

# 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン シングリックス®筋注用 主要な臨床試験成績等の概要

2018年5月17日  
ワクチン評価に関する小委員会  
ジャパンワクチン株式会社

1

## 内容



- 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン「シングリックス®筋注用」について
- 主要な臨床試験成績等の概要
  - 試験デザイン
  - 有効性
  - 安全性
- リスク管理計画（案）
- 別添
  - G7加盟国における帯状疱疹ワクチン推奨の状況（2018年5月時点）
  - 本邦への帯状疱疹ワクチン導入が日本人帯状疱疹患者数に及ぼす影響（試算）
  - ZOSTER-006/022試験 2回接種の遵守状況
  - ZOSTER-006/022試験 50歳以上におけるPHNに及ぼす影響
  - ZOSTER-060試験 免疫原性の持続（初回接種後9年間）
  - 臨床試験一覧

# 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン 「シングリックス®筋注用」について

3

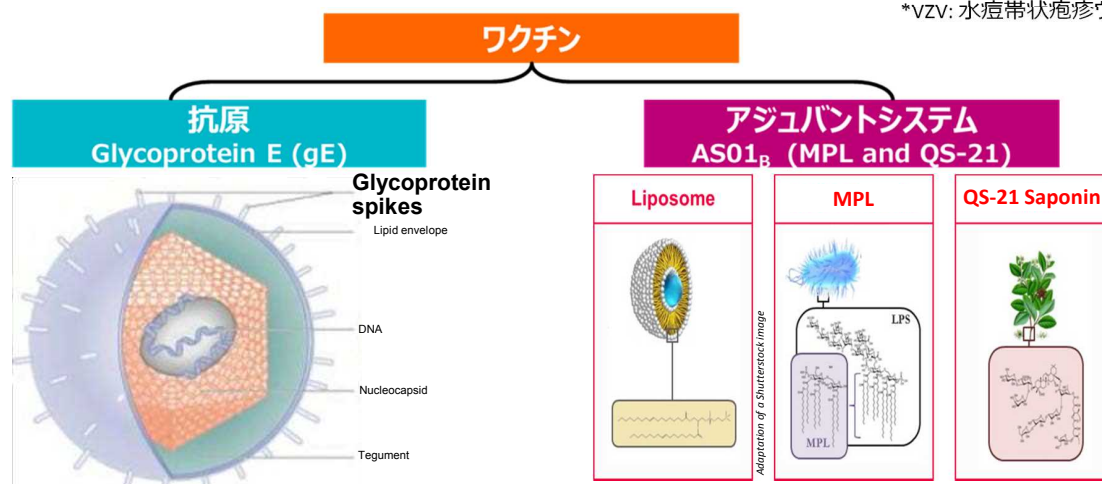
## 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン「シングリックス®筋注用」



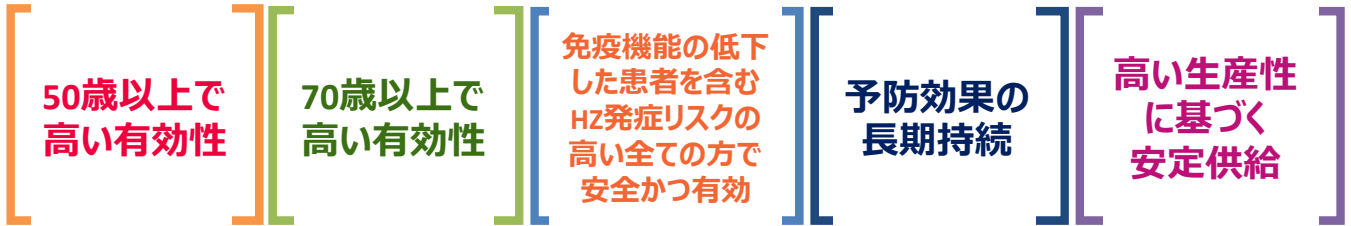
ジャパンワクチン

- ✓ 遺伝子組換えVZV\*糖タンパクE (gE) にアジュバントシステム (AS01<sub>B</sub>) を添加したサブユニットワクチン
- ✓ 生ワクチンではないため、免疫機能の低下した患者（造血幹細胞移植者等）においても接種可能
- ✓ 世界同時開発。2017年10月に米国及びカナダ、2018年3月に欧州及び日本で承認。2017年10月に米国ACIPが推奨。

\*VZV: 水痘帯状疱疹ウイルス



開発コンセプト



臨床開発計画

<p>50歳以上の成人</p>	<p>18歳以上の免疫機能の低下した患者</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZOSTER-006試験</li> <li>• ZOSTER-022試験</li> <li>• その他試験</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ZOSTER-002試験</li> <li>• その他試験</li> </ul>

米国ACIPによるシングリックス®筋注用の推奨内容

ACIP (The Advisory Committee on Immunization Practices)

免疫能を有する50歳以上の成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症の予防に、組換え帯状疱疹ワクチン（RZV: シングリックス®）の接種を推奨する

