

带状疱疹ワクチンファクトシート

第2版

令和6(2024)年6月20日改訂

(令和6(2024)年11月1日一部修正)

国立感染症研究所

— 訂正 —

带状疱疹ワクチンファクトシート第2版（令和6(2024)年6月20日改訂）の一部記載に誤植がありました。

下記のように訂正いたします。

45ページ

「また、Gruppig らの報告では、… 215 例に対して 1 か月の間隔で…」

→ 「また、Gruppig らの報告では、… 215 例に対して 2 か月の間隔で…」

目次

| | |
|------------------------------|----|
| 1. 帯状疱疹の基本的知見 | |
| (1) はじめに | 7 |
| (2) 疾患の特性 | 8 |
| ① 臨床症状 | 8 |
| ② 鑑別を要する他の疾患 | 15 |
| ③ 検査法 | 16 |
| ④ 治療法 | 17 |
| ⑤ 予防法 | 20 |
| (3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較） | 20 |
| ① 患者数および罹患率 | 20 |
| ② 重症者数、死亡者数等 | 28 |
| 2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性 | |
| (1) 接種の目的 | 31 |
| (2) 製造販売承認されている製剤 | 31 |
| ① 乾燥弱毒生水痘ワクチン | 31 |
| ② 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン | 31 |
| (3) 開発中のワクチン | 31 |
| (4) 有効性の観点 | 32 |
| ① 免疫原性 | 32 |
| ② 疾病抑制効果 | 33 |
| ③ 持続性 | 34 |
| (5) 安全性の観点（副反応の頻度、重篤な副反応等） | 34 |
| I 乾燥弱毒生水痘ワクチン | 34 |
| ① 接種に係る安全性 | 34 |
| ② 帯状疱疹の既往のある者に対する安全性 | 38 |
| ③ 免疫抑制剤使用中の患者に対する安全性 | 39 |
| ④ 接種方法の違いによる安全性 | 40 |
| II 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン | 40 |
| ① 接種に係る安全性 | 40 |
| ② 免疫抑制状態にある者に対する安全性 | 46 |
| (6) 医療経済学的な観点 | 49 |
| (7) 諸外国の導入状況 | 62 |
| 3. 引用文献 | 66 |
| 4. 執筆担当者 | 83 |

序 文

日本において 2016 年 3 月から、乾燥弱毒生水痘ワクチンに 50 歳以上の人に対する帯状疱疹の予防効果が効能として追加承認されたことを受け、2017 年 2 月に「帯状疱疹ワクチンファクトシート」が第 6 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会に提出された。その後、2018 年 3 月に乾燥組換え帯状疱疹ワクチンについて 50 歳以上の人に対する帯状疱疹の予防を効能・効果として製造販売が承認され、2020 年 1 月に販売開始となった。2023 年 6 月に「帯状疱疹に罹患するリスクが高い 18 歳以上の者」にも適用拡大された。乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの有効性・安全性等や乾燥弱毒生水痘ワクチンの帯状疱疹予防についての有効性の持続期間等についての知見が一定集積したことを受け、2023 年 11 月の第 21 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会ワクチン評価に関する小委員会にて、「帯状疱疹ワクチンファクトシート」の更新版を作成することが議論された。

本更新版では、初版ファクトシート発刊後に明らかになった帯状疱疹の疾患特性、その疫学、予防接種の効果、安全性、医療経済学的評価、諸外国の導入状況を中心に、2024 年 1 月まで（一部それ以降）のエビデンス、状況について追記または情報更新をした。

帯状疱疹ワクチンのわが国の予防接種政策における位置づけ、スケジュールなどに関する今後の議論の場で、本資料が活用されれば幸いである。

要 約

疾病の特性

帯状疱疹は、水痘帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：VZV）の初感染後、脊髄後根神経節（知覚神経節）、脳神経節に潜伏感染している VZV が再活性化することによって、神経支配領域（デルマトーム）に、時に疼痛を伴う水疱が集簇して出現する疾患である。VZV の再活性化には VZV に対する特異的な細胞性免疫の低下が関与している。85 歳の人の約 50%が帯状疱疹の罹患歴を有していると報告されている。また、80 歳までに 3 人に 1 人が帯状疱疹を経験すると推定されている。

帯状疱疹の合併症の一つに帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia：PHN）がある。発症頻度は年齢や症例定義、報告によって異なるが、PHN は帯状疱疹患者の 10～50%で生じるとされている。加齢は PHN の重要なリスク因子である。また、ラムゼイ・ハント症候群、眼合併症、髄膜炎・脳炎、血管炎・脳梗塞、横断性脊髄炎・運動神経炎、内臓播種性 VZV 感染症など様々な合併症が存在する。免疫不全を有する者では、帯状疱疹の発症および重症化のリスクが高まる。さらに、水疱病変には VZV が存在することから感染源となり、感受性者は水痘を発症する可能性がある。

帯状疱疹患者への抗ウイルス薬の投与により、ウイルス排出期間の短縮、新規皮膚病変出現の抑制、皮膚病変の治癒の促進、疼痛期間の短縮と重症度の低減、PHN の発症頻度の減少などの効果が認められる。抗ウイルス薬として主に現在わが国で使用されているのは、ウイルス由来の酵素によってリン酸化されて抗ウイルス活性を示す核酸アナログ剤と、ウイルス DNA 合成にかかわる酵素活性を直接阻害する薬剤の二通りである。抗ウイルス薬は皮疹出現後 3 日以内に投与がなされることが望ましく、遅くとも 5 日以内に投与を開始する。PHN は帯状疱疹発症後期の知覚神経の損傷により起こることから、PHN 発症予防にはより早期に抗ウイルス薬投与を開始することが重要である。

国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）

国内で実施された大規模疫学調査として、宮崎スタディ（1997～2020 年）および SHEZ スタディ（2009～2012 年）が報告されている。宮崎スタディにおける帯状疱疹の罹患率は全体で 3.61～6.50/千人・年であり、年齢別・性別の罹患率は男女とも 2020 年時点で 50 歳未満は 0.37～4.80/千人・年であったが、50 歳代から上昇し、70 歳代（10.45/千人・年）でピークを示した。50 歳以上の成人を対象とした SHEZ スタディでは、罹患率は 10.9/千人・年であった。帯状疱疹患者の 19.7%が PHN を発症し、年齢別では 80 歳代で 32.9%、60 歳代で 13.6%であった。PHN の罹患率（/千人・年）は全体で 2.1（男性 1.7、女性 2.4）であり、男女に有意差はなかった。

韓国では、2006 年から 2015 年の 10 年間で調整後罹患率が 4.23 から 9.22/千人・年に増加し、入院率も約 2 倍に増加した。イタリアでは、人口 10 万人あたりの入院率（/10 万人・年）は、50 歳未満、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上で、それぞれ 1.31、3.83～5.28、7.19～10.31、14.07～16.99、20.48～21.55 であった。スペインでは、15 歳以上および 50 歳以上の罹患率は、それぞれ 5.02 と 8.60 であった。一方、全国サーベイランス（2014～2018 年）、スペイン入院データベース（1998～2018 年）、スペイン死亡統計（1999～2018 年）を用いた、国際疾病分類コードに基づいて主診断または副診断に帯状疱疹診断のある症例を抽出した解析では、帯状疱疹罹患率は 351.6/10 万人、50 歳以上では 625.5/10 万人で、罹患率は年齢と共に増加し常に女性の方が高かった。全体の入院率は 6.75/10 万人、50 歳以上の入院率は 15.7/10 万

人であった。ドイツで行われた死亡率に関する調査では、50歳以上で帯状疱疹に関連した死亡例は年間に平均66人で、その死亡率は0.21(0.16~0.26)/10万人・年と報告された。また、オーストラリアでは50歳以上の死亡例で帯状疱疹が診断名として記録されていたのは129人であり、死亡率は0.27/10万人・年と報告されている。スウェーデンの調査では、50歳以上の死亡率は男性で0.26/10万人・年、女性で0.67/10万人・年であった。

予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

製造販売承認されている製剤

2016年3月に、一般財団法人阪大微生物病研究会(阪大微研)の乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®の効能・効果に、「50歳以上の者に対する帯状疱疹の予防」が追加され、国内での帯状疱疹ワクチン接種が可能になった。海外では、阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンと同じOka株を元に作製されている弱毒生帯状疱疹ワクチンZOSTAVAX®が発売されており、同等の有効性が期待できると考えられている。2018年3月には、グラクソ・スミスクライン(GSK)社の乾燥組換え帯状疱疹ワクチンShingrix®が、50歳以上の者に対する帯状疱疹予防を効能効果として製造販売承認された、このワクチンは、VZVウイルス粒子の表面タンパク質の一つであるglycoprotein E(gE)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り、2023年6月に帯状疱疹罹患リスクが高い18歳以上の者に適用が拡大された。

効果

帯状疱疹ワクチン接種の目的は帯状疱疹の発症のリスクを低減させ、重症化を予防することである。米国における60歳以上を対象に行ったメルク社の弱毒生帯状疱疹ワクチンZOSTAVAX®の帯状疱疹発症予防効果を調べた研究では、帯状疱疹発症、PHN発症、疾病負荷が、それぞれ51.3%、66.5%、61.1%減少したと報告されている。また、別の研究では、ワクチン接種群の帯状疱疹発症阻止効果は69.8%であった。わが国における50歳以上を対象にした阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®¹回接種後の帯状疱疹およびPHNの予防効果はそれぞれ、27.8%および73.8%であった。GSK社乾燥組換え帯状疱疹ワクチンShingrix®の有効性については、50歳以上、70歳以上を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験の報告(観察期間中央値約3年)で、帯状疱疹予防効果はそれぞれ97.2%、89.8%であった。また、両試験の70歳以上の参加者を合わせたプール解析では、帯状疱疹予防効果91.3%、PHN予防効果88.8%であった。米国で50歳以上を対象にした電子健康記録に基づく後方視的調査では、帯状疱疹に対するワクチン効果は83.5~85.5%であった。米国の65歳以上を対象にした調査では帯状疱疹およびPHNに対するワクチン効果はそれぞれ70.1%および76.0%であった。

持続性

ZOSTAVAX®接種後の発症阻止効果の持続性については、接種後4~7年間では帯状疱疹発症とPHN発症が、それぞれ39.6%、60.1%減少し、疾病による死亡や損失した生活の質を示す疾病負荷は50.1%減少することが明らかにされた。また、接種後7~11年間では、帯状疱疹発症とPHN発症が、それぞれ21.1%、35.4%減少し、疾病負荷が37.3%減少したと報告されている。さらに、60歳以上を対象とした研究では、ワクチン接種後1年以内の帯状疱疹発症阻止効果はワクチン非接種者と比較して68.7%で、接種8年目

ではその効果は 4.2%に低下したと報告されている。日本を含む 18 か国で実施された Shingrix®の第 III 相臨床試験のフォローアップ調査によると、2 回目接種後の追跡期間 8 年、9 年および 10 年におけるワクチン効果は、それぞれ、 $\geq 83.3\%$ 、72.7% および 73.2%であった。

安全性

乾燥弱毒生水痘ワクチン

海外で承認されている ZOSTAVAX®と比較して、日本の乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®はウイルス力価と大きな差はない。ZOSTAVAX®および乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®の帯状疱疹予防としての接種時の安全性について特段の懸念は報告されていないが、50 歳以上を対象とした国内臨床試験では、ワクチン接種後 6~8 週までの副反応の発現割合は 50.6%（5%以上 [注射部位の発赤、そう痒感、熱感、腫脹、疼痛、硬結]、1~5%未満 [発疹、倦怠感]、1%未満 [紅斑、そう痒、関節痛、筋骨格痛、動悸、疼痛]）であった。60 歳以上を対象とした大規模研究では、ワクチン接種群はプラセボ群と比較して接種後の有害事象に有意差は認められなかった。

乾燥組換え帯状疱疹ワクチン

50 歳以上または 70 歳以上を対象とした Shingrix®の海外の臨床試験では、接種部位の有害事象は頻度が高く報告されるが、ワクチン接種に関連する死亡例は報告されず、同臨床試験において日本人を対象としたサブグループ解析においてもワクチン接種と関連する重篤な有害事象や死亡は認められなかった。また、自家造血幹細胞移植患者、造血器腫瘍患者、化学療法中の患者等の免疫抑制状態にある者に対する接種の安全性も報告されており、ワクチン接種と関連する重篤な有害事象や死亡例は報告されなかった。

医療経済学的な観点

マルコフモデルを用いて、年齢ごとにワクチン非接種、生ワクチン接種、組換えワクチン接種の 3 つの戦略を比較した。ワクチン効果の持続ならびに QOL 値等については複数のシナリオによる分析も実施した。費用対効果の基準値を IQALY あたり 500 万円および 600 万円に設定した場合、全ての年齢階層でいずれかのワクチン接種が非接種に比べて費用対効果の点で優れることが確認された。年齢別の分析では、50 歳から 65 歳までは組換えワクチンが費用対効果の点で概ね優れていたが、それ以上の年齢ではシナリオや基準値によって生ワクチンが推奨される場合もあった。一定の年齢以上の全員に接種するシナリオでも組換えワクチンが概ね優れていたが、高年齢層に限定した場合には生ワクチンが優れる場合もあった。

諸外国の導入状況

ZOSTAVAX®は、米国において 2006 年に製造販売承認された。一方の Shingrix®は 2017 年にカナダで初めて製造販売承認され、2024 年 1 月現在、米国、カナダ、オーストラリア等のほか、EU において製造販売承認されている（国の予防接種スケジュールに含まれない国も含む）。一部の国では 18 歳以上の免疫不全者に対して Shingrix®の接種も推奨している。WHO は 2014 年 6 月のポジションペーパーにおいて、「ほとんどの国では帯状疱疹の疾病負荷がはつきりせず、この比較的新しいワクチンの使用に関しての十分なデータもないことから、WHO は現時点で帯状疱疹ワクチンの定期接種化に関して推奨をするもの

ではない」とした上で、「しかしながら、高齢者人口を抱える国や高齢化にシフトしている国々では、疾病負荷の重要性が認識され、かつプログラムを有効と考えるならば、带状疱疹ワクチンの定期接種化の導入を決めてもよいだろう。带状疱疹ワクチンプログラムを推進しようとする国々では、最適な接種年齢と接種スケジュールを決めるに際し、年齢依存的な疾病負荷およびワクチン有効性、防御期間、費用対効果を考慮すべきである。」との見解を示している。

1. 帯状疱疹の基本的知見

(1) はじめに

水痘帯状疱疹ウイルス（Varicella-Zoster virus：VZV）は初感染後、生涯にわたって脊髄後根神経節（知覚神経節）、脳神経節に潜伏感染する。潜伏感染細胞は主に神経細胞であるが、一部サテライト細胞にも潜伏する。潜伏感染しているVZVが、加齢、疲労、ストレス、悪性腫瘍、免疫抑制状態等をきっかけとして再活性化し、帯状疱疹を引き起こす^{1,2}。VZVの再活性化には様々な研究成果が発表されているが、VZVに対する特異的な細胞性免疫の低下が関与すると報告されている^{3,4,5}。

水痘罹患歴のある人では約10～30%が生涯に一度は帯状疱疹を発症する^{6,7}。また、85歳の人の約50%が帯状疱疹の罹患歴を有しているという報告もある⁸。1997年から2011年に宮崎県で実施された帯状疱疹の大規模調査では、80歳までに3人に1人が帯状疱疹を経験すると推定された⁹。

性差に関しては、同等¹という報告もあるが、一般的に女性の罹患率が高い⁸。50歳以上の成人を対象として2008年から2009年に日本で実施された疫学研究では、帯状疱疹全体の罹患率は10.9/千人・年であるが、男性の罹患率8.5/千人・年に対して、女性の罹患率は12.8/千人・年と高く、年齢、帯状疱疹の既往を調整したハザード比は1.5（95%信頼区間（confidence interval：CI）：1.2～1.8）⁵と報告されている。

日本では1987年に水痘の予防として乾燥弱毒生水痘ワクチンが製造販売承認され、2014年10月に予防接種法に基づく定期接種に導入されたが、定期接種導入前の接種率は30～40%程度で、毎年100万人規模の水痘の流行を繰り返してきた。予防接種法に基づく感染症流行予測調査によると、成人のVZVに対する抗体保有率（酵素抗体法：EIA法による。4.0以上で抗体保有と考える。）は90%以上と報告され（図1）¹⁰、日本の成人のほとんどがVZVに既感染で、帯状疱疹の発症リスクを有している。水痘ワクチンの定期接種化により2015年以降、小児の水痘患者数が大きく減少している（図2）。VZV既感染者にとって、水痘患者との接触によるVZVに対する免疫のブースター（増強）の機会が減少することで、帯状疱疹患者が増加する可能性が推測され¹¹、帯状疱疹の疫学の動向が注目されている。

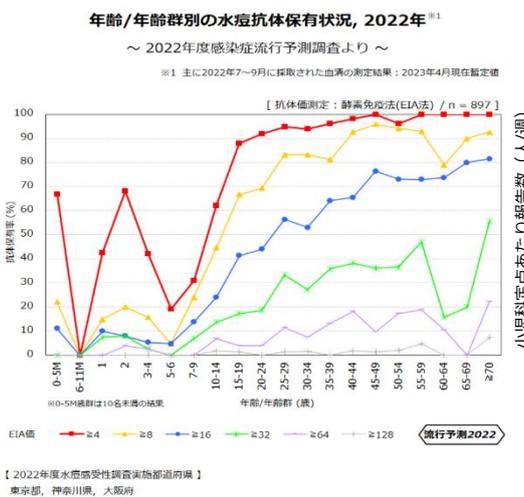


図 1. VZV に対する抗体保有率

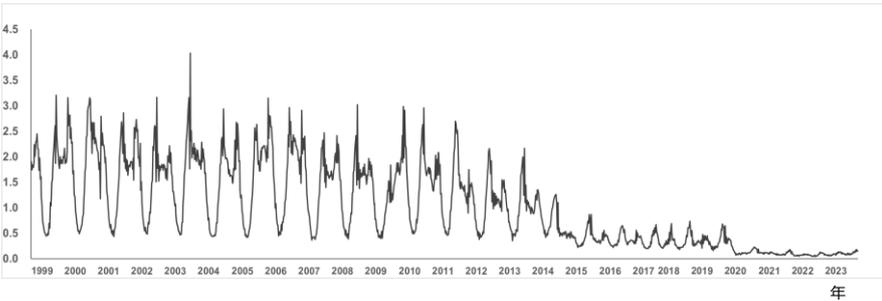


図 2. 感染症発生動向調査 小児科定点あたり水痘患者報告数の診断週別推移 1999年第14週～2023年第52週（2024年2月27日現在）

(2) 疾患の特性

① 臨床症状

1) 潜伏期間と発症に関する要因

VZV 初感染から水痘発症までの潜伏期間は 2 週間程度 (10~21 日) であるが、VZV 初感染から帯状疱疹発症までの期間は一定ではない。加齢は帯状疱疹の重要なリスク因子とされ⁸、50 歳以上になると発症頻度が高まり、70 歳以上で更に高くなる⁵。

年齢と細胞性免疫の関連に関して、細胞性免疫の指標として水痘抗原皮内テストを用いて検討された報告がある¹²。糖タンパク質酵素結合免疫吸着測定法 (Glycoprotein Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay : gpELISA 法) で抗 VZV 抗体 (液性免疫の指標) 陽性が判明している 50~70 歳代の成人 129 人において、高齢であるほど水痘抗原皮内テストへの反応性は減衰しており、陰性者の割合は 50 歳代で 20.3% (16/79 人)、60 歳代で 48.0% (12/25 人)、70 歳代では 56.0% (14/25 人) と年齢とともに増加していた¹²。その他、50 歳以上を対象とした国内の帯状疱疹に関する大規模調査でも、水痘抗原皮内テストにおける反応性は年齢とともに有意に減衰しており、すなわち、加齢による VZV に対する細胞性免疫の低下が示唆された。さらに水痘抗原皮内テストへの反応性が高いほど、観察期間中の帯状疱疹の罹患率が低かった¹³。一方、同検討では液性免疫の指標としての gpELISA や免疫粘着赤血球凝集反応 (Immune Adherence Hemagglutination : IAHA) 法による抗体価は水痘抗原皮内テストの結果と相関はなかった¹³⁻¹⁵。

一方、1 歳未満で水痘に罹患した場合、小児期の帯状疱疹発症に関与することが指摘されている^{16,17}。また妊娠中に妊婦が水痘を発症すると経胎盤経路で胎児が VZV に感染する可能性があることから、生後水痘の罹患歴がなくても、乳幼児期に帯状疱疹を発症することがある¹⁸。

2) 主症状

帯状疱疹の特徴は、片側性の神経支配領域 (デルマトーム) に、時に疼痛を伴う集簇した水疱を形成することである。皮疹の出現領域は通常、中心線をまたがず限局的であるが、免疫抑制状態の程度が強い場合には、播種性 (汎発性) 帯状疱疹となることがある。

通常、痒みもしくは痛みが皮疹出現 2~3 日前から出現する。新規の皮疹が 3~5 日間にわたって出現し、痂皮化には 10~15 日ほど必要で、皮膚所見が正常に戻るまでには 1 か月ほどを要する¹⁹。免疫不全患者における発症頻度は健常者のそれより高く²⁰、2 週間以上にわたって新規の皮疹が出現することもある。一方、神経痛のみで皮疹が出現しない、無疱疹性帯状疱疹 (zoster sine herpete) も存在する⁸。第 3 胸髄~第 2 腰髄 (T3~L2) レベルの神経支配領域の発症頻度が高い (表 1)¹⁸。

表 1. 帯状疱疹の出現した解剖学的部位別頻度¹⁸ (文献 18 より翻訳)

| | 右 | 左 | 計 | 発生率 |
|------------|----|---|----|------|
| 脳神経 | | | | |
| V1 | 11 | 5 | 16 | 2.8 |
| V2 | 1 | 4 | 5 | 0.9 |
| V3 | 1 | 3 | 4 | 0.7 |
| VII | 1 | 1 | 2 | 0.35 |
| 頸髄 | | | | |
| 1 | — | — | — | — |
| 2 | 1 | 4 | 5 | 0.9 |
| 3 | 3 | 4 | 7 | 1.2 |
| 4 | 2 | 2 | 4 | 0.7 |
| 5 | 2 | 1 | 3 | 0.5 |
| 6 | 2 | 0 | 2 | 0.35 |
| 7 | 1 | 3 | 4 | 0.7 |
| 8 | 1 | 0 | 1 | 0.2 |
| 胸髄 | | | | |
| 1 | 1 | 1 | 2 | 0.35 |
| 2 | 2 | 1 | 3 | 0.5 |
| 3 | 4 | 4 | 8 | 1.4 |
| 4 | 4 | 1 | 5 | 0.9 |
| 5 | 8 | 8 | 16 | 2.8 |
| 6 | 5 | 7 | 12 | 2.1 |
| 7 | 4 | 5 | 9 | 1.6 |
| 8 | 2 | 8 | 10 | 1.8 |
| 9 | 8 | 4 | 12 | 2.1 |
| 10 | 5 | 6 | 11 | 1.9 |
| 11 | 1 | 0 | 1 | 0.2 |
| 12 | 3 | 4 | 7 | 1.2 |
| 腰髄 | | | | |
| 1 | 4 | 4 | 8 | 1.4 |
| 2 | 5 | 4 | 9 | 1.6 |
| 3 | 2 | 2 | 4 | 0.7 |
| 4 | — | — | — | — |
| 5 | 1 | 2 | 3 | 0.5 |
| 仙髄 | | | | |
| 1 | 1 | 1 | 2 | 0.35 |
| 2 | 1 | 1 | 2 | 0.35 |
| 3 | 0 | 2 | 2 | 0.35 |
| 4 | — | — | — | — |
| 5 | — | — | — | — |

成人の帯状疱疹患者の 70～80%において、皮疹出現よりも典型的には 3～4 日、あるいは 1 週間以上疼痛が先行することがある²¹。また皮膚所見の改善後も疼痛が残存し、通常疼痛の消失に 4～6 週間を要する¹。これらの急性期の疼痛は発症機序別に組織の損傷による侵害受容性疼痛に分類され、後述する帯状疱疹後神経痛 (postherpetic neuralgia : PHN) とは発症機序が異なる²²。これらをあわせて帯状疱疹関連疼痛と呼ばれている。

再発率はシステマティックレビューによると 1～6%の範囲の報告があり、その中でも長期観察研究においては 5～6%とより高い傾向にあった²³。

3) 重篤度

北海道釧路市で実施された前方視的観察研究 (2013～2015年) によると、60歳以上の帯状疱疹患者のうち 3.4% (27人/800人) が入院を要したと報告されている²⁴。英国の臨床研究データリンク (2001～2018年) のデータに基づく免疫不全のない帯状疱疹ワクチン未接種の 18歳以上成人を対象としたコホート研究²⁵ (帯状疱疹患者 178,964人および対照 1,799,380人) において、帯状疱疹診断後 3か月間の死亡、入院の寄与危険は各々 0.04%、0.97% (95%CI: 0.03～0.05、0.92～1.00) と報告された。

帯状疱疹に関する26か国130の研究についてまとめたシステマティックレビュー²³、スペイン²⁶、スウェーデン²⁷で行われた研究、および前述の英国の研究²⁵によると、帯状疱疹による入院率または死亡率は、高齢者ほど高かった。

免疫不全状態や基礎疾患の有無に関する検討として、日本のDPCデータに基づく入院帯状疱疹患者における調査（2016年4月～2018年3月）²⁸では、解析対象の29,054人（年齢中央値71.0歳）のうち、入院中死亡は1.1%（307人）、うち基礎疾患なしは17人（5.5%）で多くは何らかの基礎疾患を有していた。T細胞性免疫不全を有する造血幹細胞移植や臓器移植後の患者、免疫抑制治療中、リンパ腫、白血病、HIV感染症などの基礎疾患を有する患者は帯状疱疹発症のリスクが高く、また、重篤となるリスクも高い¹。

2003年から2013年にマドリッド市民（スペイン）を対象として実施された疫学調査では、帯状疱疹による入院例2,039人の入院期間の中央値は6日間であった。また、この入院例の32.8%は基礎疾患に悪性腫瘍や臓器移植後、AIDSなどを有する免疫不全患者であった。その他に糖尿病15.0%、慢性閉塞性肺疾患8.1%、リウマチ性疾患4.7%などが基礎疾患として認められた²⁶。

4) 合併症・後遺症

皮膚病変からの細菌による二次感染、後述する様々な急性期合併症、さらに長期に持続するPHN等の合併症、後遺症がある。また帯状疱疹の発症部位によって特徴的な合併症を生じる（表2）。

表2. 帯状疱疹の合併症（文献7より翻訳、一部改変）

| 合併症 | 症状 | VZVの再活性部位 |
|----------------|--|--------------------------------|
| 皮膚細菌性二次感染 | 溶連菌感染症、ブドウ球菌性蜂窩織炎など | いずれの知覚神経節でも発生しうる |
| 帯状疱疹後神経痛 (PHN) | 皮疹改善後も持続する疼痛 | いずれの知覚神経節でも発生しうる |
| 眼合併症 | 角膜炎、上強膜炎、虹彩炎、結膜炎、ブドウ膜炎、急性網膜壊死、視神経炎、緑内障 | 第2脳神経(Ⅱ)、第3脳神経(Ⅲ)、第5脳神経第一枝(V1) |
| 無菌性髄膜炎 | 頭痛、髄膜刺激症状 | 第5脳神経(V) |
| 血管炎(脳炎) | 脳血管炎、昏迷、痙攣、一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞 | 第5脳神経(V) |
| Bell麻痺 | 片側性顔面神経麻痺 | 第7脳神経(VII) |
| Ramsay Hunt症候群 | 耳痛、外耳道水疱、舌前方のしびれ、顔面神経麻痺 | 第7脳神経(VII)膝神経節と第8脳神経(VIII)への拡大 |
| 聴覚障害 | 難聴 | 第8脳神経(VIII) |
| 運動神経炎 | 筋力低下、横隔神経麻痺、神経因性膀胱 | いずれの知覚神経節でも発生しうる |
| 横断性脊髄炎 | 麻痺、知覚麻痺、括約筋障害 | 脊髄神経節 |

スウェーデンにおける医療レジストリに基づくコホート研究で報告された合併症の頻度を示した（表3）^{27,29}。

表4は表3左と同一のスウェーデンの人口150万人の都市におけるレジストリデータを用いた検討で、研究期間中（2008～2010年）に帯状疱疹を発症した13,296人において、帯状疱疹と関連する可能性のある疾患について、帯状疱疹の診断後1年以内の罹患率を一般集団の罹患率と比較した結果を示した。潜

在的な交絡因子は調整できないため解釈には注意を要するが、帯状疱疹の診断後 1 年以内では、年齢群によって心血管系疾患（coronary vascular disease：CVD）、脳梗塞、敗血症、Bell 麻痺の罹患率が高いことが示唆された²⁹。

表 3. 帯状疱疹と関連する合併症の頻度と割合（文献 27, 29 より翻訳、一部改変）

| | Sweden, 2008-2010 ^{*1} | | | | | | Sweden, 2006-2010 ^{*2} (入院例中の合併率) | | | |
|-------------|---------------------------------|--------|-------|--------|--------|--------|---|-------|----|-------|
| | 男性 | | 女性 | | 合計 | | 男性 | | 女性 | |
| | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) | N | (%) |
| 帯状疱疹(HZ) | 5,328 | (100) | 7,968 | (100) | 13,296 | (100) | | | | |
| HZ+PHN | 121 | (2.27) | 157 | (1.97) | 278 | (2.09) | | | | |
| HZ+眼合併症 | 218 | (4.09) | 325 | (4.08) | 543 | (4.08) | 33 | (8.6) | 16 | (6.1) |
| HZ+脳炎 | 13 | (0.24) | 26 | (0.33) | 39 | (0.29) | 10 | (2.6) | 5 | (2.1) |
| HZ+髄膜炎 | 11 | (0.21) | 8 | (0.10) | 19 | (0.14) | 7 | (1.8) | 5 | (2.1) |
| 播種性帯状疱疹 | 19 | (0.36) | 24 | (0.30) | 43 | (0.32) | 9 | (2.4) | 7 | (2.9) |
| その他の帯状疱疹合併症 | 69 | (1.30) | 89 | (1.12) | 158 | (1.19) | 37 | (9.7) | 16 | (6.1) |

*1 文献²⁹より *2 文献²⁷より

※登録された国際疾病分類第 10 版の病名コードに基づく集計。文献²⁹においては PHN を示す国際疾病分類第 10 版コードを参照することができなかつたため、処方薬レジストリから神経障害性疼痛に用いる鎮痛薬に関する補足データに基づいて判定。

表 4. 帯状疱疹診断後 1 年以内に発症した疾患の性別年代別罹患率比（Incidence rate ratio：IRR）
（文献 29 より翻訳、一部改変）

| | CVD (心血管系疾患(脳梗塞を除く)) | | 脳梗塞 | | 敗血症 | | Bell 麻痺 | |
|-----------------|----------------------|--------------------------|-----|--------------------------|-----|--------------------------|---------|--------------------------|
| | n | IRR ^a (95%CI) | n | IRR ^a (95%CI) | n | IRR ^a (95%CI) | n | IRR ^a (95%CI) |
| 全症例 | 64 | 1.82 (1.42-2.33) | 111 | 1.34 (1.12-1.62) | 37 | 1.47 (1.06-2.03) | 71 | 10.6 (8.33-13.4) |
| 性別 | | | | | | | | |
| 男性 | 26 | 1.62 (1.10-2.38) | 49 | 1.30 (0.98-1.72) | 15 | 1.23 (0.74-2.05) | 43 | 15.7 (11.6-21.3) |
| 女性 | 38 | 1.99 (1.45-2.74) | 62 | 1.38 (1.08-1.77) | 22 | 1.68 (1.11-2.56) | 28 | 6.99 (4.80-10.2) |
| p値 ^b | | 0.41 | | 0.75 | | 0.36 | | < 0.01 |
| 年齢(歳) | | | | | | | | |
| 0-39 | 0 | | 4 | 10.3 (3.87-27.6) | 3 | 9.10 (2.93-28.3) | 15 | 23.4 (14.0-38.9) |
| 40-49 | 1 | 1.15 (0.16-8.16) | 0 | | 3 | 9.42 (3.02-29.3) | 1 | 2.62 (0.37-18.6) |
| 50-59 | 12 | 3.51 (1.99-6.19) | 2 | 0.44 (0.11-1.76) | 0 | | 6 | 7.23 (3.23-16.2) |
| 60-69 | 21 | 2.68 (1.75-4.12) | 13 | 1.12 (0.65-1.92) | 3 | 0.79 (0.25-2.44) | 17 | 9.09 (5.61-14.7) |
| 70-79 | 16 | 1.37 (0.84-2.25) | 35 | 1.47 (1.05-2.04) | 6 | 0.79 (0.35-1.76) | 13 | 7.69 (4.42-13.4) |
| 80+ | 14 | 1.29 (0.76-2.18) | 57 | 1.38 (1.07-1.80) | 22 | 1.82 (1.19-2.77) | 19 | 14.4 (9.03-23.0) |
| p値 ^c | | 0.06 | | < 0.01 | | < 0.01 | | 0.01 |

a. 年齢・性別にて補正

b. Wald test(帯状疱疹と性別間の相互作用より)

c. Wald test(帯状疱疹と年齢間の相互作用より)

