

新規アジュバント添加帯状疱疹サブユニットワクチンの 日本人における 50 歳以上及び 70 歳以上の 有効性, 安全性及び免疫原性

¹⁾ 日本臨床内科医会, ²⁾ ジャパンワクチン株式会社, ³⁾ GlaxoSmithKline, USA, ⁴⁾ 愛知医科大学皮膚科

池松 秀之¹⁾ 山下 信行²⁾ 小川 正之²⁾
平野 元規²⁾ Martina Kovac³⁾ 渡辺 大輔⁴⁾

(平成 29 年 7 月 3 日受付)

(平成 29 年 11 月 7 日受理)

Key words: herpes zoster vaccine, Japanese, adjuvant, vaccine efficacy, safety

要 旨

水痘帯状疱疹ウイルス糖タンパク E と AS01_B アジュバントを含む新規帯状疱疹サブユニット候補ワクチン (以下 HZ/su) は, 2 つの大規模国際共同試験 (ZOE-50 及び ZOE-70) で帯状疱疹 (Herpes Zoster, 以下 HZ) 及び帯状疱疹後神経痛 (Post Herpetic Neuralgia, 以下 PHN) の発症を 90% 以上減少させることが報告されている。今回これら 2 試験において, 日本で組み入れられた被験者 (日本人集団) での記述的サブ解析を行い, その成績を検討した。

被験者に HZ/su 又はプラセボ (1 対 1) を 2 カ月間隔で 2 回筋肉内に接種した。ZOE-50 の解析データから 50 歳以上での HZ に対する有効性を検討し, ZOE-50 及び ZOE-70 の併合解析データから 70 歳以上での HZ 及び PHN に対する有効性を検討した。安全性は全ての被験者で検討し, 副反応は副反応部分集団で検討した。一部の被験者から血液を採取し, ワクチンにより誘導される液性及び細胞性免疫について検討した。

日本で組み入れられた被験者は ZOE-50 では 577 例, ZOE-70 では 511 例で, 有効性の解析対象となったのは 1,042 例であった (それぞれ 561 例及び 481 例)。50 歳以上全体での HZ に対する有効率は ZOE-50 の 561 例で 81.4% (95%CI : 14.9~98.0%), 70 歳以上での HZ に対する有効率は ZOE-50 及び ZOE-70 を併合した 608 例で 92.4% (95%CI : 69.4~99.1%) であった。PHN は HZ/su 群での発症者はみられず, 有効率 100% (95%CI : -58.7~100%) であった。4 年間の試験期間を通じて, HZ 及び PHN に対する有効率は高く維持された。HZ/su 群では強力な細胞性及び液性免疫が誘導され, 試験期間中維持された。HZ/su 群での接種後 7 日間における局所性及び全身性特定有害事象の発症頻度は, プラセボ群より高かった。重篤な有害事象, 免疫の関与が疑われる疾患, 死亡の発生率は, プラセボ群と同程度であった。

以上の成績より, HZ/su は日本人集団でも HZ 及び PHN の予防にグローバル試験と同様の高い有効性が示され, 50 歳以上の全ての年齢層での免疫誘導能が示された。また, 安全性においてもグローバル全体の集団と比べ明らかな相違はみられなかった。以上の結果から, HZ/su は日本の高齢者において有益なワクチンになると思われる。

[感染症誌 92 : 103~114, 2018]

序 文

帯状疱疹 (Herpes Zoster, 以下 HZ) は, 後根神経節や三叉神経及び脳神経節に潜伏感染している水痘

帯状疱疹ウイルス (Varicella-Zoster Virus, 以下 VZV) の再活性化によって引き起こされる疼痛を伴う疾患である^{1,2)}。VZV は通常小児期に初感染し水痘を発症させ, 世界的には 90% を超える成人が VZV に既感染であるが, この潜伏感染している VZV が再活性化すると HZ を発症する。HZ の発症リスクは VZV に対す

別刷請求先 : (〒102-0081) 東京都千代田区四番町 6 東急番町ビル
ジャパンワクチン株式会社 小川 正之

る免疫低下により上昇することが知られている¹⁾。宮崎県での疫学研究によると、HZ 発症率は4.79/千人年と報告され、発症率は加齢とともに上昇していた³⁾。小豆島の疫学研究では、50歳以上の発症率は10.9/千人年⁴⁾、釧路の疫学研究では、60歳以上は10.2/千人年と報告されている⁵⁾。また、女性の発症率がより高いことが多くの研究で示されている^{3)~5)}。典型例なHZでは疼痛を伴う片側性の水疱病変が支配神経領域に発現し、1~2週間ほどで痂皮化し治癒していく。一方、皮膚病変の治癒後も疼痛が残存する帯状疱疹後神経痛(Post Herpetic Neuralgia, 以下PHN)は最も多いHZ合併症である。高齢者で多く⁶⁾、50歳以上の発症率は2.1/千人年と報告されており⁴⁾、長引く疼痛により患者の生活の質を低下させる⁷⁾。

HZの予防に関しては、海外では既に弱毒生HZワクチン(Zoster Vaccine Live, 以下ZVL)が50歳以上を対象として承認されている。海外で使用されているZVLはVZV Oka株を含み、1回接種で60歳以上の成人においてHZに対して51.3%、PHNに対して66.5%の有効率を示したが、70歳以上でのHZに対する有効率は37.6%であった⁸⁾。その後の臨床試験では50~59歳の成人においてHZに対して69.8%の有効率が示されている⁹⁾。ZVLの長期追跡調査では60歳以上のHZに対する有効率は3.3~7.8年で39.6%に、4.7~11.6年では21.1%に低下することが報告されている¹⁰⁾。なお、ZVLは弱毒生ワクチンのため、免疫抑制状態の患者に対して接種することは禁忌である¹¹⁾¹²⁾。海外で使用されているZVLは日本で製造販売承認を受けていないが、ZVLと同様の力価をもち、同じVZV Oka株を起源とする弱毒生水痘ワクチンが、50歳以上の者に対するHZの予防適応を最近取得した(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」、阪大微生物病研究会)¹³⁾¹⁴⁾。一方、GlaxoSmithKline(以下GSK社)が開発中の新規HZサブユニットワクチン(以下HZ/su)は、抗原として遺伝子組換え技術で作製したVZVの糖タンパクE(以下VZV gE)と、強固なCD4陽性T細胞及び液性免疫応答を惹起するためのアジュバントAS01_Bを組み合わせたものである¹⁵⁾。抗原として用いられているVZV gEは、ウイルス感染細胞の表面に豊富に存在している糖タンパクであり¹⁶⁾、ウイルス感染時に重要な役割を果たし、宿主免疫応答のよい標的となる¹⁷⁾¹⁸⁾。第II相臨床試験では、HZ/suがVZV gE及びVZVに特異的な液性免疫及び細胞性免疫を誘導することを確認している¹⁹⁾。また、VZVの初感染により、VZV gEを含む多くのVZVタンパクに対する抗体が誘導されること²⁰⁾、VZV gEで免疫することは動物をVZV感染から少なくとも部分的に防御すること²¹⁾が確認されている。

