

## 審査報告書

令和5年5月11日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] シングリックス筋注用  
[一般名] 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月28日  
[剤形・含量] 本剤1バイアルを添付の専用溶解用液全量で溶解したとき、0.5 mLあたり、有効成分として水痘・帯状疱疹ウイルスの糖タンパク質Eを50 µg含有する凍結乾燥製剤  
[申請区分] 医療用医薬品（6）新用量医薬品  
[特記事項] なし  
[審査担当部] ワクチン等審査部

### [審査結果]

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

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

### [効能又は効果]

帯状疱疹の予防

(変更なし)

### [用法及び用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、使用する。

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

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

(取消線部削除、下線部追加・変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

## 審査報告(1)

令和5年4月4日

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

## 申請品目

- [販売名] シングリックス筋注用  
[一般名] 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月28日  
[剤形・含量] 本剤1バイアルを添付の専用溶解用液全量で溶解したとき、0.5mLあたり、有効成分として水痘・帯状疱疹ウイルスの糖タンパク質Eを50µg含有する凍結乾燥製剤

## [申請時の効能・効果]

帯状疱疹の予防

(変更なし)

## [申請時の用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人者又は帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の者に0.5mLを2か月の間隔で置いて2回、筋肉内に接種する。

(取消線部削除、下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	2
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	2
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	32
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	33

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

水痘・帯状疱疹ウイルス（VZV）は、初感染として水痘を発症させた後、神経節に潜伏し、加齢、疲労、ストレス、悪性腫瘍、免疫抑制剤の使用等の原因により細胞性免疫機能が低下した際に再活性化し、潜伏感染していた神経分布領域の皮膚に帯状疱疹（HZ）を発症させると考えられている（Clin Infect Dis 2010; 51: 197-213、J Infect Dis 2008; 197: 825-35、N Engl J Med 2013; 369: 255-63）。免疫抑制の程度が高いほど、内臓にも及ぶ播種性 HZ の発現、HZ の再発及び HZ の経過が長引くリスクが高い（Mayo Clin Proc. 2011; 86: 88-93）。

本剤は、VZV の糖タンパク質 E（VZV gE）を有効成分とし、CHO 細胞を用いて製造される遺伝子組換えサブユニットワクチンであり、アジュバントとして、3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッド A 及び精製キラヤサポニンをリポソーム化した AS01<sub>B</sub> を含む。

本邦において本剤は、50 歳以上の者を接種対象とし、「帯状疱疹（HZ）の予防」を効能・効果として 2018 年 3 月に製造販売承認されている。HZ の予防を効能・効果とするワクチンとして、本剤の他に弱毒生 VZV（岡株）を含有する乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」が承認されているが、接種対象は本剤と同様 50 歳以上の者であり、また、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者は接種不相当者とされている。

今般、18 歳以上の IC 集団を対象とした臨床試験を根拠とし、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者（以下、「18 歳以上のハイリスク者」）に対する効能・効果の追加を目的とした製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

2023 年 3 月時点で、本剤は 50 以上の国又は地域で 50 歳以上の者を対象に承認されており、18 歳以上のハイリスク者に対する適応については、欧州では 2020 年 8 月、米国では 2021 年 7 月に承認され、2023 年 3 月時点で 40 以上の国又は地域で承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「品質に関する資料」は提出されていない。

## 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

## 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

該当する試験は実施されていない。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「毒性試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

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

該当する試験は実施されていない。

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

本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として、表 1 に示す 6 試験の成績が提出された。

表 1 臨床試験の概略

実施地域	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目
海外 <sup>a)</sup>	ZOSTER-001	I / II a	18 歳以上の自家 HSCT 施行者	120 例 本剤 3 回接種群：30 例 gE/AS01 <sub>E</sub> 群：29 例 本剤 2 回接種群：31 例 プラセボ群：30 例	本剤 3 回接種群、gE/AS01 <sub>E</sub> 群及びプラセボ群：本剤、gE/AS01 <sub>E</sub> 又は生理食塩液 0.5 mL を 0、1、3 カ月目に計 3 回筋肉内接種 本剤 2 回接種群：生理食塩液 0.5 mL を 0 カ月目に 1 回、本剤 0.5 mL を 1、3 カ月目に 2 回、計 3 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 <sup>b)</sup>	ZOSTER-015	I / II a	18 歳以上の HIV 感染者	123 例 本剤群：74 例 プラセボ群：49 例	本剤又は生理食塩液 0.5 mL を 0、2、6 カ月目に計 3 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 <sup>c)</sup>	ZOSTER-028	II / III	化学療法を受けている 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者	232 例 本剤群：117 例 (PreChemo 群：90 例、OnChemo 群：27 例) プラセボ群：115 例 (PreChemo 群：91 例、OnChemo 群：24 例)	PreChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始の 8～30 日前に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回筋肉内接種 OnChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回接種	安全性 免疫原性
国際共同 <sup>e)</sup>	ZOSTER-002	III	18 歳以上の自家 HSCT 施行者	1,846 例 本剤群：922 例 プラセボ群：924 例	本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を自家 HSCT 後 50～70 日以内に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後に 1 回、計 2 回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性
海外 <sup>f)</sup>	ZOSTER-039	III	18 歳以上の造血器腫瘍患者	562 例 本剤群：283 例 プラセボ群：279 例	本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を、がん療法から前後 10 日以上の間隔を空けて、がん療法終了後 10 日～6 カ月以内、又は HSCT 後 50 日以上経過後に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後に 1 回、計 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 <sup>g)</sup>	ZOSTER-041	III	18 歳以上の腎移植施行者	264 例 本剤群：132 例 プラセボ群：132 例	本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を、腎移植後 4～18 カ月以内に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後に 1 回、計 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性

gE/AS01<sub>E</sub>：0.5 mL 中に本剤と同量の有効成分及び半量のアジュバント（VZV gE 50 µg 及び AS01<sub>E</sub>）を含むワクチン

- a) 米国で実施された
- b) 英国、米国及びドイツの計 3 カ国で実施された
- c) 英国、カナダ、フランス、その他計 6 カ国で実施された
- d) 凍結乾燥ショ糖（20 mg/0.5 mL）を溶解した生理食塩液
- e) 日本、英国、米国、その他計 28 カ国で実施された
- f) 英国、米国、カナダ、その他計 21 カ国で実施された
- g) カナダ、イタリア、フィンランド、その他計 9 カ国で実施された

### 7.1 第Ⅲ相試験

#### 7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1：ZOSTER-002 試験、実施期間 2012 年 7 月～2017 年 2 月）

18 歳以上の自家 HSCT 施行者を対象<sup>1)</sup>（目標被験者数 2,126 例（本剤群 1,063 例、プラセボ群 1,063 例）、HZ 確定診断例の必要被験者数は 125 例<sup>2)</sup>）に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性の評価を目的

<sup>1)</sup> 1 回目の治験ワクチン接種前 12 カ月以内に水痘又は帯状疱疹を発現したことが病歴により判明した者、移植から 6 カ月を超えて VZV に対する予防的抗ウイルス療法を継続することが予定されている者は対象から除外された。

<sup>2)</sup> 本剤の HZ に対する真の VE を 50% と仮定すると、HZ 確定診断例として 125 例を集積した段階で、VE の両側 95%CI の下限が 0% を上

とした、無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が日本を含めた 28 カ国<sup>3)</sup> の計 167 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 0.5 mL を、自家 HSCT<sup>4)</sup> から 50～70 日後に 1 回、1 回目接種の 1～2 カ月後に 1 回、計 2 回筋肉内接種することとされた。

被験者は、年齢 (18～49 歳/50 歳以上)、HSCT を受ける原因となった原疾患の特性 (多発性骨髄腫/多発性骨髄腫以外)、移植後 (初回ワクチン接種時) の抗悪性腫瘍療法 (ボルテゾミブによる維持化学療法施行中/施行中でない (他の抗悪性腫瘍療法は施行中であってもよい))、移植後の抗ウイルス薬予防投与の予定継続期間 (移植後 3 カ月以下 (標準治療に従って抗ウイルス薬の予防投与を受けない被験者を含む) /移植後 3 カ月超～6 カ月)、施設、性別を割付因子とした最小化法により本剤群又はプラセボ群に割り付けられた。なお、HSCT 後の抗ウイルス薬の予防投与は、治験担当医師の判断に基づき当該地域の標準治療に準拠して実施された。

無作為化された 1,846 例 (本剤群 922 例、プラセボ群 924 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が TVC とされ (うち、日本人部分集団 (TVJC) は本剤群 42 例、プラセボ群 38 例)、安全性の解析対象集団とされた。TVC のうち、125 例 (2 回目のワクチン接種が行われなかった 111 例 (本剤群 49 例、プラセボ群 62 例、以下同順)、異なる群のワクチン又は代替ワクチンを接種された 2 例 (1 例、1 例)、2 回目接種後 1 カ月以内に確定診断された HZ を発症した 12 例 (2 例、10 例)) を除いた 1,721 例 (870 例、851 例) が mTVC とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。また、TVC のうち一部の国<sup>5)</sup> の 201 例 (101 例、100 例) <sup>6)</sup> が、免疫原性の解析として液性免疫応答を評価するための液性免疫部分集団とされ、そのうち治験実施計画書の規定に従い、全ての適格性基準に合致し、2 回の治験薬接種を完了かつ試験手順及び解析上許容される間隔を遵守し、治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点まで除外基準に該当せず、2 回目接種後 1 カ月時点で免疫原性の評価項目に関するデータが入手できた 158 例 (82 例、76 例) が ATP 液性免疫評価対象集団とされ、液性免疫応答の主要な解析対象集団とされた。さらに、ATP 液性免疫評価対象集団のうち、一部の国<sup>7)</sup> の指定治験実施施設 (検体採取から PBMC 処理までの許容時間内に PBMC 処理施設を利用できる治験実施施設) の被験者 114 例 (59 例、55 例) が ATP CMI 評価対象集団とされ、CMI 応答の主要な解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目は治験薬接種後から試験終了時までの HZ 確定診断例とされた。HZ の確定診断例は、表 2 に示す HZ 疑い例に対する診断により判定された。

---

回ることを確認するための検出力は 97% となった。また、治験薬 2 回目接種後の HZ 発症割合を 1 年目 10%、2 年目 5%、3 年目 2.5%、4 年目 1.25% と想定し、治験薬 2 回目接種後の脱落割合を 1 年目 25%、2 年目以降毎年 30% と仮定すると、3,150 人年のフォローアップが必要となることが予想された。以上より、目標症例数は 2,126 例 (各群 1,063 例) とされ、HZ 確定診断例が少なくとも 125 例に到達し、かつ全被験者が Visit 4 (13 カ月目) を完了したタイミングで有効性の主要な解析を実施することとされた。

<sup>3)</sup> オーストラリア、ベルギー、ブルガリア、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、香港、イスラエル、イタリア、日本、韓国、マレーシア、オランダ、ニュージーランド、パナマ、ポーランド、ルーマニア、ロシア、南アフリカ、スペイン、台湾、トルコ、英国、米国

<sup>4)</sup> 2 回自家末梢血幹細胞移植が予定されている場合は、2 回目の移植後とされた。

<sup>5)</sup> オーストラリア、ベルギー、カナダ、フランス、日本、韓国、スペイン及び米国

<sup>6)</sup> 試験に組み入れられた最初の 80% の被験者

<sup>7)</sup> ベルギー、フランス、日本、スペイン及び米国

表2 HZ 疑い例及び HZ 確定診断例の定義

HZ 疑い例	HZ 疑い例は以下のいずれかの基準に該当する場合と定義された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>基準1：HZ に典型的な新規の発疹（片側、皮膚分節性の発疹で、HZ 関連疼痛（異痛症、そう痒症、その他の感覚も含め広く定義される）を伴う）又は発生部位にかかわらず VZV 感染を示唆する水疱疹がみられ、かつ別の診断をされていない。</li> <li>基準2：HZ 又は VZV に典型的な発疹を伴わない場合には、VZV 感染を示唆する診察所見（症状及び／又は徴候）及び特異的な臨床検査所見<sup>a)</sup>がある。</li> </ul>
HZ 確定診断例	以下のいずれかに該当する場合、HZ 確定診断例と判定された。 <ul style="list-style-type: none"> <li>基準1の HZ 疑い例の発疹病変から抽出した DNA のリアルタイム PCR の結果、VZV DNA が検出された被験者</li> <li>PCR による確定診断ができなかった HZ 疑い例で、HZ 確認委員会<sup>b)</sup>において臨床情報に基づき確定診断例と判定された被験者</li> </ul>

a) 特異的な臨床検査所見とは、PCR 検査、培養検査、免疫組織化学的染色検査又はその他の医学的評価の過程で行われる検査で VZV 陽性の結果が得られ、VZV 感染が強く示唆される場合を指す。

b) HZ の専門知識を有する医師で構成され、治験担当医師として治験に参加している場合、自身の治験実施施設の被験者については評価しなかった。

有効性の主要評価として、治験薬2回目接種後1カ月から試験終了時までの最終有効性解析<sup>8)</sup>のカットオフ日（2016年11月4日）までの期間において評価された（追跡期間の中央値：21カ月）。HZ 確定診断例に基づく VE が算出された。本剤群及びプラセボ群の HZ 確定診断例はそれぞれ49例及び135例、VE [両側95%CI] は68.17 [55.56, 77.53] %であり、VE の両側95%CI の下限は、事前に規定された評価の基準（0%）を上回った（表3）。

表3 HZ に対する発症予防効果（ZOSTER-002 試験：mTVC）

	N	n	発現率 <sup>a)</sup> (/1,000 人年)	VE [両側95%CI] <sup>b), c)</sup> (%)
本剤群	870	49	30.0	68.17 [55.56, 77.53]
プラセボ群	851	135	94.3	

N：解析対象例数、n：確定診断例数

a) 観察人年あたりの HZ 確定診断例数。なお、主要評価では HZ 発症イベントは追跡期間における最初に発現したイベントのみを評価した。また、自家 HSCT を受ける原因となった原悪性腫瘍又は原疾患が再発した被験者については再発に対する治療が始まった時点で打ち切りとして扱った。

b)  $VE (\%) = \{1 - (\text{本剤群の HZ 発現率} / \text{プラセボ群の HZ 発現率})\} \times 100$

c) Poisson 法

安全性について、治験薬各回接種後6日目までに発現した局所性特定有害事象、並びに全身性特定有害事象及びその副反応（治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象）を表4及び表5に示す。なお、局所性有害事象は、全て副反応として収集された。

表4 局所性特定有害事象（ZOSTER-002 試験：TVC）

事象名	本剤群 (N=922)				プラセボ群 (N=924)			
	1回目接種後 N <sub>1</sub> =896		2回目接種後 N <sub>1</sub> =840		1回目接種後 N <sub>1</sub> =890		2回目接種後 N <sub>1</sub> =834	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	706	78.8	657	78.2	63	7.1	49	5.9
注射部位疼痛	688	76.8	638	76.0	56	6.3	45	5.4
注射部位発赤	187	20.9	231	27.5	5	0.6	4	0.5
注射部位腫脹	101	11.3	132	15.7	7	0.8	3	0.4

N：解析対象例数、N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

<sup>8)</sup>有効性解析が終了となる必要条件は、有効性の主要解析集団における HZ 確定診断例が少なくとも125例に到達し、かつ全被験者が13カ月目の経過観察を完了した場合とされた。

