

審議結果報告書

平成 30 年 3 月 8 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

〔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
巢細胞由来）
〔申 請 者 名〕 ジャパンワクチン株式会社
〔申 請 年 月 日〕 平成 29 年 4 月 18 日

〔審 議 結 果〕

平成 30 年 3 月 2 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品に該当し、再審査期間は 8 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

〔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。

審査報告書

平成 30 年 2 月 13 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] ジャパンワクチン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 18 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 gE（VZV gE）を 50 µg 含有する凍結乾燥製剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品（1）新有効成分含有医薬品
[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係る有効性は示され、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。なお、使用実態下における安全性については、製造販売後調査においてさらに検討が必要と考える。

[効能又は効果]

帯状疱疹の予防

[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 0.5 mL を 2 か月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。

[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)

平成 30 年 1 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〕 ジャパンワクチン株式会社

〔申請年月日〕 平成 29 年 4 月 18 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 gE（VZV gE）を 50 µg 含有する凍結乾燥製剤

〔申請時の効能・効果〕

帯状疱疹及び帯状疱疹後神経痛の予防

〔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、0.5 mL ずつを 2～6 か月間隔で 2 回、筋肉内に注射する。

〔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.....	9
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.....	10
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略.....	10
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	12
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.....	12
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.....	40
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	40

〔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誘因による細胞性免疫機能の低下に伴って再活性化し、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）。

帯状疱疹では、片側の神経分布領域に知覚異常や疼痛、そう痒感が初期症状として現れ、当該症状は数日から1週間続く。その後、同部に浮腫性紅斑が現れ、その上に多数の水疱が帯状に出現する。水疱は2～3日で膿疱や血疱となり、4～5日で破れてびらんとなり、次第に痂皮化し、約3週間で痂皮が脱落して帯状疱疹は治癒する。高齢者では、帯状疱疹治癒後の2割程度の患者において、帯状疱疹後神経痛（PHN）が見られることが報告されており（J Epidemiol 2015; 25: 617-25）、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。

本邦における帯状疱疹発症率は、1997年から宮崎県で実施された大規模疫学研究において、50歳未満では2.06～2.85/1,000人年、50歳以上では5.30～8.25/1,000人年と報告され（日臨皮医学会誌 2012; 29: 799-804）、毎年約60万人が帯状疱疹を発症し、80歳までに3人に1人が帯状疱疹を発症すると推定されている（IASR 2013; 34: 298-300）。平成25年10月に開催された第5回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会研究開発及び生産・流通部会において、開発優先度の高いワクチンの1つとして帯状疱疹ワクチンが選定されている。

本邦では、既承認製剤の「乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」」について、2016年3月に「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」の効能・効果が追加承認された。しかしながら、当該ワクチンは弱毒生ワクチンであることから、「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」が接種不適当者とされている。

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、3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（MPL）及び精製キラヤサポニン（QS-21）をリポソーム化したAS01_Bをアジュバントとして含む。本剤は、カナダ及び米国では2017年10月に承認されている。また、欧州では2016年11月に承認申請が行われ、現在審査中である。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本剤は、VZVのgE抗原の遺伝子を組み込んだチャイニーズハムスター卵巣細胞（CHO細胞）を培養し、精製したgE抗原を有効成分とするワクチンである。また、アジュバントとして、MPL及びQS-21を含むAS01_Bを使用している。

2.1 原薬

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

gE抗原の遺伝子は、水痘患者に由来するVZVゲノムDNAからクローニングされた膜貫通型糖タンパク質VZV gEの遺伝子から、膜貫通領域及び細胞質側のC末端領域をコードする遺伝子を欠損させたものである。gE抗原の遺伝子は、遺伝子組換え技術により発現ベクターへ挿入された。得られた遺伝子発現構成体はCHO細胞に導入され、gE抗原を高発現する細胞株が単離された。この細胞株を起源として、MCB及びWCBが順次、調製された。

MCB 及び WCB の調製時、並びに CAL について、特性解析及び純度試験が ICH Q5A (R1)、Q5B 及び Q5D に従って実施された。その結果、製造期間中の遺伝的安定性が確認された。また、げっ歯類の細胞株に存在することが知られている内在性レトロウイルス様粒子以外に、実施された試験項目の範囲で外来性ウイルス及び非ウイルス性感染性物質は検出されなかった。

MCB 及び WCB は、液体窒素中で保管される。MCB の更新の予定はなく、WCB は必要に応じて更新される。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、細胞の解凍、前培養、培養、抗原生産、清澄化、クロマトグラフィー、低 pH 処理、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、限外ろ過、ナノろ過、ろ過、からなる。原薬は、PETG 製容器にて-45℃以下で保存される。重要工程は、抗原生産、クロマトグラフィー、低 pH 処理、クロマトグラフィー、クロマトグラフィー、限外ろ過、ナノろ過、ろ過とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程では、宿主細胞である CHO 細胞以外の生物由来原料は使用されていない。また、MCB 調製工程でブタ腭由来カルボキシペプチダーゼ B 及びニュージーランド産ウシ腭由来トリプシンが、WCB 調製工程でブタ腭由来トリプシンが生物由来原料として使用されている。

MCB 調製工程で使用したカルボキシペプチダーゼ B 及びトリプシンは、MCB の培養培地に含まれるであるの製造に用いられた。これらの生物由来原料の製造における病原体の不活化／除去処理の詳細な情報は得られていないが、「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク及びマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付事務連絡）の規定に適合していると説明されている（2.R.1 参照）。また、WCB 調製工程で使用したトリプシンについて、生物由来原料基準に適合することが確認されている。なお、WCB の次回更新時には、非動物由来のトリプシンが用いられる予定とされている。

原薬の製造工程について、表 1 のとおり、モデルウイルスを用いたウイルスクリアランス試験が実施され、精製工程が一定のウイルスクリアランス能を有することが示された。

表 1 ウイルスクリアランス指数

クリアランス工程	X-MuLV	シンドビス ウイルス	SV40	PPV	MMV
クロマトグラフィー					
低 pH 処理			未実施	未実施	未実施
クロマトグラフィー					
ナノろ過					
総クリアランス指数	≥13.68	≥11.95	11.39	4.52	≥9.03

2.1.4 製造工程の開発の経緯

開発中における原薬の製造工程の主な変更点は表 2 のとおりである（それぞれの製法を、製法 A、B、C、D、E 及び F（申請製法）とする）。各製法変更に伴い、変更前後での原薬の品質の同等性／同質性

が確認されている。

EXPLO-CRD-004 試験では製法 A、ZOSTER-003 試験では製法 B、ZOSTER-010 試験、ZOSTER-001 試験及び ZOSTER-023 試験では製法 C、ZOSTER-006 試験、ZOSTER-022 試験、ZOSTER-015 試験、ZOSTER-026 試験、ZOSTER-032 試験及び ZOSTER-033 試験では製法 D の原薬を用いて製造された製剤が使用されている。

表 2 原薬の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	・ █████ の設定 ・ █████ の保管温度の変更
製法 B から製法 C	・ █████ のスケールアップ ・ █████ の追加
製法 C から製法 D	・ █████ のスケールアップ ・ █████ の保管温度の変更
製法 D から製法 E	・ █████ の廃止
製法 E から製法 F	・ 製造所の変更

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造、物理化学的性質及び生物学的性質

原薬について、表 3 に示す特性解析が実施された。

表 3 特性解析の概略

項目		
構造	一次構造	ペプチドマップ、エドマン分解 (N 末端解析)、██████ HPLC (██████)
	高次構造	全反射型フーリエ変換赤外分光法 (二次構造)、MS (ジスルフィド結合)、蛍光スペクトル
	糖鎖・アミノ酸修飾	██████ クロマトグラフィー (N 結合型糖鎖、O 結合型糖鎖、中性及びアミノ糖含量、並びにシアル酸含量)、MS (■ 結合型糖鎖)
物理化学的性質		SDS-PAGE (クーマシー染色、銀染色)、ウエスタンブロット、キャピラリー電気泳動 (等電点)、MS (平均分子量)、██████ HPLC (██████ 含有量)、超遠心分析、多角度光散乱検出 (平均分子量、多分散度、平均慣性半径)
生物学的性質 (抗原性)		ELISA (比活性)

2.1.5.2 目的物質関連物質／目的物質由来不純物

特性解析結果等より、A* 及び B* が目的物質由来不純物とされた。A* は原薬で恒常的に定量限界未満であること、及び製剤に添加される██████ により██████ が抑制されることが確認されている。B* は、製造工程において一定の範囲内であることが確認されている。目的物質関連物質とされた分子種はない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物である宿主細胞由来タンパク質、宿主細胞由来 DNA、エンドトキシン、██████ 及び █████ は、いずれも、製造工程で恒常的に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (ELISA)、pH 試験、純度試験 (SDS-PAGE)、エ

ンドトキシシ、宿主由来タンパク質含量（ ）、 （ HPLC）及び定量法（タンパク質含量、比活性（ELISA））が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の安定性試験は、表 4 のとおりである。

表 4 原薬の安定性試験

	製法	ロット数	保存条件	試験期間	保存形態
長期保存試験	製法 E	3	-45℃ 暗所	60 カ月	高密度ポリエチレン製 キャップ付きの PETG 製容器
	製法 F	3		24 カ月 ^a	
苛酷試験	製法 E	3	℃ 暗所	日	
	製法 F	3		日	

a：60 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。

以上より、原薬の有効期間は、高密度ポリエチレン製キャップ付きの PETG 製容器を用いて -45℃ 以下で保存するとき、60 カ月とされた。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

本剤は、gE 凍結乾燥製剤と専用の溶解液である AS01B 製剤で構成され、用時調製される懸濁注射剤である。

2.2.2 gE 凍結乾燥製剤

gE 凍結乾燥製剤は、1 バイアル当たり、有効成分である gE 抗原を 50 µg 含有する凍結乾燥製剤である。当該製剤には、添加剤として精製白糖、ポリソルベート 80、リン酸二水素ナトリウム及びリン酸二カリウムが含まれる。一次容器はガラスバイアル（3 mL）及び ゴム栓、二次容器は紙箱である。

2.2.2.1 gE 凍結乾燥製剤の製造方法

gE 凍結乾燥製剤の製造工程は、gE 最終バルク調製、充てん及び凍結乾燥、並びにラベル貼付、包装及び保管工程からなる。重要工程は 、 とされている。

gE 凍結乾燥製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.2.2 gE 凍結乾燥製剤の製造工程の開発の経緯

開発中における gE 凍結乾燥製剤の製造工程の主な変更点は表 5 のとおりである（それぞれの製法を、製法 a、b、c、d 及び e（申請製法）とする）。各製法変更に伴い、変更前後での製剤の品質の同等性／同質性が確認されている。

EXPLO-CRD-004 試験では製法 a、ZOSTER-003 試験では製法 b、ZOSTER-010 試験、ZOSTER-001 試験及び ZOSTER-023 試験では製法 c、ZOSTER-006 試験、ZOSTER-022 試験、ZOSTER-015 試験、ZOSTER-026 試験、ZOSTER-032 試験及び ZOSTER-033 試験では製法 d の製剤が使用されている。

表5 gE凍結乾燥製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 a から製法 b	・ [] の追加 ・ [] の変更 ・ [] の保存温度、 [] の充填量、 [] の保存温度の変更
製法 b から製法 c	・ [] のスケールアップ ・ [] の追加（ [] ） ・ [] の保存容器の材質変更 ・ [] の追加
製法 c から製法 d	・ [] のスケールアップ
製法 d から製法 e	・ [] のスケールアップ

2.2.2.3 gE 凍結乾燥製剤の管理

gE 凍結乾燥製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験（ELISA）、浸透圧比、pH 試験、水分、エンドキシン試験、製剤均一性試験、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、XXXXXXXXXX含量、XXXXXXXXXX含量及び定量法（タンパク質含量、相対力価）が設定されている。また、gE 凍結乾燥製剤を AS01_B 製剤で溶解した後の規格及び試験方法として、性状、採取容量試験、不溶性異物検査及び異常毒性否定試験が設定されている。

2.2.2.4 gE 凍結乾燥製剤の安定性

gE 凍結乾燥製剤の安定性試験は、表 6 のとおりである。

表6 gE凍結乾燥製剤の安定性試験

	原薬の製法	製剤の製法	ロット数	保存条件	試験期間	保存形態
長期保存試験	製法 D	製法 d	倒立条件：3 ロット ^a	2～8℃ 暗所	60 カ月	ガラスバイアル／ 黒色遮光性 ゴム栓
	製法 E	製法 d	倒立条件：3 ロット		36 カ月 ^b	
	製法 F	製法 e	倒立条件：3 ロット		24 カ月 ^b	
加速試験	製法 E	製法 d	倒立条件：3 ロット	25℃ 暗所	3 ヶ月	
	製法 F	製法 e	倒立条件：3 ロット		3 ヶ月	
苛酷試験	製法 D	製法 d	倒立条件：3 ロット	25℃ 暗所	3 ヶ月	
	製法 E	製法 d	倒立条件：3 ロット		3 ヶ月	
	製法 F	製法 e	倒立条件：3 ロット		3 ヶ月	

a：一部の試験項目が未実施

b: 60 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。光安定性試験は実施されていない。

以上より、gE 凍結乾燥製剤の有効期間は、ガラスバイアル（3 mL）を用いて、遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、36 カ月とされた。

2.2.3 AS01_B 製劑

AS01_B 製剤は、gE 凍結乾燥製剤を溶解するための専用溶解用液であり、0.5 mL 中に MPL 及び QS-21 を 50 µg ずつ含有するアジュバントである。基剤として DOPC 及びコレステロールから構成されるリポソームが含まれ、その他、無水リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム及び塩化ナトリウムが添加されている。一次容器はガラスバイアル (3 mL) 及び XXXXXXXXXX ゴム栓、二次容器は紙箱である。

2.2.3.1 AS01_B 製剤の製造方法

AS01_B 製剤の製造工程は、[REDACTED] の製造、[REDACTED] の製造、AS01_B 最終バルク調製、充てん、並びにラベル貼付、包装及び保管工程からなる。重要工程は、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] とされている。

AS01_B 製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3.2 AS01_B 製剤の外来性感染性物質の安全性評価

AS01_B 製剤の製造工程では、生物由来原材料は使用されていない。また、MPL の製造工程でウシ乳由来カザミノ酸が使用されており、当該原材料は生物由来原料基準に適合することが確認されている。

2.2.3.3 AS01_B 製剤の製造工程の開発の経緯

開発中における AS01_B 製剤の製造工程の主な変更点は表 7 のとおりである（それぞれの製法を、製法 1、2、3、4、5、6 及び 7（申請製法）とする）。

EXPLO-CRD-004 及び ZOSTER-003 試験では製法 1、ZOSTER-001 試験、ZOSTER-010 試験及び ZOSTER-023 試験では製法 2、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験では製法 4、及び ZOSTER-004 試験、ZOSTER-007 試験、ZOSTER-026 試験、ZOSTER-032 試験及び ZOSTER-033 試験では製法 5 の製剤が使用されている。

各製法変更に伴い、変更前後での AS01_B 製剤の品質の同等性／同質性が確認されている。

表 7 AS01_B 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 1 から製法 2	・ [REDACTED] の変更
製法 2 から製法 3	・ [REDACTED] の変更
製法 3 から製法 4	・ [REDACTED] の保存条件、[REDACTED] の変更
製法 4 から製法 5	・ [REDACTED] のスケールアップ ・ [REDACTED] の条件変更
製法 5 から製法 6	・ [REDACTED] のスケールアップ ・ [REDACTED] 保存条件、[REDACTED] の保存容器の変更
製法 6 から製法 7	・ [REDACTED] のスケールアップ ・ [REDACTED] 保存条件の変更

2.2.3.4 AS01_B 製剤の管理

AS01_B 製剤の規格及び試験方法として、性状、浸透圧比、pH 試験、粒子径、多分散指数、純度試験（[REDACTED]、[REDACTED]）、不溶性異物検査、不溶性微粒子試験、無菌試験、[REDACTED]、MPL 含量、QS-21 含量、[REDACTED] 及び [REDACTED] が設定されている。

2.2.3.5 AS01_B 製剤の安定性

AS01_B 製剤の安定性試験は、表 8 のとおりである。

表 8 AS01_B 製剤の安定性試験

	製法	ロット数	保存条件	試験期間	保存形態
長期保存試験	製法 5	倒立条件：3 ロット	2～8℃ 暗所	48 カ月 ^a	ガラスバイアル／ [] ゴム栓
	製法 6	倒立条件：3 ロット		36 カ月 ^a	
	製法 7	倒立条件：3 ロット		24 カ月 ^a	
加速試験	製法 5	倒立条件：3 ロット	[]℃ 暗所	[] 日	
	製法 6	倒立条件：3 ロット		[] 日	
	製法 7	倒立条件：3 ロット		[] 日	
苛酷試験	製法 5	倒立条件：3 ロット	[]℃ 暗所	[] 日	
	製法 6	倒立条件：3 ロット		[] 日	
	製法 7	倒立条件：3 ロット		[] 日	

a：60 カ月まで継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて経時的な変化は認められず、規格に適合した。光安定性試験は実施されていない。

以上より、AS01_B 製剤の有効期間は、ガラスバイアル（3 mL）を用いて、遮光下、凍結を避けて 2～8℃で保存するとき、gE 凍結乾燥製剤の有効期間等も踏まえ、36 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

2.R.1 生物由来原料について

機構は、MCB 調製工程で使用したカルボキシペプチダーゼ B 及びトリプシンについて、MCB の管理試験で外来性感感染性物質が否定されていること、原薬の製造工程において十分なウイルスクリアランス能が認められていること等から、外来性感感染性物質に対する安全性は担保されていると考える。当該生物由来原料の「生物由来原料基準の規定を満たさないマスターセルバンク及びマスターシードを使用した医薬品等の取扱いについて」（平成 21 年 3 月 27 日付事務連絡）への適合性を検討した結果、使用は可能と判断した。

2.R.2 新添加剤について

製剤に添加剤として含まれる QS-21 及び DOPC は添加剤としての使用実績がないこと、及びコレステロールは筋肉内接種での使用実績がないことから、QS-21、DOPC 及びコレステロールはいずれも新添加剤に該当する。

2.R.2.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、コレステロールは日本薬局方に適合しており、品質上の問題はないと判断した。また、QS-21 及び DOPC の規格及び試験方法並びに安定性について、提出された資料から問題はないと判断した。