ほか、英国の臨床研究データリンク（2001～2018年）のデータに基づく免疫不全のない帯状疱疹ワクチン未接種成人集団のコホート研究²⁵において、年齢、性別、基礎疾患等で調整した帯状疱疹罹患後3か月間の各種合併症発生のハザード比は、調整できていない交絡因子の存在の可能性に留意が必要であるが、50歳以上群で神経合併症（ラムゼイ・ハント症候群を除く）3.13（95% CI: 2.86～3.44）、眼合併症1.91（95% CI: 1.84～1.99）、皮膚合併症1.55（95% CI: 1.43～1.68）、各臓器・全身合併症（肺炎、肝炎、敗血症、肺塞栓、心筋炎等）1.27（95% CI: 1.22～1.32）と報告されている。

以下、各合併症について記載する。

・帯状疱疹後神経痛（postherpetic neuralgia：PHN）

PHNは帯状疱疹の代表的な合併症で、皮膚病変が治癒した後に残存する神経障害性疼痛である。皮疹消失後3か月以上にわたって疼痛が持続する場合を指す。痛みは数か月から数年にわたる。

患者によって痛みの症状や程度は異なるが、「焼けるような」「締め付けるような」持続性の痛みや、「ズキンズキンとする」痛みを訴えることが多く、睡眠や日常生活を障害するほど重篤な場合がある。軽く触っただけでも強い疼痛を感じることがあり、アロディニアと呼ばれる。

発症頻度は年齢や症例定義、報告によって異なるが、帯状疱疹症例の10～50%でPHNを生じると報告されている。加齢はPHNの重要なリスク因子である。また、年齢の他、帯状疱疹発症時の疼痛の程度、皮疹の数も関与するとされている⁸。

北海道釧路市における60歳以上の帯状疱疹に関する観察研究では、90日以上疼痛の持続が9.2%（95% CI: 6.6～12.4（38/412人））の症例で認められた²⁴。同様に、イタリアの108施設（2009～2010年）で実施された帯状疱疹関連疼痛に関するコホート研究では、413人の50歳以上の帯状疱疹患者のうち、370人（89.6%）が帯状疱疹関連疼痛（急性期の疼痛を含む）を発症し、一般的なPHNの疼痛持続期間の定義とされる3か月後、6か月後の時点で疼痛を認めていた患者は、それぞれ20.6%、9.2%であった³⁰。

また、van Wijckらの報告では、566人（年齢中央値66歳：範囲58～75歳）の帯状疱疹患者において、発症後4年間にわたって疼痛の有病率が調べられており、発症から時間が経過するほど、疼痛が自然に消失する割合は減少することが示されている（図3）³¹。

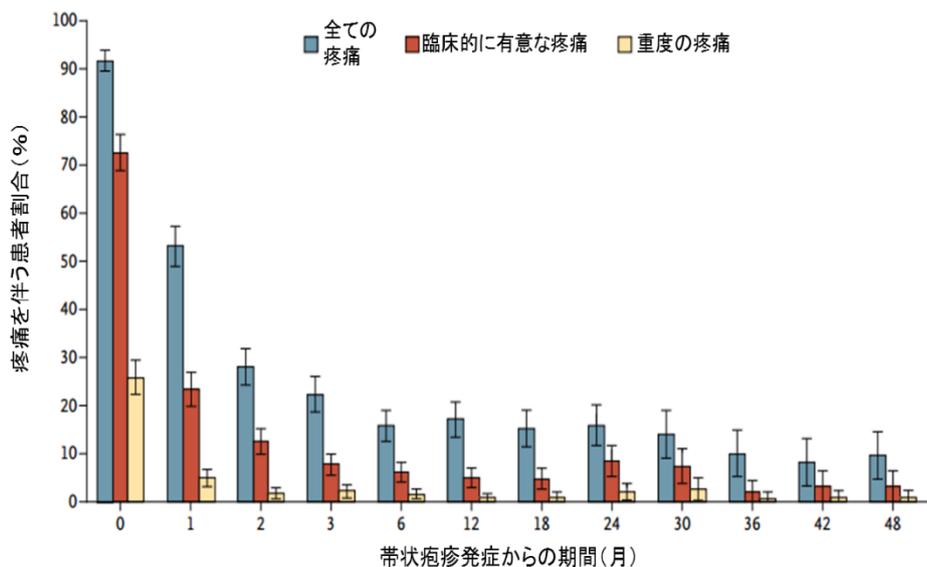


図 3. 帯状疱疹発症からの期間と疼痛を伴う患者割合（文献 31 より翻訳）

ビジュアルアナログスケール（痛みのアセスメントに用いられる、0（全く痛くない）～100（想像できる最高の痛み））で痛みの程度を評価し、30 以上を臨床的に有意な疼痛、70 以上を重度の疼痛として分類された。

・三叉神経第一枝（第 5 脳神経第一枝：眼神経）領域の帯状疱疹

頭部の帯状疱疹の場合、多くの場合病変は第5脳神経（三叉神経）領域に生じ、特に第一枝（眼神経）領域に生じることが多い¹⁸。三叉神経第一枝領域の帯状疱疹では眼合併症を伴うことが多く、その頻度は帯状疱疹発症者の1.5%²⁴、4%²⁹との報告がある。その他にも、結膜炎や角膜炎を併発し、稀に急性網膜壊死（acute retinal necrosis; ARN）を生じて失明に至ることもある。臨床的な特徴的所見として、鼻尖部や鼻背部に帯状疱疹を認めた際は、眼合併症を認めることが多いため、速やかに眼所見の確認、治療を要する。

進行性網膜外層壊死（progressive outer retinal necrosis ; PORN）は疼痛なしに突然の失明、網膜剥離をきたす眼合併症で、CD4 陽性細胞数が $10 / \text{mm}^3$ 未満の AIDS 患者で認められることがある¹。

・ラムゼイ・ハント症候群

顔面神経（第 7 脳神経）膝神経節領域の帯状疱疹により、耳介と外耳道の帯状疱疹に加えて、片側の末梢性顔面神経麻痺、さらに聴神経症状（聴力低下、めまいなど）を伴うことがあり、ラムゼイ・ハント症候群と呼ばれる。舌前 3 分の 2 の領域に水疱を認めることもある。

帯状疱疹に伴う末梢性顔面神経麻痺は、特発性の末梢性顔面神経麻痺に比べて重症であり、後遺症を残しやすい。日本で実施された単一施設での顔面神経麻痺症例の後方視的検討（1976～1996 年）では、顔面神経麻痺症例のうち小児では 16.7%（52/311 人）が、成人では 18.1%（319/1,765 人）がラムゼイ・ハント症候群と診断されていた³²。皮疹に先行して顔面筋の麻痺を発症する症例もある。また、皮疹のない末梢性顔面神経麻痺の中に皮疹のないラムゼイ・ハント症候群が存在することも示唆されている³³。

・血管炎・梗塞

VZV による脳脊髄炎、髄膜炎の多くは、血管炎を伴う。さらに VZV の再活性化が原因で大小血管の炎症が梗塞性病変を引き起こし、皮質、皮質下（特に深部白質、脳室周囲上衣）の梗塞と卵形の壊死性、脱髄性病変を生じることがある。帯状疱疹後に一過性脳虚血発作（transient ischemic attack : TIA）、脳梗塞が認められる場合がある³⁴。症状として、急性の片麻痺や頭痛以外に、意識変容、失語症、失調、片側知覚障害、半盲や片眼の盲が見られることがある。頻度は高くないが、動脈瘤やクモ膜下出血、脳出血、頸動脈解離を起こすこともある³⁵。

英国で自己対照研究により実施された、急性の心血管系疾患発症リスクの増大に関する研究では、65歳以上の帯状疱疹患者で帯状疱疹発症直後1週間における虚血性脳梗塞の罹患率は2.4倍（Incidence rate (IR) 2.37、95% CI: 2.17~2.59）、心筋梗塞の罹患率が1.7倍（IR 1.68、95% CI: 1.47~1.92）に増大していた³⁶。また、スウェーデンにおけるコホート研究報告では、帯状疱疹診断から1年以内は、脳梗塞のリスクが0~39歳の若年者において大きく増大することが示されている（Incidence rate ratio (IRR) 10.3（95%CI: 3.87~27.6））（表4）²⁹。さらに米国の医療関係者が登録された3種の大規模コホート（調査期間中の帯状疱疹発症日が不明の者を除く総数205,030人）における検討により、帯状疱疹発症後の脳心血管イベント発生リスクの上昇はさらに9~12年時点にも認められ長期にわたる可能性が示された³⁷。

VZV による血管炎は免疫不全者の帯状疱疹患者でより多く認められる³⁴。また、脳脊髄液中の抗 VZV-IgG 抗体と PCR 法による VZV DNA の両方、もしくは片方の検出に基づいて VZV 血管炎と診断された30人について調べた研究では、37%において帯状疱疹の皮疹を認めなかったと報告されている³⁸。

・髄膜炎・脳炎

帯状疱疹に関連する中枢神経合併症として髄膜炎が最も頻度が高いが、脳炎は比較的稀である。その罹患率は1/10万人・年以下であるが²⁹、帯状疱疹入院例の2%前後を占めたとの報告もある²⁷。デンマークにおける全国前向きコホート研究（2015~2019年）によると、VZV脳炎の成人患者の発生率は5.3/100万人・年、年齢中央値は75歳（四分位範囲67~83歳、免疫不全者39%）で、3か月死亡率は11%であったと報告されている³⁹。また、少数ながら免疫不全のない思春期年齢の無菌性髄膜炎や免疫不全のない5歳未満での脳炎症例の報告もある⁴⁰。

・運動神経炎

時に、帯状疱疹に関連した神経麻痺の症状として、顔面神経麻痺、横隔神経麻痺、上肢、下肢の麻痺、排尿障害（尿閉）・排便障害が見られることがある。

・横断性脊髄炎

帯状疱疹に合併する横断性脊髄炎（VZV 脊髄症）には、VZV の脊髄への直接感染により急性期に発症する場合と治癒後に発症する場合と2つの発症機序がある。帯状疱疹発症後数日から数週間後に一相性に痙性麻痺をきたす。HIV 感染症や免疫抑制剤による治療中の症例などでは致命的となる場合がある⁴¹。

・内臓播種性 VZV 感染症

白血病や悪性腫瘍、臓器移植後、ネフローゼ症候群、膠原病など、基礎疾患やその治療の影響による免

疫不全患者においては、水痘もしくは播種性帯状疱疹の初発症状として皮疹出現に先行して体内臓器での感染が原因で激しい腹痛や腰背部痛が出現する内臓播種性VZV感染症の場合があり、致命率が高い^{42,43}。帯状疱疹に伴う肺炎、肝炎も重篤な合併症である。

同種造血幹細胞移植後の患者における調査（日本, 1994年1月～2005年6月）では、2,411人中20人（0.8%）で内臓播種性VZV感染症を発症し、そのうち17人（85%）が免疫抑制薬投与中の患者であった。VZVに対する抗体検査を実施された症例のうち、12/17人（70%）が移植前の時点で抗体陽性であった。移植から発症までの中央値は273日（範囲：103～800日）で、初発症状は80%が腹痛、15%が意識障害、1人は無症状で、18人（90%）に皮疹が出現した。皮疹出現までの期間は初発症状から0～13日（中央値3日）であった。全体の致命率は20%であった⁴³。

5) 感染性

帯状疱疹患者の水疱中にはVZVが存在することから、VZVに対する感受性者への感染源となり得る。水痘の家族内二次感染率は、未接種者の場合に71.5%⁴⁴や、61～100%⁴⁵とされている。一方、帯状疱疹の場合の感染性は、水痘の場合に比較すると低いものの、家族内感染の場合には、感受性者への二次感染率は20%とされている⁴⁵。

免疫機能に異常を認めない帯状疱疹患者において、唾液中にVZV DNAが検出されることが示されている⁴⁶⁻⁴⁸。また、基礎疾患のない帯状疱疹症例の唾液から感染性を有するVZVが分離された例も報告されている⁴⁸。主な感染経路は接触感染とされているが、帯状疱疹患者が滞在した部屋の空気中からVZV DNAが検出されることから⁴⁹、帯状疱疹患者からも空気感染が生じることが示唆される。顔面の帯状疱疹の場合や、免疫不全を有する帯状疱疹患者、播種性帯状疱疹の場合の感染性はより高い。局所的な帯状疱疹の場合には病変部が被服等に覆われていると感染性は低くなる⁵⁰。

以上のことから、帯状疱疹患者は病変部が乾燥・痂皮化するまでは、感受性者、特に重症水痘となるリスクが高い者（妊娠中の女性、VZVに対する免疫を持たない母親から生まれた新生児、母親の免疫状態にかかわらず在胎28週未満あるいは体重1,000グラム未満の新生児、全年齢層の免疫不全の者）との接触は避けるべきとされている⁴⁵。

② 鑑別を要する他の疾患

一般的に帯状疱疹は臨床症状が特徴的なことから診断が比較的容易である。単純ヘルペスウイルス（herpes simplex virus : HSV）の再活性化による単純疱疹、接触皮膚炎、虫刺症、丹毒⁵¹など、様々な皮膚疾患が鑑別疾患として挙げられる。皮疹の分布、水痘の既往歴、基礎疾患などの患者背景を考慮し、ウイルス学的な検査が必要な場合がある。

水痘と播種性帯状疱疹との鑑別は、水痘の既往歴が不明である場合、臨床症状のみでは難しい場合が多い。帯状疱疹の場合にも水痘と同様に抗VZV-IgM抗体が陽性になることがあるが、陽性化しない場合もある。ペア血清で抗VZV-IgG抗体の有意上昇を認めることがあるが、急性期から既に抗VZV-IgG抗体が高い場合は、回復期の抗VZV-IgG抗体の上昇を確認できないことがある。急性期から抗VZV-IgG抗体が陽性である場合はVZVに既に感染している蓋然性が高いことから、そのような場合、水痘ではなく播種性帯状疱疹である可能性がある。

水痘ワクチン接種後に帯状疱疹を発症することは稀であるが、急性白血病患児など免疫不全を有する

患者（带状疱疹発症リスクが高い）では、水痘ワクチン接種後に带状疱疹を発症することがある。水痘ワクチン既接種者が带状疱疹を発症した場合、带状疱疹の原因となった VZV が野生株かワクチン株かを調べる必要がある。その鑑別は水疱内容液から検出される VZV の性状を解析することで可能である⁵²。

带状疱疹の場合、皮疹出現に先行して、あるいは皮疹を認めずに带状疱疹による疼痛、掻痒、臓器障害などの症状が出現したり、播種性となって皮疹が単一の神経支配領域にとどまらない分布となったりすることがある。その場合、带状疱疹と早期に診断することが困難である。带状疱疹には前述のようにさまざまな合併症があり、特に免疫不全患者においては重篤化したり致命的となったりすることがあるため、早期診断と抗ウイルス薬治療の早期開始が重要である。

③ 検査法

ウイルス学的な検査法について記述する。

1) ウイルス分離・ウイルス DNA 検出：ウイルス分離もしくは VZV DNA の検出は、最も直接的な検査法である。感染性ウイルスが存在する水疱内容物を検体とする。VZV DNA の検出には、PCR 法⁵³、LAMP 法⁵⁴ 及びリアルタイム PCR 法^{52,55,56} などが用いられる。近年、带状疱疹発症前の患者の唾液中に VZV DNA が検出されることが明らかとなり、带状疱疹の診断に有用な可能性があることが示された^{47,57}。VZV DNA 検出（定量的検出を含む）は民間の検査機関で実施され、保険診療上は、「免疫不全状態であって、単純疱疹ウイルス感染症又は水痘带状疱疹ウイルス感染症が強く疑われる患者を対象としてリアルタイム PCR 法により測定した場合に、一連として 1 回のみ算定できる。」とされている。また、髄膜炎・脳炎においては、マルチプレックス PCR 法である Film Array 髄膜炎・脳炎パネルに VZV が含まれており⁵⁸、保険診療において利用することが可能となっている。また、ワクチン株と野生株を判別するには、PCR-RFLP 法^{52,59}、LightCycler を用いた Tm 解析法⁶⁰、株特異的プライマーを用いた LAMP 法⁶¹、TaqMan allelic discrimination assay による方法⁶² などが有用である。また、病変から分離されたウイルスや直接採取されたサンプルから open reading frame (ORF*)⁶² 遺伝子を PCR 法で増幅し、その塩基配列を決定することでより確実に判別できる。

*ORF：タンパク質に転写・翻訳される DNA 配列

2) ウイルス抗原検出：VZV 抗原に対するモノクローナル抗体（市販の FITC 標識モノクローナル抗体など）を用いた直接蛍光抗体法⁶³ は、HSV と区別して VZV を検出することができ、感度は PCR より落ちる（十分な検体量が必要）ものの迅速に結果を得ることができる。民間の検査機関で実施され、保険適用されている。HSV による水疱性病変を鑑別することが必要な場合には、迅速 HSV 抗原検出法⁶⁴ による検査を行う必要がある。

水疱擦過物スミア (Tzanck smear) の染色標本により多核巨細胞を検出する方法 (Tzanck test)⁶⁵ を用いると、迅速に結果を得ることが可能である。しかし、この方法で陽性結果が得られたとしても带状疱疹と HSV 感染症との鑑別が不可能である。また、自己免疫性水疱症、特に尋常性天疱瘡との鑑別も必要である。

2018 年に、より迅速簡便な検出方法であるイムノクロマト法を用いた VZV 抗原検出キットが市販され、保険適用されている。検査に用いる検体は、皮疹（水疱・膿疱）の内容物又はびらん・潰瘍のぬぐい

液（上皮細胞を含む）であるが、HSV-1 及び HSV-2 との交差反応は認められなかった。Real-time PCR との比較では、感度（陽性一致率）が 93.2%（69/74 例）、特異度（陰性一致率）が 98.8%（83/84 例）であり、比較的高い一致率を示した⁶⁶。

3) 血清学的検査：抗体価の測定による検査法も帯状疱疹の診断に役立つ。発症初期および回復期のペア血清を用いて抗体価の有意な上昇を確認したり、発症初期（急性期）の IgM 抗体を検出（IgM 抗体陽性）したりすることにより、診断の一助となる⁶⁷。

抗体を検出する方法として酵素抗体法（enzyme-linked immunosorbent assay：ELISA）には、VZV に対する IgG 抗体を定量的に検出する VZV IgG-ELISA と IgM 抗体を定量的に検出する IgM-ELISA などのキットが市販されている。また、感度に優れる、膜蛍光抗体法（fluorescent antibody to membrane antigen：FAMA）⁶⁸ や感染細胞からウイルス糖蛋白を濃縮し ELISA の抗原とした gpELISA^{12,69} も使用される。FAMA は、gpELISA と同等以上の感度を有するが、正確な検査結果を得るには熟練を要する。そのため、VZV 感染 Vero 細胞をテラサキプレートに添加して FAMA を簡便にした方法⁷⁰ や A549 細胞*を用いた間接蛍光抗体法（indirect immunofluorescent assay：IFA）も報告されている⁷¹。

なお、補体結合反応（complement fixation：CF）⁷² は、感度・特異性が低く（HSV との交差反応）、それを用いても帯状疱疹の診断に参考となる検査成績を得ることは難しいとされている。血清学的検査は、ほとんどが民間の検査機関で対応でき、保険適用されている。

*A549 細胞：D. J. Giard らによって樹立されたヒト肺胞基底上皮腺癌由来細胞

4) 細胞性免疫検査：帯状疱疹の発症には VZV に対する細胞性免疫が重要な役割を果たしている。VZV に対する細胞性免疫能を評価する方法としては、インターフェロンガンマ（IFN- γ ）を測定する方法⁷³ や、ELISPOT 法⁷⁴ が用いられる。また、日本においては、水痘皮内抗原を用いた皮内テストを利用することも可能である⁷⁵。皮内テストでは、市販の「水痘抗原」液を皮内注射し、24～48 時間後に出現する発赤の径の長さにより VZV に対する細胞性免疫の程度を評価する。発赤径が 5 mm 以上あれば陽性と判定される。なお、高齢、栄養不良、胸腺の発育不全症、ウイルス感染症、悪性腫瘍、薬剤（免疫抑制剤、副腎皮質ホルモン剤、制癌剤等）の投与中の人では、VZV に対する細胞性免疫が低下していることがあるので、VZV に対する細胞性免疫の程度を評価する上で考慮が必要である。

④ 治療法

1) 抗ウイルス薬による治療

ウイルス由来のチミジンリン酸化酵素でリン酸化されることにより抗ウイルス活性を発揮する核酸アナログ薬剤であるアシクロビル、バラシクロビル（アシクロビルのプロドラッグ）、ファムシクロビル（ペンシクロビルのプロドラッグ）の全身投与で治療する。

通常成人には、アシクロビル（800 mg/回、1 日 5 回経口投与、7 日間）、バラシクロビル（1,000 mg/回、1 日 3 回経口投与、7 日間）、ファムシクロビル（500 mg/回、1 日 3 回経口投与、7 日間）で治療する。小児には、通常、アシクロビル（アシクロビルとして 1 回体重 1 kg あたり 20 mg を 1 日 4 回経口投与（ただし 1 回最高用量は 800 mg）、7 日間）、バラシクロビル（顆粒：バラシクロビルとして 1 回体重 1 kg あたり 25 mg を 1 日 3 回経口投与（ただし 1 回最高用量は 1,000 mg）、7 日間。錠剤：バラシクロビルとし

て体重 40 kg 以上の小児には 1 回 1,000 mg を 1 日 3 回経口投与、7 日間) で治療する。

なお、日本では製造販売承認されてはいないが、ブリブジン (125 mg/回、1 日 1 回、7 日間) による治療でも効果が認められ、いくつかの国で使用が認められている。

上記の抗ウイルス薬 (アシクロビル⁷⁶⁻⁸¹、バラシクロビル⁸²、ファミシクロビル⁸³⁻⁸⁵、ブリブジン⁸⁶等) 投与による治療により、ウイルス排出期間の短縮、新規皮膚病変の出現抑制、皮膚病変の治癒の促進効果が得られる。また、これらの抗ウイルス薬による治療を行うことで疼痛期間の短縮と重症度の低減効果が得られることが明らかにされている。すなわち、QOL の向上にも繋がる。

ファミシクロビルの帯状疱疹の治療効果を調べる研究⁸⁵では、治療群とプラセボ群における疼痛が治まるまでの期間が、それぞれ 63 日と 119 日であったと報告されている。バラシクロビルにもファミシクロビルと同様に PHN 予防効果が認められ、その効果はアシクロビルのそれよりも高いと報告されている⁸²。

抗ウイルス薬による治療効果を得るには、投与開始は発症初期ほど効果が高いため、皮疹出現後 3 日 (72 時間) 以内の早期投与がなされることが望ましい²²。遅くとも 5 日以内に投与を開始する。発症後 5 日以降であっても新規病変が出現している場合、皮膚以外の合併症 (運動神経、中枢神経、眼病変など) を伴う場合、PHN 発症リスクが高い場合には抗ウイルス薬投与が考慮されるべきである²²。PHN は知覚神経の損傷により引き起こされることから、より早期に抗ウイルス薬投与を開始することが PHN を予防するためにも重要である。

アシクロビル、バラシクロビル、ファミシクロビルは安全で有効な薬剤であるが、腎臓から排出される薬剤であるため腎機能不全患者やクレアチニンクリアランス (Ccr) が低下している高齢者においては投与法において注意を要し、Ccr に応じて投与間隔、投与量を調節する必要がある。なお、日本で製造販売承認されていないブリブジンによる治療においては細心の注意が必要であり、それはブリブジン投与により 5FU の排出が阻害され、5FU の血中濃度が高まり、それによる副作用が増強されることがあることである。5FU 投与を受けている患者にブリブジンを投与してはならない^{87,88}。

バラシクロビルおよびファミシクロビルによる帯状疱疹に対する効果はアシクロビルのそれよりも高く、バラシクロビルおよびファミシクロビルの場合 1 日の投与回数が 3 回とアシクロビルのそれよりも少ない。ファミシクロビルはアシクロビルに比べて VZV 感染細胞内でのペンシクロビル三リン酸の半減期が 10 倍以上長いと報告されている²²。

また、アシクロビルやペンシクロビルとは作用機序が異なる新規薬剤として、2017 年にアメナメビルが製造販売承認された。アメナメビルは、ヘリカーゼ/プライマーゼ複合体の酵素活性を阻害することにより、二本鎖 DNA の巻き戻し及び RNA プライマーの合成を抑制し、抗ウイルス作用を示す⁸⁹。国内帯状疱疹患者を対象とした第 III 相臨床試験⁹⁰では、投与後 4 日までに新皮疹形成が停止した被験者の割合が、アメナメビル錠 400 mg (200 mg1 回 2 錠、1 日 1 回投与) 投与群とバラシクロビル塩酸塩 3,000 mg (500 mg1 回 2 錠、1 日 3 回投与) 投与群との間で差がないことが示された。アメナメビルは、主に糞便中に排泄され、クレアチニンクリアランスに基づく用量調整が設定されていないことや、1 日 1 回 (経口投与) の服用で済むことが、腎機能が低下している高齢者にとっても使用しやすいという特徴がある。成人の帯状疱疹患者は、通常 1 日 400 mg を 7 日間服用するが、小児は服用対象とされていない。またアメナメビルが主に CYP3A で代謝されることから、CYP3A を誘導するリファンピシンの併用は禁忌となっている。

2) 重症帯状疱疹の治療

通常、重症帯状疱疹に対しては、アシクロビルの点滴静注療法がなされる。アシクロビル静注投与方法は以下の通りである。

- (ア) 通常、成人にはアシクロビルとして1回体重1kgあたり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。なお、脳炎・髄膜炎においては、必要に応じて投与期間の延長・増量が可能である。ただし、投与量の上限は1回体重1kgあたり10mgまでである。
- (イ) 通常、小児には、アシクロビルとして1回体重1kgあたり5mgを1日3回、8時間毎に1時間以上かけて、7日間点滴静注する。なお、必要に応じて増量できるが、上限は1回体重1kgあたり20mgまでである。さらに、脳炎・髄膜炎においては、投与期間の延長も可能である。
- (ウ) アシクロビルは腎臓から排泄されることから、腎機能不全患者や高齢者においては投与方法において注意を要する。本剤への曝露量が増加した場合に、精神神経症状や腎機能障害が発現する危険性が高いため、腎機能不全患者や高齢者では投与間隔、投与量を調節して慎重に投与する。

また、臓器移植患者（造血幹細胞移植を含む）や抗腫瘍薬による治療、免疫抑制剤投与を受けている帯状疱疹患者、PHNの発症リスクが高い帯状疱疹患者、皮膚以外の合併症（中枢神経系合併症、末梢神経系合併症、ラムゼイ・ハント症候群、運動神経麻痺等）を認める帯状疱疹患者、三叉神経第一枝領域の帯状疱疹患者は入院加療が考慮されることがある²²。

合併症を認める場合は、病態に対する治療の必要性から、関連する診療科とともに治療が行われる。例えば、脳炎、脳脊髄炎、眼合併症、顔面神経麻痺（ラムゼイ・ハント症候群）、三叉神経領域の帯状疱疹、末梢神経合併症（胸髄神経領域に発症した場合の腹筋麻痺、仙髄神経領域に発症した場合の排尿障害や排便障害、頸神経に合併した場合の上肢麻痺など²²、PHNなどが挙げられる。眼部帯状疱疹患者は直ちに眼科専門医の診察を受けながら、抗ウイルス薬療法を実施することが必要である。

3) 補助療法

(ア) コルチコステロイドの経口投与

経口コルチコステロイド投与には、抗ウイルス薬による治療と合わせて投与すると、症状の低減効果が認められると報告されているが、PHNの発症予防効果は認められない^{91,92}。コルチコステロイドを投与する場合には、50歳以上の患者を対象としたり、糖尿病などを基礎疾患として罹患している患者へ投与したりする場合には、より細心の注意を払う必要がある。

(イ) 鎮痛剤投与

鎮痛剤投与は初期から積極的にアセトアミノフェンや、非ステロイド系抗炎症剤（NSAIDs）による治療がなされることが多い。ただし、高齢者に投与する場合や、NSAIDsの投与には副作用についての考慮が必要である。

疼痛のコントロールが困難な場合には、必要に応じてオピオイド系鎮痛剤の投与がなされる場合がある。なお、各製剤による重篤な副作用には注意が必要であり、併用禁忌・併用注意の薬剤が複数存在するため、使用に際しては十分な注意が必要である。

(ウ) 三環系抗うつ薬

一部の三環系抗うつ薬の投与により、PHNの軽減効果が認められている⁹³。

(エ) 神経ブロック

神経ブロックを実施することで、PHN を軽減する効果が得られるが、薬物療法の補助的療法として適応を考える。特に激しい PHN は神経ブロックによる治療で軽減化される¹⁾。

4) 带状疱疹に関する教育

患者に対して带状疱疹に関する基本的事項、VZV の他者への感染予防法、適切な治療計画などについて適切に説明することが大切である。皮膚病変の細菌性二次感染症を予防するための病変の適切なケア（病変を乾燥させるなど）などの詳細な治療法についても説明する必要がある。さらに、PHN などの合併症により比較的長い治療期間を要する場合があることから、带状疱疹患者への精神的なサポートも大切である。

⑤ 予防法

水痘ワクチン（乾燥弱毒生水痘ワクチン）及び VZV 膜糖蛋白 E（glycoprotein E；gE）をアジュバントと共に免疫するサブユニットワクチン（乾燥組換え带状疱疹ワクチン）を、50 歳以上の人は带状疱疹予防として接種することができる。更に、乾燥組換え带状疱疹ワクチンは、2023 年 6 月から、「带状疱疹に罹患するリスクが高い 18 歳以上の者」に適用拡大された。また、より高い安全性を求めて水痘ワクチンを熱処理した不活化ワクチン等について、実用化に向けた臨床試験が行われている^{94,95}。これらの製剤については後述する。

(3) 国内の疫学状況（及び諸外国の状況、国内との比較）

① 患者数および罹患率

带状疱疹の発生には、先行して水痘带状疱疹ウイルスの感染を伴うが、国内では 2014 年 10 月に小児に対して水痘ワクチンが定期接種に導入されたことにより小児における水痘患者数の減少がみられている。2005 年から 2022 年までの JMDC Claims Database（疫学レセプトデータ）による解析によると 2014 年の小児における水痘ワクチンの定期接種導入以降、水痘罹患率（45.6%減少 [95%CI: 32.9～56.0]）、抗ウイルス剤使用率（40.9%減少 [95%CI: 25.1～53.3]）、および関連する医療費（48.7%削減 [95%CI: 38.2～57.3]）が減少した。さらに COVID-19 に対する感染予防対策は、水痘罹患率（57.26%減少 [95%CI: 44.5～67.1]）、抗ウイルス剤使用率（65.76%減少 [95%CI: 59.7～70.8]）、および医療費（49.1%削減 [95%CI: 32.7～61.6]）を抑制した⁹⁶。感染症発生動向調査小児科定点報告においては、2000 年から 2011 年の期間は定点あたり平均 81.4 人/年の報告であったが、定期接種化直後の 2015 年には定点あたり 24.7 人/年と減少し、2020 年は定点あたり 10.6 人/年まで減少した（<https://www.niid.go.jp/niid/ja/varicella-m/varicella-idwrs/10892-varicella-20220113.html>）。

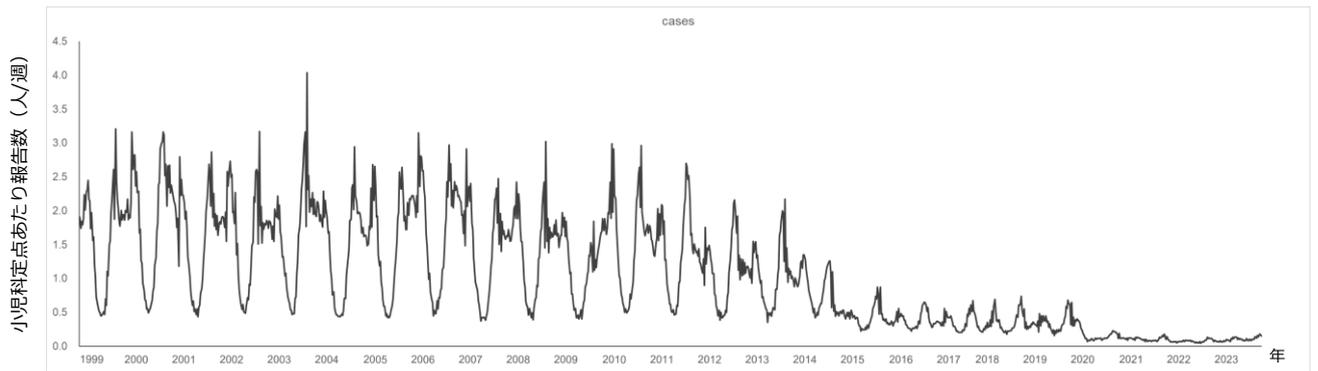


図2 (再掲) . 感染症発生動向調査 小児科定点あたり水痘患者報告数の診断週別推移 1999年第14週～2023年第52週 (2024年2月27日現在)

