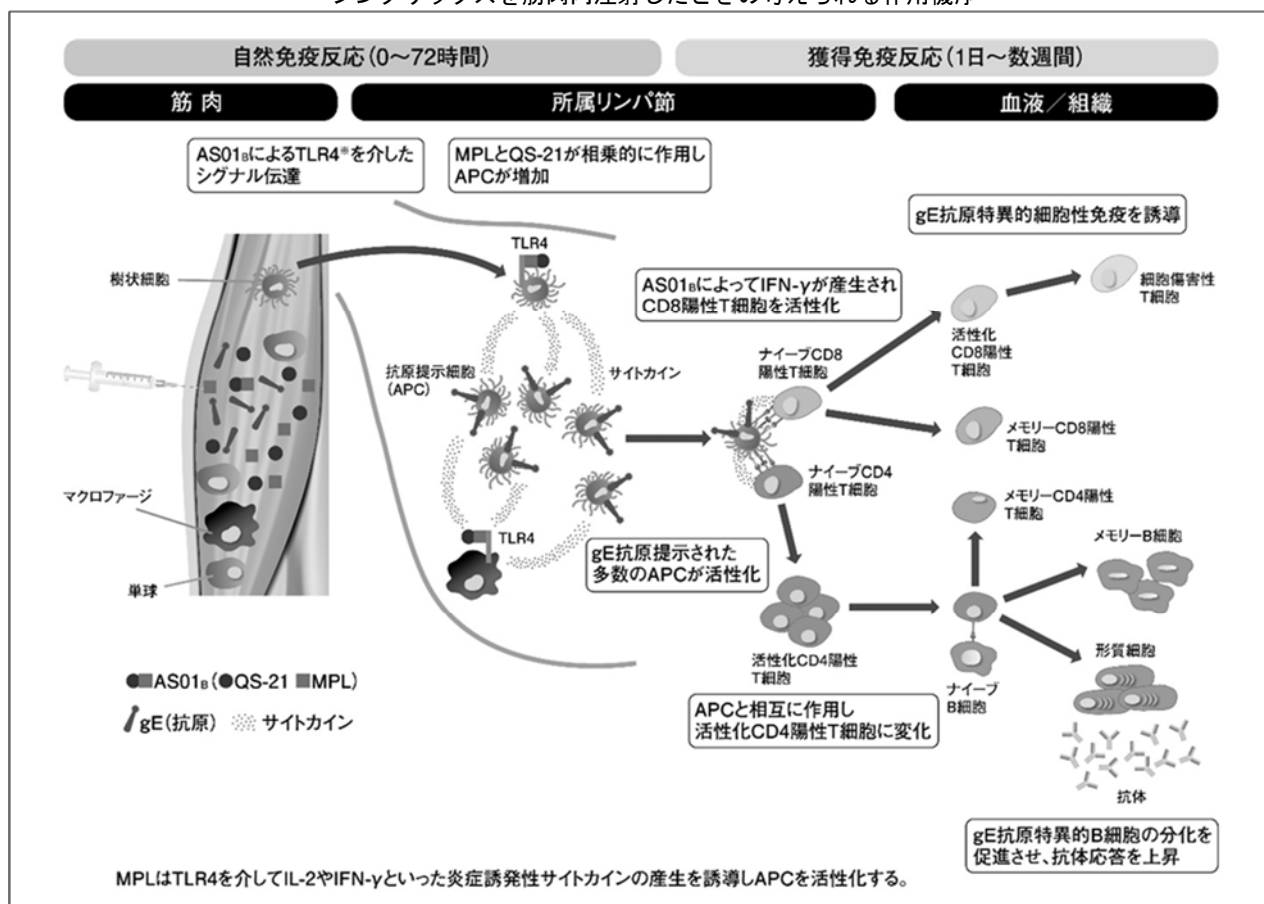
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>22, 23)</sup>

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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> の成分である MPL 及び QS-21 は、TLR4<sup>\*</sup> 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<sub>B</sub> によって産生される IFN- $\gamma$  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。

(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 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ZOSTER-006 試験 結果 免疫原性」の項参照

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低く、アジュバントを添加することで高い 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、高い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が示された。本剤の皮下及び筋肉内注射のいずれにおいても高い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 3. 臨床成績 (5) 検証的試験 2) 比較試験 ZOSTER-006 試験 結果 免疫原性」の項参照

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 最高血中濃度到達時間  
該当資料なし
- (3) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (4) 中毒域  
該当資料なし
- (5) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし
- (6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因  
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) バイオアベイラビリティ  
該当資料なし
- (4) 消失速度定数  
該当資料なし
- (5) クリアランス  
該当資料なし
- (6) 分布容積  
該当資料なし
- (7) 血漿蛋白結合率  
該当資料なし

