

RHEUMATOLOGY

Rheumatology 2021;60:5149–5157
doi:10.1093/rheumatology/keab139
Advance Access publication 9 February 2021

Original article

Safety of recombinant zoster vaccine: a retrospective study of 622 rheumatology patients

Tiphaine Lenfant^{1,2}, Yuxuan Jin³, Elizabeth Kirchner¹, Rula A. Hajj-Ali¹, Leonard H. Calabrese¹ and Cassandra Calabrese ^{1,4}

膠原病 Journal Club 2022年1月19日 志水 隼人

はじめに

- 免疫介在性炎症性疾患 (immune mediated inflammatory diseases: IMIDs) の患者は、背景疾患と免疫抑制薬両面の影響により、健常者と比較して1.5-2倍の帯状疱疹 (herpes zoster: HZ) 罹患リスクがある。
- 50歳未満の患者であっても、特にJAK阻害薬を使用している場合は、有意なリスク上昇が見られる。
- HZワクチンは生ワクチン (live-attenuated zoster vaccine: LZV) とリコンビナントワクチン (recombinant zoster vaccine: RZV) がある。RZVはLZVと比べて有効性や効果の持続期間の点で優れており、ACIPでは50歳以上の成人に推奨されている。(FDAとEMAでは免疫抑制/免疫不全状態の18歳以上に適応とされている)

ZOE-50 study

Table 2. Vaccine Efficacy against the First or Only Episode of Herpes Zoster Infection.*

Cohort and Age Group	HZ/su Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy† % (95% CI)
	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	No. of Participants	No. of Confirmed Cases	Cumulative Follow-up Period ‡ person-yr	Rate of Herpes Zoster no./1000 person-yr	
Modified vaccinated cohort									
All participants in cohort	7344	6	23,297.0	0.3	7415	210	23,170.5	9.1	97.2 (93.7–99.0)
50–59 yr	3492	3	11,161.3	0.3	3525	87	11,134.7	7.8	96.6 (89.6–99.3)
60–69 yr	2141	2	7,007.9	0.3	2166	75	6,952.7	10.8	97.4 (90.1–99.7)
70 yr or older	1711	1	5,127.9	0.2	1724	48	5,083.0	9.4	97.9 (87.9–100.0)
Total vaccinated cohort									
All participants in cohort	7698	9	25,584.5	0.4	7713	235	25,359.9	9.3	96.2 (92.7–98.3)
50–59 yr	3645	3	12,244.9	0.2	3644	95	12,162.5	7.8	96.9 (90.6–99.4)
60–69 yr	2244	5	7,674.1	0.7	2246	83	7,581.8	10.9	94.1 (85.6–98.1)
70 yr or older	1809	1	5,665.5	0.2	1823	57	5,615.6	10.2	98.3 (89.9–100.0)

P: HZの既往やワクチン接種歴がなく、免疫抑制状態ではない50歳以上の患者

I: RZVを接種 (7698名)