表5 全身性特定有害事象及びその副反応 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

1 回目接種後								
事象名	本剤群 (N <sub>1</sub> =896)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =892)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	530	59.2	237	26.5	374	41.9	105	11.8
疲労	356	39.7	124	13.8	282	31.6	55	6.2
胃腸障害 <sup>a)</sup>	150	16.7	41	4.6	134	15.0	22	2.5
頭痛	156	17.4	51	5.7	121	13.6	32	3.6
筋肉痛	340	37.9	170	19.0	170	19.1	50	5.6
悪寒	116	12.9	56	6.3	73	8.2	27	3.0
発熱 <sup>b)</sup>	60	6.7	27	3.0	28	3.1	7	0.8

2 回目接種後								
事象名	本剤群 (N <sub>1</sub> =836)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =835)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	552	66.0	289	34.6	307	36.8	85	10.2
疲労	395	47.2	153	18.3	212	25.4	41	4.9
胃腸障害 <sup>a)</sup>	142	17.0	51	6.1	98	11.7	13	1.6
頭痛	232	27.8	95	11.4	88	10.5	20	2.4
筋肉痛	374	44.7	208	24.9	153	18.3	47	5.6
悪寒	185	22.1	102	12.2	59	7.1	16	1.9
発熱 <sup>b)</sup>	150	17.9	86	10.3	28	3.4	8	1.0

副反応：治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象

TVC の例数は本剤群 922 例、プラセボ群 924 例

N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) 悪心、嘔吐、下痢又は腹痛

b) 口腔温、腋窩温若しくは鼓膜温が 37.5°C以上、又は直腸温が 38.0°C以上

局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象を除く、治験薬各回接種後 29 日目までに発現した特定外有害事象及びその副反応の発現割合は、本剤群で 39.0% (360/922 例) 及び 3.4% (31/922 例)、プラセボ群で 38.2% (353/924 例) 及び 2.5% (23/924 例) であった。そのうち、いずれかの群で 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応の発現割合は表 6 のとおりであった。

表6 いずれかの群で 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

事象名	本剤群 (N=922)				プラセボ群 (N=924)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
上気道感染	28	3.0	0	0	30	3.2	0	0
好中球減少症	24	2.6	5	0.5	25	2.7	3	0.3
ウイルス性上気道感染	23	2.5	0	0	30	3.2	2	0.2
咳嗽	22	2.4	0	0	14	1.5	0	0
下痢	15	1.6	0	0	13	1.4	1	0.1
発熱	14	1.5	2	0.2	9	1.0	0	0
肺炎	13	1.4	0	0	6	0.6	0	0
インフルエンザ様疾患	12	1.3	5	0.5	6	0.6	0	0
末梢性浮腫	11	1.2	0	0	18	1.9	0	0
関節痛	9	1.0	1	0.1	6	0.6	1	0.1
背部痛	9	1.0	0	0	9	1.0	0	0
形質細胞性骨髄腫	7	0.8	0	0	13	1.4	0	0
そう痒症	7	0.8	2	0.2	10	1.1	2	0.2
発疹	7	0.8	2	0.2	12	1.3	0	0
無力症	4	0.4	0	0	10	1.1	2	0.2
口腔咽頭痛	3	0.3	0	0	10	1.1	0	0

副反応：治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象

N：解析対象例数、n：発現例数

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、死亡に至る重篤な有害事象は本剤群で 77/922 例 (8.4%)、プラセボ群で 79/924 例 (8.5%) に認められたが (認められた事象は 7.R.7.4 参照)、いずれも治験薬接種と関連ありと判断された事象は認められなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、重篤な有害事象は本剤群で 263/922 例 (28.5%)、プラセボ群で 241/924 例 (26.1%) に認められた (認められた事象は 7.R.7.4 参照)。そのうち、治験薬接種と関連ありと判断された事象は、本剤群で 3/922 例 (0.3%) (免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少症、心房細動/関節痛/皮膚血管炎各 1 例)、プラセボ群で 4/924 例 (0.4%) (便秘、带状疱疹、皮膚播種性带状疱疹、中毒性皮疹各 1 例) に認められ、転帰は回復であった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、試験中止に至った有害事象は本剤群で 79/922 例 (8.6%)、プラセボ群で 81/924 例 (8.8%) に認められた。そのうち、治験薬接種と関連ありと判断された事象は本剤群で 1/922 例 (0.1%) (好中球減少症 (非重篤) 1 例)、プラセボ群で 1/924 例 (0.1%) (中毒性皮疹 (重篤) 1 例) に認められ、転帰は好中球減少症が未回復<sup>9)</sup>、中毒性皮疹が回復であった。

治験薬の最終接種 12 カ月後から試験終了までの期間に、治験薬接種と関連ありと判断された死亡に至る重篤な有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 臨床データパッケージ及び審査方針について

申請者は、本申請における臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

加齢による免疫の低下に加え、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる状態は極めて多様であり、疾患や治療のために免疫不全若しくは免疫抑制状態にある又はその様な状態に陥ることが予想される者が含まれる。例えば、骨髄移植や固形臓器移植を受けた者、造血器腫瘍及び固形悪性腫瘍の患者、HIV/AIDS の者、自己免疫疾患の患者、その他の病態で免疫抑制療法を受けている患者等である (Infection 2014; 42: 325-34)。このように、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる集団において免疫不全/免疫抑制の状態及びその治療法は多様であることを考慮すると、全ての集団を対象に臨床試験を実施すること及び実施する全ての臨床試験で HZ の発症予防効果を検討することは困難である。したがって、免疫抑制状態が重度であると考えられる、自家 HSCT 施行者、免疫抑制剤投与中の腎移植患者、化学療法中の固形悪性腫瘍患者及び癌療法コース実施中又は終了後の造血器腫瘍患者を HZ に罹患するリスクが高い集団を代表する集団とし、これらの集団を対象に第 II/III 相試験及び第 III 相試験を実施することとした。HZ の発症予防効果は、最も重度の免疫抑制状態の集団であると考えられる自家 HSCT 施行者を対象とした国際共同第 III 相試験 (ZOSTER-002 試験) において評価し、当該試験に日本人を組み入れた。造血器腫瘍患者集団を対象とした海外第 III 相試験 (ZOSTER-039 試験) においては、事後解析として HZ の発症予防効果を評価した。

HZ の発症予防効果と相関関係を示す免疫原性の評価指標及びその閾値は確立していない。しかしながら、HZ 予防においては、gE 特異的抗体応答が必要であることが示唆されており (J Immunol 1986; 136: 4243-8)、さらに、VZV に対する特異的な細胞性免疫の誘導が重要であるとされている (N Engl J Med 2013; 369: 255-63、J Infect Dis 2009; 200: 1068-77 等)。したがって、固形悪性腫瘍患者を対象とした海外第 II/III 相試験 (ZOSTER-028 試験)、ZOSTER-039 試験及び腎移植患者を対象とした海外第 III 相試験 (ZOSTER-041 試験) においては免疫原性の評価を主要な評価とし、その結果を HZ の発症予防効果を

<sup>9)</sup> 治験薬接種後 32 日目に試験中止。試験中止前の最終追跡調査時点の情報。以降の転帰に関する情報はない。

評価した ZOSTER-002 試験の免疫原性の結果と比較することで有効性の説明は可能と考えた。ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における免疫原性の評価では、主要評価項目の評価指標は液性免疫応答の指標となる gE 特異的 IgG 抗体（以下、「抗 gE 抗体」）(ELISA) とし、副次評価項目の評価指標として CMI 応答の指標となる、IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$  及び CD40L のうち 2 種類以上の免疫活性化マーカーを産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞（以下、「gE 特異的 CD4[2+]T 細胞」）(CFC) を設定した。

また、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる集団における用法・用量の設定根拠となる試験として、自家 HSCT 施行者を対象とした海外第 I / II 相試験（ZOSTER-001 試験）、HIV 患者を対象とした海外第 I / II 相試験（ZOSTER-015 試験）を臨床データパッケージに含めた。以上の臨床試験の対象とした集団で使用されている免疫抑制薬及び免疫調節薬の多くは、自己免疫疾患及び炎症状態等の他の基礎疾患の治療にも使用されていることから、得られた結果は、HZ 発現リスクが高い、より幅広い集団に対する本剤の使用を支持するものとする。

機構は、以下のように考える。

HZ に罹患するリスクが高い集団における疾患や免疫状態は多種多様であることから、特定の疾患の患者集団を、HZ に罹患するリスクが高い集団の代表として臨床試験を実施したことは理解できる。

また、現時点で HZ ワクチンの HZ に対する発症予防効果と免疫原性の評価指標の相関関係は確立していないものの、HZ 発症予防効果と gE 特異的抗体や gE 特異的 CMI との関連が示唆されていること、全ての集団において発症予防効果を検討する臨床試験を実施することは困難であるとの申請者の説明は理解可能であり、HZ に対する発症予防効果を検討した臨床試験に加え、本剤接種後の VZV に対する免疫応答を評価した臨床試験の結果を用い、HZ に罹患するリスクが高い集団における本剤の有効性を説明することは受入れ可能である。

以上より、HZ に罹患するリスクが高い集団における本剤の有効性は、HZ の発症予防効果を評価した ZOSTER-002 試験を主要な試験とし、免疫原性及び事後解析により HZ の発症予防効果を評価した ZOSTER-039 試験、並びに免疫原性を評価した ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験も利用して評価することとした。なお、免疫原性については液性免疫応答及び CMI 応答のいずれも確認するため、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験において主要評価項目の評価指標とされた抗 gE 抗体の結果に加え、副次評価項目の評価指標とされた gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の結果についても確認した。

本剤の安全性については、日本人被験者が含まれる ZOSTER-002 試験を中心に、評価資料とされた海外臨床試験の結果も含めて評価することとした。

## 7.R.2 有効性について

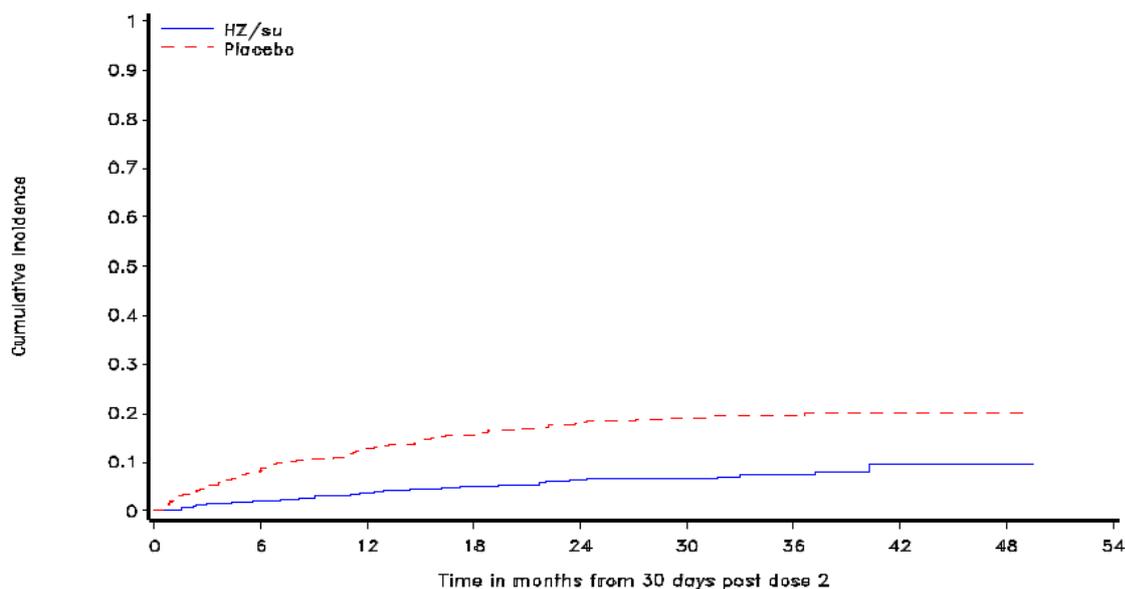
### 7.R.2.1 帯状疱疹に対する有効性について

帯状疱疹に対する本剤の有効性について、申請者は以下のように説明している。

#### ① HZ 発症予防効果

##### • ZOSTER-002 試験

ZOSTER-002 試験における治験薬 2 回目接種 1 カ月後から試験終了時までの HZ 確定診断例に基づく VE [両側 95%CI] は 68.17 [55.56, 77.53] %であり、VE の両側 95%CI の下限は事前に規定した有効性基準 (0%) を上回り、有効性が検証された (7.1.1 参照)。治験薬 2 回目接種後からの HZ 確定診断例の累積発生率を図 1 に示す。



Number at risk									
HZ/su	870	779	682	537	396	268	141	49	4
Placebo	851	704	604	464	337	209	112	40	6
Cumulative number of cases									
HZ/su	0	17	30	38	44	45	47	49	49
Placebo	0	69	100	117	130	133	134	135	135

(HZ/su : 本剤群、Placebo : プラセボ群)

図 1 HZ 確定診断例の累積発生率 (ZOSTER-002 試験 : mTVC)

年齢別及び抗ウイルス薬予防投与の予定継続期間別の有効性は表 7 のとおりであり、年齢層間及び抗ウイルス薬予防投与の予定継続期間別に明らかな差は認められなかった。なお、治験期間中に抗ウイルス薬の予防投与を受けた被験者は、全体集団では本剤群 589/870 例 (67.7%)、プラセボ群 593/851 例 (69.7%)、予定継続期間が移植後 0~3 カ月では本剤群 230/503 例 (45.7%)、プラセボ群 223/476 例 (46.8%)、予定継続期間が移植後 3 カ月超~6 カ月では本剤群 359/367 例 (97.8%)、プラセボ群 370/375 例 (97.8%) であった。

表7 HZに対する発症予防効果（部分集団解析）（ZOSTER-002試験：mTVC）

	本剤群			プラセボ群			VE [両側 95%CI] <sup>b), c)</sup> (%)
	N	n	発現率 <sup>a)</sup> (/1,000 人年)	N	n	発現率 <sup>a)</sup> (/1,000 人年)	
全体	870	49	30.0	851	135	94.3	68.17 [55.56, 77.53]
年齢							
18～49 歳	213	9	21.5	212	29	76.0	71.77 [38.75, 88.25]
50 歳以上	657	40	33.0	639	106	100.9	67.34 [52.60, 77.89]
抗ウイルス薬予防投与の 予定継続期間							
移植後 0～3 カ月	503	31	33.5	476	75	95.2	64.84 [45.89, 77.64]
移植後 3 カ月超～6 カ月	367	18	25.4	375	60	93.1	72.67 [53.08, 84.82]

N：解析対象例数、n：確定診断例数、

a) 観察人年あたりの HZ 確定診断例数。なお、主要評価では HZ 発症イベントは追跡期間における最初に発現したイベントのみを評価することとした。また、自家 HSCT を受ける原因となった原悪性腫瘍又は原疾患が再発した被験者については再発に対する治療が始まった時点で打ち切りとして扱った。

b) VE (%) = {1 - (本剤群の HZ 発現率 / プラセボ群の HZ 発現率)} × 100

c) Poisson 法

また、日本人被験者に対する有効性について、HZ 確定診断例は本剤群 1/39 例、プラセボ群 12/34 例であり、HZ 発現率は本剤群 10.8/1,000 人年、プラセボ群 231.4/1,000 人年、VE [両側 95%CI] は 95.32 [63.38, 99.89] %であり、全体集団の結果と同様であった。

#### • ZOSTER-002 試験以外の試験

ZOSTER-039 試験の mTVC における HZ 確定診断例は本剤群 2/259 例、プラセボ群 14/256 例、HZ 発現率は本剤群 8.5/1,000 人年、プラセボ群 66.2/1,000 人年であり、VE [両側 95%CI] (事後解析) は 87.20 [44.25, 98.59] %であった。