全国で1,200以上の施設が含まれるDPCデータベース (Diagnosis Procedure Combination) の2011年から2017年のデータを用いた19歳以下における水痘ワクチンの定期接種導入前後での水痘、帯状疱疹患者の発生状況に関する解析では、小児における水痘患者数は減少したが、調査対象期間においては19歳以下の帯状疱疹入院数や、水痘・帯状疱疹ウイルス感染と関連が示唆されている虚血性脳卒中入院例に変化は報告されなかった⁹⁷。

帯状疱疹は感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律 (感染症法) に基づく届出対象疾患に含まれておらず、国内における患者の発生状況については限定された地域で実施された疫学調査の報告に限られる。

60歳以上を対象としたSato Kらの前方視的観察研究 (2013～2015年) では、帯状疱疹の罹患率は10.2/千人・年 (95%CI: 9.4～11.0) と報告されている²⁴。多くの報告は小規模調査の結果であるが、以下に宮崎県 (宮崎スタディ) および香川県小豆郡 (The Shozu Herpes Zoster : SHEZ スタディ) で実施された大規模疫学調査の結果について示す。

1) 宮崎スタディ

宮崎スタディ^{11,98,99}においては、調査期間により参加施設数が変動しているが宮崎県下の皮膚科43～46施設 (総合病院皮膚科7～10施設、皮膚科診療所33～39施設) を1997年以降に受診した患者の診療録に基づく帯状疱疹患者が対象である。1997年から2017年の約20年間の患者総数は112,267人で、帯状疱疹の発生率は、1997年から2006年のデータでは、男女とも10歳代に小さなピークがあり、20～30歳代でやや低下し、50歳代で急上昇し、70歳代で最も大きなピークがみられた。しかし、2016年以降のデータでは10歳代のピークはほとんど確認されず、50歳代から70歳代まで一貫して頻度が増加し、その後、80歳代以上で低下する傾向が観察されている¹⁰⁰。1997年から宮崎県の人口は減少しているが、60歳以上人口は増加している (図4a)。帯状疱疹患者数は1997年の4,243人から2017年には6,555人と54.5%の増加が確認されており (図4b、図5)、罹患率 (/千人・年) は1997年に全体で3.61/千人・年であったものが2017年には6.07/千人・年、2020年には6.50/千人・年に上昇した (図4c、図5)^{98,99}。1997年と比較した帯状疱疹罹患率の比は1997年以降常に1を超えていた (図4d)^{11,99}。

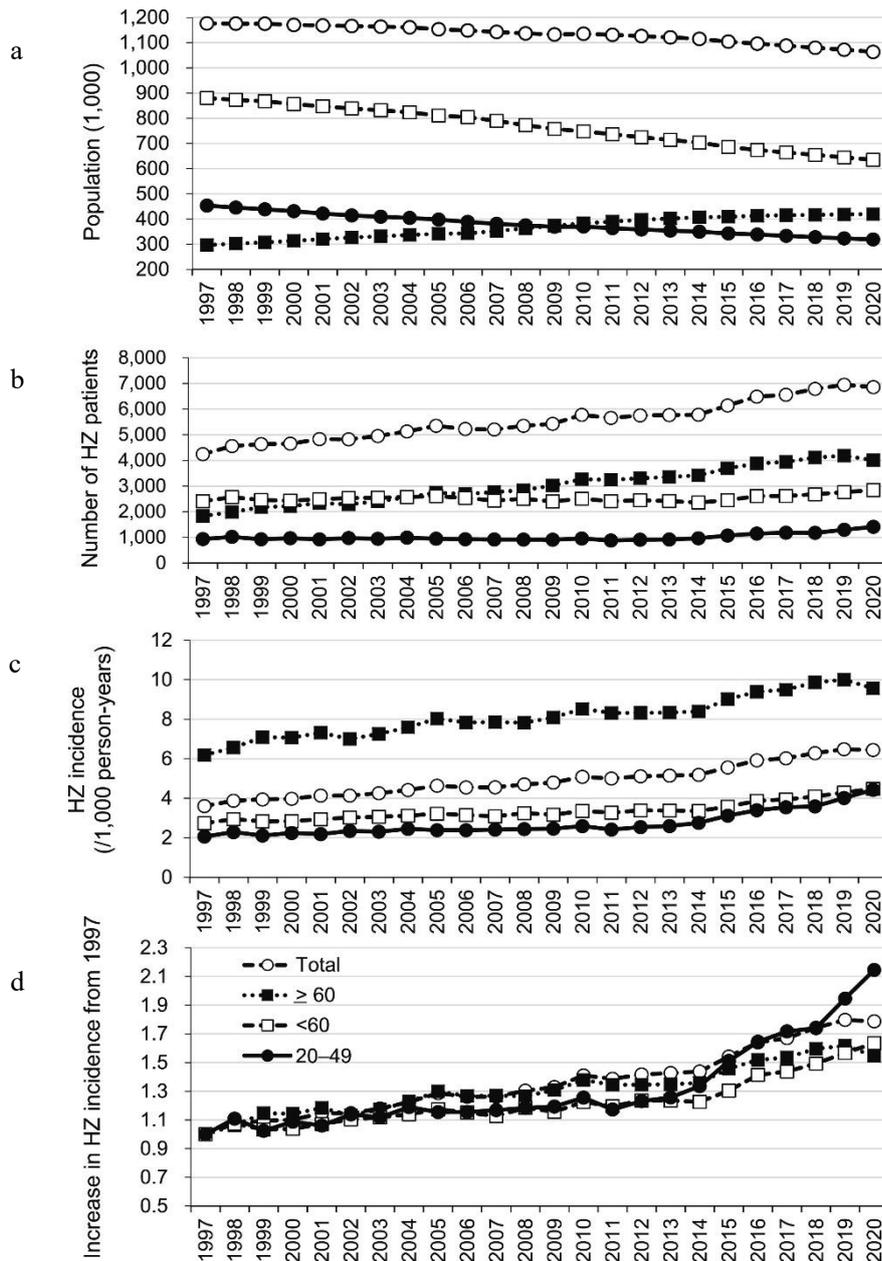


図4 年齢群別宮崎県の人口、带状疱疹患者数と罹患率（1997～2020年）（文献99より）

- a. 1997年から2020年までの総人口（○）、20～49歳人口（●）、60歳以上人口（■）、60歳未満人口（□）の推移。
- b. 全年齢（○）、20～49歳（●）、60歳以上（■）、60歳未満（□）における带状疱疹患者数の推移。
- c. 全年齢（○）、20～49歳（●）、60歳以上（■）、60歳未満（□）における带状疱疹罹患率。
- d. 全年齢（○）、20～49歳（●）、60歳以上（■）、60歳未満（□）における带状疱疹罹患率の比較。

带状疱疹罹患率は、すべての年齢層で徐々に直線的に増加した。

2) SHEZ スタディ

SHEZ スタディ⁵は、2009年から2012年にかけて行われた香川県小豆郡（小豆島）に住む50歳以上の者を対象とした community-base の前向きコホート研究である。調査対象の12,522人（男性5,587人、女

性 6,935 人) のうち、調査期間中に帯状疱疹と診断されたのは 401 人 (うち 97.8% は VZVDNA の検出による診断) であり、罹患率 (/千人・年) は 10.9 であった。年齢別の罹患率は 70 歳代 (12.9) で最も高く、次いで 80 歳以上 (12.6) で高かった。それぞれ 50 歳代 (罹患率 9.2) と比較すると、70 歳代 (ハザード比 1.4、95%CI: 1.1~1.8)、80 歳代 (同 1.3、同 1.0~1.8) とともに有意であった。また、罹患率には性差 (男性 8.5、女性 12.8) がみられ、ハザード比は 1.5 (95%CI: 1.2~1.8) と女性が有意に高かった。年齢別の性差においては 50 歳代 (ハザード比 1.6、95%CI: 1.0~2.5) と 60 歳代 (同 1.9、同 1.3~2.8) で女性の罹患率が有意に高かった (表 5 上段)。上記研究の追加研究として、過去に帯状疱疹を発症した人を追跡調査し、帯状疱疹の既往のある人の免疫持続性を検討したところ、紅斑径 5 mm 以上の多変量オッズ比 (95%CI) は、既往歴なしと比較して、既往歴 10 年未満と 10 年以上でそれぞれ 2.07 (1.572.73) と 1.39 (1.08~1.80) であった。帯状疱疹の多変量ハザード比はそれぞれ 0.54 (0.34~0.85) と 1.16 (0.83~1.61) であった。過去 10 年未満の帯状疱疹の既往は帯状疱疹の発症を減少させる可能性が示唆された¹⁰¹。

表 5. 帯状疱疹および帯状疱疹後神経痛 (PHN) の性別、年齢別罹患率 (文献 5 より翻訳、一部改変)

| 年齢 | 男性 | | | 女性 | | | 男女計 | | | ハザード比 (95%CI) | |
|----------------|--------|-----|------------|--------|-----|------------|--------|-----|------------|----------------------------|---|
| | 人・年 | 症例数 | 罹患率 (千人・年) | 人・年 | 症例数 | 罹患率 (千人・年) | 人・年 | 症例数 | 罹患率 (千人・年) | 対男性 ^a | 対 50-59歳群 (HZ) 対 50-69歳群 (PHN) ^b |
| 帯状疱疹 (HZ) | | | | | | | | | | | |
| 50-59 | 4,547 | 32 | 7.0 | 5,110 | 57 | 11.2 | 9,656 | 89 | 9.2 | 1.6 (1.0-2.5) ^d | 基準 |
| 60-69 | 5,527 | 36 | 6.5 | 5,950 | 74 | 12.4 | 11,477 | 110 | 9.6 | 1.9 (1.3-2.8) ^e | 1.1 (0.80-1.4) |
| 70-79 | 4,247 | 48 | 11.3 | 5,744 | 81 | 14.1 | 9,990 | 129 | 12.9 | 1.3 (0.87-1.8) | 1.4 (1.1-1.8) ^d |
| ≥80 | 2,120 | 23 | 10.8 | 3,687 | 50 | 13.6 | 5,807 | 73 | 12.6 | 1.3 (0.78-2.1) | 1.3 (1.0-1.8) ^c |
| 合計 | 16,441 | 139 | 8.5 | 20,490 | 262 | 12.8 | 36,931 | 401 | 10.9 | 1.5 (1.2-1.8) ^f | |
| 帯状疱疹後神経痛 (PHN) | | | | | | | | | | | |
| 50-59 | 4,592 | 7 | 1.5 | 5,188 | 7 | 1.3 | 9,781 | 14 | 1.4 | 1.0 (0.46-2.0) | 基準 |
| 60-69 | 5,570 | 7 | 1.3 | 6,059 | 8 | 1.3 | 11,629 | 15 | 1.3 | | |
| 70-79 | 4,313 | 6 | 1.4 | 5,843 | 20 | 3.4 | 10,156 | 26 | 2.6 | 1.6 (0.86-3.0) | 2.4 (1.5-3.8) ^f |
| ≥80 | 2,142 | 8 | 3.7 | 3,740 | 16 | 4.3 | 5,882 | 24 | 4.1 | | |
| 合計 | 16,617 | 28 | 1.7 | 20,831 | 51 | 2.4 | 37,448 | 79 | 2.1 | 1.3 (0.81-2.1) | |

^a 年齢および帯状疱疹罹患歴で調整, ^b 性別および帯状疱疹罹患歴で調整

^c p<0.10, ^d p<0.10, ^e p<0.10, ^f p<0.10

3) 海外での状況

国内状況との比較として、海外における帯状疱疹の罹患率について代表的な報告を以下に示す。

○韓国：2011 年の医療保険のデータ (全年齢、約 5,100 万人分、国際疾病分類第 9 版および国内使用のコードにより帯状疱疹を抽出) を用いて行った調査である。帯状疱疹の罹患率 (/千人・年) は全体で 10.4 であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ 8.3 と 12.6 であった。女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は 0 歳から 40 歳代まで加齢とともに徐々に上昇し、さらに 50 歳代で 17.4 と急上昇し、60 歳代で 22.4 とピークがみられ、以降 70 歳代で 21.8、80 歳以上で 16.5 に低下した (図 5)¹⁰²。また、近年の帯状疱疹の罹患率の年次推移は、2006 年から 2015 年の間の国民健康保険公社の人口ベースのデータベースを用いた国際疾病分類第 10 版コードによる帯状疱疹症例の調査では、調整後罹患率 (incidence rate :

IR) は、10年間で4.23から9.22(/千人・年)に大幅に増加し、入院率も約2倍に増加した(図6)¹⁰³。

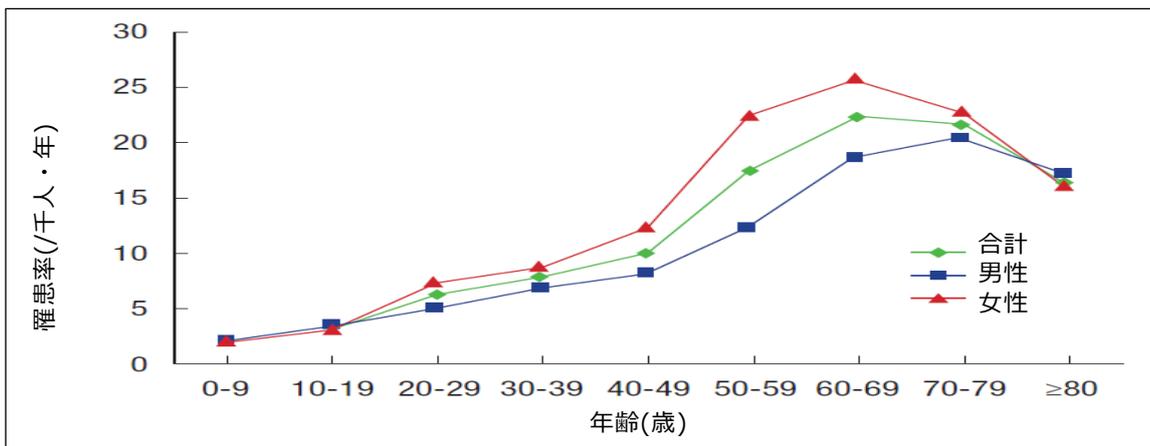


図5. 年齢別・性別の帯状疱疹罹患率 (文献102より 翻訳)

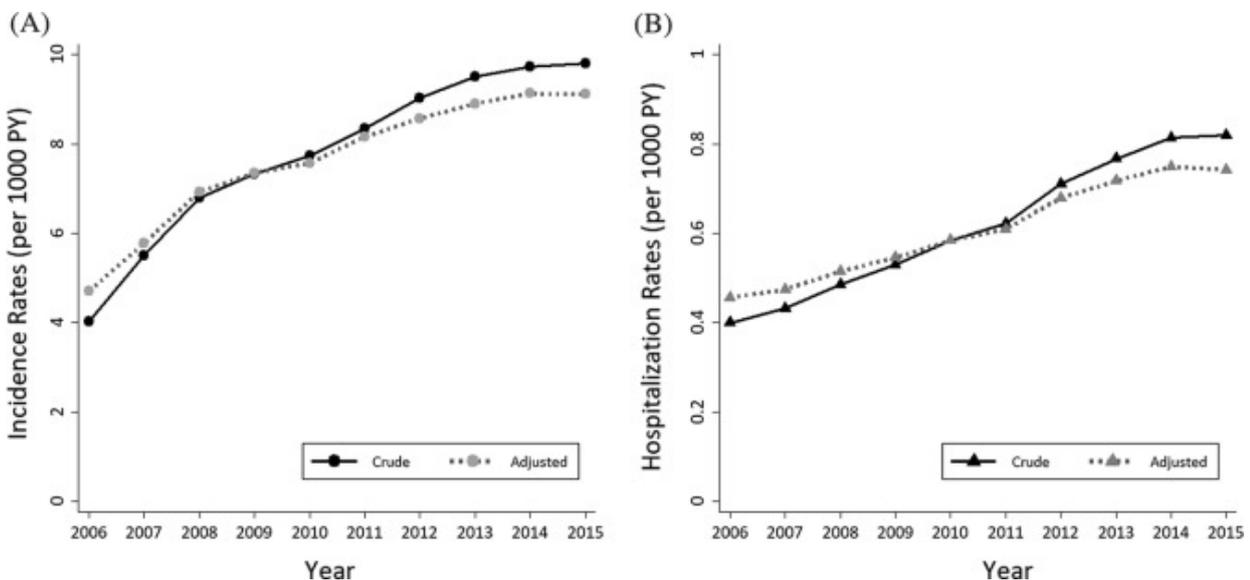


図6 2006年から2015年までの韓国における帯状疱疹の未調整および調整後の年間発生率(A)と未調整および調整後の入院率(B)(文献103より)

両項目は、年齢、性別、併存疾患の有無、社会経済的状態によって調整された。

○イタリア：2003年から2005年の診療録データ(15歳以上、国人口の約30%をカバー、国際疾病分類第9版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出)を用いた調査である。帯状疱疹の罹患率(/千人・年)は男性の3.82と比べて女性は4.75で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は加齢にともない上昇し、75~79歳でピークがみられた(図7)。50歳以上の罹患率は6.65であった¹⁰⁴。

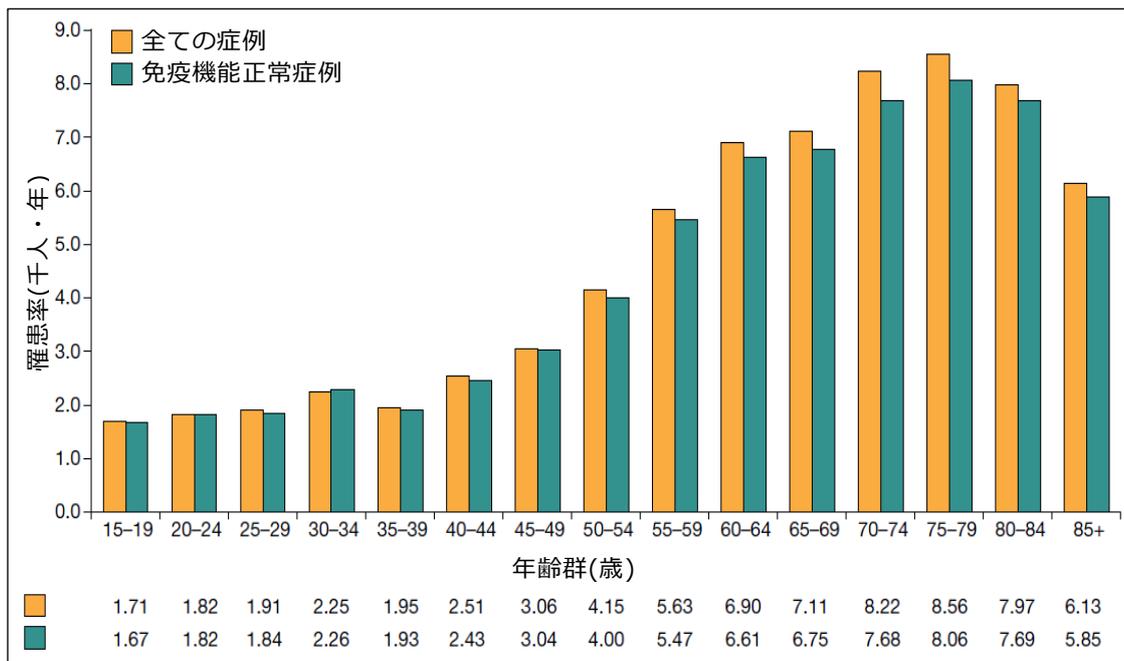


図7 症例全体および免疫機能正常症例の年齢別帯状疱疹罹患率 (文献104より翻訳)

○米国：2005年から2009年の健康保険のデータ（18歳以上、約5,100万人分、国際疾病分類第9版のコードにより帯状疱疹および関連合併症等を抽出）を用いて行った調査によると、全体の帯状疱疹罹患率（/千人・年）は4.82であった。罹患率の男女比が1.39（95%CI: 1.38~1.40）と女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は18~49歳、50~59歳、60~64歳、および、65歳以上で、それぞれ3.37、6.43（18~49歳との比1.91、95%CI: 1.90~1.92）、7.71（同2.29、同2.27~2.31）、および、8.43（同2.50、同2.48~2.52）であり、加齢により有意な上昇がみられた^{20,105}。

また、2011年の調査（全年齢、国際疾病分類第9版のコードにより帯状疱疹を抽出）における帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は全体で4.47であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ3.66と5.25で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は19歳以下で0.86と最も低く、以降、加齢とともに上昇し、80歳以上は12.78であった^{20,105}。

2001年から2015年までのNationwide Inpatient Sampleの退院データを用いた調査では、帯状疱疹ワクチン導入前と導入後の米国における帯状疱疹入院率の差は、人口10万人あたり-1.9であった（2015年の入院は予想より6,200件少なかった）。主な年齢層の割合の違いは、0~3歳（10万人あたり-0.4人、50人減少）、4~6歳（10万人あたり-0.6人、50人減少）、7~14歳（10万人あたり-1.3人、400人減少）、50~59歳（10万人あたり0.7人、300人増加）、60~69歳（10万人あたり-2.5人、900人減少）、70~79歳（10万人あたり-10.2人、2,000人減少）、80歳以上（10万人あたり-29.9人、3,600人減少）であった。水痘ワクチン2回接種による水痘患者の減少と帯状疱疹ワクチン接種による重篤な帯状疱疹の減少による入院率の低下に影響を与えた可能性が示唆されている¹⁰⁶。

○スペイン：バレンシア州における2007年から2010年の診療録データ（全年齢、州人口の98%以上をカバー、国際疾病分類第9版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出）を用いた解析の結果、帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は全体で4.60であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ3.86と5.32で、

女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は加齢により上昇がみられ、70歳代でピーク（男性 9.41、女性 11.55）を示した。15歳以上および50歳以上の罹患率は、それぞれ 5.02 と 8.60 であった¹⁰⁷。一方、全国サーベイランス（2014～2018年）、スペイン入院データベース（1998～2018年）、スペイン死亡統計（1999～2018年）を用いた、国際疾病分類コードに基づいて主診断または副診断に帯状疱疹診断のある症例を抽出した解析では、帯状疱疹罹患率は 351.6/10万人、50歳以上では 625.5/10万人で、罹患率は年齢と共に増加し常に女性の方が高かった。全体の入院率は 6.75/10万人、50歳以上の入院率は 15.7/10万人であった¹⁰⁸。

○ドイツ：2007年から2008年の健康保険のデータ（50歳以上、国人口の52～69%をカバー、国際疾病分類第10版のコードにより帯状疱疹および関連合併症を抽出）を用いた調査の結果では、帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は、2007年が 9.66、2008年は 9.85 であった。50歳以上の全人口により補正した罹患率は全体で 9.60 であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ 7.80 と 11.12 で、女性で有意に高かった。年齢別の罹患率は 50～54歳の 6.21 から 90歳以上の 13.19 まで加齢による上昇がみられた¹⁰⁹。また、2006年から2009年の法定健康保険加入者 700万人のデータを用いた後ろ向きコホート研究では、国際疾病分類第10版コードによって症例を特定し、2006年から2009年の年間標準化罹患率は、1,000人年あたり 5.3 から 5.5 であり、女性で罹患率が高かった。2009年では、帯状疱疹患者の 72.4%は合併症がなかったが、15.5%は神経系に病変があった。年齢による合併症頻度の増加は、合併症のない帯状疱疹患者より合併症のある帯状疱疹患者の方が大きかった。免疫不全患者は免疫不全のない者より合併症がやや多かった。PHNの割合は2009年には 15%に増加し、年齢による増加もみられた。帯状疱疹患者の約 3%が入院した¹¹⁰。

○フランス：2005年から2008年の定点医療機関からの患者データ（全年齢、臨床的に急性の疼痛を伴う皮膚分節に分布する水疱性発疹により帯状疱疹と診断）を用いた調査である。帯状疱疹の年間罹患率（人口 10万人あたり）は全体で 382 であった。男性に対する女性の相対リスクは 1.15 で、有意に女性で高かった。年齢別の年間罹患率は 0～14歳から 35～44歳では 200未満（157～184）であったが、45～54歳の 416 から 95歳以上の 1,437 まで加齢とともに上昇した¹¹¹。

4) 国内および海外の疫学調査による帯状疱疹の罹患率

前述の国内および海外の疫学調査における帯状疱疹の罹患率について表 6 にまとめた。

罹患率は地域や調査期間により差がみられるが、女性の罹患率は男性のそれより高く、年齢別の罹患率は 50歳未満より 50歳以上で高くなる傾向はすべての調査で共通していた。

表6 国内外の疫学調査による帯状疱疹の罹患率

| 地域 | 調査期間 | 調査対象 | 帯状疱疹罹患率 (/千人・年) ※1 | | | | |
|---------------------|-------------|-------|--------------------|---------------|---------|-----------|------------|
| | | | 全体 | 男性 | 女性 | <50 歳 | ≥50 歳 |
| 宮崎県 ¹¹² | 1997～2011 年 | 全年齢 | 4.4 | 3.9 | 4.8 | 2.1-2.9 | 5.3-8.3 |
| 宮崎県 ⁹⁹ | 2014～2020 年 | 全年齢 | 5.2-6.5 | 4.7-5.8 | 5.6-7.1 | 0.4-4.8 | 5.2-10.5 |
| 香川県 ⁵ | 2009～2012 年 | ≥50 歳 | 10.9 | 8.5 | 12.8 | — | 9.2-12.9 |
| 韓国 ¹⁰² | 2011 年 | 全年齢 | 10.4 | 8.3 | 12.6 | 2.0-10.2 | 16.5-22.4 |
| 中国 ¹¹³ | 2012～2013 年 | 全年齢 | 2 | 1.7 | 2.4 | 1.1 | 4.7 |
| 米国 ²⁰ | 2005～2009 年 | ≥18 歳 | 4.8 | 女性/男性 1.39 ※2 | | 3.4 | 6.4-8.4 |
| 米国 ¹⁰⁵ | 2011 年 | 全年齢 | 4.5 | 3.7 | 5.3 | 0.9-4.5 | 6.7-12.8 |
| カナダ ¹¹⁴ | 2009～2015 年 | ≥50 歳 | — | 10.57 | 7.50 | — | 5.81-12.97 |
| イタリア ¹⁰⁴ | 2003～2005 年 | ≥15 歳 | — | 3.8 | 4.8 | 1.7-3.1 | 4.2-8.6 |
| スペイン ¹⁰⁷ | 2007～2010 年 | 全年齢 | 4.6 | 3.9 | 5.3 | 2.0-2.9※3 | 5.9-9.8※3 |
| ドイツ ¹⁰⁹ | 2007～2008 年 | ≥50 歳 | 9.6※4 | 7.8※4 | 11.1※4 | — | 6.2-13.2※4 |
| フランス ¹¹¹ | 2005～2008 年 | 全年齢 | 382※5 | 女性/男性 1.15※2 | | 157-184※5 | 416-1437※5 |

※1 罹患率は小数第一位までの表示とした（小数第二位を四捨五入）

※2 米国（2005～2009 年）とフランスの性別罹患率は罹患率の比（女性/男性）を示した

※3 スペインの年齢別罹患率は 2010 年の値を示した

※4 ドイツの罹患率は人口による補正值を示した

※5 フランスの罹患率は人口 10 万人あたりの値を示した

また、<50 歳の罹患率は 0～44 歳の値、≥50 歳の罹患率は 45～95 歳以上の値を示した

5) 帯状疱疹の罹患率と水痘の流行との関係

米国マサチューセッツ州で行われた帯状疱疹の罹患率と水痘の流行との関係に関する調査によると、1998 年から 2003 年に水痘ワクチンの接種率は上昇（19～35 か月児の接種率が 48%から 89%に上昇）し、水痘の罹患率は全年齢層で 16.5/千人から 3.5/千人に低下した。一方、全年齢層における帯状疱疹の罹患率は 1999 年の 2.77/千人から 2003 年の 5.25/千人に上昇したと報告されている¹¹⁵。

また、1997～1998 年にロンドンで行われた 16 歳以上の免疫機能が正常な者を対象とした症例対照研究では、帯状疱疹の発症は水痘患者との接触が 3～4 回の者でオッズ比 0.26（95%CI: 0.10～0.72）、5 回以上の者でオッズ比 0.29（同 0.10～0.84）であり、水痘患者との接触回数が多い者では接触がなかった者と比較して帯状疱疹の発症が少なかったと報告されている¹¹⁶。

季節変動については、水痘が冬に増加し、夏に減少するのに対して、帯状疱疹は逆に冬に減少し、夏に増加する傾向が認められ、かつ、調査した 14 年間（1997～2010 年）でこの傾向は変わらなかったとの報告（宮崎スタディ）¹¹⁷ や、季節的な変動がみられなかったとの韓国の報告もある¹⁰²。

6) 免疫機能が低下した者における帯状疱疹の発症頻度

免疫機能が低下した者における帯状疱疹の発症頻度に関する研究では、白血病、悪性リンパ腫、小細胞肺癌、骨髄移植後の者では25%以上、腎移植を受けた者では15%、HIV感染症患者（抗体陽転から12年以内）では20%との報告がある¹¹⁸。また米国で2005年から2009年に行われた調査によると、造血幹細胞移植後の者、臓器移植後の者、HIV感染症患者、全身性エリテマトーデス患者、リウマチ患者、がん患者の帯状疱疹の罹患率（/千人・年）は、それぞれ43.03、17.04、17.41、15.19、12.24、11.70であり、いずれも全体の罹患率4.82（/千人・年）の2倍以上の値であった²⁰。国内における16～69歳の臍帯血移植後の患者の水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化は、観察対象156人中61人観察され（中央値608日、移植後36～4,090日）、累積発生率は移植後1年で14%（95%CI: 9～20%）、移植後5年で40%（95%CI: 31～48%）であった¹¹⁹。

②重症者数、死亡者数等

1) 全国調査

厚生労働科学研究（新興・再興感染症研究事業）における研究班（水痘、流行性耳下腺炎、肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究：主任研究者 岡部信彦／水痘、流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査：分担研究者 多屋馨子、神谷齊、浅野喜造、堤裕幸）により全国の入院施設を有する内科、泌尿器科、皮膚科（回答率29.1%、1,336/4,587科）および小児科、産婦人科、耳鼻咽喉科（回答率35.5%、912/2,570科）を対象に行われた調査¹²⁰によると、2005年の1年間に「1人以上の帯状疱疹入院患者を認めた」診療科は15.0%の割合でみられ、3,497人（うち4人の死亡）の入院患者が報告されている。

また、日本医師会、日本小児科医会、日本小児科学会の3団体により合同で実施された調査¹²¹（全国の入院施設を有する19,921施設（うち回答率19%）を対象）によると、2009年から2011年の帯状疱疹の入院例は3年間で18,091人（帯状疱疹による入院15,820人、入院中の帯状疱疹発症2,271人）であり、性別では男性8,168人（帯状疱疹による入院7,133人、入院中の帯状疱疹発症1,035人）、女性9,923人（同8,687人、同1,236人）であった。同調査における帯状疱疹罹患後の死亡者は、59歳男性（基礎疾患：肺癌／帯状疱疹に罹患し、播種性帯状疱疹となり死亡）、80歳男性（基礎疾患：慢性肺気腫／帯状疱疹に罹患し、肺梗塞を起こして死亡）、90歳男性（基礎疾患：腎癌、腎不全、心不全、高血圧／帯状疱疹に罹患し、持病が悪化し死亡）の3人と報告されている。

2) PHN 罹患率

加齢はPHNの重要なリスク因子であり、香川県で行われたSHEZスタディ⁵によると、帯状疱疹患者401人のうち79人（19.7%）がPHNを発症した。性差（男性20.1%、女性19.5%）はみられず、年齢別では80歳代の割合は32.9%で最も高く、60歳代（13.6%）で最も低かった。また、PHNの罹患率（/千人・年）は全体で2.1であり、男性と女性の罹患率はそれぞれ1.7と2.4であった。男女間のハザード比は1.3（95%CI: 0.81～2.1）とその差は有意ではなかった（表5下段）。年齢別のPHN罹患率は80歳代（4.1）で最も高く、70歳以上の罹患率を50～60歳代のそれと比較すると、ハザード比は2.4（95%CI: 1.5～3.8）と有意に高かった（表5下段、表7）。

また、米国、ドイツ、オーストラリアでの調査におけるPHNの罹患率（/千人・年）は、それぞれ1.38、

0.43～1.33、1.45 で、年齢群別の PHN 罹患率は高齢ほど高かった（表 7）。

表 7. PHN の発生頻度。（文献 5 より翻訳、改変）

| 国名 | HZ: 帯状疱疹 PHN: 帯状疱疹後神経痛 | 性別 | 罹患率 (千人・年) | 年齢(歳) | | | | | | | | |
|-----------------------|---------------------------|----|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | | | 50-54 | 55-59 | 60-64 | 65-69 | 70-74 | 75-79 | 80-84 | 85-89 | 90-94 |
| 日本 *1 (SHEZ study) | HZ | 男女 | 10.9 | 9.2 | | 9.6 | | 12.9 | | 12.6 | | |
| | PHN | 男女 | 2.1 | 1.4 | | 1.3 | | 2.6 | | 4.1 | | |
| 米国 *2 | HZ | 男女 | 11.12 | | | 10.79 | | 11.50 | | | | |
| | PHN | 男女 | 1.38 | | | 0.74 | | 2.13 | | | | |
| ドイツ *3 | HZ | 男女 | 9.60 ^a | 6.21 ^a | 7.59 ^a | 8.94 ^a | 10.70 ^a | 11.34 ^a | 12.15 ^a | 12.53 ^a | 12.58 ^a | 13.19 ^a |
| | PHN | 男女 | 0.43-1.33 | 0.05-0.50 | 0.22-0.76 | 0.26-0.98 | 0.35-1.39 | 0.37-1.70 | 0.78-2.19 | 0.96-2.63 | 0.97-2.39 | 1.02-2.51 |
| オーストラリア *4 | HZ | 男女 | 9.67 ^a | 6.52 ^a | | 8.58 ^a | | 14.50 ^a | | 15.61 ^a | | |
| | PHN | 男女 | 1.45 ^a | 0.73 ^a | | 1.21 ^a | | 2.35 ^a | | 3.16 ^a | | |

a. 国勢調査からの推定データ

*1 Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, 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.

