

乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの 使用実態下における安全性評価

—使用成績調査中間報告—

梅 澤 一 成¹⁾ 長谷川 直 美¹⁾ 須 崎 友 紀²⁾
今 井 孝 彦³⁾ 服 部 貴 子³⁾ 森 岡 依 子⁴⁾
杉 山 知 子⁵⁾ 外 山 桃 花⁶⁾ 高 橋 直 洋¹⁾

要 約

目的：シングリックス筋注用（以下、本剤）が接種された症例にて本剤の日常診療における使用実態下での安全性に関する情報を評価することを目的に使用成績調査（以下、本調査）を実施した。今回、2020年8月から2022年10月までに調査票が固定された症例での中間評価の結果を報告する。

方法：帯状疱疹の予防を目的とし、本剤が接種された症例を対象とした。本調査は中央登録方式にて実施し、Electronic Data Capture (EDC) システムを用いて、症例登録およびデータ収集を行った。観察期間は、各回のワクチン接種後30日間を観察期間とした。安全性について、安全性解析対象集団における副反応の発現状況を評価した。

結果：登録症例は4513例、調査票固定症例は1835例であった。このうち、「初回接種日以降来院なし」の9例を除く、1826例を安全性解析

対象症例とした。安全性解析対象症例の84.3%（1540/1826例）に副反応が認められ、おもなものは、「接種部位疼痛」80.8%（1475/1826例）、「接種部位腫脹」57.8%（1055/1826例）、「接種部位紅斑」55.1%（1007/1826例）、「発熱」42.1%（769/1826例）、「疲労」41.7%（761/1826例）、「筋肉痛」40.6%（742/1826例）、「頭痛」32.6%（596/1826例）および「悪寒」19.8%（361/1826例）であった。網膜出血1例の重篤例以外はすべて非重篤であり、網膜出血の重篤例も、その後転帰は回復となった。また安全性検討事項である、「免疫の関与が疑われる疾患（Potential Immune-Mediated Disease：pIMD）」は報告されなかった。「ショック、アナフィラキシー」については、MedDRA標準検索式（Standardised MedDRA Queries：SMQ）の「アナフィラキシー反応」および「過敏症」（狭域）に該当する副反応が1.0%（18/1826例）報告された。

結論：本調査の現時点での結果より、本剤の日常診療における使用実態下での安全性に新た

Key words : Herpes zoster, Recombinant zoster vaccine, Japanese, Vaccine safety

¹⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部 PMS 部 ²⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部 VEO ワクチン部 ³⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部 MA ワクチン部 ⁴⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部リアルワールドデータアナリティクス部 ⁵⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部 PMS データマネジメント部 ⁶⁾グラクソ・スミスクライン株式会社メディカル・開発本部安全対策部

な問題点は認められなかった。

はじめに

帯状疱疹の原因ウイルスは、水痘帯状疱疹ウイルス (Varicella Zoster Virus 以下、VZV) であり、水痘として初感染し治癒した後も VZV は知覚神経節に潜伏する¹⁾。帯状疱疹は、知覚神経節に潜伏していた VZV が再活性化し発症するもので、典型的な症状として疼痛を伴う皮疹が片側の皮膚分節に沿って出現する。加齢、疾患または医学的介入等により細胞性免疫が低下すると、帯状疱疹の発症リスクが高まることが知られている¹⁾。

わが国における疫学研究では、50 歳代から帯状疱疹発症率は増加し、70~79 歳の集団でもっとも高いことが報告されている²⁾。今後高齢化が進むわが国において、帯状疱疹の予防は重要になる。

シングリックス筋注用 (以下、本剤) は、細胞性免疫および液性免疫応答を誘導するよう GlaxoSmithKline Biologicals 社により設計・開発され、VZV のウイルス表面上に存在する糖タンパク質 E (gE) 抗原とアジュバント (AS01B) を組み合わせた、組換えサブユニットワクチンである。50 歳以上 (ZOSTER-006 試験)³⁾ と 70 歳以上 (ZOSTER-022 試験)⁴⁾ の被験者を対象として行った国際共同第Ⅲ相臨床試験の結果、本剤の 50 歳以上の帯状疱疹に対する予防効果および安全性が示された。これらの結果から、わが国において 2018 年 3 月、「帯状疱疹の予防」を効能または効果として製造販売承認を取得した⁵⁾。

また、疾患やその治療により免疫機能が低下した者は帯状疱疹の発症および重症化リスクが高いことが知られているため⁶⁾、免疫抑制状態が重度の症例における本剤の帯状疱疹に対する予防効果、免疫原性および安全性を評価することを目的として、自家造血幹細胞移植施行者 (ZOSTER-002)⁷⁾ や免疫抑制療法治療中の腫瘍患者 (ZOSTER-039)⁸⁾ 等を対象とした複数の臨床試験が実施された^{9,10)}。これらの成績をふま

え、わが国では 2023 年 6 月に帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者への接種が承認された¹¹⁾。

ワクチン接種時に発現する可能性がある事項として、ショック、アナフィラキシーを含む過敏症がある。また理論的にアジュバントを含むワクチンでは、感受性の高い個人において免疫の関与が疑われる疾患 (Potential Immune-Mediated Disease 以下、pIMD) の発現を誘発する可能性がある¹²⁾。これらの懸念事項については、2 つの国際共同第Ⅲ相臨床試験 (ZOSTER-006 および ZOSTER-022) の併合解析においてその安全性が評価されており、本剤接種群 14,645 例 (日本人 544 例を含む) で接種後 30 日までに発現し、本剤接種と関連ありと判断された非重篤なアナフィラキシー反応が 1 例および非重篤な急性過敏症が 3 例報告された。これらの発現症例に国内の被験者はなく、またアナフィラキシー反応とされた 1 例に関しても、ブライトン分類によりアナフィラキシーの症例定義には合致しないと判断された。また、pIMD の発現状況として、ワクチン接種と関連ありと判断された pIMD は、本剤接種群で 16 例、プラセボ接種群で 18 例報告され、両群間において大きな差は認められなかった¹²⁾。