また、本申請の臨床データパッケージには含めていないが、初回承認時に評価済みである、50 歳以上の者を対象とした ZOSTER-006 試験及び 70 歳以上の者を対象とした ZOSTER-022 試験においては、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる疾患を有する者も含まれていた。試験への登録時に特定の疾患を有していた被験者における VE (事後解析) は表 8 のとおりであり (Hum Vaccin Immunother; 2019: 15: 2865-72)、疾患を有する集団においても高い値を示した。

表8 特定の疾患を有する被験者における HZ 発症予防効果<sup>a)</sup> (ZOSTER-006 及び ZOSTER-022 試験の併合解析：mTVC)

疾患名	本剤群 N=13,881	プラセボ群 N=14,035	VE (%) [両側 95%CI]
	n (%)	n (%)	
糖尿病	2,350 (16.9)	2,372 (16.9)	91.2 [81.1, 96.6]
うつ病	1,017 ( 7.3)	987 ( 7.0)	93.4 [74.1, 99.2]
喘息	646 ( 4.7)	689 ( 4.9)	88.8 [63.6, 97.8]
喘息以外の呼吸器疾患	614 ( 4.4)	560 ( 4.0)	84.5 [46.4, 97.1]
腎疾患	308 ( 2.2)	300 ( 2.1)	86.6 [-4.5, 99.7]

N：ZOSTER-006 及び ZOSTER-022 試験の mTVC を合算した例数、n：該当する被験者数、%：n/N

a) Hum Vaccin Immunother; 2019: 15: 2865-72 Table 1 及び 2 より抜粋

#### ② 免疫原性

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における、治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の抗 gE 抗体濃度及び gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度について、プラセボ群に対する本剤群の比はそれぞれ表 9 及び表 10 のとおりであり、いずれの試験においても本剤接種により液性免疫応答及び CMI 応答が認められた。

表9 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における  
治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の抗 gE 抗体濃度 (ATP 液性免疫評価対象集団)

試験名	接種群	N	N <sub>1</sub>	調整 GMC [両側 95%CI] <sup>a)</sup>	調整 GMC 比 [両側 95%CI] <sup>a)</sup>
ZOSTER-002 試験	本剤群	82	82	11,227.7 [6,769.6, 18,621.7]	21.56 [12.91, 36.01]
	プラセボ群	76	76	520.7 [470.0, 577.0]	
ZOSTER-028 試験 <sup>b)</sup>	本剤群	65	65	24,501.57 [19,051.99, 31,509.94]	23.2 [17.9, 30.0]
	プラセボ群	78	76	1,056.77 [990.37, 1,127.62]	
ZOSTER-039 試験 <sup>c)</sup>	本剤群	148	148	23,132.9 [16,642.8, 32,153.9]	29.75 [21.09, 41.96]
	プラセボ群	130	130	777.6 [702.8, 860.3]	
ZOSTER-041 試験	本剤群	121	121	19,983.3 [15,779.7, 25,306.7]	14.00 [10.90, 17.99]
	プラセボ群	119	119	1,427.3 [1,310.0, 1,555.2]	

調整 GMC 比：本剤群/プラセボ群、N：解析対象例数、N<sub>1</sub>：利用可能な結果がある例数  
カットオフ値 97 mIU/mL

a) 対数変換したデータに対して反復測定モデルを適用し、ワクチン接種前のデータの対数変換値を連続共変量として含めた。各群の調整済み平均値及び調整済み平均値の群間差を算出し、それを逆変換して GMC 及び GMC 比を算出した。

b) 主要目的の対象である PreChemo 群におけるデータ

c) 主要目的の対象である非ホジキン B 細胞リンパ腫及び慢性リンパ球白血病を除く被験者のデータ

表10 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における  
治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度 <sup>a)</sup> (ATP CMI 評価対象集団)

試験名	接種群	N	N <sub>1</sub>	調整 GM [両側 95%CI] <sup>b)</sup>	調整 GM 比 [両側 95%CI] <sup>b)</sup>
ZOSTER-002 試験	本剤群	59	42	5,397.0 [4,013.7, 7,231.8]	64.36 [21.80, 190.06]
	プラセボ群	55	41	83.9 [5.3, 189.4]	
ZOSTER-028 試験 <sup>c)</sup>	本剤群	27	22	781.8 [535.2, 1,110.4]	9.94 [3.63, 27.19]
	プラセボ群	31	27	78.7 [13.7, 162.9]	
ZOSTER-039 試験 <sup>d)</sup>	本剤群	32	19	2,740.4 [1,787.6, 4,123.7]	15.87 [5.65, 44.63]
	プラセボ群	28	22	172.7 [26.4, 380.4]	
ZOSTER-041 試験	本剤群	36	28	1,440.5 [1,044.4, 1,959.6]	17.26 [5.92, 50.36]
	プラセボ群	36	28	83.5 [8.6, 181.5]	

調整 GM 比：本剤群/プラセボ群、N：解析対象例数、N<sub>1</sub>：利用可能な結果がある例数

a) 全 CD4 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン (CD40L、IFN- $\gamma$ 、IL-2、TNF- $\alpha$ ) 2 種類以上を産生する gE 特異的 CD4 陽性細胞の出現頻度

b) 対数変換したデータに対して反復測定モデルを適用し、ワクチン接種前のデータの対数変換値を連続共変量として含めた。各群の調整済み平均値及び調整済み平均値の群間差を算出し、それを逆変換して GM 及び GM 比を算出した。

c) 主要目的の対象である PreChemo 群におけるデータ

d) 主要目的の対象である非ホジキン B 細胞リンパ腫及び慢性リンパ球白血病を除く被験者のデータ

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の本剤群における、治験薬 2 回目接種後 1 カ月及び 12 カ月時点の抗 gE 抗体濃度及び gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度、並びにそれぞれのワクチン応答率を表 11 及び表 12 に示す。いずれの試験においても、本剤 2 回目接種後 1 カ月時点で液性免疫応答及び CMI 応答が認められ、本剤 2 回目接種後 12 カ月時点においても本剤 1 回目接種前の値を上回っていた。

なお、ZOSTER-002 試験における、本剤 2 回目接種後 24 カ月時点の抗 gE 抗体の GMC [両側 95%CI] は 2,819.0 [1,387.1, 5,729.1]、ワクチン応答率 [両側 95%CI] は 44.7 [28.6, 61.7] %、gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度の幾何平均値 [両側 95%CI] は 4,472.28 [2,055.35, 6,889.21]、ワクチン応答率 [両側 95%CI] は 70.8 [48.9, 87.4] %であった。

表 11 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における  
治験薬 2 回目接種後 1 カ月及び 12 カ月時点の抗 gE 抗体濃度 (ATP 液性免疫評価対象集団)

		ZOSTER-002 試験 N=82	ZOSTER-028 試験 N=87	ZOSTER-039 試験 N=217	ZOSTER-041 試験 N=121
1 回目接種前	N <sub>1</sub>	82	87	217	121
	抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] (mIU/mL)	762.8 [568.6, 1,023.5]	1,049.8 [865.8, 1,273.0]	964.0 [814.5, 1,140.8]	1,354.4 [1,118.3, 1,640.4]
2 回目接種後 1 カ月	N <sub>1</sub>	82	87	217	121
	抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] (mIU/mL)	12,753.2 [7,973.0, 20,399.4]	18,291.7 [14,432.1, 23,183.5]	13,445.6 [10,158.9, 17,795.6]	19,163.8 [15,041.5, 24,416.0]
	N <sub>2</sub>	82	87	217	121
	増加倍率 <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	16.72 [10.01, 27.92]	17.4 [13.2, 23.0]	13.95 [10.39, 18.73]	14.1 [11.0, 18.1]
	n	55	75	142	97
	ワクチン応答率 <sup>b)</sup> [両側 95%CI] (%)	67.1 [55.8, 77.1]	86.2 [77.1, 92.7]	65.4 [58.7, 71.7]	80.2 [71.9, 86.9]
2 回目接種後 12 カ月	N <sub>1</sub>	54	68	167	111
	抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] (mIU/mL)	3,183.8 [1,869.8, 5,421.2]	4,477.3 [3,482.4, 5,756.3]	5,202.7 [4,074.8, 6,642.8]	8,545.1 [6,753.7, 10,811.5]
	N <sub>2</sub>	52	68	165	111
	増加倍率 <sup>a)</sup> [両側 95%CI]	4.51 [2.58, 7.89]	4.3 [3.4, 5.6]	4.97 [3.73, 6.61]	6.4 [5.1, 8.0]
	n	21	35	86	74
	ワクチン応答率 <sup>b)</sup> [両側 95%CI] (%)	40.4 [27.0, 54.9]	51.5 [39.0, 63.8]	52.1 [44.2, 59.9]	66.7 [57.1, 75.3]

N : 解析対象例数、N<sub>1</sub> : 測定時点で利用可能な結果がある例数、N<sub>2</sub> : 治験薬接種前後で利用可能な結果がある例数

n : ワクチン応答の基準 (接種後の抗体価が 1 回目接種前の抗体価 (カットオフ値を下回る場合カットオフ値 (97 mIU/mL) ) の 4 倍以上) を満たした例数

a) 1 回目接種前の抗体濃度に対する増加倍率の幾何平均値

b)  $n/N_2 \times 100$  (%)

表 12 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における  
治験薬 2 回目接種後 1 カ月及び 12 カ月時点の gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度<sup>a)</sup> (ATPCMI 評価対象集団)

		ZOSTER-002 試験 N=59	ZOSTER-028 試験 <sup>b)</sup> N=27	ZOSTER-039 試験 N=69	ZOSTER-041 試験 N=36
1 回目接種前	N <sub>1</sub>	47	25	52	31
	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	172.86 [60.09, 285.63]	178.47 [101.23, 255.70]	226.78 [43.08, 410.48]	110.90 [44.11, 177.70]
2 回目接種後 1 カ月	N <sub>1</sub>	51	22	53	32
	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 15,568.76]	1,187.06 [614.19, 1,759.93]	6,083.98 [3,198.76, 8,969.20]	2,433.07 [1,675.12, 3,191.03]
	N <sub>2</sub>	42	22	43	28
	増加倍率 <sup>c)</sup> [両側 95%CI]	189.75 [74.61, 482.62]	9.64 [3.74, 24.81]	88.95 [34.63, 228.47]	71.4 [29.7, 171.9]
	n	39	11	36	20
	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI] (%)	92.9 [80.5, 98.5]	50.0 [28.2, 71.8]	83.7 [69.3, 93.2]	71.4 [51.3, 86.8]
2 回目接種後 12 カ月	N <sub>1</sub>	32	18	44	33
	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	3,627.36 [2,028.23, 5,226.48]	523.83 [209.13, 838.53]	3,626.87 [1,268.17, 5,985.57]	1,320.92 [674.29, 1,967.56]
	N <sub>2</sub>	27	17	33	30
	増加倍率 <sup>c)</sup> [両側 95%CI]	62.36 [18.55, 209.66]	2.71 [0.81, 9.07]	31.52 [11.62, 85.49]	27.8 [11.0, 70.2]
	n	19	3	22	17
	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI] (%)	70.4 [49.8, 86.2]	17.6 [3.8, 43.4]	66.7 [48.2, 82.0]	56.7 [37.4, 74.5]

N : 解析対象例数、N<sub>1</sub> : 測定時点で利用可能な結果がある例数、N<sub>2</sub> : 治験薬接種前後で利用可能な結果がある例数

n : ワクチン応答の基準 (1 回目接種前の CD4[2+]T 細胞の出現頻度 (閾値 (CD4[2+]T 細胞 100 万個あたり 320 個) を下回る場合は閾値) の 2 倍以上を満たした例数

a) 全 CD4 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン (CD40L, IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) 2 種類以上を産生する gE 特異的 CD4 陽性細胞の出現頻度

b) PreChemo 群の結果

c) 1 回目接種前の出現頻度に対する増加倍率の幾何平均値

d)  $n/N_2 \times 100$  (%)

また、ZOSTER-002 試験の日本人部分集団について、免疫原性の事後記述統計解析 (解析対象例数 : 7 例) を行った結果、日本人部分集団の本剤群における、1 回目接種前及び治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の抗 gE 抗体の GMC [両側 95%CI] は、それぞれ 464.1 [160.3, 1,343.1] 及び 5,911.8 [976.4, 35,794.4]、治験薬接種前に対する幾何平均増加倍率 [両側 95%CI] は 12.74 [1.84, 88.00]、ワクチン応答率 [両側 95%CI] は 57.1 [18.4, 90.1] % (4/7 例) であり、1 回目接種前及び治験薬 2 回目接種後 1 カ月時点の gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度の平均値 (SD) はそれぞれ 58.70 (107.81) 及び 15,781.64 (27,562.77) (結果が得られたそれぞれ 6 例の結果)、治験薬接種前に対する増加倍率の平均値 (SD) は 2,706.50 (4,065.86) (2 時点の結果がある 5 例の結果) であった。

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における、年齢層別の抗 gE 抗体濃度及び gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度を図 2 及び図 3 に示す。

抗 gE 抗体濃度は ZOSTER-002 試験及び ZOSTER-028 試験において両年齢層で同程度であり、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験においては 18~49 歳の年齢層で 50 歳以上の年齢層に比べて高い傾向が認められた。gE 特異的 CD4[2+]T 細胞については、いずれの試験においても両年齢層で同程度であった。本剤の製造販売承認申請時に評価資料とした、50 歳以上の者を対象に本剤の有効性を評価した ZOSTER-006 試験の結果と比較すると、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-

041 試験における抗 gE 抗体濃度は年齢層によらず低い傾向が認められたものの、CMI 応答は同程度であり、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における免疫原性の結果はハイリスク者における本剤の有効性を検討した ZOSTER-002 試験の結果と同程度であった。

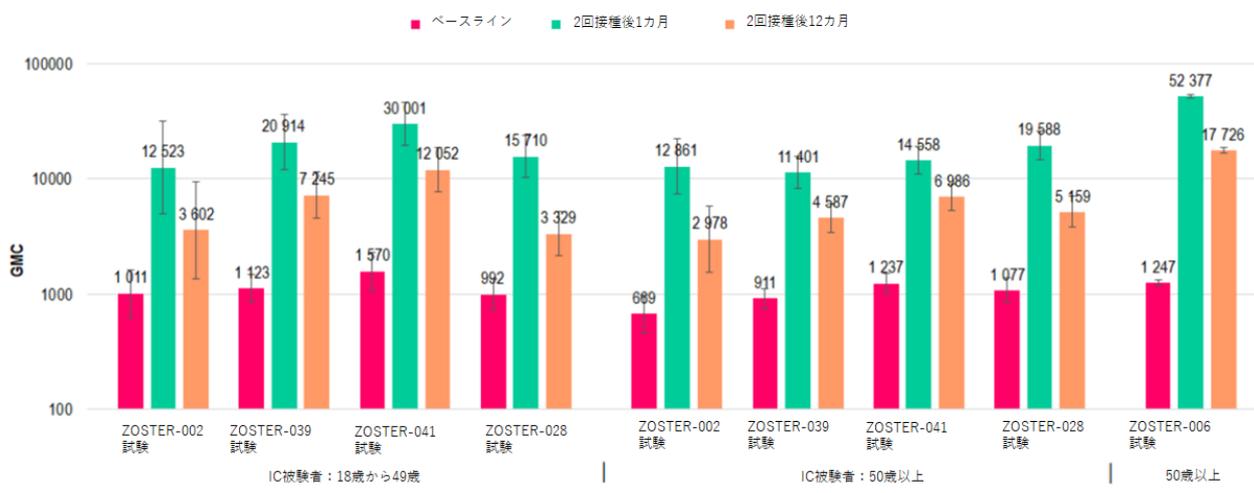


図2 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-039 試験、ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験における年齢層別、並びに ZOSTER-006 試験における 50 歳以上の年齢層の抗 gE 抗体濃度（本剤群、ATP 液性免疫評価対象集団）