*2 M.N. Oxman, M.D., M.J. Levin, M.D., G.R. Johnson, et al. A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. N Engl J Med. 2005; 352: 2271-84.

*3 Ullsch, B., Siedler, A., Rieck, T. et al. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. BMC Infect Dis. 2011; 11: 173.

*4 Stein, A. N., Britt, H., Harrison, C. et al. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. Vaccine. 2009; 27: 520-9.

3) 入院率

釧路市（北海道）で実施された 60 歳以上における前方視的観察研究（2013～2015 年）²⁴によると、帯状疱疹の罹患率は 10.2/千人・年（95%CI: 9.4～11.0）であり、入院を要した帯状疱疹患者は全体の 3.4%（27 人/800 人）で、男性と女性の入院率はそれぞれ 4.8%と 2.7%であった。

また、帯状疱疹の入院率（/10 万人・年）についてイタリアで行われた調査によると、50 歳未満、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上で、それぞれ 1.31、3.83～5.28、7.19～10.31、14.07～16.99、20.48～21.55 であった¹⁰⁴。同じくスペインで行われた調査によると、50 歳未満、50 歳代、60 歳代、70 歳代、80 歳以上の入院率（/10 万人・年）は、それぞれ 0.57～1.56、2.17、4.53、9.58、15.74 であった。2005 年から 2015 年のスペインにおいて、保健省のデータベースを用いて集計したカナリア諸島の住民における帯状疱疹に関連した入院については年間 10 万人あたり粗入院率 5.35（95%CI: 5.03～5.67）、50～54 歳で 3.69、55～59 歳で 5.44、60～64 歳で 11.13、65～69 歳で 14.86、70～74 歳で 18.28、75～79 歳で 23.51、80～84 歳で 36.07、85 歳以上で 43.98/10 万人と報告されている¹²²。いずれの研究においても加齢とともに入院率が上昇していた¹⁰⁷。また、オーストラリアで実施された調査では年間 10 万人あたりの入院率は 50 歳代、60 歳代、70 歳代前半、70 歳代後半、80 歳以上で、それぞれ 6.1～8.5、13.4～20.4、38.6、60.0、95.8 であった¹²³。スウェーデンで行われた調査では 50～60 歳代の入院率は男女とも 10 万人あたり 10 未満であったが、70 歳代では男女とも 10 万人あたり約 20、80 歳代以上では男性で 10 万人あたり約 50、女性で 10 万人あたり約 60 であり、加齢とともに入院率は上昇している（図 8 左）²⁷。帯状疱疹ワクチンが導入される以前の 2008 年から 2014 年のノルウェーの全国登録データ（全人口を網羅するノルウェー予防接種登録、医療経済局データ、患者登録データ、死因登録）を用いた検討では、82,064 人の帯状疱疹患者が解析に含まれ、帯状疱疹の粗年間発生率は、外来治療を含むプライマリーケアで 10 万人あたり 227.1 人、入院療養で 10 万人あたり 24.8 人だった。発生率は 50 歳以上でプライマリーケアで 10 万人あたり

461人、入院療養で10万人あたり57人であり、プライマリーケアで10万人あたり267人（女性）対188人（男性）、入院療養で10万人あたり28人（女性）対22人（男性）で女性の方が男性よりも高かった。入院患者のうち、47%が複合的な帯状疱疹を患い、25%が併存疾患を有していた。入院期間（中央値4日）は、併存疾患の重症度とともに増加した。推定死亡率は10万人あたり0.18人であった。院内致死率は1.04%だった¹²⁴。イタリアのトスカナ地方の地域データを用いた解析では、2002年から2012年の退院記録を国際疾病分類第9版コードを用いて後方視的に分析し、帯状疱疹とその合併症による疾病負担を評価した。期間中に4,475件の入院が登録され、年間平均入院件数は368件、日帰り入院は平均39件であった。入院例の68%は65歳以上であり、平均入院期間は9.5日であった。全入院の51.2%が合併症を伴っており、神経学的合併症（全入院患者の24.2%）が最も高く、次いで眼科的合併症（16.5%）であった。神経学的合併症 神経学的合併症を有する症例は、平均在院日数が長く、平均医療費が高い症例であった。帯状疱疹による年間平均入院率は2002年の17/10万人から2012年の8.9/10万人に減少したが、平均在院日数は横ばいであった¹²⁵。

4) 死亡率

ドイツで行われた2007～2008年の調査では50歳以上で帯状疱疹に関連した死亡例は年間に平均66人であり、人口あたりの死亡率は0.21（0.16～0.26）/10万人・年と報告されている¹⁰⁹。また、オーストラリアでは1997年から2004年に50歳以上で帯状疱疹の診断記録があった死亡例は129人あり、年間10万人あたりの死亡率は0.27と報告されている¹²³。ベルギーでは1998年から2007年のフランダース地方の住民死亡診断書を用いた調査で主な死因が帯状疱疹と思われる死亡者のうち、専門医の判断から帯状疱疹が死因と考えられる死亡を考慮した場合の死亡率は0.017/10万人・年、もしくは帯状疱疹による死亡では無いと判断された症例を除外した場合の死亡率は0.068/10万人・年¹²⁶、フランスでは2000年から2007年の調査全体で0.286（0.244～0.328）/10万人・年¹¹¹、イングランドとウェールズで1991年から2000年に行われた調査では、全年齢で0.094/10万人・年¹²⁷、スウェーデンで行われた調査では性差についての報告があり、50歳以上の10万人あたりの年間死亡率は男性の0.26に対し、女性は0.67であった（図8右）²⁷。

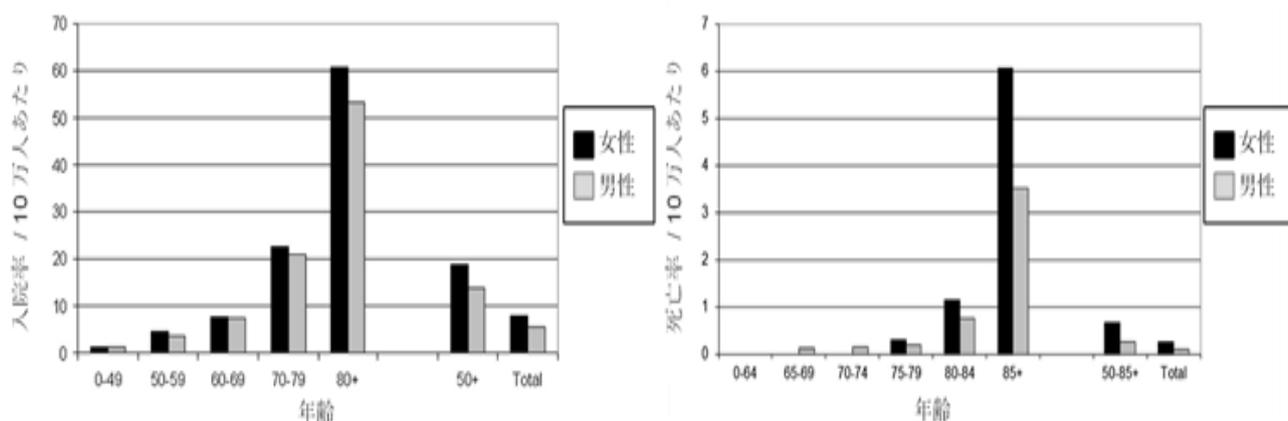


図8. 左 年齢群別の帯状疱疹による人口10万人あたりの年間入院率
 右 年齢群別の帯状疱疹による人口10万人あたりの年間死亡率
 （文献27より翻訳）

2. 予防接種の目的と導入により期待される効果、安全性

(1) 接種の目的

带状疱疹ワクチン接種の目的は带状疱疹および PHN の発症のリスク低減させること、また、带状疱疹の発症期間を短くし、重症化を予防することである。近年、带状疱疹患者の増加傾向が報告されているが¹¹、要因の一つとして水痘ワクチンの定期接種化による VZV への曝露頻度の低下が注目される。また、高齢化社会の進むわが国において带状疱疹患者はますます増加することが予想され、带状疱疹の予防は重要である。

(2) 製造販売承認されている製剤

現在、製造販売承認されている带状疱疹ワクチンは、乾燥弱毒生水痘ワクチンと乾燥組換え带状疱疹ワクチンの2種類ある。

① 乾燥弱毒生水痘ワクチン

国内では一般財団法人阪大微生物病研究会（以下、阪大微研という）の乾燥弱毒生水痘ワクチン（販売名：ビケン）、海外ではMerck社の弱毒生ワクチンであるZOSTAVAX[®]（阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンと同じOka株を元に作製されている）が製造販売承認されている。

阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンは、1986年に水痘ワクチンとして国内製造販売承認をうけ、2004年に、薬効薬理として細胞性免疫の増強が認められる¹²ことが添付文書に明記された。その後、同じOka株を元に作製されたZOSTAVAX[®]が多くの国で製造販売承認されていること、また様々な臨床研究等^{128,129}により、乾燥弱毒生水痘ワクチンの带状疱疹に対する効果が医学的根拠を持つこと及び国内第Ⅲ相臨床試験による安全性試験の結果を踏まえて、日本において2016年3月から、50歳以上の人に対する带状疱疹の予防効果が効能として追加されている。ZOSTAVAX[®]は、2006年に带状疱疹及びPHNを予防する带状疱疹ワクチンとして米国で製造販売承認された。ZOSTAVAX[®]には、水痘発症予防のための弱毒生水痘ワクチンVARIVAX[®]の約10倍の力価のウイルスが含まれる。阪大微研の乾燥弱毒生水痘ワクチンは、含まれるウイルス力価がZOSTAVAX[®]と大きな差はないことから¹³⁰、ZOSTAVAX[®]と同様の有効性が期待できる。

② 乾燥組換え带状疱疹ワクチン

グラクソ・スミスクライン（GSK）社の乾燥組換え带状疱疹ワクチン（販売名：シングリックス筋注用[®]）は、VZV ウイルス粒子の表面タンパク質の一つである glycoprotein E（gE）とアジュバント AS01B を組み合わせ、強い細胞性および液性免疫を誘導するよう設計・開発された組換えサブユニットワクチンである。2018年3月、50歳以上の人に対する带状疱疹の予防を効能または効果として製造販売承認された。本製剤は通常2か月間隔で2回、筋肉内に接種されるワクチンである。

加齢による免疫機能低下のみならず、疾患や医学的介入のために免疫不全もしくは免疫抑制状態にあることは带状疱疹罹患のリスクを高くする。带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる18歳以上のハイリスク者を対象として、本剤の有効性および安全性が評価され¹³¹臨床の有効性が確認されたことから、2023年6月に「带状疱疹に罹患するリスクが高い18歳以上の者」に適用拡大された。

(3) 開発中のワクチン

生ワクチンのウイルス株を熱処理により不活化した不活化带状疱疹ワクチンの開発研究が報告され

ている^{132,133}。熱不活化ワクチン（V212-inactivated）に関しての第 I 相臨床試験が 2007 年から 2010 年にかけて米国で行われた（NCT00535236）。熱処理不活化帯状疱疹ワクチンを同種造血細胞移植患者や HIV 感染症患者などの免疫低下患者に接種し、その後の免疫状態を検討した試験では、IFN- γ 産生 VZV 特異的末梢血単核球細胞数や VZV 抗体価については、基礎疾患によってばらつきがあり、全体的に顕著な上昇は認められなかった¹³⁴。2017 年に Merck 社は、初の第 III 相臨床試験（NCT01229267）において 18 歳以上の免疫不全対象者に対して 64%の推定効率で、不活化ワクチンが帯状疱疹を予防できると公表した¹³⁵。第 III 相臨床試験（NCT01229267 および NCT01254630）^{94,95}の詳細報告では、同種造血細胞移植患者および臓器悪性腫瘍患者における帯状疱疹の予防効果が認められた（ワクチン効果はそれぞれ 63.8%および 63.6%）。しかし血液悪性腫瘍患者では効果が低かった（同 16.8%）。

（４）有効性の観点

① 免疫原性

水痘ワクチン接種後の免疫応答の増強に関するわが国の研究によると、gpELISA 法で VZV に対する抗体陽性が判明している 50～70 歳代の 129 人において、水痘抗原皮内テストが陰性であった者に水痘ワクチンを接種したところ、50 歳代、60 歳代、70 歳代で皮内テストの陽転化が認められた割合は、それぞれ 93.8%（15/16）、91.7%（11/12）、78.6%（11/14）であった。また、皮内テストが弱陽性であった者に水痘ワクチンを接種した場合に反応性の増強がみられた者の割合は、50 歳代、60 歳代、70 歳代で、それぞれ 100%（10/10）、100%（8/8）、71.4%（5/7）であった。全体では 50 歳代、60 歳代、70 歳代で、それぞれ 96.2%（25/26）、95.0%（19/20）、76.2%（16/21）であった。この結果から水痘ワクチン接種により細胞性免疫が増強することと、70 歳代では 50～60 歳代より免疫増強効果が低いことが示された¹²。

ZOSTAVAX[®]による帯状疱疹予防効果は、Oxmanらによる約4万人を対象とした大規模な無作為化二重盲検プラセボ対照比較試験¹³⁶やその後の研究^{137,138}により明らかにされている。ヨーロッパやオーストラリアでも製造販売承認され、現在では60か国以上で使用されている。

乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの第 I/II 相臨床試験（NCT00492648, NCT00492648）において、CD4 陽性 T 細胞の活性化及び抗 gE 抗体価の上昇が認められた¹³⁹。その後 2010 年から、世界規模（18 か国、日本含む）の第 III 相臨床試験（NCT01165177）が行われた。50 歳以上の 16,160 人を対象とした第 III 相臨床試験の結果では、ワクチン接種群はプラセボ群に比べ、帯状疱疹の発症が 97.2%減少したと報告された^{140,141}。また、HIV 感染症患者を対象とした試験でも gE および VZV 特異的 CD4 陽性 T 細胞数や細胞性免疫応答、抗 gE 抗体価の上昇が認められた¹⁴²。さらに、日本における第 I 相臨床試験においても安全性と抗 gE 抗体価の上昇が確認された¹⁴³。50～59 歳および 70～85 歳を対象としたワクチン接種後の免疫応答の解析によると¹⁴⁴、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン接種者は乾燥弱毒生水痘ワクチン接種者と比較し VZV 特異的 IL2、gE 特異的 IL2 および IFN- γ が有意に高かった。乾燥組換え帯状疱疹ワクチンによる持続的かつ高い Th1 免疫応答が示された。

帯状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上のハイリスク者を対象とした国際共同第 III 相臨床試験（ZOSTER-002）では 18～50 歳の同種造血細胞移植患者を対象に日本、英国、米国その他 28 か国の 167 施設で実施され、ワクチン接種群はプラセボ群に比べ、帯状疱疹の発症が 68%減少したと報告された。海外で実施された 18 歳以上の固形悪性腫瘍患者、造血管腫瘍患者および、腎移植施行者を対象とした第 III 相試験（それぞれ、Zoster-028、Zoster-039 および、Zoster-041）では、gE および VZV 特異

的 CD4 陽性 T 細胞数や細胞性免疫応答、抗 gE 抗体価の上昇が認められた。ZOSTER-002 試験の日本人部分集団についても同様に細胞性、液性免疫応答の上昇が認められた。

② 疾病抑制効果

米国における 60 歳以上の 38,546 人を対象に行った ZOSTAVAX® の帯状疱疹発症予防効果を調べるためのプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較試験の報告では、接種後 3.12 年間のサーベイランスにおいて帯状疱疹発症が 51.3% 減少、PHN 発症が 66.5% 減少、疾病負荷が 61.1% 減少した¹³⁶。米国および欧州における 50～59 歳の 22,439 人を対象とした別のプラセボ対照、無作為化二重盲検群間比較研究の報告では、帯状疱疹発症阻止効果は 69.8% であった¹³⁷。ワクチン効果を年齢別に解析すると、帯状疱疹の発症阻止効果は、60 歳代被接種者の方が 70 歳代以上より高かった。一方で PHN 発症阻止効果、及び疾病負荷については両年齢間に違いはなかった¹³⁶。わが国における 50 歳以上の 1,175 人を対象にした試験では、乾燥弱毒生水痘ワクチン 1 回接種後の帯状疱疹および PHN 予防効果が報告された¹⁴⁵。接種後 3.36 年間のサーベイランスにおいて帯状疱疹および PHN のワクチン効果はそれぞれ、27.8% および 73.8% であった。

乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの有効性評価が報告されている。日本を含む 18 か国で実施された乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの第Ⅲ相臨床試験のうち、50 歳以上を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験の報告 (ZOE-50)¹⁴⁰ では、15,411 人を対象として (観察期間中央値 3.2 年) 有効性が評価され、対象者全体における帯状疱疹予防効果は 97.2% (95%CI: 93.7～99.0%)、年齢群別には 50～59 歳、60～69 歳、70 歳以上でそれぞれ 96.6% (95%CI: 89.6～99.3%)、97.4% (95%CI: 90.1～99.7%)、97.9% (95%CI: 87.9～100.0%) との結果であった。また、70 歳以上を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検群間比較試験の報告 (ZOE-70)¹⁴⁶ では、13,900 人を対象に (観察期間中央値 3.7 年) 有効性が評価され、帯状疱疹予防効果 89.8% (95%CI: 84.2～93.7%)、年齢群別には、70～79 歳で 90.0% (95%CI: 83.5～94.4%)、80 歳以上群は 89.1% (95%CI: 74.6～96.2%) であった。さらに、ZOE-70 と ZOE-50 の 70 歳以上の参加者を合わせた 16,596 人を対象としたプール解析では、帯状疱疹予防効果 91.3% (95%CI: 86.8～94.5%) に加えて、PHN 予防効果が 88.8% (95%CI: 68.7～97.1%) と報告された。なお、50 歳以上、50～59 歳、60～69 歳、70～79 歳、80 歳以上の PHN 予防効果は、各々 91.2% (95%CI: 75.9～97.7%)、100.0% (95%CI: 40.8～100.0%)、100.0% (95%CI: -442.9～100.0%)、93.0% (95%CI: 72.4～99.2%)、71.2% (95%CI: -51.6～97.1%) であった¹⁴⁶。これらの第Ⅲ相臨床試験の日本人対象者におけるサブグループ解析でも帯状疱疹予防効果、PHN 予防効果ともにグローバル試験と同様の高い有効性が示された¹⁴⁷。

Su らにより米国における 50 歳以上を対象にした後方視的研究が行われ、電子健康記録 Kaiser Permanente Hawaii (KPH、11,864 名)¹⁴⁸ および OptumLabs Data Warehouse (OLDW、173,745 名)¹⁴⁹ をベースにした解析によると、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン 2 回接種者の帯状疱疹に対するワクチン効果は、KPH および OLDW でそれぞれ 83.5% および 85.5% であった。Izurieta らによる 65 歳以上を対象にした調査では、2 回接種における帯状疱疹および PHN に対する有効性は 70.1%、76.0% であり、Sun らの報告よりも有効性が低い結果となった¹⁵⁰。これは、Izurieta らの調査は対象者年齢が 65 歳以上であること、免疫機能が低下している者も対象に含まれているなどの要因が考えられる。PHN の予防効果は 65 歳以上で 76.0% であった¹⁵⁰。

③ 持続性

ZOSTAVAX®接種後の発症阻止効果の持続性が調べられている。接種後 4～7 年間では帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 39.6%、60.1%減少し、疾病による死亡や損失した生活の質を示す疾病負荷は 50.1% 減少することが明らかにされた。また、接種後 7～11 年間では、帯状疱疹発症と PHN 発症が、それぞれ 21.1%、35.4%減少し、疾病負荷が 37.3%減少したと報告されている^{151 152}。さらに、60 歳以上の 176,078 人を対象とした研究では、ワクチン接種後 1 年以内の帯状疱疹発症阻止効果はワクチン非接種者と比較して 68.7%減少したが、接種 8 年目ではその効果は 4.2%に低下した¹⁵³。

一方で、上述の乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの第 III 相臨床試験 (ZOE-50, ZOE-70) のフォローアップ調査 (ZOE-LTFU) によると¹⁵⁴、期間別の帯状疱疹予防効果 (2 回目接種後 1 か月以内に帯状疱疹を発症したケースを除く) は、1 年目 97.7% (95%CI: 93.1～99.5%)、2 年目 92.7% (95%CI: 86.2～96.6%)、3 年目 92.4% (95%CI: 85.0～96.6%)、4 年目 89.8% (95%CI: 80.3～95.2%) と算出された。4 年以上継続して追跡がなされ、2 回目接種後の追跡期間 8 年、9 年および、10 年におけるワクチン効果は、それぞれ≥83.3%、72.7% および、73.2%であった。さらに、接種 10 年後においても高いレベルでの anti-gE 抗体や gE に対する CD4 陽性細胞も確認された。

(5) 安全性の観点 (副反応の頻度、重篤な副反応等)

I 乾燥弱毒生水痘ワクチン

① 接種に係る安全性

1) 国内臨床治験¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®の帯状疱疹に対する予防効果及び安全性の評価を目的に、50 歳以上の健康成人 259 人に対して国内臨床試験が実施された (阪大微研乾燥弱毒生水痘ワクチン国内臨床試験: CTD5.3.5.2-1:BKHZ1 試験)。接種から 6～8 週後までに発現した有害事象の発現割合は 56.0% (145/259 人) に認められた¹⁵⁷。このうち、2%以上に認められた有害事象及び副反応発現の割合を示す (表 8)¹⁵⁷。

表 8 2%以上に認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団) (文献 157 より引用)

| 事象名 | N=259 | | 副反応 | |
|----------|-------|------|-----|------|
| | 有害事象 | | | |
| | n | % | n | % |
| 注射部位 | | | | |
| 注射部位紅斑 | 114 | 44.0 | 114 | 44.0 |
| 注射部位そう痒感 | 71 | 27.4 | 71 | 27.4 |
| 注射部位熱感 | 48 | 18.5 | 48 | 18.5 |
| 注射部位腫脹 | 44 | 17.0 | 44 | 17.0 |
| 注射部位疼痛 | 38 | 14.7 | 38 | 14.7 |
| 注射部位硬結 | 35 | 13.5 | 35 | 13.5 |
| 注射部位以外 | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 9 | 3.5 | 0 | 0.0 |

N: 解析対象数、n: 発現例数

国内臨床試験において、1 回接種 259 人中 131 人 (50.6%) に認められた副反応は、表 8 に示した症状に

加えて、倦怠感4人(1.5%)、発疹4人(1.5%)であった¹⁵⁵。重篤な有害事象(喘息)が1人で認められたが、治験薬との因果関係は否定された¹⁵⁶。1%未満と非常に稀ではあるが、関節痛、筋骨格痛、動悸、疼痛が報告された(表9)。

表9 帯状疱疹予防を目的とした乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®を50歳以上の健康成人を対象とした臨床試験における副反応発現割合(国内臨床治験)(n=259)

| | 5%以上 | 1~5%未満 | 1%未満 |
|------------|---------------------|--------|----------|
| 局所症状(注射部位) | 発赤、そう痒感、熱感、腫脹、疼痛、硬結 | — | — |
| 皮膚 | — | 発疹 | 紅斑、そう痒 |
| 筋・骨格系 | — | — | 関節痛、筋骨格痛 |
| その他 | — | 倦怠感 | 動悸、疼痛 |

なお、乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®及びZOSTAVAX®の添付文書によると、帯状疱疹予防に乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」®を接種する場合(水痘予防を目的として使用する場合を除く)、明らかに免疫機能に異常のある疾患を有する人(先天性および後天性免疫不全状態の人:急性および慢性白血病、リンパ腫、骨髄やリンパ系に影響を与えるその他疾患、HIV感染またはAIDSによる免疫抑制状態、細胞性免疫不全など)および薬剤などによる治療を受けており、明らかに免疫抑制状態である人は接種不相当者である¹⁵⁸⁻¹⁶⁰。

2) 海外での状況

帯状疱疹ワクチンを製造販売承認に導いた海外の第Ⅲ相臨床試験は2つあり、一つはアメリカで行われた60歳以上の健康な成人を対象とした帯状疱疹ワクチンの大規模研究(The Shingles Prevention Study; SPS)¹³⁶と、北米と欧州で行われた50~59歳を対象とした無作為化二重盲検プラセボ対照比較研究(Zostvax Efficacy and Safety Trial; ZEST)¹³⁷である。SPSでは、ワクチン関連の重篤な有害事象はプラセボ群と比較し有意な差はなかった¹³⁶。SPS参加者の一部を対象とした有害事象の調査では、帯状疱疹ワクチンによる全身反応は6.3%、局所反応は48.3%に認められた(表10)¹³⁶。

表10. 帯状疱疹ワクチン接種42日後までの有害事象(文献136より翻訳)

| | ワクチン群 | | プラセボ群 | | リスク差 | 95%CI |
|----------------|--------|--------|--------|--------|------|-------|
| | 人(%) | | 人(%) | | (%) | |
| | 19,270 | (100) | 19,276 | (100) | | |
| ワクチン関連の重篤な有害事象 | 2 | (<0.1) | 3 | (<0.1) | | |

| | ワクチン群 | | プラセボ群 | | リスク差 | | 95%CI |
|---------------|-------|--------|-------|--------|------|------------|----------|
| | 人 (%) | | 人 (%) | | (%) | | |
| 有害事象調査 | | | | | | | |
| 対象者 | 3,345 | (100) | 3,271 | (100) | | | |
| 接種による全身反応 | 209 | (6.3) | 160 | (4.9) | 1.4 | 0.3, 2.5 | $p<0.05$ |
| 接種部位の局所反応 | 1,604 | (48.3) | 539 | (16.6) | 31.7 | 28.3, 32.6 | $p<0.05$ |
| 発赤 | 1,188 | (35.8) | 227 | (7.0) | 28.8 | 26.9, 30.6 | $p<0.05$ |
| 疼痛 | 1,147 | (34.5) | 278 | (8.5) | 26.0 | 24.1, 27.9 | $p<0.05$ |
| 腫脹 | 871 | (26.2) | 147 | (4.5) | 21.7 | 20.1, 23.4 | $p<0.05$ |
| 搔痒感 | 237 | (7.1) | 33 | (1.0) | 6.1 | 5.2, 7.1 | $p<0.05$ |
| 熱感 | 57 | (1.7) | 11 | (0.3) | 1.4 | 0.9, 1.9 | $p<0.05$ |
| 血腫 | 53 | (1.6) | 46 | (1.4) | 0.2 | -0.4, 0.8 | |
| 発疹 | 10 | (0.3) | 3 | (0.1) | 0.2 | 0.0, 0.5 | |

ZEST では、ワクチン群ではなんらかの有害事象が 72.8%に認められ、局所反応が認められたのは 63.9% (このうち重度の局所反応は 0.7%) であった (表 11)。また、最も多く認められた全身反応は頭痛であり、ワクチン群とプラセボ群で、それぞれ 9.4%と 8.2%で認められたが、ワクチンに関連していたと考えられるものはそれぞれ約 3%と 2%であった。頭痛を除外すると、ワクチン群とプラセボ群でワクチン関連全身反応に有意差は認められなかった (リスク差 1.17 95%CI: -0.0~2.4)¹³⁷。接種から 42 日と 6 か月以内の重篤な有害事象の発生にも差は見られなかった¹³⁷。

表 11 50～59 歳を対象とした帯状疱疹ワクチン接種 42 日後までの有害事象 (文献 137 より翻訳)

| | ワクチン群 | | プラセボ群 | | リスク差 | 95%CI | |
|-------------|--------|--------|--------|--------|------|------------|--|
| | 人 (%) | | 人 (%) | | (%) | | |
| 対象者 | 11,094 | (100) | 11,116 | (100) | | | |
| 1つ以上の有害事象 | 8,080 | (72.8) | 4,613 | (41.5) | 31.3 | 30.1, 32.6 | |
| 局所反応 | 7,089 | (63.9) | 1,596 | (14.4) | 49.5 | 48.4, 50.6 | |
| 全身反応 | 3,932 | (35.4) | 3,722 | (33.5) | 2.0 | 0.7, 3.2 | |
| ワクチンに関連有害事象 | 7,213 | (65.0) | 1,988 | (17.9) | 47.1 | 46.0, 48.3 | |
| 局所反応 | 7,089 | (63.9) | 1,596 | (14.4) | 49.5 | 48.4, 50.0 | |
| 全身反応 | 746 | (6.7) | 526 | (4.7) | 2 | 1.4, 2.6 | |
| 重篤な有害事象 | 69 | (0.6) | 61 | (0.5) | 0.1 | -0.1, 0.3 | |
| ワクチン関連 | 1* | (0.0) | 0 | (0.0) | 0.0 | 0, 0.1 | |
| 死亡** | 1 | (0.0) | 3 | (0.0) | 0.0 | 0, 0 | |

* ワクチン接種 15 分後のアナフィラキシー反応

** 死亡者は全員ワクチン関連ではないと判断された

2010 年から 2022 年までに順次更新が行われた、健康な成人 (平均年齢 60 歳) を対象とした弱毒生帯

状疱疹ワクチンの安全性についての無作為抽出比較試験を集めたコクランレビューによると、中等度のエビデンスで、接種の有効性が確立されたとしている。安全性については、軽度または中等度までの局所の有害事象が認められるが、全身の有害事象はほぼなかった¹⁶¹⁻¹⁶³。

全世界で3千万回以上の弱毒生帯状疱疹ワクチン(ZOSTAVAX™; Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA)が接種された後(製造販売承認後)の、有害事象を集めた安全性データベースに2006年から2016年の10年間に有害事象は、23,556件(合計45,898件)報告された。大部分(93%)が重篤でない有害事象で、接種から2日後(中央値)の報告が多かった。しかし、野生株による帯状疱疹は、接種から2週間以内に認められ、免疫正常者で1件、免疫不全者で4件あった。播種性帯状疱疹と考えられた有害事象は18件で、そのうち4件でワクチン由来ウイルスが同定された¹⁶⁴。

米国 Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) による製造販売承認後調査では、2006年から2015年までの10年間に、50歳以上の帯状疱疹ワクチン接種後に、23,092件の有害事象が報告された。重篤な有害事象は851件(4%)で、そのうちアナフィラキシーショックが36件を占めたが、死亡の報告はなかった。106件の眼帯状疱疹のうち15件が重篤な有害事象と認められた。接種者に接触した96人に皮疹を認め、そのうち12人は肺炎や意識障害などを合併して重症で、帯状疱疹様、水痘様疾患が見られた¹⁶⁵。

米国のワクチン安全データベース(VSD; Vaccine Safety Datalink System)や食品医薬品局(FDA)によると、帯状疱疹ワクチン接種後のギラン・バレー症候群の発生率は100万接種に対して3.3から6.3と推測されているが¹⁶⁶⁻¹⁶⁸、別のVAERSへの報告に基づいた分析では、帯状疱疹ワクチン接種が、ギラン・バレー症候群、多発性硬化症、視神経炎、全身性エリテマトーデス、血小板減少症や血管炎などの重篤な自己免疫関連疾患を悪化させたり誘発させることはない、と結論付けられた。一方で、帯状疱疹ワクチン接種者では破傷風トキソイド含有ワクチン接種者と比較して、関節炎、脱毛症の発症がそれぞれ2.7倍(95%CI: 1.7~4.3, $p<0.001$)、2.2倍(95%CI: 1.2~4.3, $p=0.015$)多かったが、それらは生命予後には関わっていない¹⁶⁹。