一方、実臨床では臨床試験では対象とならなかった背景、基礎疾患や併用薬を使用している症例を対象に本剤が接種されることが予想され、国内の症例に関する安全性データはまだ十分ではない。また、帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者への接種が承認されたことから、帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる症例に対しての本剤の投与が今後増加する可能性があり、そのような症例における副反応発現状況等の安全性情報を適切に医療機関に伝達する必要がある。本剤の承認時に策定された医薬品リスク管理計画に基づき、使用実態下における安全性を検討するために使用成績調査 (GSK ID : 212853 以下、本調査) を実施中である。

今回、本調査の中間評価の結果を報告する。

なお本稿では、初回接種時に担当医師によって免疫異常に関連する基礎疾患を有する症例、および免疫に影響を及ぼすと考えられる薬剤/療法を使用されたと判断された症例における副反応発現状況についても報告する。

I 対象と方法

1 対象および調査方法

調査対象は、本剤の効能・効果である带状疱疹の予防を目的とし、本剤が初めて接種された症例とした。調査予定症例数は接種回で15,000回接種分の評価が可能となるよう、予定症例数を7,500例以上と設定した。本調査は中央登録方式にて実施し、EDC (Electronic Data Capture) システムを用いて、症例登録およびデータ収集を行った。観察期間は、各回のワクチン接種後30日間とした。被接種者背景として免疫異常の有無 (免疫異常に関連する基礎疾患、免疫に影響を及ぼすと考えられる薬剤、免疫に影響を及ぼすと考えられる療法) についても収集した。今回は2020年8月より2022年10月までに調査票が固定された症例での中間評価を報告する。

2 観察項目

観察項目として、被接種者背景、本剤の接種状況、観察期間中に投与された薬剤や実施された療法等を設定し、本剤接種後に報告された有害事象について、転帰、重篤性および本剤との関連性等の詳細情報を収集した。なお、本剤接種後7日間 (接種日を1日目として7日目まで) に発現した局所有害事象 (注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹) および全身性有害事象 (筋肉痛、疲労、頭痛、悪寒、発熱、胃腸症状 [悪心、嘔吐、下痢、腹痛]) を特定有害事象として収集した。また、本剤接種後30日間 (接種日を1日目として30日目まで) に発現した特定有害事象以外の有害事象 (接種後7日間より後に発現した上述の特定の局所および全身性有害事象も含む) を特定外有害事象として収集した。

安全性検討事項として「pIMD」および

「ショック、アナフィラキシー」を設定した。

3 解析方法

安全性については、安全性解析対象集団における副反応 (本剤との関連性が否定されない有害事象) の発現状況を評価した。

4 省令の遵守、中央倫理委員会および同意取得

本調査は、「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令 (平成16年12月20日厚生労働省令第171号)」に則り実施した。本調査は、医療法人社団藤啓会北町診療所倫理審査委員会の承認 (承認番号: GSK07005) を得て実施された。また、本調査は患者からの文書による同意を取得して実施した。

II 結果

1 症例構成

症例構成を図1に示す。本調査に登録された症例は4513例であり、このうち2442例の調査票が回収され、1835例の調査票が固定された。「初回接種日以降来院なし」の9例を除く、1826例を安全性解析対象症例とした。

2 被接種者背景および本剤接種状況

安全性解析対象症例1826例における本剤の接種状況を表1に示した。安全性解析対象症例のうち、84.3% (1540/1826例) に副反応が認められた。2回目を接種した症例は98.5% (1798/1826例) であり、2回目を接種しなかった症例1.5% (28/1826例) のおもな理由は「被接種者都合 (「有害事象発現」および「途中から、来院なし」を除く) であった。なお、「有害事象発現」が理由の2回目を接種しなかった症例において重篤な有害事象は認められなかった。接種間隔の平均値は75.0±23.8日 (±標準偏差 [SD]) であった。

被接種者の症例構成比を表2に示した。

性別は「女」が68.5% (1251/1826例)、年齢の平均値は66.7±10.1歳であった。50歳未満の症例は0.5% (10/1826例) であり、そのうち「本剤初回接種日」と「生年」から計算した「本剤初回接種時の年齢」が49歳となっている8例を含め、34~49歳の症例であった。「基礎疾患」

登録施設	: 455 施設	
登録症例	: 4513 例	
	調査票未回収症例	: 2070 例
	同意撤回症例※	: 1 例
調査票回収施設	: 319 施設	
調査票回収症例	: 2442 例	
	調査票未固定症例	: 607 例
調査票固定施設	: 266 施設	
調査票固定症例	: 1835 例	
	安全性解析除外症例	: 9 例
安全性解析対象施設	: 266 施設	
安全性解析対象症例	: 1826 例	
初回接種	2回目接種	接種累計
1826 例	1798 例	3624 例
2回目接種 安全性解析除外接種症例		: 28 例
・本剤2回目未接種		: 28 例

図 1 症例構成

※: 調査票回収前に同意撤回された症例

表 1 被接種者背景 (接種状況)