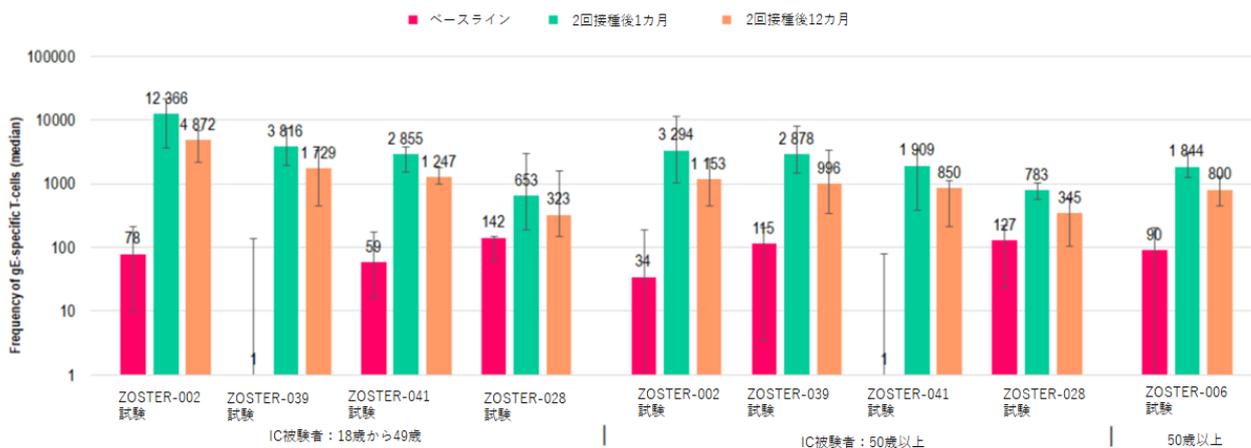


図3 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-039 試験、ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験における年齢層別、並びに ZOSTER-006 試験における 50 歳以上の年齢層の gE 特異的 CD4[2+T] 細胞出現頻度（本剤群、ATP CMI 評価対象集団）

以上、ZOSTER-002 試験の結果より、自家 HSCT 施行者における HZ の発症予防効果が示され、原疾患及び/又は治療により様々な免疫抑制状態にある 18 歳以上の者において、年齢に関係なく本剤は頑健な CMI 応答及び液性免疫応答を誘導したことから、HZ に罹患するリスクの高い 18 歳以上の者における有効性は期待できると考える。

機構は、HZ に対する本剤の有効性について、以下のように判断した。

自家 HSCT 施行者を対象とした ZOSTER-002 試験において、治験薬 2 回目接種後 1 カ月以降の HZ 発症率から、HZ に対する本剤の発症予防効果が検証された（表 3 参照）。ZOSTER-002 試験における日本人部分集団の結果から、HZ に対する発症予防効果は日本人部分集団と全体集団とで大きく異なること、また、例数は限られるものの、日本人部分集団においても全体集団と同様に、本剤接種により液

性免疫応答及びCMI応答が認められることを確認した。免疫原性の評価が主要な評価とされた ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験において、いずれもプラセボ群と比較し、抗 gE 抗体及び gE 特異的 CD4 陽性[2+]T 細胞の誘導が認められ、いずれの試験の結果も ZOSTER-002 試験結果と顕著な差は認められていない。以上を踏まえると、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

### 7.R.2.2 帯状疱疹関連合併症に対する有効性について

申請者は以下のように説明している。

ZOSTER-002 試験においては、副次評価項目として PHN 及び PHN 以外の HZ 関連合併症（血管炎、播種性疾患、眼疾患、神経疾患（脳卒中を含む）及び内臓疾患）の発現状況を評価した。PHN の定義は「HZ に関連する最も強い疼痛が HZ の発疹の発現から 90 日間を超えて持続している又は出現している状態」と定義した。結果は表 13 のとおりであり、PHN 及び PHN 以外の HZ 関連合併症に対する有効性が示唆された。HZ 確定診断例における PHN の発症例は本剤群 1/49 例、プラセボ群 9/135 例、PHN の発現率は本剤群 2.04/1,000 人年、プラセボ群 6.67/1,000 人年であり、プラセボ群に比べて本剤群の PHN の発症率は低く、VE [両側 95%CI] は 69.39 [-77.38, 94.97] %であった。

表 13 HZ 関連合併症に対する有効性 (ZOSTER-002 試験、mTVC)

	本剤群			プラセボ群			VE [両側 95%CI] <sup>b), c)</sup> (%)
	N	n	発現率 <sup>a)</sup> (/1,000 人年)	N	n	発現率 <sup>a)</sup> (/1,000 人年)	
HZ	870	49	30.0	851	135	94.3	68.17 [55.56, 77.53]
PHN	870	1	0.5	851	9	4.9	89.27 [22.54, 99.76]
PHN 以外の HZ 関連合併症 <sup>d)</sup>	870	3 <sup>e)</sup>	1.6	851	13 <sup>f)</sup>	7.1	77.76 [19.05, 95.93]

N: 解析対象例数、n: 確定診断例数

a) 観察人年あたりの HZ 確定診断例数。なお、主要評価では HZ 発症イベントは追跡期間における最初に発現したイベントのみを評価することとした。また、自家 HSCT を受ける原因となった原悪性腫瘍又は原疾患が再発した被験者については再発に対する治療が始まった時点で打ち切りとして扱った。

b)  $VE (\%) = \{1 - (\text{本剤群の発現率} / \text{プラセボ群の発現率})\} \times 100$

c) Poisson 法

d) 血管炎、播種性疾患、眼疾患、神経疾患（脳卒中を含む）及び内臓疾患

e) 皮膚播種性帯状疱疹 3 例

f) 皮膚播種性帯状疱疹 12 例、帯状疱疹性髄膜炎 1 例

機構は、以下のように考える。

ZOSTER-002 試験において、PHN 発症例及び PHN 以外の HZ 関連合併症の発症例はいずれもプラセボ群に比べて本剤群で減少しており、得られた結果から、PHN 及び PHN 以外の HZ 関連合併症の発症予防効果が示唆されたとの申請者の説明は理解可能である。しかしながら、ZOSTER-002 試験は PHN 発症予防効果及び HZ 関連合併症の発症予防効果を検証するための試験ではないこと、PHN は HZ 発症に伴う合併症であるため、本来、PHN に対する発症予防効果は HZ を発症した患者における PHN の発症例数から評価されるものであること (Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 3: CD007795) を踏まえると、これらの結果の解釈には留意する必要がある。

### 7.R.3 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、以下の旨を説明している。

なお、評価資料 6 試験において認められた重篤な有害事象の内訳等は「7.R.7 臨床試験において認められた有害事象等」の項に記載した。

### 7.R.3.1 臨床試験における有害事象の発現状況

ZOSTER-002 試験における治験薬各回接種 6 日後までに発現した局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象の発現割合は表 4 及び表 5 のとおりであり、局所性特定有害事象の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で高く、注射部位疼痛の発現割合が最も高かった。全身性特定有害事象及びその副反応の発現割合はプラセボ群に比べて本剤群で高い傾向にあり、疲労及び筋肉痛の発現割合が高かった。局所性特定有害事象の持続期間の中央値は、いずれの事象も 1 回目接種後及び 2 回目接種後ともに 2.0 日又は 3.0 日であった。全身性特定有害事象の持続期間の中央値は、治験薬 1 回目接種後及び 2 回目接種後のいずれでも、疲労及び筋肉痛で 3.0 日又は 4.0 日、胃腸障害（悪心、嘔吐、下痢又は腹痛）、頭痛、悪寒及び発熱で 1.0 日又は 2.0 日であった。治験薬各回接種 6 日後までに発現した局所性特定有害事象及び全身性特定有害事象（表 4 及び表 5）のうち、Grade 3 の事象の発現割合を表 14 及び表 15 に示す。本剤群に認められた有害事象はすべて回復又は軽快が確認されている。

表 14 Grade 3<sup>a)</sup> の局所性特定有害事象の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

事象	本剤群 (N=922)				プラセボ群 (N=924)			
	1 回目接種後 N <sub>1</sub> =896		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =840		1 回目接種後 N <sub>1</sub> =890		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =834	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	66	7.4	88	10.5	3	0.3	0	0
注射部位疼痛	59	6.6	63	7.5	3	0.3	0	0
注射部位発赤	7	0.8	24	2.9	0	0	0	0
注射部位腫脹	1	0.1	12	1.4	0	0	0	0

N : 解析対象例数、N<sub>1</sub> : 被験者日誌の記録が確認できた例数、n : 発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

注射部位疼痛 : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

注射部位発赤 : 内径 > 100 mm

注射部位腫脹 : 内径 > 100 mm

表 15 Grade 3<sup>a)</sup> の全身性特定有害事象及びその副反応の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

1 回目接種後								
事象	本剤群 (N <sub>1</sub> =896)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =892)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	52	5.8	30	3.3	28	3.1	5	0.6
疲労	30	3.3	16	1.8	16	1.8	4	0.4
胃腸障害 <sup>b)</sup>	6	0.7	1	0.1	7	0.8	0	0
頭痛	2	0.2	2	0.2	3	0.3	0	0
筋肉痛	22	2.5	14	1.6	11	1.2	1	0.1
悪寒	6	0.7	4	0.4	6	0.7	1	0.1
発熱 <sup>c)</sup>	1	0.1	1	0.1	0	0	0	0
2 回目接種後								
事象	本剤群 (N <sub>1</sub> =836)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =835)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	n	%	n	%	n	%	n	%
全体	90	10.8	53	6.3	33	4.0	4	0.5
疲労	48	5.7	25	3.0	20	2.4	3	0.4
胃腸障害 <sup>b)</sup>	13	1.6	4	0.5	12	1.4	1	0.1
頭痛	24	2.9	13	1.6	8	1.0	1	0.1
筋肉痛	42	5.0	25	3.0	9	1.1	1	0.1
悪寒	29	3.5	22	2.6	1	0.1	0	0
発熱 <sup>c)</sup>	2	0.2	2	0.2	1	0.1	0	0

副反応：治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象

TVC の例数は本剤群 922 例、プラセボ群 924 例

N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：>39.5°C

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

b) 悪心、嘔吐、下痢又は腹痛

c) 口腔温、腋窩温若しくは鼓膜温が 37.5°C 以上、又は直腸温が 38.0°C 以上

ZOSTER-002 試験における年齢層別（18～49 歳、50 歳以上）の局所性特定有害事象並びに全身性特定有害事象及びその副反応の発現状況を表 16 及び表 17 に示す。18～49 歳の年齢層において 50 歳以上の年齢層より発現割合が高い傾向が認められた有害事象は頭痛及び発熱であり、それ以外の事象の発現割合は年齢層間で同様であった。18～49 歳の年齢層で 50 歳以上の年齢層より発現割合が高かった Grade 3 の事象は疲労及び悪寒であり、それ以外の事象の発現割合は年齢層間で同様であった。

表 16 本剤群における年齢層別の局所性特定有害事象の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

事象	18～49 歳 (N=230)				50 歳以上 (N=692)			
	1 回目接種後 N <sub>1</sub> =223		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =205		1 回目接種後 N <sub>1</sub> =673		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =635	
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)						
全体	182 (81.6)	27 (12.1)	170 (82.9)	26 (12.7)	524 (77.9)	39 (5.8)	487 (76.7)	62 (9.8)
注射部位疼痛	181 (81.2)	25 (11.2)	168 (82.0)	22 (10.7)	507 (75.3)	34 (5.1)	470 (74.0)	41 (6.5)
注射部位発赤	44 (19.7)	2 (0.9)	52 (25.4)	5 (2.4)	143 (21.2)	5 (0.7)	179 (28.2)	19 (3.0)
注射部位腫脹	31 (13.9)	0 (0.0)	34 (16.6)	4 (2.0)	70 (10.4)	1 (0.1)	98 (15.4)	8 (1.3)

N：解析対象例数、N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

注射部位疼痛：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

注射部位発赤：内径 > 100 mm

注射部位腫脹：内径 > 100 mm

表 17 本剤群における年齢層別の全身性特定有害事象及びその副反応の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVC)

1 回目接種後								
事象	18~49 歳 (N <sub>1</sub> =222)				50 歳以上 (N <sub>1</sub> =674)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)
全体	143 (64.4)	18 (8.1)	60 (27.0)	11 (5.0)	387 (57.4)	34 (5.0)	177 (26.3)	19 (2.8)
疲労	108 (48.6)	13 (5.9)	43 (19.4)	9 (4.1)	248 (36.8)	17 (2.5)	81 (12.0)	7 (1.0)
胃腸障害 <sup>b)</sup>	32 (14.4)	2 (0.9)	7 (3.2)	0 (0.0)	118 (17.5)	4 (0.6)	34 (5.0)	1 (0.1)
頭痛	52 (23.4)	1 (0.5)	17 (7.7)	1 (0.5)	104 (15.4)	1 (0.1)	34 (5.0)	1 (0.1)
筋肉痛	90 (40.5)	8 (3.6)	45 (20.3)	4 (1.8)	250 (37.1)	14 (2.1)	125 (18.5)	10 (1.5)
悪寒	44 (19.8)	3 (1.4)	24 (10.8)	3 (1.4)	72 (10.7)	3 (0.4)	32 (4.7)	1 (0.1)
発熱 <sup>c)</sup>	19 (8.6)	0 (0.0)	10 (4.5)	0 (0.0)	41 (6.1)	1 (0.1)	17 (2.5)	1 (0.1)
2 回目接種後								
事象	18~49 歳 (N <sub>1</sub> =203)				50 歳以上 (N <sub>1</sub> =633)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)
全体	147 (72.4)	33 (16.3)	72 (35.5)	19 (9.4)	405 (64.0)	57 (9.0)	217 (34.3)	34 (5.4)
疲労	104 (51.2)	21 (10.3)	45 (22.2)	10 (4.9)	291 (46.0)	27 (4.3)	108 (17.1)	15 (2.4)
胃腸障害 <sup>b)</sup>	26 (12.8)	2 (1.0)	6 (3.0)	1 (0.5)	116 (18.3)	11 (1.7)	45 (7.1)	3 (0.5)
頭痛	77 (37.9)	10 (4.9)	32 (15.8)	6 (3.0)	155 (24.5)	14 (2.2)	63 (10.0)	7 (1.1)
筋肉痛	103 (50.7)	16 (7.9)	52 (25.6)	8 (3.9)	271 (42.8)	26 (4.1)	156 (24.6)	17 (2.7)
悪寒	53 (26.1)	13 (6.4)	28 (13.8)	11 (5.4)	132 (20.9)	16 (2.5)	74 (11.7)	11 (1.7)
発熱 <sup>c)</sup>	56 (27.6)	1 (0.5)	33 (16.3)	1 (0.5)	94 (14.8)	1 (0.2)	53 (8.4)	1 (0.2)