免疫能を有し、帯状疱疹生ワクチン接種歴がある成人を対象とした帯状疱疹および関連合併症の予防に、組換え帯状疱疹ワクチン（RZV: シングリックス®）の接種を推奨する

帯状疱疹および関連合併症の予防には、弱毒生帯状疱疹ワクチン（ZVL: Zostavax®）よりも組換え帯状疱疹ワクチン（RZV: シングリックス®）が望ましい

RZV= Recombinant Zoster Vaccine  
ZVL= Zoster vaccine Live

# 带状疱疹ワクチンの承認事項



ジャパンワクチン

一般名	乾燥組換え带状疱疹ワクチン（チャイニーズハムスター卵巣細胞由来）	乾燥弱毒生水痘ワクチン
販売名	シングリックス®筋注用	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ピケン」
効能・効果	<b>带状疱疹の予防</b> （効能・効果に関連する接種上の注意） 本剤を予防接種法に基づく <b>水痘の予防接種に転用することはできない。</b>	<b>水痘及び50歳以上の者に対する带状疱疹の予防</b>
用法・用量	<b>抗原製剤を専用溶解用液全量で溶解し、通常、50歳以上の成人に0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。</b> （用法・用量に関連する接種上の注意） (1) 標準として1回目の接種から2か月後に2回目の接種を行うこと。 1回目の接種から2か月を超えた場合であっても、6か月後までに2回目の接種を行うこと。	<b>本剤を添付の溶剤（日本薬局方注射用水）0.7mLで溶解し、通常、その0.5mlを1回皮下に注射する。</b>
接種不相当者	被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者	被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。 (1) 明らかな発熱を呈している者 (2) 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者 (3) 本剤の成分によってアナフィラキシーを呈したことがあることが明らかな者 (4) <b>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</b> (5) <b>妊娠していることが明らかな者</b> (6) 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

