

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防 に対する一変承認時評価資料等の概要

ワクチン評価に関する小委員会
2016年6月22日

一般財団法人 阪大微生物病研究会

BIKEN

本日説明させていただくこと

2

- 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」について
- 公知申請の経緯、審査の概略
- 有効性試験の概要（ZOSTAVAX[®]における海外データ、他）
- 安全性試験の概要（国内第Ⅲ相臨床試験）
- 用法及び用量、接種上の注意
- まとめ
- 別添1～5

3

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」について

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 **BIKEN**

4

効能・効果 (下線部は今回の一変において追加)	水痘及び50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防
用法・用量	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。
承認年月日	1986年9月25日 効能追加:2016年3月18日
有効成分	弱毒生水痘ウイルス(岡株) 1,000PFU以上/ dose



公知申請の経緯、審査の概略

公知申請*の経緯

***公知申請:**

医薬品(効能追加など)の承認申請において、当該医薬品の有効性や安全性が医学的に公知であるとして、臨床試験の全部または一部を新たに実施することなく承認申請を行うことができる制度。

疫学的状況	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 帯状疱疹発症率:50歳未満は2.06~2.85/1,000人年、50歳以上は5.30~8.25/1,000人年と報告(日臨皮医会誌, 29: 799-804, 2012)。 ✓ 毎年約60万人が帯状疱疹を発症し、80歳までに3人に1人が発症すると推定(IASR, 34: 298-300, 2013)。
海外での使用状況	本剤と同じく岡株ワクチンであるZOSTAVAX®(Merck & Co., Inc.)が帯状疱疹の予防を効能・効果として、米国、欧州を含む60以上の国又は地域で承認されている。
国内での使用状況	水痘予防の一環として、VZVIに対する免疫能が低下した高齢者に本剤を接種することが可能(2004年添付文書改訂)。しかし、「帯状疱疹の予防」は本剤の効能・効果に明記されていない。
要望書など	帯状疱疹の予防に係る適応の追加を求める要望書が厚生労働省に提出されている。(2009年11月 日本皮膚科学会、2010年4月 日本ペインクリニック学会、2012年2月 日本感染症学会)



国内外の教科書、公表文献等を基に検討を行った結果、本剤の帯状疱疹の予防に対する接種は医学薬学上公知と判断し、本剤の有効性に係る新たな臨床試験を実施することなく、効能追加に係る一部変更承認申請を行った。

審査の概略

■ ; 審査報告書におけるマスキング部分

7

- 本剤は、水痘及び帯状疱疹の原因ウイルスであるVZVの弱毒株である岡株を有効成分とする生ワクチンであり、ZOSTAVAX®と本質的に同じ薬剤であること。
- 本剤に関する総説¹⁾及び国際的に標準とされる教科書²⁾³⁾の記述から、本剤を含む岡株ワクチンの接種により、帯状疱疹発症に対する予防効果が期待されること。
- ZOSTAVAX®は、申請者が■年にMerck & Co.,Inc.に提供した本剤のマスターシードを起源とする岡株ワクチンであり、帯状疱疹の予防を効能・効果として、米国で2006年に承認されて以来、米国、欧州を含む60以上の国又は地域で承認されている。ZOSTAVAX®について、60歳以上及び50～59歳の健康成人を対象としたプラセボ対照比較試験が実施され⁴⁾⁵⁾、ZOSTAVAX®の帯状疱疹発症予防効果が示されていること。
- 本剤を含む岡株ワクチンを50歳以上の者に接種した旨の記載のある公表文献等から、本邦において、本剤を含む岡株ワクチンの帯状疱疹発症予防効果を期待した臨床研究が複数行われていること。本剤について、小児科ではなく、皮膚科、神経内科又は麻酔科の診療施設に対し、20■～20■年度の5年間で■本販売されており、帯状疱疹の予防を目的として、年間■本以上が接種されていると推測されること。

機構は、提出された資料から、

本剤の帯状疱疹の予防に対する有効性は期待でき、医学薬学上公知である
とする申請者の説明を受入れ可能と判断した。

1) 感染症誌, 2010; 84: 694-701

2) McGraw-Hill Companies. Harrison's principles of internal medicine 19th edition, 2015: 1183-1186.