2.R.2.2 安全性について

機構は、提出された資料から、各添加剤の今回の使用量において一過性の局所刺激性が認められたが、アジュバントとして許容範囲のものであり、安全性に問題が生じる可能性は極めて低いものと判断した。なお、QS-21 については、使用用途が感染症予防ワクチンの免疫を賦活化することに限られると考えることから、一般的な使用前例としては取り扱わないことが適切と判断した。

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

本薬について、効力を裏付ける試験（マウスを用いた免疫原性試験）及びラットを用いた安全性薬理試験の成績が提出された。なお、免疫原性試験では製法 B の原薬（2.1.4 参照）が用いられ、安全性薬理試験では製法 B の原薬（2.1.4 参照）から製造された製剤が用いられた。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 免疫原性試験（CTD 4.2.1.1：200384 試験）

マウス（雌 12 匹/群）に、あらかじめ弱毒生水痘ワクチン（約 1×10^4 pfu）が皮下投与され、VZV に感作した状態にされた。弱毒生水痘ワクチン投与 5 週間後に、gE 抗原単独（VZV gE として 5 μ g）、6 種類のアジュバント（AS01B、AS $\blacksquare$ 、AS $\blacksquare$ 、AS $\blacksquare$ 、AS $\blacksquare$ 、AS $\blacksquare$ （表 9））のいずれかを添加した gE 抗原（VZV gE として 5 μ g）又は生理食塩液がそれぞれ 50 μ L 筋肉内投与（4 週間隔、計 2 回）され（計 8 群 96 匹）、2 回目投与 14 日後及び 29 日後に ELISA により血清中の抗 gE 抗体価が測定された。その結果、2 回目投与 14 日後及び 29 日後のいずれにおいても、アジュバントを添加した gE 抗原投与群では、gE 抗原単独投与群と比較していずれも有意に高い抗 gE 抗体価を示した（ $p < 0.05$ ）。また、細胞性免疫応答の評価として、2 回目投与 33 日後に脾臓が摘出され、サイトカイン（IFN- γ /IL-2）を産生する gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞の割合が細胞内サイトカイン染色法により測定された。その結果、AS01B を添加した gE 抗原投与群では、他のアジュバントを添加した gE 抗原投与群と比較して gE 特異的 CD4 陽性 T 細胞の割合が高い傾向が認められ、細胞性免疫応答がより誘導されることが示唆された。

以上の結果から、アジュバントとして AS01B を添加することの適切性、並びに本薬及び AS01B の投与による抗 gE 抗体及び細胞性免疫応答の高い誘導能が確認された。

表 9 添加したアジュバント一覧

添加した アジュバント	構成成分及びその含有量			
	MPL (μ g)	QS-21 (μ g)	DOPC (μ g)	水中油滴乳剤 (μ L)
AS01B	5	5	100	-
AS $\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$
AS $\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$
AS $\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$
AS $\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$
AS $\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$	$\blacksquare$

3.2 副次的薬理試験

該当する試験は実施されていない。

3.3 安全性薬理試験（CTD 4.2.1.3：0006/062657 試験）

ラット（雄 4 匹/群）に、0.5 mL あたり VZV gE 100 μ g を含む本薬 1 mL/kg（体重換算で予定臨床用量の約 140 倍）又は陰性対照として生理食塩液 1 mL/kg が単回静脈内投与された（計 2 群 8 匹）。投与後 0～150 分まで 10 分間隔での呼吸器系のパラメータ（呼吸数、1 回換気量及び毎分換気量）及び心血管系のパラメータ（血圧、心拍数及び心電図）が評価された。その結果、本薬の呼吸器系及び心血管系への影響は認められなかった。

また、ウサギの反復投与毒性試験（CTD 4.2.3.2：████████ 6721 及び ██████████ 20094）において、一般状態及び行動観察の評価、並びに血液・血液生化学的検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査等が行われ、いずれの試験においても本薬投与に起因する中枢神経系、呼吸器系及び心血管系への影響は認められなかった（5.2 参照）。

3.4 薬力学的薬物相互作用試験

該当する試験は実施されていない。

3.R 機構における審査の概略

機構は、免疫原性試験で認められた gE 抗原に対する抗体産生及び細胞性免疫応答の誘導の意義について申請者に説明を求め、申請者は以下のように回答した。

gE 抗原に対する抗体産生及び細胞性免疫応答の誘導と HZ の発症予防との関連性について、以下の報告があることから、HZ に対する一定の予防効果が期待できると考えている。

- 造血幹細胞移植患者に不活化水痘ワクチンを接種すると、VZV 特異的な細胞性免疫応答の早期の誘導とともに、HZ の発症率の減少が認められていること（N Engl J Med 2002; 347: 26-34）から、細胞性免疫応答と HZ 発症予防との関連性が示唆されること。
- VZV 特異的な細胞性免疫応答と抗 VZV 抗体価との相関性が認められていること（J Infect Dis 2015; 211: 600-12）。

機構は、申請者の説明を了承した。また、安全性薬理に関して特段の問題はないと判断した。

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

本剤の毒性試験として、製法 B 及び製法 D の原薬（2.1.4 参照）から製造された本薬を用いて反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験及び局所刺激性試験が実施された。

5.1 単回投与毒性試験

本薬の急性毒性は、局所刺激性試験（████████ 6812/02 試験及び ██████████ 9912/05 試験）において評価され、当該結果は、「5.6 局所刺激性試験」の項に記載する。なお、当該試験において、本薬に起因した死亡及び一般状態の変化は認められなかった。

5.2 反復投与毒性試験

5.2.1 ウサギの反復筋肉内投与試験（CTD 4.2.3.2：████████ 6721 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各 10 例/群）に、VZV gE 100 µg を含む本薬（体重換算で予定臨床用量の約 33 倍）、アジュバント（AS01B）又は生理食塩液が 0.5 mL 筋肉内投与（2 週間隔、計 3 回）された（計 3 群 60 匹）。いずれの群にも死亡は認められず、一般状態等に本薬投与に関連した所見は認められなかった。

本薬群又はアジュバント群において、炎症あるいは免疫反応に起因すると考えられる一過性の血液学的変化（フィブリノゲンの高値、総タンパク質の高値及びアルブミン／グロブリン比の低値）が認められた。また、最終投与3日後剖検では、本薬投与群において、膝窩リンパ節重量の高値、病理組織学的変化として腓腹筋の混合性炎症細胞浸潤及び膝窩リンパ節の活性化が認められたが、最終投与28日後剖検時にいずれの所見も回復性が認められた。本薬投与群で認められたアジュバント投与群より若干強い変化は、アジュバント投与に起因するものに抗原存在下における免疫反応が加わったものと推察された。

5.2.2 ウサギの反復皮下又は筋肉内投与試験（CTD 4.2.3.2： 20094 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各10例/群）に、本薬（体重換算で予定臨床用量の約15倍）、アジュバント（AS01_B）又は生理食塩液が0.5 mL皮下又は筋肉内投与（2週間隔、計4回）された（計5群100匹）。いずれの群にも死亡は認められず、一般状態等に関連した所見は認められなかった。本薬又はアジュバントの皮下及び筋肉内投与群のいずれにおいても、炎症あるいは免疫反応に起因すると考えられる一過性の血液学的変化（フィブリノゲン及びCRPの高値）が認められた。また、最終投与後28/29（雄/雌）日剖検では、本薬の皮下及び筋肉内投与群において、膝窩リンパ節の重量高値が認められた。病理組織学的変化としては、最終投与3日後剖検で、本薬の皮下及び筋肉内投与群のいずれにおいても投与部位の炎症細胞浸潤所見が認められ、その発現頻度は筋肉内の方が高かった。最終投与後28/29（雄/雌）日剖検時に投与部位の変化については回復性が認められたが、免疫反応に起因すると考えられるリンパ節の活性化所見が認められた。本薬投与群で認められたアジュバント投与群より若干強い変化は、アジュバント投与に起因するものに抗原存在下における免疫反応が加わったものと推察された。

5.3 遺伝毒性試験

該当する試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

該当する試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

5.5.1 ラットの雄受胎能に関する試験（CTD 4.2.3.5： 0004 試験）

ラット（CD、雄22例/群）に、本薬（体重換算で予定臨床用量の約25倍）、アジュバント（AS01_B）又は生理食塩液が0.1 mL筋肉内投与（雌動物との交配42、28及び14日前の計3回）された（計3群66匹）。雄動物は初回投与から9週後以降に剖検等が行われた。交配した雌動物は妊娠14日目に帝王切開を行い、子宮内容物が検査された。アジュバント群及び本薬群で投与部位の一過性の浮腫が認められたが、いずれの群にも死亡は認められず、本薬投与に起因した一般状態及び生殖能への影響は認められなかった。

5.5.2 ラットの出生前・後発生に関する試験（CTD 4.2.3.5： 0005 試験）

ラット（CD、雌44例/群）に、本薬（体重換算で予定臨床用量の約81倍）、アジュバント（AS01_B）又は生理食塩液が0.2 mL筋肉内投与（交配28及び14日前）された（計3群132匹）。また、交配後の動物（40例/群）には妊娠3、8、11及び15日目にも各被験物質が投与された。妊娠20日目に帝王切開を行った動物（20例/群）で胚・胎児発生の評価が行われ、分娩させた動物（20例/群）には、分娩7日

目に被験物質が投与された。出生児については、出生後 25 日までの生存・発育・発達に関する評価が行われた。アジュバント群及び本薬群で投与部位の一過性の浮腫が認められたが、母動物に死亡は認められず、本薬投与に起因した一般状態及び生殖能、並びに胚・胎児発生及び出生児への影響は認められなかった。

5.6 局所刺激性試験

5.6.1 ウサギの筋肉内投与局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6：██████ 6812/02 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各 3 例/群）に、VZV gE 100 µg を含む本薬、アジュバント（AS01_B）又は生理食塩液が 0.5 mL 単回筋肉内投与された（計 3 群 18 匹）。投与 3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法により評価され、被験物質投与 3 日目の剖検で投与部位の病理組織学的検査が実施された。いずれの群においても死亡、一般状態及び肉眼的所見の異常は認められず、投与部位の病理組織学的検査では、アジュバント群で軽微な単核細胞浸潤が、本薬群で軽微又は軽度の単核細胞浸潤が認められた。

5.6.2 ウサギの皮下投与局所刺激性試験（CTD 4.2.3.6：██████ 9912/05 試験）

ウサギ（NZW、雌雄各 3 例/群）に、本薬、アジュバント（AS01_B）又は生理食塩液が 0.5 mL 単回皮下投与された（計 3 群 18 匹）。投与 3、24、48 及び 72 時間後に Draize 法により評価され、被験物質投与 3 日目の剖検で投与部位の病理組織学的検査が実施された。全ての群で散見された穿刺に伴う皮下出血以外は、一般状態及び肉眼的所見の異常は認められなかった。投与部位の病理組織学的検査では、アジュバント群で軽度な表皮肥厚及び軽度から中等度のびまん性混合性炎症細胞浸潤が、本薬群で軽度な表皮肥厚及び軽度から重度のびまん性混合性炎症細胞浸潤が認められた。局所刺激性試験では、回復性の評価は行われなかったが、反復投与毒性試験（██████ 20094 試験）において投与部位に認められた同様の所見に回復性が認められたことが確認されている（5.2.2 参照）

5.R 機構における審査の概略

機構は、非臨床試験の結果から、本剤の毒性について特段の問題はないものと判断した。

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

有効性及び安全性に関する評価資料として、9 つの臨床試験成績が提出された。また、参考資料として、7 つの臨床試験成績が提出された。提出された臨床試験の概略を表 10 に、各試験で使用された治験薬を表 11 に示す。

表 10 臨床試験の概略

相	試験名	実施国・地域	デザイン	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
評価資料							
国際共同（日本及び海外）							
III	ZOSTER-006	オーストラリア、ブラジル、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、メキシコ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国	無作為化観察者盲検	50 歳以上成人	本剤群：8,068 例 プラセボ群：8,077 例	本剤又は生理食塩液 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	有効性、安全性、免疫原性
III	ZOSTER-022	オーストラリア、ブラジル、カナダ、チェコ、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、香港、イタリア、日本、メキシコ、韓国、スペイン、スウェーデン、台湾、英国、米国	無作為化観察者盲検	70 歳以上成人	本剤群：7,408 例 プラセボ群：7,406 例	本剤又は生理食塩液 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	有効性、安全性、免疫原性
国内							
III	ZOSTER-032	日本	無作為化非盲検	50 歳以上成人	本剤 皮下接種群：30 例 筋肉内接種群：30 例	皮下接種群：本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に皮下接種 筋肉内接種群：本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
海外又は国際共同（海外のみ）							
I / II	EXPLO-CRD-004	ベルギー	無作為化非盲検	18～30 歳成人 50～70 歳成人	(18～30 歳) gE 群：10 例 gEVAR 群：10 例 (50～70 歳) VAR 群：45 例 gE 群：45 例 gEVAR 群：45 例	gE 群：HZ/su 0.7 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 gEVAR 群：HZ/su 0.7 mL 及び VARILRIX 0.5 mL を 0、2 カ月にそれぞれ筋肉内接種及び皮下接種 VAR 群：VARILRIX 0.5 mL を 0、2 カ月に皮下接種	安全性、免疫原性
II	ZOSTER-003	チェコ、ドイツ、オランダ、スウェーデン	無作為化単盲検	60 歳以上成人	gE251B 群：164 例 gE501B 群：167 例 gE1001B 群：165 例 SgE1B 群：165 例 gE100/S 群：54 例	gE251B 群：gE251B 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 gE501B 群：gE501B 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 gE1001B 群：gE1001B 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 SgE1B 群：生理食塩液 0.5 mL を 0 カ月に筋肉内接種。gE1001B 0.5 mL を 2 カ月に筋肉内接種 gE100/S 群：gE100/S 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性（抗原量・接種スケジュール検討）
II	ZOSTER-024 (EXT-003)	チェコ、ドイツ、オランダ、スウェーデン	非盲検	60 歳以上成人	本剤群：129 例	ZOSTER-003 と同一	安全性、免疫原性
II	ZOSTER-010	チェコ、スペイン、米国	無作為化観察者盲検	50 歳以上成人	本剤群：150 例 gE/AS01E 群：149 例 gE/S 群：73 例 生理食塩液群：38 例	本剤、gE/AS01E、gE/S 又は生理食塩液 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性（アジュバント用量検討）
III	ZOSTER-026	米国、エストニア	無作為化非盲検	50 歳以上成人	本剤 2 カ月間隔接種群：119 例 6 カ月間隔接種群：119 例 12 カ月間隔接種群：116 例	2 カ月間隔接種群：本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 6 カ月間隔接種群：本剤 0.5 mL を 0、6 カ月に筋肉内接種 12 カ月間隔接種群：本剤 0.5 mL を 0、12 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性（接種スケジュール検討）
I	ZOSTER-023	オーストラリア	非盲検	18～30 歳及び 50～69 歳成人	本剤群： (18～30 歳) 10 例 (50～69 歳) 10 例	本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性

相	試験名	実施国・地域	デザイン	対象	登録例数	用法・用量	試験の目的
参考資料							
海外又は国際共同（海外のみ）							
I / II	ZOSTER-018/019 (EXT EXPLO-CRD-004 M30/M42)	ベルギー	非盲検	18～30 歳成人 50～70 歳成人	<ZOSTER-018> gE 群： (18～30 歳) 4 例 (50～70 歳) 30 例 <ZOSTER-019> gE 群： (18～30 歳) 3 例 (50～70 歳) 20 例	EXPLO-CRD-004 と同一	安全性、免疫原性
II	ZOSTER-011/012/013 (EXT-003 Y1/Y2/Y3)	チェコ、ドイツ、オランダ、スウェーデン	単盲検	60 歳以上成人	<ZOSTER-011> gE251B 群：156 例 gE501B 群：159 例 gE1001B 群：159 例 SgE1B 群：161 例 gE100/S 群：50 例 <ZOSTER-012> gE251B 群：150 例 gE501B 群：155 例 gE1001B 群：154 例 SgE1B 群：157 例 gE100/S 群：49 例 <ZOSTER-013> gE251B 群：147 例 gE501B 群：147 例 gE1001B 群：150 例 SgE1B 群：154 例 gE100/S 群：47 例	ZOSTER-003 と同一	安全性、免疫原性
III	ZOSTER-004	カナダ、ドイツ、米国	無作為化 非盲検	50 歳以上成人	同時接種群：413 例 対照群：415 例	同時接種群：FLU-D-QIV 0.5 mL を 0 カ月に筋肉内接種。本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種 対照群：FLU-D-QIV 0.5 mL を 0 カ月に筋肉内接種。本剤 0.5 mL を 2、4 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
I / II	ZOSTER-001	米国	無作為化 観察者盲検	18 歳以上の自家造血幹細胞移植施行者	本剤 3 回接種群：30 例 gE/AS01E 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：本剤 0.5 mL を 0、1、3 カ月に筋肉内接種 gE/AS01E 群：gE/AS01E 0.5 mL を 0、1、3 カ月に筋肉内接種 本剤 2 回接種群：生理食塩液 0.5 mL を 0 カ月に、本剤 0.5 mL を 1、3 カ月に筋肉内接種 プラセボ群：生理食塩液 0.5 mL を 0、1、3 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
I / II	ZOSTER-015	ドイツ、英国、米国	無作為化 観察者盲検	18 歳以上の HIV 感染者	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 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
III	ZOSTER-007 (Interim)	ベルギー、カナダ、米国	無作為化 二重盲検	50 歳以上成人	本剤 Lot A 群：218 例 Lot B 群：217 例 Lot C 群：216 例	本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性
III	ZOSTER-033	カナダ、ロシア	非対照 非盲検	HZ 既往を有する 50 歳以上の成人	本剤群：96 例	本剤 0.5 mL を 0、2 カ月に筋肉内接種	安全性、免疫原性