		調査 症例数	構成割合 (%)	副反応 発現症例数	副反応 発現割合 (%)
接種症例数		1826	100.0	1540	84.3
2 回目接種	なし	28	1.5	21	75.0
	あり	1798	98.5	1519	84.5
2 回目接種を行わなかった 理由	有害事象発現	5	0.3	5	100.0
	途中から, 来院なし	6	0.3	5	83.3
	上述以外の被接種者都合	17	0.9	11	64.7
	上述以外の医師の判断	1	0.1	1	100.0
本剤接種間隔 [日]	<55	8	0.4	7	87.5
症例数: 1798	55≦~<83	1357	74.3	1139	83.9
平均値±SD: 75.0±23.8	83≦~<111	260	14.2	220	84.6
最小値: 26	111≦~<139	102	5.6	91	89.2
中央値: 64.0	139≦~<167	54	3.0	49	90.7
最大値: 212	167≦~<185	14	0.8	11	78.6
	185≦	3	0.2	2	66.7
	2 回目接種なし	28	1.5	21	75.0

表 2 被接種者別副反応発現状況 (1)

被接種者背景項目		調査 症例数	構成比 (%)	特定有害事象		特定外有害事象		副反応 (全体)	
				副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)	副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)	副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)
計		1826	100.0	1535	84.1	195	10.7	1540	84.3
性別	男	575	31.5	475	82.6	40	7.0	476	82.8
	女	1251	68.5	1060	84.7	155	12.4	1064	85.1
妊娠の有無「女性のみ」	なし	1251	100.0	1060	84.7	155	12.4	1064	85.1
	あり	0	0.0	0	—	0	—	0	—
年齢 1 [歳] 平均値±SD：66.7±10.1 最大値：96 中央値：67.0 最小値：34	<15	0	0.0	0	—	0	—	0	—
	15≤～<50	10	0.5	9	90.0	3	30.0	9	90.0
	50≤～<65	761	41.7	653	85.8	92	12.1	654	85.9
	65≤～<75	632	34.6	538	85.1	64	10.1	540	85.4
	75≤	423	23.2	335	79.2	36	8.5	337	79.7
本剤以外の帯状疱疹 ワク チン接種経験	なし	1720	94.2	1439	83.7	180	10.5	1444	84.0
	あり	27	1.5	21	77.8	3	11.1	21	77.8
	不明	79	4.3	75	94.9	12	15.2	75	94.9
帯状疱疹の罹病歴	なし	1467	80.3	1222	83.3	148	10.1	1226	83.6
	あり	223	12.2	186	83.4	28	12.6	187	83.9
	不明	136	7.4	127	93.4	19	14.0	127	93.4
接種要注意者の該当	なし	1813	99.3	1522	83.9	195	10.8	1527	84.2
	あり	13	0.7	13	100.0	0	0.0	13	100.0
免疫異常	なし	1632	89.4	1363	83.5	171	10.5	1368	83.8
	あり	194	10.6	172	88.7	24	12.4	172	88.7
基礎疾患(免疫異常に関連 する基礎疾患)	なし	1635	89.5	1365	83.5	171	10.5	1370	83.8
	あり	191	10.5	170	89.0	24	12.6	170	89.0
前使用薬剤(免疫に影響を 及ぼすと考えられる薬剤)	なし	1644	90.0	1374	83.6	173	10.5	1379	83.9
	あり	182	10.0	161	88.5	22	12.1	161	88.5
前実施療法(免疫に影響を 及ぼすと考えられる療法)	なし	1823	99.8	1532	84.0	195	10.7	1537	84.3
	あり	3	0.2	3	100.0	0	0.0	3	100.0
基礎疾患*	なし	827	45.3	637	77.0	59	7.1	640	77.4
	あり	999	54.7	898	89.9	136	13.6	900	90.1
基礎疾患 (腎臓疾患)	なし	1798	98.5	1511	84.0	191	10.6	1515	84.3
	あり	28	1.5	24	85.7	4	14.3	25	89.3
基礎疾患 (肝臓疾患)	なし	1789	98.0	1505	84.1	189	10.6	1510	84.4
	あり	37	2.0	30	81.1	6	16.2	30	81.1

*：「基礎疾患」には免疫異常に関連する基礎疾患，腎臓疾患，肝臓疾患，その他を含む。

表 2 被接種者別副反応発現状況 (2)

被接種者背景項目		調査 症例数	構成比 (%)	特定有害事象		特定外有害事象		副反応 (全体)	
				副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)	副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)	副反応 発現 症例数	副反応 発現 割合 (%)
計		1826	100.0	1535	84.1	195	10.7	1540	84.3
基礎疾患 (その他)	なし	832	45.6	641	77.0	59	7.1	644	77.4
	あり	994	54.4	894	89.9	136	13.7	896	90.1
既往歴	なし	1664	91.1	1386	83.3	177	10.6	1390	83.5
	あり	162	8.9	149	92.0	18	11.1	150	92.6
初回接種時使用ワクチン (本剤以外のワクチン)	なし	1730	94.7	1444	83.5	185	10.7	1448	83.7
	あり	96	5.3	91	94.8	10	10.4	92	95.8
2回目接種時使用ワクチン (本剤以外のワクチン)	なし	1742	95.4	1460	83.8	184	10.6	1464	84.0
	あり	84	4.6	75	89.3	11	13.1	76	90.5
初回接種時同時接種ワクチン	なし	1794	98.2	1505	83.9	193	10.8	1510	84.2
	あり	32	1.8	30	93.8	2	6.3	30	93.8
2回目接種時同時接種ワクチン	なし	1811	99.2	1521	84.0	194	10.7	1526	84.3
	あり	15	0.8	14	93.3	1	6.7	14	93.3
使用薬剤	なし	957	52.4	748	78.2	60	6.3	751	78.5
	あり	869	47.6	787	90.6	135	15.5	789	90.8
実施療法 (薬剤以外)	なし	1816	99.5	1525	84.0	194	10.7	1530	84.3
	あり	10	0.5	10	100.0	1	10.0	10	100.0

を有する症例は 54.7% (999/1826 例) であった。そのうち、免疫異常の状態を有する症例は 10.6% (194/1826 例) であり、「免疫異常に関連する基礎疾患」を有する症例は 10.5% (191/1826 例) であった。