副反応：治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象

TVC の例数は 18~49 歳 230 例、50 歳以上 692 例

N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：>39.5°C

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

b) 悪心、嘔吐、下痢又は腹痛

c) 口腔温、腋窩温若しくは鼓膜温が 37.5°C 以上、又は直腸温が 38.0°C 以上

日本人被験者における安全性について、ZOSTER-002 試験の日本人被験者で認められた局所性特定有害事象並びに全身性特定有害事象及びその副反応の発現状況を表 18 及び表 19 に示す。全体集団の結果と同様に、日本人部分集団の本剤群では、局所性特定有害事象については注射部位疼痛が高い傾向にあり、全身性特定有害事象のうちの副反応については筋肉痛及び疲労の発現割合が高かった。いずれの Grade 3 の事象も一過性で、回復が確認されている。

表 18 日本人部分集団における局所性特定有害事象の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVJC)

事象		本剤群 (N=42)				プラセボ群 (N=39)			
		1 回目接種後 N <sub>1</sub> =42		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =39		1 回目接種後 N <sub>1</sub> =37		2 回目接種後 N <sub>1</sub> =34	
		n	%	n	%	n	%	n	%
注射部位疼痛	全体	40	95.2	36	92.3	2	5.4	2	5.9
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	2	5.1	0	0	0	0
注射部位発赤	全体	15	35.7	14	35.9	1	2.7	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	3	7.1	3	7.7	0	0	0	0
注射部位腫脹	全体	7	16.7	10	25.6	2	5.4	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	1	2.6	0	0	0	0

N：解析対象例数、N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

注射部位疼痛：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

注射部位発赤：内径 >100 mm

注射部位腫脹：内径 >100 mm

表 19 日本人部分集団における全身性特定有害事象及びその副反応の発現割合 (ZOSTER-002 試験 : TVJC)

1 回目接種後									
事象		本剤群 (N <sub>1</sub> =42)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =37)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
疲労	全体	16	38.1	5	11.9	5	13.5	2	5.4
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	6	14.3	1	2.4	2	5.4	1	2.7
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	8	19.0	0	0	1	2.7	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	19	45.2	11	26.2	2	5.4	1	2.7
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	7	16.7	2	4.8	1	2.7	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱 <sup>b)</sup>	全体	6	14.3	2	4.8	0	0	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0

2 回目接種後									
事象		本剤群 (N <sub>1</sub> =39)				プラセボ群 (N <sub>1</sub> =34)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		n	%	n	%	n	%	n	%
疲労	全体	17	43.6	4	10.3	3	8.8	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	2	5.1	1	2.6	0	0	0	0
胃腸障害	全体	3	7.7	0	0	0	0	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	8	20.5	1	2.6	2	5.9	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	20	51.3	8	20.5	1	2.9	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	2	5.1	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	6	15.4	0	0	0	0	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱 <sup>b)</sup>	全体	12	30.8	4	10.3	0	0	0	0
	Grade 3 <sup>a)</sup>	0	0	0	0	0	0	0	0

副反応：治験担当医師により治験薬接種と関連ありと判断された有害事象

TVJC の例数は本剤群 42 例、プラセボ群 38 例

N<sub>1</sub>：被験者日誌の記録が確認できた例数、n：発現例数

a) Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：>39.5°C

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

b) 口腔温、腋窩温若しくは鼓膜温が 37.5°C 以上、又は直腸温が 38.0°C 以上

また、ZOSTER-002 試験の日本人部分集団において、初回接種から最終接種 12 カ月後までの期間に認められた、死亡に至る有害事象は本剤群で 3/42 例 (7.1%)、プラセボ群で 1/38 例 (2.6%) に認められた。認められた死亡に至る有害事象は、本剤群でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、リンパ腫、形質細胞性白血病各 1 例、プラセボ群で急性骨髄性白血病 1 例であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象はなかった。ZOSTER-002 試験の日本人集団において、初回接種から最終接種 12 カ月後までの重篤な有害事象は、本剤群で 14/42 例 (33.3%)、プラセボ群で 10/38 例 (26.3%) に認められた。認められた重篤な有害事象は、本剤群で肺炎 3 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、形質細胞性骨髄腫各 2 例、播種性血管内凝固、汎血球減少症、急性心筋梗塞、上室性頻脈、白内障、細菌感染、腎盂腎炎、弾発指、急性骨髄性白血病、リンパ腫、形質細胞性白血病各 1 例、プラセボ群でリンパ腫 2 例、発熱性好中球減少症、腹水、下痢、肝機能異常、蜂巣炎、帯状疱疹、膿痂疹、肺感染、糖尿病、急性骨髄性白血病、形質細胞性骨髄腫、間質性肺疾患、発疹各 1 例であった。いずれも本剤との因果関係は否定された。ZOSTER-002 試験の日本人集団において、初回接種から最終接種 12 カ月後までに試験中止に至った有害事象は、本剤群で 2/42 例 (4.8%)、プラセボ群で 2/38 例 (5.3%) に認められた。認められた試験中止に至った有害事象は、本剤群でびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫、リンパ腫各 1 例、プラセボ群でリンパ腫、急

性骨髄性白血病各 1 例であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象はなかった。

以上の結果から、日本人における本剤の安全性について、特段の懸念は認められなかった。

本申請の評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験又は第Ⅲ相試験 4 試験 (ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験、ZOSTER-041 試験) における局所性特定有害事象、全身性特定有害事象及び全身性特定副反応の発現状況は以下のとおりであり、試験間で明確な差異は認められなかった。

- 局所性特定有害事象：注射部位疼痛 (本剤群 79.5～87.0%、プラセボ群 6.4～16.4%、以下同順)、注射部位発赤 (25.2～41.4%、0～1.8%)、注射部位腫脹 (11.5～22.7%、0.7～1.0%)
- 全身性特定有害事象：疲労 (47.3～69.6%、37.2～61.8%)、胃腸障害 (18.3～45.5%、10.6～44.5%)、頭痛 (33.5～41.4%、18.6～36.4%)、筋肉痛 (43.9～53.7%、17.5～28.2%)、悪寒 (22.1～34.8%、6.6～22.7%)、発熱 (17.9～24.5%、4.5～9.8%)
- 全身性特定副反応：疲労 (11.5～23.3%、3.0～12.7%)、胃腸障害 (1.5～10.1%、1.8～3.4%)、頭痛 (9.2～18.7%、3.0～5.8%)、筋肉痛 (16.0～31.0%、3.0～9.3%)、悪寒 (8.4～14.5%、0.7～4.5%)、発熱 (6.9～12.9%、0～1.7%)

### 7.R.3.2 重篤な有害事象・副反応

本申請の評価資料とした第Ⅱ/Ⅲ相試験又は第Ⅲ相試験 4 試験において、被験者 1,454 例に本剤が接種された。そのうち、本剤群で死亡に至る重篤な有害事象は ZOSTER-002 試験で 118/922 例 (12.8%) (うち、初回接種から最終接種 12 カ月後までの発現は 77/922 例 (8.4%))、ZOSTER-028 試験で 12/117 例 (10.3%)、ZOSTER-039 試験で 29/283 例 (10.2%) 及び ZOSTER-041 試験で 1/132 例 (0.8%) に認められたが、ZOSTER-039 試験の 1 例 (新生児死亡)<sup>10)</sup> を除き、治験薬接種と関連ありと判断された事象はなかった。本剤が接種された 1,454 例において、重篤な有害事象は ZOSTER-002 試験で 263/922 例 (28.5%)、ZOSTER-028 試験で 36/117 例 (30.8%)、ZOSTER-039 試験で 66/283 例 (23.3%) 及び ZOSTER-041 試験で 26/132 例 (19.7%) に認められた。そのうち、治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は、ZOSTER-002 試験で 3/922 例 (0.3%) (免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少症、心房細動/関節痛/皮膚血管炎各 1 例)、ZOSTER-039 試験で 1/283 例 (0.4%) (新生児死亡) に認められたが、これらのうち ZOSTER-039 試験の 1 例 (新生児死亡、死亡に至る有害事象と同じ症例) を除き、回復が確認されている。新生児死亡について、治験担当医師により治験薬接種との関連が否定できないとして、治験薬との関連ありと判断されたが、申請者は、新生児死亡と本剤との因果関係の可能性は低く、妊娠前の投薬ではなく周産期仮死/低酸素症による呼吸窮迫症候群や感染症等、周産期の原因が関係していると考えている。

### 7.R.3.3 注目すべき有害事象・副反応

本剤の製造販売承認時に重要な潜在的リスクに設定したショック・アナフィラキシー及び免疫の関与が疑われる疾患 (pIMD) については、以下のとおりである。

ショック・アナフィラキシーについて、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び

<sup>10)</sup> 推定妊娠時点の 48 日前に本剤が接種された被験者の児で発現した。児は妊娠 36 週で生まれ、出生 30 分後に呼吸困難により死亡した。妊娠中の産科超音波検査では正常な胎児発生が確認されていた。母親は妊娠前、悪性腫瘍に対して化学療法 (ビンブラスチン硫酸塩、プレオマイシン塩酸塩、ドキソルビシン塩酸塩、ダカルバジン) を受けていた。治験担当医師は初回評価時、原疾患のリンパ腫に対する化学療法が新生児死亡の原因の可能性があると判断していたが、被験者が妊娠直前に本剤 2 回目接種を受けていたことから、ワクチンが当該有害事象の発現に関与している可能性も否定できないとした。

ZOSTER-041 試験のうち、ZOSTER-039 試験のプラセボ群に重篤な有害事象としてアナフィラキシーショック 1 例 (0.4%)、ショック 2 例 (0.7%) が認められたが、本剤群ではアナフィラキシー反応は認められなかった。2017 年 10 月 13 日から 2022 年 10 月 12 日までに、国内外の製造販売後の自発報告として、アナフィラキシーは 60 例報告された (日本人 1 例)。そのうち 9 例 (日本人症例はなし) はブライトン分類 (Level 1 又は 2) を満たし、本剤との因果関係が否定されず、報告頻度としては 1,000,000 接種あたり 0.15 に相当した。現時点での報告頻度は低いものの、ショック、アナフィラキシーを重要な特定されたリスクに変更し、引き続き添付文書において注意喚起を行う。

pIMD について、AS01<sub>B</sub> 等のアジュバントを含有するワクチンでは、アジュバントが免疫機構の調整に影響し、有害な免疫反応を引き起こす可能性があることを考慮し、自己免疫又は免疫介在性の炎症性疾患を注目すべき事象とし、臨床試験において検討を行った。ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験において、治験薬初回接種から最終接種 12 カ月後までに、pIMD は本剤群で 0.0~3.0%及びプラセボ群で 0.7~1.5%に認められ、治験薬と関連ありと判断された pIMD は ZOSTER-002 試験における本剤群 3 例 (関節痛/皮膚血管炎 (いずれも重篤)、乾癬 (非重篤) 及び免疫性血小板減少性紫斑病 (重篤) 各 1 例) 及びプラセボ群 1 例 (ギラン・バレー症候群 (重篤) 1 例) であった。pIMD の発現割合は、本剤群とプラセボ群の間で同程度であった。なお、現時点において入手可能な国内外の製造販売後の安全性情報データからは新たな懸念は認められていない。

#### 7.R.3.4 海外製造販売後の安全性情報

定期的ベネフィット・リスク評価報告 (PBRER) (報告対象期間: 2021 年 10 月 13 日~2022 年 10 月 12 日) の市販後データでは、本剤はカナダで初めて承認された 2017 年 10 月 13 日から 2022 年 10 月 12 日までに、全世界で 80,408,244 回分が供給されたと推定されている。本剤を接種された IC 患者の数は不明であるものの、IC 状態である可能性がある患者 (免疫不全、筋萎縮性側索硬化症、悪性腫瘍、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、糖尿病等の疾患を持つ者、免疫抑制療法を受けた者等) での自発報告と、免疫機能が正常な人での自発報告の事象はほぼ一致し、ほとんどの事象がワクチンに対する局所性及び全身性の副反応であり、IC 集団における特定のリスクは示唆されていない。

機構は、18 歳以上のハイリスク者における本剤の安全性について、以下のように判断した。

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の各試験間において、有害事象の発現状況に明確な差異は認められず、局所性特定有害事象、全身性特定有害事象及び全身性特定副反応については回復が認められている。重篤な有害事象について、本申請の評価資料とされた 6 試験の本剤群において認められた、治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は ZOSTER-039 試験の 1 例 (新生児死亡) を除き回復が確認されており、ZOSTER-039 試験の 1 例の新生児死亡は、本剤との因果関係が否定されていないものの、当該有害事象の発現には他剤の影響も疑われており、本剤の副反応との判断は困難である。アナフィラキシー等の過敏症及び pIMD については、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験のいずれの試験においてもその発現割合は本剤群とプラセボ群の間で同程度であった。

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の対象は免疫抑制状態にある者のため、これら 4 試験における有害事象の発現は多いものの、治験薬接種と関連ありと判断された事象は少なく、これらの試験で認められた安全性プロファイルと 50 歳以上の成人における安全

性プロファイルに明確な差異がないことを確認した。また、ZOSTER-002 試験において全体集団と日本人集団との間で有害事象の発現状況に明確な差は認められず、日本人集団において特有の安全性の懸念は認められていない。

なお、ショック・アナフィラキシーについては、本剤の製造販売後の自発報告において因果関係が否定されないアナフィラキシーが認められているが、本剤の製造販売承認時より添付文書において注意喚起されており、継続して注意喚起するとの申請者の説明は受入れ可能である。

以上、本申請で提出された資料より、新たな安全性の懸念は認められていないことから、18歳以上のハイリスク者における本剤の安全性は忍容可能である。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

HZ は、後根及び脳神経節の神経細胞に潜伏している VZV が再活性化することにより発現する。特に、加齢、疾患又は医学的介入により免疫機能の低下している者では HZ の発現リスクが高く (J Clin Virol. 2010; 48: S2-7、N Engl J Med. 2013; 369: 255-63)、免疫抑制の程度が高いほど、播種性 HZ となり内臓にも疾患が及ぶ、HZ の再発率が高くなる、HZ の経過が長引く等のリスクが高い (Mayo Clin Proc. 2011; 86: 88-93)。本邦において、抗ウイルス薬の予防的投与は免疫抑制療法を受けている患者に行われているが、抗ウイルス薬の予防的投与を実施しても、HSCT 施行者等の IC 集団では一般集団に比べ HZ に罹患するリスクが高い状況である (Int J Hematol. 2015; 102: 230-7、Biol Blood Marrow Transplant. 2017; 23: 505-11 等)。

現在、本邦において HSCT 施行者での HZ 予防を効能・効果とする抗ウイルス薬はなく、また HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 50 歳未満の者に接種可能な HZ 予防を適応としたワクチンは承認されていない。本剤と同様に、50 歳以上の者に対する HZ の予防の適応で承認されている乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」は、弱毒生水痘帯状疱疹ウイルス (岡株) を有効成分としており、免疫機能抑制状態ではワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性があることから、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する者及び免疫抑制をきたす治療を受けている者は接種不適当者とされている。組換えタンパク質製剤である本剤は免疫機能の低下した者に対して接種することが可能なワクチンであり、現在適応を有する 50 歳以上の者以外の集団において HZ の予防を実現するためのワクチンとなりうると考える。以上より、18 歳以上のハイリスク者において HZ を予防するワクチンとして、本剤を本邦に導入する意義はあると考える。