表 11 治験薬一覧

治験薬	組成等
gE251B	0.5 mL 中に VZV gE 25 µg、AS01 _B を含むワクチン
gE501B 又は本剤	0.5 mL 中に VZV gE 50 µg、AS01 _B を含むワクチン
gE1001B	0.5 mL 中に VZV gE 100 µg、AS01 _B を含むワクチン
gE/AS01E	0.5 mL 中に VZV gE 50 µg、AS01 _E (半量の AS01 _B) を含むワクチン
gE/S	0.5 mL 中に VZV gE 50 µg、生理食塩液を含むワクチン
gE100/S	0.5 mL 中に VZV gE 100 µg、生理食塩液を含むワクチン
HZ/su	0.7 mL 中に VZV gE 50 µg、AS01 _B を含むワクチン
VARILRIX [®]	弱毒生水痘ワクチン (GlaxoSmithKline Biologicals 社製)
FLU-D-QIV	Fluarix [®] Quadrivalent 4 価不活化季節性インフルエンザ HA ワクチン (GlaxoSmithKline Biologicals 社製)

7.1 第Ⅲ相試験

7.1.1 国際共同第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1.5 : ZOSTER-006 試験、実施期間 2010 年 8 月～2015 年 7 月)

50 歳以上の成人を対象 (目標被験者数 : 本剤群 7,990 例、プラセボ群 7,990 例) に、HZ の発症予防効果を検証することを目的とした、多施設共同ランダム化観察者盲検並行群間比較試験が日本を含めた国内外 268 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 0.5 mL を、0 及び 2 カ月の計 2 回、筋肉内接種することとされた。

無作為化され、少なくとも 1 回治験薬が接種された被験者 (TVC) 15,405 例 (本剤群 7,695 例、プラセボ群 7,710 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。また、「患者日誌部分集団」に割り付けられた被験者 (本剤群 4,457 例、プラセボ群 4,464 例) が治験薬各回接種 6 日後までの特定局所反応 (注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹) 及び特定全身有害事象 (疲労、胃腸障害、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱) の解析を行う患者日誌 TVC とされた。最終有効性解析のカットオフ日 (2014 年 7 月 1 日) 時点における TVC 15,411 例 (本剤群 7,698 例、プラセボ群 7,713 例) のうち、2 回接種を受けなかった例等の 652 例を除いた 14,759 例が mTVC (本剤群 7,344 例、プラセボ群 7,415 例) とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

主要評価項目は、確定診断された HZ の発症例数とされ、治験薬 2 回目接種 1 カ月後から最終有効性解析のカットオフ日までの期間において評価された (追跡期間の中央値 : 3.1 年)。確定診断された HZ の発症例は表 12 の定義に合致する被験者とされた。本剤群及びプラセボ群の HZ の発症例数は、それぞれ 6 例及び 210 例であり、HZ の発症予防効果の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された評価の基準 (25%) を上回っており、本剤の有効性が検証された (表 13)。

表 12 確定診断された HZ の発症例の定義

確定診断された HZ の発症例	片側に新規の発疹があり、疼痛 (異痛症、そう痒症等) を伴い、別の診断がなされていない被験者を「HZ 疑い例」とし、そのうち、以下のいずれかに該当する被験者。 ・ 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 ・ 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^a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
-----------------	---

a : 治験担当医師ではない HZ の専門知識を有する医師で構成

表 13 HZ に対する発症予防効果 (mTVC : 最終有効性解析)

	解析対象例数	HZ 発症例数	発症率 ^a (/1000 人年)	発症予防効果 (%) ^{b, c} [両側 95%CI]
本剤群	7,344	6	0.3	97.16 [93.72, 98.97]
プラセボ群	7,415	210	9.1	—

a : 観察人年あたりの HZ 発症例数

b : 発症予防効果 (%) = {1 - (本剤群の HZ 発症率 / プラセボ群の HZ 発症率)} × 100

c : 投与群、年齢 (50～59 歳、60～69 歳、70 歳～) 及び地域を因子とし、観察期間 (対数) をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

なお、試験終了時 (EOS) において、本剤群及びプラセボ群の HZ の確定診断例数は、それぞれ 9 例及び 254 例であり、HZ の発症予防効果 [95%CI] は 96.50 [93.25, 98.46] %であった。

安全性について、患者日誌 TVC における治験薬各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応、並びに特定全身有害事象及びその副反応を表 14 及び表 15 に示す。なお、特定局所反応は、全て副反応として収集された。

表 14 特定局所反応 (患者日誌 TVC)

事象名	本剤群				プラセボ群			
	1 回目接種後 (4,359 例)		2 回目接種後 (4,207 例)		1 回目接種後 (4,361 例)		2 回目接種後 (4,224 例)	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	3,120	71.6	2,807	66.7	352	8.1	258	6.1
注射部位発赤	1,225	28.1	1,151	27.4	40	0.9	24	0.6
注射部位腫脹	810	18.6	762	18.1	31	0.7	17	0.4

表 15 特定全身有害事象及び特定全身副反応 (患者日誌 TVC)

1 回目接種後								
事象名	本剤群 (4,346 例)				プラセボ群 (4,362 例)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	1,446	33.3	1,231	28.3	377	8.6	265	6.1
疲労	1,395	32.1	1,153	26.5	531	12.2	355	8.1
頭痛	1,112	25.6	891	20.5	511	11.7	341	7.8
悪寒	632	14.5	539	12.4	166	3.8	104	2.4
発熱 ^a	500	11.5	420	9.7	65	1.5	38	0.9
胃腸障害	465	10.7	317	7.3	263	6.0	141	3.2
2 回目接種後								
事象名	本剤群 (4,205 例)				プラセボ群 (4,222 例)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	1,474	35.1	1,314	31.2	274	6.5	197	4.7
疲労	1,456	34.6	1,270	30.2	379	9.0	279	6.6
頭痛	1,249	29.7	1,107	26.3	340	8.1	219	5.2
悪寒	947	22.5	838	19.9	128	3.0	88	2.1
発熱 ^a	645	15.3	571	13.6	72	1.7	40	0.9
胃腸障害	495	11.8	392	9.3	183	4.3	91	2.2

a : 37.5℃以上

表 14 及び表 15 に示した特定局所反応及び特定全身有害事象を除く、治験薬各回接種 29 日後までに発現した特定外有害事象の発現割合は、本剤群で 45.9% (3,534/7,695 例)、プラセボ群で 31.5% (2,426/7,710 例) であり、特定外副反応の発現割合は、本剤群で 28.6% (2,199/7,695 例)、プラセボ群で 5.7% (439/7,710 例) であった。そのうち、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 16 に示す。

表 16 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特定外副反応（安全性解析対象集団）^a

事象名	本剤群（7,695 例）				プラセボ群（7,710 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	1,390	18.1	1,389	18.1	104	1.3	104	1.3
発熱 ^b	562	7.3	536	7.0	37	0.5	12	0.2
注射部位紅斑	493	6.4	492	6.4	10	0.1	10	0.1
頭痛	492	6.4	363	4.7	256	3.3	74	1.0
注射部位腫脹	401	5.2	401	5.2	6	0.1	6	0.1
鼻咽頭炎	282	3.7	40	0.5	328	4.3	21	0.3
筋肉痛	257	3.3	232	3.0	46	0.6	15	0.2
悪寒	237	3.1	225	2.9	18	0.2	11	0.1
疲労	213	2.8	189	2.5	48	0.6	30	0.4
注射部位そう痒感	151	2.0	148	1.9	12	0.2	12	0.2
倦怠感	147	1.9	137	1.8	17	0.2	6	0.1
関節痛	138	1.8	76	1.0	94	1.2	12	0.2
上気道感染	137	1.8	9	0.1	108	1.4	7	0.1
疼痛	123	1.6	102	1.3	17	0.2	5	0.1
背部痛	117	1.5	28	0.4	102	1.3	8	0.1
咳嗽	107	1.4	10	0.1	106	1.4	4	0.1
口腔咽頭痛	103	1.3	27	0.4	97	1.3	10	0.1
浮動性めまい	90	1.2	56	0.7	42	0.5	19	0.2
悪心	80	1.0	69	0.9	36	0.5	16	0.2
四肢痛	78	1.0	22	0.3	54	0.7	3	0.0

a：患者日誌 TVC 以外の被験者では、患者日誌 TVC の被験者において特定局所反応又は特定全身有害事象として収集された事象も特定外有害事象として収集された。

b：37.5℃以上

全ての重篤な有害事象は、2 回目接種後 1 年まで収集された。ただし、死亡に至る重篤な有害事象及び治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は試験中止又は試験終了まで収集された。死亡に至った有害事象は、本剤群で 208 例 281 件、プラセボ群で 221 例 287 件認められたが（認められた事象は 7.R.8.1 参照）、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、1,458 例 2,277 件（本剤群 727 例 1,136 件、プラセボ群 731 例 1,141 件）報告されたが、本剤群の 3 例 3 件（免疫性血小板減少性紫斑病、筋骨格系胸痛、神経系障害）、プラセボ群の 7 例 8 件（関節リウマチ 2 件、免疫性血小板減少性紫斑病、感音性難聴、第 4 脳神経麻痺、単神経炎、失神、低血圧）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった本剤群の 3 例 3 件の転帰はすべて回復であった。治験中止に至った重篤な有害事象は 462 例 658 件（本剤群 227 例 317 件、プラセボ群 235 例 341 件）に認められ、プラセボ群の 1 例 1 件（単神経炎）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった単神経炎については、回復が認められている。

7.1.2 国際共同第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.6：ZOSTER-022 試験、実施期間 2010 年 8 月～2015 年 7 月）

70 歳以上の成人を対象（目標被験者数：本剤群 7,256 例、プラセボ群 7,256 例）に、HZ 及び PHN の発症予防効果を検証することを目的とした、多施設共同ランダム化観察者盲検並行群間比較試験が日本を含めた国内外 267 施設で実施された。

用法・用量は、治験薬 0.5 mL を、0 及び 2 カ月の計 2 回、筋肉内接種することとされた。

無作為化され、少なくとも 1 回治験薬が接種された被験者（TVC）13,900 例¹（本剤群 6,950 例、プラセボ群 6,950 例）全例が安全性解析対象集団とされた。そのうち、2 回接種を受けなかった例等の 737 例を除いた 13,163 例が mTVC（本剤群 6,541 例、プラセボ群 6,622 例）とされ、有効性の主要な解析対象集

¹ 2014 年 10 月 15 日までに集積したデータに基づく盲検下での検討の結果、当初の計画より早期に被験者の組入れを終了した。

団とされた。また、「患者日誌部分集団」に割り付けられた被験者（本剤群 512 例、プラセボ群 513 例）が治験薬各回接種 6 日後までの特定局所反応（注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹）及び特定全身有害事象（疲労、胃腸障害、頭痛、筋肉痛、悪寒、発熱）の解析を行う患者日誌 TVC とされた。

主要評価項目は、確定診断された HZ の発症例数²とされ、治験薬 2 回目接種 1 カ月後からカットオフ日（2015 年 4 月 21 日）までの期間において評価された（追跡期間の中央値：3.9 年）。確定診断された HZ の発症例は表 12 の定義に合致する被験者とされた。本剤群及びプラセボ群の HZ の発症例数は、それぞれ 23 例及び 223 例であり、HZ の発症予防効果の両側 95%CI の下限値は、事前に設定された評価の基準（10%）を上回っており、本剤の有効性が検証された（表 17）。

表 17 HZ に対する発症予防効果（mTVC）

	解析対象例数	HZ 発症例数	発症率 ^a (/1000 人年)	発症予防効果 (%) ^{b,c} [両側 95%CI]
本剤群	6,541	23	0.9	89.79 [84.29, 93.66]
プラセボ群	6,622	223	9.2	—

a：観察人年あたりの HZ 発症例数

b：発症予防効果 (%) = {1 - (本剤群の HZ 発症率 / プラセボ群の HZ 発症率)} × 100

c：投与群、年齢（70～79 歳、80 歳～）及び地域を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

安全性について、治験薬各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応、並びに特定全身有害事象及びその副反応を表 18 及び表 19 に示す。なお、特定局所反応は、全て副反応として収集された。

表 18 特定局所反応（患者日誌 TVC）

事象	本剤群				プラセボ群			
	1 回目接種後 (502 例)		2 回目接種後 (492 例)		1 回目接種後 (504 例)		2 回目接種後 (491 例)	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	297	59.2	282	57.3	26	5.2	23	4.7
注射部位発赤	143	28.5	137	27.8	3	0.6	3	0.6
注射部位腫脹	85	16.9	68	13.8	2	0.4	0	0

² 計画当初の主要評価項目は HZ の発症例数及び PHN の発症例数とされていたが、PHN 症例の集積が当初の予測に比べて大幅に遅れたため、試験実施中に PHN の発症例数は記述的副次評価項目に変更された。

表 19 特定全身有害事象及び特定全身副反応（患者日誌 TVC）

1 回目接種後								
事象	本剤群（501 例）				プラセボ群（503 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	106	21.2	91	18.2	27	5.4	16	3.2
疲労	104	20.8	85	17.0	56	11.1	34	6.8
頭痛	72	14.4	58	11.6	42	8.3	27	5.4
発熱 ^a	39	7.8	31	6.2	9	1.8	4	0.8
悪寒	38	7.6	32	6.4	17	3.4	12	2.4
胃腸障害	25	5.0	16	3.2	28	5.6	14	2.8
2 回目接種後								
事象	本剤群（492 例）				プラセボ群（489 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
疲労	122	24.8	105	21.3	39	8.0	30	6.1
筋肉痛	113	23.0	94	19.1	18	3.7	16	3.3
頭痛	76	15.4	63	12.8	26	5.3	20	4.1
悪寒	59	12.0	47	9.6	11	2.2	9	1.8
発熱 ^a	38	7.7	35	7.1	6	1.2	2	0.4
胃腸障害	37	7.5	26	5.3	19	3.9	13	2.7

a：37.5℃以上

表 18 及び表 19 に示した特定局所反応及び特定全身有害事象を除く、治験薬各回接種 29 日後までに発現した特定外有害事象の発現割合は、本剤群で 55.5% (3,859/6,950 例)、プラセボ群で 32.6% (2,263/6,950 例) であり、特定外副反応の発現割合は、本剤群で 41.1% (2,853/6,950 例)、プラセボ群で 7.6% (529/6,950 例) であった。そのうち、いずれかの群で 1%以上に認められた有害事象について、その副反応の発現割合とともに表 20 に示す。

表 20 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特定外副反応（安全性解析対象集団）^a

事象	本剤群（6,950 例）				プラセボ群（6,950 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	1,975	28.4	1,973	28.4	148	2.1	148	2.1
注射部位紅斑	864	12.4	864	12.4	27	0.4	27	0.4
注射部位腫脹	613	8.8	613	8.8	16	0.2	16	0.2
発熱 ^b	475	6.8	443	6.4	39	0.6	19	0.3
頭痛	462	6.6	366	5.3	189	2.7	93	1.3
疲労	309	4.4	270	3.9	92	1.3	53	0.8
悪寒	279	4.0	273	3.9	17	0.2	14	0.2
筋肉痛	221	3.2	199	2.9	59	0.8	28	0.4
鼻咽頭炎	210	3.0	35	0.5	210	3.0	15	0.2
注射部位そう痒感	166	2.4	165	2.4	23	0.3	23	0.3
悪心	117	1.7	98	1.4	33	0.5	16	0.2
関節痛	114	1.6	55	0.8	77	1.1	13	0.2
倦怠感	107	1.5	100	1.4	26	0.4	18	0.3
咳嗽	102	1.5	9	0.1	104	1.5	8	0.1
上気道感染	94	1.4	7	0.1	74	1.1	4	0.1
背部痛	94	1.4	17	0.2	84	1.2	10	0.1
浮動性めまい	92	1.3	54	0.8	71	1.0	28	0.4
注射部位熱感	91	1.3	91	1.3	4	0.1	4	0.1
下痢	84	1.2	32	0.5	58	0.8	14	0.2
疼痛	81	1.2	68	1.0	17	0.2	4	0.1
四肢痛	77	1.1	28	0.4	53	0.8	7	0.1

a：患者日誌 TVC 以外の被験者では、患者日誌 TVC の被験者において特定局所反応又は特定全身有害事象として収集された事象も特定外有害事象として収集された。

b：37.5℃以上

全ての重篤な有害事象は、2 回目接種後 1 年まで収集された。ただし、死亡に至る重篤な有害事象及び治験薬と関連ありと判断された重篤な有害事象は試験中止又は試験終了まで収集された。死亡に至った有害事象は、本剤群で 426 例 577 件、プラセボ群で 459 例 599 件認められたが（認められた事象は 7.R.8.2 参照）、本剤群の 1 例 1 件（好中球減少性敗血症）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、2,367 例 4,081 件（本剤群 1,153 例 1,908 件、プラセボ群 1,214 例 2,173 件）報告されたが、本剤群の 12 例 16 件（リンパ節炎、急性心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、投与部位紅斑、投与部位疼痛、悪寒、発熱、アレルギー性肉芽腫性血管炎、細菌性関節炎、丹毒、耳带状疱疹、好中球減少性敗血症、急性骨髄性白血病、ギラン・バレー症候群、湿疹）、プラセボ群の 8 例 8 件（リウマチ性多発筋痛、胃腺癌、脳梗塞、脳血管発作、ギラン・バレー症候群、意識消失、失神、糸球体腎炎）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった本剤群の 12 例 16 件の転帰は、2 例 3 件（アレルギー性肉芽腫性血管炎、急性骨髄性白血病、好中球減少性敗血症）（詳細は 7.R.3.1.2 参照）を除き、すべて回復又は軽快であった。試験中止に至った重篤な有害事象は 941 例 1,365 件（本剤群 455 例 648 件、プラセボ群 486 例 717 件）認められた。本剤群の 3 例 6 件（急性心筋梗塞、投与部位紅斑、投与部位疼痛、悪寒、発熱、急性骨髄性白血病）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった 3 例 6 件のうち、未回復の急性骨髄性白血病（詳細は 7.R.3.1.2 参照）を除き、転帰はいずれも回復であった。