3 安全性

1) 安全性解析対象症例における副反応発現状況

被接種者背景別の副反応発現状況を表 3 に示した。安全性解析対象症例 1826 例において、特定有害事象、特定外有害事象を含めた副反応の発現割合は 84.3% (1540/1826 例) であった。

本剤以外の帯状疱疹ワクチン接種経験ありの症例での副反応発現割合は 77.8% (21/27 例)、接種経験なしでは 84.0% (1444/1720 例)、接種経験不明は 94.9% (75/79 例) であった (表 2)。基礎疾患なしの症例での副反応発現割合は

77.4% (640/827 例)、基礎疾患ありでは 90.1% (900/999 例) であった。また、観察期間中に使用した薬剤なしの症例での副反応発現割合は 78.5% (751/957 例)、使用薬剤ありでは 90.8% (789/869 例) であった。

安全性解析対象症例 1826 例において、1%以上の割合で確認された副反応発現状況について表 3 に示した。副反応のおもなものは、「接種部位疼痛」80.8% (1475/1826 例)、「接種部位腫脹」57.8% (1055/1826 例)、「接種部位紅斑」55.1% (1007/1826 例)、「発熱」42.1% (769/1826 例)、「疲労」41.7% (761/1826 例)、「筋肉痛」40.6% (742/1826 例)、「頭痛」32.6% (596/1826 例) および「悪寒」19.8% (361/1826 例) であった。

特定外有害事象のうち、重篤な副反応として 2 回目の接種日から 18 日目に「網膜出血」1 例

表3 副反応発現状況

調査症例数	特定有害事象	特定外有害事象	副反応（全体）
	1826	1826	1826
副反応等の発現症例数	1535	195	1540
副反応等の発現割合（%）	84.1	10.7	84.3
副反応等の種類*	発現症例数（%）		
一般・全身障害および投与部位の状態	1531 (83.8)	91 (5.0)	1533 (84.0)
ワクチン接種部位疼痛	1474 (80.7)	2 (0.1)	1475 (80.8)
ワクチン接種部位腫脹	1055 (57.8)	1 (0.1)	1055 (57.8)
ワクチン接種部位紅斑	1007 (55.1)	1 (0.1)	1007 (55.1)
発熱	769 (42.1)	0 (0.0)	769 (42.1)
疲労	759 (41.6)	2 (0.1)	761 (41.7)
悪寒	361 (19.8)	0 (0.0)	361 (19.8)
ワクチン接種部位そう痒感	0 (0.0)	55 (3.0)	55 (3.0)
筋骨格系および結合組織障害	742 (40.6)	40 (2.2)	754 (41.3)
筋肉痛	742 (40.6)	0 (0.0)	742 (40.6)
関節痛	0 (0.0)	23 (1.3)	23 (1.3)
神経系障害	596 (32.6)	22 (1.2)	604 (33.1)
頭痛	596 (32.6)	0 (0.0)	596 (32.6)
胃腸障害	183 (10.0)	12 (0.7)	191 (10.5)
悪心	96 (5.3)	1 (0.1)	97 (5.3)
下痢	88 (4.8)	1 (0.1)	89 (4.9)
腹痛	72 (3.9)	0 (0.0)	72 (3.9)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	44 (2.4)	44 (2.4)
そう痒症	0 (0.0)	30 (1.6)	30 (1.6)

MedDRA/J (25.0)

*：1%以上の割合で確認された副反応について記載。重篤な副反応として「網膜出血」1例が報告された。

が報告され、その転帰は回復であった。

いずれの副反応も転帰は回復もしくは軽快であった。

2) 接種回および発現時期別の副反応発現状況

安全性解析対象症例1826例において、初回接種日から副反応発現までの期間を表4に、2回目接種日から副反応発現までの期間を表5に示した。なお、表4、表5ともに1%以上の割合で確認された副反応発現状況について記載した。初回接種症例（1826例）では、特定有害事

象発現症例81.3%（1484/1826例）のうち、84.6%（1255/1484例）が接種当日に副反応を発現し、接種後2日目までに累計で99.3%（1473/1484例）の症例が副反応を発現した。また、特定外有害事象発現症例7.8%（142/1826例）のうち、接種後7日目以内に91.5%（130/142例）の症例が副反応を発現した。

2回目接種症例（1798例）においても初回接種後と同様の傾向であった。いずれの接種後においても、特定有害事象に該当する副反応の多くが接種当日および翌日に発現し、特定外有害

表 4 副反応発現までの期間（初回接種，n=1826）

	副反応発現までの期間（日） ^{※1}							
	特定有害事象							合計 発現症例数（%） ^{※2}
	1	2	3	4	5	6	7	
副反応等の種類 ^{※4}	副反応の種類別発現症例数							
一般・全身障害および投与部位の状態	1235	227	8	1	0	1	1	1473 (80.7)
ワクチン接種部位疼痛	1156	214	10	2	0	0	2	1384 (75.8)
ワクチン接種部位腫脹	508	266	34	5	2	0	2	817 (44.7)
ワクチン接種部位紅斑	358	324	72	7	2	5	1	769 (42.1)
発熱	212	318	6	1	0	0	0	537 (29.4)
疲労	250	269	13	1	0	1	0	534 (29.2)
悪寒	117	94	1	0	1	0	0	213 (11.7)
ワクチン接種部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)
筋骨格および結合組織障害	348	184	10	2	1	0	0	545 (29.8)
筋肉痛	348	184	10	2	1	0	0	545 (29.8)
神経系障害	170	221	13	1	4	2	0	411 (22.5)
頭痛	170	221	13	1	4	2	0	411 (22.5)
胃腸障害	52	49	6	3	1	0	0	111 (6.1)
悪心	31	25	0	0	0	0	0	56 (3.1)
下痢	18	19	12	2	1	0	0	52 (2.8)
腹痛	18	14	5	1	0	0	0	38 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)
そう痒症	0	0	0	0	0	0	0	0 (0.0)
副反応発現症例数（%） ^{※5}	1255 (84.6)	218 (14.7)	8 (0.5)	1 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)	1 (0.1)	1484 (81.3) — —
副反応累計発現症例数（%） ^{※6}	1255 (84.6)	1473 (99.3)	1481 (99.8)	1482 (99.9)	1482 (99.9)	1483 (99.9)	1484 (100.0)	— — — —