HZ/suは日本人を対象とした臨床試験を含む第I相及び第II相試験²²⁾で安全性が示され、その後2つの大規模国際共同無作為化プラセボ対照比較試験(ZOE-50 [NCT01165177]及びZOE-70 [NCT01165229])により有効性と安全性が示された²³⁾²⁴⁾。ZOE-50では、HZに対する有効率は97.2%であり、70歳以上でも97.9%であった²³⁾。並行して実施されたZOE-70では、HZに対する有効率は89.8%で、年齢別の有効率は70~79歳で90.0%、80歳以上で89.1%と高齢者でも高かった²⁴⁾。ZOE-50とZOE-70の併合解析では、70歳以上のHZに対する有効率は91.3%、PHNに対する有効率は88.8%であった²⁴⁾。HZ/su群での接種後7日間における局所性及び全身性特定有害事象の発症頻度は、プラセボ群より高かった。重篤な有害事象(Severe Adverse Event, 以下SAE)、免疫の関与が疑われる疾患(Potential Immune-Mediated Disease, 以下pIMD)、死亡の発症頻度は両群間で同様であった²³⁾²⁴⁾。

ZOE-50及びZOE-70はともに日本を含む18カ国(イタリア、英国、エストニア、スウェーデン、スペイン、チェコ、ドイツ、フィンランド、フランス、カナダ、米国、ブラジル、メキシコ、オーストラリア、韓国、台湾、香港、日本)で実施された国際共同試験であったが、本論文では日本人集団におけるHZ/suの有効性と安全性をグローバル試験の成績と比較するため、両試験に日本で組み入れられた被験者を抽出して、有効性、免疫原性及び安全性について事前に規定した記述統計解析の成績を報告する。

対象と方法

1. ZOE-50及びZOE-70の試験概要と日本人集団の解析

本研究は、2つの大規模国際共同試験であるZOE-50²³⁾及びZOE-70²⁴⁾に日本から参加した10施設で登録された日本人集団を対象としたサブ解析研究である。試験期間は2010年8月より2015年7月までで、治験実施計画書は各治験実施施設における独立倫理委員会や治験審査委員会で承認され、また全ての被験者より書面による同意を取得し、ヘルシンキ宣言の基本原則及びICH GCPガイドラインを遵守して実施された。50歳以上でHZ既往歴がなく、水痘又はHZワクチン接種歴がなく、免疫抑制状態ではない者を組入れ適格者とし、割付システムを用いて年齢で層別化(50~59、60~69及び70歳以上)して1対1の比率でHZ/su群又はプラセボ群に無作為に割り付けた。70歳以上の成人は、最初にZOE-50又はZOE-70のどちらかの試験に無作為に割り付けられた。治験担当医師、被験者及び試験評価項目の評価者とも、HZ/su又はプラセボのどちらかを接種されたかはわからないように盲

検化された。

2. 治験ワクチンとその接種

HZ/su は、0.5mL 中に抗原として 50 μ g の遺伝子組換え技術で作製した VZV の gE 及び AS01_B アジュバント (50 μ g の 3-脱アシル化 4'-モノホスホリリピッド A と 50 μ g のキラヤ抽出物を精製した 21 番目の画分(QS21, Antigenics 社[Agenus 社の完全子会社])) を含有している。被験者は HZ/su 又はプラセボ (0.9% 生理食塩液) 0.5mL を、0 カ月目と 2 カ月目に、利き腕ではない側の上腕の三角筋に筋肉内注射された。

3. 評価方法

ZOE-50 及び ZOE-70 に参加した日本人集団を対象とした本記述統計解析では主要目的として以下を評価した。

1) ZOE-50 の 50 歳以上の被験者及び ZOE-50 と ZOE-70 の 70 歳以上の併合解析における HZ 発症リスクの減少。

2) ZOE-50 と ZOE-70 の 70 歳以上の併合解析における PHN 発症リスクの減少。

また、副次目的としてワクチンの安全性と副反応を評価した。更に免疫原性の探索的目的として、一部の被験者でワクチン接種により誘導された細胞性免疫 (Cell-Mediated Immunity, 以下 CMI) 応答と液性免疫応答及びそれらの持続期間についても評価した。

本研究における有効性の評価は、全ての被験者に対して 2 回目の接種後 1 カ月目から少なくとも 30 カ月間、医療機関から毎月の電話連絡を行うことにより、HZ の徴候および発症の有無について確実に追跡調査を実施した。また、年 1 回の来院により追跡調査された。被験者に疼痛を伴う片側性の発疹が出現し、他の疾患として診断ができない場合を HZ 疑い例と定義した。病変部から採取された検体から、ポリメラーゼ連鎖反応法 (Polymerase Chain Reaction, 以下 PCR) を用いて VZV DNA が検出された症例を HZ 確定診断例と定義した。PCR で確定診断が下せなかった場合は、盲検下で HZ 確認委員会のメンバー 5 名の合意を持って、HZ 確定診断例とした。HZ 疑い例とされた全被験者に対し、HZ 簡易疼痛調査用紙を用いて追跡調査を実施し PHN 発症を評価した²⁵⁾。

本研究における特定有害事象の評価は、グローバルで評価に必要な被験者数を事前に算出し、組み入れの際に年齢層を考慮した上で無作為に選択された被験者のうち日本人集団を対象に行った。局所性特定有害事象 (注射部位疼痛、注射部位発赤、注射部位腫脹) と全身性特定有害事象 (疲労、発熱、胃腸症状、頭痛、筋肉痛、悪寒) については、各回接種後 7 日間に発症した事象を 0~3 のスケールで記入した被験者日記の記録により評価した (副反応部分集団)。特定有害事

象では、注射部位発赤及び注射部位腫脹が直径 100mm 超、発熱が 39.0 $^{\circ}$ C 超をグレード 3 とした。また、その他の特定有害事象の注射部位疼痛、疲労、胃腸症状、頭痛、筋肉痛、悪寒は通常の日常生活を行えない程度をグレード 3 とした。

特定外有害事象は、全被験者で各回接種後 30 日間の追跡期間中に発症したものを対象とした。全ての SAE は、2 回目接種後 12 カ月目まで調査した。全被験者で、全試験期間にわたり、pIMD、死亡及び治験担当医師によりワクチン接種又は治験への参加と関連ありと判断された SAE について調査した。試験期間中の全ての脱落例も記録した。

本研究における免疫原性の評価は、グローバルで評価に必要な被験者数を事前に算出し、組み入れの際に年齢層を考慮した上で無作為に選択された被験者のうち日本人集団を対象とし、0 (ワクチン接種前)、3、14、26 及び 38 カ月目に血液検体を採取した (液性免疫原性部分集団及び CMI 部分集団: Fig. 1 Humoral immunogenicity 及び CMI)。CMI に関しては、リンパ球を *in vitro* で gE を用いて刺激した後、CD4 陽性 T 細胞 100 万個当たり、免疫活性化マーカーであるインターフェロン- γ 、インターロイキン-2、腫瘍壊死因子- α 及び CD40 リガンドのうち 2 種類以上を産生する細胞 (以下 CD4 [2+] T 細胞) の出現頻度を、細胞内サイトカイン染色法及びフローサイトメトリーで測定した²⁶⁾。CD4 [2+] T 細胞の出現頻度がワクチン接種前と比べ 2 倍以上増加した場合を応答ありと定義した。液性免疫に関しては、血清中の抗 gE 抗体価を酵素結合免疫吸着法 (Enzyme-linked Immunosorbent Assay, 以下 ELISA) を用いて測定し、97mIU/mL を超えるものを抗体陽性と定義した。