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の構成について、以下のように説明している。

本剤の HZ の発症予防効果については、50 歳以上の成人を対象とした ZOSTER-006 試験及び 70 歳以上の成人を対象とした ZOSTER-022 試験において、確定診断された HZ の発症例数を主要評価項目として検証した。また、HZ 関連合併症の 1 つである PHN については、他の合併症と比較すると発症率及び疾患負担率が高いこと、確立された予防法及び根本的な治療法が存在しないこと、神経変性の進行により後遺症が発現した後では難治性であること等から重要な医療上の課題であると考え、PHN に対する発症予防効果を ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の副次評価項目として評価した。なお、70 歳以上での本剤の PHN に対する発症予防効果については、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験のいずれにおいても主要評価項目である HZ に対する本剤の発症予防効果が検証された場合に、ZOSTER-006 試験における 70 歳以上の被験者の成績と ZOSTER-022 試験の成績を併合して評価することとした。PHN の発症予防効果の評価については、HZ を発症した被験者集団に限定せず、mTVC を対象に行った。HZ 発症後の HZ 関連合併症である PHN に関する解析結果は HZ に対する発症予防効果との重複が考えられるが、PHN の疾病負担を考慮すると、HZ の発症にかかわらず、全集団での PHN の発症率の低下そのものがもたらす医療上のベネフィットは大きいと考えられ、本剤の PHN に係る有効性を適切に評価できるものとする。

本剤の安全性については、HZ の発症予防効果を検証した ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験を中心に、評価資料として提出した国内及び海外臨床試験で評価した。

機構は、以下のように考える。

本剤の HZ に対する有効性は、HZ の発症予防効果が評価された 2 つの国際共同試験（ZOSTER-006 試験、ZOSTER-022 試験）から評価する。一方、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から（Cochrane Database of Systematic Reviews 2011; 3: CD007795）、申請者が提示した評価方法では、HZ 発症後の PHN に対する本剤の予防効果を適切に評価できていないと考える。

本剤の安全性については、日本人被験者が含まれる 2 つの国際共同試験を中心に、評価資料とされた国内及び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 带状疱疹に対する有効性について

HZ に対する有効性について、機構は、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、治験薬 2 回目接種後 1 カ月以降の HZ 発症率（/1000 人年）から、本剤の発症予防効果が検証されており（表 13 及び表 17 参照）、HZ に対する有効性は期待できるものとする。

なお、日本人被験者に対する有効性について、ZOSTER-006 試験では、本剤群 2/276 例、プラセボ群 11/285 例に HZ が発症し、HZ 発症率は本剤群 1.8/1,000 人年、プラセボ群 9.7/1,000 人年、発症予防効果 [95% CI] は 81.44 [14.93, 98.00] %（EOS における解析）であった。また、ZOSTER-022 試験では、本剤群 1/237 例、プラセボ群 22/244 例に HZ が発症し、HZ 発症率は本剤群 1.1/1,000 人年、プラセボ群 24.1/1,000 人年、発症予防効果 [95% CI] は 99.55 [72.49, 99.98] %であり、いずれの試験においても全体集団の結果と同様であった。

7.R.2.2 带状疱疹関連合併症に対する有効性について

機構は、PHN を含む HZ 関連合併症は HZ の予後において臨床的に重要な事象であるため、本剤接種後の各種合併症の発症状況について確認することとした。HZ 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-006 試験及び ZOSTER-022 試験において、PHN は「HZ に関連する重度で最も強い疼痛が 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。各試験の副次評価項目として本剤群とプラセボ群の PHN の発症率（/1000 人年）を比較することにより PHN の発症予防効果を評価した。結果は表 21 のとおりであり、50 歳以上及び 70 歳以上において、プラセボ群に比べて本剤群の PHN の発症率は低かった。

表 21 PHN に対する発症予防効果（mTVC : EOS）

試験	群	解析対象例数	PHN 発症例数	発症率 ^a (/1000 人年)	発症予防効果 (%) ^b [両側 95%CI]
ZOSTER-006 (50 歳以上)	本剤群	7,340	0	0	100 [77.11, 100] ^c
	プラセボ群	7,413	18	0.6	—
ZOSTER-022 (70 歳以上)	本剤群	6,541	4	0.2	85.49 [58.52, 96.30] ^d
	プラセボ群	6,622	28	1.1	—

a : 観察人年あたりの PHN 発症例数

b : 発症予防効果 (%) = {1 - (本剤群の PHN 発症率 / プラセボ群の PHN 発症率)} × 100

c : 投与群、年齢（50～59 歳、60～69 歳、70 歳～）及び地域を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

d : 投与群、年齢（70～79 歳、80 歳～）及び地域を因子とし、観察期間（対数）をオフセット変数としたポアソン回帰モデル

また、ZOSTER-006 試験の 70 歳以上の被験者の成績と ZOSTER-022 試験の成績を併合した解析において、本剤群 4/8,250 例、プラセボ群 36/8,346 例に PHN が発症し、発症率（/1,000 人年）は、本剤群

0.1/1,000 人年、プラセボ群 1.2/1,000 人年であり、PHN の発症予防効果 [95%CI] は 88.78 [68.70, 97.10] % であった。

対象となる被験者数は極めて限られるが、2 つの試験において HZ を発症した被験者での PHN 発症割合は表 22 のとおりであった。

表 22 HZ を発症した被験者での PHN 発症割合 (ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験 : EOS)

	本剤群				プラセボ群			
	mTVC 例数	HZ 発症例数	PHN 発症例数	発症割合 % [95%CI]	mTVC 例数	HZ 発症例数	PHN 発症例数	発症割合 % [95%CI]
ZOSTER-006 (50 歳以上)	7,340	9	0	0 [0, 33.63]	7,413	254	18	7.09 [4.25, 10.97]
ZOSTER-022 (70 歳以上)	6,541	23	4	17.39 [4.95, 38.78]	6,622	223	28	12.56 [8.51, 17.63]

PHN 以外の HZ 関連合併症 (帯状疱疹血管炎、播種性疾患、眼疾患、神経疾患、内臓疾患及び脳卒中) について、ZOSTER-006 試験では本剤群 0/7,340 例、プラセボ群 6/7,413 例 (播種性疾患 4 件、帯状疱疹血管炎 1 件、眼疾患 1 件)、ZOSTER-022 試験では本剤群 1/6,541 例 (眼疾患)、プラセボ群 10/6,622 例 (眼疾患 6 件、神経疾患 3 件、播種性疾患 2 件) に発症が認められ、いずれの試験においてもプラセボ群に比べて本剤群で発症例が少なかった。HZ を発症した被験者での PHN 以外の帯状疱疹関連合併症の発症数は、ZOSTER-006 試験において本剤群で 0/9 例、プラセボ群で 6/254 例、ZOSTER-022 試験において本剤群で 1/23 例、プラセボ群で 10/223 例であった。

機構は、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において、PHN の発症及び HZ 関連合併症の発症はいずれもプラセボ群に比べて本剤群で少なく、本剤により HZ の発症を抑えられたことに伴い、PHN を含む HZ 関連合併症の発症割合が減少していることが示唆されたと考える。しかしながら、HZ を発症した被験者が少なかったこれらの試験の結果から、HZ を発症した被験者のみを対象に、本剤接種による PHN 等の HZ 関連合併症の発症予防効果を評価することは困難であると考ええる。したがって、現時点において、本剤の PHN を含む HZ 関連合併症に対する有効性は不明であると判断した。

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。

7.R.3.1 臨床試験における安全性成績について

7.R.3.1.1 臨床試験における有害事象の発現状況

ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験における本剤群及びプラセボ群で認められた治験薬各回接種 6 日後までに発現した特定局所反応及び特定全身反応の発現割合を比較した (表 14、表 15、表 18 及び表 19)。本剤群では特定局所反応の発現割合が高く、注射部位疼痛が最も多かった。また、全身性副反応について、本剤群ではプラセボ群と比較して発現割合が高い傾向にあり、疲労、頭痛及び筋肉痛の発現割合が高かった。表 14 及び表 15 に示された有害事象及び副反応について、Grade 3 の事象の発現割合を表 23～26 に示す。これらの本剤群の有害事象はすべて回復又は軽快が確認されている。

表 23 ZOSTER-006 試験における Grade 3^a の特定局所反応の発現割合（患者日誌 TVC）

事象	本剤群				プラセボ群			
	1 回目接種後 (4,359 例)		2 回目接種後 (4,207 例)		1 回目接種後 (4,361 例)		2 回目接種後 (4,224 例)	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	159	3.6	185	4.4	6	0.1	10	0.2
注射部位発赤	82	1.9	56	1.3	0	0	0	0
注射部位腫脹	28	0.6	18	0.4	0	0	0	0

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 24 ZOSTER-006 試験における Grade 3^a の
特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合（患者日誌 TVC）

1 回目接種後								
事象	本剤群 (4,346 例)				プラセボ群 (4,362 例)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
疲労	109	2.5	85	2.0	29	0.7	21	0.5
筋肉痛	104	2.4	87	2.0	21	0.5	14	0.3
悪寒	69	1.6	60	1.4	3	0.1	2	0
頭痛	67	1.5	54	1.2	20	0.5	14	0.3
胃腸障害	30	0.7	19	0.4	12	0.3	6	0.1
発熱	7	0.2	6	0.1	1	0	0	0
2 回目接種後								
事象	本剤群 (4,205 例)				プラセボ群 (4,222 例)			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	160	3.8	144	3.4	13	0.3	8	0.2
疲労	157	3.7	138	3.3	18	0.4	15	0.4
悪寒	139	3.3	129	3.1	9	0.2	6	0.1
頭痛	105	2.5	96	2.3	13	0.3	6	0.1
胃腸障害	33	0.8	27	0.6	14	0.3	6	0.1
発熱	8	0.2	8	0.2	5	0.1	2	0

a : Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：＞39.0℃

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

表 25 ZOSTER-022 試験における Grade 3^a の特定局所反応の発現割合（患者日誌 TVC）

事象	本剤群				プラセボ群			
	1 回目接種後 (502 例)		2 回目接種後 (492 例)		1 回目接種後 (504 例)		2 回目接種後 (491 例)	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	12	2.4	12	2.4	1	0.2	0	0
注射部位発赤	9	1.8	15	3.0	0	0	0	0
注射部位腫脹	2	0.4	7	1.4	0	0	0	0

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 26 ZOSTER-022 試験における Grade 3^a の
特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合（患者日誌 TVC）**

1 回目接種後								
事象	本剤群（501 例）				プラセボ群（503 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
疲労	8	1.6	6	1.2	4	0.8	2	0.4
筋肉痛	6	1.2	5	1.0	2	0.4	1	0.2
胃腸障害	3	0.6	1	0.2	2	0.4	0	0
頭痛	2	0.4	1	0.2	4	0.8	2	0.4
悪寒	1	0.2	1	0.2	1	0.2	1	0.2
発熱 ^a	0	0	0	0	2	0.4	0	0
2 回目接種後								
事象	本剤群（492 例）				プラセボ群（489 例）			
	有害事象		副反応		有害事象		副反応	
	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
疲労	9	1.8	9	1.8	0	0	0	0
筋肉痛	7	1.4	6	1.2	0	0	0	0
悪寒	5	1.0	5	1.0	1	0.2	1	0.2
頭痛	4	0.8	3	0.6	0	0	0	0
胃腸障害	3	0.6	2	0.4	1	0.2	0	0
発熱 ^a	0	0	0	0	2	0.4	0	0

a：Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：>39.0℃

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

日本人被験者における安全性について、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の日本人被験者で認められた特定局所反応、特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現状況を表 27～30 に示す。全体集団の結果と同様に、日本人被験者の本剤群では、特定局所反応については注射部位疼痛が高い傾向にあり、特定全身副反応については筋肉痛、疲労、頭痛の順に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 27 ZOSTER-006 試験の日本人被験者における特定局所反応の発現割合（患者日誌 TVC）

事象		本剤群				プラセボ群			
		1 回目接種後（158 例）		2 回目接種後（151 例）		1 回目接種後（158 例）		2 回目接種後（156 例）	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	全体	134	84.8	123	81.5	18	11.4	14	9.0
	Grade 3 ^a	2	1.3	6	4.0	0	0	0	0
注射部位発赤	全体	112	70.9	90	59.6	7	4.4	4	2.6
	Grade 3 ^a	19	12.0	12	7.9	0	0	0	0
注射部位腫脹	全体	91	57.6	64	42.4	5	3.2	0	0
	Grade 3 ^a	8	5.1	3	2.0	0	0	0	0

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 28 ZOSTER-006 試験の日本人被験者における特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合（患者日誌 TVC）

1 回目接種後									
事象		本剤群（158 例）				プラセボ群（158 例）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	全体	77	48.7	67	42.4	16	10.1	12	7.6
	Grade 3 ^a	1	0.6	1	0.6	0	0	0	0
疲労	全体	72	45.6	67	42.4	12	7.6	10	6.3
	Grade 3 ^a	5	3.2	4	2.5	0	0	0	0
頭痛	全体	49	31.0	46	29.1	9	5.7	6	3.8
	Grade 3 ^a	1	0.6	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	32	20.3	29	18.4	2	1.3	1	0.6
	Grade 3 ^a	1	0.6	1	0.6	0	0	0	0
発熱	全体	26	16.5	24	15.2	1	0.6	1	0.6
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	17	10.8	12	7.6	9	5.7	3	1.9
	Grade 3 ^a	1	0.6	1	0.6	0	0	0	0
2 回目接種後									
事象		本剤群（151 例）				プラセボ群（157 例）			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	全体	63	41.7	59	39.1	13	8.3	10	6.4
	Grade 3 ^a	5	3.3	5	3.3	0	0	0	0
疲労	全体	56	37.1	49	32.5	11	7.0	8	5.1
	Grade 3 ^a	7	4.6	6	4.0	0	0	0	0
頭痛	全体	50	33.1	47	31.1	8	5.1	3	1.9
	Grade 3 ^a	3	2.0	3	2.0	0	0	0	0
悪寒	全体	41	27.2	40	26.5	2	1.3	1	0.6
	Grade 3 ^a	6	4.0	6	4.0	0	0	0	0
発熱	全体	33	21.9	30	19.9	1	0.6	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	20	13.2	19	12.6	4	2.5	2	1.3
	Grade 3 ^a	1	0.7	1	0.7	0	0	0	0

a：Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：>39.0℃

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

表 29 ZOSTER-022 試験の日本人被験者における特定局所反応の発現割合（患者日誌 TVC）

事象		本剤群				プラセボ群			
		1 回目接種後（28 例）		2 回目接種後（27 例）		1 回目接種後（29 例）		2 回目接種後（29 例）	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位発赤	全体	20	71.4	22	81.5	0	0	0	0
	Grade 3 ^a	4	14.3	7	25.9	0	0	0	0
注射部位疼痛	全体	18	64.3	20	74.1	2	6.9	2	6.9
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
注射部位腫脹	全体	17	60.7	13	48.1	0	0	0	0
	Grade 3 ^a	1	3.6	4	14.8	0	0	0	0

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 30 ZOSTER-022 試験の日本人被験者における特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合（患者日誌 TVC）

1 回目接種後									
事象		本剤群 (28 例)				プラセボ群 (29 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	全体	11	39.3	10	35.7	1	3.4	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	全体	7	25.0	6	21.4	3	10.3	2	6.9
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	6	21.4	5	17.9	3	10.3	2	6.9
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	3	10.7	3	10.7	3	10.3	2	6.9
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	3	10.7	2	7.1	2	6.9	1	3.4
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	全体	2	7.1	2	7.1	1	3.4	1	3.4
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
2 回目接種後									
事象		本剤群 (27 例)				プラセボ群 (29 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
筋肉痛	全体	14	51.9	11	40.7	0	0	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
疲労	全体	12	44.4	11	40.7	1	3.4	1	3.4
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	9	33.3	9	33.3	2	6.9	1	3.4
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	5	18.5	4	14.8	0	0	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	全体	4	14.8	4	14.8	0	0	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	3	11.1	3	11.1	1	3.4	0	0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0

a : Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱 : >39.0℃

その他 : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

また、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において、治験薬 1 回目接種日から追跡終了時点（2015 年 4 月 21 日（治験薬最終接種後 4.2 年に相当））までの期間を観察期間として、日本人被験者において認められた死亡例は、ZOSTER-006 試験では本剤群で 10 例、プラセボ群で 8 例、ZOSTER-022 試験では本剤群で 16 例、プラセボ群で 20 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、日本人被験者において認められた重篤な有害事象は、ZOSTER-006 試験では本剤群で 29 例、プラセボ群で 31 例、ZOSTER-022 試験では本剤群で 53 例、プラセボ群で 42 例であった。そのうち、治験薬との因果関係が否定されなかった事象は本剤群では認められず、ZOSTER-006 試験のプラセボ群で 2 例（免疫性血小板減少性紫斑病、関節リウマチ各 1 例）、ZOSTER-022 試験のプラセボ群で 1 例（胃腺癌）であり、免疫性血小板減少性紫斑病及び胃腺癌は回復又は軽快が確認されている。試験中止に至った有害事象は、ZOSTER-006 試験では本剤群で 11 例、プラセボ群で 9 例、ZOSTER-022 試験では本剤群で 17 例、プラセボ群で 22 例であり、そのうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は ZOSTER-006 試験の本剤群 1 例（筋肉痛）であり、回復が確認されている。

以上の結果から、日本人における本剤の安全性について、注目すべき事象は特に認められなかった。

7.R.3.1.2 重篤な有害事象・副反応

本剤の評価資料の臨床試験（ZOSTER-006 試験、ZOSTER-022 試験、ZOSTER-032 試験、ZOSTER-003 試験、ZOSTER-026 試験、ZOSTER-024 試験、ZOSTER-010 試験、以下、「評価資料 7 試験」）において、