※1：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副反応が複数回発現した場合、初発副反応発現までの投与日数を用いて集計した。

※2：各投与区分および副反応の種類における症例の重複を除き集計した。

※3：副反応発現日が不明な症例については、副反応発現までの期間不明として集計した。

※4：1%以上の割合で確認された副反応について記載。

※5：(副反応発現症例数/合計症例数)×100

※6：(副反応累計発現症例数/合計症例数)×100

事象に該当する副反応の多くが接種後7日以内に発現した。

3) 免疫異常の状態を有する症例
調査担当医師によって、初回接種時に免疫異

常の状態を有すると判断された症例194例において、1%以上の割合で確認された副反応発現状況を表6に示した。副反応発現割合は88.7%（172/194例）であった。特定有害事象に該当す

副反応発現までの期間 (日) ^{※1}									
特定外有害事象					副反応 (全体)				
≦7	7< ~ ≦15	15< ~ ≦30	不明 ^{※3}	合計 発現症例数 (%) ^{※2}	≦7	7< ~ ≦15	15< ~ ≦30	不明 ^{※3}	合計 発現症例数 (%) ^{※2}
副反応の種類別発現症例数					副反応の種類別発現症例数				
59	3	1	0	63 (3.5)	1474	1	0	0	1475 (80.8)
0	1	0	0	1 (0.1)	1384	1	0	0	1385 (75.8)
0	0	0	0	0 (0.0)	817	0	0	0	817 (44.7)
0	0	0	0	0 (0.0)	769	0	0	0	769 (42.1)
0	0	0	0	0 (0.0)	537	0	0	0	537 (29.4)
0	1	0	0	1 (0.1)	534	1	0	0	535 (29.3)
0	0	0	0	0 (0.0)	213	0	0	0	213 (11.7)
38	0	0	0	38 (2.1)	38	0	0	0	38 (2.1)
21	3	1	0	25 (1.4)	552	1	1	0	554 (30.3)
0	0	0	0	0 (0.0)	545	0	0	0	545 (29.8)
14	0	0	0	14 (0.8)	416	0	0	0	416 (22.8)
0	0	0	0	0 (0.0)	411	0	0	0	411 (22.5)
6	3	0	0	9 (0.5)	115	2	0	0	117 (6.4)
0	1	0	0	1 (0.1)	56	1	0	0	57 (3.1)
0	1	0	0	1 (0.1)	52	1	0	0	53 (2.9)
0	0	0	0	0 (0.0)	38	0	0	0	38 (2.1)
32	1	0	0	33 (1.8)	32	1	0	0	33 (1.8)
22	1	0	0	23 (1.3)	22	1	0	0	23 (1.3)
130 (91.5)	10 (7.0)	2 (1.4)	0 (0.0)	142 (7.8)	1489 (99.9)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1490 (81.6)
130 (91.5)	140 (98.6)	142 (100.0)	142 (100.0)	— —	1489 (99.9)	1490 (100.0)	1490 (100.0)	1490 (100.0)	— —

MedDRA/J (25.0)

る副反応でおもなものは、「接種部位疼痛」84.0% (163/194 例), 「接種部位腫脹」59.3% (115/194 例), 「接種部位紅斑」56.2% (109/194 例), 「発熱」および「疲労」36.1% (70/194 例),

「筋肉痛」33.5% (65/194 例), 「頭痛」28.9% (56/194 例) および「悪寒」15.5% (30/194 例) 等であった。重篤な副反応はなく, 転帰はいずれも回復もしくは軽快であった。

表5 副反応発現までの期間（2回目接種，n=1798）

	副反応発現までの期間（日）※1							
	特定有害事象							合計 発現症例数（%）※2
	1	2	3	4	5	6	7	
副反応等の種類※4	副反応の種類別発現症例数							
一般・全身障害および投与部位の状態	1213	177	6	3	1	0	0	1400(77.9)
ワクチン接種部位疼痛	1112	161	10	5	2	0	0	1290(71.7)
ワクチン接種部位腫脹	633	212	17	5	0	0	0	867(48.2)
ワクチン接種部位紅斑	494	269	41	2	1	0	0	807(44.9)
発熱	286	305	15	0	1	0	0	607(33.8)
疲労	302	244	9	1	1	1	0	558(31.0)
悪寒	146	87	3	0	0	0	0	236(13.1)
ワクチン接種部位そう痒感	0	0	0	0	0	0	0	0(0.0)
筋骨格系および結合組織障害	317	177	9	2	0	1	1	507(28.2)
筋肉痛	317	177	9	2	0	1	1	507(28.2)
神経系障害	228	201	9	1	0	3	1	443(24.6)
頭痛	228	201	9	1	0	3	1	443(24.6)
胃腸障害	53	40	8	2	2	0	0	105(5.8)
悪心	32	19	1	1	1	0	0	54(3.0)
下痢	21	11	10	2	1	0	0	45(2.5)
腹痛	17	19	4	0	0	0	0	40(2.2)
副反応発現症例数（%）※5	1235 (87.6)	165 (11.7)	6 (0.4)	3 (0.2)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1410(78.4) — —
副反応累計発現症例数（%）※6	1235 (87.6)	1400 (99.3)	1406 (99.7)	1409 (99.9)	1410 (100.0)	1410 (100.0)	1410 (100.0)	— — — —