### 3. 吸収

該当資料なし

### 4. 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

### 5. 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（CYP450 等）の分子種

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比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

---

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

### 6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

該当資料なし

(2) 排泄率

該当資料なし

(3) 排泄速度

該当資料なし

### 7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

### 8. 透析等による除去率

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. 接種不適合者（予防接種を受けることが適当でない者）

被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。

- 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ため、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. 治療に関する項目」の項参照

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」の項参照

## 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://www.mhlw.go.jp/web/t\\_doc?dataId=79018000&dataType=0&pageNo=1](https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=79018000&dataType=0&pageNo=1)) (2020 年 8 月アクセス)

定期接種実施要領 (<https://www.mhlw.go.jp/content/000620096.pdf>) (2020 年 8 月アクセス)

- 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時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なされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者

## 9.1.6 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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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シ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シ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）

本剤は 50 歳以上を対象としており、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シ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<sup>注</sup>）

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。

注）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ため頻度不明とした。

##### （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現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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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                                    | 頻度不明      |
|----------------|-------------------|---------|---|-----------|
| 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<br>(注射部位) | 疼痛、発赤、腫脹          | そう痒感、熱感 | 注射部位反応、発疹、炎症、硬結、関節痛、内出血、浮腫、不快感          |           |
| 消化器            | 胃腸症状（悪心、嘔吐、下痢、腹痛） |         |   |           |
| 精神神経系          | 頭痛                |         | 浮動性めまい、不眠症、傾眠、嗜眠                        |           |
| 筋・骨格系          | 筋肉痛               |         | 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、悪寒、発熱          | 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）

本剤の2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験（ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験）の成績（安全性統合解析対象 14645 例の集計）に基づいている。

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

ワクチン接種後7日間の局所性・全身性特定有害事象（ZOSTER-006<sup>7)</sup>/022<sup>8)</sup>試験の併合解析）

副反応発現例数

|              |      | 被験者数                |             | 発現例数（%）    |         |
|--------------|------|---------------------|-------------|------------|---------|
|              |      |                     |             | 全例         | 日本人部分集団 |
| 局所<br>（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 <sup>注)</sup> | 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

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

|   | 接種者数<br>(N) | 特定有害事象                           | 局所性<br>特定有害事象 | 全身性<br>特定有害事象 | 特定外有害事象<br>(接種後30日間) |
|---|-------------|----------------------------------|---------------|---------------|----------------------|
| 4価季節性インフルエンザワクチン <sup>注)</sup> の<br>同時接種<br>(ZOSTER-004 試験) | 411         | 89.8                             | 85.9          | 74.5          | 26.6                 |
| 帯状疱疹の既往<br>(ZOSTER-033 試験)                                  | 95          | 81.1                             | 77.9          | 71.6          | 31.3<br>(N=96)       |
| 自家造血幹細胞移植施<br>行者<br>(ZOSTER-001 試験)                         | 90          | 特定又は特定外<br>有害事象の発現率<br>93.1~96.7 | 65.4~84.6     | 53.8~80.8     |                      |
| HIV 感染者<br>(ZOSTER-015 試験)                                  | 191         | 特定及び特定外<br>有害事象の発現率<br>97.3      | 97.3          | 95.9          |                      |

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) 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）。
- (5) 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。
- (6) 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.2 参照]
- (7) 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<sup>19)</sup>。
- (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、組織や血管あるいは骨に到達しないよう、各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

### (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」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 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 (100µg)/AS01<sub>B</sub>

麻酔下の雄 Wistar ラット（4 匹）を用いて、gE (100µg)/AS01<sub>B</sub> 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 (100µg)/AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> は心血管系及び呼吸系に影響を及ぼさなかった。

#### AS01<sub>B</sub>

麻酔下の雄 Wistar ラット（4 匹）に、AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub>

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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与 6 時間後の体温に生理食塩液接種後と比較してわずかな上昇がみられたが、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<sub>B</sub> 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。

(4) 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 (100µg) /AS01B

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）に gE (100µg) /AS01B 500µL 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/AS01B 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 (100µg) /AS01B 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明らかな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、異常所見は認められなかった。病理組織学的検査では、最終投与 3 日後剖検例の gE (100µg) /AS01B 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 (100µg) /AS01B 群の炎症性変化は著しく軽減した。その他の器官では、最終投与 3 及び 28 日後ともに毒性的に意義のある変化は認められなかった。

#### gE (50µg) /AS01B

雌雄 NZW ウサギ（各群 10 匹）に gE (50µg) /AS01B 500µL 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 (50µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B 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、その他の変化は認められなかった。初回及び最終投与の翌日、gE (50µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B の皮下及び筋肉内投与群に明らかな変化は認められなかった。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 (50µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B に関連した投与部位の変化は認められなかったが、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 (50µg) /AS01B の皮下及び筋肉内投与群では、全身性の影響に明らかな差は認められなかったが、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 (50µg) /AS01B 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<sub>B</sub>**