被験者 15,110 例に本剤（用法・用量が異なる製剤は含まない）が接種された。そのうち、死亡に至った有害事象は ZOSTER-006 試験で 208 例 281 件、ZOSTER-022 試験で 426 例 577 件、ZOSTER-003 及びその追跡調査試験（ZOSTER-024 試験まで）で 6 例 8 件、ZOSTER-026 試験で 1 例 1 件並びに ZOSTER-010 試験で 1 例 1 件認められたが、ZOSTER-022 試験の 1 例 1 件（好中球減少性敗血症）を除き、いずれの有害事象も本剤との因果関係は否定された。本剤が接種された 15,110 例において、重篤な有害事象は ZOSTER-006 試験で 727 例 1,136 件、ZOSTER-022 試験で 1,153 例 1,908 件、ZOSTER-032 試験で 1 例 1 件、ZOSTER-003 及びその追跡調査試験（ZOSTER-024 試験まで）で 52 例 84 件、ZOSTER-026 試験で 5 例 6 件並びに ZOSTER-010 試験で 10 例 13 件認められた。そのうち、重篤な副反応は、ZOSTER-006 試験で 3 例 3 件（免疫性血小板減少性紫斑病、筋骨格系胸痛及び神経系障害）、ZOSTER-022 試験で 12 例 16 件（リンパ節炎、急性心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、投与部位紅斑、投与部位疼痛、悪寒、発熱、アレルギー性肉芽腫性血管炎、細菌性関節炎、丹毒、耳帯状疱疹、好中球減少性敗血症、急性骨髄性白血病、ギラン・バレー症候群及び湿疹）認められたが、これらのうち ZOSTER-022 試験の 2 例 3 件（アレルギー性肉芽腫性血管炎、好中球減少性敗血症及び急性骨髄性白血病）を除き、回復又は軽快が確認されている。なお、アレルギー性肉芽腫性血管炎の 1 例は、2 回目接種 320 日後に発現し、治験終了時に慢性的な状態であった。当該症例について、治験薬接種から長時間経過後に発現していることから、本剤接種と関連している可能性は極めて低いと申請者は判断している。また、急性骨髄性白血病及び好中球減少性敗血症を発現した 1 例は（上記因果関係の否定できない死亡例 1 例と同一）、1 回目接種 75 日後及び 97 日後にそれぞれ発現し、その後（治験薬接種 98 日後）に死亡した症例であるが、当該症例の被験者は長期にわたり特発性血小板減少症を有し、その後急性骨髄性白血病を発現しており、好中球減少性敗血症は、急性骨髄性白血病に対する化学療法の結果として生じたものと申請者は判断している。

7.R.3.1.3 注目すべき有害事象・副反応

申請者は、重要な潜在的リスクとして、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を挙げ、以下のように説明している。

アナフィラキシー等の過敏症は、他のワクチンでは、ワクチンの単一又は複数の成分に対するアナフィラキシー等の過敏反応が注目すべき有害事象とされている。本剤の臨床試験においては、本剤の成分に対する過敏症の既往歴のある被験者は除外した。ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において、治験薬接種後 29 日後までに SMQ「過敏症、狭域」の有害事象は本剤群 380 例（2.6%）及びプラセボ群 349 例（2.4%）で発現し、発現割合が高かった事象は発疹、皮膚炎及び湿疹等であり、安全性に関する懸念はなかった。また、ZOSTER-006 試験において、治験薬接種と関連ありとされた非重篤のアナフィラキシー反応が本剤群で 1 例報告されたが、Brighton Collaboration の「アナフィラキシーの定義及びガイドライン」（Vaccine 2007; 25: 5675-84）による評価を行ったところ、アナフィラキシーの定義には合致しないと判断された。

免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）について、AS01_B 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は注目すべき事象と考え、検討を行った。ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において、治験薬接種後の全追跡期間中に、pIMD は本剤群 179 例（1.2%）及びプラセボ群 202 例（1.4%）に認められ、治験薬と関連ありと判断された pIMD は本剤群 16 例（0.1%）（関節リウマチ及び乾癬各 2 例、免疫性血小板減少性紫斑病、血小板減少症、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、アレルギー

ギー性肉芽腫性血管炎、反応性関節炎、リウマチ性多発筋痛症、ギラン・バレー症候群、筋無力症候群、円形脱毛症、剥脱性皮膚炎、過敏性血管炎各 1 例）並びにプラセボ群 18 例（0.1%）（リウマチ性多発筋痛症 3 例、関節リウマチ及びシェーグレン症候群各 2 例、免疫性血小板減少性紫斑病、ぶどう膜炎、潰瘍性大腸炎、封入体筋炎、ギラン・バレー症候群、第 4 脳神経麻痺、単神経炎、糸球体腎炎、結節性紅斑、乾癬、ベーチェット症候群各 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り、本剤群とプラセボ群で臨床的に意味のある違いはないと考えられた。一方、米国 FDA のワクチン・生物学的製剤諮問委員会において、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の安全性成績の併合解析結果から、治験薬接種 29 日後までの特定外有害事象として、痛風又は痛風性関節炎の発現例数の本剤群とプラセボ群との不均衡（本剤群：27 例（0.18%）、プラセボ群：8 例（0.05%））が指摘された。当該指摘に基づき、検討を行ったところ、これらの試験において、治験薬の初回接種から最終接種後 365 日以内の期間に、痛風に関連する重篤な有害事象は本剤群、プラセボ群でそれぞれ 5 例（0.03%）、1 例（0.01%）が報告されたが、治験薬と関連ありと判断された症例はなかった。本剤と痛風及び痛風性関節炎との関連性について、現在利用可能な情報から特定されたリスクとして判断することは困難と考えるが、本剤群とプラセボ群とで発現例数に不均衡が認められたという結果を踏まえ、本剤の使用にあたって監視されるべき pIMD に痛風を追加し、引続き情報収集及びリスク評価を行うこととする。また、免疫賦活化を目的とした免疫チェックポイント阻害剤で治療中の患者への本剤の使用におけるリスクについての検討を行ったが、これまでの臨床試験において評価可能な情報は得られていない。50 歳以上の癌患者に対して本剤が接種される可能性はあることから、通常の医薬品安全性監視活動に加え、製造販売後に予定している使用成績調査においても、免疫チェックポイント阻害剤で治療中の患者に本剤を接種した際の安全性情報を収集できる計画としたい。

機構は本剤の忍容性について、以下のように考える。

i) ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の本剤接種後に認められた重度の有害事象は、いずれも回復又は軽快が確認されていること、ii) 評価資料 7 試験において本剤接種後に認められた重篤な副反応は、本剤接種との因果関係が明確でない ZOSTER-022 試験の 2 例 3 件（1 例は 2 回目接種 320 日後に発現したアレルギー性肉芽腫性血管炎、残りの 1 例は長期にわたる特発性血小板減少症を有する被験者で発現した急性骨髄性白血病及び発現した急性骨髄性白血病に対する化学療法の結果として生じたと考えられる好中球減少性敗血症）を除き、回復又は軽快が確認されていること、iii) アナフィラキシー等の過敏症及び免疫の関与が疑われる疾患（pIMD）について、本剤群とプラセボ群の間で同程度であることから、本剤の忍容性は認められる。

以上の結果を踏まえ、機構は、本剤の安全性は忍容可能と判断した。

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。

VZV の初回感染においては水痘が発症し、感染した VZV は脊髄後根及び脳神経節のニューロンに潜伏する。HZ は、潜伏していた VZV が再活性化することによって発症する内因性由来の疾患である。典型的な HZ は、疼痛を伴う皮疹が単一の皮膚分節に沿って出現し、発疹は 2～4 週間で治癒するが、瘢痕及び色素変化が残る場合もある。疼痛の持続期間の中央値は 2 週間であり、非常に重度で、機能障害や患者の日常生活に支障を来たす場合がある。加齢、疾患又は医学的介入により細胞性免疫が低下している人では HZ の発症リスクが高いことが明らかになっており（N Eng J Med 2013; 369: 255-63）、HZ 発症

例のうち 50 歳以上の割合は 60%を超えている。HZ 関連合併症として、PHN、ラムゼーハント症候群、VZV 脳炎、髄膜炎等が知られている。神経障害性疼痛である PHN は、HZ 患者の 10～30%に発症する (BMJ Open 2014; 4: e004833、N Eng J Med 2014; 371: 1526-33)。通常、PHN は、約 70～80%の患者で 1 年以内に回復するが、何年にもわたり持続する場合もあり、高齢者の生活の質に大きな影響を与える (BMC Public Health 2015; 15: 193)。HZ 及びその他合併症に対する治療には、抗ウイルス薬 (アシクロビル等) が用いられるが、PHN に対しては確立した治療法はなく、抗うつ薬等の投与が推奨されている (臨床医薬 2012; 28: 161-73)。現在、海外では、弱毒生ワクチンである ZOSTAVAX が HZ の予防ワクチンとして製造販売されており、本邦においては、ZOSTAVAX と同じ弱毒生 VZV (岡株) を有効成分として含む乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」の効能・効果として「50 歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が 2016 年 3 月に承認された。弱毒生ワクチンである ZOSTAVAX 及び乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」では、ワクチンに含まれるウイルスに由来する発疹又は播種性疾患のリスクがあるため、免疫抑制又は免疫不全のある成人には禁忌とされている。本剤は、組換えタンパク質製剤であり、感染性のウイルス粒子を含有していないため、HZ の発症リスクが高いとされる免疫機能の低下した成人及び高齢者への接種に適していると考ええる。ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の結果、50 歳以上の成人において、本剤の HZ の発症予防効果が示された。また、本剤を接種して HZ の発症を予防することにより関連合併症の発症抑制が期待される。以上のことから、本剤を本邦に導入する意義はあると考ええる。なお、本剤の有効性を検証した ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験では、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 (悪性腫瘍や HIV 感染等の疾患、免疫抑制療法や細胞傷害性療法 (癌化学療法、臓器移植等)) における本剤の有効性及び安全性は検討されていないが、現在実施中の 18 歳以上の免疫機能が低下した患者 (自家造血幹細胞移植、固形臓器移植、HIV 感染及び悪性腫瘍のために細胞性免疫機能障害を有する患者等) を対象とした臨床試験 (ZOSTER-001 試験、ZOSTER-015 試験等) において、50 歳以上の被験者で安全性に問題は認められていない。

機構は、本剤の位置付けについて、以下のように考える。

本邦において、HZ の発症率は、50 歳以上で加齢とともに増えることが報告されており (日臨皮医学会誌 2012; 29: 799-804)、本剤の主な接種対象者は弱毒生ワクチンの帯状疱疹予防と同様であることが想定される。本剤は、50 歳以上の成人を対象に HZ に対する発症予防効果が検証されており、本邦初の組換え帯状疱疹ワクチンとして、HZ の予防における新たな選択肢として位置付けられる。なお、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における帯状疱疹の予防に対する医療上の必要性を踏まえ、現在実施中の臨床試験成績等において新たな知見が得られた場合には、申請者が適切に対応することが望ましい。

7.R.5 効能・効果について

機構は、本剤の効能又は効果について、以下のように考える。

7.R.2.1 の項で述べたとおり、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の結果、本剤の HZ に対する発症予防効果が示された。一方、PHN の予防については、7.R.1 及び 7.R.2.2 で述べたとおり、本来評価されるべき HZ 発症者における本剤の PHN に対する発症予防効果は評価できておらず、現時点では不明である。したがって、本剤の効能・効果においては、PHN の予防を記載することは適切ではないと考える。

以上の検討を踏まえ、本剤の効能又は効果は、「帯状疱疹の予防」とすることが適切と判断した。

7.R.6 用法・用量について

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.6.1 抗原量について

抗原量について、ZOSTER-003 試験において、60 歳以上の成人を対象に、3 用量（25、50 及び 100 µg）の gE 抗原を含む本薬（gE251B、gE501B 及び gE1001B）の 2 回接種における安全性及び免疫原性について、100 µg の gE 抗原を含む本薬（gE1001B）の 1 回接種及び AS01_B を含まない治験薬（gE100/S）の 2 回接種とともに検討した。本薬の 2 回接種における安全性について、3 用量間での差異はなく、いずれの用量も忍容可能と考えられた。免疫原性については、治験薬の最終接種 1 カ月後の CMI 応答については 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 細胞の出現頻度の幾何平均（GM）、液性免疫応答については抗 gE 抗体の GMC が評価された（表 31）。その結果、gE1001B の 1 回接種を行った SgE1B 群及び AS01_B を含まない治験薬を用いた gE100/S 群に比べて、本薬の 2 回接種ではいずれの用量群も CMI 応答は高かった。また、gE1001B 群は gE501B 群に比べて高い傾向が認められるものの同程度であり、いずれも gE251B 群に比べて高いと考えられた。一方、液性免疫応答は、gE1001B 群で最も高い結果となった。CMI 応答が VZV 再活性化の抑制に重要と考えられ（J Infect Dis 2009; 200: 1068-77）、CMI 応答の結果を重視することとし、忍容可能かつ CMI 応答が期待できる最小用量として、本剤の gE 抗原量を 50 µg とすることとした。

表 31 ZOSTER-003 試験における治験薬 2 回目接種後 1 カ月の
gE 特異的 CMI 応答及び液性免疫応答（ATP 免疫原性対象集団）

投与群	gE 抗原量 (µg)	アジュバント	gE 特異的 CMI 応答			液性免疫応答	
			解析対象例数	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（中央値） ^a	GM ^b	解析対象例数	抗 gE 抗体 GMC (EU/mL) [95%CI]
gE251B 群	25	AS01 _B	151	1751.75	9.02	155	9315.3 [8283.2, 10476.1]
gE501B 群	50	AS01 _B	148	1755.39	9.81	156	12898.0 [11681.2, 14241.6]
gE1001B 群	100	AS01 _B	144	1792.20	11.54	151	15626.5 [14030.3, 17404.3]
SgE1B 群	100 ^c	AS01 _B	148	524.87	4.21	153	6287.2 [5372.0, 7358.3]
gE100/S 群	100 ^d	なし	47	468.30	3.34	49	4298.3 [3220.0, 5737.7]

a : CD4 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン（CD40L, IFN γ , IL-2, TNF α ）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 : CD4 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン（CD40L, IFN γ , IL-2, TNF α ）2 種類以上を産生する CD4 陽性 T 細胞の gE 抗原刺激時の出現頻度と非刺激時の出現頻度のオッズ比の幾何平均

c : 1 回目に生理食塩液、2 回目に gE1001B を接種

d : gE100/S を 2 回接種

7.R.6.2 接種回数及び接種間隔について

接種回数について、ZOSTER-003 試験において、本剤群の抗 gE 抗体の GMC (EU/mL) 及び gE 特異的 CMI 応答³の中央値は、それぞれ 1 回目接種 2 カ月後 4139.4 及び 382.57 と比較して 2 回目接種 1 カ月後 12898.0 及び 1755.39 と高かった。また、EXPLO-CRD-004 試験において、gE 群の抗 gE 抗体の GMC (EU/mL) 及び gE 特異的 CMI 応答の中央値は、それぞれ 1 回目接種 2 カ月後 4844.2 及び 402.00 と比較して 2 回目接種 1 カ月後 14816.8 及び 2323.00 と高かった。本剤の 2 回接種により、1 回接種と比較して高い液性免疫応答及び gE 特異的 CMI が誘導されたことから、2 回接種が適切と判断した。

接種間隔については、ワクチンの接種コンプライアンス及び接種率を向上させるような柔軟な接種間

³ CD4 又は CD8 陽性 T 細胞 100 万個あたりのサイトカイン（CD40L, IFN γ , IL-2, TNF α ）2 種類以上を産生する gE 特異的 CD4 又は CD8 陽性細胞の出現頻度

隔の可能性を検討するため、ZOSTER-026 試験において、本剤の有効性を検証した ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験での接種間隔（2 カ月）より長い接種間隔（6 カ月又は 12 カ月）で 2 回接種したときの免疫原性を評価した。本剤を 6 カ月間隔又は 12 カ月間隔で 2 回接種した接種群（6 カ月間隔接種群、12 カ月間隔接種群）の 2 回目接種 1 カ月後の抗 gE 抗体のワクチン抗体応答率（抗体陽性となった被験者⁴の割合）〔両側 97.5%CI〕を検討したところ、抗体応答率はそれぞれ 96.5 [90.4, 99.2] %、94.5 [87.6, 98.3] %であった。いずれの接種群についても、抗体応答率の両側 97.5%CI の下限が事前に規定された基準（60%）を上回った。次に、6 カ月間隔接種群及び 12 カ月間隔接種群の抗 gE 抗体の GMC を 2 カ月間隔で 2 回接種した場合（2 カ月間隔接種群）と比較したところ、6 カ月間隔接種群のみ GMC 比の両側 97.5%CI の上限が事前に設定された非劣性限界値（1.5）を下回り、6 カ月間隔接種群の 2 カ月間隔接種群に対する非劣性が示された（表 32）。

表 32 ZOSTER-026 試験における 6 カ月間隔接種時又は 12 カ月間隔接種時の治験薬 2 回目接種後 1 カ月後の抗 gE 抗体の GMC の 2 カ月間隔接種時との比較（ATP 免疫原性対象集団）

	接種群	解析対象 例数	調整 GMC 〔両側 97.5%CI〕	調整 GMC 比 〔両側 97.5%CI〕
2 カ月間隔と 6 カ月 間隔の比較	2 カ月間隔接種群	118	44352.6 [39208.5, 50171.5]	-
	6 カ月間隔接種群	114	38137.8 [33642.5, 43233.7]	1.16 [0.98, 1.39] ^a
2 カ月間隔と 12 カ月 間隔の比較	2 カ月間隔接種群	118	44201.0 [37183.6, 52542.7]	
	12 カ月間隔接種群	110	37019.9 [30945.7, 44286.3]	1.19 [0.93, 1.53] ^b

a : 2 カ月間隔接種群／6 カ月間隔接種群

b : 2 カ月間隔接種群／12 カ月間隔接種群

接種前の対数変換された抗体濃度を連続共変量、接種群及び年齢層（50～59 歳、60～69 歳、70 歳以上）を固定効果とした共分散分析モデル

また、安全性について、治験薬接種 6 日後までの特定局所反応、特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現状況を表 33 及び表 34 のとおりであった。治験薬各回接種 29 日後までに発現した特定外有害事象の発現割合は、2 カ月間隔接種群、6 カ月間隔接種群、12 カ月間隔接種群はそれぞれ 22.7%（27/119 例）、22.7%（27/119 例）、19.8%（23/116 例）であった。本試験期間中の死亡例も含む重篤な有害事象、試験中止に至った有害事象の発現状況（7.R.8.6 参照）も踏まえ、検討したいずれの接種間隔についても忍容可能と考えられた。

以上より、接種間隔は、初回接種後 2～6 カ月と設定した。

表 33 ZOSTER-026 試験における特定局所反応の発現割合（TVC）

		2 カ月間隔接種群				6 カ月間隔接種群				12 カ月間隔接種群			
		1 回接種後 (119 例)		2 回接種後 (118 例)		1 回接種後 (119 例)		2 回接種後 (117 例)		1 回接種後 (115 例)		2 回接種後 (111 例)	
		発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
注射部位疼痛	全体	84	70.6	71	60.2	77	64.7	83	70.9	80	69.6	87	78.4
	Grade 3 ^a	1	0.8	6	5.1	0	0	6	5.1	2	1.7	10	9.0
注射部位発赤	全体	37	31.1	28	23.7	39	32.8	27	23.1	32	27.8	37	33.3
	Grade 3 ^a	0	0	2	1.7	0	0	0	0	1	0.9	0	0
注射部位腫脹	全体	17	14.3	15	12.7	23	19.3	9	7.7	25	21.7	24	21.6
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