VSDを使用した研究では、60歳以上の19万人の帯状疱疹ワクチン接種者のうち、接種後1~7日以内のアレルギー反応が若干増加するリスクがあることが指摘されたが、接種後42日以内の脳梗塞、髄膜炎、脳炎、ベル麻痺などの重篤な有害事象の増加は見られなかった¹⁷⁰。ニュージーランドの原住民の成人を対象に実施された自己対照研究によると、ワクチン接種後に脳血管疾患、心筋梗塞、急性心内膜炎、急性心筋炎、耳性帯状疱疹(ラムゼイ・ハント症候群)の増加は認められなかったとされている¹⁷¹。

韓国、インド、米国、オーストラリア、ケニアなどにおける多くの調査で、帯状疱疹ワクチン接種による局所反応が報告されたが^{136,137,172-182}、ワクチン関連の重篤な有害事象はみられなかった^{137,169,170,174-177,179,181-186}。2022年までに実施されたシステマティックレビューおよびレビュー文献や、VAERSの報告においても、新たな種類の有害事象は報告されていない¹⁸⁷⁻¹⁸⁹。

ワクチン群とプラセボ群の接種部位の水痘様発疹(varicella-like-rash)発生割合は、それぞれ0.11%と0.04%であり、ワクチン群でより多くみられた。ただし、発疹部位からは野生株、ワクチン株いずれのVZV

も検出されなかった。また、60～69歳と70歳以上の者での局所反応出現率は、それぞれ56.6%と39.2%であった（表12）¹⁷²。

表12. 60～69歳と70歳以上の帯状疱疹ワクチン接種後の局所反応（文献172より翻訳）

| | 60～69歳 人 (%) | 70歳以上 人 (%) | リスク差 (%) | 95%CI | | |
|------|-----------------|----------------|-------------|-------|------|-----------|
| 対象者 | 1,726 (100) | 1,600 (100) | | | | |
| 局所反応 | 977 (56.6) | 627 (39.2) | 16.4 | 13.1, | 19.8 | $p<0.001$ |
| 発赤 | 718 (41.6) | 479 (29.4) | 11.1 | 8.0, | 14.3 | $p<0.001$ |
| 腫脹 | 559 (32.4) | 312 (19.5) | 12.2 | 9.2, | 15.1 | $p<0.001$ |
| 疼痛 | 743 (43.0) | 404 (25.3) | 17.1 | 13.9, | 20.2 | $p<0.001$ |
| 発疹 | 12 (0.7) | 8 (0.5) | 0.2 | -0.5, | 0.8 | |
| 掻痒感 | 164 (9.5) | 73 (4.6) | 4.6 | 2.9, | 6.4 | $p<0.001$ |
| 血腫 | 23 (1.3) | 30 (1.9) | -0.5 | -1.5, | 0.3 | |
| 腫瘤 | 22 (1.3) | 8 (0.5) | 0.8 | 0.2, | 1.6 | $p<0.05$ |
| 熱感 | 39 (2.3) | 18 (1.1) | 1 | 0.2, | 2.0 | $p<0.05$ |
| その他 | 20 (1.2) | 13 (0.8) | 0.3 | -0.4, | 1.1 | |

Tsengらは、帯状疱疹ワクチン接種後にワクチン株由来の帯状疱疹を発症した68歳女性例を報告した¹⁸³。この報告によると患者は比較的軽症で10日以内に治癒している¹⁸³。これは、1,600万回以上の帯状疱疹ワクチンが投与された中で唯一のワクチン株由来の帯状疱疹の症例報告であり、ワクチン株による帯状疱疹の発症する確率は0.06/千人・年以下（95%CI上限）となる。

Chacónらは、帯状疱疹ワクチン接種2週間後に水疱性類天疱瘡を発症した72歳男性症例を報告した¹⁹⁰。これは帯状疱疹ワクチン接種後に発症した自己免疫性皮膚疾患として初の報告である。ただし、その発症機序は解明されていない。

帯状疱疹ワクチンによる可能性のある重篤な有害事象として、Murrayらの研究において接種5日後にブドウ膜炎を発症した症例と接種4日後に坐骨神経痛を発症した2症例（それぞれ1症例）が、また米国で実施されたSPS研究において接種3日後にリウマチ性多発筋痛症を発症した症例と接種2日後に気管支喘息増悪が認められた症例（それぞれ1症例）が報告されている¹⁹¹。ただし、いずれの研究でも重篤な有害事象の発症率はプラセボ群と比較し統計学的有意差はなかった¹⁹¹。

② 帯状疱疹の既往のある者に対する安全性

帯状疱疹の既往のある50歳以上の者に帯状疱疹ワクチンを接種した場合、局所反応発生率はプラセボ群より多いものの、全身反応発生率は増加せず、重篤な有害事象も認められなかった¹⁸⁶。60歳以上を対象としたSPS研究でも、帯状疱疹の既往のある者に接種しても重篤な有害事象は増加せず¹⁹²、帯状疱疹の既往の有無は帯状疱疹ワクチン接種による安全性に影響しなかった。50歳以上の健常成人を対象とした帯状疱疹ワクチンの接種時期の比較研究によると、帯状疱疹罹患後6～12か月後に接種した群と1～5年後に接種した群で、有害事象の発生に差は認められなかった¹⁹³。

③ 免疫抑制剤使用中の患者に対する安全性

一般的に、免疫不全状態にある患者や、免疫抑制剤内服中あるいは生物学的製剤の使用中的生ワクチン接種は禁忌とされている²。しかし、炎症性腸疾患（IBD）、関節性リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）など、免疫抑制剤を治療薬とする自己免疫性疾患患者や免疫不全状態の患者において、帯状疱疹は重症になることも知られており、これらのハイリスク患者の予防戦略の確立は重要である。

Ohfuji らは、日本の悪性疾患、糖尿病、自己免疫疾患、及び腎疾患などの基礎疾患のある患者は健常者と比較して、ワクチン接種後の有害事象の発生に差がないことを報告した¹⁹⁴。

また、Nadius らの報告によると、62 人の血液悪性疾患の患者に ZOSTAVAX[®]を投与したが、ワクチン関連の有害事象は認められなかった¹⁹⁵。Zhang らは、生物学的製剤使用中の自己免疫関連疾患患者に帯状疱疹ワクチンを接種した場合にも、接種後 42 日以内の帯状疱疹の発症リスクは増加しなかったと報告している¹⁹⁶。

一方、Cheetham らは、免疫抑制剤使用中の患者では、ワクチン接種 30 日前までに免疫抑制剤を中止した患者と比較し、帯状疱疹ワクチン接種後 42 日以内の帯状疱疹の発症リスクが増加する（免疫抑制剤を中止した患者群とのオッズ比 2.99, 95% CI: 1.58~5.70）と報告した¹⁹⁷。ただし、これはワクチン株由来の帯状疱疹ではなく、潜伏している野生株の VZV 再活性化の可能性が高いとしている¹⁹⁷。

Russell らは、副腎皮質ステロイド全身投与（プレドニゾン換算 1 日 5~20 mg）中の患者に対する帯状疱疹ワクチン接種による有害事象について調査し、ワクチン接種による重篤な有害事象は増加しなかったと報告した¹⁹⁸。この報告では、接種 16 日後に眼部帯状疱疹を発症した 1 症例が認められたが、その病変から PCR 法で野生株 VZV DNA が検出された。

移植後の患者に対する有害事象の報告は、49 歳の腎移植後の女性でアザチオプリン、タクロリムス、プレドニゾン、メトホルミンを内服中の患者が報告されている¹⁹⁹。一方、移植後患者に対する弱毒生帯状疱疹ワクチンの安全性を示す報告もある²⁰⁰。50 歳以上の幹細胞移植後の患者を対象とした研究では深刻な有害事象は報告されなかった²⁰¹。105 人の末期呼吸器疾患患者に対する肺移植前にワクチンを接種したが、移植後に感染や拒絶を増やさなかったことが報告されている²⁰²。

臓器移植または幹細胞移植前後の帯状疱疹ワクチン投与については、現在、50 歳以上で、移植の 4 週間以上前に投与することが推奨されているが^{197,203}、移植後にシクロフォスファミド、高用量ステロイド、生物学的製剤使用中の患者については、ワクチン由来の VZV の活性化リスクが上昇する可能性があり^{204,205}、接種は推奨されないとしている²⁰³。

弱毒生帯状疱疹ワクチン（ZOSTAVAX[®]）は、抗 TNF 薬服用中の IBD 患者において、安全であり²⁰⁶、メトトレキセートや低用量ステロイド（<20 mg/day）との併用でも変わらないことが示された^{207,208}。カナダの IBD 治療ガイドラインによると、免疫抑制剤を使用していない IBD には推奨されるが、免疫抑制剤内服中の IBD 患者には推奨されないとされている²⁰⁹。

50 歳以上の RA 患者で生物学的製剤や、シクロフォスファミド、プレドニゾンを 1 日 20 mg 以上内服していないものについては、1.6 年（中央値）のフォローアップ期間中にワクチン由来の帯状疱疹の発症は見られなかった²¹⁰。50 歳以上の RA 患者でメトトレキセート内服中またはメトトレキセートとトフ

アシチニブ併用中の患者へのワクチン接種において有害事象の発生率に差はなかった²¹¹。しかし、水痘未罹患の患者において、播種性水痘が1例報告された²¹²。SLE患者に対する弱毒生帯状疱疹ワクチンの安全性の研究は多くないが²¹³、90例のSLE患者をワクチン接種群とプラセボ群に無作為に割り付けた臨床試験では、接種後、ワクチン由来のVZVの活性化に有意差は見られなかった²¹³。

HIV患者のうちCD4カウントが200を超える者²¹⁴、慢性腎不全患者²¹⁵に対してもおおよその安全性が示されている。米国では8名の妊婦へ弱毒生帯状疱疹ワクチンの接種が報告され（中央年齢35歳、範囲:30~50歳）、6名は第一トリメスター、1名は第三トリメスター、1名は接種時期不明であった。5件の有害事象が認められ、低血糖（糖尿病患者）、口蓋裂を持つ児の出生、流産2件、接種部位の発赤であった。4名には有害事象は認められなかった¹⁶⁵。

④ 接種方法の違いによる安全性

<2回接種法>

弱毒生帯状疱疹ワクチンの2回接種については、60歳以上の成人を対象とした2回接種（6週間隔）²¹⁶と、70歳以上の成人を対象とした2回接種（1か月間隔と3か月間隔）²¹⁷の報告があり、いずれの報告でも重篤な有害事象の増加は認められなかった。ただし、いずれの研究でも2回接種と単回接種による抗体価の上昇は同程度であった。

<皮下接種と筋肉内接種>

弱毒生帯状疱疹ワクチンの筋肉内接種による全身反応発生頻度は、皮下接種のそれと同等で、筋肉内接種による局所反応発生頻度は皮下接種群のそれより少なかったと報告されている（紅斑：15.8%対52.8%、疼痛：25.6%対39.5%、腫脹：13.6%対37.3%）²¹⁸。

<他のワクチンとの同時接種>

弱毒生帯状疱疹ワクチンを不活化インフルエンザワクチンと同時に接種しても、ワクチン関連の重篤な有害事象は増加せず、かつ、VZV抗体価の上昇も認められた^{219,220}。50~59歳群のほうが60歳以上の群に比較して、局所及び全身の有害事象がやや多かった²²⁰。23価肺炎球菌莢膜ポリサッカライドワクチン（Pneumovax®）と同時に接種しても、ワクチン関連の重篤な有害事象、局所反応は増加しなかった。ただし、この同時接種の場合のVZV抗体価の上昇は同時接種しなかった場合のそれよりも低かった²²¹。

II 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン

① 接種に係る安全性

高齢者における乾燥組換え帯状疱疹ワクチン接種¹⁴⁰（海外2015）

Lalらにより、50歳以上を対象とした組換え帯状疱疹ワクチン（HZ/su, GlaxoSmithKline Biologicals）の有効性及び安全性が報告された。組入基準として、帯状疱疹の罹患歴、水痘または帯状疱疹ワクチンの接種歴、免疫抑制状態のないこととされた。2010年8月2日から2011年6月21日までに登録された18か国の参加者15,411例に対して、無作為化プラセボ対照試験が行われた。参加者にはワクチン又はプラセボ（0.9%食塩液）が2か月間隔で2回、0.5 mLを筋肉注射が行われた。

安全性評価のためのサブグループ（ワクチン群；4,460例、プラセボ群；4,466例）に対する安全性評価について表13に記載した。ワクチン接種後7日以内の有害事象はワクチン群の84.4%、プラセボ群の

37.8%で報告された。多くは軽度から中等度であったがワクチン群の 17.0%、プラセボ群の 3.2%で日常生活に支障を来たすグレード 3 の症状が報告された。これらの症状の多くは、ワクチン接種群の 81.5%（グレード 3 は 9.5%）とプラセボ群の 11.9%（グレード 3 は 0.4%）に発現した特定の注射部位の反応及び、ワクチン接種群の 66.1%（グレード 3 は 11.4%）とプラセボ群の 29.5%（グレード 3 は 2.4%）に発現した全身反応であった。疼痛は接種部位反応では最も多く、ワクチン群の 79.1%、プラセボ群の 11.2%で報告された。筋肉痛は全身反応で最も多く、ワクチン群の 46.3%、プラセボ群の 12.1%で報告された。反応は一過性であり、特定の有害事象では持続期間の中央値は 1～3 日間であった。グレード 3 の反応における持続期間の中央値は、すべての全身反応と疼痛では 1 日間、発赤と腫脹は 2 日間であった。接種回数ごとの頻度は同程度であったが、グレード 3 の特定の全身反応は、初回接種（5.9%；95%CI: 5.2～6.6）と比較して 2 回目接種後（8.5%；95%CI: 7.7～9.4）の方が頻度は高かった。接種 30 日以内に 231 件の重篤な有害事象が報告され（ワクチン群；103 件、プラセボ群；128 件）、全参加者では 7,698 例中 87 例（1.1%）、7,713 例中 97 例（1.3%）であった。

これらの事象のうち、治験責任者が接種と関連すると判断した重篤な有害事象は 4 例（ワクチン群 1 例、プラセボ群 3 例）であり、失神を伴う低血圧、単神経炎、感覚神経障害、筋骨格系の胸痛であった。平均追跡期間の 3.5 年後までの重篤な有害事象は、ワクチン群 689 例（9.0%）、プラセボ群 686 例（8.9%）と同程度であり、頻度が高い事象は心筋梗塞と心不全であった。ワクチン群 78 例（1.0%）とプラセボ群 97 例（1.3%）では、免疫介在疾患の総数や種類は同様であった。死亡は 341 例でワクチン群 167 例（2.2%）、プラセボ群 174 例（2.3%）であった。

表 13. プラセボ群とワクチン群における有害事象

| 有害事象 | ワクチン群 | | プラセボ群 | |
|---------------------------|--------------|------------------|--------------|------------------|
| | 参加人数 | % (95% CI) | 参加人数 | % (95% CI) |
| 安全性評価サブグループ | 4,460 | | 4,466 | |
| 接種 30 日以内 | | | | |
| 有害事象報告（特定*のもの以外） | 1308 | 29.3 (28.0-30.7) | 1,226 | 27.5 (26.1-28.8) |
| 上記のうち Grade3 | 208 | 4.7 (4.1-5.3) | 151 | 3.4 (2.9-4.0) |
| 接種 7 日以内 | | | | |
| 全ての有害事象 | 3,765 | 84.4 (83.3-85.5) | 1,689 | 37.8 (36.4-39.3) |
| 上記のうち Grade3 の有害事象 | 760 | 17.0 (15.9-18.2) | 145 | 3.2 (2.7-3.8) |
| 上記のうち Grade3 の有害事象（接種に関連） | 694 | 15.6 (14.5-16.7) | 83 | 1.9 (1.5-2.3) |
| 特定の有害事象（接種部位）* | 3,571/4,382 | 81.5 (80.3-82.6) | 522/4,377 | 11.9 (11.0-12.9) |
| 疼痛* | 3,464/4,382 | 79.1 (77.8-80.2) | 490/4,377 | 11.2 (10.3-12.2) |
| 発赤* | 1,664/4,382 | 38.0 (36.5-39.4) | 59/4,377 | 1.3 (1.0-1.7) |
| 腫脹* | 1,153/4,382 | 26.3 (25.0-27.6) | 46/4,377 | 1.1 (0.8-1.4) |
| Grade3 の特定の有害事象（接種部位）† | 417/4,382 | 9.5 (8.7-10.4) | 16/4,377 | 0.4 (0.2-0.6) |
| 特定の有害事象（全身反応）** | 2,894/4,375 | 66.1 (64.7-67.6) | 1,293/4,378 | 29.5 (28.2-30.9) |
| 筋肉痛** | 2,025/4,375 | 46.3 (44.8-47.8) | 530/4,378 | 12.1 (11.2-13.1) |
| 倦怠感** | 2,008/4,375 | 45.9 (44.4-47.4) | 728/4,378 | 16.6 (15.5-17.8) |
| 頭痛** | 1,716/4,375 | 39.2 (37.8-40.7) | 700/4,378 | 16.0 (14.9-17.1) |
| 悪寒** | 1,232/4,375 | 28.2 (26.8-29.5) | 259/4,378 | 5.9 (5.2-6.7) |
| 発熱** | 939/4,375 | 21.5 (20.3-22.7) | 132/4,378 | 3.0 (2.5-3.6) |
| 消化器障害** | 788/4,375 | 18.0 (16.9-19.2) | 387/4,378 | 8.8 (8.0-9.7) |

| | | | | |
|-------------------------|-----------|------------------|-----------|---------------|
| Grade3 の特定の有害事象（全身反応）** | 498/4,375 | 11.4 (10.5–12.4) | 106/4,378 | 2.4 (2.0–2.9) |
| 全参加者 | 7,698 | | 7,713 | |
| 全研究期間 | | | | |
| 重篤な有害事象† | 689 | 9.0 (8.3–9.6) | 686 | 8.9 (8.3–9.6) |
| 免疫介在疾患 | 78 | 1.0 (0.8–1.3) | 97 | 1.3 (1.0–1.5) |
| 死亡 | 167 | 2.2 (1.9–2.5) | 174 | 2.3 (1.9–2.6) |
| 接種 30 日以内 | | | | |
| 重篤な有害事象† | 87 | 1.1 (0.9–1.4) | 97 | 1.3 (1.0–1.5) |
| 重篤な有害事象（接種に関連） | 1 | 0.0 (0.0–0.1) | 3 | 0.0 (0.0–0.1) |
| 死亡 | 8 | 0.1 (0.0–0.2) | 7 | 0.1 (0.0–0.2) |

†注射部位の発赤および腫脹における Grade は、直径 20mm 未満は 0、20mm 以上 50mm 未満を 1、50mm 以上 100mm 未満を 2、100mm 以上を 3 とした。体温は 37.5°C 未満を 0、37.5–38.0°C を 1 とした、39.0°C 以上を 3 とした。（口腔内での測定を推奨）その他の症状は、0：なし、1：耐えられる、2：日常の活動に影響する、3：日常の活動を妨げるとされた。

‡重篤な有害事象は、死亡に至ったもの、生命を脅かすもの、入院を要するまたは入院の延長を要したもの、障害または能力喪失に至ったものとした。

70 歳以上の成人に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン¹⁴⁶（海外、2016）

Cunningham らにより、18 か国の 70 歳以上の成人 13,900 例を対象とした組換え帯状疱疹ワクチン（HZ/su；GSK Vaccine）の第Ⅲ相無作為化プラセボ対照比較試験が報告された。組入基準として、帯状疱疹の罹患歴、水痘または帯状疱疹ワクチン、免疫抑制状態にないこととされた。参加者にはワクチン群又はプラセボ群（0.9%食塩液）が 2 か月間隔で 2 回、0.5 mL を筋肉注射が行われた。

安全性評価のためのサブグループ 1,025 例（ワクチン群；512 例、プラセボ群；513 例）に対する安全性評価について表 14 に記載した。接種 7 日以内に発生した特定の反応はワクチン群の 79.0%、プラセボ群の 29.5%に認められた。接種部位の特定の反応（疼痛、発赤、腫脹）はワクチン群の 74.1%、プラセボ群の 9.9%に認められ、ほとんどが軽度から中等度であった。グレード 3 の接種部位の反応はワクチン群の 8.5%、プラセボ群の 0.2%に認められた。特定の全身反応（倦怠感、筋肉痛、頭痛、悪寒、発熱、消化器障害）はワクチン群の 53%、プラセボ群の 25.1%に発現した（グレード 3 の反応はそれぞれ 6.0%と 2.0%に報告された）。最も多い接種部位反応は疼痛（ワクチン群の 68.7%）、全身反応は倦怠感（ワクチン群の 32.9%）であった。これらの反応は一過性であり、持続期間の中央値は接種部位の反応で 2～3 日、全身反応で 1～2 日、グレード 3 の反応は 1～2 日であった。反応の頻度及び重症度は、2 回目の投与後に上昇は見られなかった。80 歳以上の参加者では、70～79 歳の参加者と比較して特定の反応の頻度は低い傾向が見られた。

本試験の平均追跡期間は 4 年間であり、重篤な有害事象や免疫介在疾患の発生頻度は両群で同等であった。全参加者において重篤な有害事象はワクチン群の 16.6%、プラセボ群の 17.5%に出現した。免疫介在疾患は、ワクチン群の 1.3%、プラセボ群の 1.4%であった。治験責任者が本試験に関連するとして重篤な有害事象は、ワクチン群で 12 例（0.2%）、プラセボ群で 8 例（0.1%）であった。死亡はワクチン群で 426 例（6.1%）、プラセボ群で 459 例（6.6%）に発生した。ワクチン群の死亡例のうち 1 例は、治験責任者により本研究の介入に関連したものと考えられた。症例は 90 歳で血小板減少症の既往があり、初回接種 75 日後に急性骨髄性白血病と診断され、2 回目の接種を受けることなく接種 97 日後に好中球減少性敗血症で死亡した。

表 14. プラセボ群とワクチン群における有害事象

| 有害事象 | ワクチン群 | | プラセボ群 | |
|-------------------------------|------------|------------------|------------|------------------|
| | 症例数/合計 | % (95% CI) | 症例数/合計 | % (95% CI) |
| 安全性評価サブグループ (接種 7 日以内) | | | | |
| 全ての有害事象 | 399/505 | 79.0 (75.2–82.5) | 149/505 | 29.5 (25.6–33.7) |
| Grade3 の有害事象 | 60/505 | 11.9 (9.2–15.0) | 10/505 | 2.0 (1.0–3.6) |
| 接種部位の反応 | 374/505 | 74.1 (70.0–77.8) | 50/505 | 9.9 (7.4–12.8) |
| 疼痛 | 347/505 | 68.7 (64.5–72.7) | 43/505 | 8.5 (6.2–11.3) |
| 発赤 | 198/505 | 39.2 (34.9–43.6) | 5/505 | 1.0 (0.3–2.3) |
| 腫脹 | 114/505 | 22.6 (19.0–26.5) | 2/505 | 0.4 (0.0–1.4) |
| Grade3 の接種部位の反応 [†] | 43/505 | 8.5 (6.2–11.3) | 1/505 | 0.2 (0.0–1.1) |
| 全身反応 | 267/504 | 53.0 (48.5–57.4) | 127/505 | 25.1 (21.4–29.2) |
| 倦怠感 | 166/504 | 32.9 (28.8–37.2) | 77/505 | 15.2 (12.2–18.7) |
| 筋肉痛 | 157/504 | 31.2 (27.1–35.4) | 41/505 | 8.1 (5.9–10.9) |
| 頭痛 | 124/504 | 24.6 (20.9–28.6) | 55/505 | 10.9 (8.3–13.9) |
| 悪寒 | 75/504 | 14.9 (11.9–18.3) | 22/505 | 4.4 (2.7–6.5) |
| 発熱 | 62/504 | 12.3 (9.6–15.5) | 13/505 | 2.6 (1.4–4.4) |
| 消化器障害 | 55/504 | 10.9 (8.3–14.0) | 40/505 | 7.9 (5.7–10.6) |
| Grade3 の全身反応 | 30/504 | 6.0 (4.1–8.4) | 10/505 | 2.0 (1.0–3.6) |
| 研究期間中の全参加者 | | | | |
| 重篤な有害事象 [‡] | 1153/6,950 | 16.6 (15.7–17.5) | 1214/6,950 | 17.5 (16.6–18.4) |
| 重篤な有害事象 (接種に関連 [§]) | 12/6,950 | 0.2 (0.1–0.3) | 8/6,950 | 0.1 (0.0–0.2) |
| 免疫介在疾患 | 92/6,950 | 1.3 (1.1–1.6) | 97/6,950 | 1.4 (1.1–1.7) |
| 死亡 | 426/6,950 | 6.1 (5.6–6.7) | 459/6,950 | 6.6 (6.0–7.2) |

[†]注射部位の発赤および腫脹における Grade は、直径 20mm 未満は 0、20mm 以上 50mm 未満を 1、50mm 以上 100mm 未満を 2、100mm 以上を 3 とした。体温は 37.5°C 未満を 0、37.5–38.0°C を 1 とした、39.0°C 以上を 3 とした。(口腔内での測定を推奨) その他の症状は、0: なし、1: 耐えられる、2: 日常の活動に影響する、3: 日常の活動を妨げるとされた。

[‡]重篤な有害事象は、死亡に至ったもの、生命を脅かすもの、入院を要するまたは入院の延長を要したもの、障害または能力喪失に至ったものとした。

[§]治験責任者が試験介入に関連するとされた有害事象は、ワクチン群ではリンパ節炎、心筋梗塞、潰瘍性大腸炎、急性膵炎、接種部位の紅斑、疼痛、悪寒、発熱、アレルギー性肉芽腫性血管炎、細菌性関節炎、丹毒、帯状疱疹、湿疹、好中球減少性敗血症、急性骨髄性白血病、プラセボ群では、リウマチ性多発筋痛症、胃腺癌、脳梗塞、脳血管障害、ギラン・バレー症候群、意識障害、失神、糸球体腎炎であった。参加者には、複数の症状に罹患した者もいた。

組換え帯状疱疹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¹⁴⁷ (国内、2018 年)

前述の研究¹⁴⁰⁻¹⁴⁶に日本から参加した 10 施設で登録された日本人集団のサブ解析が報告された。安全性については、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 (ワクチン群 186 例、プラセボ群 187 例) を対象に解析された (表 15)。ワクチン群で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%)、全身性特定有害事象は倦怠感 (5.4%) であった。副反応は年齢にかか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 の特定有害事象で 1~2.5 日であった。局所性特定有害事象の頻度及び重症度は 70

歳以上と 70 歳未満で同程度であり、全身性特定有害事象は 70 歳以上では 70 歳未満に比べて頻度が低かった。

重篤な副反応及び免疫介在疾患は 2 つの研究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、重篤な有害事象はワクチン群の 15.1%、プラセボ群の 13.4%で、免疫介在疾患は ワクチン群の 1.7%、プラセボ群の 2.2%で発症し両群で同程度であった。治験責任者よりワクチンと関連ありと判断された重篤な有害事象はなかった。本追跡期間中に両群合わせて 54 例 (5.0%) の参加者が死亡したが、ワクチンと関連ありと判断された死亡例はなかった。

表 15. プラセボ群とワクチン群における有害事象

| 有害事象 | ワクチン群 (N=186) | | プラセボ群 (N=187) | |
|-------------------------------|---------------|------------------|---------------|------------------|
| | 症例数/合計 | % (95% CI) | 症例数/合計 | % (95% CI) |
| 安全性評価サブグループ (接種 7 日以内) | | | | |
| 接種部位の反応 | | | | |
| 疼痛 | | | | |
| 全ての有害事象 | 166 | 89.2 (83.9-93.3) | 31 | 16.6 (11.6-22.7) |
| Grade3 の有害事象† | 7 | 3.8 (1.5-7.6) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| 発赤 | | | | |
| 全ての有害事象 | 140 | 75.3 (68.4-81.3) | 10 | 5.3 (2.6-9.6) |
| Grade3 の有害事象† | 34 | 18.3 (13.0-24.6) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| 腫脹 | | | | |
| 全ての有害事象 | 120 | 64.5 (57.2-71.4) | 5 | 2.7 (0.9-6.1) |
| Grade3 の有害事象† | 14 | 7.5 (4.2-12.3) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| 全身反応 | | | | |
| 倦怠感 | | | | |
| 全ての有害事象 | 100 | 53.8 (46.3-61.1) | 23 | 12.3 (8.0-17.9) |
| Grade3 の有害事象† | 10 | 5.4 (2.6-9.7) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| ワクチンに関連あり | 93 | 50.0 (42.6-57.4) | 19 | 10.2 (6.2-15.4) |
| 消化器障害 | | | | |
| 全ての有害事象 | 40 | 21.5 (15.8-28.1) | 13 | 7.0 (3.8-11.6) |
| Grade3 の有害事象† | 2 | 1.1 (0.1-3.8) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| ワクチンに関連あり | 34 | 18.3 (13.0-24.6) | 5 | 2.7 (0.9-6.1) |
| 頭痛 | | | | |
| 全ての有害事象 | 82 | 44.1 (36.8-51.5) | 15 | 8.0 (4.8-12.9) |
| Grade3 の有害事象† | 4 | 2.2 (0.6-5.4) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| ワクチンに関連あり | 77 | 41.4 (34.2-48.8) | 9 | 4.8 (2.2-8.9) |
| 筋肉痛 | | | | |
| 全ての有害事象 | 109 | 58.6 (51.2-65.8) | 23 | 12.3 (8.0-17.9) |
| Grade3 の有害事象† | 6 | 3.2 (1.2-6.9) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| ワクチンに関連あり | 100 | 53.8 (46.3-61.1) | 17 | 9.1 (5.4-14.2) |
| 悪寒 | | | | |
| 全ての有害事象 | 63 | 33.9 (27.1-41.2) | 6 | 3.2 (1.2-6.9) |
| Grade3 の有害事象† | 7 | 3.8 (1.5-7.6) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |
| ワクチンに関連あり | 59 | 31.7 (25.1-38.9) | 3 | 1.6 (0.3-4.6) |
| 発熱 | | | | |
| 全ての有害事象 | 47 | 25.3 (19.2-32.1) | 3 | 1.6 (0.3-4.6) |
| Grade3 の有害事象† | 0 | 0.0 (0.0-2.0) | 0 | 0.0 (0.0-2.0) |

| | | | | |
|-----------|----|------------------|---|---------------|
| ワクチンに関連あり | 45 | 24.2 (18.2-31.0) | 2 | 1.1 (0.1-3.8) |
|-----------|----|------------------|---|---------------|

*注射部位の発赤及び腫脹は、患部が 100mm 以上であればグレード 3 とした。発熱は体温 37.5 度以上とし、39 度以上（口腔内温）であればグレード 3 とした。その他の症状はすべて、日常生活を妨げる場合にグレード 3 とした。

前述の 2 つの研究^{140,146}において、接種後に長期間追跡を行った研究が Boutry により報告²²²された。2019 年 6 月 30 日をデータロックとした接種後 5.1 から 7.1 年の追跡期間において中間解析が施行され、安全性評価では、ワクチン接種と関連がある死亡または重篤な有害事象はなかった。接種後 6 年 4 か月の時点で 88 歳の参加者が帯状疱疹を発症し、帯状疱疹後神経痛を合併した（55 日で治癒）。接種後 7 年 3 か月の時点で、80 歳の参加者が播種性帯状疱疹を発症した（40 日で治癒）。また、その後、2021 年 8 月 19 日をデータロックとした接種後 5.6 年から 9.6 年の追跡期間における中間解析¹⁵⁴が施行され、ワクチン接種と関連があるとされた死亡または重篤な有害事象はなかった。初回の中間解析²²²以降、3 例において帯状疱疹に関連する合併症が報告された。うち 2 例は診断時が 78 歳と 80 歳であり、接種後 9 年以上経過後に帯状疱疹後神経痛を発症し、本解析のデータロック時点で疼痛は改善していた。3 例目は 81 歳の参加例の播種性帯状疱疹であり、接種後 9 年以内で発症し、本解析のデータロック時点で改善を認めた。

米国の予防接種後の有害事象報告システムである Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) における報告²²³では、2017 年 10 月から 2018 年 6 月の期間に乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix®) 接種後の報告が 4,381 件（10 万接種あたり 136 件）され、重篤な報告は 130 件（3.0%、10 万接種あたり 4 件）であった。女性が 2,870 例（65.5%）で 4,176 例（95.1%）が単独接種とされた。報告された症状は発熱が最も多く（1,034 例、23.6%）、その他は悪寒、頭痛、倦怠感、筋肉痛、接種部位反応が報告された。死亡は 7 例報告された。乾燥組換え帯状疱疹ワクチン後の有害事象において、安全性シグナルに該当するものはなかった。