4. 統計解析

HZ/su 又はプラセボを少なくとも 1 回接種された全被験者を全ワクチン接種集団 (Total Vaccinated Cohort, 以下 TVC) とした。HZ/su 又はプラセボの 2 回目の接種を受けなかった者、もしくは 2 回目接種後 1 カ月以内に HZ の確定診断がなされた者を除外した集団を調整後全ワクチン接種集団 (modified Total Vaccinated Cohort, 以下 mTVC) とした。統計学的解析は国際共同試験の ZOE-50 及び ZOE-70 と同じ方法を採用した²³⁾²⁴⁾。HZ/su の有効率は mTVC で解析し $(1 - [\text{HZ/su 群での HZ 発症率}] / [\text{プラセボ群での HZ 発症率}]) \times 100$ とし、% で表示した。安全性は TVC、副反応は副反応部分集団、免疫原性は免疫原性部分集団で解析した。統計学的解析は SAS ソフトウェア第 9.3 版 (SAS インスティテュート社) と StatXact ソフトウェア第 9.0 版 (Cytel 社) を用いた。有効性はポアソン法を用い、各年齢層での発症率比 (プラセボ

Fig. 1 Study disposition of the Japanese cohort in ZOE-50 and in the pooled analysis of ZOE-50 and ZOE-70

TVC, total vaccinated cohort, mTVC, modified vaccinated cohort, CMI, cell mediated immunity

	ZOE-50 (≥50 years of age)	Pooled analysis of ZOE-50 and ZOE-70 (≥70 years of age)
TVC	577 were assigned to receive HZ/su (n=288) or placebo (n=289) and received dose 1 (month 0)	644 were assigned to receive HZ/su (n=322) or placebo (n=322) and received dose 1 (month 0)
mTVC	561 received dose 2 (month 2) HZ/su (n= 276); placebo (n= 285)	608 received dose 2 (month 2) HZ/su (n= 298); placebo (n= 310)
Safety	1088 assessed for safety HZ/su (n= 544); placebo (n= 544)	
Reactogenicity	373 assessed for reactogenicity ZOE-50 HZ/su (n= 158); placebo (n= 158) ZOE-70 HZ/su (n= 28); placebo (n= 29)	
Humoral Immunogenicity	234 assessed for humoral immunogenicity HZ/su (n= 114); placebo (n= 120)	
CMI	129 assessed for CMI immunogenicity HZ/su (n= 63); placebo (n= 66)	

群の発症率に対する HZ/su 群の発症率の比) で表した。全ての解析で両側検定の P 値が 0.05 以下の場合に有意とした。HZ に対する有効性は有効率の 95% 信頼区間 (Confidence Interval, 以下 CI) 下限値が 10% を超えた場合、PHN に対する有効性はその有効率の 95%CI 下限値が 0% を超えた場合に臨床的に意味のあるものとした。

成 績

1. 評価対象

ZOE-50 及び ZOE-70 の日本人集団の内訳を Fig. 1 に示す。ZOE-50 ではグローバルで登録された合計 15,411 例中日本で登録された被験者が 577 例 (3.7%) であり、その内 50 歳以上での mTVC に含まれたのは 561 例 (HZ/su 群 276 例, プラセボ群 285 例) であった。ZOE-70 ではグローバルで登録された合計 13,900 例中日本で登録された被験者が 511 例 (3.7%) で、70 歳以上の ZOE-50 と ZOE-70 の併合解析で mTVC に含まれたのは 608 例 (ZOE-50 から 127 例, ZOE-70 から 481 例) であった。安全性の評価はデータが得られた 1,088 例で行われた。両試験において日本で組み入れられた被験者の大多数 (1,085 例/1,088 例, 99.7%) は民族的に日本人であり、女性がわずかに多かった (53.9%)。平均年齢±標準偏差 (範囲) は 68.5±10.1 歳 (50~91 歳) で、被験者背景は HZ/su 群とプラセボ群間で同程度であった。

2. HZ に対する有効性

本研究では日本人集団における有効性を評価した。グローバル研究では、HZ 及び PHN に対する有効性をグローバル全体として検証する設計になっており、

国単位で有効性を検証するための検出力は備えていなかった。年齢別、年度毎の有効性については、ほとんどの階層で 95% CI の下限が 0 を下回り、p 値も事前に規定した 0.05 を上回ったため統計学的に有意な差は示されなかったが、当初から予測されていたことであった。しかし、HZ/su の有効性が当初の予測を大幅に上回っていたため日本人集団においても、いくつかの階層については有意な差が示された。

有効性の成績を Table 1 に示す。HZ 発症の有無の追跡調査で、両試験の全被験者 1,088 例のうち、被験者との連絡がつかなくなった追跡不能例は HZ/su 群で 2 例 (0.37%)、プラセボ群で 3 例 (0.55%) であった。ZOE-50 の日本人 mTVC では、試験期間中 (平均追跡期間 4.1 年) HZ/su 群では 276 例中 2 例、プラセボ群では 285 例中 11 例の HZ 確定診断例が報告され、HZ 発症率は HZ/su 群で 1.8/千人年、プラセボ群で 9.7/千人年であった。50 歳以上全体での有効率は 81.4% (95%CI : 14.9~98.0%) であった。年齢別の有効率は 50~59 歳で 100% (95%CI : 49.8~100.0%)、60~69 歳で 66.3% (95%CI : 31.9~99.4%) であった。年度毎の有効率は 1 年目で 100% (95%CI : 38.6~100.0%)、2 年目で 66.4% (95%CI : 31.9~99.4%)、3 年目で 100% (95%CI : 44.1~100.0%)、4 年目で 79.6% (95%CI : 8.2~99.6%) であった。

70 歳以上の日本人 mTVC 併合解析では、試験期間中 (平均追跡期間 4.0 年) HZ/su 群では 298 例中 2 例、プラセボ群では 310 例中 26 例の HZ 確定診断例が報告された。70 歳以上での HZ 発症率は HZ/su 群で 1.7/千人年、プラセボ群で 22.2/千人年であり、全体での

Table 1 Vaccine efficacy against the first or only episode of Herpes Zoster in the Japan modified total vaccinated cohort*

Study cohort	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy † % (95% CI)	p-value
	Participants	Cases	Cumulative follow-up	Incidence	Participants	Cases	Cumulative follow-up	Incidence		
	Number		Person-year	Cases/1,000 person-years	Number		Person-year	Cases/1,000 person-years		
ZOE-50										
≥50 years	276	2	1,122.3	1.8	285	11	1,133.3	9.7	81.4 (14.9-98.0)	0.0247
50-59 years	138	0	561.2	0.0	141	4	555.1	7.2	100.0 (-49.8-100.0)	0.1223
60-69 years	77	1	317.5	3.1	78	3	320.7	9.4	66.3 (-319.3-99.4)	0.6326
Year 1	276	0	275.5	0.0	285	1	283.6	3.5	100.0 (-3,865.2-100.0)	1.0000
Year 2	274	1	272.3	3.7	280	3	273.6	11.0	66.4 (-319.0-99.4)	0.6319
Year 3	271	0	269.5	0.0	271	2	270.0	7.4	100.0 (-441.0-100.0)	0.5079
Year 4	266	1	305.0	3.3	267	5	306.1	16.3	79.6 (-82.5-99.6)	0.2286
Pooled ZOE-50 and ZOE-70										
≥70 years	298	2	1,174.1	1.7	310	26	1,171.2	22.2	92.4 (69.4-99.1)	<0.0001
70-79 years	230	2	915.0	2.2	234	21	900.4	23.3	90.6 (61.7-98.9)	<0.0001
≥80 years	68	0	259.2	0.0	76	5	270.8	18.5	100.0 (-14.0-100.0)	0.0696
Year 1	298	0	298.0	0.0	310	8	305.0	26.2	100.0 (40.6-100.0)	0.0082
Year 2	298	2	291.6	6.9	296	7	289.6	24.2	71.6 (-48.9-97.1)	0.1761
Year 3	280	0	278.3	0.0	284	5	278.0	18.0	100.0 (-7.6-100.0)	0.0604
Year 4	274	0	306.2	0.0	270	6	298.6	20.1	100.0 (16.7-100.0)	0.0295

*Modified total vaccinated cohort excluded those participants who did not receive the second dose of HZ/su or placebo or who had a confirmed herpes zoster diagnosis within 1 month after the second dose.