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

⁴ 接種前抗体陰性被験者のうち、本剤接種後にカットオフ値の 4 倍以上の抗 gE 抗体濃度（4×97 mIU/mL）となった被験者及び接種前抗体陽性被験者のうち、本剤接種後に接種前の 4 倍以上の抗 gE 抗体濃度となった被験者

表 34 ZOSTER-026 試験における特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合 (TVC)

1 回目接種													
事象		2 カ月間隔接種群 (119 例)				6 カ月間隔接種群 (119 例)				12 カ月間隔接種群 (115 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
筋肉痛	全体	43	36.1	36	30.3	38	31.9	33	27.7	46	40.0	40	34.8
	Grade 3 ^a	2	1.7	2	1.7	2	1.7	2	1.7	0	0	0	0
疲労	全体	42	35.3	37	31.1	50	42.0	49	41.2	46	40.0	38	33.0
	Grade 3 ^a	3	2.5	3	2.5	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
頭痛	全体	35	29.4	31	26.1	39	32.8	31	26.1	34	29.6	26	22.6
	Grade 3 ^a	1	0.8	1	0.8	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
悪寒	全体	25	21.0	22	18.5	25	21.0	22	18.5	29	25.2	26	22.6
	Grade 3 ^a	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	22	18.5	19	16.0	17	14.3	14	11.8	17	14.8	12	10.4
	Grade 3 ^a	3	2.5	3	2.5	1	0.8	1	0.8	0	0	0	0
発熱	全体	21	17.6	19	16.0	22	18.5	21	17.6	14	12.2	13	11.3
	Grade 3 ^a	1	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2 回目接種													
事象		2 カ月間隔接種群 (118 例)				6 カ月間隔接種群 (117 例)				12 カ月間隔接種群 (111 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%	発現 例数	%
筋肉痛	全体	48	40.7	46	39.0	42	35.9	39	33.3	43	38.7	38	34.2
	Grade 3 ^a	5	4.2	4	3.4	2	1.7	2	1.7	3	2.7	2	1.8
疲労	全体	43	36.4	41	34.7	46	39.3	41	35.0	59	53.2	56	50.5
	Grade 3 ^a	4	3.4	3	2.5	4	3.4	1	0.9	4	3.6	4	3.6
頭痛	全体	36	30.5	32	27.1	27	23.1	22	18.8	37	33.3	33	29.7
	Grade 3 ^a	2	1.7	1	0.8	3	2.6	1	0.9	5	4.5	5	4.5
悪寒	全体	25	21.2	24	20.3	23	19.7	20	17.1	35	31.5	31	27.9
	Grade 3 ^a	3	2.5	2	1.7	3	2.6	2	1.7	3	2.7	3	2.7
発熱	全体	20	16.9	19	16.1	16	13.7	16	13.7	26	23.4	24	21.6
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1.8	2	1.8
胃腸障害	全体	14	11.9	14	11.9	5	4.3	5	4.3	12	10.8	10	9.0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	1	0.9	1	0.9	1	0.9	1	0.9

a : Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱 : >39.0℃

その他 : 通常の日常生活を行えない程度の有害事象

7.R.6.3 接種経路について

接種経路について、米国予防接種諮問委員会 (ACIP) では、接種後の副反応を軽減するため、アジュバント含有ワクチンに対し筋肉内接種を推奨しており (MMWR Recom Rep 2011; 60: 1-64)、本剤は筋肉内接種のワクチンとして開発を進め、その有効性及び安全性を確認した。なお、国内試験 ZOSTER-032 試験において、50 歳以上の成人を対象に本剤皮下又は筋肉内 2 回接種 (0、2 カ月) の安全性を評価した結果 (表 35 及び表 36)、Grade 3 の特定局所有害事象の発現は皮下接種群でより多く認められた。これらの局所反応は一過性で重篤な有害事象は認められなかったが、本剤の接種経路については、皮下接種より筋肉内接種が推奨されると考える。

表 35 ZOSTER-032 試験における特定局所反応の発現割合 (TVC)

		筋肉内接種				皮下接種			
		1 回接種後 (30 例)		2 回接種後 (29 例)		1 回接種後 (30 例)		2 回接種後 (30 例)	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
注射部位疼痛	全体	26	86.7	21	72.4	28	93.3	25	83.3
	Grade 3 ^b	0	0	0	0	2	6.7	1	3.3
注射部位発赤	全体	11	36.7	12	41.4	23	76.7	23	76.7
	Grade 3 ^b	1	3.3	1	3.4	12	40.0	12	40.0
注射部位腫脹	全体	7	23.3	11	37.9	22	73.3	20	66.7
	Grade 3 ^b	1	3.3	1	3.4	8	26.7	6	20.0
ワクチン接種部位運動障害 ^a	全体	7	23.3	11	37.9	10	33.3	16	53.3
	Grade 3 ^b	0	0	0	0	1	3.3	0	0
注射部位そう痒感 ^a	全体	6	20.0	8	27.6	19	63.3	15	50.0
	Grade 3 ^b	0	0	0	0	0	0	0	0

a : ZOSTER-032 試験でのみ、特定局所反応として設定されていた事象

b : Grade 3 の定義は以下のとおり

ワクチン接種部位運動障害、注射部位そう痒感、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 36 ZOSTER-032 試験における特定全身有害事象及び特定全身副反応の発現割合 (TVC)

1 回目接種									
		筋肉内接種 (30 例)				皮下接種 (30 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
疲労	全体	12	40.0	12	40.0	14	46.7	14	46.7
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
頭痛	全体	8	26.7	8	26.7	11	36.7	11	36.7
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	全体	4	13.3	4	13.3	2	6.7	2	6.7
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
悪寒	全体	3	10.0	3	10.0	3	10.0	3	10.0
	Grade 3 ^a	1	3.3	1	3.3	0	0	0	0
発熱	全体	2	6.7	2	6.7	3	10.0	3	10.0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	1	3.3	1	3.3	2	6.7	2	6.7
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	1	3.3	1	3.3
2 回目接種									
		筋肉内接種 (29 例)				皮下接種 (30 例)			
		有害事象		副反応		有害事象		副反応	
		発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%	発現例数	%
頭痛	全体	10	34.5	10	34.5	11	36.7	11	36.7
	Grade 3 ^a	2	6.9	2	6.9	0	0	0	0
疲労	全体	9	31.0	9	31.0	16	53.3	16	53.3
	Grade 3 ^a	1	3.4	1	3.4	0	0	0	0
悪寒	全体	6	20.7	6	20.7	6	20.0	6	20.0
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
発熱	全体	6	20.7	6	20.7	5	16.7	5	16.7
	Grade 3 ^a	0	0	0	0	0	0	0	0
筋肉痛	全体	3	10.3	3	10.3	5	16.7	5	16.7
	Grade 3 ^a	1	3.4	1	3.4	0	0	0	0
胃腸障害	全体	3	10.3	3	10.3	5	16.7	5	16.7
	Grade 3 ^a	1	3.4	1	3.4	0	0	0	0

a : Grade 3 の定義は以下のとおり

発熱：＞39.0℃

その他：通常の日常生活を行えない程度の有害事象

7.R.6.4 接種対象者について

接種対象者について、有効性を検証した国際共同試験では ZOSTER-006 試験は 50 歳以上及び ZOSTER-022 試験は 70 歳以上を対象としていた。したがって、本剤の接種は 50 歳以上の者に行う旨を記載する。

機構は、以下のように考える。

HZ に対する免疫原性と発症予防効果との関係が明確でないため、gE 特異的 CMI や抗 gE 抗体価等の免疫原性の結果に基づき用法・用量の適切性を判断することには限界があるものの、gE 抗原量 50 µg の本剤を 2 カ月間隔で 2 回接種する用法・用量で実施された ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の結果から、本剤の HZ に対する発症予防効果が検証され、その用法・用量における忍容性が認められたことから、当該用法・用量を設定することは可能であると判断した。しかしながら、接種間隔について、HZ に対する発症予防効果との関係が明確でない免疫原性の結果のみをもとに、6 カ月までの接種間隔を用法・用量に設定することは適切ではないと考える。ただし、2 カ月の間隔で 2 回目の接種が困難な場合を考慮し、ZOSTER-026 試験における免疫原性及び忍容性に係る結果を踏まえ、1 回接種後 6 カ月までの間に接種することは安全性の観点から許容され则认为、添付文書の接種上の注意として記載することは可能と判断した。接種対象者については、本邦における HZ の発症率は 50 歳未満では 2.06～2.85/1,000 人年で年代によらずほぼ一定であるのに対し、50～59 歳では 5.30/1,000 人年、60～69 歳では 7.14/1,000 人年、70～79 歳では 8.25/1,000 人年であり（日臨皮医会誌 2012; 29: 799-804）、本剤の臨床的位置付け（7.R.4 参照）も踏まえ、申請者が説明するように、用法・用量において 50 歳以上と設定することが適切と判断した。

以上の検討を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおり設定することが適切と判断した。

【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 0.5 mL を 2 カ月間隔で 2 回、筋肉内に接種する。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、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 1,500 例）を実施する予定である。また、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の被験者を対象に、本剤接種 10 年後までの安全性、HZ に対する発症予防効果及び免疫原性の持続を検討する国際共同試験（ZOSTER-049 試験）を実施中であり、当該試験を製造販売後臨床試験として継続する予定である。

機構は、本剤の臨床試験で基礎疾患を有する被験者も含め、幅広い集団への使用経験があるが、臨床試験には組み入れられなかった悪性腫瘍の患者や免疫不全状態にある患者等への使用も製造販売後においては想定されることから、申請者の予定している使用実態下における安全性の検討は必要と考える。申請者の予定している調査等の計画については、専門協議も踏まえ、審査報告（2）に記載する。

7.R.8 臨床試験において認められた有害事象等

ZOSTER-006 試験（7.1.1 参照）及び ZOSTER-022 試験（7.1.2 参照）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 7.R.8.1 及び 7.R.8.2 の項に示す。また、EXPLO-CRD-004 試験及びその追跡調査試験である ZOSTER-018/019 試験、ZOSTER-003 試験及びその追跡調査試験である ZOSTER-011/012/013/024 試験、ZOSTER-010 試験、ZOSTER-026 試験、ZOSTER-032 試験については、50 歳以上の成人に本剤又は HZ/su（表 11 参照）を接種した被験者における死亡、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 7.R.8.3～7.R.8.7 の項に示す。なお、ZOSTER-023 試験においては、死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R.8.1 ZOSTER-006 試験（国際共同第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、死亡に至った有害事象は、本剤群で 55 例 79 件（2 件以上認められた事象：肺炎 6 件、心筋梗塞 4 件、膵癌、脳血管発作、各 3 件、急性心筋梗塞、自殺既遂、各 2 件）、プラセボ群で 60 例 80 件（2 件以上認められた事象：急性心筋梗塞 6 件、敗血症 4 件、心不全、交通事故、各 3 件、心筋梗塞、死亡、突然死、肺炎、肝内胆管癌、結腸癌、肺の悪性新生物、脳出血、脳梗塞、脳血管発作、自殺既遂、腎不全、循環虚脱、各 2 件）認められた。重篤な有害事象は、本剤群で 594 例 905 件（2 件以上認められた事象：肺炎 32 件、心房細動 21 件、心筋梗塞 17 件、うつ血性心不全、脳血管発作、各 14 件、冠動脈疾患、胸痛、各 11 件、心不全 10 件、慢性閉塞性肺疾患 9 件、蜂巣炎、尿路感染、変形性関節症、乳癌、失神、各 8 件、急性心筋梗塞、足関節部骨折、橈骨骨折、前立腺癌、一過性脳虚血発作、高血圧、各 7 件、貧血、心筋虚血、急性胆嚢炎、胆石症、大腿骨骨折、結腸癌、喘息、各 6 件、不整脈、胃炎、急性膵炎、胆嚢炎、骨髄炎、腎盂腎炎、浸潤性乳管癌、脳梗塞、各 5 件、急性冠動脈症候群、狭心症、心房粗動、冠動脈狭窄、回転性めまい、下痢、膵炎、憩室炎、胃腸炎、大腿骨頸部骨折、各種物質毒性、上肢骨折、骨壊死、基底細胞癌、膵癌、頭痛、自殺企図、尿管結石、皮膚潰瘍、各 4 件、鉄欠乏性貧血、上室性頻脈、憩室、胃潰瘍、胃腸出血、兎径ヘルニア、無力症、虫垂炎、壊疽、気道感染、腓骨骨折、関節脱臼、半月板損傷、肋骨骨折、脛骨骨折、脱水、高脂血症、乳管内増殖性病変、肺腺癌、肺の悪性新生物、浮動性めまい、うつ病、良性前立腺肥大症、膀胱癌、肺塞栓症、呼吸不全、深部静脈血栓症、各 3 件、播種性血管内凝固、不安定狭心症、第二度房室ブロック、徐脈、慢性心不全、心臓弁膜疾患、心臓内血栓、洞結節機能不全、ストレス心筋症、白内障、腹痛、腸閉塞、食道炎、穿孔性消化性潰瘍、小腸閉塞、倦怠感、非心臓性胸痛、過敏症、気管支炎、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、丹毒、ウイルス性胃腸炎、マイコプラズマ性肺炎、敗血症、ブドウ球菌感染、上気道感染、細菌性上気道感染、尿路性敗血症、創傷感染、化学物質中毒、顔面骨骨折、転倒、頭部損傷、股関節部骨折、上腕骨骨折、処置による疼痛、蛇咬傷、脊椎圧迫骨折、硬膜下血腫、腱断裂、糖尿病、低血糖症、低ナトリウム血症、2 型糖尿病、関節障害、背部痛、脊椎すべり症、結腸腺癌、浸潤性乳頭状乳癌、遠隔転移を伴う肺癌、悪性黒色腫、肝転移、形質細胞性骨髄腫、糖尿病性ニューロパチー、坐骨神経痛、痙攣発作、自殺既遂、身体表現性障害、急性腎不全、糖尿病性腎症、尿細管間質性腎炎、呼吸困難、低酸素症、胸水、糖尿病性血管障害、高血圧クリーゼ、低血圧、起立性低血圧、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈狭窄、末梢静脈疾患、血栓性静脈炎、各 2 件）、プラセボ群で 591 例 910 件（2 件以上認められた事象：肺炎 20 件、冠動脈疾患 17 件、心筋梗塞 16 件、急性心筋梗塞、心不全、各 15 件、胸痛 12 件、変形性関節症 11 件、胆石症、肺塞栓症、高血圧、各 10 件、敗血症、尿路感染、各 9 件、心筋虚血、兎径ヘルニア、結腸癌、前立腺癌、脳血管発作、失神、各 8 件、うつ血性心不全、急性膵炎、橈骨骨折、椎間板突出、喘息、各 7 件、心房細動、胆嚢炎、虫垂炎、蜂巣炎、憩室炎、股関節部骨折、乳癌、脳梗塞、一過性脳虚血発作、慢性閉塞性肺疾患、各 6 件、白内障、下気道感染、大腿骨頸部骨折、交通事故、呼吸不全、各 5 件、貧血、不安定狭心症、網膜剥離、胃炎、痔核、大腸ポリープ、急性胆嚢炎、気管支炎、胃腸炎、足関節部骨折、頭部損傷、裂傷、2 型糖尿病、膀胱癌、浸潤性乳管癌、肺の悪性新生物、浮動性めまい、てんかん、うつ病、尿閉、深部静脈血栓症、末梢動脈閉塞性疾患、各 4 件、狭心症、心房粗動、回転性めまい、虚血性大腸炎、胃潰瘍、裂孔ヘルニア、腸閉塞、小腸閉塞、胆管結石、丹毒、処置後感染、腎盂腎炎、大腿骨骨折、下肢骨折、多発性外傷、変形性脊椎症、膀胱新生物、胃癌、腎癌、虚血性脳卒中、痙攣発作、くも膜下出血、精神病性障害、急性腎不全、腎不全、胸水、大動脈瘤、大動脈狭窄、血腫、高血圧クリーゼ、起立性低血圧、各 3 件、急性

冠動脈症候群、大動脈弁狭窄、完全房室ブロック、徐脈、心停止、急性心不全、腹痛、便秘、小腸炎、出血性胃潰瘍、胃腸出血、胃食道逆流性疾患、イレウス、過敏性腸症候群、死亡、疼痛、突然死、クロストリジウム・ディフィシレ感染、大葉性肺炎、骨髄炎、腹膜炎、急性腎盂腎炎、敗血症性ショック、上気道感染、尿路性敗血症、粉碎骨折、挫傷、転倒、手骨折、上腕骨骨折、靱帯捻挫、多発骨折、処置後出血、創傷、脱水、糖尿病、高血糖、低ナトリウム血症、1型糖尿病、足変形、肩回旋筋腱板症候群、脊柱管狭窄症、胃腺癌、肝内胆管癌、乳管内増殖性病変、脂肪腫、肝転移、リンパ節転移、膵癌、形質細胞性骨髄腫、腎新生物、脳出血、神経根障害、自殺既遂、慢性腎臓病、腎結石症、腎嚢胞、良性前立腺肥大症、胸膜炎、誤嚥性肺炎、動脈硬化症、循環虚脱、低血圧、間欠性跛行、静脈瘤、各2件）認められた。これらのうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は3例3件（免疫性血小板減少性紫斑病、筋骨格系胸痛及び神経系障害各1件）であり、いずれも回復が認められた。

治験薬2回目接種1年以降において、重篤な有害事象は、本剤群で177例231件（うち、死亡に至った有害事象：156例202件⁵⁾）、プラセボ群で174例231件（うち、死亡に至った有害事象：163例207件⁶⁾）認められ、いずれも本剤接種との因果関係は否定された。

試験期間中に治験中止に至った有害事象は、本剤群で257例347件、プラセボ群で253例359件であった。そのうち、本剤との因果関係の否定されなかった事象は21例21件（注射部位疼痛8件、筋肉痛、頭痛各2件、注射部位反応、注射部位腫脹、過敏症、倦怠感、疲労、脳虚血、関節痛、無力症、蕁麻疹各1件）であり、転帰が未回復の筋肉痛及び脳虚血（「脳虚血によるめまい」として報告された）各1件及び転帰不明の注射部位疼痛1件を除きいずれも転帰は回復が認められた。また、転帰が未回復又は不明の事象も含め、いずれも非重篤の事象であった。