機構は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように考える。

免疫抑制等の原因により免疫が低下すると VZV の再活性化により HZ を発症する。疾患又は医学的介入等により免疫不全又は免疫抑制状態にある者等、加齢以外の要因により免疫機能が低下した者においても HZ の発症率は上昇することから (J Clin Virol. 2010; 48: S2-7、N Engl J Med. 2013; 369: 255-63)、本剤で既に承認されている接種対象である 50 歳以上の者に加え、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 50 歳未満の者において HZ を予防できるワクチンは医療ニーズが高いと考える。また、予防的に抗ウイルス薬を投与している者であっても HZ 罹患リスクは高く、ZOSTER-002 試験の結果より、抗ウイルス薬投与と本剤を併用した者も含めて HZ の発症が抑制されていたことを踏まえると (7.R.2 参照)、予防的な抗ウイルス薬投与の有無にかかわらず臨床的な有用性はあると考える。したがって、18 歳以上のハイリスク者に対して使用できる本邦初の帯状疱疹ワクチンとして、本剤の臨床的意義はあると考える。

### 7.R.5 用法・用量について

申請時の用法・用量は以下のとおり設定されていた。

[用法・用量]

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50 歳以上の成人者又は带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者に 0.5mL を 2 か月の間隔を置いて 2 回、筋肉内に接種する。

(取消線部削除、下線部追加)

また、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において、以下の内容を記載すると申請者は説明している。

- 带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者は以下のような状態の者を指すこと
  - 疾病又は治療により、免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者
  - 上記以外で、医師が本剤の接種を必要と認めた者
- 被接種者が「疾病又は治療により、免疫不全である者、免疫機能が低下した者又は免疫機能が低下する可能性がある者」のいずれかに該当し、ワクチン接種スケジュールを短縮することによりベネフィットが得られる場合には、1 回目の接種から 1~2 カ月の間隔を置いて 2 回目の接種を行うことができること

申請者は、用法・用量の設定根拠について以下のように説明している。

#### 7.R.5.1 接種対象者について

HZ に罹患するリスクが高いと考えられる状態は極めて多様であり、加齢による免疫の低下に加え、疾患や治療のために免疫不全若しくは免疫抑制状態にある者又はその様な状態に陥ることが予想される者が含まれる。例えば、骨髄移植又は固形臓器移植を受けた者、造血器腫瘍及び固形悪性腫瘍の患者、HIV/AIDS の者、自己免疫疾患の患者、その他の病態で免疫抑制療法を受けている患者等である。また、喘息、糖尿病、うつ病、HZ の家族歴等でも HZ に罹患するリスクが高いと報告されている (Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa005、Mayo Clin Proc. 2017;92:1806-21.)。さらに、幅広い年齢層において、免疫系に問題をもたらす状態又は医学的介入は認められることから、18 歳以上のハイリスク者で HZ 予防に関する医療ニーズがあると考えられる。

HZ の予防効果は、IC 集団のうち最も重度の状態と考えられる自家 HSCT 施行者を対象とした ZOSTER-002 試験及び造血器腫瘍患者を対象とした ZOSTER-039 試験 (事後解析) において認められ、これらの試験と、ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験とでは同様の免疫応答が認められたこと等から、臨床試験において対象とした集団に加えて、その他の原疾患又は要因により HZ に罹患するリスクが高いと考えられる者においても、本剤による HZ の発症予防効果は期待できると考える (7.R.2 参照)。

#### 7.R.5.2 抗原量及び接種回数について

抗原量については、50 歳以上の成人における抗原量の設定と同様に、ZOSTER-003 試験に基づいて設定した (シングリックス筋注用 審査報告書 (平成 30 年 2 月 13 日付け))。

接種回数について、海外第 I / II a 相試験である、18 歳以上の自家 HSCT 施行者を対象とした ZOSTER-001 試験及び 18 歳以上の HIV 感染者を対象とした ZOSTER-015 試験において、3 回接種の免疫応答は 2 回接種の免疫応答と比較して大きなベネフィットは得られなかったことから (Blood. 2014; 124:2921-9 及び J Infect Dis. 2015; 211: 1279-87)、疾病又は治療により免疫不全がある又は免疫の低下した集団を対象とした第 II / III 相試験及び第 III 相試験では、接種回数を 2 回と設定した。

### 7.R.5.3 接種間隔及び接種時期について

50 歳以上の成人に対する適応を取得した本剤の製造販売承認申請時に主要な試験とした ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験における用法・用量は、本剤を 2 カ月間隔で 2 回接種と設定した。一方、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験においては、患者に対して可能な限り早期に免疫を付与する目的や患者の原疾患の治療レジメンが複雑であることを考慮し、1 回目接種と 2 回目接種の間隔を 1~2 カ月と設定した。また、ワクチン接種と原疾患の治療の実施時期に関する基準は、それぞれ以下のように設定した。

- ZOSTER-002 試験 (対象: 自家 HSCT 施行者) では、自家 HSCT 後 50~70 日以内に 1 回目の治験薬接種を行った。
- ZOSTER-028 試験 (対象: 化学療法を受けている固形悪性腫瘍患者) では、OnChemo 群には化学療法サイクルの開始時に、PreChemo 群には化学療法サイクル開始の 8~30 日前に 1 回目の治験薬接種を行った。両群とも 2 回目接種は化学療法サイクル開始時点で実施した。なお、OnChemo 群の対象となる被験者が少数であったため、OnChemo 群で得られた結果は慎重に解釈する必要があるものの、本剤接種と化学療法を同時に実施すると、免疫応答が低下/抑制されうる可能性が示唆され<sup>11)</sup>、可能であれば、また至適免疫応答を得るためには、ワクチン接種と化学療法サイクル開始との間隔を 8 日以上空けるべきであることが確認された。
- ZOSTER-039 試験 (対象: 造血器腫瘍患者) では、がん療法を実施中の患者はがん療法の実施と治験薬接種の間隔を 10 日以上空けて、がん療法コース終了後の患者はがん療法コース終了 10 日後~6 カ月後、HSCT (自家又は同種) 施行患者は移植から 50 日以上経過後に 1 回目の治験薬接種を行った。
- ZOSTER-041 試験 (対象: 腎移植施行者) では、同種移植の 4~18 カ月後に治験薬の 1 回目接種を行った。

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験における、本剤の 1 回目接種から 2 回目接種までの接種間隔別の gE 特異的抗体濃度及び gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度を表 20 及び表 21 に示す。いずれの試験においても被験者の大半が 2 カ月未満の間隔で本剤の 2 回接種を受けており、異なる接種間隔での免疫原性の解析結果の解釈は困難であるものの、18 歳以上のハイリスク者において、2 カ月より短い接種間隔で本剤を 2 回接種した際にも免疫応答が認められることが確認された。

<sup>11)</sup> PreChemo 群及び OnChemo 群の本剤 2 回目接種 1 カ月後における免疫原性について、抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] はそれぞれ、22,974.3 [19,080.0, 27,663.5] mIU/mL 及び 9,328.0 [4,492.5, 19,368.2] mIU/mL、ワクチン応答率 [両側 95%CI] はそれぞれ 93.8 [85.0, 98.3] % 及び 63.6 [40.7, 82.8] %、増加倍率 (接種後/接種前) [両側 95%CI] はそれぞれ 22.3 [17.1, 29.0] 及び 8.5 [4.1, 17.5] であった。

表 20 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-039 試験、ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験における  
接種間隔別の本剤 2 回目接種後 1 カ月の gE 特異的抗体濃度 (ATP 液性免疫評価対象集団)

接種間隔 <sup>a)</sup>	ZOSTER-002 試験 N=82		ZOSTER-028 試験 N=87		ZOSTER-039 試験 N=217		ZOSTER-041 試験 N=121	
	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上
1 回目 接種前	N <sub>1</sub> 81	1	82	5	210	7	118	3
抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] (mIU/mL)	771.2 [573.1, 1,037.7]	316.1 [-, -]	1,069.9 [873.6, 1,310.4]	769.3 [435.8, 1,358.0]	977.9 [822.5, 1,162.8]	625.6 [335.0, 1,168.5]	1,357.7 [1,116.2, 1,651.4]	1,231.5 [217.6, 6,970.9]
2 回目 接種後 1 カ月	N <sub>1</sub> 81	1	82	5	210	7	118	3
抗 gE 抗体 GMC [両側 95%CI] (mIU/mL)	13,095.8 [8,163.3, 21,008.6]	1,489.0 [-, -]	19,364.4 [15,158.6, 24,737.0]	7,184.2 [3,740.4, 13,798.6]	13,712.5 [10,299.9, 18,255.8]	7,454.9 [1,346.3, 41,281.9]	18,732.0 [14,646.7, 23,956.9]	46,966.5 [4,520.3, 487,986.9]
N <sub>2</sub>	81	1	82	5	210	7	118	3
増加倍率 <sup>b)</sup> [両側 95%CI]	16.98 [10.11, 28.51]	4.71 [-, -]	18.1 [13.6, 24.2]	9.3 [2.9, 29.9]	14.0 [10.4, 18.9]	11.9 [1.5, 95.3]	13.8 [10.7, 17.7]	38.1 [8.2, 178.1]
n	54	1	70	5	139	3	94	3
ワクチン応答率 <sup>c)</sup> (%)	66.7 [55.3, 76.8]	100 [2.5, 100]	85.4 [75.8, 92.2]	100 [47.8, 100]	66.2 [59.4, 72.6]	42.9 [9.9, 81.6]	79.7 [71.3, 86.5]	100 [29.2, 100]

N : 解析対象例数、N<sub>1</sub> : 測定時点で利用可能な結果がある例数、N<sub>2</sub> : 治験薬接種前後で利用可能な結果がある例数

n : ワクチン応答の基準 (接種後の抗体価が 1 回目接種前の抗体価 (カットオフ値を下回る場合カットオフ値 (97 mIU/mL) ) の 4 倍以上) を満たした例数

a) 1 回目接種から 2 回目接種までの接種間隔

b) 1 回目接種前の抗体濃度に対する増加倍率の幾何平均値

c)  $n/N_2 \times 100$  (%)

表 21 ZOSTER-002 試験、ZOSTER-039 試験、ZOSTER-028 試験及び ZOSTER-041 試験における  
接種間隔別の治験薬 2 回目接種後 1 カ月の gE 特異的 CD4[2+]T 細胞出現頻度<sup>a)</sup> (ATP CMI 評価対象集団)

接種間隔 <sup>b)</sup>	ZOSTER-002 試験 N=59		ZOSTER-028 試験 <sup>b)</sup> N=27		ZOSTER-039 試験 N=69		ZOSTER-041 試験 N=36	
	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上	2 カ月未満	2 カ月以上
1 回目 接種前	N <sub>1</sub> 47	0	23	2	51	1	31	0
gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出 現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	172.86 [60.09, 285.63]	- [-, -]	185.42 [101.63, 269.21]	98.51 [-93.15, 290.16]	228.34 [40.94, 415.74]	147.26 [-, -]	110.90 [44.11, 177.70]	- [-, -]
2 回目 接種後 1 カ月	N <sub>1</sub> 51	0	20	2	52	1	32	0
gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出 現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 1,556.76]	- [-, -]	1,098.49 [533.50, 1,663.47]	2,072.78 [-19,269.9, 23,415.43]	6,184.59 [3,249.18, 9,120.00]	852.09 [-, -]	2,433.07 [1,675.12, 3,191.03]	- [-, -]
N <sub>2</sub>	42	0	20	2	42	1	28	0
増加倍率 <sup>c)</sup> [両側 95%CI]	189.75 [74.61, 482.62]	- [-, -]	9.39 [3.33, 26.51]	12.48 [0.00, 2,947,458]	94.92 [36.44, 247.27]	5.79 [-, -]	71.4 [29.7, 171.9]	- [-, -]
n	39	-	10	1	35	1	20	-
ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI]	92.9 [80.5, 98.5]	-	50.0 [27.2, 72.8]	50.0 [1.3, 98.7]	83.3 [68.6, 93.0]	100 [2.5, 100]	71.4 [51.3, 86.8]	-

N : 解析対象例数、N<sub>1</sub> : 測定時点で利用可能な結果がある例数、N<sub>2</sub> : 治験薬接種前後で利用可能な結果がある例数

n : ワクチン応答の基準 (1 回目接種前の CD4[2+]T 細胞の出現頻度 (閾値を下回る場合は閾値 (CD4[2+]T 細胞 100 万個あたり 320 個) の 2 倍以上) を満たした例数

a) 全 CD4 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン (CD40L, IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ ) 2 種類以上を産生する gE 特異的 CD4 陽性細胞の出現頻度

b) PreChemo 群の結果

c) 1 回目接種前の出現頻度に対する増加倍率の幾何平均値

d)  $n/N_2 \times 100$  (%)

ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の結果より、18 歳以上のハイリスク者において 2 回接種の接種間隔を 1~2 カ月としたときの HZ に対する発症予防効果は

期待できると考えられ（7.R.2 参照）、安全性に懸念は認められなかった（7.R.3 参照）。

HZ 罹患リスクの上昇のメカニズムは、加齢により免疫機能が低下した者と、疾患や治療のために免疫不全若しくは免疫抑制状態の者とで基本的には同様であり、2 回目接種のタイミングの多少の違いは有効性に影響を与えないと考えられる。実際に、18 歳以上の HIV 感染者を対象とした ZOSTER-015 試験において、2 カ月間隔で 2 回接種した際の免疫応答は 50 歳以上の者に 2 カ月間隔で 2 回接種した際の免疫応答と同程度であったことが確認されており（J Infect Dis. 2015; 211: 1279-87）、主に 2 カ月未満の接種間隔で 2 回接種を行った ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の結果は、50 歳以上の者に 2 カ月間隔で 2 回接種を行った ZOSTER-006 試験と比較すると、液性免疫応答が低い傾向が認められたものの、細胞性免疫は概ね同程度の結果が得られている（図 2 及び図 3）。また、本剤の初回承認時の評価資料である、50 歳以上の者を対象とした ZOSTER-006 試験及び 70 歳以上の者を対象とした ZOSTER-022 試験においては、糖尿病やうつ病等、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる者も含まれており（7.R.2.1 参照）、18 歳以上のハイリスク者において接種間隔を 2 カ月とした場合にも本剤の有効性は認められると考える。さらに、接種対象によらず同一の用法・用量とすることにより、医療現場で混乱なくよりスムーズに接種が行われると考えられる。

一方で、免疫機能の低下した集団では HZ とその合併症に罹患するリスクがより高く、可能な限り早期に HZ の発症予防効果をもたらすことが重要である。特に、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験の対象集団に代表されるような、造血幹細胞移植後や臓器移植後等早期に VZV に対する免疫応答が必要な者や、化学療法などの治療のスケジュール等により接種間隔を 2 カ月間確保することが困難である者等においては、2 カ月より短い間隔で本剤を接種可能とすることが重要であると考え。したがって、ワクチンの接種スケジュールに柔軟性を持たせることによりベネフィットが得られる被接種者に対しては、本剤の接種間隔を 1~2 カ月と設定することが適切と考える。

以上を踏まえ、医療現場で混乱なく本剤の接種が行われるよう、18 歳以上のハイリスク者に対する用法・用量は 50 歳以上の者に対する用法・用量と同一とすることとし、2 回接種の接種間隔は「2 カ月」と設定した。その上で、18 歳以上のハイリスク者のうち、接種間隔を 2 カ月より短縮することによりベネフィットが得られる場合には 1~2 カ月の間隔で接種可能とし、その旨を添付文書の「用法及び用量に関連する注意」の項に記載することとした。

また、本剤の 1 回目接種の時期については、以下のように考える。

带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる者は、その免疫抑制状態や原疾患の治療等に関して多種多様な集団で構成される。したがって、特に化学療法や移植を予定している患者への本剤の 1 回目接種の時期については、臨床試験において規定された接種時期に限定するのではなく、個々の被接種者の状態を考慮した上で、原疾患に関する専門的知識を踏まえた医師の判断に基づき決定することが重要と考えることから臨床試験に関する情報を医療機関向け資材等にて情報提供する。