3) Wiley-Blackwell. Rook's textbook of dermatology 8th edition, 2010: 33: 22-33

4) Oxman MN, et al. N Engl J Med. 2005; 352(22): 2271-2284.

5) Schmader KE, et al. Clin Infect Dis. 2012; 54(7): 922-928

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」審査報告書

8

有効性試験の概要 (ZOSTAVAX®における海外データ、他)

「有効性を期待でき、公知である」とされた根拠①

● ZOSTAVAX®に関する公表文献の概略

Shingles Prevention Study (SPS試験) ¹⁾ の概要	
デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	60歳以上の38,546名
方法	対象をプラセボ群(19,276例)と带状疱疹ワクチン接種群(19,270例)に無作為に割り付け、中央値3.12年間観察した。带状疱疹を発症した場合は痛みや不快感について6カ月間観察した。
主要評価項目	带状疱疹に関連する痛み・不快感の持続期間により算出した重症度スコアに基づく疾病負荷(BOI)
その他評価項目	带状疱疹後神経痛(PHN)の発症、带状疱疹の発症

ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST試験) ²⁾ の概要	
デザイン	無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
対象	50～59歳の22,439名
方法	対象をプラセボ群(11,228例)と带状疱疹ワクチン接種群(11,211例)に無作為に割り付け、中央値1.3年間観察した。
主要評価項目	带状疱疹発症率
その他評価項目	带状疱疹発症率に関する有効性

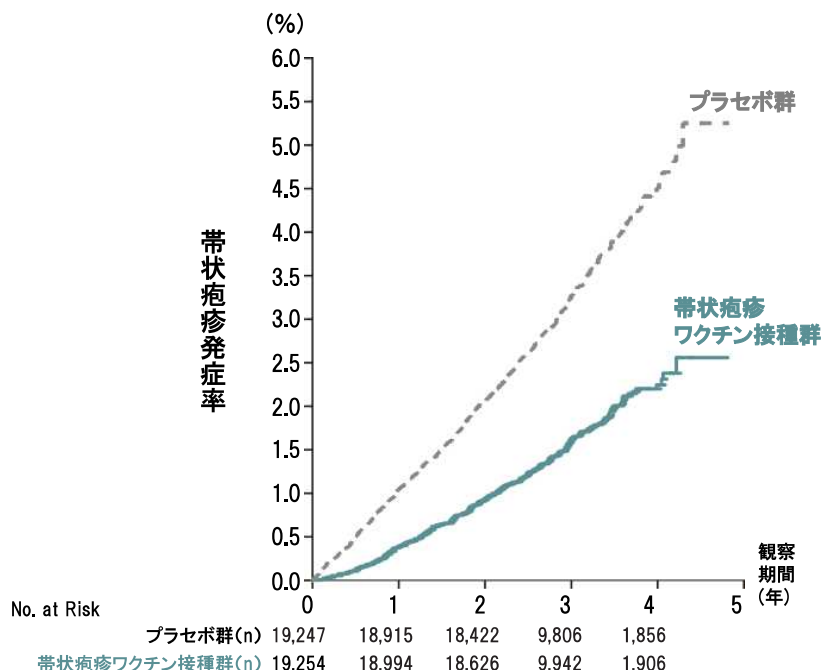
COI:これらの臨床試験はMerck社のサポートにより行われた。

1) Oxman MN, et al. N Engl J Med. 2005; 352(22): 2271-2284
 2) Schmader KE, et al. Clin Infect Dis. 2012; 54(7): 922-928

ZOSTAVAX®に関する公表文献の概略 带状疱疹ワクチン接種による 带状疱疹の発症予防効果

※ZOSTAVAX®による海外データ

带状疱疹発症率(その他評価項目)



带状疱疹発症率
51.3%減少
 (95%CI: 44.2-57.6)