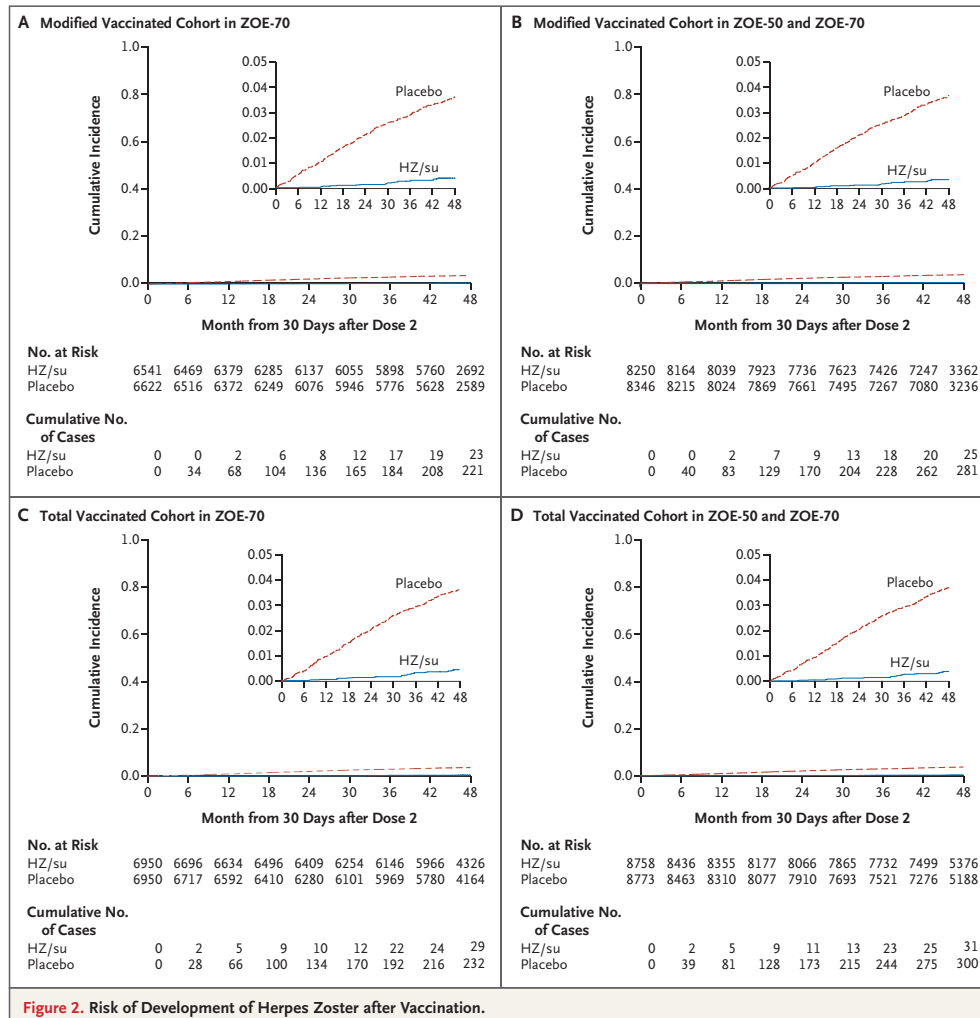
C: PBOを接種 (7713名)

O: vaccine efficacy

平均フォローアップ3.2年

N Engl J Med 2015;372:2087-96.

ZOE-70 study



P: HZの既往やワクチン接種歴がなく、免疫抑制状態ではない70歳以上の患者

I: RZVを接種 (6950名)

C: PBOを接種 (6950名)

O: vaccine efficacy

平均フォローアップ^o3.7年

N Engl J Med 2016;375:1019-32.

Figure 2. Risk of Development of Herpes Zoster after Vaccination.

- IMiDsやその他の免疫抑制状態の患者はHZリスクが高いにもかかわらず、臨床試験では大部分が対象から除外されており、有効性や安全性は明らかになっていない。
- また新規の強力なアジュバントシステムであるAS01_Bが組み込まれていることによる全身反応と注射部位反応を含む反応原性 reactogenicity の発症率が増加している。
- このアジュバントは、*Salmonella* sp.から得られたリポ多糖の無毒化誘導体とチリ産ソープバーク樹皮由来のサポニン(QS-21)という2つの免疫刺激物質からなり、それらは相互的に自然免疫反応を刺激する。

シングリックス 筋注用

SHINGRIX

規制区分：

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋

により使用すること

承認番号	23000AMX00460
販売開始	2020年1月

2. 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。

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 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
- 2.4 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

3. 製法の概要及び組成・性状

3.1 製法の概要

本剤は、抗原製剤及び専用溶解用液からなる。抗原製剤は組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生された水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）糖タンパク質E（gE）抗原をクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。専用溶解用液は、グラム陰性菌*Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（MPL）、南米に自生する樹木*Quillaja saponaria* Molinaの抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン（QS-21）及びそれらを包含するリポソームからなるAS01Bアジュバントを含有する。

3.3 製剤の性状

販売名	シングリックス筋注用 抗原製剤	シングリックス筋注用 専用溶解用液
剤形・性状	白色の凍結乾燥注射剤 抗原製剤を専用溶解用液で 溶解したとき、乳白光を呈 する無色～微褐色の液	乳白光を呈する無色～ 微褐色の液
pH	5.9～6.5（溶解後）	
浸透圧比 （生理食塩液 に対する比）	1.4～1.6（溶解後）	

4. 効能又は効果 帯状疱疹の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を予防接種法に基づく水痘の予防接種に転用することはできない。

6. 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0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