用法・用量に関する機構の判断は以下のとおりである。

接種対象者について、申請者の説明は理解可能であることから、免疫機能が低下した状態の者（免疫不全や慢性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、免疫抑制療法等による免疫抑制状態）に加えて、医師が本剤の投与を必要と判断する者である旨を添付文書の「用法及び用量に関連する注意」に記載することは

可能と考える。

接種量及び接種回数について、7.R.1、7.R.2 及び 7.R.3 での検討の結果、HZ に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者において、HZ の発症予防効果は期待でき、安全性について、重大な懸念は認められず許容可能であることから、18 歳以上のハイリスク者に対する本剤の用法・用量として、0.5 mL を 2 回筋肉内接種と設定することは受け入れ可能である。

本剤の 1 回目の接種時期について、臨床試験の設定の範囲に限定せず、個々の被接種者の状態を考慮した上で原疾患に関する専門的知識を踏まえた医師の判断に基づき接種を可能とすることが重要であるとの申請者の説明は一定の理解は可能であり、被接種者の状態に合わせて本剤の接種時期を決定すべきであると考えられる。しかしながら、HSCT 後や強力な化学療法の実施時など、高度なリンパ球低下が認められる状態においては本剤を接種しても適切な免疫誘導が期待できない期間があると考えられることから、臨床試験における設定及び海外での推奨接種時期等の情報提供を資材等で行うことは重要であり、さらに、高度にリンパ球数が低下している又は低下することが予想される者及び免疫抑制剤等によりリンパ球が高度に抑制された状態の患者に接種する場合には、適切な実施時期を検討した上で接種する旨を添付文書で注意喚起することが適切であると考えられる。

接種間隔について、申請者は、50 歳以上の者にも疾患等により HZ に罹患するリスクが高い者が含まれていることから、18 歳以上のハイリスク者において同一の用法・用量とすることで医療現場での混乱がなく接種可能となるとの考え等から、18 歳以上のハイリスク者の接種間隔を用法・用量に 2 カ月と示しつつも、ハイリスク者のうち一部の集団において接種間隔を「1~2 カ月」とする旨を説明しており、申請者の考え方について一定の理解は可能である。しかしながら、必要な者に対しては 2 カ月を待たずに 2 回目の接種が可能であることが用法・用量の範囲内として明示されていることが重要と考える。したがって、用法・用量において、18 歳以上のハイリスク者に対する接種間隔は本申請において提出された第Ⅲ相試験の設定を踏まえ「1~2 カ月」とし、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」において、標準の接種間隔は 2 カ月である旨及び接種間隔を短縮することによりベネフィットが得られる場合には 1~2 カ月の間隔で接種することができる旨を記載することが適切と考える。

以上より、本剤の用法・用量は以下のとおり設定し、添付文書の「用法及び用量に関連する注意」における 18 歳以上のハイリスク者に係る接種対象者及び接種間隔に関する記載は以下の内容とすることが適切である。

#### <用法及び用量>

抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解する。

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

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

#### <用法及び用量に関連する注意> (本申請に関連する部分のみ記載)

##### ● 接種対象者

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

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

## ● 接種間隔

- 標準として1回目の接種から2カ月の間隔をおいて2回目の接種を行うこと。
- ワクチン接種スケジュールを短縮することによりベネフィットが得られる場合には、1回目から2回目の接種間隔を1カ月まで短縮することができる。

### 7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

本邦における使用実態下における本剤の安全性の検討を目的とした使用成績調査（目標例数 15,000 回接種（7,500 例以上））を本剤の製造販売後から実施中であることから、本調査において、18 歳以上のハイリスク者における安全性情報を収集する。本調査で医師が「免疫異常有り」と判断した症例は「帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる者」の集団の一部に含まれると考えられ、2022 年 10 月 12 日時点で「免疫異常有り」とされた症例は安全性解析対象の約 10%（194/1,826 例）であった。自由診療におけるワクチン接種の想定は困難であるものの、現時点で得られている傾向をもとに考えると、18 歳以上のハイリスク者の登録例数は、本調査の目標症例数の少なくとも約 10%以上となると想定している。

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床試験において認められた本剤の安全性プロファイルは 50 歳以上の成人における安全性プロファイルと明確な差異がなく、日本人集団において特有の安全性の懸念は認められていない（7.R.3 参照）。一方で、本申請において評価資料として提出された臨床試験の対象は HZ に罹患するリスクが高い集団を代表する集団であり、本申請の承認後には、様々な背景を有する 18 歳以上のハイリスク者への接種が想定されることから、使用実態下において、18 歳以上のハイリスク者における本剤の安全性情報を収集し、得られた情報に基づき安全対策等の適切な対応を検討することは重要である。また、実施中の使用成績調査の対象に「帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる者」の集団の一部が含まれていたことを踏まえると、新たな製造販売後調査等を立案するのではなく、実施中の本調査において、18 歳以上のハイリスク者における本剤の安全性情報を収集するという申請者の計画は受け入れ可能である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.7 臨床試験において認められた有害事象等

ZOSTER-001 試験、ZOSTER-015 試験、ZOSTER-028 試験、ZOSTER-002 試験、ZOSTER-039 試験及び ZOSTER-041 試験において認められた死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象の詳細を示す。

#### 7.R.7.1 ZOSTER-001 試験（海外第 I / II a 相試験）

初回接種から最終接種 12 カ月後（試験終了時）までに、死亡に至る有害事象は本剤 3 回接種群で 3/30 例（10.0%）、本剤 2 回接種群で 2/31 例（6.5%）、gE/AS01E3 回接種群で 2/29 例（3.4%）及びプラセボ群で 3/30 例（10.0%）に認められた。認められた事象は本剤 3 回接種群で突然死、死亡、多臓器不全／多発性骨髄腫／腎不全各 1 例、本剤 2 回接種群で多発性骨髄腫 2 例、gE/AS01E3 回接種群で多発性骨髄腫 1 例、プラセボ群で末梢性 T 細胞性リンパ腫、組織型不明、多発性骨髄腫、マントル細胞リンパ腫各 1 例であった。治験薬接種と関連ありと判断された事象はなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、重篤な有害事象は本剤 3 回接種群の 6 例（20.0%）、本剤 2 回

接種群の 10 例 (32.3%)、gE/AS01E 3 回接種群の 9 例 (31.0%) 及びプラセボ群の 8 例 (26.7%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤 2 回接種群で肺炎 3 例 (9.7%)、蜂巣炎、多発性骨髄腫各 2 例 (6.5%)、プラセボ群で肺炎 2 例 (6.7%) であった。治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は本剤 2 回接種群 1/31 例 (3.2%) (肺炎 1 例) に認められ、転帰は回復であった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、試験中止に至った有害事象は本剤 3 回接種群で 2/30 例 (6.7%)、本剤 2 回接種群で 2/31 例 (6.5%)、プラセボ群で 1/30 例 (3.3%) に認められた。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなく、治験薬接種と関連ありと判断された試験中止に至った有害事象はなかった。

#### 7.R.7.2 ZOSTER-015 試験 (海外第 I / II a 相試験)

初回接種から最終接種 12 カ月後 (試験終了時) までに、死亡例は認められなかった。初回接種から最終接種 12 カ月後までに、重篤な有害事象は、本剤群で 6/74 例 (8.1%)、プラセボ群で 2/49 例 (4.1%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象はなく、治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までの試験中止に至った有害事象は、本剤群で 1/74 例 (1.4%) に認められた。治験薬接種と関連ありと判断された試験中止に至った有害事象はなかった。

#### 7.R.7.3 ZOSTER-028 試験 (海外第 II / III 相試験)

初回接種から最終接種 12 カ月後 (試験終了時) までに、死亡に至る有害事象は本剤群で 12/117 例 (10.3%)、プラセボ群で 11/115 例 (9.6%) に認められた。認められた事象は本剤群で肝性脳症/貧血/胃腸炎/急性腎障害/栄養障害/嚥下障害/嚥下痛/食道炎/口腔カンジダ症、結腸直腸癌、敗血症、膀胱癌、結腸腺癌、死亡、気道感染、肺の悪性新生物、肺扁平上皮癌、肝転移、腫瘍出血、前立腺癌各 1 例、プラセボ群で貧血/好中球減少症/気道感染/血小板減少症、脂肪肉腫/上大静脈閉塞、肺炎、肺の悪性新生物、非小細胞肺癌、卵巣癌、遠隔転移を伴う直腸癌、舌の悪性新生物、病期不明、子宮平滑筋肉腫、胸水、皮膚出血各 1 例であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象は認められなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、重篤な有害事象は本剤群で 36/117 例 (30.8%)、プラセボ群で 42/115 例 (36.5%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 6 例 (5.1%)、敗血症 3 例 (2.6%)、貧血、好中球減少症、汎血球減少症、粘膜の炎症、胃腸炎、気道感染、糖尿病性ケトアシドーシス、栄養障害、膀胱癌各 2 例 (1.7%)、プラセボ群で好中球減少症 4 例 (3.5%)、貧血 3 例 (2.6%)、発熱性好中球減少症、好中球減少性敗血症、血小板減少症、便秘、肺炎、敗血症、急性腎障害、胸水、肺塞栓症各 2 例 (1.7%) であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象は認められなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、試験中止に至った有害事象は本剤群で 13/117 例 (11.1%)、プラセボ群で 12/115 例 (10.4%) に認められた。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はプラセボ群で貧血 2 例 (1.7%) であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象は認められなかった。

#### 7.R.7.4 ZOSTER-002 試験 (国際共同第 III 相試験)

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、死亡に至る有害事象は本剤群で 77/922 例 (8.4%)、プラセボ群で 79/924 例 (8.5%) に認められた。認められた事象は本剤群で形質細胞性骨髄腫 25 例、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 6 例、リンパ腫 5 例、急性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫各 3 例、敗血症、

中枢神経系リンパ腫、ホジキン病、マントル細胞リンパ腫、T細胞性リンパ腫各2例、心不全、うっ血性心不全、肝不全、感染、敗血症性ショック、セラチア性敗血症、髄膜転移、非ホジキンリンパ腫、末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明、形質細胞性白血病、前駆Tリンパ芽球性リンパ腫・白血病、横紋筋肉腫、脳血管発作、パーキンソニズム、形質細胞性骨髄腫/肺炎、マントル細胞リンパ腫/脳出血、疲労/胆管癌、形質細胞性骨髄腫/気管支肺アスペルギルス症、形質細胞性骨髄腫/骨痛/汎血球減少症、心停止/敗血症、形質細胞性骨髄腫/急性腎障害、肺炎/呼吸不全/急性腎障害/急性肝不全/敗血症、形質細胞性骨髄腫/急性腎障害/B型肝炎、リンパ腫/発熱性好中球減少症/腎不全/血小板減少症、リンパ腫/敗血症各1例、プラセボ群で形質細胞性骨髄腫26例、リンパ腫9例、非ホジキンリンパ腫5例、B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各4例、肺炎3例、急性骨髄性白血病、T細胞性リンパ腫各2例、心停止、心肺不全、無脈性電気活動、死亡、感染、ヘアリー細胞白血病、ホジキン病、悪性黒色腫、骨髄性白血病、非小細胞肺癌、形質細胞腫、遠隔転移を伴う精巣癌、急性呼吸窮迫症候群、肺臓炎、敗血症、形質細胞性白血病/敗血症、肺炎/急性腎障害/敗血症/循環虚脱、形質細胞性骨髄腫/うっ血性心不全、リンパ腫/壊死性肺炎、急性前骨髄球性白血病/脳出血、形質細胞性骨髄腫/肺炎、マントル細胞リンパ腫/敗血症、B細胞性リンパ腫/肺うっ血/徐脈、形質細胞性骨髄腫/トランスアミナーゼ上昇/急性腎障害/気道感染各1例であった。治験薬接種と関連ありと判断された事象は認められなかった。

初回接種から最終接種12カ月後までに、重篤な有害事象は本剤群で263/922例(28.5%)、プラセボ群で241/924例(26.1%)に認められた。2例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で形質細胞性骨髄腫59例(6.4%)、肺炎42例(4.6%)、リンパ腫13例(1.4%)、発熱性好中球減少症11例(1.2%)、敗血症10例(1.1%)、インフルエンザ、ホジキン病各9例(1.0%)、発熱、B細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各8例(0.9%)、下気道感染、気道感染、急性骨髄性白血病各6例(0.7%)、T細胞性リンパ腫5例(0.5%)、好中球減少症、血小板減少症、心房細動、下痢、非ホジキンリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、急性腎障害各4例(0.4%)、気管支肺アスペルギルス症、胃腸炎、副鼻腔炎、上気道感染、大腿骨骨折、中枢神経系リンパ腫、失神、肺塞栓症各3例(0.3%)、汎血球減少症、心不全、うっ血性心不全、単径ヘルニア、移植片対宿主病、菌血症、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、憩室炎、感染、ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、RSウイルス感染、脱水、高カルシウム血症、低カリウム血症、頸部痛、病的骨折、末梢性T細胞性リンパ腫、組織型不明、頭蓋内出血、腎不全、器質化肺炎、肺臓炎各2例(0.2%)、プラセボ群で形質細胞性骨髄腫41例(4.4%)、肺炎30例(3.2%)、リンパ腫13例(1.4%)、発熱性好中球減少症、B細胞性リンパ腫各10例(1.1%)、発熱、気道感染、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫各8例(0.9%)、皮膚播種性帯状疱疹、非ホジキンリンパ腫各7例(0.8%)、気管支炎、敗血症各6例(0.6%)、汎血球減少症、インフルエンザ各5例(0.5%)、蜂巣炎、急性骨髄性白血病各4例(0.4%)、好中球減少症、菌血症、医療機器関連感染、帯状疱疹、肺感染、好中球減少性敗血症、マントル細胞リンパ腫、T細胞性リンパ腫、失神、急性腎障害、喘息、呼吸困難、肺塞栓症、深部静脈血栓症各3例(0.3%)、血小板減少症、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、複視、下痢、虫垂炎、気管支肺アスペルギルス症、丹毒、大腸菌性尿路感染、単純ヘルペス、下気道感染、パラインフルエンザウイルス感染、肺炎球菌性肺炎、副鼻腔炎、輸血反応、脱水、糖尿病、血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫、ホジキン病、形質細胞性白血病、痙攣発作、腎不全、間質性肺疾患、呼吸不全、皮膚潰瘍各2例(0.2%)であった。治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は、本剤群で3/922例(0.3%)、プラセボ群で4/924例(0.4%)に認められた。認められた治験薬接種と関連ありと判断された事象は、本剤群で免疫性血小板減少性紫斑病、好中球減少症、心房細動、関節痛、皮膚血管炎各1例(0.1%)、