†Vaccine Efficacy (Poisson method): calculated as 1 minus the ratio of HZ incidence in the HZ/su group to that in the placebo group, multiplied by 100, expressed as a percentage

有効率は92.4% (95%CI: 69.4~99.1%)であった。年齢別の有効率は70~79歳で90.6% (95%CI: 61.7~98.9%), 80歳以上で100% (95%CI: -14.0~100.0%)であった。

年度毎の有効率は1年目で100% (95%CI: 40.6~100.0%), 2年目で71.6% (95%CI: -48.9~97.1%), 3年目で100% (95%CI: -7.6~100.0)及び4年目で100% (95%CI: 16.7~100.0%)であった。累積HZ発症率はプラセボ群よりHZ/su群で統計学的に有意に低かった (Fig. 2)。これらの日本人集団全体から得られた有効性の成績は、傾向としてはグローバル全体と同様であった。

3. PHNに対する有効性

70歳以上の日本人集団の併合解析では、HZを発症したHZ/su群の被験者からPHNは報告されず、プラセボ群の529例中4例がPHNを発症した (発症率=3.3/千人年)。70歳以上の成人でPHNに対する有効率は100% (95%CI: -58.7~100.0%)であった (Table 2)。

4. 副反応と安全性

副反応は、組み入れの際に年齢層を考慮した上で無作為に選択された日本人副反応部分集団373例 (HZ/su群186例, プラセボ群187例)を対象に解析した (Fig. 1, Reactogenicity)。各回接種後7日間に発症した局所性及び全身性特定有害事象の発症率を Table 3

に示す。HZ/suを接種された被験者では、最も頻度の高い局所性特定有害事象は注射部位疼痛 (89.2%)で、最も頻度の高い全身性特定有害事象は筋肉痛 (58.6%)であった。また、グレード3で最も頻度の高い局所性有害事象は注射部位発赤 (直径100mm超) (18.3%)であり、全身性特定有害事象は疲労 (通常の日常生活を行えない程度) (5.4%)であった。副反応は年齢に係わらず一過性であり、持続期間の中央値は局所性特定有害事象で3~4日、全身性特定有害事象で1~3日、グレード3の特定有害事象 (局所性及び全身性、グレード3の重症度が持続した期間)で1~2.5日であった。局所性特定有害事象の全体的な頻度及び重症度は70歳以上と70歳未満の被験者で同程度であった。全身性特定有害事象については70歳以上では70歳未満に比べて頻度が少なかった。

SAE及びpIMDはZOE-50とZOE-70に日本で組み入れられた全被験者である1,088例が評価対象となった。ワクチン接種後4.2年間の追跡期間中SAEはHZ/su群の15.1%, プラセボ群の13.4%で、pIMDはHZ/su群の1.7%, プラセボ群の2.2%で発症し両群で同程度であった (Table 4)。治験担当医師よりHZ/suと関連ありと判断されたSAEはなかった。本追跡期間中に両群合わせて54例 (5.0%)の被験者が死亡したが、治験ワクチンと関連ありと判断された死亡例はなかった。

Fig. 2 Risk of Herpes Zoster after vaccination in Japanese participants in subjects aged ≥ 70 years in the pooled analysis of ZOE-50 and ZOE-70

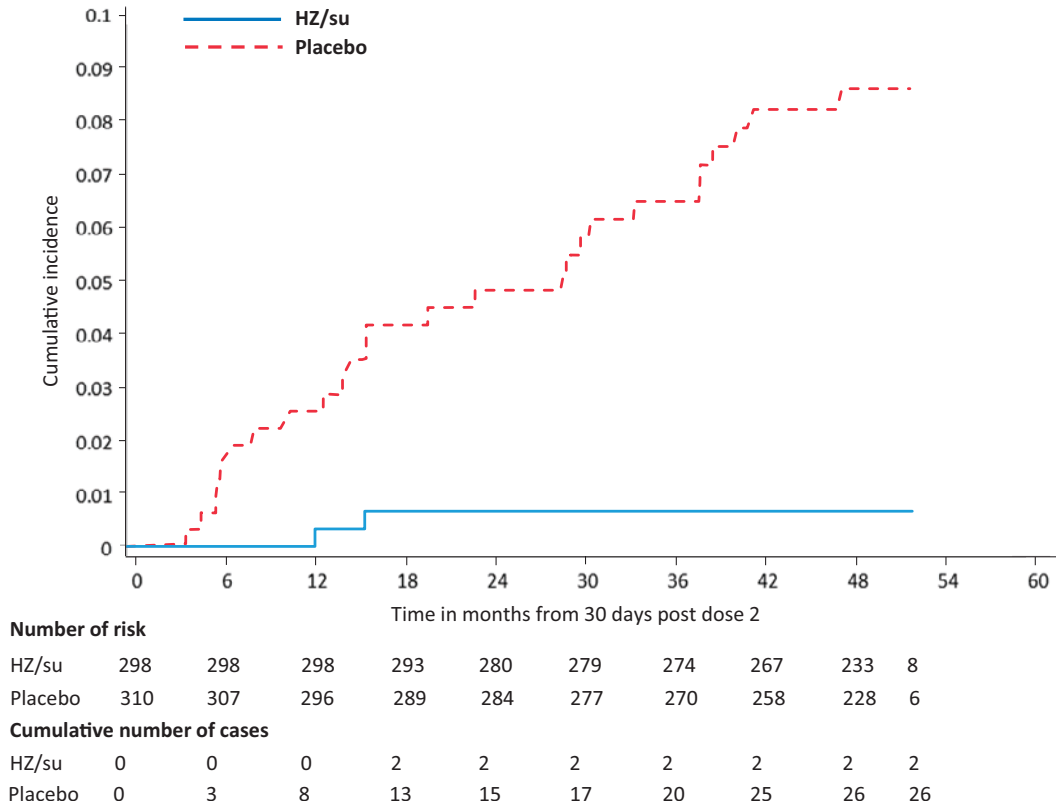


Table 2 Vaccine Efficacy against the first or only episode of post herpetic neuralgia in the Japan modified total vaccinated cohort*

Study cohort	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy [†] % (95% CI)	p-value
	Participants	Cases	Cumulative follow-up	Incidence	Participants	Cases	Cumulative follow-up	Incidence		
	Number		Person-year	Cases/1,000 person-years	Number		Person-year	Cases/1,000 person-years		
Pooled ZOE-50 and ZOE 70										
≥ 70 years	298	0	1,180.2	0.0	310	4	1,223.6	3.3	100.0 (-58.7-100.0)	0.1370
≥ 80 years	68	0	259.2	0.0	76	2	276.6	7.2	100.0 (-468.3-100.0)	0.5331
≥ 50 years	513	0	2,059.2	0.0	529	4	2,113.1	1.9	100.0 (-58.7-100.0)	0.1370

*Modified total vaccinated cohort excluded those participants who did not receive the second dose of HZ/su or placebo or who had a confirmed herpes zoster diagnosis within 1 month after the second dose.