7.R.8.2 ZOSTER-022 試験（国際共同第Ⅲ相試験）

治験薬1回目接種日から治験薬2回目接種1年後までの期間において、死亡に至った有害事象は、本剤群で98例142件（2件以上認められた事象：肺の悪性新生物7件、急性心筋梗塞、心筋梗塞、肺炎、各5件、心不全、脳血管発作、各4件、心房細動、心停止、突然死、前立腺癌、各3件、不整脈、うっ血性心不全、冠動脈疾患、死亡、多臓器不全、敗血症、尿路感染、胃癌、卵巣癌、くも膜下出血、腎不全、各2件）、プラセボ群で108例147件（2件以上認められた事象：心不全9件、心筋梗塞7件、多臓器不全6件、急性心筋梗塞、心停止、肝転移、膵癌、脳血管発作、各4件、心肺停止、死亡、結腸癌、各3件、貧血、冠動脈硬化症、腸閉塞、肺炎、敗血症性ショック、尿路感染、尿路性敗血症、腺癌、子宮内膜腺癌、胃癌、肝癌、遠隔転移を伴う肺癌、骨転移、脳出血、脳梗塞、呼吸不全、褥瘡性潰瘍、各2件）に認められ、1例1件（好中球減少性敗血症）（詳細は7.R.3.1.2項参照）を除き、いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群で888例1,434件（2件以上認められた事象：肺炎53件、心房細動43件、尿路感染32件、冠動脈疾患27件、変形性関節症26件、心不全、脳血管発作、各25件、心筋梗塞24件、一過性脳虚血発作22件、胸痛20件、前立腺癌19件、慢性閉塞性肺疾患、高血圧、各18件、急性心筋梗塞、うっ血性心不全、各16件、狭心症、胆石症、敗血症、各13件、脳梗塞、急性腎不全、肺塞栓症、各12件、肺の悪性新生物11件、大腿骨骨折、失神、各10件、良性前立腺肥大症9件、蜂巣炎、脱水、高血圧クリーゼ、各8件、不安定狭心症、白内障、胆嚢炎、気管支炎、胃腸炎、尿路性敗血症、転倒、硬膜下血腫、低カリウム血症、各7件、貧血、心房粗動、イレウス、急性胆嚢炎、股関節部骨折、肋骨骨折、低血糖症、脊柱管狭窄症、腎不全、深部静脈血栓症、末梢動脈閉

⁵⁾ 治験薬2回目接種1年以内にも有害事象が認められた3例を含む。

⁶⁾ 治験薬2回目接種1年以内にも有害事象が認められた2例を含む。

塞性疾患、各 6 件、鉄欠乏性貧血、心筋虚血、洞結節機能不全、単径ヘルニア、腸閉塞、急性膵炎、虫垂炎、憩室炎、橈骨骨折、脊椎圧迫骨折、2 型糖尿病、椎間板突出、基底細胞癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、腎結石症、呼吸不全、低血圧、各 5 件、不整脈、徐脈、心停止、胆管炎、膀胱炎、丹毒、大葉性肺炎、細菌性肺炎、急性腎盂腎炎、脳振盪、挫傷、頭部損傷、腱断裂、各種物質毒性、リウマチ性多発筋痛、胃癌、坐骨神経痛、うつ病、慢性腎臓病、胸水、誤嚥性肺炎、大動脈瘤、各 4 件、冠動脈狭窄、上室性頻脈、頻脈、回転性めまい、虚血性大腸炎、便秘、憩室、胃潰瘍、胃食道逆流性疾患、大腸穿孔、大腸ポリープ、突然死、術後膿瘍、腎盂腎炎、ブドウ球菌感染、結核、創傷感染、足関節部骨折、上腕骨骨折、関節脱臼、半月板損傷、膝蓋骨骨折、上肢骨折、肩回旋筋腱板症候群、変形性脊椎症、結腸腺癌、膀胱新生物、腎細胞癌、虚血性脳卒中、血尿、尿閉、喀血、各 3 件、急性冠動脈症候群、完全房室ブロック、慢性心不全、心臓弁膜疾患、うつ血性心筋症、期外収縮、僧帽弁閉鎖不全症、三尖弁閉鎖不全症、心室性頻脈、頭位性回転性めまい、虚血性視神経症、腹部ヘルニア、上腹部痛、出血性胃潰瘍、胃炎、胃腸出血、痔核、嵌頓単径ヘルニア、悪心、食道痙攣、膵炎、直腸出血、臍ヘルニア、上部消化管出血、死亡、多臓器不全、発熱、胆管結石、心内膜炎、ウイルス性胃腸炎、感染による慢性閉塞性気道疾患の増悪、肝膿瘍、敗血症性ショック、副鼻腔炎、細菌性尿路感染、ウイルス感染、顔面骨骨折、大腿骨頸部骨折、足骨折、手骨折、関節損傷、靱帯捻挫、腰椎骨折、骨盤骨折、恥骨骨折、脛骨骨折、糖尿病、痛風、低ナトリウム血症、背部痛、滑液包炎、痛風性関節炎、筋骨格痛、関節リウマチ、脊椎関節障害、胃腺癌、再発膀胱癌、肝細胞癌、浸潤性乳管癌、リンパ腫、肝転移、肺転移、腹膜転移、食道癌、卵巣癌、再発前立腺癌、直腸腺癌、甲状腺癌、移行上皮癌、筋萎縮性側索硬化症、脳出血、脳血管障害、認知症、アルツハイマー型認知症、てんかん、全身性強直性間代性発作、感覚鈍麻、ラクナ梗塞、痙攣発作、くも膜下出血、譫妄、腎嚢胞、尿道狭窄、急性肺水腫、喘息、呼吸困難、呼吸窮迫、湿疹、内出血、起立性低血圧、各 2 件)、プラセボ群で 934 例 1,647 件 (2 件以上認められた事象: 心房細動 54 件、肺炎 47 件、心不全 32 件、高血圧 27 件、心筋梗塞 26 件、うつ血性心不全、冠動脈疾患、各 23 件、尿路感染 21 件、胸痛、脳血管発作、各 20 件、失神 19 件、胆嚢炎、変形性関節症、各 17 件、急性心筋梗塞 16 件、貧血、一過性脳虚血発作、各 15 件、胆石症、大腿骨骨折、前立腺癌、各 14 件、蜂巣炎、脳梗塞、肺塞栓症、各 13 件、膀胱癌、急性腎不全、各 12 件、心筋虚血、憩室炎、慢性閉塞性肺疾患、各 11 件、単径ヘルニア 10 件、深部静脈血栓症 9 件、不整脈、徐脈、膵炎、胃腸炎、尿路性敗血症、慢性腎臓病、腎不全、胸水、各 8 件、不安定狭心症、心室性頻脈、白内障、腹痛、イレウス、気管支炎、敗血症、肋骨骨折、脱水、良性前立腺肥大症、大動脈狭窄、各 7 件、急性冠動脈症候群、狭心症、冠動脈狭窄、洞結節機能不全、胃潰瘍、胃炎、多臓器不全、丹毒、上腕骨骨折、2 型糖尿病、脊柱管狭窄症、高血圧クライゼ、各 6 件、心肺停止、腸閉塞、急性膵炎、胆管炎、虫垂炎、大葉性肺炎、足関節部骨折、挫傷、大腿骨頸部骨折、橈骨骨折、硬膜下血腫、背部痛、変形性脊椎症、結腸癌、浮動性めまい、くも膜下出血、呼吸不全、血腫、低血圧、末梢動脈閉塞性疾患、各 5 件、鉄欠乏性貧血、心房粗動、心停止、回転性めまい、網膜剥離、下痢、出血性胃潰瘍、胃腸出血、大腸ポリープ、小腸閉塞、胸部不快感、非心臓性胸痛、急性胆嚢炎、腎盂腎炎、敗血症性ショック、顔面骨骨折、転倒、骨盤骨折、腱断裂、上肢骨折、低血糖症、低ナトリウム血症、椎間板突出、肺の悪性新生物、悪性黒色腫、肝転移、膵癌、虚血性脳卒中、坐骨神経痛、尿細管間質性腎炎、子宮脱、喘息、呼吸困難、糖尿病性足病変、動脈硬化症、起立性低血圧、各 4 件、大動脈弁狭窄、房室ブロック、第二度房室ブロック、動悸、前庭障害、甲状腺機能低下症、憩室、直腸出血、死亡、胆管結石、クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎、腹膜炎、上気道感染、脳振盪、頭部損傷、裂傷、処置後出血、恥骨骨折、脛骨骨折、糖尿病、腺癌、結腸腺癌、基底細胞癌、膀胱新生物、乳癌、肝癌、骨転移、腎細胞癌、脳出血、うつ病、鼻出血、肺水腫、各 3 件、

冠動脈硬化症、完全房室ブロック、慢性心不全、心臓弁閉鎖不全、虚血性心筋症、僧帽弁閉鎖不全症、頻脈、心室細動、腹部ヘルニア、上腹部痛、慢性胃炎、便秘、腸憩室、胃腸管血管異形成、胃食道逆流性疾患、血便排泄、嵌頓臍ヘルニア、後腹膜出血、臍ヘルニア、上部消化管出血、医療機器位置異常、末梢腫脹、急性胆管炎、肝硬変、薬物過敏症、感染性関節炎、気管支肺炎、蓄膿、大腸菌性敗血症、ウイルス性胃腸炎、食道カンジダ症、精巣炎、処置後感染、術後創感染、気道感染、前庭神経炎、創傷感染、頭蓋脳損傷、足骨折、股関節部骨折、関節損傷、腰椎骨折、半月板損傷、筋断裂、各種物質毒性、手首関節骨折、悪液質、食欲減退、コントロール不良の糖尿病、高血糖、低カリウム血症、栄養障害、骨粗鬆症、肩回旋筋腱板症候群、全身性エリテマトーデス、弾発指、B 細胞性リンパ腫、膀胱移行上皮癌、ボーエン病、遠隔転移を伴う乳癌、結腸新生物、子宮内膜腺癌、胃癌、浸潤性乳管癌、乳腺浸潤性小葉癌、肺腺癌、遠隔転移を伴う肺癌、髄膜腫、中枢神経系転移、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌第4期、直腸癌、扁平上皮癌、皮膚有棘細胞癌、平衡障害、小脳出血、認知症、てんかん、出血性卒中、ラクナ梗塞、腰髄神経根障害、パーキンソン病、失神寸前の状態、譫妄、大うつ病、膀胱穿孔、膀胱脱、血尿、腎結石症、腎前性腎不全、尿道狭窄、尿閉、前立腺閉塞、前立腺炎、急性呼吸不全、低酸素症、気胸、褥瘡性潰瘍、皮膚壊死、間欠性跛行、血栓症、各2件）認められた。これらのうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は12例16件（リンパ節炎、急性心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、急性脾炎、投与部位紅斑、投与部位疼痛、悪寒、発熱、アレルギー性肉芽腫性血管炎、細菌性関節炎、丹毒、耳帯状疱疹、好中球減少性敗血症、急性骨髄性白血病、ギラン・バレー症候群及び湿疹各1件）であり、未回復とされたアレルギー性肉芽腫性血管炎及び急性骨髄性白血病、死亡に至った好中球減少性敗血症、回復したが後遺症の認められた耳帯状疱疹を除き、いずれも回復又は軽快が認められた。報告された耳帯状疱疹は入院加療後も浮動性めまい及び耳鳴の持続が認められ、内耳機能不全の後遺症を伴う回復と判断されたが、事象発現は本剤の1回目接種の翌日であり、本剤接種前から潜伏感染していたVZVによるものと考えられる。（アレルギー性肉芽腫性血管炎、好中球減少性敗血症、急性骨髄性白血病については、7.R.3.1.2 参照）

治験薬2回目接種1年以降において、重篤な有害事象は、本剤群で354例474件（うち、死亡に至った有害事象：332例435件⁷⁾）、プラセボ群で380例526件（うち、死亡に至った有害事象：351例452件）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

試験期間中に治験中止に至った有害事象は、本剤群で499例692件、プラセボ群で501例732件認められ、そのうち、本剤との因果関係が否定されなかった事象は23例26件（注射部位疼痛7件、悪寒、注射部位腫脹、筋肉痛、丘疹、各2件、急性心筋梗塞、投与部位紅斑、投与部位疼痛、倦怠感、発熱、蜂巣炎、口腔ヘルペス、ワクチン接種合併症、急性骨髄性白血病、頭痛、紅斑、各1件）であり、転帰が未回復の急性骨髄性白血病、丘疹及び紅斑、回復したが後遺症の認められたワクチン接種合併症各1件を除き、いずれも回復が認められた。転帰が未回復等の丘疹、紅斑及びワクチン接種合併症（パーキンソン病の悪化として報告）は、いずれも非重篤であった（転帰が未回復の急性骨髄性白血病については、7.R.3.1.2 参照）。ワクチン接種合併症は本剤接種前からパーキンソン病を合併していた被験者において、本剤の1回目接種当日に発現が認められたものであり、合併症の自然悪化である可能性も考えられ、本剤との関連性は明確でない。

⁷⁾ 治験薬2回目接種1年以内にも有害事象が認められた4例を含む。

7.R.8.3 EXPLO-CRD-004 試験及びその追跡調査試験 ZOSTER-018/019 試験（海外第Ⅰ/Ⅱ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、死亡に至った有害事象はなかった。50～70 歳に HZ/su のみを接種した gE 群で認められた重篤な有害事象は 3 例 4 件（僧帽弁閉鎖不全症、背部痛、椎間板障害、子宮平滑筋腫、各 1 件）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬 2 回目接種 1 年以降において、重篤な有害事象は認められなかった。

また、試験期間中に治験中止に至った有害事象は認められなかった。

7.R.8.4 ZOSTER-003 試験及びその追跡調査試験 ZOSTER-011/012/013/024 試験（海外国際共同第Ⅱ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、本剤群で死亡に至った有害事象は 1 例 2 件（骨転移、肝転移、各 1 件）認められた。重篤な有害事象は 22 例 28 件（脊柱管狭窄症 2 件、狭心症、第一度房室ブロック、メニエール病、潰瘍性大腸炎、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、鼠径ヘルニア、亜イレウス、胆嚢炎、節足動物咬傷アレルギー、足関節部骨折、挫傷、半月板損傷、肋骨骨折、乳癌、骨転移、肝転移、頸動脈狭窄、脳虚血、転倒発作、失神、慢性閉塞性肺疾患、循環虚脱、高血圧、起立性低血圧、末梢動脈閉塞性疾患、各 1 件）に認められ、死亡に至った事象も含め、いずれも本剤との因果関係は否定された。

治験薬 2 回目接種 1 年以降において、重篤な有害事象は 37 例 56 件（うち、死亡に至った有害事象：5 例 6 件）認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。

試験終了後及び追跡調査試験への組入れ前に死亡し、以降の試験への組入れられなかった被験者を除き、治験中止に至った有害事象は、本剤群で 3 例 3 件（死亡、循環虚脱、無力症、各 1 例）であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.R.8.5 ZOSTER-010 試験（海外国際共同第Ⅱ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、死亡に至った有害事象は、本剤群 1 例 1 件（心筋梗塞）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、重篤な有害事象は、本剤群 10 例 13 件（心房細動、徐脈、心筋梗塞、心筋虚血、洞結節機能不全、イレウス、脾腫瘍、胸痛、肺炎、膀胱癌、脳血管障害、肺塞栓症、呼吸不全、各 1 件）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬 2 回目接種 1 年以降に発現の認められた重篤な有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤群 2 例 2 件（心筋梗塞、倦怠感）であり、1 例 1 件（倦怠感）を除き、治験薬との因果関係は否定された。因果関係の否定されなかった倦怠感の 1 例については、非重篤な事象であり、回復が認められた。

7.R.8.6 ZOSTER-026 試験（海外国際共同第Ⅲ相試験）

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、死亡に至った有害事象は、本剤の 2 カ月間隔接種群 1 例 1 件（脳出血）、本剤の 12 カ月間隔接種群 1 例 1 件（心血管障害）に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤の 2 カ月間隔接種群で 5 例 6 件（憩室、大腸狭窄、関節痛、脳出血、尿細管間質性腎炎、高血圧、各 1 件）、本剤の 6 カ月間隔接種群で 9 例 17 件（脳梗塞 2 件、急性心筋梗塞、心房細動、心房粗動、徐脈、冠動脈疾患、心室性期外収縮、急性胆嚢炎、大腿骨骨折、変形性関節症、結腸癌、前立腺癌、頸動脈疾患、腎結石症、呼吸不全、汗腺炎、各 1 件）、本剤の 12 カ月間隔接種群で 12 例 15 件（貧血、心血管障害、憩室、鼠径ヘルニア、

マロリー・ワイス症候群、食道静脈瘤、ヘリコバクター性胃炎、損傷、脂質異常症、変形性関節症、結腸直腸腺癌、肺の悪性新生物、前立腺癌、精神病性障害、四肢静脈血栓症、各 1 件) に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬 2 回目接種 1 年以降に発現の認められた重篤な有害事象はなかった。治験中止に至った有害事象は、本剤の 2 カ月間隔接種群で 1 例 1 件 (脳出血)、本剤の 6 カ月間隔接種群で 2 例 2 件 (結腸癌、前立腺癌、各 1 件)、本剤の 12 カ月間隔接種群で 1 例 1 件 (心血管障害) であり、いずれも本剤との因果関係は否定された。

7.R.8.7 ZOSTER-032 試験 (国内第Ⅲ相試験)

治験薬 1 回目接種日から治験薬 2 回目接種 1 年後までの期間において、死亡に至った有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤の皮下接種群で 2 例 2 件 (指変形、慢性閉塞性肺疾患、各 1 件)、本剤の筋肉内接種群で 1 例 1 件 (脊椎圧迫骨折) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、治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

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告 (2) で報告する。

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 7.R.5 の項で示した有効性は示され、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考える。

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。

以上

審査報告 (2)

平成 30 年 2 月 13 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] ジャパンワクチン株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 18 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。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点 (「7.R.2 有効性について」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 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。