標準として1回目の接種から2か月後は2回目の接種を行うこと

シングリックス 筋注用

SHINGRIX

規制区分：

生物由来製品

劇薬

処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 - 医師等の処方箋

により使用すること

承認番号	23000AMX00460
販売開始	2020年1月

2. 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

接種を

2.1 明らか

2.2 重篤

2.3 本剤

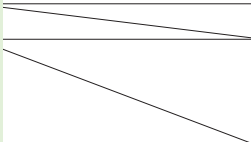
ことが

2.4 上記

態にあ

AS01_Bは自然免疫反応を刺激するため、
背景にあるIMIDsのflareを
引き起こしうるといふ理論的懸念がある

3.3 製剤の性状

シングリックス筋注用 専用溶解用液
白光を呈する無色～ 褐色の液


3. 製法の概要

3.1 製法の概要

本剤は、抗原製剤及び専用溶解用液からなる。抗原製剤は組換えDNA技術を応用して、チャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞により産生された水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）糖タンパク質E（gE）抗原をクロマトグラフィーで精製し、安定剤を加え充填した後、凍結乾燥したものである。専用溶解用液は、グラム陰性菌*Salmonella minnesota* R595株のリポ多糖の非毒性型誘導体である3-脱アシル化-4'-モノホスホリルリピッドA（MPL）、南米に自生する樹木*Quillaja saponaria* Molinaの抽出液を精製して得られた精製キラヤサポニン（QS-21）及びそれらを包含するリポソームからなるAS01_Bアジュバントを含有する。

4. 効能又は効果 帯状疱疹の予防

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤を予防接種法に基づく水痘の予防接種に転用することはできない。

6. 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0.5mLを2か月間隔で2回、筋肉内に接種する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 接種間隔

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

目的

IMiDs患者におけるRZVの安全性に関する知見を得るため、疾患flare, 有害事象, HZ発症の発生率を評価した。

患者

- Cleveland Clinic Rheumatology Departmentでフォローされており、2018年2月から2020年3月の間にRZVを接種した患者
- 組み入れ基準：
 - 18歳以上
 - 研究期間中に最低1回はRZVを接種
 - ワクチン接種時と12週後の間の臨床状況と治療についてのデータが利用可能である

- Flareや有害事象、HZ発症は、患者ポータルや電話確認と合わせてリウマチ科のチャートレビューで確認した。
- Flareの定義
それぞれのワクチン接種の12週以内に、
 - 1) IMIDに関連したと主治医が感じた症状の悪化や新規の症状が、カルテや電話、患者ポータルに記録されている
 - 2) 主治医によりPSLの開始あるいは増量が行われた場合、のどちらかを満たすものとした。

結 果

- 622名が組み入れ基準に合致
 - 女性 67%
 - 年齢 67歳 (中央値)
 - HZの既往あり 15%
 - 359名 (58%) がIMIDsとしてフォロー
 - 全体の43%, IMIDs患者の34.5%が、
RZVを受けるそれぞれ6.3年前と5.8年前に
LZVを接種済み

TABLE 1 General characteristics of IMID patients according to glucocorticoid use and disease flare

General characteristics of IMID patients (<i>n</i> = 359)			
Age (years), median IQR		66 [60–74]	
Gender (female)		236 (66%)	
Ethnicity (White)		302 (84%)	
Ethnicity (Black)		49 (14%)	
	Total IMID	On GC	≥1 Flare ^a
IMID subgroups	<i>n</i> = 359 (100%)	<i>n</i> = 125 (35%)	<i>n</i> = 59 (16%)
RA	88 (25%)	37 (42%)	21 (24%)
Vasculitis	50 (14%)	23 (46%)	5 (10%)
PMR	29 (8%)	21 (72%)	5 (17%)
Gout	28 (8%)	3 (11%)	5 (18%)
SLE	24 (7%)	10 (42%)	4 (17%)
PsA	20 (6%)	6 (30%)	2 (10%)
Inflammatory arthritis	19 (5%)	5 (26%)	3 (16%)
Sjögren	18 (5%)	0 (0%)	2 (11%)
SpA	17 (5%)	2 (12%)	2 (12%)
CPPD	14 (4%)	2 (14%)	3 (21%)
Myositis	9 (3%)	3 (33%)	2 (22%)
Scleroderma	9 (3%)	1 (11%)	0 (0%)
IBD related arthritis	8 (2%)	1 (13%)	1 (13%)
Other	26 (7%)	11 (42%)	4 (15%)