[†]Vaccine Efficacy (Poisson method): calculated as 1 minus the ratio of HZ incidence in the HZ/su group to that in the placebo group, multiplied by 100, expressed as a percentage

5. 免疫原性

CMIはZOE-50の日本人集団のうちの129例(HZ/su群63例, プラセボ群66例)で評価した(Fig. 1 CMI). 2回目接種後1カ月目でHZ/su群の98%がgEによる刺激後にワクチンによるCMI応答を示したが, プラセボ群ではCMI応答はみられなかった. CMI応答は各年齢層(50~59, 60~69及び70歳以上)で確認できた. gE特異的CD4 [2+] T細胞の発現頻度は14カ月目から38カ月目までワクチン接種前の頻度

より高いまま安定して維持された(Table 5).

液性免疫はZOE-50の50~69歳の被験者100例(HZ/su群49例, プラセボ群51例)及びZOE-50とZOE-70の70歳以上の134例(HZ/su群65例, プラセボ群69例)で評価した(Fig. 1 Humoral Immunogenicity). プラセボ群では抗gE抗体の幾何平均濃度(Geometric Mean Concentration, 以下GMC)はワクチン接種前と変わらなかったが, HZ/su群では2回目接種1カ月後のワクチン接種前と比較した抗gE

Table 3 Vaccine reactogenicity in the Japan cohort in ZOE-50 and ZOE-70*

Within 7 days after vaccination*	HZ/su Group (N = 186)		Placebo Group (N = 187)	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Injection-site reaction				
Pain				
Any	166	89.2 (83.9-93.3)	31	16.6 (11.6-22.7)
Grade 3 [†]	7	3.8 (1.5-7.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
Redness				
Any	140	75.3 (68.4-81.3)	10	5.3 (2.6-9.6)
Grade 3 [†]	34	18.3 (13.0-24.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
Swelling				
Any	120	64.5 (57.2-71.4)	5	2.7 (0.9-6.1)
Grade 3 [†]	14	7.5 (4.2-12.3)	0	0.0 (0.0-2.0)
Systemic reaction				
Fatigue				
Any	100	53.8 (46.3-61.1)	23	12.3 (8.0-17.9)
Grade 3 [†]	10	5.4 (2.6-9.7)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	93	50.0 (42.6-57.4)	19	10.2 (6.2-15.4)
Gastrointestinal symptoms				
Any	40	21.5 (15.8-28.1)	13	7.0 (3.8-11.6)
Grade 3 [†]	2	1.1 (0.1-3.8)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	34	18.3 (13.0-24.6)	5	2.7 (0.9-6.1)
Headache				
Any	82	44.1 (36.8-51.5)	15	8.0 (4.8-12.9)
Grade 3 [†]	4	2.2 (0.6-5.4)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	77	41.4 (34.2-48.8)	9	4.8 (2.2-8.9)
Myalgia				
Any	109	58.6 (51.2-65.8)	23	12.3 (8.0-17.9)
Grade 3 [†]	6	3.2 (1.2-6.9)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	100	53.8 (46.3-61.1)	17	9.1 (5.4-14.2)
Shivering				
Any	63	33.9 (27.1-41.2)	6	3.2 (1.2-6.9)
Grade 3 [†]	7	3.8 (1.5-7.6)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	59	31.7 (25.1-38.9)	3	1.6 (0.3-4.6)
Fever				
Any	47	25.3 (19.2-32.1)	3	1.6 (0.3-4.6)
Grade 3 [†]	0	0.0 (0.0-2.0)	0	0.0 (0.0-2.0)
Vaccine related	45	24.2 (18.2-31.0)	2	1.1 (0.1-3.8)

*Reports within 7 days after vaccination in the reactogenicity subgroup (a randomly selected subgroup of age-stratified participants) were solicited reports of injection-site reactions (pain, redness, and swelling) and systemic reactions (fatigue, fever, gastrointestinal symptoms, headache, myalgia, and shivering).

[†]Redness and swelling at the injection site were scored as grade 3 if the affected area was greater than 100 mm. Fever was scored as being present if body temperature was higher than 37.5° C and grade 3 if higher than 39.0° C (oral). All other symptoms were scored as grade 3 if symptoms prevent normal activity.

N = number of subjects with at least one documented dose

n/% = number/percentage of subjects reporting the symptom at least once when the intensity is maximum

抗体価の幾何平均増加率 (Mean Geometric Increase, 以下 MGI) は, 50 歳以上で 39.6 倍, 70 歳以上で 42.5 倍に増加した. HZ/su 群のプラセボ群に対する調整後の幾何平均値比 (Geometric Mean Rate, 以下 GMR) は, 50~59 歳で 41.27 (95%CI : 30.92~55.08), 60~69 歳で 29.26 (95%CI : 21.47~39.87), 70 歳以上で 40.34 (95%CI : 33.02~42.29) で, いずれの年齢層でも有意であった (全て $p < 0.0001$). HZ/su 群での抗体価上

昇は試験期間中, 全ての年齢層で持続し (Table 6), 3 年後の HZ/su 群の MGI は 10.1 倍であった.

考 察

本研究では ZOE-50 と ZOE-70⁽²³⁾⁽²⁴⁾ の日本人集団において, ZOE-50 から 50 歳以上の被験者での HZ に対する HZ/su の有効性を, 両試験の併合解析から 70 歳以上の被験者での HZ 及び PHN に対する HZ/su の有効性を評価した. なお本解析に当たり, 両試験の HZ 及

Table 4 Vaccine safety in the Japan cohort in ZOE-50 and ZOE-70*

	HZ/su Group (N = 544)		Placebo Group (N = 544)	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
Serious adverse event	82	15.1 (12.2-18.4)	73	13.4 (10.7-16.6)
Serious adverse event (vaccine related)	0	0.0 (0.0-0.7)	3	0.6 (0.1-1.6)
Potential immune-mediated disease	9	1.7 (0.8-3.1)	12	2.2 (1.1-3.8)
Death	26	4.8 (3.1-6.9)	28	5.1 (3.4-7.4)

*Serious adverse events were monitored in the total vaccinated cohort during the whole post-vaccination follow-up period and were defined as events that resulted in death, were life-threatening, led to hospitalization or prolongation of existing hospitalization, resulted in disability or incapacity, or caused a congenital anomaly or birth defect in the child of a participant.