雌雄 SD ラット（各群 15 匹）の左右両後肢の筋肉に AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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、投与部位の軽微な所見がみられた。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明らかな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完全に消失又は生理食塩液対照群と同程度まで軽減した。

**(3) 生殖発生毒性試験****gE (50µg)/AS01<sub>B</sub>****雄受胎能に関する試験**

雄 CD ラット（各群 22 匹）に gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与による影響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 gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 200µL を筋肉内投与した。妊娠・授乳期間中にみられた一過性的局所浮腫以外、gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 投与に関連した影響は認められなかった。交配前 4 週間及び妊娠・授乳期間を通して、gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 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 gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 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差は認められなかった。胎児検査では、gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 投与によると考えられる外形・内臓・骨格異常は認められなかった。妊娠・分娩に対する gE (50µg)/AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与による影響は認められなかった。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<sub>B</sub> 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認められなかった。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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与による影響は認められなかった。

AS01<sub>B</sub>

**雄受胎能に関する試験**

雄 CD ラット（各群 22 匹）に AS01<sub>B</sub> 100 $\mu$ 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 200 $\mu$ 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<sub>B</sub> 200 $\mu$ 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わずかに低値を示したが、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<sub>B</sub> 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差は認められなかった。出生後評価において、AS01<sub>B</sub> 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わずかながら低値であったが、胚・胎児発生評価において、着床数の変化は認められておらず、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<sub>B</sub> 投与によると考えられる外形・内臓・骨格異常は認められなかった。妊娠・分娩に対する AS01<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与による影響は認められなかった。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<sub>B</sub> 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認められなかった。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<sub>B</sub> 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<sub>B</sub> 投与による影響は認められなかった。

## (4) その他の特殊毒性

## 1) 局所刺激性

gE (100µg) /AS01B

雌雄 NZW ウサギ (各群 3 匹) の右腓腹筋に、gE (100µg) /AS01B 500µL 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 (100µg) /AS01B の局所又は全身性の影響を示唆する肉眼的所見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 (100µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B

雌雄 NZW ウサギ (各群 3 匹) の右大腿部に、gE (50µg) /AS01B 500µL 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 (50µg) /AS01B 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 (50µg) /AS01B 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。

AS01B

雌雄 NZW ウサギ (各群 3 匹) の右腓腹筋に、AS01B 500µL 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顕著な所見はみられなかったが、AS01B 群の投与部位では軽微な炎症反応が認められた。

## 2) 遺伝毒性 (ラット)

AS01B

AS01B 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 AS01B を投与し、血液細胞及び骨髄への影響を再評価した結果、AS01B は骨髄における赤血球産生に影響を及ぼさないことが示された。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、軽度な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。

## 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. 有効期間又は使用期限

有効期間：36 か月

### 3. 貯法・保存条件

凍結を避けて、2～8℃で保存

### 4. 薬剤取扱い上の注意点

#### (1) 薬局での取扱い上の留意点について

##### 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。

20.2 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。

#### (2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有り

#### (3) 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」を参照すること

### 5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

### 6. 包装

1 バイアル（専用溶解用液 0.5mL 1 本添付）

**7. 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romob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）

**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）

**8. 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

**9. 国際誕生年月日**

2017年10月13日

**10. 製造販売承認年月日及び承認番号**

製造販売承認年月日：2018年3月23日

承認番号：23000AMX00460000

**11. 薬価基準収載年月日**

薬価基準収載適用外

**12. 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**

該当しない

**13. 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

**14. 再審査期間**

8年（2018年3月23日～2026年3月22日）

**15. 投薬期間制限医薬品に関する情報**

該当しない

**X. 管理的事項に関する項目**

**16. 各種コード**

| 販売名        | HOT（13桁）番号    | 厚生労働省薬価基準<br>収載医薬品コード | レセプト電算コード |
|------------|---------------|-----------------------|-----------|
| シングリックス筋注用 | 1821086010101 | —                     | —         |