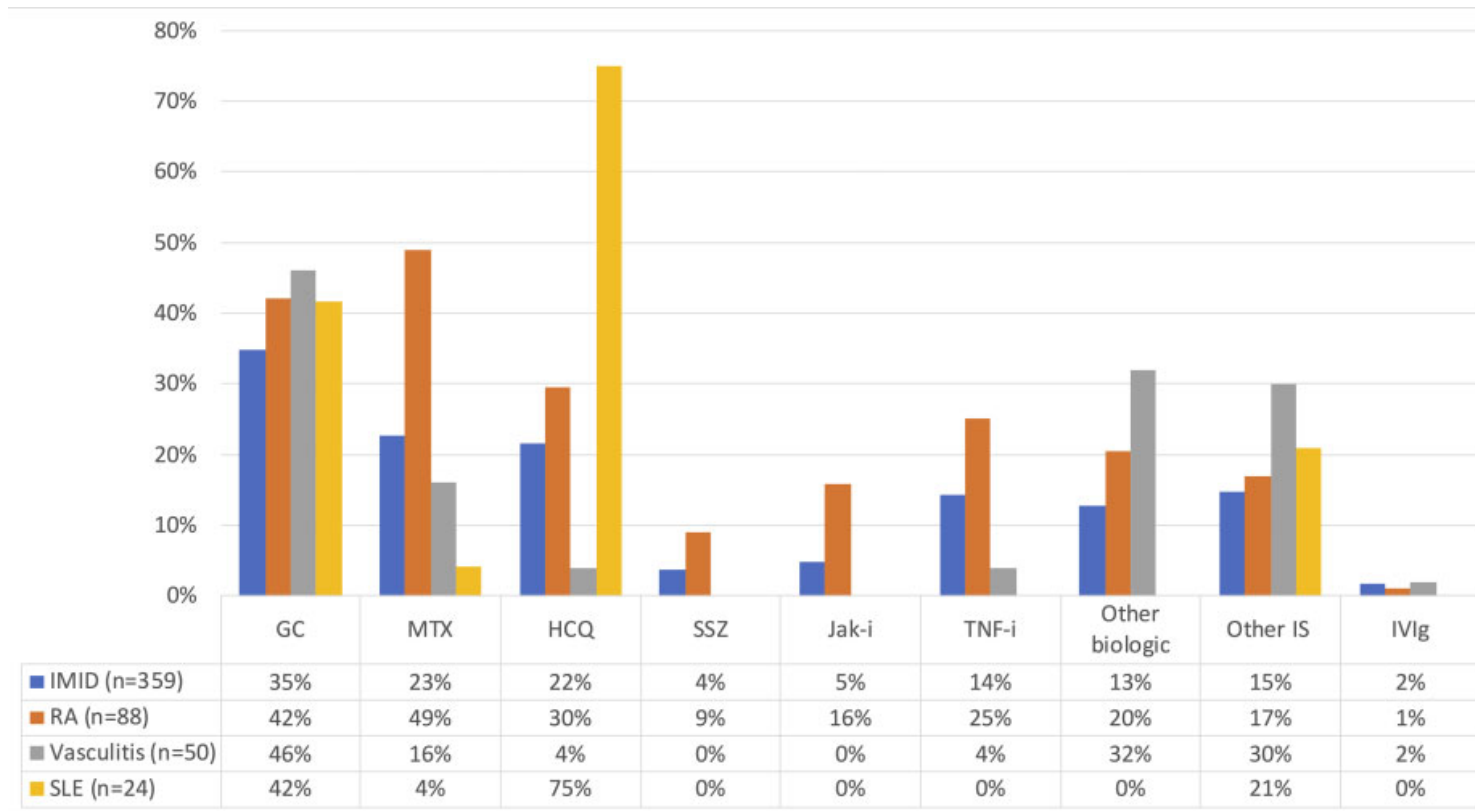
CPPD: calcium pyrophosphate deposition; GC: glucocorticoids; IBD: inflammatory bowel disease; IMID: immune mediated inflammatory diseases; IQR: interquartile range; SpA: spondyloarthropathy. ^a≥1 disease flare in the 12 week-period following each RZV dose.