N = number of subjects with at least one administered dose

n/% = number/percentage of subjects reporting the symptom at least once

Table 5 Cell mediated immune responses in the Japanese cohort in ZOE-50

	HZ/su group					Placebo group				
	Cell mediated Immunity (gE-specific CD4 (2+) T cells) †									
	Frequency			Vaccine response‡		Frequency			Vaccine response‡	
	N	Median	Q1-Q3	N	% (95% CI)	N	Median	Q1-Q3	N	% (95% CI)
≥50 years										
Month 0	63	125.0	24.1-231.1	-	-	66	141.3	48.1-279.2	-	-
Month 3	56	2,049.5	1,562.8-3,165.0	52	98.1 (89.7-100)	58	126.8	1.0-242.6	56	0.0 (0.0-6.4)
Month 14	60	925.2	589.8-1,570.4	57	63.2 (49.3-75.6)	63	77.7	1.0-195.3	59	1.7 (0.0-9.1)
Month 26	60	1,059.6	530.4-1,453.3	57	63.2 (49.3-75.6)	59	141.9	55.1-229.0	56	0.0 (0.0-6.4)
Month 38	45	755.4	531.0-1,314.3	43	53.5 (37.7-68.8)	49	72.2	1.5-183.5	47	0.0 (0.0-7.5)
50-59 years										
Month 0	22	165.4	35.7-458.3	-	-	22	171.3	66.3-303.2	-	-
Month 3	20	2,709.2	1,935.9-3,596.2	18	94.4 (72.7-99.9)	18	84.8	1.0-170.9	17	0.0 (0.0-19.5)
Month 14	22	1,085.1	809.1-1,624.1	20	75.0 (50.9-91.3)	22	77.2	1.0-191.3	20	0.0 (0.0-16.8)
Month 26	22	1,059.5	474.3-1,597.8	21	66.7 (43.0-85.4)	21	113.9	78.6-188.5	20	0.0 (0.0-16.8)
Month 38	19	755.4	538.3-1,421.2	18	55.6 (30.8-78.5)	19	18.2	1.0-107.9	18	0.0 (0.0-18.5)
60-69 years										
Month 0	23	134.1	55.3-202.4	-	-	22	126.5	25.6-229.2	-	-
Month 3	19	2,301.8	1,556.1-4,368.3	19	100.0 (82.4-100)	21	152.3	26.8-297.3	21	0.0 (0.0-16.1)
Month 14	22	904.3	585.2-2,147.3	22	63.6 (40.7-82.8)	22	28.8	1.0-162.0	22	4.5 (0.1-22.8)
Month 26	21	1,175.1	563.8-1,584.3	21	71.4 (47.8-88.7)	21	184.2	108.6-229.0	20	0.0 (0.0-16.8)
Month 38	14	758.1	531.0-1,153.4	14	50.0 (23.0-77.0)	16	104.8	55.9-197.4	16	0.0 (0.0-20.6)
≥70 years										
Month 0	18	67.0	1.0-179.5	-	-	22	128.3	46.6-286.1	-	-
Month 3	17	1,580.3	1,477.9-1,865.8	15	100.0 (78.2-100)	19	127.3	1.0-236.8	18	0.0 (0.0-18.5)
Month 14	16	609.0	439.3-949.9	15	46.7 (21.3-73.4)	19	80.6	1.0-357.7	17	0.0 (0.0-19.5)
Month 26	17	654.4	570.4-1,179.2	15	46.7 (21.3-73.4)	17	165.1	53.6-317.0	16	0.0 (0.0-20.6)
Month 38	12	815.3	421.6-1,212.3	11	54.5 (23.4-83.3)	14	130.4	26.3-250.4	13	0.0 (0.0-24.7)

Abbreviations: CI, confidence interval; gE, varicella zoster virus glycoprotein E; Q1, first quartile; Q3, third quartile.

† Cell mediated immune response was assessed in an immunogenicity subset from ZOE-50.

‡ CMI vaccine response; defined as a ≥2-fold increase (over pre-vaccination baseline levels) in the frequency of CD4 (2+) T cells after induction with gE.

び PHN に対する有効性評価のデザインは同一であり、70 歳以上の被験者はいずれかの試験へ無作為に割り付けられていたため、両試験の 70 歳以上の被験者を併合解析することは適切であると判断できる。本研究でのプラセボ群での HZ 発症率は 50 歳以上で 9.7/千人年、70 歳以上で 22.2/千人年であり、加齢に伴い上昇していた。また女性の HZ 発症率が男性より

も高く、これらの成績は日本の疫学研究で報告されたデータ^{3)~5)}と一致していた。

日本人集団において、HZ 発症リスクは 50 歳以上で 81.4%、70 歳以上で 92.4% 減少した。これらの成績はグローバルの全体集団の結果²³⁾²⁴⁾と同様であり、HZ に対する高い予防効果が日本人集団でも確認された。また、今回の 70 歳以上の日本人集団の HZ/su 群被験

Table 6 Humoral immune responses in the Japanese cohort in ZOE-50 and ZOE-70*

	HZ/su group					Placebo group				
	Humoral Immunity (Anti-gE antibodies) *									
	GMC			MGI		GMC			MGI	
	N	Value	95% CI	Value	95% CI	N	Value	95% CI	Value	95% CI
≥50 years										
Month 0	114	1,467.0	1,258.5-1,710.2	-	-	120	1,654.3	1,421.8-1,924.9	-	-
Month 3	114	58,121.6	52,275.9-64,620.9	39.6	33.9-46.4	120	1,640.7	1,406.1-1,914.5	1.0	0.9-1.1
Month 14	112	22,653.7	20,272.7-25,314.3	15.4	13.4-17.9	115	1,554.2	1,330.1-1,816.1	0.9	0.9-1.0
Month 26	108	16,758.7	14,880.0-18,874.6	11.5	10.0-13.3	107	1,823.4	1,540.8-2,157.7	1.1	1.0-1.3
Month 38	98	15,128.8	13,316.9-17,187.1	10.1	8.6-11.8	102	1,773.6	1,496.2-2,102.4	1.1	0.9-1.2
50-59 years										
Month 0	24	1,240.0	861.4-1,785.1	-	-	25	1,447.4	1,027.4-2,039.0	-	-
Month 3	24	52,707.5	45,776.2-60,688.3	42.5	30.0-60.2	25	1,380.4	971.0-1,962.5	1.0	0.8-1.1
Month 14	24	22,780.0	18,728.2-27,708.3	18.4	13.3-25.3	25	1,315.6	951.7-1,818.7	0.9	0.8-1.1
Month 26	24	15,871.6	12,684.0-19,860.3	12.8	9.2-17.8	24	1,779.5	1,155.4-2,740.8	1.3	0.9-2.1
Month 38	23	15,966.3	12,919.9-19,731.0	12.4	8.8-17.5	23	1,515.2	1,071.1-2,143.5	1.1	0.9-1.4
60-69 years										
Month 0	25	1,745.6	1,235.6-2,466.2	-	-	26	2,321.8	1,759.3-3,064.3	-	-
Month 3	25	53,906.5	41,906.2-69,343.3	30.9	22.0-43.4	26	2,140.0	1,600.6-2,861.2	0.9	0.8-1.1
Month 14	24	25,578.9	20,307.0-32,219.3	14.0	10.1-19.3	26	2,059.4	1,575.3-2,692.2	0.9	0.8-1.0
Month 26	24	20,061.2	15,767.8-25,523.6	11.0	8.1-14.8	24	2,213.9	1,658.5-2,955.4	1.0	0.8-1.2
Month 38	21	17,263.3	13,336.1-22,346.9	9.0	6.4-12.6	25	2,376.0	1,697.9-3,325.0	1.0	0.8-1.3
≥70 years										
Month 0	65	1,460.0	1,195.0-1,783.7	-	-	69	1,528.2	1,240.3-1,882.9	-	-
Month 3	65	62,028.6	53,173.2-72,358.8	42.5	34.3-52.6	69	1,580.3	1,276.5-1,956.5	1.0	0.9-1.1
Month 14	64	21,600.1	18,356.9-25,416.2	15.0	12.3-18.3	64	1,479.5	1,178.3-1,857.9	1.0	0.9-1.1
Month 26	60	15,938.4	13,399.9-18,957.7	11.3	9.2-13.8	59	1,701.7	1,350.0-2,144.9	1.1	0.9-1.3
Month 38	54	14,045.7	11,566.4-17,056.5	9.6	7.6-12.1	54	1,656.5	1,296.6-2,116.4	1.1	0.9-1.2

Abbreviations: CI, confidence interval; gE, varicella zoster virus glycoprotein E; GMC, geometric mean concentration; MGI, mean geometric increase

*Humoral immune response in subjects aged 50-69 years was assessed in an immunogenicity subset from ZOE-50, and in subjects aged ≥50 and ≥70 years in a pooled immunogenicity subset from both ZOE-50 and ZOE-70.