全期間の带状疱疹発症率
 プラセボ群:
 11.12/1,000人年
 带状疱疹ワクチン接種群:
 5.42/1,000人年

Kaplan-Meier 曲線
 P<0.001
 プラセボ群 vs
 带状疱疹ワクチン接種群
 log-rank test

<SPS(Shingles Prevention Study)試験>
 デザイン:無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
 対象:60歳以上の38,546名
 方法:対象をプラセボ群(19,276例)と带状疱疹ワクチン接種群(19,270例)に無作為に割り付け、中央値3.12年間観察した。

ZOSTAVAX®に関する公表文献～結果 **BIKEN**

11

- Shingles Prevention Study (SPS試験)¹⁾

対象:60歳以上の健康成人(ZOSTAVAX群19,270例、プラセボ群19,276例)

/1,000人年	ZOSTAVAX群	プラセボ群
带状疱疹発症率	5.42	11.12
PHN*発症率	0.46	1.38

ZOSTAVAX群の带状疱疹発症率及びPHN発症率は、
プラセボ群より有意に低かった(p<0.001)

- ZOSTAVAX Efficacy and Safety Trial (ZEST試験)²⁾

対象:50～59歳の健康成人(ZOSTAVAX群11,211例、プラセボ群11,228例)

/1,000人年	ZOSTAVAX群	プラセボ群
带状疱疹発症率	1.99	6.60

発症予防効果【95%信頼区間】は、69.8%【54.1, 80.6】であった

*PHN:postherpetic neuralgia;带状疱疹後神経痛

1)Oxman MN, et al. N Engl J Med. 2005; 352(22): 2271-2284.
2)Schmader KE, et al. Clin Infect Dis. 2012; 54(7): 922-928.
乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」審査報告書

「有効性を期待でき、公知である」とされた根拠②

BIKEN

12

●国内の臨床研究及び使用報告に係る公表文献

- 膠原病性脈管疾患患者10例(年齢の記載なし)及び60歳以上の16例に岡株ワクチン(販売名の記載なし)が接種された。VZVIに対する液性免疫及び細胞性免疫は測定されておらず、带状疱疹発症の有無及び有害事象の有無に関する記載はない。¹⁾
- 50～79歳の127例のうち、少なくとも67例に本剤が接種された。本剤接種後、VZVIに対する液性免疫(IAHA法、gpELISA法)の上昇が認められた。带状疱疹発症の有無及び有害事象の有無に関する記載はない。²⁾
- 62～73歳の糖尿病患者10例及び60～70歳の健康成人10例に本剤が接種された。本剤接種後、糖尿病患者及び健康成人ともに、VZVIに対する液性免疫(IAHA法)及び細胞性免疫(ELISPOT法)の上昇が認められた。また、全例において、1年間の観察期間を通じて带状疱疹の発症は認められなかった。糖尿病患者1例及び健康成人1例において局所のそう痒感が認められたが、全身性の有害事象の発現は認められなかった。³⁾
- 19～64歳のヘルスケア従事者のうち、VZVIに対する液性免疫(EIA法)が陰性であった18例に本剤が接種された。本剤接種後、液性免疫(EIA法)の陽転が認められた。带状疱疹発症の有無及び有害事象の有無に関する記載はない。⁴⁾

1)J Infect Dis, 166: S58-62, 1992
2)Vaccine, 21: 3845-3853, 2003
3)J Infect, 67: 215-219, 2013
4)Epidemiol Infect, 142: 12-19, 2014
乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」審査報告書

安全性試験の概要(国内第Ⅲ相臨床試験)

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 国内第Ⅲ相臨床試験(BKHZ1試験)

試験目的

- 50歳以上の健康成人を対象に、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」接種後の免疫原性および安全性を検討する

試験デザイン

- 単施設、非盲検、非対照試験

対象者

- 50歳以上の健康成人
(安全性解析対象集団;259例、FAS*;257例) *FAS: Full Analysis Set;解析対象集団

評価項目

- 免疫原性
治験薬接種前後の水痘皮内検査による紅斑長径を指標として、免疫原性を評価する
- 安全性
治験薬接種後から事後検査までに発現した有害事象及び副反応を評価する