承認時添付文書（シングリックス®筋注用、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ピケン」）

7



ジャパンワクチン

## 主要な臨床試験成績等の概要 （試験デザイン）

# ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験 試験デザイン

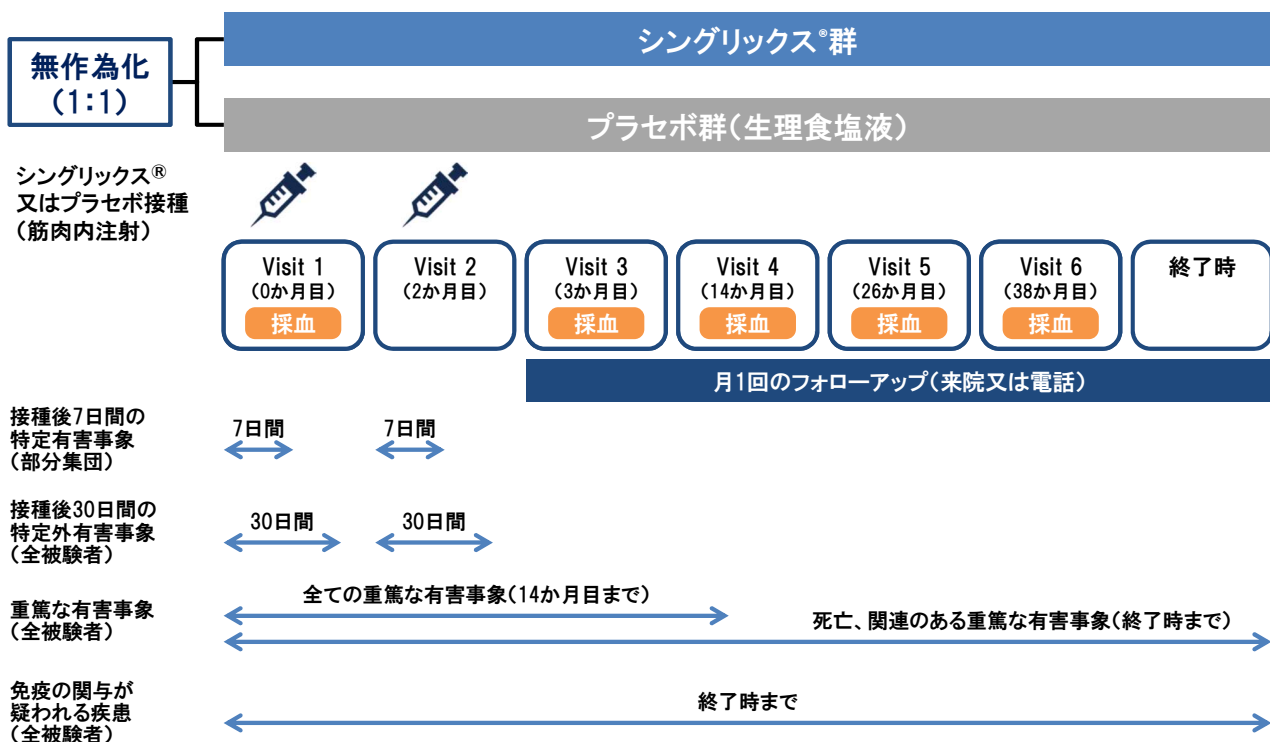


試験	ZOSTER-006試験 <sup>1)</sup>	ZOSTER-022試験 <sup>2)</sup>
目的	シングリックス®の帯状疱疹発症予防効果（有効性）及び安全性の評価	
デザイン	無作為化、観察者盲検、プラセボ対照、多施設、国際共同（日本を含む）、第Ⅲ相臨床試験	
対象※	50歳以上の男女 15,411例 （日本人577例）	70歳以上の男女 13,900例 （日本人511例）
	併合解析 <sup>2)</sup> ZOSTER-006及び022試験の被験者29,305例（日本人1,088例）	
方法	シングリックス®又はプラセボを、約60日の間隔をあけて2回筋肉内注射	

※ 帯状疱疹既往のある者、水痘又は帯状疱疹ワクチン接種歴のある者、免疫抑制状態にある者などは除いた。

1) Lal H, et al.: N Engl J Med., 372(22), 2087-2096(2015)  
2) Cunningham AL, et al.: N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)

# ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験 接種及び評価スケジュール



Lal H, et al.: N Engl J Med., 372(22), 2087-2096(2015)  
Cunningham AL, et al.: N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)

## 主要な臨床試験成績等の概要 (有効性)

### ZOSTER-006試験 50歳以上の各年齢層における带状疱疹発症予防効果



50歳以上におけるシングリックス®の有効性は97.2%であった。  
年齢別の部分集団解析の結果、有効性は各年齢層で同程度であった。

50歳以上の被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本人を含む）における  
带状疱疹の発症〔主要評価項目〕

追跡期間（中央値）：3.1年

年齢	带状疱疹発症例数/評価対象例数		有効性 [95%信頼区間]
	シングリックス®群	プラセボ群	
<b>50歳以上 〔主要解析〕</b>	<b>6/7,344</b>	<b>210/7,415</b>	<b>97.2%</b> [93.7, 99.0]
年齢別 〔部分集団解析〕	50～59歳	3/3,492	96.6% [89.6, 99.4]
	60～69歳	2/2,141	97.4% [90.1, 99.7]
	70歳以上	1/1,711	97.9% [87.9, 100.0]

なお、带状疱疹後神経痛の発症例数はシングリックス®群0例、プラセボ群18例であった。

## ZOSTER-006試験 追跡期間別の帯状疱疹発症予防効果



ジャパンワクチン

接種後4年目時点の有効性は93.1%であり、有効性の持続が接種後4年目まで確認された。

### 追跡4年目までの帯状疱疹発症の推移

追跡期間	帯状疱疹発症例数/評価対象例数		有効性 [95%信頼区間]
	シングリックス®群	プラセボ群	
1年目	1/7,340	62/7,413	98.4% [90.6, 100.0]
2年目	4/7,190	68/7,192	94.2% [84.3, 98.5]
3年目	0/7,048	68/6,998	100.0% [94.5, 100.0]
4年目	4/6,859	56/6,741	93.1% [81.2, 98.2]

追跡期間（中央値）：4.1年

Lal H, et al.: N Engl J Med., 372(22), 2087-2096(2015)

13

## ZOSTER-022試験 70歳以上の各年齢層における帯状疱疹発症予防効果



ジャパンワクチン

70歳以上におけるシングリックス®の有効性は89.8%であった。  
年齢別の部分集団解析の結果、有効性は各年齢層で同程度であった。

70歳以上の被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験（日本人を含む）における  
帯状疱疹の発症〔主要評価項目〕

追跡期間（中央値）：3.9年

年齢	帯状疱疹発症例数/評価対象例数		有効性 [95%信頼区間]
	シングリックス®群	プラセボ群	
<b>70歳以上 〔主要解析〕</b>	<b>23/6,541</b>	<b>223/6,622</b>	<b>89.8%</b> [84.2, 93.7]
年齢別 〔部分集団解析〕	70～79歳	17/5,114	90.0% [83.5, 94.4]
	80歳以上	6/1,427	89.1% [74.6, 96.2]

なお、帯状疱疹後神経痛の発症例数はシングリックス®群4例、プラセボ群28例であった。

Cunningham AL, et al.: N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)

7

14

接種後4年目時点の有効性は85.1%であり、有効性の持続が接種後4年目まで確認された。

追跡4年目までの帯状疱疹発症の推移

追跡期間	帯状疱疹発症例数/評価対象例数		有効性 [95%信頼区間]
	シングリックス®群	プラセボ群	
1年目	2/6,541	68/6,622	97.0% [88.8, 99.7]
2年目	6/6,379	68/6,372	91.3% [79.9, 96.9]
3年目	9/6,137	48/6,076	81.6% [61.9, 92.1]
4年目	6/5,898	39/5,776	85.1% [64.4, 94.9]