**17. 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) : 255-63
- 2) 国立感染症研究所 感染疫学センター : IASR. 2013 ; 34 (10) : 298-300
- 3) Toyama N, et al. : J Med Virol. 2009 ; 81 (12) : 2053-8
- 4) Takao Y, et al. : J Epidemiol. 2015 ; 25 (10) : 617-25
- 5) Kawai K, et al. : BMJ Open. 2014 ; 4 (6) : e004833
- 6) Volpi A. : Herpes. 2007 ; 14 (Suppl2) : 35-9
- 7) Lal H, et al. : N Engl J Med. 2015 ; 372 (22) : 2087-96
- 8) Cunningham AL, et al. : N Engl J Med. 2016 ; 375 (11) : 1019-32
- 9) 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)
- 10) 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)
- 11) Chlibek R, et al. : Vaccine. 2016 ; 34 (6) : 863-8
- 12) Hastie A, et al. : J Infect Dis. published online June 5, 2020
- 13) Lal H, et al. : Vaccine. 2018 ; 36 (1) : 148-154
- 14) 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)
- 15) Godeaux O, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (5) : 1051-8
- 16) Schwarz TF, et al. : J Infect Dis. 2017 ; 216 (11) : 1352-61
- 17) Stadtmauer EA, et al. : Blood. 2014 ; 124 (19) : 2921-9
- 18) Berkowitz EM, et al. : J Infect Dis. 2015 ; 211 (8) : 1279-87
- 19) Vink P, et al. : Hum Vaccin Immunother. 2017 ; 13 (3) : 574-8
- 20) Chlibek R, et al. : Vaccine. 2014 ; 32 (15) : 1745-53
- 21) Chlibek R, et al. : J Infect Dis. 2013 ; 208 (12) : 1953-61
- 22) Didierlaurent AM, et al. : Expert Rev Vaccines. 2017 ; 16 (1) : 55-63
- 23) Garçon N, et al. : BioDrugs. 2011 ; 25 (4) : 217-26

## 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し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、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・効果 | SHINGRIXは50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・用量 | 1回0.5mLを2～6か月間隔で2回、筋肉内に注射する。   |

(2019年10月)

|       |  |
|-------|--|
| 国名    | 欧州   |
| 会社名   | GlaxoSmithKline Biologicals  |
| 販売名   | Shingrix powder and suspension for suspension for injection<br>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・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。<br>・50歳以上の成人。<br>・帯状疱疹のリスクが高い18歳以上の成人。<br>一次の水痘感染の予防を適応としていない。   |
| 用法・用量 | 1回0.5mLを2か月間隔で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か月後に行うことができる。<br>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か月後に行うことができる。 |

(2020年9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）

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：2019年10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. There are no available human data to establish whether there is vaccine-associated risk with SHINGRIX in pregnant women.

A reproductive and developmental toxicity study was performed in female rats administered SHINGRIX or the AS01B 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 reproductive and developmental toxicity study, female rats were administered SHINGRIX or the AS01B 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.

## (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（2019年10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

### その他の関連資料

## シングリックス筋注用の 使用方法

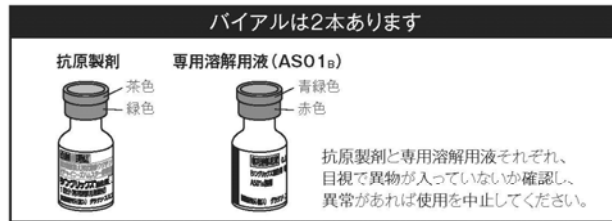
- 本剤は必ず接種前に調製してください。
- 本剤は筋注用です。

### 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、骨に到達しない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。
- 米国疾病予防管理センター (CDC) による標準的な針長は右記のとおりです。

| 被接種者 (19歳以上) |           | 針長                   |
|--------------|-----------|----------------------|
| 男性           | 女性        |                      |
| 体重<60kg      | 体重<60kg   | 16~25mm (5/8~1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 (1~1.1/2インチ) |
| 体重>118kg     | 体重>90kg   | 38mm (1.1/2インチ)      |

CDC. The Pink Book-13th Edition (2015)

### Step 2 調製方法

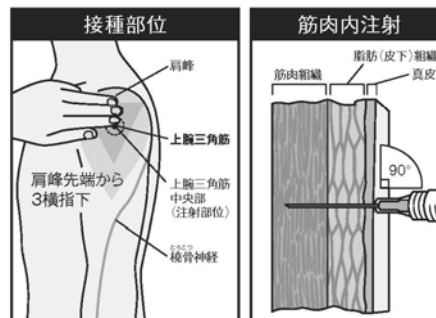
- ① バイアルのキャップを外し、バイアル上部を消毒用アルコール等で消毒します。
- ② 専用溶解用液のバイアルを少し傾けながら、全量をシリンジに吸引します。
- ③ 吸引した専用溶解用液を抗原製剤のバイアル内に全て注入します。
- ④ 抗原製剤のバイアルを泡立てないよう優しく振り混ぜ、完全に溶解させます。  
調製後は、乳白光を呈する、無色～微褐色の液になります。  
目視で異物が入っていないか確認し、異常があれば使用を中止してください。
- ⑤ 全量を再度シリンジ内にゆっくり吸引します。

- ⚠ 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

本剤全量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、上腕三角筋部(可能であれば利き腕とは逆の腕の上腕三角筋)に接種してください。
- 上腕三角筋中央の皮膚面に垂直に筋肉内注射します。
- 上腕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。



# **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