TABLE 1 General characteristics of IMID patients according to glucocorticoid use and disease flare

General characteristics of IMID patients (n = 359)		
Age (years), median IQR	66 [60–74]	
Gender (female)	236 (66%)	
Ethnicity (White)	302 (84%)	
Ethnicity (Black)	10 (3%)	
		≥1 Flare ^a
		= 59 (16%)
IMID		
RA		21 (24%)
Vasc	• 大～中型血管炎 40%	5 (10%)
PMF	(GCA 13名、RP 4名、ベーチェット病 2名、TAK 1名)	5 (17%)
Gou		5 (18%)
SLE		4 (17%)
PsA		2 (10%)
Infla	• 小型血管炎 50%	3 (16%)
Sjög	(GPA 12名、EGPA 5名、MPA 5名、クリオグロブリン血管炎	2 (11%)
SpA	2名、抗GBM抗体病 1名)	2 (12%)
CPF		3 (21%)
Myo		2 (22%)
Scle		0 (0%)
IBD	• その他 (CNS血管炎、網膜血管炎、皮膚血管炎、軟骨炎)	1 (13%)
Othe		4 (15%)

CPPD: calcium pyrophosphate deposition; GC: glucocorticoids; IBD: inflammatory bowel disease; IMID: immune mediated inflammatory diseases; IQR: interquartile range; SpA: spondyloarthropathy. ^a≥1 disease flare in the 12 week-period following each RZV dose.

RZV接種時に受けていた治療



GC: glucocorticoids; IMID: immune mediated inflammatory disease; IVIg: intravenous immunoglobulin; Jak-i: Jak-inhibitors; Other biologic: abatacept, apremilast, belimumab, mepolizumab, rituximab, secukinumab, tocilizumab, ustekinumab; Other IS: other immunosuppressant, AZA: azathioprine, LEF: leflunomide, cyclosporine, MMF: mycophenolate mofetil, tacrolimus; RZV: recombinant zoster vaccine; TNF-i: TNF inhibitors.

RZVの接種

- 1回のみ接種 146名 (23%)
 - 2回とも接種 476名 (77%)
- (間隔の中央値 2.9か月)

有害事象

- 54/622名 (8.7%) で有害事象が報告された。
- 局所反応 (注射部位の発赤、腫脹、痛み、筋痛) が最多 (19名, 3%)
- 全身倦怠感 (2%), 筋肉痛 (2%), 発熱 (1%)
- 頭痛、悪心、非特異的flu-likeな症状は < 1%
- 大部分は軽症から中等症

HZの発症

- 中央値36週間フォローし、全体の発症率は0.6% (4名)
- それぞれ接種から2, 4, 10, 10か月後に発症
- 4名のうち3名は非IMID患者
- IMID患者の1名は、PSL 5 mg/日内服中の77歳PMR患者

IMIDsのflare

- 59/359名 (16%) がflareを経験

RA	21/88名	24%
CPPD	3/14名	21%
痛風	5/28名	18%
PMR	5/29名	17%
SLE	4/24名	17%
炎症性関節炎	3/19名	16%
血管炎*	5/50名	10%
SpA	2/17名	12%
PsA	2/20名	10%

34名は初回接種後に、17名は2回目接種後に発症。8名は初回、2回目接種後のどちらでもflareを発症した（それぞれ接種31日後と45日後（中央値）にflareを発症）。