追跡期間（中央値）：3.9年

まとめ：有効性（帯状疱疹発症予防効果）

- シングリックス®の有効性は、50歳以上を対象としたZOSTER-006試験では97.2%、70歳以上を対象としたZOSTER-022試験では89.8%であった。
- 年齢別の部分集団解析の結果、シングリックス®の有効性は各年齢層で同程度であった。
- シングリックス®の有効性の持続が接種後4年目まで確認された。



## 主要な臨床試験成績等の概要 (安全性)

### ZOSTER-006/022併合解析 重篤な有害事象、死亡、免疫の関与が疑われる疾患

重篤な有害事象、死亡、免疫の関与が疑われる疾患の発現率について、  
シングリックス®群とプラセボ群で差はなかった。

試験期間中に報告された重篤な有害事象、死亡及び免疫の関与が疑われる疾患

	シングリックス®群			プラセボ群		
	評価対象 例数	発現例数	発現率 (%)	評価対象 例数	発現例数	発現率 (%)
重篤な有害事象	14,645	1,880	12.8	14,660	1,945	13.3
死亡		634	4.3		680	4.6
免疫の関与が 疑われる疾患		179	1.2		202	1.4

- シングリックス®接種後7日間（接種当日を含む）の特定局所反応の発現率は、疼痛が78.0%、発赤が38.1%、腫脹が25.9%であった。
- 主な特定全身副反応の発現率は、筋肉痛が40.0%、疲労が38.9%、頭痛が32.6%であった。
- これらの副反応の持続日数の中央値は2~3日であった。

接種後7日間に報告された副反応

副反応名	発現例数（例）	発現率（%）	持続日数の中央値（日）
特定局所反応（評価対象例数：4,884例）			
注射部位疼痛	3,810	78.0	3.0
注射部位発赤	1,863	38.1	3.0
注射部位腫脹	1,267	25.9	3.0
特定全身副反応（評価対象例数：4,876例）			
筋肉痛	1,949	40.0	2.0
疲労	1,895	38.9	2.0
頭痛	1,588	32.6	2.0

シングリックス®筋注用 承認時添付文書  
 Cunningham AL, et al.: N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)

## まとめ：安全性

- 重篤な有害事象、死亡、免疫の関与が疑われる疾患の発現率について、シングリックス®群とプラセボ群で差はなかった。
- シングリックス®接種後の特定局所反応の発現率は、疼痛が78.0%、発赤が38.1%、腫脹が25.9%であった。これらの特定局所反応の持続日数の中央値は3日であった。
- シングリックス®接種後の主な特定全身副反応の発現率は、筋肉痛が40.0%、疲労が38.9%、頭痛が32.6%であった。これらの特定全身副反応の持続日数の中央値は2日であった。

## リスク管理計画（案）

## 医薬品リスク管理計画（案）

### 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>免疫の関与が疑われる疾患</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

### 有効性に関する検討事項

- 長期の有効性及び免疫原性

### 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
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>使用成績調査</li> <li>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）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> </ul>

## ZOSTER-049試験

- ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験でシングリックス®群に割り当てられた被験者を追跡
- 有効性の持続を評価（接種後10年まで）

## ZOSTER-056試験

- ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験でプラセボ群に割り当てられた被験者にシングリックス®を接種
- 安全性を評価

# 使用成績調査（案）

## 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	シングリックス®筋注用（以下、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
調査対象	初めて本剤を接種した者
1症例あたりの観察期間	各回のワクチン接種後30日間
予定例数	7,500例（15,000回接種）
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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）</li> <li>• 本剤接種時の情報（接種経路等）</li> <li>• 観察期間中の情報（使用薬剤等）</li> <li>• 本剤接種後に報告された有害事象の有無等（重症度に関する情報を含む）</li> </ul>
その他	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 治験に組み入れられなかった集団（悪性腫瘍、自己免疫疾患など）も含む幅広い集団における、本剤の使用に関する情報を収集する</li> <li>• 得られた安全性データを臨床試験の結果と比較する</li> </ul>

## 別添

### G7加盟国における带状疱疹ワクチン推奨の状況 (2018年5月時点)

	推奨	公費助成
米国	あり	あり
カナダ	あり	一部あり（地域）
英国	あり	あり
ドイツ	一部あり（地域）	一部あり（地域）
イタリア	あり	あり
フランス	あり	あり
日本	なし	なし

## 带状疱疹ワクチン推奨の状況 (米国、カナダ：2018年5月時点)



ジャパンワクチン

	推奨		公費助成
	米国 ACIP <sup>1,2,3</sup>	ZVL (Zostavax <sup>®</sup> ) ・ 60歳以上の成人 ・ 慢性疾患又は免疫抑制が推測される患者	あり (Medicare D)
		RZV (シングリックス <sup>®</sup> ) ・ 50歳以上の成人 ・ Zostavax <sup>®</sup> の接種歴がある成人 ・ Zostavax <sup>®</sup> よりシングリックス <sup>®</sup> 使用を優先	
	カナダ NACI <sup>4</sup>	ZVL (Zostavax <sup>®</sup> ) ・ ワクチン禁忌ではない60歳以上の成人	一部あり (オンタリオ州のみ)
		RZV (シングリックス <sup>®</sup> ) ・ 検討中	
	カナダ ケベック州 CIQ <sup>5</sup>	以下の場合、ZVL (Zostavax <sup>®</sup> )よりRZV (シングリックス <sup>®</sup> )を優先 1. 50歳以上の免疫不全患者* 2. 65歳以上の成人または70歳以上の成人 3. 50~64歳の成人	検討中