50歳以上の対象者における安全性

15

国内第Ⅲ相臨床試験*において、259例中131例(50.6%)に副反応が認められた。主な副反応は、以下のとおり。死亡例や治験中止に至った有害事象はなかった。

副反応名	発現件数(件)	発現率(%)
局所症状(注射部位)		
注射部位紅斑	114	44.0
注射部位そう痒感	71	27.4
注射部位熱感	48	18.5
注射部位腫脹	44	17.0
注射部位疼痛	38	14.7
注射部位硬結	35	13.5
全身症状		
倦怠感	4	1.5
発疹	4	1.5

*本試験では、50歳以上の健康成人を対象に、水痘ワクチンを0.5mL、皮下に1回接種した際の免疫原性および安全性を検討することを目的とし、非盲検、非対照試験を実施した。

2016年3月改訂乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」添付文書

16

用法及び用量、接種上の注意

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 用法・用量について

17

- 50歳以上を対象とした本剤の国内臨床試験において、既承認の用法・用量における忍容性が確認されている。
- 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」は海外で使用されている带状疱疹ワクチン ZOSTAVAX[®]と1回接種あたりのウイルス量が同等と考えられる。
- ZOSTAVAX[®]の接種回数及び投与経路は本剤の承認内容と同じである。

以上の点から用法・用量は変更する必要がないと判断された。

	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 ¹⁾	ZOSTAVAX [®] ³⁾
承認年月日	1986年9月25日 効能追加:2016年3月18日	2006年5月25日
一般名	乾燥弱毒生水痘ワクチン	Zoster Vaccine Live
有効成分	弱毒生水痘ウイルス(岡株) 1,000PFU以上/ dose (近年のロットのウイルス量:23,000~95,000PFU/dose) ²⁾	弱毒生水痘・带状疱疹ウイルス (Oka/Merck株) 19,400PFU以上/ dose
用法・用量	0.5mLを1回皮下に注射する	0.65mLを1回皮下に注射する

1) 2016年3月改訂乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」添付文書
2) 神谷齊ほか、感染症誌. 2011; 85(2): 161~165
3) ZOSTAVAX[®] FULL PRESCRIBING INFORMATION (USA) (Revised 02/2016)
乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」審査報告書

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 接種不適当者について

18

- 带状疱疹は水痘と異なり、致死的な疾患ではないこと
- 本剤が生ワクチンであること、及びZOSTAVAX[®]では、免疫不全及び免疫抑制状態の者に対する接種は禁忌とされていること

以上の理由から、機構は**本剤を带状疱疹の予防を目的として使用する場合には、免疫不全及び免疫抑制状態の者に対する接種を禁忌とすることが適切と判断した。**

【接種不適当者(予防接種を受けることが適当でない者)】
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合には、接種を行ってはならない。
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. 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
(水痘予防を目的として使用する場合を除く)【用法及び用量に関連する接種上の注意】、「相互作用」の項参照
5. 妊娠していることが明らかな者
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

(1)併用禁忌(併用しないこと) 带状疱疹予防の場合

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ステロイド剤 プレドニゾン等(注射剤、経口剤) 免疫抑制剤 シクロスポリン サンディミュン タクロリムス プログラフ アザチオプリン イムラン 等	本生ワクチン接種により、播種性の症状を呈するなどワクチンウイルスの感染を増強させるおそれがあるので接種しないこと。	免疫機能抑制下で本剤を接種すると、ワクチンウイルスの感染を増強あるいは持続させる可能性がある。 免疫抑制的な作用を持つ薬剤の投与により明らかに免疫抑制状態である者。