※1：同一症例において，基本語（PT）が同一となる副反応が複数回発現した場合，初発副反応発現までの投与日数を用いて集計した。

※2：各投与区分および副反応の種類における症例の重複を除き集計した。

※3：副反応発現日が不明な症例については，副反応発現までの期間不明として集計した。

※4：1%以上の割合で確認された副反応について記載。

※5：(副反応発現症例数/合計症例数)×100

※6：(副反応累計発現症例数/合計症例数)×100

1%以上の割合で有していた免疫異常に関連する基礎疾患のうちもっとも多かった疾患は関節リウマチ7.3%（134/1826例）であり，副反応発現割合は88.1%（118/134例）であった。

免疫に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用した症例のうち，使用割合が1%以上であった

薬剤は，メトトレキサート3.7%（68/1826例），プレドニゾロン3.2%（59/1826例），イグランチモド1.3%（23/1826例）であり，その副反応発現割合は，それぞれ98.5%（67/68例），86.4%（51/59例），95.7%（22/23例）であった。

副反応発現までの期間 (日) ^{*1}									
特定外有害事象					副反応 (全体)				
≤7	7< ~ ≤15	15< ~ ≤30	不明 ^{*3}	合計 発現症例数 (%) ^{*2}	≤7	7< ~ ≤15	15< ~ ≤30	不明 ^{*3}	合計 発現症例数 (%) ^{*2}
副反応の種類別発現症例数					副反応の種類別発現症例数				
41	2	0	0	43 (2.4)	1400	1	0	0	1401 (77.9)
0	1	0	0	1 (0.1)	1290	1	0	0	1291 (71.8)
0	1	0	0	1 (0.1)	867	1	0	0	868 (48.3)
0	1	0	0	1 (0.1)	807	1	0	0	808 (44.9)
0	0	0	0	0 (0.0)	607	0	0	0	607 (33.8)
0	1	0	0	1 (0.1)	558	1	0	0	559 (31.1)
0	0	0	0	0 (0.0)	236	0	0	0	236 (13.1)
27	0	0	0	27 (1.5)	27	0	0	0	27 (1.5)
22	0	0	0	22 (1.2)	518	0	0	0	518 (28.8)
0	0	0	0	0 (0.0)	507	0	0	0	507 (28.2)
11	0	0	0	11 (0.6)	449	0	0	0	449 (25.0)
0	0	0	0	0 (0.0)	443	0	0	0	443 (24.6)
6	0	0	0	6 (0.3)	110	0	0	0	110 (6.1)
0	0	0	0	0 (0.0)	54	0	0	0	54 (3.0)
0	0	0	0	0 (0.0)	45	0	0	0	45 (2.5)
0	0	0	0	0 (0.0)	40	0	0	0	40 (2.2)
92 (97.9)	1 (1.1)	1 (1.1)	0 (0.0)	94 (5.2) — —	1412 (99.9)	1 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1413 (78.6) — —
92 (97.9)	93 (98.9)	94 (100.0)	94 (100.0)	— — — —	1412 (99.9)	1413 (100.0)	1413 (100.0)	1413 (100.0)	— — — —

MedDRA/J (25.0)

4) 安全性検討事項の発現状況

本調査では、「pIMD」および「ショック，アナフィラキシー」を安全性検討事項として設定した。

表7に安全性検討事項における副反応発現症例を示した。本調査において、pIMDは報告さ

れなかった。MedDRA標準検索式(Standardised MedDRA Queries: SMQ)の「アナフィラキシー反応」および「過敏症」(狭域)に該当する副反応は1.0% (18/1826例)報告され、すべて非重篤であり、転帰はいずれも回復もしくは軽快であった。

表 6 副反応発現状況（免疫異常ありの症例）

	免疫異常ありの症例数		
	特定有害事象	特定外有害事象	副反応（全体）
調査症例数	194	194	194
副反応等の発現症例数	172	24	172
副反応等の発現割合（%）	88.7	12.4	88.7
副反応等の種類*	発現症例数（%）		
一般・全身障害および投与部位の状態	171 (88.1)	7 (3.6)	171 (88.1)
ワクチン接種部位疼痛	163 (84.0)	0 (0.0)	163 (84.0)
ワクチン接種部位腫脹	115 (59.3)	0 (0.0)	115 (59.3)
ワクチン接種部位紅斑	109 (56.2)	0 (0.0)	109 (56.2)
発熱	70 (36.1)	0 (0.0)	70 (36.1)
疲労	70 (36.1)	0 (0.0)	70 (36.1)
悪寒	30 (15.5)	0 (0.0)	30 (15.5)
ワクチン接種部位そう痒感	0 (0.0)	5 (2.6)	5 (2.6)
筋骨格系および結合組織障害	65 (33.5)	4 (2.1)	67 (34.5)
筋肉痛	65 (33.5)	0 (0.0)	65 (33.5)
関節痛	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.5)
神経系障害	56 (28.9)	1 (0.5)	56 (28.9)
頭痛	56 (28.9)	0 (0.0)	56 (28.9)
胃腸障害	17 (8.8)	1 (0.5)	18 (9.3)
悪心	8 (4.1)	0 (0.0)	8 (4.1)
下痢	10 (5.2)	0 (0.0)	10 (5.2)
腹痛	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.1)
嘔吐	4 (2.1)	0 (0.0)	4 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	10 (5.2)	10 (5.2)
そう痒症	0 (0.0)	9 (4.6)	9 (4.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	5 (2.6)	5 (2.6)
口腔咽頭痛	0 (0.0)	3 (1.5)	3 (1.5)
鼻漏	0 (0.0)	2 (1.0)	2 (1.0)

MedDRA/J (25.0)