ACIP= American Committee for Immunization Practice; NACI= National Advisory Committee on Immunization; CIQ= Committee Immunisation Quebec

ZVL= Zoster vaccine Live; RZV= Recombinant Zoster Vaccine

1. Harpaz. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-30 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18528318>

2. Hales. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:729-31 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25144544>

3. Dooling. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018 Jan 26;67(3):103-108 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29370152>

4. Public Health Agency of Canada <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p04-herp-zona-eng.php> accessed 10August2016

5. <https://www.inspq.qc.ca/publications/2381>

27

## 带状疱疹ワクチン推奨の状況 (ドイツ、英国：2018年5月時点)



ジャパンワクチン

	推奨		公費助成
	ドイツ STIKO <sup>1</sup>	ZVL (Zostavax <sup>®</sup> ) ・ 現在は推奨なし (Zostavax <sup>®</sup> の臨床プロファイルに基づく)	-
		RZV (シングリックス <sup>®</sup> ) ・ 検討中 (2018年に評価完了予定)	
	ドイツ ザクセン州 SIKO <sup>2</sup>	ZVL (Zostavax <sup>®</sup> ) ・ 50歳以上の成人	あり
	英国 JCVI <sup>3,4</sup>	ZVL (Zostavax <sup>®</sup> ) ・ 70歳の成人 ・ 70~79歳の成人へのキャッチアップ ・ 原発性又は後天性の免疫不全患者、免疫抑制治療 又は免疫調節治療を行っている患者を除く	あり
		RZV (シングリックス <sup>®</sup> ) ・ (上記プログラムのうち) ZVL接種が禁忌となる70~79歳の成人への使用を提言 ・ より広範な接種対象に使用するプログラムを検討中	

ZVL= Zoster vaccine Live; RZV= Recombinant Zoster Vaccine

1. Statement of the German Standing Committee on Vaccination at the RKI. *Epidemiologisches Bulletin* 2017;34

[https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34\\_2017\\_engl.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/EN/Content/infections/Vaccination/recommendations/34_2017_engl.pdf?__blob=publicationFile) accessed 3<sup>rd</sup> May 2018;

2. Allgemeinarzt <http://www.allgemeinartz-online.de/a/1714725> accessed 16 August 2016

3. Public Health England [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/233012/Green\\_Book\\_Chapter\\_28a\\_v2.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/233012/Green_Book_Chapter_28a_v2.pdf) accessed 10 August 2016;

4. Draft Minutes of JCVI meeting February 2018 <https://app.box.com/s/iddfb4pp4kvtiisur2tc/file/284102495624> accessed 3<sup>rd</sup> May 2018

28

# 带状疱疹ワクチン推奨の状況 (イタリア、フランス、オーストラリア : 2018年5月時点)



ジャパンワクチン

	推奨	公費助成
	イタリア PNPV <sup>1</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>65歳の成人</li> <li>下記に該当する50歳以上の成人                             <ul style="list-style-type: none"> <li>COPD</li> <li>Ⅱ型糖尿病</li> <li>心血管疾患</li> <li>免疫不全/免疫抑制療法</li> </ul> </li> </ul>	あり
	フランス HSCP <sup>2</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZVL (Zostavax®)</li> <li>65~74歳の成人</li> <li>75~79歳の成人へのキャッチアップ<sup>3</sup> (2017年2月迄)</li> <li>免疫不全患者では、症例毎の背景を考慮</li> </ul>	あり (30%公費)
	オーストラリア ATAGI <sup>3</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZVL (Zostavax®)</li> <li>60歳以上の成人</li> <li>無症候性HIV感染者</li> <li>免疫抑制が予測される者</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>ZVL (シングリックス®)</li> <li>検討中</li> </ul>	一部あり (70歳以上の成人+ キャッチアップ <sup>3</sup> )

ZVL= Zoster vaccine Live; RZV= Recombinant Zoster Vaccine

COPD= 慢性閉塞性肺疾患 PNPV= National Vaccination Plan; HSCP= Haut Conseil de la Sante Publique; ATAGI= Australian Technical Advisory Group on Immunisation

1. Ministry of Health. (2017) Piano Nazionale della Prevenzione 2017-2019 [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2571\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2571_allegato.pdf) accessed 3May2018

2. Haut Conseil de la Santé Publique <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390> accessed 10August2016;

3. Australian Government, Department of Health [http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-](http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-24#4-24-7)

[home~handbook10part4~handbook10-4-24#4-24-7](http://immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part4~handbook10-4-24#4-24-7) accessed 10August2016