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」 带状疱疹予防に関するまとめ

□ 带状疱疹の予防に対する本剤接種の公知性：

本剤は海外の带状疱疹ワクチンZOSTAVAX®と本質的に同じ薬剤であること等から、本剤の带状疱疹の予防に対する有効性は期待でき、医学薬学上公知である。

□ 安全性：

本剤は水痘ワクチンとして小児で多くの接種実績があることに加え、50歳以上の健康成人を対象とした国内臨床試験の結果等から、新たに注意すべき安全性上の懸念は認められず、忍容可能。

□ 用法・用量、接種上の注意

既承認の用法・用量から変更なし

「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」を接種不相当者とする。

別添1～5

1. 水痘・带状疱疹ワクチンの歴史
2. 水痘と带状疱疹
3. 細胞性免疫と带状疱疹発症率
4. 带状疱疹ワクチン接種後の発症予防効果の持続期間
5. 国内第Ⅲ相臨床試験:免疫原性～治験薬接種前後の紅斑長径～

水痘・带状疱疹ワクチンの歴史

別添1

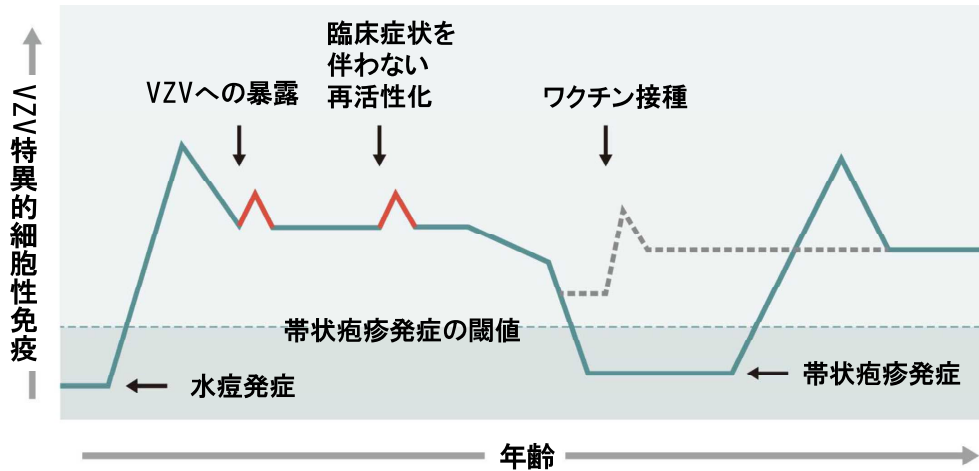
水痘・带状疱疹ワクチンの歴史

水痘・带状疱疹ワクチンの歴史	
1974年	大阪大学微生物病研究所の高橋理明教授が弱毒生水痘ワクチン(岡株)を開発 → 年 阪大微生物病研究会からMerck社へ岡株をライセンスアウト
1983年	WHOにより、水痘ワクチンの製造株として、弱毒生水痘ウイルス(岡株)が最も適していることが認められる
1986年	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」日本でハイリスク児及び健康小児への接種が認可される
2004年	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」接種対象者に「水痘ワクチンに対する免疫能が低下した高齢者」が加えられる
2006年	Merck社の带状疱疹ワクチンZOSTAVAX®が米国で承認される
2014年	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」日本で小児に対する水痘予防の定期接種が開始される
2016年	乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」50歳以上の者に対する带状疱疹の予防が効能・効果に追加される

水痘と帯状疱疹

別添2

23



- 水痘・带状疱疹ウイルス(Varicella-Zoster Virus: VZV)は、初感染で水痘を引き起こす
- VZVは水痘治癒後も脊髄後根神経節などに潜伏感染する
- 宿主の細胞性免疫能が低下するとVZVは再活性化し、带状疱疹を引き起こす