者から PHN は報告されず、PHN に対する有効率は 100% (95%CI : -58.7~100% ; p=0.137) であり、発症した症例数が少ないために統計学的に有意ではなかったが、日本人集団においても PHN の予防に高い効果があったと考えられる。予防効果の持続に関して、グローバルの全体集団の 70 歳以上における併合解析の 4 年目の有効性は 87.9% (95%CI : 73.3~95.4% ; p<0.0001) と高い値を維持していた¹⁵⁾。日本人集団での 4 年目の有効性は 50 歳以上で 79.6%、70 歳以上の併合解析では 100% であった。症例数が限られていたため統計学的に有意ではないものの、グローバル全体の集団と同じ傾向が見られ、日本人集団でも有効性が少なくとも 4 年間は高い水準で持続すると推測される。

局所性及び全身性特定有害事象は、グローバルの全体集団の結果²³⁾²⁴⁾と同様に日本人集団でもプラセボ群と比べ HZ/su 群で高頻度に報告された。今回の日本での HZ/su 群で報告された局所性及び全身性特定有害事象の頻度はグローバルの全体集団の結果²³⁾²⁴⁾及び過去の臨床試験の結果²²⁾²⁶⁾と比べわずかに高かったが、ZOE-50 及び ZOE-70 は各試験で個別に解析されてお

り、今回の成績とそのまま比較することは困難である。ただ、これらの有害事象は一過性であり、ほとんどが軽度から中等度であった。年齢による差は局所性特定有害事象ではみられなかったが、全身性特定有害事象では 70 歳以上の被験者に比べ 50~69 歳において発症頻度が高かった。両試験の日本人集団では、SAE、pIMD 及び死亡の発症率はグローバルの全体集団と同様に HZ/su 群とプラセボ群で同程度であり HZ/su に安全性の懸念は示されなかった。

今回、gE 特異的 CD4 [2+] T 細胞の増加及び抗 gE 抗体の上昇がみられたことにより、強固な免疫応答が日本人集団でも全ての年齢層で HZ/su により誘導されることが確認された (Table 5, 6)。これらの免疫応答は 2 回目接種 1 カ月後が最も強く、その後減少したが、接種後 12~36 カ月目まではワクチン接種前よりも高い状態で安定していた。海外で使用されている ZVL では HZ に対する有効率が 60 歳以上で 51.3%、70 歳以上で 37.6% と加齢に伴う効果減弱が示唆されているが、HZ/su では高い予防効果と強固な免疫応答の誘導が年齢に関係なくみられている。特に

Supplementary Figure: Focus on the patient

What is the context?

- Herpes zoster, or shingles, is a reactivation of the varicella-zoster virus (chickenpox) that most individuals encounter in childhood.
- Herpes zoster typically affects older individuals with skin rashes and blisters lasting for weeks. In some cases the virus attacks nerves in the affected area, causing severe pain that may last for months.

What is new?

- A vaccine based on a live attenuated form of the herpes zoster virus is available but its protection decreases after several years. A new adjuvant herpes zoster subunit candidate vaccine (HZ/su) is currently undergoing regulatory review in several countries including Japan.
- High protection against herpes zoster with HZ/su was reported in large global international clinical trials. We report here the results in these studies in those subjects participating in Japan.

What is the impact?

- This analysis of the vaccinated individuals in Japan shows high efficacy with safety of HZ/su similar to that observed in the overall global study population. The Japanese population, in particular older adults, could benefit from this new vaccine.

80歳以上では発症数が少なく統計学的有意差は検出されなかったが、HZやPHNに対する有効率が100%であったことは特筆される。

小児における水痘ワクチンの定期接種が、高齢者でのHZやPHNの発症を増加させる可能性が示唆されている²⁷⁾。相反する報告²⁸⁾もあることから解釈には注意が必要だが、わが国でも2014年10月より小児における水痘ワクチンの定期接種が開始され、高齢者でのHZやPHNの増加が懸念される。

年齢に関係なく80歳以上でも有効性が高く、その効果が4年以上持続することが期待できるHZ/suは、今後更なる高齢化社会を迎える日本において有益なワクチンになると思われる。

登録商標について：乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」は、阪大微生物病研究会の登録商標である。

謝辞：本臨床試験にご参画頂いた全ての医師、被験者及び試験参加に対するインタビュー回答者に深謝いたします。日本におけるZOE-50及びZOE-70にご参加頂いた治験担当医師の皆様へ深謝いたします（順不同）。黒木りえ先生（医療法人徳洲会福岡徳洲会病院）、白源正成先生（医療法人相生会ピーエスクリニック）、入交純也先生（医療法人沖繩徳洲会湘南鎌倉総合病院）、遠藤真弘先生（医療法人社団冠心会大崎病院東京ハートセンター）、鈴木伸先生（医療法人社団伸健会鈴木内科循環器科）、井手山晋先生（医療法人徳洲

会宇治徳洲会病院）、成富由司先生（社会医療法人原土井病院）、衣笠えり子先生（昭和大学横浜市北部病院）、北村勝哉先生（昭和大学病院）、中村賢二郎先生（医療法人天神総合クリニック）。日本語原稿の作成と校正サポートをして頂いた丸山篤志氏、武藤久雄氏、箱田始美氏（ジャパンワクチン株式会社 [JVC] 社員）に深謝いたします。本論文における統計解析を実施して頂いたGSK社のCarline Vanden Abeele氏、原稿作成と校正サポートをして頂いたMatthieu Depuydt氏、原稿の校正業務等にご協力頂いたBusiness & Decision Life Science社、メディカルライティング業務を行って頂いたIain O'Neil氏に深謝いたします。

資金援助：GSK Biologicals SA社とJVCは、全ての試験業務と全体的なデータマネジメント（データの収集、解析及び解釈）に係わった。GSK Biologicals SA社は本論文の作成及び出版に関する全ての費用を支出した。

利益相反自己申告：池松秀之は第一三共株式会社から講演料を得ている。渡辺大輔はマルホ株式会社から講演料を、マルホ株式会社及び田辺三菱株式会社より奨学寄附金を得ている。山下信行、小川正之、平野元規は、JVC(GSK社及び第一三共株式会社のjoint venture)の社員である。Marina KovacはGSK関連グループ会社の社員である。