18名では、flareは治療法の変更と時間的に関連が見られた。

FlareはGCで治療されることが最も多く、15名（25%）では免疫抑制薬の変更を要した。

*MPA, ベーチェット病, GCA, 皮膚血管炎, RPが1名ずつ

解析

TABLE 2 Statistical analysis of risk factors for IMID flare after RZV

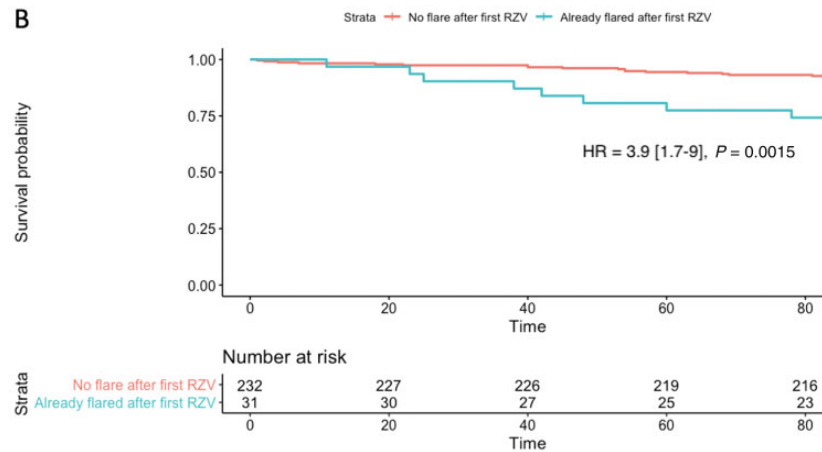
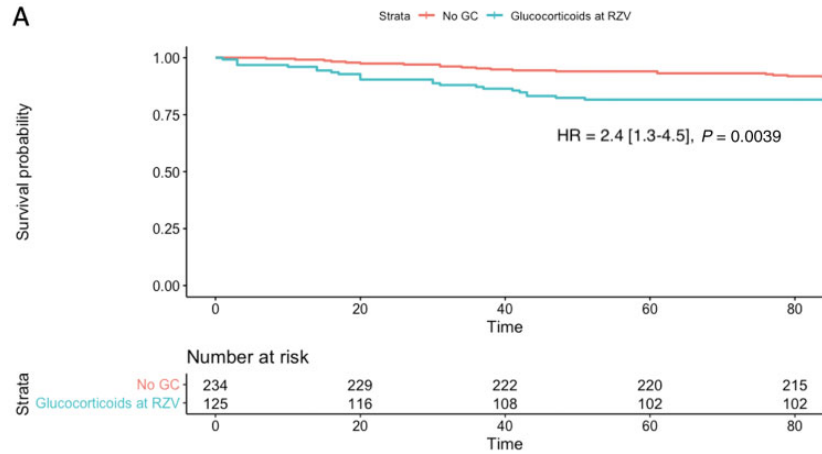
	No flare (n = 300)	Flare (n = 59)	Univariate analysis P-value	Multivariate analysis adjusted for significant factors	
				Adjusted OR [IC95%]	P-value
Median age (years)	67	67	0.962		
Gender (female)	66%	63%	0.592		
Ethnicity (white)	84%	86%	0.445		
RA (vs others)	n = 67 22%	n = 21 36%	0.030	1.57 [0.8, 2.98]	0.173
Treatment at RZV					
Glucocorticoids	31%	53%	0.002	2.31 [1.3, 4.1]	0.004
Jak-inhibitors	4%	10%	0.032	2.09 [0.64, 6.34]	0.203
HCQ	21%	25%	0.416		
MTX	22%	25%	0.565		
TNF inhibitors	14%	17%	0.509		
Other biologic	12%	15%	0.539		
Other immunosuppressant	14%	19%	0.358		
Baseline laboratory findings					
Elevated CRP (n = 270)	14%	11%	0.631		
Median CRP (mg/dl)	0.3	0.4	0.597		
Elevated ESR (n = 227)	31%	28%	0.710		
Median ESR (mm)	9	10	0.842		
Positive RF	19%	24%	0.405		
Positive CCP	14%	20%	0.213		
Positive ANA	27%	25%	0.803		
Positive ANCA	6%	2%	0.177		

単変量解析では、ワクチン接種時のGC使用、JAK阻害薬使用、RA患者でflareの発症率が高いとされた。

多変量ロジスティック回帰分析では、**ワクチン接種時のGC使用のみ**がflareに関連していることが示された。

治療の変更(RZV投与前後やflare前のBioの変更や中止、投与量調整、GC減量)をした時期とRZV接種が同じタイミングだった患者を除いた二次解析では、RZV接種時のGC使用はflareのリスク因子ではなかった。

Fig. 2 Time-to-flare survival analysis



(A) Survival analysis of the time to flare in the 12-week time period following the first dose of RZV in 359 IMID patients (multivariate Cox-model). (B) Survival analysis of the time to flare in the 12-week time period following the second dose of RZV in 263 IMID patients having received both doses (multivariate Cox-model).

Cox比例ハザードモデル

A) ワクチン接種時のGC使用はRZV初回接種後のflareの有意义的な予測因子だった

B) 初回接種後のflareが、2回目接種後のflareに有意に関連していた

ディスカッション

- 本研究では、GCの使用がflareのリスク因子だった。
- これは疾患活動性が高い状態だったことを示唆しているかもしれない、疾患活動性が落ち着くまでは接種を遅らせるほうが良いのかもしれない。

本研究の限界

- 後方視的研究であり、flareを正確に捉えられていないかもしれない（より軽微なものは見逃されている可能性がある）。
- 対照群がないため、大部分の症例ではそのタイミングから関連はありそうではあるが、flareとワクチン接種との間に因果関係があるとは明確に言うことができない。
- 短期間（中央値 36週）のフォローに留まっており、RZVの有効性については結論づけることはできない。