プラセボ群で便秘、帯状疱疹、皮膚播種性帯状疱疹、中毒性皮疹各 1 例 (0.1%) であり、転帰は回復であった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、試験中止に至った有害事象は本剤群で 79/922 例 (8.6%)、プラセボ群で 81/924 例 (8.8%) に認められた。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象は、本剤群で形質細胞性骨髄腫 23 例 (2.5%)、リンパ腫 10 例 (1.1%)、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 8 例 (0.9%)、肺炎、敗血症各 6 例 (0.7%)、急性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫各 4 例 (0.4%)、ホジキン病、T 細胞性リンパ腫、急性腎障害各 3 例 (0.3%)、中枢神経系リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫各 2 例 (0.2%)、プラセボ群で形質細胞性骨髄腫 21 例 (2.3%)、B 細胞性リンパ腫、リンパ腫各 7 例 (0.8%)、肺炎、敗血症、びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫各 5 例 (0.5%)、マントル細胞リンパ腫 4 例 (0.4%)、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫各 3 例 (0.3%)、皮膚播種性帯状疱疹、急性前骨髄球性白血病、ホジキン病、形質細胞性白血病、T 細胞性リンパ腫、急性腎障害、敗血症性ショック各 2 例 (0.2%)、であった。治験薬接種と関連ありと判断された試験中止に至った有害事象は、本剤群で 1/922 例 (0.1%)、プラセボ群で 1/924 例 (0.1%) に認められた。認められた治験薬接種と関連ありと判断された事象は、本剤群で好中球減少症 1 例 (0.1%)、プラセボ群で中毒性皮疹 1 例 (0.1%) であり、転帰は好中球減少症が未回復、中毒性皮疹が回復であった。

治験薬の最終接種 12 カ月後から試験終了までの期間に、治験薬接種と関連ありと判断された死亡に至る重篤な有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

#### 7.R.7.5 ZOSTER-039 試験 (海外第Ⅲ相試験)

初回接種から最終接種 12 カ月後 (試験終了時) までに、死亡に至る有害事象は本剤群で 29/283 例 (10.2%)、プラセボ群で 37/279 例 (13.3%) に認められた。認められた事象は本剤群で急性リンパ性白血病、形質細胞性骨髄腫各 2 例、真菌性肺炎/心停止、B 型肝炎/劇症肝炎/肝性脳症、脳血管発作/肺炎、急性肝不全/B 型肝炎/肝転移、血球減少症/敗血症性ショック、大腸菌性菌血症/正色素性正球性貧血/血小板減少症/ブドウ球菌性菌血症、急性骨髄性白血病/血小板減少症、ホジキン病/急性腎障害/敗血症性ショック/レンサ球菌性菌血症、前駆 T リンパ芽球性リンパ腫・白血病/心嚢液貯留/肺炎/敗血症性ショック、ホジキン病/脳新生物、芽球形形質細胞様樹状細胞性腫瘍/肺炎/呼吸不全/卒中の出血性変化/深部静脈血栓症、肺炎、呼吸不全、ホジキン病、急性骨髄性白血病、心不全、新生児死亡、多臓器機能不全症候群、発熱、気管支炎、敗血症、慢性リンパ性白血病、白血病、頭蓋内出血、急性呼吸不全各 1 例、プラセボ群で急性骨髄性白血病 7 例、形質細胞性骨髄腫 4 例、肺炎/胸水/敗血症/ショック、下痢/好中球減少症/肺炎/敗血症/ショック、T 細胞性リンパ腫/感染性皮膚潰瘍/敗血症、肺塞栓症/ニューモシスチス・イロベチイ肺炎、敗血症/急性腎障害、形質細胞性骨髄腫/肺炎/呼吸不全、肺炎/呼吸不全/急性リンパ性白血病、肺炎、敗血症、発熱性好中球減少症、うつ血性心不全、胃腸出血、アナフィラキシーショック、未分化大細胞型リンパ腫、遠隔転移を伴う子宮頸部癌、慢性リンパ性白血病、ホジキン病、腹膜転移、骨髄異形成症候群、非ホジキンリンパ腫、形質細胞性白血病、T 細胞型急性白血病、脳出血、脳梗塞、肺臓炎、塞栓症各 1 例であった。本剤との因果関係が否定されなかった事象は新生児死亡 1 例であった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までの重篤な有害事象は、本剤群で 66/283 例 (23.3%)、プラセボ群で 82/279 例 (29.4%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症 14 例 (4.9%)、肺炎 11 例 (3.9%)、敗血症、急性腎障害各 5 例 (1.8%)、血小板減少症 4 例 (1.4%)、好中球減少症、発熱、ブドウ球菌性菌血症、無力症、気管支肺アスペルギルス症、気道感染、急性骨髄

性白血病、ホジキン病、敗血症性ショック各 3 例 (1.1%)、汎血球減少症、RS ウイルス肺炎、心不全、サイトメガロウイルス感染、B 型肝炎、上気道感染、急性リンパ性白血病、形質細胞性骨髄腫、呼吸不全各 2 例 (0.7%)、プラセボ群で発熱性好中球減少症、肺炎各 11 例 (3.9%)、急性骨髄性白血病 8 例 (2.9%)、敗血症、形質細胞性骨髄腫各 6 例 (2.2%)、急性腎障害 4 例 (1.4%)、発熱、敗血症性ショック各 3 例 (1.1%)、好中球減少症、汎血球減少症、心筋炎、下痢、無力症、下気道感染、気道感染、上腕骨骨折、脊椎圧迫骨折、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、T 細胞性リンパ腫、肺塞栓症、呼吸不全、ショック各 2 例 (0.7%) であった。治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象は 1/283 例 (0.4%) に認められた。治験薬接種と関連ありと判断された事象は、新生児死亡 1 例であった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに試験中止に至った有害事象は、本剤群で 30/283 例 (10.6%)、プラセボ群で 39/279 例 (14.0%) に認められた。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象は、本剤群で発熱性好中球減少症、肺炎各 4 例 (1.4%)、血小板減少症、無力症、敗血症、敗血症性ショック、ブドウ球菌性菌血症、急性リンパ性白血病、ホジキン病、呼吸不全各 2 例 (0.7%)、プラセボ群で急性骨髄性白血病 7 例 (2.5%)、形質細胞性骨髄腫 6 例 (2.2%)、肺炎、敗血症各 5 例 (1.8%)、好中球減少症 3 例 (1.1%)、発熱性好中球減少症、汎血球減少症、急性腎障害、ショック各 2 例 (0.7%) であった。治験薬接種と関連ありと判断された試験中止に至った有害事象はなかった。

#### 7.R.7.6 ZOSTER-041 試験 (海外第Ⅲ相試験)

初回接種から最終接種 12 カ月後 (試験終了時) までに、死亡に至る有害事象は本剤群で 1/132 例 (0.8%)、プラセボ群で 1/132 例 (0.8%) に認められた。認められた事象は本剤群で髄膜炎 1 例、プラセボ群で心筋梗塞/血管グラフト血栓症 1 例であり、治験薬接種と関連ありと判断された事象はなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに、重篤な有害事象は本剤群で 26/132 例 (19.7%)、プラセボ群で 33/132 例 (25.0%) に認められた。2 例以上に認められた重篤な有害事象は、本剤群で急性腎盂腎炎 4 例 (3.0%)、インフルエンザ 3 例 (2.3%)、移植拒絶反応、胃腸炎、尿路感染各 2 例 (1.5%)、プラセボ群で移植拒絶反応、胃腸炎、帯状疱疹各 4 例 (3.0%)、尿路感染、血中クレアチニン増加各 3 例 (2.3%)、腎移植拒絶反応 2 例 (1.5%) であった。治験薬接種と関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。

初回接種から最終接種 12 カ月後までに試験中止に至った有害事象は、本剤群で 2/132 例 (1.5%)、プラセボ群で 1/132 例 (0.8%) に認められた。2 例以上に認められた試験中止に至った有害事象はなかった。治験薬接種と関連ありと判断された試験中止に至った有害事象はなかった。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.1) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の、18歳以上のハイリスク者における帯状疱疹の予防に対する有効性は期待でき、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は18歳以上のハイリスク者に対して使用できる本邦初の帯状疱疹ワクチンであり、臨床的意義があると考ええる。

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

## 審査報告 (2)

令和5年5月9日

### 申請品目

[販売名] シングリックス筋注用  
[一般名] 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来)  
[申請者] グラクソ・スミスクライン株式会社  
[申請年月日] 令和4年6月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

#### 1.1 医薬品リスク管理計画(案)について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した、18歳以上のハイリスク者における安全性情報を、本剤の製造販売後から実施中の使用成績調査において収集することは可能とする機構の判断は専門委員より支持された。

機構は、以上の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表22に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに表23及び表24に示す追加の医薬品安全性監視活動を実施することが適切と判断した。

表22 医薬品リスク管理計画(案)における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・ショック、アナフィラキシー ・pIMD	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・長期の有効性及び免疫原性		

取消線部及び下線部：今回の申請に伴う変更

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動 <sup>a)</sup>	追加のリスク最小化活動 <sup>a)</sup>
・使用成績調査	・該当なし

a) 本申請に伴う追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動のみ記載

表 24 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	本剤の使用実態下での安全性に関する問題点や疑問点の有無を把握すること
調査方法	中央登録方式
対象	初めて本剤を接種した者
観察期間	各回接種後 30 日間
予定例数	7,500 例 (15,000 回接種)
主な調査項目	被接種者背景（基礎疾患、既往歴、アレルギー歴、免疫異常の有無等）、本剤接種時の情報（接種経路等）、観察期間中の情報（使用薬剤等）、本剤接種後に報告された有害事象の有無等

## 2. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	訂正前	訂正後																
3	表 1	<table border="1"> <tr> <th>実施地域</th> <th>試験名</th> <th>用法・用量の概略</th> </tr> <tr> <td>海外<sup>c)</sup></td> <td>ZOSTER-028</td> <td>(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ<sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回接種</td> </tr> </table>	実施地域	試験名	用法・用量の概略	海外 <sup>c)</sup>	ZOSTER-028	(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回接種	<table border="1"> <tr> <th>実施地域</th> <th>試験名</th> <th>用法・用量の概略</th> </tr> <tr> <td>海外<sup>c)</sup></td> <td>ZOSTER-028</td> <td>(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ<sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回筋肉内接種</td> </tr> </table>	実施地域	試験名	用法・用量の概略	海外 <sup>c)</sup>	ZOSTER-028	(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回筋肉内接種				
実施地域	試験名	用法・用量の概略																	
海外 <sup>c)</sup>	ZOSTER-028	(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回接種																	
実施地域	試験名	用法・用量の概略																	
海外 <sup>c)</sup>	ZOSTER-028	(略) OnChemo 群：本剤又はプラセボ <sup>d)</sup> 0.5 mL を化学療法サイクル開始時に 1 回、1 回目接種の 1~2 カ月後かつ続く化学療法サイクルの初日に 1 回、計 2 回筋肉内接種																	
17	表 16	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade n (%)</td> <td>Grade 3 n (%)</td> </tr> </table>	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade n (%)</td> <td>Grade 3<sup>alt</sup> n (%)</td> </tr> </table>	全 Grade n (%)	Grade 3 <sup>alt</sup> n (%)												
全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)																		
全 Grade n (%)	Grade 3 <sup>alt</sup> n (%)																		
18	表 17	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade n (%)</td> <td>Grade 3 n (%)</td> </tr> </table>	全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)	<table border="1"> <tr> <td>全 Grade n (%)</td> <td>Grade 3<sup>alt</sup> n (%)</td> </tr> </table>	全 Grade n (%)	Grade 3 <sup>alt</sup> n (%)												
全 Grade n (%)	Grade 3 n (%)																		
全 Grade n (%)	Grade 3 <sup>alt</sup> n (%)																		
25	表 20	<table border="1"> <tr> <td>2 回目接種後 1 カ月</td> <td>n ワクチン応答率<sup>e)</sup> (%)</td> </tr> </table>	2 回目接種後 1 カ月	n ワクチン応答率 <sup>e)</sup> (%)	<table border="1"> <tr> <td>2 回目接種後 1 カ月</td> <td>N ワクチン応答率<sup>e)</sup> [95%CI] (%)</td> </tr> </table>	2 回目接種後 1 カ月	N ワクチン応答率 <sup>e)</sup> [95%CI] (%)												
2 回目接種後 1 カ月	n ワクチン応答率 <sup>e)</sup> (%)																		
2 回目接種後 1 カ月	N ワクチン応答率 <sup>e)</sup> [95%CI] (%)																		
25	表 21	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">ZOSTER-002 試験 N=59</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 回目接種後 1 カ月</td> <td>gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度<sup>a)</sup>の平均値 [両側 95%CI]</td> <td>11,206.14 [6,843.51, 1,556.76]</td> </tr> <tr> <td>ワクチン応答率<sup>d)</sup> [両側 95%CI]</td> <td>92.9 [80.5, 98.5]</td> </tr> </table>	ZOSTER-002 試験 N=59			2 回目接種後 1 カ月	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 1,556.76]	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI]	92.9 [80.5, 98.5]	<table border="1"> <tr> <td colspan="3">ZOSTER-002 試験 N=59</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2 回目接種後 1 カ月</td> <td>gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度<sup>a)</sup>の平均値 [両側 95%CI]</td> <td>11,206.14 [6,843.51, 15,568.76]</td> </tr> <tr> <td>ワクチン応答率<sup>d)</sup> [両側 95%CI] (%)</td> <td>92.9 [80.5, 98.5]</td> </tr> </table>	ZOSTER-002 試験 N=59			2 回目接種後 1 カ月	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 15,568.76]	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI] (%)	92.9 [80.5, 98.5]
ZOSTER-002 試験 N=59																			
2 回目接種後 1 カ月	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 1,556.76]																	
	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI]	92.9 [80.5, 98.5]																	
ZOSTER-002 試験 N=59																			
2 回目接種後 1 カ月	gE 特異的 CD4[2+]T 細胞の出現頻度 <sup>a)</sup> の平均値 [両側 95%CI]	11,206.14 [6,843.51, 15,568.76]																	
	ワクチン応答率 <sup>d)</sup> [両側 95%CI] (%)	92.9 [80.5, 98.5]																	
27	9	高度なリンパ球低下	高度なリンパ球数減少																
28	35	gE/AS01E 3 回接種群で/29 例 (3.4%)	gE/AS01E 3 回接種群で 1/29 例 (3.4%)																

### 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、再審査期間は残余期間（令和 8 年 3 月 22 日まで）と設定する。

[効能・効果]  
帯状疱疹の予防

(変更なし)

[用法・用量]

~~抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、する。~~

~~通常、50 歳以上の成人者には、0.5mL を 2 回、通常、2 か月の間隔でにおいて 2 回、筋肉内に接種する。~~

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

(取消線部削除、下線部追加・変更)

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome	後天性免疫不全症候群
ATP	According-to-protocol	治験実施計画書に準拠した
CD	Clustr of differentiation	分化抗原群
CD40L	CD40 ligand	CD40 リガンド
CFC	Cell flow cytometry	細胞フローサイトメトリー
CHO	Chinese hamster ovary	チャイニーズハムスター卵巣
CI	Confidence interval	信頼区間
CMI	Cell mediated immunity	細胞性免疫
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施に関する基準
gE	Glycoprotein E	糖タンパク質 E
GM	Geometric mean	幾何平均
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HSCT	Hematopoietic stem cell transplantation	造血幹細胞移植
HZ	Herpes zoster	帯状疱疹
IC	Immunocompromised	免疫機能の低下した
IFN- $\gamma$	Interferon gamma	インターフェロン- $\gamma$
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-2	Interleukin 2	インターロイキン-2
mIU	Milli international unit	ミリ国際単位
mTVC	Modified total vaccinated cohort	調整後の全ワクチン接種集団
PBMC	peripheral blood mononuclear cells	末梢血単核球
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
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
TNF- $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha	腫瘍壊死因子- $\alpha$
TVC	Total vaccinated cohort	全ワクチン接種集団
TVJC	Total vaccinated japanese cohort	日本人部分集団の全ワクチン接種集団
VE	Vaccine efficacy	ワクチン有効性
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
機構	－ (該当なし)	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤	－ (該当なし)	シングリックス筋注用