文 献

- 1) Cohen JI : Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 255—63.
- 2) Kamiya H, Asano Y, Shiraki K, Nakano T, Higa K : Herpes zoster and its prevention. *Kansenshogaku Zasshi* 2010 ; 84 : 694—701.
- 3) Shiraki K, Toyama N, Daikoku T, Yajima M, for the Miyazaki Dermatologist Society : Herpes Zoster and Recurrent Herpes Zoster. *Open Forum Infectious Diseases* 2017 ; 4 (1) : ofx007.
- 4) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, Onishi F, Yano S, Gomi Y, *et al.* : Incidences of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Japanese Adults Aged 50 Years and Older From a Community-based Prospective Cohort Study: The SHEZ Study. *J Epidemiol* 2015 ; 25 : 617—25.
- 5) Sato K, Adachi K, Nakamura H, Asano K, Watanabe A, Adachi R, *et al.* : Burden of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults 60 years of age or older : Results from an observational, prospective, physician practice-based cohort study. *J Dermatol* 2016 ; Dec 5 : doi : 10.1111/1346-8138.13639.
- 6) Johnson RW : Herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Expert Rev Vaccines* 2010 ; 9 Suppl : 21—6.
- 7) Weinberg JM : Herpes zoster : epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol* 2007 ; 57 : S130—5.
- 8) Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, *et al.* : Shingles Prevention Study Group : A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 2271—84.
- 9) Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW Jr, McNeil SA, Vesikari T, Betts RF, *et al.* : Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50- 59 years. *Clin Infect Dis* 2012 ; 54 : 922—8.
- 10) Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, Levin MJ, Zhang JH, Looney DJ, *et al.* : Shingles Prevention Study Group. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015 ; 60 : 900—9.
- 11) Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF : Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Prevention of herpes zoster : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008 ; 57 (RR-5) : 1—30.
- 12) Hales CM, Harpaz R, Ortega-Sanchez I, Bialek SR : Centers for Disease Control and Prevention (CDC) : Update on recommendations for use of herpes zoster vaccine. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014 ; 63 : 729—31.
- 13) Varicella Vaccine Live Attenuated “Biken”. Summary of Product Characteristics.
- 14) Ozaki T, Asano Y : Development of varicella vaccine in Japan and future prospects. *Vaccine* 2016 ; 34 : 3427—33.
- 15) Cunningham AL : The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2016 ; 16 : 265—71.
- 16) Storlie J, Maresova L, Jackson W, Grose C : Comparative analyses of the 9 glycoprotein genes found in wild-type and vaccine strains of varicella-zoster virus. *J Infect Dis* 2008 ; 197 Suppl 2 : S49—53.
- 17) Cohen JI, Straus SE, Arvin AM : Varicella zoster virus and its replication. In : Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields virology*, 5th ed. Lippincott/The Williams & Wilkins Co., Philadelphia, PA, 2007 ; p. 2774—818.
- 18) Harper DR, Kangro HO, Heath RB : Antibody responses in recipients of varicella vaccine by immunoblotting. *J Med Virol* 1990 ; 30 : 61—7.
- 19) Chlibek R, Bayas JM, Collins H, de la Pinta ML, Ledent E, Mols JF, *et al.* : Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella-zoster virus subunit candidate vaccine against herpes zoster in adults ≥ 50 years of age. *J Infect Dis* 2013 ; 208 : 1953—61.
- 20) Arvin AM : Immune responses to varicella-zoster virus. *Infect Dis Clin North Am* 1996 ; 10 : 529—70.
- 21) Jacquet A, Haumont M, Massaer M, Garcia L, Mazzu P, Daminet V, *et al.* : Immunogenicity of a recombinant varicella-zoster virus gE-IE63 fusion protein, a putative vaccine candidate against primary infection and zoster reactivation. *Vaccine* 2002 ; 20 : 1593—602.
- 22) Lal H, Zahaf T, Heineman TC : Safety and immunogenicity of an AS01-adjuvanted varicella zoster virus subunit candidate vaccine (HZ/su) : a phase-I, open-label study in Japanese adults. *Hum Vaccin Immunother* 2013 ; 9 : 1425—9.
- 23) Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang SJ, *et al.* : ZOE-50 Study Group : Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015 ; 372 : 2087—96.
- 24) Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Diez-Domingo J, *et al.* : ZOE-70 Study Group : Efficacy of the herpes zoster subunit vaccine in adults 70 years of age or older. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1019—32.
- 25) Coplan PM, Schmader K, Nikas A, Chan IS, Choo P, Levin MJ, *et al.* : Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and postherpetic neuralgia for prevention trials : adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004 ; 5 : 344—56.
- 26) Chlibek R, Pauksens K, Rombo L, van

- Rijkevorsel G, Richardus JH, Plassmann G, *et al.* : Long-term immunogenicity and safety of an investigational herpes zoster subunit vaccine in older adults. *Vaccine* 2016 ; 34 : 863—8.
- 27) Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ : Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014 ; 4 : e004833.
- 28) Kawai K, Yawn BP, Wollan P, Harpaz R : Increasing incidence of herpes zoster over a 60-year period from a population-based study. *Clin Infect Dis* 2016 ; 63 : 221—6.

Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Novel Adjuvanted Subunit Herpes Zoster Vaccine in Japanese Aged 50 Years and 70 Years and Older

Hideyuki IKEMATSU¹⁾, Nobuyuki YAMASHITA²⁾, Masayuki OGAWA²⁾, Motonori HIRANO²⁾,
Martina KOVAC³⁾ & Daisuke WATANABE⁴⁾

¹⁾Japan Physicians Association, ²⁾Japan Vaccine Co. Ltd.,

³⁾GlaxoSmithKline, USA, ⁴⁾Department of Dermatology, Aichi Medical University

Two large randomized multinational efficacy trials (ZOE-50 and ZOE-70) showed that the novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/su) candidate containing varicella-zoster virus glycoprotein E (gE) and the AS01_B adjuvant system reduced the risk of herpes zoster (HZ) and post-herpetic neuralgia (PHN) by more than 90%. We conducted a descriptive subgroup analysis in subjects enrolled in Japan in these studies and evaluated the results.

Participants received two doses of HZ/su or a placebo (assigned in a 1 : 1 ratio) administered intramuscularly 2 months apart. Vaccine efficacy against HZ was assessed in participants aged ≥ 50 years in ZOE-50 and in a pooled analyses of participants aged ≥ 70 years from ZOE-70 and ZOE-50. Vaccine efficacy against PHN was also assessed as a co-primary endpoint. Safety was assessed in all subjects and reactogenicity was assessed in a subgroup of participants. Humoral and cell mediated immunogenicity (CMI) were assessed in the respective subset for which blood samples were collected.

A total of 577 participants from ZOE-50 and 511 participants from ZOE-70 were enrolled in Japan, with a total of 1,042 included in the efficacy analysis (561 and 481 subjects, respectively). Overall vaccine efficacy against HZ in 561 adults ≥ 50 years was 81.4% (95% confidence interval [CI] : 14.9-98.0%). In the pooled analysis of all Japanese ZOE-50 and ZOE-70 participants ≥ 70 years (N=608), vaccine efficacy against HZ was 92.4% (95% CI : 69.4-99.1%). As no PHN event was observed in the HZ/su group, the vaccine efficacy against PHN was 100% (95% CI : -58.7-100%). Vaccine efficacy against HZ and PHN remained high throughout 4 years of the study period. Robust humoral and CMI responses were observed and persisted throughout the study period in HZ/su recipients. Solicited reports of injection-site and systemic reactions within 7 days after injection were statistically significantly more frequent among HZ/su recipients than among placebo recipients. The frequency of serious adverse events, potential immune-mediated diseases, and deaths in the HZ/su recipients was similar to the placebo recipients and no statistically significant difference was found.

Based on above results, it can be concluded that HZ/su has demonstrated high efficacy as well as robust immunogenicity in the Japanese sub-population, in line with the results observed in the global studies. In terms of safety, no meaningful differences were detected between the Japanese population and the global population. HZ/su seems to be a valuable vaccine in Japanese elderly people.