*: 1%以上の割合で確認された副反応について記載。

Ⅲ 考 察

本稿は、本剤の使用実態下における安全性評価を目的とした使用成績調査の中間報告である。本剤を初めて接種された症例を対象とし、安全性評価項目に対する中間評価を実施した。

安全性解析対象症例 1826 例において副反応

発現割合は 84.3%（1540/1826 例）であった。症例単位で報告された副反応のうちもっとも多いものは、「接種部位疼痛」80.8%（1475/1826 例）であった。この結果は、国際共同第Ⅲ相臨床試験（ZOSTER-006 および ZOSTER-022）の併合解析における日本人集団でのサブ解析の結果¹³⁾においてもっとも頻度の高い局所性特定有

表7 安全性検討事項における副反応発現状況

	総数
調査症例数	1826
副反応等の発現症例数	18
副反応等の発現割合 (%)	1.0
副反応等の種類	発現症例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	13 (0.7)
発疹	9 (0.5)
蕁麻疹	3 (0.2)
口周囲腫脹	1 (0.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (0.2)
顔面腫脹	1 (0.1)
ワクチン接種部位発疹	1 (0.1)
ワクチン接種部位小水疱	1 (0.1)
ワクチン接種部位湿疹	1 (0.1)
胃腸障害	2 (0.1)
歯肉腫脹	1 (0.1)
口唇腫脹	1 (0.1)

MedDRA/J (25.0)

害事象が注射部位疼痛 (89.2%) であったことと同様の結果であった。

副反応発現までの期間として、特定有害事象に該当する副反応の多くが接種当日および翌日に発現し、特定外有害事象に該当する副反応の多くが接種後7日以内に発現した。特定外有害事象のうち、重篤な副反応として2回目の接種日から18日目に「網膜出血」1例が報告され、その転帰は回復であった。これらのことから、とくに投与初期においては医師による副反応発現への注意と事前の副反応に対する説明が必要である。調査担当医師によって、初回接種時に免疫異常の状態を有すると判断された症例は194例収集され、副反応発現割合は88.7% (172/194例) であった。重篤な副反応はなく、転帰はいずれも回復もしくは軽快であり、初回接種時に免疫異常の状態がないと判断された症例の副反応発現割合83.8% (1368/1632) と差異は認められなかった。

免疫に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用する症例のうち、使用割合が1%以上であった薬剤の副反応発現割合はメトトレキサート98.5% (67/68例)、プレドニゾロン86.4% (51/59例)、イグランチモド95.7% (22/23例) であり、すべての副反応は非重篤なものであった。

18歳以上の日本人成人におけるデータを用いたレトロスペクティブ・コホート研究¹⁴⁾では免疫低下状態にある、あるいは慢性疾患を有する18歳以上の日本人成人において帯状疱疹の発症率は高くなることが報告されている。この報告の中では帯状疱疹のリスク因子として、造血幹細胞移植、血液腫瘍、全身性エリテマトーデス、炎症性腸疾患、自己免疫性甲状腺炎、先天性免疫不全、関節リウマチ、固形腫瘍、COPD、鬱病、虚血性心疾患、変形性関節症等があげられている¹⁴⁾。本剤はわが国において2023年6月に帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上の症例への接種が承認されている¹¹⁾ことから、免疫力が低下状態にある症例への接種が今後増加する可能性があり、引き続き本試験での安全性情報の収集と評価が必要である。

本調査では安全性検討事項として、「ショック、アナフィラキシー」および「pIMD」が設定されている¹²⁾。今回の中間評価では、安全性解析対象症例1826例においてpIMDは認められなかった。2つの国際共同第Ⅲ相臨床試験(ZOSTER-006およびZOSTER-022)の併合解析における日本人集団でのサブ解析の結果¹³⁾では、pIMDは本剤投与群で1.7% (9/544例)、プラセボ群では2.2% (12/544例) 発症し両群で同程度であった。現時点において、本剤とpIMDの間に合理的な関連性は示されていない。

「ショック」および「アナフィラキシー」に関連する事象として、MedDRA標準検索式(SMQ)にて、「アナフィラキシー反応」および「過敏症」に該当するものは1.0% (18/1826例) 報告された。すべての事象は非重篤であり、転帰はいずれも回復もしくは軽快であった。国内外での報告頻度としては極めて低いものの、

「ショック、アナフィラキシー」を含む過敏症は、ワクチン全般に発現する可能性があり、発現した場合には緊急処置を必要とする重大な副反応に繋がる恐れがある¹²⁾。このことから、医療関係者は被接種対象者に対して、ワクチン接種後は「ショック、アナフィラキシー」の発現リスクを考慮し、接種直後の一定時間観察する必要性について説明する必要がある。また、被接種者に異常がみられた際には適切な医療機関への受診を促す必要がある。

Limitation として、本稿は中間評価の結果であり、4513 例の登録例のうち、1826 例の集積結果であるため、結果の解釈には注意が必要である。

結 論

本調査で収集された安全性情報から副反応発現割合は 84.3% (1540/1826 例) であった。副反応のうちもっとも多いものは「接種部位疼痛」80.8%であり、この結果は国際共同第Ⅲ相臨床試験の併合解析における日本人集団でのサブ解析の結果と相違ないものであった。いずれの副反応も回復もしくは軽快しており、現時点において新たに懸念すべき事象はなかった。

本調査実施時においてわが国では带状疱疹ワクチンは任意接種に位置付けられているが、地方自治体が公的費用助成を行っている地域もある。带状疱疹ワクチンがより安全に接種されるよう医療従事者から本剤の安全性および適正使用情報が適切に伝達されるとともに、副反応が確認された際には適切な処置を実施することが重要であると考えられる。