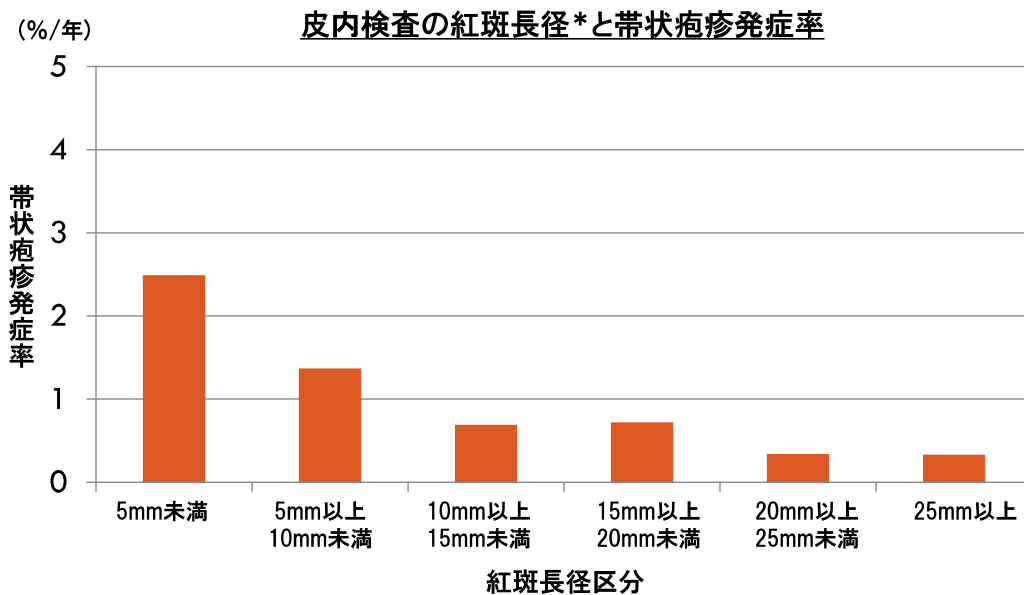
水痘ワクチン接種により、VZV特異的細胞性免疫を増強し、带状疱疹を予防する

Arvin A. NEJM 352: 2266, 2005
高橋理明 新村真人 編. 水痘・带状疱疹. 1987.

細胞性免疫と带状疱疹発症率

別添3

24



* 紅斑長径: 水痘抗原接種から2~3日後の紅斑の長径。水痘抗原は、水痘・带状疱疹ウイルス特異的な細胞性免疫の測定に有用であることが報告されている。

デザイン: コミュニティーベース前向きコホート研究

対象: 50歳以上の5,527名

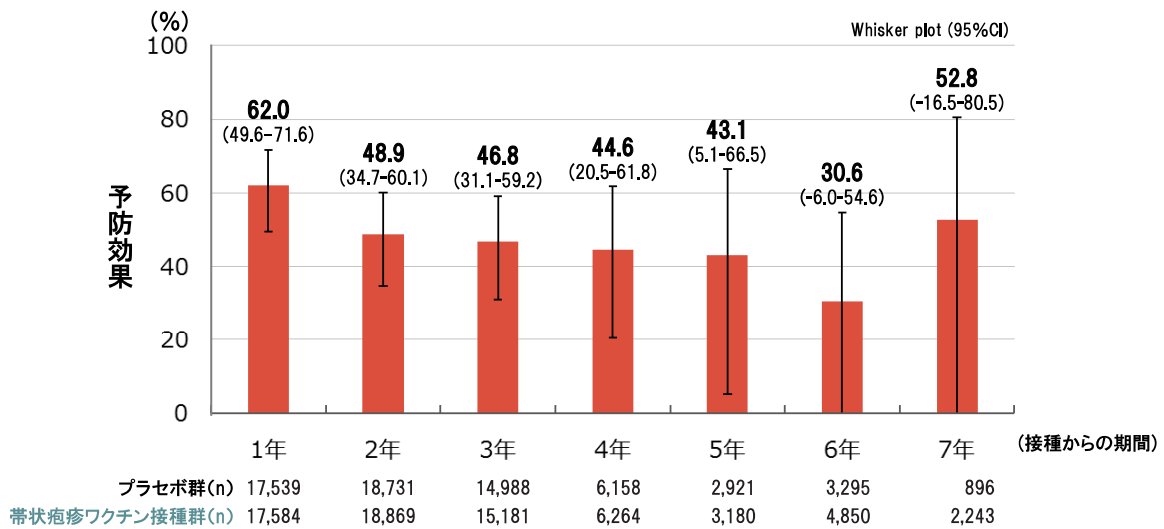
方法: 登録時に水痘抗原「ビケン」を皮内に0.1mL接種し、2~3日後に接種部位を判読した(皮内検査)。その後、対象を3年間観察し、带状疱疹を発症した場合は、臨床症状、HZV特異的免疫、痛みなどの臨床経過を記録した。