29

## 本邦への带状疱疹ワクチン導入が日本人带状疱疹患者数に及ぼす影響 (試算)



ジャパンワクチン

50歳以上の日本人の40%にRZVを接種することで、带状疱疹の生涯患者数が約330万人減少すると試算された。

### 50歳以上の日本人への带状疱疹ワクチン接種が患者数に及ぼす影響 (試算)

	ワクチン接種しない場合の 生涯患者数 (人)	RZVワクチン接種により減少する 生涯患者数 (人)
带状疱疹	15,233,397	3,338,693
带状疱疹後神経痛	3,580,971	692,036
合併症	1,391,444	281,223
死亡	1,489	195
入院	572,831	115,188
外来	90,997,868	19,255,353

RZV: Recombinant Zoster Vaccine (シングリックス®)

#### 前提条件

- 日本人の50歳以上コホート: 58,043,000人
- ワクチンの接種率: 40%
- RZVの2回接種の遵守率: 95%

# 臨床試験一覧 (50歳以上の成人を対象とした試験)



ジャパンワクチン

相	試験番号	主な目的	実施状況	日本人
I/II	EXPLO-CRD-004	2回接種の妥当性	完了	
	ZOSTER-018/019	上記Explo-CRD-004試験で得られた免疫の持続 (42カ月間)	完了	
	ZOSTER-023	日本人における安全性及び免疫原性	完了	○
II	ZOSTER-003	抗原 (gE) 用量設定	完了	
	ZOSTER-010	アジュバント (AS01 <sub>a</sub> ) 用量設定	完了	
III	ZOSTER-006	50歳以上の成人における有効性、安全性及び免疫原性	完了	○
	ZOSTER-022	70歳以上の成人における有効性、安全性及び免疫原性	完了	○
	ZOSTER-056	上記006/022試験でプラセボを接種した被験者へのシングリックス®接種	実施中	○
	ZOSTER-049	【有効性の持続】上記006/022試験で得られた有効性の持続 (10年間)	実施中	○
	ZOSTER-011/012/013/024	【免疫原性の持続】上記003試験で得られた免疫原性の持続 (6年間)	完了	
	ZOSTER-060	【免疫原性の持続】上記003試験で得られた免疫原性の持続 (10年間)	実施中	
	ZOSTER-004	【他ワクチンとの同時接種】インフルエンザワクチンと同時接種時の安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-035	【他ワクチンとの同時接種】23価肺炎球菌ワクチンと同時接種時の安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-042	【他ワクチンとの同時接種】Tdapワクチンと同時接種時の安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-059	【他ワクチンとの同時接種】13価肺炎球菌ワクチンと同時接種時の安全性及び免疫原性	実施中	
	ZOSTER-007	ロット間の整合性	完了	
	ZOSTER-026	接種間隔 (2回目ワクチン接種時期) のflexibility検討	完了	
	ZOSTER-032	日本人での筋肉内接種と皮下接種の比較	完了	○
	ZOSTER-033	過去に帯状疱疹に罹患した成人での免疫原性及び安全性	完了	
	ZOSTER-048	【追加接種】過去にZostavaxの接種を受けた方でのHZ/su接種後の安全性及び免疫原性	実施中	
	ZOSTER-062	過去に帯状疱疹に罹患した成人での免疫原性及び安全性	実施中	
ZOSTER-063	シングリックス®接種後の副反応のQoLへの影響度	実施中		

GSK Study Register: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

31

# 臨床試験一覧 (18歳以上の免疫機能の低下した患者を対象とした試験)



ジャパンワクチン

相	試験番号	主な目的	実施状況	日本人
I/II	ZOSTER-001	18歳以上の造血幹細胞移植施行者における安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-015	18歳以上のHIV感染症患者における安全性及び免疫原性	完了	
III	ZOSTER-002	18歳以上の造血幹細胞移植施行者における有効性、安全性及び免疫原性	完了	○
	ZOSTER-028	18歳以上の固形がん患者における安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-039	18歳以上の血液がん患者における安全性及び免疫原性	完了	
	ZOSTER-041	18歳以上の腎移植施行者における安全性及び免疫原性	完了	

GSK Study Register: <https://www.gsk-clinicalstudyregister.com/>

16

32



# ZOSTER-006試験及びZOSTER-022試験 2回接種の遵守状況



ジャパンワクチン

シングリックス®の2回接種を完了した被験者割合は、ZOSTER-006試験では95.6%、ZOSTER-022試験では94.4%であり、プラセボ群と差はなかった。

## ZOSTER-006試験

接種回数	シングリックス®群		プラセボ群	
	被験者数 (n)	被験者割合 (%)	被験者数 (n)	被験者割合 (%)
1回	337	4.4	277	3.6
2回	7361	95.6	7436	96.4

## ZOSTER-022試験

接種回数	シングリックス®群		プラセボ群	
	被験者数 (n)	被験者割合 (%)	被験者数 (n)	被験者割合 (%)
1回	392	5.6	277	4.4
2回	6558	94.4	7436	95.6