【利益相反】 筆者らはグラクソ・スミスクライン株式会社の従業員であり、このうち 6 名 (梅澤一成, 服部貴子, 森岡依子, 杉山知子, 外山桃花, 高橋直洋) は同社の株式を保有している。本調査 (GSK ID : 212853) の実施, 集計解析, 論文作成および投稿に関するすべての費用は, グラクソ・スミスクライン株式会社が負担し, 実施した。

【謝 辞】 本調査にご協力を賜り, 貴重なデータをご提

供いただきました全国 455 施設の調査担当医師, 医療スタッフ, 患者の皆様にも厚く御礼を申し上げます。文章編集のサポートは Costello Medical 社の Claudia Tay によって実施されました。

DATA SHARING STATEMENT

Information on GSK's data sharing commitments and requesting access to data and associated documents can be found at www.gsk-studyregister.com/en

文 献

- 1) Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013;369:255-63.
- 2) Toyama N, Shiraki K. Epidemiology of herpes zoster and its relationship to varicella in Japan: a 10-year survey of 48,388 herpes zoster cases in Miyazaki prefecture. *J Med Virol* 2009;81:2053-8.
- 3) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015;372:2087-96.
- 4) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, et al. Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016;375:1019-32.
- 5) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. List of Approved Drugs. <https://www.pmda.go.jp/english/review-services/reviews/approved-information/drugs/0002.html> (2023 年 10 月 16 日閲覧)
- 6) Gershon AA, Gershon MD, Breuer J, Levin MJ, Oaklander AL, Griffiths PD. Advances in the understanding of the pathogenesis and epidemiology of herpes zoster. *J Clin Virol* 2010;48 (Suppl 1):S2-7.
- 7) Bastidas A, Serna JDL, Idrissi MEI, Oostvogels L, Quittet P, López-Jiménez J, et al. Effect of recombinant zoster vaccine on incidence of herpes zoster after autologous stem cell transplantation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;322:123-33.
- 8) Dagnew AF, Ilhan O, Lee WS, Woszczyk D, Kwak JY, Bowcock S, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet Infect Dis* 2019;19:988-1000.
- 9) Vink P, Torrell JMR, Fructuoso AS, Kim SJ, Kim SI, Zaltzman J, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in chronically immunosuppressed adults following renal transplant: a phase 3, randomized clinical trial. *Clin Infect Dis* 2020;70:181-90.

- 10) Vink P, Mingorance ID, Alonso CM, Rubio-Viqueira B, Jung KH, Moreno JFR, et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in patients with solid tumors, vaccinated before or during chemotherapy: a randomized trial. *Cancer* 2019;125:1301-12.
- 11) グラクソ・スミスクライン株式会社. シングリックス筋注用医薬品添付文書 2023 年 6 月改訂 (第 2 版).
- 12) グラクソ・スミスクライン株式会社. シングリックス筋注用に係る医薬品リスク管理計画書.
- 13) Ikematsu H, Yamashita N, Ogawa M, Hirano M, Kovac M, Watanabe D. Efficacy, safety and immunogenicity of a novel adjuvanted subunit herpes zoster vaccine in Japanese aged 50 years and 70 years and older. *Kansenshogaku Zasshi* 2018;92:103-14.
- 14) Imafuku S, Dormal G, Goto Y, Jegou C, Rosillon D, Matsuki T. Risk of herpes zoster in the Japanese population with immunocompromising and chronic disease conditions: Results from a claims database cohort study, from 2005 to 2014. *J Dermatol* 2020; 47:236-44.

Safety of Freeze-dried Recombinant Herpes Zoster Vaccine in Clinical Practice

Interim Report of Drug Use Investigation

Kazunari Umezawa¹, Naomi Hasegawa¹, Yuki Suzaki²,
Takahiko Imai³, Takako Hattori³, Yoriko Morioka⁴,
Tomoko Sugiyama⁵, Momoka Toyama⁶ and Naohiro Takahashi¹

¹ *Post-marketing Surveillance, Japan Medical & Development, GSK*

² *VEO Vaccines, Japan Medical & Development, GSK*

³ *MA Vaccine, Medical, Japan Medical & Development, GSK*

⁴ *Real World Data Analytics, Japan Medical & Development, GSK*

⁵ *PMS Data Management, Japan Medical & Development, GSK*

⁶ *Safety Evaluation & Risk Management, Japan Medical & Development, GSK*

Objective: To evaluate the safety and reactogenicity of recombinant zoster vaccine (RZV; Shingrix), via intramuscular injection, in subjects who received this vaccine for the first time for the prevention of herpes zoster, in clinical practice. An interim analysis was conducted with data obtained from August 2020 to October 2022.

Methods: This investigation included subjects who had received RZV for the prevention of herpes zoster, followed for 30 days period after each of 2 doses. It was conducted using a central registration method, and case registration and data collection were performed using the Electronic Data Capture system. In this safety analysis, we evaluated the incidence of adverse vaccine reactions (AVRs) in subjects who had received RZV.

Results: 4513 subjects registered, 1835 case report forms were reviewed. AVRs occurred in 1540 (84.3%) of 1826 subjects included in the safety analysis set, excluding 9 subjects who had not visited the hospital since first vaccination. The most frequent non-serious AVRs were vaccination site pain (80.8%), vaccination site swelling (57.8%), vaccination site erythema (55.1%), pyrexia (42.1%), fatigue (41.7%), myalgia (40.6%), headache (32.6%), and chills (19.8%). One case of retinal hemorrhage was reported as a serious AVR that was causally related, which the subject recovered from. For safety

specifications, no AVRs were reported for potential immune-mediated diseases (pIMDs). Based on standardized MedDRA search queries, 1.0% corresponded to anaphylactic reactions and hypersensitivity.

Conclusions: The results of this interim analysis suggest that safety profile in Japanese subjects in real world settings is consistent with known safety profile.

<2023年10月31日 受稿>