Goud らにより接種後のギラン・バレー症候群 (GBS) の報告²²⁴がされた。保険データベースを用い、65 歳以上を対象としたコホート研究では乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix®) 接種後 42 日の期間において、GBS のリスクがわずかに上昇することが示された。Nelson らによる米国の VSD (Vaccine Safety Datalink) の報告²²⁵では、50 歳以上の成人に対して急性心筋梗塞、脳卒中、上室頻拍、リウマチ性多発筋痛症、ベル麻痺、視神経炎、虚血性視神経炎、巨細胞動脈炎、アナフィラキシー、GBS を乾燥組換え帯状疱疹ワクチンについてモニターしたところ、これらの疾患においてはリスクの上昇は見られなかった。ベル麻痺と GBS については、初期には安全性のシグナルが検出されたが時間の経過とともに減少が認められた。

Godeaux らにより、帯状疱疹の既往のある 96 例に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix®) における安全性が報告された²²⁶。局所の疼痛は 73.7%に報告された。重篤な有害事象は 5 件（3 例）で報告されたが、全てにおいて改善を認め、研究責任者によりワクチン接種に関連すると判断された症例はなかった。

また、Gruppung らの報告²²⁷では、弱毒生水痘ワクチンの接種歴がある者への乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix®) の接種について報告された。5 年以上前に水痘生ワクチンを接種した 65 歳以上の症例 215 例と、年齢や性別等でマッチさせた接種歴のない症例 215 例に対して 2 か月の間隔で乾燥組換え帯状疱疹ワクチンを接種した。ワクチン接種に関連したとされる重篤な有害事象はなく、死亡例も報告されなかった。

② 免疫抑制状態にある者に対する安全性

乾燥組換え帯状疱疹ワクチンは、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対象者の拡大が承認された。

Bastidasらより、自家造血幹細胞移植患者に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチンについて報告された²²⁸。18歳以上で過去50日から70日以内に自家造血幹細胞移植を受けた患者に対し、ワクチン群とプラセボ群を一对一に割り付けた無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験が日本を含む28か国、167施設で2012年6月13日から2017年2月1日に行われた。ワクチンまたはプラセボの接種は、1回目接種から1～2か月後に1回、計2回筋肉内接種が行われた。接種7日以内に生じた特定の接種部位反応（疼痛、発赤、腫脹）及び一般的な症状（倦怠感、発熱、消化器障害、頭痛、筋肉痛、悪寒）は、ワクチン群で90%とプラセボ群（53%）と比較して多く、接種部位反応はワクチン接種群のワクチン群901例の86%、プラセボ群892例の10%で認められた。グレード3の接種部位反応はそれぞれ14%と0%であった。疼痛は最も多い接種部位反応であり、ワクチン群の84%（グレード3、11%）、プラセボ群の9%（グレード3、0%）であった。接種7日以内の一般的な症状はワクチン群の75%（グレード3、13%）、プラセボ群の51%（グレード3、6%）に報告された。接種後の症状の発生率は、1回目と2回目で同程度であった（接種部位反応；1回目接種後79%、2回目接種後78%、一般的な症状；一回目接種後59%、2回目接種後66%）。しかし、注射部位の発赤や腫脹、頭痛、悪寒、発熱など一部においては2回目接種後の方が頻度高かった。いずれも一過性であり、持続期間の中央値は3日（グレード3、2日）であった。接種30日以内の重篤な有害事象はワクチン群とプラセボ群ともに7%、接種1年以内の追跡期間中にはそれぞれ28%、26%に認められ、最も頻度の多かった重篤な有害事象は新生物であった。接種に関連すると考えられる重篤な有害事象は、ワクチン群で3例、5件（好中球減少症、免疫性血小板減少性紫斑病、皮膚血管炎、関節痛、心房細動）、プラセボ群で4例、4件（便秘、帯状疱疹、播種性皮膚帯状疱疹、皮膚発疹）が報告された。致命的な有害な有害事象は全期間中に242例（ワクチン群118例、プラセボ群124例）で発生し、主に再発性の悪性腫瘍や帯状疱疹に関連しない感染症であった。最終ワクチン接種1年以内にワクチン群13例とプラセボ群8例で免疫介在性疾患が報告され、多く報告された事象は乾癬（ワクチン群で2事象）、間接性肺炎（プラセボ群で2事象）であった。全期間中で悪性腫瘍の再発がワクチン群で26%、プラセボ群で27%に認められた。

Dagnewらにより、造血器腫瘍患者に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（Shingrix[®]）について報告された²²⁹。18歳以上の造血器腫瘍患者で、接種時に12か月以上の余命が見込まれ、免疫抑制を生じるがん治療を受けているまたは終了したばかりの者を対象とし、ワクチン群とプラセボ群を一对一に割り付けた無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験が21か国の77施設で施行された。ワクチンまたはプラセボの接種は、1回目接種から1～2か月後に1回、計2回筋肉内接種が行われた。特定の接種部位反応（疼痛、発赤、腫脹）はワクチン群の278例のうち233例（83.8%、グレード3は37例）とプラセボ群274例のうち48例（17.5%、グレード3はなし）報告された。接種部位反応のうち疼痛が最も多くワクチン群で221例（79.5%、グレード3は29例）、プラセボ群で45例（16.4%、グレード3はなし）が報告された。全ての接種部位反応の持続期間の中央値はワクチン群で3日以内、プラセボ群で4日以内であった。特定の全身症状（37.5度以上の発熱、頭痛、倦怠感、消化器障害）として多かったのは倦怠感でありワクチン群で162例（58.3%、グレード3は23例）、プラセボ群で102例（37.2%、グレード3は10例）であった。全ての全身部位反応の持続期間の中央値はワクチン群で3.5日以内、プラセボ群で6日以内で

あった。全期間中で重篤な有害事象はワクチン群では283例のうち66例(23.3%)、プラセボ群では279例のうち82例(29.4%)であり、同等であった。両群で頻度の高い有害事象はMedDRAのPreferred Termでは発熱性好中球減少症(ワクチン群で14例;4.9%、プラセボ群で11例;3.9%)と肺炎(両群で11例;3.9%)であり、重篤な有害事象のクラスターは確認されなかった。致命的な重篤な有害事象はワクチン群283例で29例(10.2%)、プラセボ群279例で37例(13.3%)であった。免疫介在性疾患の報告はワクチン群283例のうち3例(1.1%、自己免疫性汎血球減少症、痛風、結節性紅斑)、プラセボ群279例のうち2例(0.7%、自己免疫性溶血性貧血、ギラン・バレー症候群)で報告された。また、原病の造血管器疾患の再発または進行(疾患関連事象)はワクチン群で45例(15.9%)、プラセボ群で58例(20.8%)に報告された。

Vinkらにより、化学療法中の患者に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(Shingrix[®])接種について報告された²³⁰。一つ以上の固形腫瘍が診断され、細胞毒性化学療法または免疫抑制療法が行われている、または予定されている18歳以上の患者を対象とし、ワクチン群とプラセボ群に一对一に割り付けた無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験が2013年3月から2016年5月に6か国で行われた。ワクチンまたはプラセボの接種は、1回目接種から1~2か月後に1回、計2回筋肉内接種が行われた。少なくとも一つの特定の接種部位の反応はワクチン群で94例(83.9%、グレード3は13例)、プラセボ群では7例(6.4%、グレード3は報告なし)であった。接種部位の疼痛が最も多く、プラセボ群で90例(80.4%)、プラセボ群で7例(6.4%)に報告された。少なくとも一つの特定の全身症状が報告されたのはワクチン群で91例(81.3%、グレード3は25例)、プラセボ群で73例(66.4%、グレード3は17例)が報告され、倦怠感と筋肉痛が多く報告された。症状はいずれも軽度から中等度で一過性であり、持続期間の中央値は4日以内であった。重篤な有害事象の頻度は、全期間を通じて各群で同等であった。もっとも頻度が高い重篤な有害事象は感染症、悪性新生物、好中球減少症であった。致命的な重篤な有害事象はワクチン群で12例(10.3%)、プラセボ群で11例(9.6%)に発生し、新生物(良性、悪性含む)、感染症であり、いずれも治験責任者より接種との因果関係はないと考えられた。免疫介在性疾患は、自己免疫性甲状腺炎がプラセボ群の1例で報告された。

Vinkらより、腎移植患者に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン(Shingrix[®])について報告された²³¹。本研究は、接種4~18か月前にABO適合腎移植を受け、接種前3か月間において拒絶反応が認められない18歳以上の患者を対象とし、ワクチン群とプラセボ群に一对一に割り付けた無作為化観察者盲検プラセボ対照比較試験が2014年3月から2017年4月に9か国で行われた。ワクチンまたはプラセボの接種は、1回目接種から1~2か月後に1回、計2回筋肉内接種が行われた。接種7日以内において、接種部位の疼痛は特定の局所反応の中で最も多くワクチン群の114例(87.0%)とプラセボ群の11例(8.3%)で報告された。全身反応では、筋肉痛がワクチン群で65例(49.6%)、プラセボ群で31例(23.5%)、発熱がワクチン群で21例(16%)、プラセボ群で5例(3.8)に報告された。重篤な有害事象はワクチン群で26例(19.7%)、プラセボ群の33例(25.0%)で報告され、このうち3つの事象(発熱性好中球減少症、粘膜炎症、バーキットリンパ腫)が接種との因果関係があるとされプラセボ群の1例より報告された。死亡例はワクチン群で1例(化膿性髄膜炎)とプラセボ群で1例(静脈血栓症と心筋梗塞を合併した冠動脈疾患)の各群で1例ずつ報告されており治験責任者の判断により接種との因果関係はないとされた。

Dagnewらによる報告²³²では、前述の2つの無作為化プラセボ対照比較試験^{140,146}の参加者のうち、基礎疾患として乾癬、脊椎関節症、関節リウマチ等の免疫介在性疾患と診断された症例(ワクチン群983例とプラセボ群960例)について解析が行われ、重篤な有害事象はワクチン群で144例(14.6%)、プラセ

ボ群で 112 例 (11.7%)、死亡はワクチン群で 50 例 (5.1%)、プラセボ群で 63 例 (6.6%) と各群で同等と報告された。Stevens²³³らにより、関節リウマチまたは全身性リウマチ疾患患者 403 例を対象に乾燥組換え帯状疱疹ワクチンを接種した報告では、27 例 (6.7%) に再燃が認められたがいずれも軽度で自然軽快しており、治療の変更を必要とせず、すべての有害事象は軽度とされた。また、日本国内からの伊藤らの報告²³⁴では、リウマチ性疾患患者 67 例に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) が接種され、比較的安全であり、疾患活動性の悪化は認められなかったとされた。

Janus kinase (JAK) 阻害薬投与中の患者に対する安全性の方向について 3 つの報告を記載する。Källmark により、JAK 阻害薬投与中の患者に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) 接種について報告された²³⁵。本研究では、関節リウマチ 3 か月以上 JAK 阻害薬を投与されている患者 (患者群 91 例) と、対照としてリウマチ関節ではない健康成人 (コントロール群 51 例) が対象に 2 か月以内の間隔で計 2 回、ワクチンの筋肉内接種が行われた。患者群の 92% とコントロール群の 94% で少なくとも一つの有害事象が報告され両群ともに接種部位反応、続いて発熱、頭痛が多く報告された。関節痛は患者群で多く報告された。研究者らは、ほとんどが軽度から中等度とし、入院治療を要する有害事象は報告されなかった。患者群の 3 例が有害事象により 2 回目のワクチン接種を拒否しており、1 例は発熱、頭痛、倦怠感、消化器症状、発疹 (帯状疱疹ではない) により、1 例は接種した腕の疼痛と腫脹、関節痛、全身の疼痛により、また 1 例は悪寒、倦怠感と治療効果不十分による JAK 阻害薬による治療中止により試験を中止した。患者群の 6 例 (6.5%) がワクチン接種後に関節リウマチの疾患活動性が上昇した (初回接種後が 2 例、2 回接種後が 3 例、1 回及び 2 回接種後が 1 例)。Venerito らによる報告²³⁶では、JAK 阻害薬または生物学的製剤の治療をされている 52 例に対し乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) の接種が行われ、研究期間中に重篤な有害事象の報告はされなかった。Esteban-Vazquez らの報告²³⁷では、JAK 阻害薬による治療をされている免疫性炎症性疾患の患者 49 例に対して乾燥組換え帯状疱疹ワクチンが接種され、重篤な有害事象は局所反応において 1 例報告されたが、全身反応では報告されなかった。

Khan らの報告²³⁸では、米国の退役軍人健康管理システムにおいて後方視的な検討が行われた。基礎疾患として炎症性腸疾患 (IBD) があり、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) を接種した 1,677 例と、接種をしていない 1,677 例の 2 群間において、再燃の頻度に差は見られなかった。また、Satyam²³⁹らにより、IBD の 67 症例 (潰瘍性大腸炎; 28 例、クローン病; 39 例) に対する乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) の接種が報告され、局所の有害事象は 74.6% に、全身の有害事象は 56.7% に報告され、1 例で IBD の再燃が認められた。

また、Berkowitz らによる報告²⁴⁰では、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus : HIV) に感染した症例を対象とした乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) 接種について第 I / II a 相多施設共同観察者盲検ランダム化プラセボ対照比較試験が実施された。18 歳以上で診断から 1 年以上、2 種類の ART (antiretroviral therapy) が行われ、CD4⁺T 細胞が 50 cells/mm³ 以上、HIV RNA が 40 コピー/mL 未満である症例に対し、ワクチン (74 例) またはプラセボ (49 例) が 0、2、6 か月で接種された。接種後の局所及び全身反応はワクチン群に多く報告された。ワクチン接種に関連した重篤な有害事象、死亡、新規の免疫介在性炎症性疾患の報告はなく、HIV RNA 数や CD4⁺T 細胞への影響も認められなかった。

Hirzel らの報告では、50 歳以上の片肺または両肺の移植患者 50 例に対し、2~6 か月の間隔で 2 回の乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (Shingrix[®]) が接種された。局所反応は 83% で報告されたが、接種と関連するとされる重篤な有害事象はみられなかった。

(6) 医療経済学的な観点

1. わが国における先行研究

わが国における带状疱疹に対するワクチン接種の費用対効果に関する文献は、2024年4月時点で Pub Med に4件が掲載されていた。

Hoshi SL et al. (2017)²⁴¹ は、(1) 65～84歳、(2) 70～84歳、(3) 75～84歳、(4) 80～84歳の年齢層を対象に乾燥弱毒生水痘ワクチン（以下、生ワクチン）1回接種を実施する場合について、社会の立場から増分費用効果比（ICER）を算出した。ワクチンの接種費用は10,000円とし、割引率は費用・効果ともに年率3%とした。マルコフモデルにおける健康状態は、带状疱疹関連疾患なし、急性带状疱疹後回復、带状疱疹後神経痛（PHN）後回復、带状疱疹/PHN 後、一般死亡とした。ICER はすべての年齢層について500万円/QALYを下回り、中でも65～84歳のICERは2,812,000円と最も低かった。

Hoshi SL et al. (2019)²⁴² は、生ワクチン1回接種と乾燥組換え带状疱疹ワクチン（以下、組換えワクチン）2回接種について、Hoshi SL et al. (2017)²⁴¹ と同じ年齢層を対象に同様のマルコフモデルを用いて、支払者の立場からICERを算出した。ワクチンの接種費用は生ワクチン1回接種8,000円、組換えワクチン2回接種30,000円とし、割引率は費用・効果ともに年率3%とした。組換えワクチンの効果はZOE-50試験（NCT01165177）およびZOE-70試験（NCT01165229）の4年間のデータを用いている。生ワクチン1回接種のICERは2,633,587円（80～84歳）から3,434,267円（65～84歳）であった。また、組換えワクチン2回接種では5,262,227円（80～84歳）から6,278,557円（65～84歳）であった。

Shiragami M et al. (2019)²⁴³ は、65歳以上を対象として組換えワクチンを2回接種する場合の費用対効果を推計した。ベースケース解析では、ワクチンの接種率は40%、2回目の接種率は95%と仮定した。ワクチンの費用は1回12,000円、手技料は1回3,170円、これらに消費税8%を加算した。費用と効果は年率2%で割り引き、ICERを支払者の立場と社会の立場から算出した。組換えワクチンの効果はZOE-50試験（NCT01165177）およびZOE-70試験（NCT01165229）の4年間のデータを用いている。組換えワクチン接種により、非接種と比較して、65歳以上の100万人あたり48,943例の带状疱疹症例および12,136例のPHN症例が予防され、ICERは支払者の視点からは約432万円/QALY、社会的視点からは404万円/QALYと推計された。感度分析ではほとんどの場合に500万円/QALYを下回った。なお、本研究は企業の資金提供によるものである。

Teng L et al. (2022)²⁴⁴ は、65歳の日本人集団を対象に、組換えワクチン2回接種の費用対効果の推計を行った。分析方法はShiragami M et al. (2019)²⁴³ と基本的に同様であるが、ワクチンの価格を33,000円に更新するとともに、8年間の長期成績（中間ZOE-LTFU；NCT02723773）に基づいて、年齢層別のワクチン有効性と減弱率を更新した。1回目の接種率は40%、2回目の接種遵守率は95%と仮定した。費用と効果は毎年2%で割り引かれ、ICERは支払者の立場と社会の立場から算出された。社会的観点では、带状疱疹に罹患することによる生産性損失、または带状疱疹に罹患することによる生産性損失とワクチン接種に要する時間を考慮した。基本分析は65歳の者であるが、50歳、60歳、70歳、80歳、50歳以上、65歳以上の集団を対象としたシナリオ解析を行った。組換えワクチンはワクチンを接種しない場合と比較して、65歳100万人あたり71,423例の带状疱疹患者と15,858例のPHNを予防すると推定された。ICERは、支払者の立場から4,205,515円であり、感度分析では、ワクチン効果の減弱、带状疱疹患者がPHNを発症する割合、带状疱疹発症率に関する仮定に最も影響を受けた。社会の立場からは、ICERは3,854,192円（带状疱疹罹患による生産性損失のみ）、4,622,212円（带状疱疹罹患による生産性損失とワク

チン接種に要する時間)であった。なお、本研究も企業の資金提供によるものである。

2. 令和6年度厚生労働科学研究費補助金における分析

今回、年齢層ごとに2つのワクチンの費用対効果を比較する必要があることから、先行研究を参考に、令和6年度厚生労働科学研究費補助金(池田班)において新たに費用効果分析を行った。Teng et al.²⁴⁴およびShiragami et al.²⁴³のマルコフモデルをベースに、带状疱疹ワクチンの自然史モデルを再構築した。モデル内には、「带状疱疹の発症」「PHNの発症」「PHN以外の合併症の発症」「带状疱疹死亡」を組み込んで評価した。

構築したモデルを用いて、

- i) ワクチン非接種
- ii) 生ワクチン(乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」[®])接種
- iii) 組換えワクチン(Shingrix[®])接種

の3つの戦略の比較を行った。

分析に用いた主なパラメータを表16に示す。

減衰も含めたワクチン効果は、生ワクチンはIzurieta et al.²⁴⁵の米国メディケア加入者におけるコホート研究のデータ、組換えワクチンはBoutry et al.²²²の臨床試験データなどを組み込んだ。生ワクチンのワクチン効果は、带状疱疹発症予防効果とPHN発症予防効果を区別して算出しており、带状疱疹発症予防効果は、初年度38%から7年目で17%まで減衰し、それ以降はゼロとなると仮定した。一方でPHNは、Izurieta et al.²⁴⁵の論文から「带状疱疹既発症者に対するPHN発症予防効果」を推計すると、分析期間内での数値の揺れが大きくなる(初年度50%、接種2年目以降に効果が25%程度にまで減衰したのち、4~5年目付近で再び50%程度に戻る)。そのため、生ワクチンのPHN発症予防効果について4通りのシナリオを設定し、シナリオごとに分析を実施した。生ワクチンにとっては、シナリオ1が最も有利な仮定で、次いでシナリオ2・基本分析と続き、シナリオ3が最も不利な仮定となる。

基本分析 「PHN発症予防効果は初年度は50%、2~7年目25%に減衰」

シナリオ1 「PHN発症予防効果は初年度から7年目まで50%を維持」

シナリオ2 「PHN発症予防効果はIzurieta et al.²⁴⁵の論文通りの数値で推移」

シナリオ3 「PHN発症予防効果はゼロ」

なお、Izurieta et al.²⁴⁵の論文はワクチン効果をハザード比で計算しているため、分析の際にはリスク比に変換したうえでモデルに組み込んだ。

組換えワクチンのワクチン効果は、既存研究(Teng et al.²⁴⁴, Curran et al.²⁴⁶)と同様に、長期のワクチン効果の臨床試験結果を援用し、初年度から線形に低下していく設定を組み込んだ。接種時年齢50~69歳では初年度98.9%・その後年率1.5%で減衰、70歳以上では初年度95.4%・その後年率2.3%で減衰とした。

带状疱疹およびPHN・その他の合併症の罹患率は、Takao et al.⁵のSHEZスタディの罹患率データとShiragami et al.²⁴³の推計データを用いた。50歳以上の带状疱疹の罹患率として、1,000人年あたり9.2人~12.9人の数値を組み込んでいる。罹患率に関するシナリオ分析として、Shiraki et al.(2019)²⁴⁷の宮崎スタディにおける带状疱疹の罹患率(1,000PYあたり6.65-10.45、ベースケースのSHEZスタディの数値

よりも 20%程度低下) を組み込んだ分析も実施した。

罹患時の QOL の低下は、PHN 合併の有無ごとに区分した Mizukami et al.²⁴⁸・Imafuku et al.²⁴⁹ の年代別データを用いた。PHN 合併なしの場合の損失は 0.014-0.017QALY、合併ありの場合は 0.118-0.179QALY であった。シナリオ分析として、Hoshi et al. (2017)²⁴¹ の生ワクチンの費用対効果評価論文中と、同じく Hoshi et al. (2019)²⁴² の組換えワクチンも含めた費用対効果評価論文での QOL 低下の数値を組み込んだ分析も実施した。Hoshi et al. (2017)²⁴¹ の数値では、PHN 合併なしが 0.0452-0.0456QALY、合併ありが 0.21-0.24QALY で、いずれもベースの数値よりも大きい。Hoshi et al. (2019)²⁴² の数値は PHN 合併なしが 0.009-0.0160QALY、合併ありが 0.12-0.23QALY で、ベースの数値との差はやや縮小している。

ワクチン費用は、東京都のデータをもとに生ワクチン 10,000 円(接種回数 1 回)・組換えワクチン 40,000 円(接種回数 2 回)とした。ここでのワクチン費用は、ワクチンそのもののコストと接種費用(手技料等)を合算したものである。带状疱疹罹患後の医療費は、Shiragami et al.²⁴³・Teng et al.²⁴⁴ のデータをもとに、合併症なしが 37,494 円・PHN 合併が 123,852 円・PHN 以外の合併症併発例が 70,941 円とした。なお、今回の分析では保健医療費支払者の立場として、ワクチン接種費用及び医療費を自己負担割合にかかわらず 100%分析に組み込んでいる。B 類定期接種の場合、接種費用のうち国の負担割合は原則 3 割で、自治体負担分を含めても接種費用の負担割合(3 割+自治体負担分)よりも医療費の負担割合(7 割~9 割)が大きくなる。双方を 100%組み込む分析は、実質的に接種費用を 100%負担する設定となるため、国の立場からは予防接種にとってやや保守的な分析になる。

分析は、特定の年齢集団に接種したケース(50 歳から 5 歳刻みで 80 歳まで)と、人口分布を考慮しつつある年齢以上の全ての集団(「50 歳以上全員」「55 歳以上全員」...「70 歳以上全員」まで)に接種したケースの二つのシナリオで行った。なお、後者のシナリオでの人口分布には、2023 年 10 月 1 日現在の年齢別人口推計の数値を用いた(概数で、50 歳以上 6,166 万人・60 歳以上 4,373 万人・70 歳以上 2,889 万人となる)。

基本分析の結果を表 17A に、シナリオ分析の結果を表 17B~表 17H に示す。基本分析では、生ワクチンの PHN 予防効果を 1 年目 50%・2~7 年目は 25%と設定している。

ICER は、「生ワクチン vs 非接種 (A とおく)」「組換えワクチン vs 非接種 (B とおく)」「組換えワクチン vs 生ワクチン (C とおく)」の 3 通りを計算した。どの分析でも、費用・QALY 減少を阻止する効果ともに組換えワクチン>生ワクチン>非接種の関係が成立している。この場合、A と B の大小関係によって、ICER の評価法が変化する。

A<B (非接種に対する ICER で、生ワクチン<組換えワクチン) の場合は、生ワクチンの費用対効果は A の数値 (vs 非接種)で、組換えワクチンの費用対効果は C の数値 (vs 生ワクチン)で評価する。

A>B (非接種に対する ICER で、生ワクチン>組換えワクチン) の場合、生ワクチンは費用対効果のうえでは選択肢から除外される。組換えワクチンの費用対効果は、生ワクチンが除外されるため、B の数値 (vs 非接種)で評価される。表中で太字で示した部分が、該当するケースである。

表の各行に色をつけたセル (B もしくは C) が、組換えワクチンの費用対効果の数値として各行で参照すべき ICER の数値である。色をつけたセルの数値が 500 (もしくは 600) より小さければ組換えワクチンが費用対効果に優れ、大きければ比較対照 (B ならば生ワクチン、C ならば非接種) が費用対効果に優

れると判断される。

費用対効果の基準値を 1QALY あたり 500 万円および 600 万円に設定した場合、全てのシナリオ・全ての年齢階層において、A（生ワクチンの ICER）と色つきセル（B または C、組換えワクチンの ICER）の少なくとも一方は基準値を下回った。すなわち、ワクチン接種自体は、（非接種と比較して）常に費用対効果に優れる結果になった。表の右側に、各行で基準値 500 万円・600 万円それぞれのケースでどちらのワクチンが優れているかを示した。

年齢を固定した分析では、50 歳から 65 歳までは組換えワクチンが、75 歳と 80 歳では生ワクチンのワクチンが費用対効果の点で最も優れる介入となった。70 歳では、生ワクチンの PHN 効果のシナリオによって、組換えワクチンが優れる場合と生ワクチンが優れる場合とが混在する結果となった。

一定の年齢以上の全員に接種するシナリオでは、50 歳以上全員・55 歳以上全員・60 歳以上全員の 3 つのパターンでは組換えワクチンがおおむね優れる結果となった（55 歳以上全員のケースでは、組換えワクチンの ICER が 500 万円～600 万円に近接した値となる）。

65 歳以上全員接種ではシナリオによって、生ワクチンが優れる場合と組換えワクチンが優れる場合とが混在し、70 歳以上全員接種のシナリオでは生ワクチンが費用対効果の点で優れる結果となった。

QOL 低下のデータとして Hoshi et al. (2017)²⁴¹ や Hoshi et al. (2019)²⁴² のデータを用いた場合（表 17E、17F）、全体的に組換えワクチンが費用対効果に優れる結果になるケースが増加した。

罹患率に関するシナリオ分析として、Shiraki et al. (2019)²⁴⁷ の宮崎スタディにおける帯状疱疹の罹患率（1,000PY あたり 6.65-10.45、ベースケースの SHEZ スタディ⁵の数値よりも 20%程度低下）を組み込んだ場合（表 17G）、双方のワクチンともに費用対効果が若干悪化した。全体の傾向はおおむね共通であった。

今回の分析には、種々の限界点がある。

まず罹患率のデータについて、ベースケースで用いた SHEZ スタディのデータは 2008～2009 年からの 3 年間の追跡調査に基づくもので、開始から 15 年が経過した現在とは状況が異なっている可能性がある。もっとも、シナリオ分析で用いた Shiraki et al. (2019)²⁴⁷ の研究では経年的な罹患率の上昇傾向が見られる。罹患率が漸増する状況下で、過去の SHEZ スタディの数値を「そのまま」用いることは、現状の罹患率よりも低めの推計になり、ワクチンの費用対効果については控えめな推計となる（組換えワクチンと生ワクチン相互の比較に関しては、費用・効果ともにより高い組換えワクチンにとって不利・生ワクチンにとって有利な推計となる）。また、双方ともに国内の研究である SHEZ スタディと宮崎スタディのうち、相対的に罹患率の高い SHEZ スタディをベースケースに選択したことはむしろ接種に対して有利な推計になりうるが、研究自体の質と、先行研究で基本データとして使用されていることを考慮した結果である。

あわせてワクチンの有効性について、i) 生ワクチンの有効性への年齢の影響、ii) 組換えワクチンについて、帯状疱疹発症者に対する PHN 発症予防の「上乘せ効果」の二点は、十分なデータが得られなかったことから分析には含めていない。これらの要素は、生ワクチンにとって有利（組換えワクチンには不利）な推計となり、追加的なデータの収集が必要である。

なお、Hoshi et al. (2019) ²⁴²では生ワクチンの効果について60代・70代・80代以上で傾斜をつけた数値を用いており、このデータを用いた結果は表17Hに示している。ただし、「年代別の傾斜」よりも「生ワクチンの効果そのものの改善 (Izurieta et al. ²⁴⁵の1年目のワクチン効果は37%、Hoshi et al. (2019) ²⁴²は64~70%)」の影響が大きく、むしろ生ワクチンの費用対効果が改善する結果となっている。

表16 分析に用いたパラメーター一覧

| | |
|---|--|
| 帯状疱疹の罹患率 (1,000人年あたり,年代別) | 9.2 - 12.9 |
| 帯状疱疹後神経痛 PHN の合併割合 (帯状疱疹発症者あたり, 年代別) | 14.6% - 32.9% |
| PHN 以外の合併症の割合 (帯状疱疹発症者あたり, 年代別) | 5.1% - 10.6% |
| 帯状疱疹罹患後の死亡確率 (年代別) | 0.0007% - 1.0% |
| ワクチン効果 (生ワクチン, 帯状疱疹の発症予防効果) | 初年度 38% - 7年目 17%, 8年目以降ゼロ |
| ワクチン効果 (生ワクチン, 帯状疱疹発症から PHN の上乗せ発症予防効果) | 4つのシナリオを設定して分析* |
| ワクチン効果 (組換えワクチン, 帯状疱疹の発症予防効果, 接種年齢 69歳以下) | 初年度 98.9%, 毎年 1.5%線形に減少 |
| ワクチン効果 (組換えワクチン, 帯状疱疹の発症予防効果, 接種年齢 70歳以上) | 初年度 95.4%, 毎年 2.3%線形に減少 |
| * 「7年目まで 50%」「初年度 50%, 2-7年目 25%」 「論文通りの数値」「効果ゼロ」の4シナリオを考慮 | |
| 帯状疱疹罹患の QALY 損失 (Mizukami et al.) | 0.014 - 0.017 QALY |
| 帯状疱疹罹患の QALY 損失 (Hoshi et al.) | 0.0452 - 0.0456 QALY (2017) 0.0090 - 0.0163 QALY (2019) |
| PHN 合併の QALY 損失 (Mizukami et al.) | 0.118 - 0.179 QALY |
| PHN 合併の QALY 損失 (Hoshi et al. 2017) | 0.21 - 0.24 QALY (2017) |
| | 0.12 - 0.23 QALY (2019) |
| 帯状疱疹 (合併症なし) の医療費 | 37,494 円 |
| PHN 合併例の医療費 | 123,852 円 |
| PHN 以外の合併症併発例の医療費 | 70,941 円 |

表 17A 基本分析の結果

(生ワクチンの PHN 予防効果を初年度 50%・2～7 年目まで 25%と設定)

単位：万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 256.50 | 322.27 | 361.78 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 242.06 | 265.32 | 276.54 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 284.41 | 202.45 | 180.73 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 348.46 | 256.41 | 231.73 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 355.46 | 493.46 | 572.96 | 生 | 組換え |
| 75 歳 | 344.74 | 568.06 | 728.55 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 319.67 | 566.07 | 752.36 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 537.69 | 417.03 | 384.91 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 192.55 | 354.88 | 510.79 | 生 | 組換え |
| 60 歳 以上 | 605.18 | 463.67 | 428.36 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 295.28 | 461.81 | 572.24 | 生 | 組換え |
| 70 歳 以上 | 299.96 | 695.19 | 1,230.13 | 生 | 生 |

*各行について、生ワクチンの費用対効果は A 列の数値を参照する。組換えワクチンの費用対効果は、B 列または C 列のうち、色がついている方の数値を参照する。後者の「組換えワクチンの費用対効果」の数値が 500 もしくは 600 を下回っている場合は、組換えワクチンが費用対効果に優れる。そうでない場合(上回った場合)は、生ワクチンが費用対効果に優れる (詳細は本文参照)。

表 17B シナリオ分析の結果

(シナリオ 1 : 生ワクチンの PHN 予防効果を初年度から 7 年目まで 50% と設定)

単位 : 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 243.52 | 322.27 | 372.66 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 229.65 | 265.32 | 283.58 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 266.91 | 202.45 | 184.24 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 312.92 | 256.41 | 239.41 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 304.72 | 493.46 | 627.75 | 生 | 生 |
| 75 歳 | 282.70 | 568.06 | 847.17 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 258.39 | 566.07 | 892.96 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 449.16 | 417.03 | 406.52 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 176.40 | 354.88 | 550.87 | 生 | 組換え |
| 60 歳 以上 | 475.75 | 463.67 | 459.68 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 254.76 | 461.81 | 631.49 | 生 | 生 |
| 70 歳 以上 | 256.48 | 695.19 | 1,528.14 | 生 | 生 |