機構は、以下の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

審査報告 (1) に示した機構の判断は、専門委員から支持された。また、専門協議では、以下のような意見が出された。

- ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験で認められた有害事象のうち、「通常の日常生活を行えない程度の有害事象」と定義される Grade 3 の有害事象について、本剤群ではプラセボ群に比べて 10 倍以上の発現割合となっている事象や症状が一定期間持続した事象が認められている。本剤は健康な者も含めて接種が行われること及び本剤に含まれる AS01_B は新規アジュバントであることを踏まえると、審査報告 (1) における本剤の安全性の評価に加え、本剤接種によって得られるベネフィットと本剤のリスクを加味した緻密な忍容性の考察を行う必要がある。
- 臨床試験における pIMD の発現割合は本剤群とプラセボ群は同程度であり、現時点では、本剤接種により pIMD の発現リスクが高くなるという根拠は得られていないと考えられる。しかしながら、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験で示された本剤の HZ に対する高いワクチン効果への AS01_B の寄与は大きいと考えられることを踏まえると、製造販売後においても pIMD に関する安全性監視は重要である。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、申請者に対し、臨床試験で認められた Grade 3 の有害事象の発現状況に関する更なる情報、pIMD も含めた本剤の安全性に関する最新情報、及び本剤のベネフィットも考慮した本剤の忍容性に関する考察を求め、申請者は以下のように説明した。

ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の患者日誌 TVC において認められた「通常の日常生活を行えない程度の有害事象」と定義される Grade 3 の有害事象については、Grade 3 と判断された理由等の詳細な情報までは収集されていなかった。そこで、個々の被験者における医療機関への受診の有無に関する情報から検討した。その結果、Grade 3 の有害事象が発現した被験者における医療機関への受診割合は、本剤群では、特定局所反応を発現した被験者、特定全身副反応を発現した被験者でそれぞれ 2.0% (9/459 例)、3.9% (18/465 例)、また、プラセボ群では、特定局所反応を発現した被験者、特定全身副反応を発現した被験者でそれぞれ 11.8% (2/17 例)、9.5% (7/74 例) であり、多くが医療機関の受診が必要と判断されない事象であった。

また、治験薬接種 6 日後までに認められた Grade 3 の特定有害事象（特定局所反応及び特定全身有害事象）の回復までに要する期間について検討した。Grade 3 の特定有害事象の回復までの期間は表 37 及び表 38 のとおりであり、多くが 7 日以内に回復することが確認されている。なお、重症度によらない特定有害事象の持続期間は、本剤群の特定局所反応、特定全身有害事象で、それぞれ平均 3.0～3.9 日（中央値：いずれの事象も 3.0 日）、平均 1.7～3.0 日（中央値：1.0～2.0 日）であった。Grade 3 の事象も含め、臨床試験で認められた特定局所反応及び特定全身副反応は本剤による免疫応答の惹起に起因するものと考えられるが、いずれも一過性の事象であった。

さらに、本剤で認められた Grade 3 の有害事象について、本邦で成人を対象に使用されている他のワクチンの臨床試験成績と比較したところ、比較可能性には限界があるものの、本剤で発現割合が高い傾向の認められる Grade 3 の事象（注射部位疼痛）について、発現から回復までの期間に大きな差はないと考えられた（プレバナー13 水性懸濁注 審査報告書 2014、臨床医薬 2014; 30: 963-74）。

表 37 ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において
治験薬接種 6 日後までに認められた特定局所反応の回復までに要した期間（患者日誌 TVC）

1 回目接種後								
事象名	群	解析対象 例数	Grade 3 発現例数	Grade 3 の事象の発現から回復までの期間				
				中央値 [最小値, 最大値] (日)	発現から回復までの期間別例数			
					～7 日	8～10 日	11～20 日	21～50 日
注射部位疼痛	本剤群	4,861	171	4.0 [1.0, 41.0]	156	6	8	1
	プラセボ群	4,865	7	4.0 [1.0, 8.0]	6	1	0	0
注射部位発赤	本剤群	4,861	91	6.0 [2.0, 41.0]	66	14	8	3
	プラセボ群	4,865	0	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	本剤群	4,861	30	5.0 [2.0, 14.0]	25	4	1	0
	プラセボ群	4,865	0	-	-	-	-	-
2 回目接種後								
事象名	群	解析対象 例数	Grade 3 発現例数	Grade 3 の事象の発現から回復までの期間				
				中央値 [最小値, 最大値] (日)	発現から回復までの期間別例数			
					～7 日	8～10 日	11～20 日	21～50 日
注射部位疼痛	本剤群	4,699	196 ^a	4.0 [1.0, 17.0]	185	5	6	0
	プラセボ群	4,715	9 ^a	7.0 [2.0, 16.0]	7	0	2	0
注射部位発赤	本剤群	4,699	71	4.0 [2.0, 23.0]	62	5	3	1
	プラセボ群	4,715	0	-	-	-	-	-
注射部位腫脹	本剤群	4,699	25	4.0 [1.0, 10.0]	22	3	0	0
	プラセボ群	4,715	0	-	-	-	-	-

a : Grade 3 の特定局所反応の症状消失までの期間が不明な被験者を除く。

**表 38 ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験において
治験薬接種 6 日後までに認められた特定全身副反応の回復までに要した期間（患者日誌 TVC）**

1 回目接種後								
事象名	群	解析対象 例数	Grade 3 発現例数	Grade 3 の事象の発現から回復までの期間				
				中央値〔最小値, 最大値〕（日）	発現から回復までの期間別例数			
					～7 日	8～10 日	11～20 日	21～100 日
疲労	本剤群	4,847	91	4.0〔1.0, 70.0〕	81	4	4	2
	プラセボ群	4,865	23	6.0〔1.0, 30.0〕	19	1	2	1
胃腸障害	本剤群	4,847	20	3.0〔1.0, 11.0〕	19	0	1	0
	プラセボ群	4,865	6	4.5〔1.0, 7.0〕	6	0	0	0
頭痛	本剤群	4,847	55	3.0〔1.0, 60.0〕	50	1	3	1
	プラセボ群	4,865	16	3.5〔1.0, 55.0〕	13	1	1	1
筋肉痛	本剤群	4,847	92	4.0〔1.0, 59.0〕	85	3	3	1
	プラセボ群	4,865	15	7.0〔3.0, 54.0〕	11	2	0	2
悪寒	本剤群	4,847	61	2.0〔1.0, 11.0〕	59	1	1	0
	プラセボ群	4,865	3	2.0〔1.0, 3.0〕	3	0	0	0
発熱	本剤群	4,847	6	3.0〔1.0, 7.0〕	6	0	0	0
	プラセボ群	4,865	0	-	-	-	-	-
2 回目接種後								
事象名	群	解析対象 例数	Grade 3 発現例数	Grade 3 の事象の発現から回復までの期間				
				中央値〔最小値, 最大値〕（日）	発現から回復までの期間別例数			
					～7 日	8～10 日	11～20 日	21～100 日
疲労	本剤群	4,697	147	3.0〔1.0, 40.0〕	139	4	3	1
	プラセボ群	4,711	14 ^a	5.0〔1.0, 15.0〕	13	0	1	0
胃腸障害	本剤群	4,697	29	3.0〔1.0, 10.0〕	28	1	0	0
	プラセボ群	4,711	6	2.0〔1.0, 4.0〕	6	0	0	0
頭痛	本剤群	4,697	99	3.0〔1.0, 41.0〕	95	1	1	2
	プラセボ群	4,711	6	4.0〔2.0, 7.0〕	6	0	0	0
筋肉痛	本剤群	4,697	149 ^a	3.0〔1.0, 13.0〕	143	4	2	0
	プラセボ群	4,711	8	5.5〔2.0, 7.0〕	8	0	0	0
悪寒	本剤群	4,697	134	2.0〔1.0, 41.0〕	132	1	0	1
	プラセボ群	4,711	7	2.0〔1.0, 6.0〕	7	0	0	0
発熱	本剤群	4,697	8	2.5〔1.0, 6.0〕	8	0	0	0
	プラセボ群	4,711	2	3.0〔1.0, 5.0〕	2	0	0	0

a：Grade 3 の特定全身副反応の症状消失までの期間が不明な被験者を除く。

本剤の DSUR 最新版（データロックポイント：2017 年 11 月 28 日）において、開発相における臨床試験の累積データにおける pIMD の発現割合は、本剤群、プラセボ群でそれぞれ 1.2%（364/30,691 例）、1.6%（296/17,239 例）であった。また、治験薬と関連ありと判断された pIMD の発現割合は本剤群 23 例（0.07%）及びプラセボ群 19 例（0.1%）であった。現時点で得られている情報でも、pIMD の発現割合は、ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験での結果と同様に、本剤群とプラセボ群で同程度であり（「7.R.3.1.3 注目すべき有害事象・副反応」の項参照）、報告された pIMD の症例では、本剤接種以外に背景因子等との関連性も疑われる。したがって、本剤接種による pIMD 発現を示唆する明確な情報は得られていないと考える。

以上の考察及び臨床試験における安全性の成績（「7.1 第Ⅲ相試験」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.8 臨床試験において認められた有害事象等」の項参照）から、本剤の安全性上の懸念は示されていないと考える。

一方、本剤の予防対象疾患である HZ について、本邦における疫学情報、並びに ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の結果から、HZ の発症率や HZ 症例における疼痛や PHN の発現状況（疼痛の持続時間等）に関して検討した。本邦における HZ の発症率については、宮崎県における 1995～2006 年の長期疫学前向き研究で 4.2/1000 人年（50～59 歳：5.2/1000 人年、60～69 歳：7.0/1000 人年、70～79 歳：7.8/1000 人年）との報告（J Med Virol 2009; 81: 2053-8）、2008～2009 年に行われた前向きコホート研究

(SHEZ study)では50歳以上の成人で10.9/1000人年、70～79歳では12.6/1000人年との報告(J Epidemiol 2015; 25: 617-25)がある。また、HZの発疹の発現期間中に急性の局所的な疼痛は免疫機能が正常な者の最大90%で生じるとされ(Pain 2007; 128: 189-90)、その持続期間の中央値は2週間と報告されている(Vaccine 2006; 24:1308-14)。HZにおける疼痛は、機能障害や日常生活に支障を来すような非常に重度の場合もあり、さらに、PHNやHZ関連合併症を発症する場合もある。本邦でのPHNの発現状況については、上記SHEZ studyにおいて、HZ発症後3カ月間以上持続する疼痛と定義したPHNとして、50歳以上のHZ患者の19.7%で発現が認められている(J Epidemiol 2015; 25: 617-25)。ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験におけるHZの発症率、HZ関連疼痛の持続時間及びHZを発症した被験者におけるPHNの発症割合を表39に示す。これらの本邦の疫学情報及び臨床試験のプラセボ群の結果から、本剤を接種せずにHZを発症した場合、重度の疼痛が2週間以上持続し、さらに、そのうち一定の割合で、3カ月以上の疼痛が持続するようなPHNやその他HZ関連合併症を発症するおそれがあるといえる。臨床試験においては、本剤接種群でもHZが発症し、PHNへの移行例も認められたが、HZ発症率はプラセボ群と比較して低く、発症したHZに関連する疼痛の持続期間がプラセボ群と比較して長い傾向は認められていない。当該HZ発症による不利益及びGrade 3の有害事象等に関する本剤の安全性に関する詳細な考察も踏まえ、本剤接種によりHZの発症リスクを減少させるベネフィットは想定されるリスクを上回り、本剤は忍容可能と考える。なお、本剤の安全性については、引続き、潜在的リスクとしているpIMDの発現状況を注視する等、臨床試験では認められていない未知の副反応も含めて本剤の安全性監視を行い、リスク・ベネフィットバランスを評価する予定である。

表 39 ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験における
HZ 発症率、HZ 関連疼痛の持続時間及び PHN 発症状況 (mTVC : EOS)

試験 (対象年齢)	群	mTVC 例数	HZ 発症 例数	HZ 発症率 (/1000 人年)	HZ 関連疼痛の持続時間 (日)		PHN 発症例数 (HZ 発症例におけ る PHN の発症割合)
					平均値	中央値 [最小値, 最大値]	
ZOSTER-006 (50 歳以上)	本剤群	7,340	9	0.3	20.6	11.0 [3.0, 78.0]	0
	プラセボ群	7,413	254	8.9	30.2	15.0 [1.0, 464.0]	18 (7.09%)
ZOSTER-022 (70 歳以上)	本剤群	6,541	23	0.9	34.6	13.5 [1.0, 162.0]	4 (17.39%)
	プラセボ群	6,622	223	9.2	48.5	19.0 [1.0, 834.0]	28 (12.56%)

機構は、申請者の説明を了承し、本剤の安全性は忍容可能と判断した。また、本剤は、VZVによる感染症に対する集団免疫としての目的より、加齢や疾患等に起因する免疫低下に伴うVZVの再活性化によるHZ発症を予防するための個人免疫の獲得を主な目的として使用されるワクチンという側面がある。本剤の使用にあたっては、個々の被接種者への本剤を接種する必要性の有無や接種の適否の判断をより慎重に行うこと、特に、被接種者に対し、本剤接種によって起こり得るリスク、期待されるベネフィット、他の選択肢の利用可能性等を十分に説明することが重要と考える。

1.2 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」の項に示した製造販売後に使用実態下における本剤の安全性を検討する調査を行う必要があるとの機構の判断については、専門委員から支持された。ただし、専門協議においては、本剤の製造販売後の対応について、以下のような意見が出された。

- AS01_Bは新規アジュバントであり、大規模な臨床試験は実施されているものの、日本人における安全性情報は限られていることから、使用成績調査による使用実態下における安全性の検討は、可能

な限り多くの例数を対象に行う必要がある。また、pIMD やアナフィラキシーのリスクも含め、製造販売後も引続き情報収集する必要がある。

- 臨床試験に組み入れられていない悪性腫瘍の患者（特に、ヒト PD-1 抗体等の免疫チェックポイント阻害作用を有する医薬品を使用している患者）における本剤の使用に関する情報を収集することが必要である。
- 本剤の接種対象となる「50 歳以上の成人」は、生活習慣病も含めて様々な疾患に罹患している又は診断されることの多い年代であり、本剤接種後に生じた有害事象について、副反応であるか、本剤に起因しない疾患であるかを判断することが難しい場合も想定される。製造販売後における本剤の安全性監視にあたっては、副反応症例に関して詳細な情報を収集し、慎重に評価を行うことが重要である。

機構は、上記の専門委員からの意見を踏まえ、申請者に対し、被接種者及び医療従事者が本剤の接種の必要性及び適否を適切に判断できるように、本剤のリスク及びベネフィットに関する適切な情報提供及び製造販売後の安全性監視の必要性を指示するとともに、使用成績調査の目標例数設定を再検討するよう申請者に求めた。申請者は、臨床試験に組み入れられなかった集団における安全性情報の収集も含め、日本人における安全性情報をより多く収集するため、使用成績調査の目標例数を 7,500 例（15,000 回接種）とする旨を回答し、機構は、国際共同治験と同程度の例数の日本人における安全性情報が調査可能となることも考慮し、申請者の回答を了承した。

機構は、上記の議論を踏まえ、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 40 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、表 41 及び表 42 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 40 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
該当なし	・ショック、アナフィラキシー ・免疫の関与が疑われる疾患（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		

表 41 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リスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（ZOSTER-006 試験及び ZOSTER-022 試験の被験者を対象とした試験）^a	・市販直後調査による情報提供

a：本剤の承認取得後に製造販売後臨床試験に読み替えて実施。

表 42 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. 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

2.1 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書面による調査を実施した。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。

2.2 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 5.3.5.1.5、CTD 5.3.5.1.6、CTD 5.3.5.1.8）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、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。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

＜改善すべき事項＞

実施医療機関

- ・ 治験審査委員会の運営に係る不備（審議及び迅速審査を行う条件の不遵守）

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、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから再審査期間は 8 年、生物由来製品に該当し、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当すると判断する。

[効能・効果]

带状疱疹の予防

[用法・用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定し、適切に実施すること。

以上

[略語等一覽]

略語	英語	日本語
ACIP	The Advisory Committee on Immunization Practices	米国予防接種諮問委員会
AS	Adjuvant system	アジュバントシステム
ATP	According-To-Protocol	治験実施計画書に準拠した
CAL	Cells at the limit of <i>in vitro</i> cell age used for production	<i>in vitro</i> 細胞齢の上限まで培養した細胞
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
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DOPC	Dioleoyl phosphatidylcholine	ジオレオイルホスファチジルコリン
DSUR	Development Safety Update Report	治験安全性最新報告
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	酵素結合免疫吸着測定
EOS	End of study	試験終了時
FDA	Food and Drug Administration, US	米国医薬食品局
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
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均濃度
HIV	Human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
HZ	Herpes zoster	帯状疱疹
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
IFN- γ	Interferon gamma	インターフェロン- γ
IL-2	Interleukin 2	インターロイキン-2
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MMV	Minute mouse virus	マウス微小ウイルス
MPL	3- <i>O</i> -desacyl-4'-monophosphoryl Lipid A	3-脱アシル化-4' -モノホスホリルリピッド A
MS	Mass spectrometry	質量分析
mTVC	Modified total vaccinated cohort	調整後の全ワクチン接種集団
NZW	New Zealand White	
PCR	Polymerase Chain Reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PD-1	Programmed cell death 1	
PETG	Polyethylene terephthalate glycol	ポリエチレンテレフタレート共重合体
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
PPV	Porcine parvovirus	ブタパルボウイルス
QS-21	QS-21 Stimulon® (Quillaja saponaria Molina fraction 21)	精製キラヤサポニン（キラヤ抽出液の 21 番目の画分）
SDS-PAGE	Sodium dodecyl sulfate -polyacrylamide gel electrophoresis	SDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動
SMQ	Standardized MedDRA Query	ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の標準検索式

略語	英語	日本語
SV40	Simian virus 40	シミアンウイルス 40
TNF α	Tumor Necrosis Factor alpha	腫瘍壊死因子- α
TVC	total vaccinated cohort	全ワクチン接種集団
VZV	Varicella zoster virus	水痘・帯状疱疹ウイルス
WCB	Working cell bank	ワーキングセルバンク
X-MuLV	Xenotropic murine leukemia virus	異種指向性マウス白血病ウイルス
機構		独立行政法人医薬品医療機器総合機構
本剤		シングリックス筋注用
本薬		水痘・帯状疱疹ウイルスの糖タンパク質 E を含有する製剤