COI: 本研究の著者の内、8名は(一財)阪大微生物病研究会の職員

带状疱疹ワクチン接種後の 発症予防効果の持続期間

※ZOSTAVAX®による海外データ

带状疱疹発症に対するワクチンの効果



対象: SPS (Shingles Prevention Study) 試験参加者38,546例(プラセボ群、带状疱疹ワクチン接種群 双方を含む)のうち、本研究不参加施設登録例、死亡、参加非同意等を除く適格例14,270例
 方法: SPSプラセボ群からは6,950名、同带状疱疹ワクチン群からは7,320名が登録され、SPSプラセボ群からの登録例には非盲検で带状疱疹ワクチンを皮下投与した。SPS登録例、STPS (Short-Term Persistence Substudy) 登録例、SPSとSTPSの統合解析例の3つの集団に対し、ワクチンの有効性及び安全性の評価をSPSでのワクチン投与後7年まで1年毎に実施した。
 評価項目: 带状疱疹による疾病負担、带状疱疹後神経痛の発症、带状疱疹の発症、安全性
 解析計画: 有効性は、接種後1-3年はSPS試験のデータ、4-5年はSPS試験およびSTPS試験の統合データ、6-7年はSTPS試験のデータを用いて解析した
 安全性: 試験期間中にワクチン接種に関連した重篤な有害事象はみられなかった
 COI: 本臨床試験はMerck社のサポートにより行われた

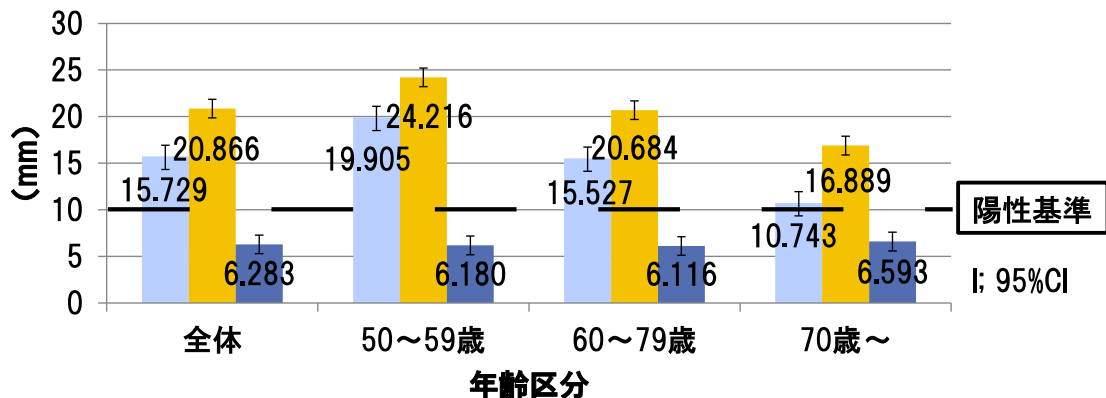
Schmader KE, et al. *Clin Infect Dis*. 2012; 55(10): 1320-1328.

国内第Ⅲ相臨床試験: 免疫原性 ～治験薬接種前後の紅斑長径～

*乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」審査報告書に記載なし

紅斑長径の平均値

■ 接種前 ■ 接種後 ■ 差



- ・紅斑長径の差の平均値は、年齢区分で大きな差はない。
- ・いずれの年齢区分でも、治験薬接種後で有意に増加した。(p<0.001)
- ・FAS257例のうち、治験薬接種後に紅斑長径が増加した被験者の割合は79.4%(204例)であった。