Lal H, et al.: N Engl J Med., 372(22), 2087-2096(2015)  
Cunningham AL, et al.: N Engl J Med., 375(11), 1019-1032(2016)

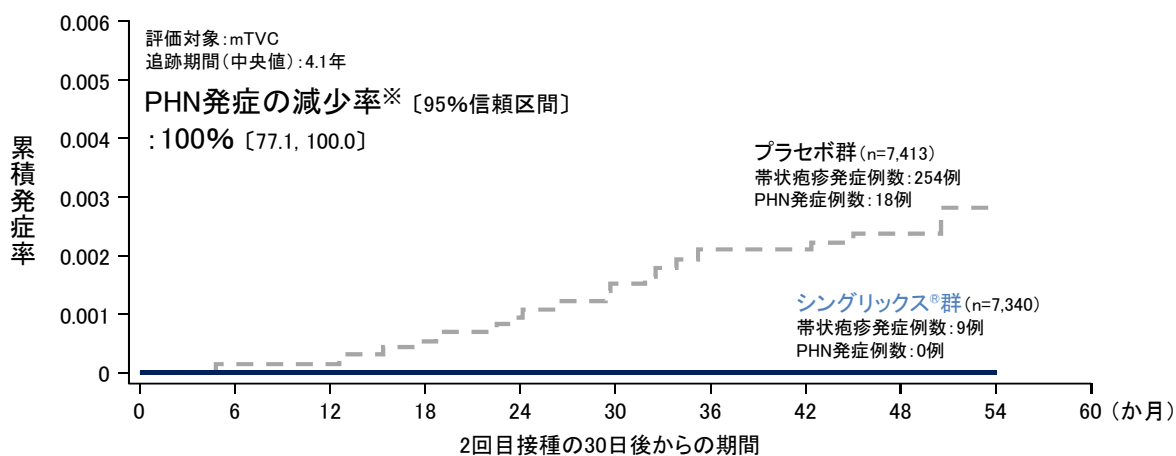
33

# ZOSTER-006試験 参考情報：50歳以上におけるPHNに及ぼす影響



ジャパンワクチン

- 50歳以上の被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(日本人を含む)におけるPHNの発症[副次評価項目]



例数	シングリックス®群	7,340	7,287	7,191	7,139	7,053	6,975	6,864	6,758	4,430	870
	プラセボ群	7,413	7,343	7,251	7,187	7,116	7,043	6,913	6,814	4,430	854
PHN	シングリックス®群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
発症例数	プラセボ群	0	1	1	4	7	11	15	15	17	18

※ 減少率(%):[1-(プラセボ群に対するシングリックス®群の発症率の比)]×100(年齢と地域で調整)

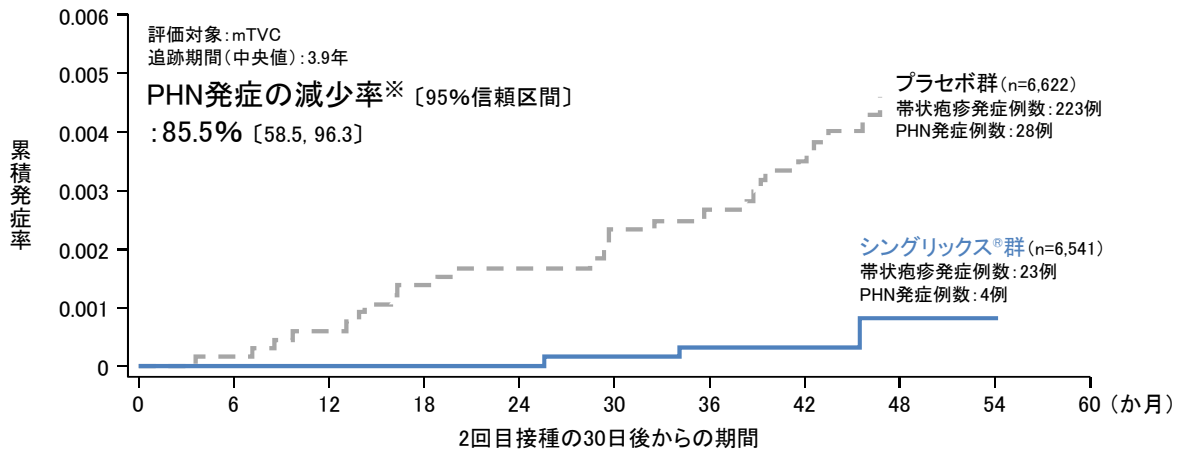
対象:帯状疱疹の既往、水痘または帯状疱疹ワクチンの接種歴、免疫抑制状態などのない50歳以上の男女15,411例(日本人577例)。  
方法:多施設共同・無作為化・観察者盲検・プラセボ対照比較試験。被験者をシングリックス®群とプラセボ群に1:1に割り付け、前者にはシングリックス®を2回、後者にはプラセボを2回、筋肉内注射(可能であれば利き腕と逆の腕の三角筋)した。両群とも2回目接種は、初回接種から約60日(2か月)の間隔をあけた。2回目接種後30か月以上追跡することとした。各群におけるPHNの発症例数から、プラセボ群に対するシングリックス®群のPHN発症の減少率を検討した。