表 17C シナリオ分析の結果

(シナリオ 2 : 生ワクチンの PHN 予防効果を Izurieta et al.²⁴⁵ の論文通りに設定)

単位 : 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 250.74 | 322.27 | 366.44 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 236.37 | 265.32 | 279.67 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 276.66 | 202.45 | 182.23 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 328.43 | 256.41 | 235.84 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 332.39 | 493.46 | 595.03 | 生 | 組換え |
| 75 歳 | 314.75 | 568.06 | 777.01 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 294.03 | 566.07 | 799.92 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 496.49 | 417.03 | 393.86 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 185.82 | 354.88 | 526.18 | 生 | 組換え |
| 60 歳 以上 | 545.61 | 463.67 | 440.64 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 277.51 | 461.81 | 595.17 | 生 | 組換え |
| 70 歳 以上 | 281.07 | 695.19 | 1,335.47 | 生 | 生 |

表 17D シナリオ分析の結果

(シナリオ 3 : 生ワクチンの PHN 予防効果を追加効果なしと仮定)

単位 : 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 274.50 | 322.27 | 368.72 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 259.07 | 265.32 | 268.11 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 309.70 | 202.45 | 176.37 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 398.90 | 256.41 | 223.28 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 437.13 | 493.46 | 518.29 | 生 | 組換え |
| 75 歳 | 448.15 | 568.06 | 627.86 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 442.14 | 566.07 | 625.51 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 703.47 | 417.03 | 360.54 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 215.26 | 354.88 | 468.91 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 以上 | 875.54 | 463.67 | 395.53 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 360.59 | 461.81 | 513.15 | 生 | 組換え |
| 70 歳 以上 | 377.49 | 695.19 | 979.68 | 生 | 生 |

表 17E シナリオ分析の結果

(Hoshi et al. (2017) の QOL 値を使用, 生ワクチンの PHN 予防効果は 1 年目 50%, 2~7 年目 25%)

単位: 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 350.71 | 148.61 | 119.46 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 243.86 | 172.66 | 153.79 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 402.29 | 143.78 | 113.49 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 314.80 | 167.27 | 140.73 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 264.42 | 219.42 | 206.91 | 組換え | 組換え |
| 75 歳 | 208.41 | 214.63 | 216.82 | 組換え | 組換え |
| 80 歳 | 246.58 | 389.72 | 478.16 | 組換え | 組換え |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 451.20 | 280.27 | 245.81 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 170.04 | 249.50 | 300.06 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 以上 | 400.10 | 291.46 | 266.13 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 226.86 | 306.34 | 347.78 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 以上 | 228.11 | 420.01 | 579.81 | 生 | 組換え |

表 17F シナリオ分析の結果

(Hoshi et al. (2019) の QOL 値を使用, 生ワクチンの PHN 予防効果は 1 年目 50%, 2~7 年目 25%)
 単位: 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 542.96 | 237.90 | 192.18 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 324.39 | 291.14 | 279.11 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 693.94 | 208.76 | 161.79 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 477.30 | 246.24 | 206.10 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 394.41 | 316.94 | 296.26 | 組換え | 組換え |
| 75 歳 | 260.13 | 274.32 | 279.49 | 組換え | 組換え |
| 80 歳 | 277.74 | 513.08 | 702.86 | 組換え | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 752.35 | 480.26 | 423.59 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 199.40 | 370.81 | 537.39 | 生 | 組換え |
| 60 歳 以上 | 603.36 | 437.53 | 399.07 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 276.50 | 435.45 | 541.26 | 生 | 組換え |
| 70 歳 以上 | 272.16 | 622.30 | 1,075.74 | 生 | 生 |

表 17G シナリオ分析の結果

(Shiraki et al. (2021) の宮崎スタディ帯状疱疹罹患率を使用, 生ワクチンの PHN 予防効果は 1 年目 50%, 2~7 年目 25%)

単位：万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 236.40 | 351.46 | 443.10 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 | 234.25 | 265.53 | 281.35 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 | 276.25 | 205.50 | 185.73 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 | 333.86 | 256.39 | 234.52 | 組換え | 組換え |
| 70 歳 | 353.57 | 474.31 | 539.86 | 生 | 組換え |
| 75 歳 | 328.34 | 579.11 | 780.07 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 294.16 | 559.68 | 784.75 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 471.64 | 411.14 | 392.52 | 組換え | 組換え |
| 55 歳 以上 | 191.45 | 334.35 | 457.30 | 組換え | 組換え |
| 60 歳 以上 | 639.92 | 494.41 | 457.92 | 組換え | 組換え |
| 65 歳 以上 | 305.64 | 488.72 | 613.49 | 生 | 生 |
| 70 歳 以上 | 288.87 | 655.94 | 1123.56 | 生 | 生 |

表 17H シナリオ分析の結果

(Hoshi et al. (2019) の年齢別ワクチン効果を使用, 生ワクチンの PHN 予防効果は 1 年目 50%, 2~7 年目 25%)

単位: 万円/QALY

| | 生ワクチン 対 非接種 (A) | 組換えワクチン 対 非接種 (B) | 組換えワクチン 対 生ワクチン (C) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 500 万) | 費用対効果に 優れるワクチン (基準値 600 万) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| 特定の年齢層に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 | 183.24 | 351.46 | 542.24 | 生 | 組み換え |
| 55 歳 | 164.53 | 265.53 | 346.24 | 組み換え | 組み換え |
| 60 歳 | 183.64 | 205.50 | 215.09 | 組み換え | 組み換え |
| 65 歳 | 326.20 | 256.39 | 238.35 | 組み換え | 組み換え |
| 70 歳 | 302.54 | 474.31 | 580.45 | 生 | 組み換え |
| 75 歳 | 260.03 | 579.11 | 930.73 | 生 | 生 |
| 80 歳 | 256.11 | 559.68 | 868.80 | 生 | 生 |
| 一定年齢「以上」の集団全員に接種した場合の費用対効果 | | | | | |
| 50 歳 以上 | 228.44 | 411.14 | 563.01 | 組み換え | 組み換え |
| 55 歳 以上 | 147.40 | 334.35 | 572.86 | 生 | 組み換え |
| 60 歳 以上 | 504.97 | 494.41 | 491.12 | 組み換え | 組み換え |
| 65 歳 以上 | 255.11 | 488.72 | 684.30 | 生 | 生 |
| 70 歳 以上 | 253.33 | 655.94 | 1272.43 | 生 | 生 |

(7) 諸外国の導入状況

弱毒生ワクチンである ZOSTAVAX[®]は、米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA）において 2006 年に製造販売承認された。同時期にオーストラリア、ヨーロッパでも带状疱疹ワクチンとして製造販売承認された。2017 年までに 60 を超える国々で用いられるようになった。一方の不活化ワクチンである乾燥組換え带状疱疹ワクチン Shingrix[®]は 2017 年 10 月にカナダで初めて製造販売承認された²⁵⁰。2021 年時点の情報では製造販売承認がなされていたのは、米国、カナダ、日本、オーストラリア、ニュージーランド、中国、香港、シンガポール、英国、及び欧州連合（EU）であった（36 か国）²⁵¹。

<北米>

米国では、2006 年に 60 歳以上の成人を対象に ZOSTAVAX[®]が製造販売承認され、接種が推奨された²⁵²。公費負担や民間保険を通じて、80%を超える米国市民に 1 回のワクチン接種の費用補助がなされた。2011 年 3 月に ZOSTAVAX[®]の対象年齢が 50～59 歳に拡大され、接種可能となった（米国ワクチン接種に関する諮問委員会（Advisory Committee on Immunization Practices：ACIP）の推奨は 60 歳以上）^{252,253}。続いて 2017 年に Shingrix[®]が製造販売承認され、ACIP において 50 歳以上を対象として接種の推奨が示された²²³。その後 2020 年 11 月 18 日以降、米国内では ZOSTAVAX[®]は用いられなくなり、2024 年 1 月現在、Shingrix[®]のみが国の定期予防接種（National Immunization Program：NIP）に位置づけられている（50 歳以上対象）²⁵⁴。なお、Shingrix[®]の接種に関して、弱毒生ワクチンの ZOSTAVAX[®]の以前の接種歴の有無は問わないこととしている。また、19 歳以上の免疫不全者に対するワクチン接種も推奨されている²⁵⁴。

カナダでは、2008 年 8 月に ZOSTAVAX[®]が带状疱疹ワクチンとして製造販売承認され、2010 年 1 月に予防接種に関する諮問委員会（National Advisory Committee on Immunization：NACI）が 60 歳以上の人を接種対象者に接種を推奨した²⁵⁰。2011 年から ZOSTAVAX[®]が 50～59 歳にも適応可能となり、「接種しても良い」との表現の推奨レベルとされた。その後、2017 年に Shingrix[®]の導入、2023 年に ZOSTAVAX[®]の使用が中止され、2024 年 1 月現在 Shingrix[®]のみが用いられている²⁵⁵。現在の接種推奨対象年齢は 50 歳以上の者である。带状疱疹に罹患歴のある者については、罹患から少なくとも 1 年以上経過後に接種することを推奨している²⁵⁶。なお、2024 年 1 月現在、免疫不全者・免疫抑制者など带状疱疹に罹患するリスクが高いと考えられる 18 歳以上の者における適応拡大について検討中の状態にある²⁵⁵。

<オセアニア>

オーストラリアでは、2006 年に ZOSTAVAX[®]が带状疱疹ワクチンとして製造販売承認され、その後、60～79 歳の者への接種推奨が開始された。2016 年 11 月に、60 歳以上の者に接種を推奨するものの、公費補助は 70 歳を対象とし 5 年間のキャッチアップ接種が実地された（71～79 歳対象）。2023 年 10 月をもって ZOSTAVAX[®]の使用が終了となり²⁵⁷、2024 年 1 月現在 Shingrix[®]のみが使用可能である²⁵⁸。NIP では 2023 年 11 月から Shingrix[®]を用いて 65 歳以上の者と 50 歳以上のアボリジニとトレス海峡諸島の人々ならびに 18 歳以上の重症免疫不全者が対象とされている²⁵⁹。ZOSTAVAX[®]を NIP として過去に接種した者については、NIP として Shingrix[®]を接種する場合に、ZOSTAVAX[®]の接種から 5 年経過してからの接種と定めているものの、ZOSTAVAX[®]を自費接種した対象者については、NIP での Shingrix[®]の時期については問わないとしている²⁵⁹。

ニュージーランドにおいては、2018 年 4 月に弱毒生带状疱疹ワクチンの 50 歳以上を対象に製造販売承

認がなされ、65歳を対象（キャッチアップ接種として2021年12月まで66～80歳も対象）として公費負担での接種が開始された¹⁷¹。2022年8月に弱毒生帯状疱疹ワクチンの使用は中止され、2024年1月現在は Shingrix[®]が用いられている。NIP としての対象は65歳の者に限定されているが、免疫不全のため帯状疱疹のリスクの高い18歳以上の者に対しても推奨が示されている²⁶⁰。

<アジア>

中国では2020年に Shingrix[®]が製造販売承認され、自費で接種可能となった²⁶¹。これまで対象は50歳以上であったが、2024年2月に帯状疱疹罹患のリスクのある18歳以上の成人に対しても適応が拡大された²⁶²。

香港では2021年現在、弱毒生帯状疱疹ワクチン（2007年導入）、乾燥組換え帯状疱疹ワクチン（2020年導入）の2種類が自費で接種可能である。また18歳以上の免疫不全状態にある者も乾燥組換え帯状疱疹ワクチンの適応が認められている²⁶³。

韓国では ZOSTAVAX[®]が2009年に弱毒生帯状疱疹ワクチンとして製造販売承認され、2012年に市販されるようになった。2011年に韓国 FDA は ZOSTAVAX[®]の接種対象年齢を50歳以上に引き下げたが、2012年の時点では KSID（Korean Society of Infectious Diseases）は60歳以上の者への接種を推奨し、50～59歳の者への接種推奨は見合わせとされた²⁶⁴。2021年9月に韓国でも Shingrix[®]が製造販売承認された。2023年現在、弱毒生帯状疱疹ワクチン、乾燥組換え帯状疱疹ワクチンがともに用いられ、接種推奨対象年齢はそれぞれ60歳以上、50歳以上とされている^{265,266}。また、Shingrix[®]は18歳以上の帯状疱疹のハイリスク者に対しての製造販売承認が得られている。なお、いずれの帯状疱疹ワクチンも NIP には含まれていない（2023年現在）²⁶⁷。

<欧州>

欧州においては、2024年1月現在、欧州疾病予防管理センター（European Center for Disease Prevention and Control：ECDC）の公式ホームページによれば、EU（欧州連合）/EEA（欧州経済地域）加盟30か国のうち帯状疱疹ワクチン接種を推奨しているのは、オーストリア、ベルギー、キプロス、チェコ、エストニア、フランス、ドイツ、ギリシャ、イタリア、リヒテンシュタイン、ルクセンブルグ、スペインの12か国である²⁶⁸。ほか、オランダ^{251 269}、アイルランド²⁷⁰も帯状疱疹ワクチンが導入されている。

オーストリアとチェコ、アイルランドは50歳以上、ベルギー、オランダでは60歳以上の者に接種を推奨するものの、国の予防接種スケジュールとしての公的補助は行われていない²⁶⁸。オーストリアは2007年1月にヨーロッパ最初の帯状疱疹ワクチン推奨国となった。

フランスは2013年から NIP に帯状疱疹ワクチンを加え、ZOSTAVAX[®]を用いて65～74歳までの人に接種が推奨された²⁷¹。2016年には75～79歳の人には1年間のキャッチアップが行われた²⁷²。欧州諸国の中では、英国に次いで2番目に公費負担のあるプログラムが導入された国である。

ドイツでは、2024年1月現在、60歳を対象に NIP として不活化帯状疱疹ワクチンの接種が推奨されている²⁶⁸。なお、ドイツの予防接種常任諮問委員会（Statement of the German Standing Committee on Vaccination：STIKO）は60歳以上、および、帯状疱疹ならびに帯状疱疹後神経痛のリスクが高い基礎疾患や免疫抑制状態のある50歳以上の者に接種を推奨している²⁷³。

また、ギリシャでは2012年から60歳以上の成人に対して弱毒生帯状疱疹ワクチン接種推奨が開始さ

れたが当初は公費補助はなされていなかった²⁷⁴。2024年1月現在はNIPとして接種が行われており、60～75歳に対しては弱毒生帯状疱疹ワクチンを、免疫抑制状態にある18歳以上の者に対しては不活化帯状疱疹ワクチンが用いられている²⁶⁸。18歳以上の免疫不全者で2回以上の帯状疱疹の既往がある場合は不活化帯状疱疹ワクチンの接種が公費で提供されている²⁶⁸。

イタリアにおいては2017年から帯状疱疹ワクチンの接種が開始され、65歳以上を対象に（2024年2月現在65～73歳²⁶⁸、毎年対象拡大²⁷⁵）接種が推奨され、弱毒生帯状疱疹ワクチン、不活化帯状疱疹ワクチンの両方が用いられている。また、18歳以上の帯状疱疹のハイリスク者も費用負担なく接種が可能とされている²⁷⁵。

ルクセンブルグ、スペイン²⁷⁶では65歳以上のすべての者、および、18歳～64歳の一定のリスクのある者を対象として不活化帯状疱疹ワクチンの接種が公費負担で推奨されている²⁶⁸。

2013年9月のEunetha（European Network for Health Technology Assessment）による報告によれば、スウェーデンは2011年にZOSTAVAX®に対して保険払い戻しを決めたヨーロッパ最初の国である。50歳以上の者が接種を受ける場合に補助がなされるが、ワクチン接種の推奨はしていない²⁷⁴。

英国はワクチン・予防接種合同委員会（Joint Committee on Vaccination and Immunization：JCVI）により2010年1月にZOSTAVAX®1回接種用いた70歳代の者への接種の推奨が示され²⁷⁷、2013年に広く接種が開始された²⁷⁸（79歳までのキャッチアップ接種も併せて実施²⁷⁹）。2018年2月からは弱毒生ワクチンの接種が禁忌である免疫抑制状態にあるNIPの対象者に対してShingrix®が提供されることとなった²⁷⁹。2019年2月、JCVIが60歳以上の者と50歳以上の免疫不全者に対してShingrix®を用いた接種の推奨を示し、2023年から10年をかけて接種対象を70歳から60歳に引き下げる計画としている。2023年9月からの5年間は70歳および65歳、2028年9月からの5年間は65歳および60歳、2033年9月からは60歳がNIPの対象となる。そのほか、50歳以上の免疫不全者もNIPの枠組みで接種可能としている^{279,280}。2023年9月からNIPに使用するワクチンはShingrix®に統一された。

イスラエルでは、2013年から60歳以上の人に帯状疱疹ワクチン接種が推奨されているが、公費による費用負担はなされていなかった。2023年7月からShingrix®が使用可能となり、国の保険制度として接種が受けられるのは65歳以上とされている²⁸¹。

2014年3月の世界保健機関（WHO）に設置されているStrategic Advisory Group of Experts（SAGE）による帯状疱疹ワクチンに関する報告書によれば、政策グループや医師会などによる定期接種の推奨はヨーロッパやアジアの各国で行われている。例として、上記の諸国以外にタイでも60歳以上の人に帯状疱疹ワクチン接種が推奨されていることが記載されている²⁸²。先進国や高齢化を迎えている多くの国々では、帯状疱疹ワクチンの推奨が検討されている。

2014年6月のWHOのポジションペーパーで、WHOは「ほとんどの国では帯状疱疹の疾病負荷がはっきりせず、この比較的新しいワクチンの使用に関しての十分なデータもないことから、WHOは現時点で帯状疱疹ワクチンの定期接種化に関して推奨をするものではない」との見解を示している²⁸³。さらに、WHOは「2014年時点では、帯状疱疹ワクチンの防御効果の有効期間が不明で、経時的に防御効果が減衰するとの報告もあり、また、最適な接種年齢や繰り返し接種の効果もはっきりとしない。」とした上で、「しかしながら、高齢者人口を抱える国や高齢化にシフトしている国々では、疾病負荷の重要性が認識さ

れ、かつプログラムを有効と考えるならば、帯状疱疹ワクチンの定期接種化の導入を決めてもよいだろう。帯状疱疹ワクチンプログラムを推進しようとする国々では、最適の接種年齢と接種スケジュールを決めるに際し、年齢依存的な疾病負荷およびワクチン有効性、防御期間、費用対効果を考慮するべきである。」との見解を表明している²⁸³。

表 18. 諸外国における帯状疱疹ワクチン導入状況（各国引用文献および文献 251, 文献 268 より）

| | 承認ワクチン*1 | | NIPへの 帯状疱疹ワクチン導入 | NIP対象者 | NIP未導入国における 接種推奨年齢 | 特定対象者への 接種適応 | 帯状疱疹罹患歴 がある場合の 推奨間隔 | 弱毒生帯状疱疹ワクチン の接種歴がある場合の 推奨間隔 |
|----------|----------------|----------------|---------------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------------|---|
| | 弱毒生 ワクチン | 不活化 ワクチン | | | | | | |
| 米国 | — | ○ | あり | 50歳以上 | | 19歳以上ハイリスク群 | 急性期を過ぎて 症状軽快後 | 少なくとも 8週間/2か月 |
| カナダ | — | ○ | あり | 50歳以上 | | | 少なくとも1年 | 少なくとも1年 |
| オーストラリア | — | ○ | あり | 65歳以上 50歳以上のアボリジニと トレス海峡諸島の人々 18歳以上重症免疫不全者 | | | | NIPとして接種していた 場合は5年 自費接種の場合は 問わない |
| ニュージーランド | — | ○ | あり | 65歳 | | 18歳以上ハイリスク群 | | |
| 中国 | — | ○ | | | 50歳以上 | 18歳以上ハイリスク群 | | |
| 香港 | ○ 2021年時点情報 | ○ 2021年時点情報 | | | | | | |
| 韓国 | ○ 2023年時点情報 | ○ 2023年時点情報 | | | 弱毒生 60歳以上 不活化 50歳以上 | 18歳以上ハイリスク群 | | |
| オーストリア | — | ○ | | | 50歳以上 | 18歳以上ハイリスク群 | 急性期症状の軽快後 (少なくとも2か月) | 少なくとも1年 |
| チェコ | ○ 2021年時点情報 | ○ 2021年時点情報 | | | 50歳以上 | | | |
| ベルギー | ○ | ○ | | | 60歳以上 | 18歳以上ハイリスク群 | | |
| アイルランド | ○ | ○ | | | 50歳以上 | 18歳以上ハイリスク群 | 少なくとも1年 | |
| フランス | ○ | — | あり | 65~74歳 | | | | |
| ドイツ | — | ○ | あり | 60歳 | | 50歳以上ハイリスク群 | 急性期を過ぎて 症状軽快後 | 少なくとも5年 |
| ギリシャ | ○ 60~75歳 | ○ 免疫不全者 | あり | 60~75歳 18歳以上免疫不全者*2 | | | | |
| オランダ | — | ○ | | | 60歳(60歳以上) | | | |
| イタリア | ○ | ○ | あり | 65歳以上 18歳以上ハイリスク者 | | | | 接種間隔の 下限の推奨なし |
| ルクセンブルグ | — | ○ | あり | 65歳以上 18歳以上ハイリスク者 | | | | |
| スペイン | — | ○ | あり | 65歳以上 18歳以上ハイリスク者 | | | | 少なくとも5年 |
| 英国 | — | ○ | あり | 65歳、70歳*3 70~79歳 50歳以上ハイリスク者 | | 18~49歳の造血幹細胞 移植後の場合接種妥当 | | |
| イスラエル | ○ | ○ | | | 60歳以上 | | | |

NIP: National Immunization Program 国の予防接種プログラム

*1 特筆ない場合は2024年1月現在。斜線は情報確認困難。

*2 2回以上の帯状疱疹の既往がある場合。

*3 60歳以上を推奨し、10年間で対象年齢を移行中。2028年9月以降変更の予定。詳細は本文参照。

3. 引用文献

1. Arvin AM GD. Varicella-zoster virus. In: Knipe DM HP, ed. *Fields Virology*: Lippincott Williams & Wilkins; 2013: 2015-57.
2. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008; **57**(Rr-5): 1-30; quiz CE2-4.
3. 浅田秀夫. 【ウイルス性皮膚疾患のトピックス】帯状疱疹とワクチン. *Derma* 2015; (233): 23-8.
4. 浅田秀夫. 【帯状疱疹のトータルケアと合併症対策】帯状疱疹の疫学と免疫学. *Derma* 2016; (241): 1-6.
5. Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, 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**(10): 617-25.
6. Gnann JW, Jr., Whitley RJ. Clinical practice. Herpes zoster. *N Engl J Med* 2002; **347**(5): 340-6.
7. Oxman MN. Zoster vaccine: current status and future prospects. *Clin Infect Dis* 2010; **51**(2): 197-213.
8. Cohen JI. Clinical practice: Herpes zoster. *N Engl J Med* 2013; **369**(3): 255-63.
9. 外山望, 白木公康. IASR 宮崎県の帯状疱疹の疫学 (宮崎スタディ). NIID IASR, 2013.
10. 国立感染症研究所 感染症疫学センター. 2022 年度 感染症流行予測調査 年齢/年齢群別の水痘抗体保有状況, 2022 年.
11. Toyama N, Shiraki K, Miyazaki Dermatologist S. Universal varicella vaccination increased the incidence of herpes zoster in the child-rearing generation as its short-term effect. *J Dermatol Sci* 2018; **92**(1): 89-96.
12. Takahashi M, Okada S, Miyagawa H, et al. Enhancement of immunity against VZV by giving live varicella vaccine to the elderly assessed by VZV skin test and IAHA, gpELISA antibody assay. *Vaccine* 2003; **21**(25-26): 3845-53.
13. Asada H. VZV-specific cell-mediated immunity, but not humoral immunity, correlates inversely with the incidence of herpes zoster and the severity of skin symptoms and zoster-associated pain: The SHEZ study. *Vaccine* 2019; **37**(44): 6776-81.
14. Okuno Y, Takao Y, Miyazaki Y, et al. Assessment of skin test with varicella-zoster virus antigen for predicting the risk of herpes zoster. *Epidemiol Infect* 2013; **141**(4): 706-13.
15. Tang H, Moriishi E, Okamoto S, et al. A community-based survey of varicella-zoster virus-specific immune responses in the elderly. *J Clin Virol* 2012; **55**(1): 46-50.
16. Guess HA, Broughton DD, Melton LJ, 3rd, Kurland LT. Epidemiology of herpes zoster in children and adolescents: a population-based study. *Pediatrics* 1985; **76**(4): 512-7.
17. Wen SY, Liu WL. Epidemiology of pediatric herpes zoster after varicella infection: a population-based study. *Pediatrics* 2015; **135**(3): e565-71.
18. Hope-Simpson RE. THE NATURE OF HERPES ZOSTER: A LONG-TERM STUDY AND A NEW HYPOTHESIS. *Proc R Soc Med* 1965; **58**(1): 9-20.
19. RJ W. Chickenpox and Herpes Zoster (Varicella-Zoster Virus). In: Bennett JE DR, Blaser MJ, ed. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed: Saunders; 2015: 1731-7.
20. Chen SY, Suaya JA, Li Q, et al. Incidence of herpes zoster in patients with altered immune function. *Infection* 2014; **42**(2): 325-34.
21. Levin MJ. Zoster Vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards KM, eds. *Plotkin's VACCINES*. 7th

ed: Elsevier; 2018: 1268-81.

22. 帯状疱疹・水痘-予防時代の診療戦略: 株式会社メディカルトリビューン; 2016.
23. Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective. *BMJ Open* 2014; **4**(6): e004833.
24. Sato K, Adachi K, Nakamura H, 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* 2017; **44**(4): 414-22.
25. Forbes HJ, Bhaskaran K, Grint D, et al. Incidence of acute complications of herpes zoster among immunocompetent adults in England: a matched cohort study using routine health data. *Br J Dermatol* 2021; **184**(6): 1077-84.
26. Esteban-Vasallo MD, Domínguez-Berjón MF, Gil de Miguel Á, Astray-Mochales J, Blanco-Ancos LM, Gil-Prieto R. Characteristics of herpes zoster-associated hospitalizations in Madrid (SPAIN) before vaccine availability. *J Infect* 2016; **72**(1): 70-9.
27. Studahl M, Petzold M, Cassel T. Disease burden of herpes zoster in Sweden--predominance in the elderly and in women - a register based study. *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 586.
28. Ishikawa Y, Nakano K, Tokutsu K, et al. Short-Term Prognostic Factors in Hospitalized Herpes Zoster Patients and Its Associated Cerebro-Cardiovascular Events: A Nationwide Retrospective Cohort in Japan. *Front Med (Lausanne)* 2022; **9**: 843809.
29. Sundström K, Weibull CE, Söderberg-Löfdal K, Bergström T, Sparén P, Arnheim-Dahlström L. Incidence of herpes zoster and associated events including stroke--a population-based cohort study. *BMC Infect Dis* 2015; **15**: 488.
30. Bricout H, Perinetti E, Marchettini P, et al. Burden of herpes zoster-associated chronic pain in Italian patients aged 50 years and over (2009-2010): a GP-based prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2014; **14**: 637.
31. Johnson RW, Rice AS. Clinical practice. Postherpetic neuralgia. *N Engl J Med* 2014; **371**(16): 1526-33.
32. Hato N, Kisaki H, Honda N, Gyo K, Murakami S, Yanagihara N. Ramsay Hunt syndrome in children. *Ann Neurol* 2000; **48**(2): 254-6.
33. 日本神経治療学会ガイドライン作成委員会. 標準的神経治療: Bell 麻痺; 2019.
34. Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathy: clinical features and pathogenesis. *J Neurovirol* 2014; **20**(2): 157-63.
35. Gilden D, Cohrs RJ, Mahalingam R, Nagel MA. Varicella zoster virus vasculopathies: diverse clinical manifestations, laboratory features, pathogenesis, and treatment. *Lancet Neurol* 2009; **8**(8): 731-40.
36. Minassian C, Thomas SL, Smeeth L, Douglas I, Brauer R, Langan SM. Acute Cardiovascular Events after Herpes Zoster: A Self-Controlled Case Series Analysis in Vaccinated and Unvaccinated Older Residents of the United States. *PLoS Med* 2015; **12**(12): e1001919.
37. Curhan SG, Kawai K, Yawn B, Rexrode KM, Rimm EB, Curhan GC. Herpes Zoster and Long-Term Risk of Cardiovascular Disease. *J Am Heart Assoc* 2022; **11**(23): e027451.
38. Nagel MA, Cohrs RJ, Mahalingam R, et al. The varicella zoster virus vasculopathies: clinical, CSF, imaging, and virologic features. *Neurology* 2008; **70**(11): 853-60.
39. Herlin LK, Hansen KS, Bodilsen J, et al. Varicella Zoster Virus Encephalitis in Denmark From 2015 to 2019-A

- Nationwide Prospective Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; **72**(7): 1192-9.
40. Barry R, Prentice M, Costello D, O'Mahony O, DeGascun C, Felsenstein S. Varicella Zoster Reactivation Causing Aseptic Meningitis in Healthy Adolescents: A Case Series And Review Of The Literature. *Pediatr Infect Dis J* 2020; **39**(9): e278-e82.
 41. Nagel MA, Gilden D. Neurological complications of varicella zoster virus reactivation. *Curr Opin Neurol* 2014; **27**(3): 356-60.
 42. 中野貴司. 免疫不全宿主の重症水痘—原因不明の激しい腹痛・腰背部痛には要注意. *病原微生物検出情報 IASR* 2013; **34**: 290-2.
 43. Doki N, Miyawaki S, Tanaka M, et al. Visceral varicella zoster virus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; **15**(3): 314-8.
 44. Seward JF, Zhang JX, Maupin TJ, Mascola L, Jumaan AO. Contagiousness of varicella in vaccinated cases: a household contact study. *Jama* 2004; **292**(6): 704-8.
 45. Jumaan A LD. CHICKENPOX/HERPES ZOSTER. In: DL H, ed. Control of Communicable Diseases Manual. 19th ed: Amer Public Health Assn; 2008: 109-16.
 46. Mehta SK, Tying SK, Cohrs RJ, et al. Rapid and sensitive detection of varicella zoster virus in saliva of patients with herpes zoster. *J Virol Methods* 2013; **193**(1): 128-30.
 47. Birlea M, Cohrs RJ, Bos N, Mehta SK, Pierson DL, Gilden D. Search for varicella zoster virus DNA in saliva of healthy individuals aged 20-59 years. *J Med Virol* 2014; **86**(2): 360-2.
 48. Mehta SK, Tying SK, Gilden DH, et al. Varicella-zoster virus in the saliva of patients with herpes zoster. *J Infect Dis* 2008; **197**(5): 654-7.
 49. Suzuki K, Yoshikawa T, Tomitaka A, Matsunaga K, Asano Y. Detection of aerosolized varicella-zoster virus DNA in patients with localized herpes zoster. *J Infect Dis* 2004; **189**(6): 1009-12.
 50. Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices for Use of Herpes Zoster Vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; **67**(3): 103-8.
 51. 清水宏. 带状疱疹, 丹毒. あたらしい皮膚科学 2018.
 52. 国立感染症研究所. 病原体検出マニュアル「水痘・带状疱疹ウイルス」. 2011.
http://www.nih.go.jp/niid/images/lab-manual/vzv_2011.pdf (accessed 2024/04/26).
 53. Loparev VN, Argaw T, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Improved identification and differentiation of varicella-zoster virus (VZV) wild-type strains and an attenuated varicella vaccine strain using a VZV open reading frame 62-based PCR. *J Clin Microbiol* 2000; **38**(9): 3156-60.
 54. Okamoto S, Yoshikawa T, Ihira M, et al. Rapid detection of varicella-zoster virus infection by a loop-mediated isothermal amplification method. *J Med Virol* 2004; **74**(4): 677-82.
 55. Heaton PR, Espy MJ, Binnicker MJ. Evaluation of 2 multiplex real-time PCR assays for the detection of HSV-1/2 and Varicella zoster virus directly from clinical samples. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2015; **81**(3): 169-70.
 56. Maksyutov RA, Gavrilova EV, Shchelkunov SN. Species-specific differentiation of variola, monkeypox, and varicella-zoster viruses by multiplex real-time PCR assay. *J Virol Methods* 2016; **236**: 215-20.
 57. Gershon AA, Chen J, Gershon MD. Use of Saliva to Identify Varicella Zoster Virus Infection of the Gut. *Clin Infect Dis* 2015; **61**(4): 536-44.