# ZOSTER-022試験

## 参考情報：70歳以上におけるPHNに及ぼす影響



- 70歳以上の被験者を対象とした国際共同第Ⅲ相臨床試験(日本人を含む)におけるPHNの発症[副次評価項目]



例数	シングリックス®群	6,541	6,469	6,381	6,291	6,145	6,066	5,913	5,777	2,698	106
	プラセボ群	6,622	6,549	6,436	6,341	6,195	6,089	5,934	5,801	2,674	93
PHN	シングリックス®群	0	0	0	0	0	1	2	2	4	4
発症例数	プラセボ群	0	1	4	9	11	15	17	22	27	28

※ 減少率(%):[1-(プラセボ群に対するシングリックス®群の発症率の比)]×100(年齢と地域で調整)

対象:帯状疱疹の既往、水痘または帯状疱疹ワクチン接種歴、免疫抑制状態などのない70歳以上の男女13,900例(日本人511例)。  
方法:多施設共同・無作為化・観察者盲検・プラセボ対照比較試験。被験者をシングリックス®群とプラセボ群に1:1に割り付け、前者にはシングリックス®を2回、後者にはプラセボを2回、筋肉内注射(可能であれば利き腕と逆の腕の三角筋)した。両群とも2回目接種は、初回接種から約60日(2か月)の間隔をあげた。2回目接種後30か月以上追跡することとした。各群におけるPHNの発症例数から、プラセボ群に対するシングリックス®群のPHN発症の減少率を検討した。

承認時評価資料:社内資料(ZOSTER-022)

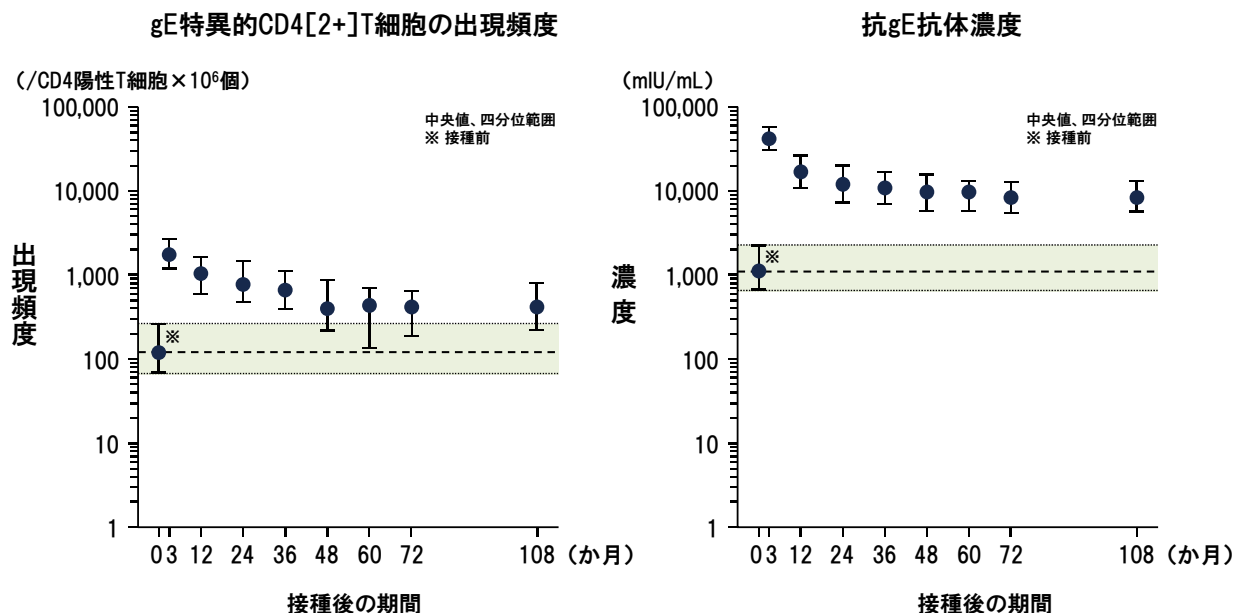
35

# ZOSTER-060試験

## 免疫原性の持続(初回接種後9年間)



### 初回接種後9年間(108か月間)の細胞性・液性免疫応答(主要評価項目)



対象:初回接種前30日間の治験または未承認の薬剤およびワクチンの使用、試験組み入れ前6か月間および試験期間中の免疫抑制剤または免疫調節剤の投与および投与予定、免疫抑制または免疫不全状態、帯状疱疹の既往などのない60歳以上の男女70例。  
方法:多施設共同・単群・非盲検・長期追跡調査試験。海外第Ⅱ相臨床試験(ZOSTER-003試験)でシングリックス®を0、2か月目に筋肉内注射した被験者を追跡調査した。