58. Leber AL, Everhart K, Balada-Llasat JM, et al. Multicenter Evaluation of BioFire FilmArray Meningitis/Encephalitis Panel for Detection of Bacteria, Viruses, and Yeast in Cerebrospinal Fluid Specimens. *J Clin Microbiol* 2016; **54**(9): 2251-61.
59. Takayama M, Takayama N, Inoue N, Kameoka Y. Application of long PCR method of identification of variations in nucleotide sequences among varicella-zoster virus isolates. *J Clin Microbiol* 1996; **34**(12): 2869-74.
60. Loparev VN, McCaustland K, Holloway BP, Krause PR, Takayama M, Schmid DS. Rapid genotyping of varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains with fluorophore-labeled hybridization probes. *J Clin Microbiol* 2000; **38**(12): 4315-9.
61. Higashimoto Y, Ihira M, Ohta A, et al. Discriminating between varicella-zoster virus vaccine and wild-type strains by loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 2008; **46**(8): 2665-70.
62. Campsall PA, Au NH, Prendiville JS, Speert DP, Tan R, Thomas EE. Detection and genotyping of varicella-zoster virus by TaqMan allelic discrimination real-time PCR. *J Clin Microbiol* 2004; **42**(4): 1409-13.
63. Coffin SE, Hodinka RL. Utility of direct immunofluorescence and virus culture for detection of varicella-zoster virus in skin lesions. *J Clin Microbiol* 1995; **33**(10): 2792-5.
64. 早川潤, 早川謙一, 南八重子, 尾上泰彦, 古林敬一, 白木公康. 新しい単純ヘルペスウイルス迅速検出キットの性能評価. *日本性感染症学会誌* 2012; **23**(1): 119-23.
65. Solomon AR, Rasmussen JE, Weiss JS. A comparison of the Tzanck smear and viral isolation in varicella and herpes zoster. *Arch Dermatol* 1986; **122**(3): 282-5.
66. 渡辺大輔, 浅田秀夫, 山本千尋, 野澤直樹, 小坂美恵子, 川島眞. 水痘・帯状疱疹ウイルス抗原検出キットの基礎的、臨床的性能評価. *新薬と臨牀* 2018; **67**(1): 23-34.
67. Min SW, Kim YS, Nahm FS, et al. The positive duration of varicella zoster immunoglobulin M antibody test in herpes zoster. *Medicine (Baltimore)* 2016; **95**(33): e4616.
68. Williams V, Gershon A, Brunell PA. Serologic response to varicella-zoster membrane antigens measured by direct immunofluorescence. *J Infect Dis* 1974; **130**(6): 669-72.
69. Wasmuth EH, Miller WJ. Sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for antibody to varicella-zoster virus using purified VZV glycoprotein antigen. *J Med Virol* 1990; **32**(3): 189-93.
70. Baba K, Yoshida M, Tawa A, Yabuuchi H, Maeda K, Takahashi M. A simplified immunofluorescence technique for antibody to varicella-zoster membrane antigen (FAMA). *Biken J* 1984; **27**(1): 23-9.
71. Sauerbrei A, Färber I, Brandstädt A, Schacke M, Wutzler P. Immunofluorescence test for sensitive detection of varicella-zoster virus-specific IgG: an alternative to fluorescent antibody to membrane antigen test. *J Virol Methods* 2004; **119**(1): 25-30.
72. Dobec M, Bossart W, Kaeppli F, Mueller-Schoop J. Serology and serum DNA detection in shingles. *Swiss Med Wkly* 2008; **138**(3-4): 47-51.
73. Otani N, Baba K, Okuno T. Interferon-gamma release assay: a simple method for detection of varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity. *J Immunol Methods* 2009; **351**(1-2): 71-4.
74. Salem Fourati I, Grenier AJ, Jolette É, Merindol N, Ovetchkine P, Soudeyns H. Development of an IFN- γ ELISpot assay to assess varicella-zoster virus-specific cell-mediated immunity following umbilical cord blood transplantation. *J Vis Exp* 2014; (89).

75. Asano Y, Shiraki K, Takahashi M, Nagai H, Ozaki T, Yazaki T. Soluble skin test antigen of varicella-zoster virus prepared from the fluid of infected cultures. *J Infect Dis* 1981; **143**(5): 684-92.
76. Wood MJ, Kay R, Dworkin RH, Soong SJ, Whitley RJ. Oral acyclovir therapy accelerates pain resolution in patients with herpes zoster: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Infect Dis* 1996; **22**(2): 341-7.
77. Jackson JL, Gibbons R, Meyer G, Inouye L. The effect of treating herpes zoster with oral acyclovir in preventing postherpetic neuralgia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1997; **157**(8): 909-12.
78. Crooks RJ, Jones DA, Fiddian AP. Zoster-associated chronic pain: an overview of clinical trials with acyclovir. *Scand J Infect Dis Suppl* 1991; **80**: 62-8.
79. Huff JC, Drucker JL, Clemmer A, et al. Effect of oral acyclovir on pain resolution in herpes zoster: a reanalysis. *J Med Virol* 1993; **Suppl 1**: 93-6.
80. Morton P, Thomson AN. Oral acyclovir in the treatment of herpes zoster in general practice. *N Z Med J* 1989; **102**(863): 93-5.
81. Harding SP, Porter SM. Oral acyclovir in herpes zoster ophthalmicus. *Curr Eye Res* 1991; **10 Suppl**: 177-82.
82. Beutner KR, Friedman DJ, Forszpaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for improved therapy for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995; **39**(7): 1546-53.
83. Degreef H. Famciclovir, a new oral antiherpes drug: results of the first controlled clinical study demonstrating its efficacy and safety in the treatment of uncomplicated herpes zoster in immunocompetent patients. *Int J Antimicrob Agents* 1994; **4**(4): 241-6.
84. Dworkin RH, Boon RJ, Griffin DR, Phung D. Postherpetic neuralgia: impact of famciclovir, age, rash severity, and acute pain in herpes zoster patients. *J Infect Dis* 1998; **178 Suppl 1**: S76-80.
85. Tyring S, Barbarash RA, Nahlik JE, et al. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Collaborative Famciclovir Herpes Zoster Study Group. *Ann Intern Med* 1995; **123**(2): 89-96.
86. Wassilew SW, Wutzler P. Oral brivudin in comparison with acyclovir for herpes zoster: a survey study on postherpetic neuralgia. *Antiviral Res* 2003; **59**(1): 57-60.
87. Baena-Cañada JM, Martínez MJ, García-Olmedo O, Jiménez-Bárceñas R, Muriel-Cueto P. Interaction between capecitabine and brivudin in a patient with breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; **7**(1): 55-8.
88. Rätz Bravo AE, Hofer S, Krähenbühl S, Ludwig C. Fatal drug-drug interaction of brivudine and capecitabine. *Acta Oncol* 2009; **48**(4): 631-3.
89. Chono K, Katsumata K, Kontani T, et al. ASP2151, a novel helicase-primase inhibitor, possesses antiviral activity against varicella-zoster virus and herpes simplex virus types 1 and 2. *J Antimicrob Chemother* 2010; **65**(8): 1733-41.
90. Kawashima M, Nemoto O, Honda M, et al. Amenamevir, a novel helicase-primase inhibitor, for treatment of herpes zoster: A randomized, double-blind, valaciclovir-controlled phase 3 study. *J Dermatol* 2017; **44**(11): 1219-27.
91. Whitley RJ, Weiss H, Gnann JW, Jr., et al. Acyclovir with and without prednisone for the treatment of herpes zoster. A randomized, placebo-controlled trial. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *Ann Intern Med* 1996; **125**(5): 376-83.
92. Wood MJ, Johnson RW, McKendrick MW, Taylor J, Mandal BK, Crooks J. A randomized trial of acyclovir for 7

- days or 21 days with and without prednisolone for treatment of acute herpes zoster. *N Engl J Med* 1994; **330**(13): 896-900.
93. McQuay HJ, Tramèr M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996; **68**(2-3): 217-27.
 94. Winston DJ, Mullane KM, Cornely OA, et al. Inactivated varicella zoster vaccine in autologous haemopoietic stem-cell transplant recipients: an international, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; **391**(10135): 2116-27.
 95. Mullane KM, Morrison VA, Camacho LH, et al. Safety and efficacy of inactivated varicella zoster virus vaccine in immunocompromised patients with malignancies: a two-arm, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2019; **19**(9): 1001-12.
 96. Uda K, Okubo Y, Tsuge M, Tsukahara H, Miyairi I. Impacts of routine varicella vaccination program and COVID-19 pandemic on varicella and herpes zoster incidence and health resource use among children in Japan. *Vaccine* 2023; **41**(34): 4958-66.
 97. Ishimaru S, Michihata N, Kawamura Y, et al. Trend in the Numbers of Hospitalized Patients With Varicella, Herpes Zoster, and Ischemic Stroke in Japanese Individuals <20 Years of Age Before and After Implementation of Universal Varicella Vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2023; **42**(7): 626-8.
 98. 外山望. 帯状疱疹大規模疫学調査「宮崎スタディ (1997-2017)」アップデート. *病原微生物検出情報 IASR* 2018; **39**(2018年8月号): 139-41.
 99. Shiraki K, Toyama N, Tanaka K, Ito A, Yamamoto J, members of the Miyazaki Dermatologist S. Effect of universal varicella vaccination and behavioral changes against coronavirus disease 2019 pandemic on the incidence of herpes zoster. *J Dermatol Sci* 2021; **104**(3): 185-92.
 100. 白木公康, 外山望. 帯状疱疹の宮崎スタディ. *モダンメディア* 2020; **66**(9): 251-164.
 101. Kawahira K, Imano H, Yamada K, et al. Risk of herpes zoster according to past history in the general population: The Japanese Shozu herpes zoster study. *J Dermatol* 2023; **50**(9): 1140-4.
 102. Kim YJ, Lee CN, Lim CY, Jeon WS, Park YM. Population-based study of the epidemiology of herpes zoster in Korea. *J Korean Med Sci* 2014; **29**(12): 1706-10.
 103. Choi JK, Park SH, Park S, et al. The changing epidemiology of herpes zoster over a decade in South Korea, 2006-2015. *Vaccine* 2019; **37**(36): 5153-60.
 104. Giallorete LE, Merito M, Pezzotti P, et al. Epidemiology and economic burden of herpes zoster and post-herpetic neuralgia in Italy: a retrospective, population-based study. *BMC Infect Dis* 2010; **10**: 230.
 105. Johnson BH, Palmer L, Gatwood J, Lenhart G, Kawai K, Acosta CJ. Annual incidence rates of herpes zoster among an immunocompetent population in the United States. *BMC Infect Dis* 2015; **15**: 502.
 106. Pham MA, Bednarczyk RA, Becker ER, Orenstein WA, Omer SB. Trends in U.S. Community hospitalizations due to herpes zoster: 2001-2015. *Vaccine* 2019; **37**(6): 882-8.
 107. Morant-Talamante N, Diez-Domingo J, Martínez-Úbeda S, Puig-Barberá J, Alemán-Sánchez S, Pérez-Breva L. Herpes zoster surveillance using electronic databases in the Valencian Community (Spain). *BMC Infect Dis* 2013; **13**: 463.
 108. Masa-Calles J, Lopez-Perea N, Vila Cordero B, Carmona R. [Surveillance and epidemiology of Herpes Zoster in

- Spain.]. *Rev Esp Salud Publica* 2021; **95**.
109. Ultsch B, Siedler A, Rieck T, Reinhold T, Krause G, Wichmann O. Herpes zoster in Germany: quantifying the burden of disease. *BMC Infect Dis* 2011; **11**: 173.
 110. Hillebrand K, Bricout H, Schulze-Rath R, Schink T, Garbe E. Incidence of herpes zoster and its complications in Germany, 2005-2009. *J Infect* 2015; **70**(2): 178-86.
 111. Gonzalez Chiappe S, Sarazin M, Turbelin C, et al. Herpes zoster: Burden of disease in France. *Vaccine* 2010; **28**(50): 7933-8.
 112. 外山望. 地域皮膚科医コミュニティの連携が生んだ大規模帯状疱疹疫学調査報告 (宮崎スタディ) 75,789 例 (1997 年~2011 年) . *日本臨床皮膚科医会雑誌* 2012; **29**(6): 799-804.
 113. Lu L, Suo L, Li J, Pang X. A retrospective survey on herpes zoster disease burden and characteristics in Beijing, China. *Hum Vaccin Immunother* 2018; **14**(11): 2632-5.
 114. McDonald BM, Dover DC, Simmonds KA, Bell CA, Svenson LW, Russell ML. The effectiveness of shingles vaccine among Albertans aged 50 years or older: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2017; **35**(50): 6984-9.
 115. Yih WK, Brooks DR, Lett SM, et al. The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003. *BMC Public Health* 2005; **5**: 68.
 116. Thomas SL, Wheeler JG, Hall AJ. Contacts with varicella or with children and protection against herpes zoster in adults: a case-control study. *Lancet* 2002; **360**(9334): 678-82.
 117. 外山望. 本邦における帯状疱疹の大規模疫学調査. *宮崎県医師会医学会誌* 2011; **35**(1): 7-17.
 118. Gross G, Schöfer H, Wassilew S, et al. Herpes zoster guideline of the German Dermatology Society (DDG). *J Clin Virol* 2003; **26**(3): 277-89; discussion 91-3.
 119. Fukushi K, Konuma T, Monna-Oiwa M, et al. Long-Term Incidence of Varicella Zoster Virus Disease in Adults Receiving Single-Unit Cord Blood Transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022; **28**(6): 339 e1- e7.
 120. 多屋馨子, 神谷齊, 浅野喜造, 堤裕幸, 岡部信彦. 水痘, 流行性耳下腺炎重症化例に関する全国調査. 厚生労働科学研究 (新興・再興感染症研究事業) 水痘, 流行性耳下腺炎, 肺炎球菌による肺炎等の今後の感染症対策に必要な予防接種に関する研究 平成 17 年度総括研究報告書. 2005. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/11255> (accessed 2024/04/26).
 121. 保坂シゲリ, 小森貴, 保科清, et al. ムンプスウイルスおよび水痘・帯状疱疹ウイルス感染による重症化症例と重篤な合併症を呈した症例についての調査. *日本小児科医会会報* 2012; (44): 182-6.
 122. Garcia-Rojas A, Gil-Prieto R, Nunez-Gallo DA, Matute-Cruz P, Gil-de-Miguel A. Hospitalizations related to herpes zoster infection in the Canary Islands, Spain (2005-2014). *BMC Infect Dis* 2017; **17**(1): 586.
 123. Stein AN, Britt H, Harrison C, Conway EL, Cunningham A, Macintyre CR. Herpes zoster burden of illness and health care resource utilisation in the Australian population aged 50 years and older. *Vaccine* 2009; **27**(4): 520-9.
 124. Mirinaviciute G, Quist-Paulsen E, Brantsaeter AB, Flem E. The burden of herpes zoster disease in Norway. *Vaccine* 2020; **38**(18): 3501-7.
 125. Levi M, Bellini I, Capecchi L, et al. The burden of disease of Herpes Zoster in Tuscany. *Hum Vaccin Immunother* 2015; **11**(1): 185-91.
 126. Billeke J, Ogunjimi B, Marais C, et al. The health and economic burden of chickenpox and herpes zoster in

- Belgium. *Epidemiol Infect* 2012; **140**(11): 2096-109.
127. Brisson M, Edmunds WJ. Epidemiology of Varicella-Zoster Virus in England and Wales. *J Med Virol* 2003; **70** Suppl 1: S9-14.
128. Hata A, Inoue F, Yamasaki M, et al. Safety, humoral and cell-mediated immune responses to herpes zoster vaccine in subjects with diabetes mellitus. *J Infect* 2013; **67**(3): 215-9.
129. Kumakura S, Shibata H, Onoda K, Nishimura N, Matsuda C, Hirose M. Seroprevalence survey on measles, mumps, rubella and varicella antibodies in healthcare workers in Japan: sex, age, occupational-related differences and vaccine efficacy. *Epidemiol Infect* 2014; **142**(1): 12-9.
130. 神谷齊, 浅野喜造, 尾崎隆男, et al. 水痘ワクチンの力価と流通時のワクチン力価の安定性. *感染症学雑誌* 2011; **85**(2): 161-5.
131. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書. 乾燥組換え帯状疱疹ワクチン (チャイニーズハムスター卵巣細胞由来) シングリックス筋注用 令和5年5月11日.
https://www.pmda.go.jp/drugs/2023/P20230628003/340278000_23000AMX00460_A100_1.pdf (accessed 2024/04/26).
132. Sarkadi J, Jankovics M, Fodor K, et al. High-level cellular and humoral immune responses in Guinea pigs immunized intradermally with a heat-inactivated varicella-zoster virus vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 2015; **22**(5): 570-7.
133. Levine MJ, Ellison MC, Zerbe GO, et al. Comparison of a live attenuated and an inactivated varicella vaccine to boost the varicella-specific immune response in seropositive people 55 years of age and older. *Vaccine* 2000; **18**(25): 2915-20.
134. Mullane KM, Winston DJ, Wertheim MS, et al. Safety and immunogenicity of heat-treated zoster vaccine (ZVHT) in immunocompromised adults. *J Infect Dis* 2013; **208**(9): 1375-85.
135. Merck & Co., Inc. In First Phase 3 Trial, Merck's Investigational Inactivated Varicella Zoster Virus Vaccine (V212) Reduced the Incidence of Confirmed Herpes Zoster Cases by an Estimated 64 Percent in Immunocompromised Subjects. 2017.
136. Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, et al. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 2005; **352**(22): 2271-84.
137. Schmader KE, Levin MJ, Gnann JW, Jr., et al. Efficacy, safety, and tolerability of herpes zoster vaccine in persons aged 50-59 years. *Clin Infect Dis* 2012; **54**(7): 922-8.
138. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, Bialek SR, Sy LS, Jacobsen SJ. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *Jama* 2011; **305**(2): 160-6.
139. Leroux-Roels I, Leroux-Roels G, Clement F, et al. A phase 1/2 clinical trial evaluating safety and immunogenicity of a varicella zoster glycoprotein e subunit vaccine candidate in young and older adults. *J Infect Dis* 2012; **206**(8): 1280-90.
140. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, et al. Efficacy of an adjuvanted herpes zoster subunit vaccine in older adults. *N Engl J Med* 2015; **372**(22): 2087-96.
141. Cunningham AL. The herpes zoster subunit vaccine. *Expert Opin Biol Ther* 2016; **16**(2): 265-71.
142. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit

- candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; **211**(8): 1279-87.
143. 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**(7): 1425-9.
144. Weinberg A, Kroehl ME, Johnson MJ, et al. Comparative Immune Responses to Licensed Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis* 2018; **218**(suppl_2): S81-s7.
145. Yaegashi M, Matsui H, Yoshida A, et al. A retrospective cohort study evaluating the incidence of herpes zoster and postherpetic neuralgia after a live attenuated Oka-strain herpes zoster vaccine in a real-world setting in Japan. *Vaccine* 2024; **42**(3): 464-70.
146. Cunningham AL, Lal H, Kovac M, et al. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2016; **375**(11): 1019-32.
147. 池松秀之, 山下信行, 小川正之, 平野元規, Kovac M, 渡辺大輔. 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. *感染症学雑誌* 2018; (92): 103-14.
148. Sun Y, Jackson K, Dalmon CA, et al. Effectiveness of the recombinant zoster vaccine among Kaiser Permanente Hawaii enrollees aged 50 and older: A retrospective cohort study. *Vaccine* 2021; **39**(29): 3974-82.
149. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(6): 949-56.
150. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. *Clin Infect Dis* 2021; **73**(6): 941-8.
151. Morrison VA, Johnson GR, Schmader KE, et al. Long-term persistence of zoster vaccine efficacy. *Clin Infect Dis* 2015; **60**(6): 900-9.
152. Schmader KE, Oxman MN, Levin MJ, et al. Persistence of the efficacy of zoster vaccine in the shingles prevention study and the short-term persistence substudy. *Clin Infect Dis* 2012; **55**(10): 1320-8.
153. Tseng HF, Harpaz R, Luo Y, et al. Declining Effectiveness of Herpes Zoster Vaccine in Adults Aged ≥ 60 Years. *J Infect Dis* 2016; **213**(12): 1872-5.
154. Strezova A, Diez-Domingo J, Al Shawafi K, et al. Long-term Protection Against Herpes Zoster by the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine: Interim Efficacy, Immunogenicity, and Safety Results up to 10 Years After Initial Vaccination. *Open Forum Infect Dis* 2022; **9**(10): ofac485.
155. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 医薬品インタビューフォーム乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」. 日本標準商品分類番号: 876313. 2016 年 3 月改訂 (改訂第 8 版) 2016.
156. 岡田伸太郎, 片岡鐘, 明地正晃. 50 歳以上の健康成人を対象とした BK1303 (乾燥弱毒生水痘ワクチン) の免疫原性および安全性の検討-第 III 相, 単施設, 非盲検, 非対照試験-. *臨床医薬* 2014; **30**(11): 963-74.
157. 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. 審査報告書. 乾燥弱毒生水痘ワクチン「ビケン」平成 28 年 2 月 8 日. 2016.
158. 一般財団法人阪大微生物病研究会, 武田薬品工業株式会社. 帯状疱疹予防における接種不適當者について. https://www.biken.or.jp/upload/wp-content/uploads/medical-file/201708/info_2_fa-v_tk_20160318.pdf

(accessed 2024/04/26).

159. ZOSTAVAXÒ. (Zoster Vaccine Live) package insert.
<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM285015.pdf> (accessed 2024/04/26).
160. ZOSTAVAXÒ. (Zoster Vaccine Live) package insert.
<https://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM132831.pdf> (accessed 2024/03/07).
161. de Oliveira Gomes J, Gagliardi AM, Andriolo BN, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; **10**(10): Cd008858.
162. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, et al. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; **2019**(11).
163. Gagliardi AM, Andriolo BN, Torloni MR, Soares BG. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; **3**(3): Cd008858.
164. Willis ED, Woodward M, Brown E, et al. Herpes zoster vaccine live: A 10 year review of post-marketing safety experience. *Vaccine* 2017; **35**(52): 7231-9.
165. Miller ER, Lewis P, Shimabukuro TT, et al. Post-licensure safety surveillance of zoster vaccine live (Zostavax®) in the United States, Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 2006-2015. *Hum Vaccin Immunother* 2018; **14**(8): 1963-9.
166. Food and Drug Administration (FDA). Assessment of the risk of Guillain-Barre Syndrome (GBS) following recombinant zoster vaccine (RZV) in Medicare data. internet, 2021.
167. Janusz CB, Anderson TC, Leidner AJ, Lee GM, Dooling K, Prosser LA. Projected risks and health benefits of vaccination against herpes zoster and related complications in US adults. *Hum Vaccin Immunother* 2022; **18**(5): 2060668.
168. Nelson J. Zoster Vaccine Session: Vaccine Safety Datalink (VSD) update on post-licensure safety monitoring of recombinant zoster vaccine (RZV, Shingrix). Internet, 2020.
169. Lai YC, Yew YW. Severe Autoimmune Adverse Events Post Herpes Zoster Vaccine: A Case-Control Study of Adverse Events in a National Database. *J Drugs Dermatol* 2015; **14**(7): 681-4.
170. Tseng HF, Liu A, Sy L, et al. Safety of zoster vaccine in adults from a large managed-care cohort: a Vaccine Safety Datalink study. *J Intern Med* 2012; **271**(5): 510-20.
171. Mbinta JF, Wang AX, Nguyen BP, et al. Herpes zoster vaccine safety in the Aotearoa New Zealand population: a self-controlled case series study. *Nat Commun* 2023; **14**(1): 4330.
172. Simberkoff MS, Arbeit RD, Johnson GR, et al. Safety of herpes zoster vaccine in the shingles prevention study: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010; **152**(9): 545-54.
173. Baxter R, Tran TN, Hansen J, et al. Safety of Zostavax™--a cohort study in a managed care organization. *Vaccine* 2012; **30**(47): 6636-41.
174. Arnou R, Fiquet A, Thomas S, Sadorge C. Immunogenicity and safety of ZOSTAVAX(®) approaching expiry potency in individuals aged ≥ 50 years. *Hum Vaccin* 2011; **7**(10): 1060-5.
175. Macaladad N, Marcano T, Guzman M, et al. Safety and immunogenicity of a zoster vaccine in varicella-zoster

- virus seronegative and low-seropositive healthy adults. *Vaccine* 2007; **25**(11): 2139-44.
176. Perciani CT, Sekhon M, Hundal S, et al. Live Attenuated Zoster Vaccine Boosts Varicella Zoster Virus (VZV)-Specific Humoral Responses Systemically and at the Cervicovaginal Mucosa of Kenyan VZV-Seropositive Women. *J Infect Dis* 2018; **218**(8): 1210-8.
 177. Huang L, Chen Z, Song Y, et al. Immunogenicity and safety of a live-attenuated varicella vaccine in a healthy population aged 13 years and older: A randomized, double-blind, controlled study. *Vaccine* 2024; **42**(2): 396-401.
 178. Harbecke R, Cohen JI, Oxman MN. Herpes Zoster Vaccines. *J Infect Dis* 2021; **224**(12 Suppl 2): S429-s42.
 179. Choi WS, Choi JH, Choi JY, et al. Immunogenicity and Safety of a Live Attenuated Zoster Vaccine (ZOSTAVAX™) in Korean Adults. *J Korean Med Sci* 2016; **31**(1): 13-7.
 180. Phillips A, Glover C, Leeb A, et al. Safety of live attenuated herpes zoster vaccine in Australian adults 70-79 years of age: an observational study using active surveillance. *BMJ Open* 2021; **11**(3): e043880.
 181. Totterdell J, Phillips A, Glover C, et al. Safety of live attenuated herpes zoster vaccine in adults 70-79 years: A self-controlled case series analysis using primary care data from Australia's MedicineInsight program. *Vaccine* 2020; **38**(23): 3968-79.
 182. Sreenivasamurthy L, Pandey S, Chandra BS, et al. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of Live Attenuated VaricellaZoster Virus Vaccine (ZOSTAVAX™) in Healthy Adults in India. *J Assoc Physicians India* 2018; **66**(7): 50-4.
 183. Tseng HF, Schmid DS, Harpaz R, et al. Herpes zoster caused by vaccine-strain varicella zoster virus in an immunocompetent recipient of zoster vaccine. *Clin Infect Dis* 2014; **58**(8): 1125-8.
 184. Yao CA, Chen LK, Huang KC. The immunogenicity and safety of zoster vaccine in Taiwanese adults. *Vaccine* 2015; **33**(13): 1515-7.
 185. Sutradhar SC, Wang WW, Schlienger K, et al. Comparison of the levels of immunogenicity and safety of Zostavax in adults 50 to 59 years old and in adults 60 years old or older. *Clin Vaccine Immunol* 2009; **16**(5): 646-52.
 186. Mills R, Tyring SK, Levin MJ, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects with a history of herpes zoster. *Vaccine* 2010; **28**(25): 4204-9.
 187. Moro PL, Leung J, Marquez P, et al. Safety Surveillance of Varicella Vaccines in the Vaccine Adverse Event Reporting System, United States, 2006-2020. *J Infect Dis* 2022; **226**(Suppl 4): S431-s40.
 188. Xia Y, Zhang X, Zhang L, Fu C. Efficacy, effectiveness, and safety of herpes zoster vaccine in the immunocompetent and immunocompromised subjects: A systematic review and network meta-analysis. *Front Immunol* 2022; **13**: 978203.
 189. Marra Y, Lalji F. Prevention of Herpes Zoster: A Focus on the Effectiveness and Safety of Herpes Zoster Vaccines. *Viruses* 2022; **14**(12).
 190. Chacón GR, Sinha AA. Bullous pemphigoid after herpes zoster vaccine administration: association or coincidence? *J Drugs Dermatol* 2011; **10**(11): 1328-30.
 191. Murray AV, Reisinger KS, Kerzner B, et al. Safety and tolerability of zoster vaccine in adults ≥60 years old. *Hum Vaccin* 2011; **7**(11): 1130-6.
 192. Morrison VA, Oxman MN, Levin MJ, et al. Safety of zoster vaccine in elderly adults following documented herpes zoster. *J Infect Dis* 2013; **208**(4): 559-63.

193. Lee E, Chun JY, Song KH, et al. Optimal Timing of Zoster Vaccination After Shingles: A Prospective Study of the Immunogenicity and Safety of Live Zoster Vaccine. *Infect Chemother* 2018; **50**(4): 311-8.
194. Ohfuji S, Ito K, Inoue M, et al. Safety of live attenuated varicella-zoster vaccine in patients with underlying illnesses compared with healthy adults: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2019; **19**(1): 95.
195. Naidus E, Damon L, Schwartz BS, Breed C, Liu C. Experience with use of Zostavax(®) in patients with hematologic malignancy and hematopoietic cell transplant recipients. *Am J Hematol* 2012; **87**(1): 123-5.
196. Zhang J, Xie F, Delzell E, et al. Association between vaccination for herpes zoster and risk of herpes zoster infection among older patients with selected immune-mediated diseases. *Jama* 2012; **308**(1): 43-9.
197. Cheetham TC, Marcy SM, Tseng HF, et al. Risk of Herpes Zoster and Disseminated Varicella Zoster in Patients Taking Immunosuppressant Drugs at the Time of Zoster Vaccination. *Mayo Clin Proc* 2015; **90**(7): 865-73.
198. Russell AF, Parrino J, Fisher CL, Jr., et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of zoster vaccine in subjects on chronic/maintenance corticosteroids. *Vaccine* 2015; **33**(27): 3129-34.
199. Ortiz-Brizuela E, Leal-Vega F, Cuellar-Rodríguez J, Bobadilla-Del-Valle M, Ponce-de-León A. Vaccine-derived varicella zoster infection in a kidney transplant recipient after zoster vaccine live administration. *Vaccine* 2019; **37**(27): 3576-9.
200. Croce E, Hatz C, Jonker EF, Visser LG, Jaeger VK, Bühler S. Safety of live vaccinations on immunosuppressive therapy in patients with immune-mediated inflammatory diseases, solid organ transplantation or after bone-marrow transplantation - A systematic review of randomized trials, observational studies and case reports. *Vaccine* 2017; **35**(9): 1216-26.
201. Chun JY, Kim K, Lee MK, et al. Immunogenicity and safety of a live herpes zoster vaccine in hematopoietic stem cell transplant recipients. *BMC Infect Dis* 2021; **21**(1): 117.
202. Wang L, Verschuuren EAM, Paap D, et al. Prophylactic vaccination with a live-attenuated herpes zoster vaccine in lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 2020; **39**(12): 1445-54.
203. Chong PP, Avery RK. A Comprehensive Review of Immunization Practices in Solid Organ Transplant and Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Ther* 2017; **39**(8): 1581-98.
204. Tran CT, Ducancelle A, Masson C, Lunel-Fabiani F. Herpes zoster: Risk and prevention during immunomodulating therapy. *Joint Bone Spine* 2017; **84**(1): 21-7.
205. Levin MJ, Bresnitz E, Popmihajlov Z, et al. Studies with herpes zoster vaccines in immune compromised patients. *Expert Rev Vaccines* 2017; **16**(12): 1217-30.
206. Khan N, Shah Y, Trivedi C, Lewis JD. Safety of herpes zoster vaccination among inflammatory bowel disease patients being treated with anti-TNF medications. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; **46**(7): 668-72.
207. Guillo L, Rabaud C, Choy EH, et al. Herpes Zoster and Vaccination Strategies in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022; **20**(3): 481-90.
208. Wasan SK, Zullo S, Berg A, Cheifetz AS, Ganley-Leal L, Farraye FA. Herpes Zoster Vaccine Response in Inflammatory Bowel Disease Patients on Low-dose Immunosuppression. *Inflamm Bowel Dis* 2016; **22**(6): 1391-6.
209. Benchimol EI, Tse F, Carroll MW, et al. Canadian Association of Gastroenterology Clinical Practice Guideline for Immunizations in Patients With Inflammatory Bowel Disease (IBD)-Part 1: Live Vaccines. *J Can Assoc Gastroenterol* 2021; **4**(4): e59-e71.

210. Koh JH, Lee J, Kim SH, Kwok SK, Ju JH, Park SH. Safety, and Humoral and Cell-mediated Immune Responses to Herpes Zoster Vaccine in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol* 2018; **45**(4): 465-9.
211. Winthrop KL, Wouters AG, Choy EH, et al. The Safety and Immunogenicity of Live Zoster Vaccination in Patients With Rheumatoid Arthritis Before Starting Tofacitinib: A Randomized Phase II Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; **69**(10): 1969-77.
212. Calabrese LH, Abud-Mendoza C, Lindsey SM, et al. Live Zoster Vaccine in Patients With Rheumatoid Arthritis Treated With Tofacitinib With or Without Methotrexate, or Adalimumab With Methotrexate: A Post Hoc Analysis of Data From a Phase IIIb/IV Randomized Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020; **72**(3): 353-9.
213. Mok CC. Herpes zoster vaccination in systemic lupus erythematosus: the current status. *Hum Vaccin Immunother* 2019; **15**(1): 45-8.
214. Benson CA, Andersen JW, Macatangay BJC, et al. Safety and Immunogenicity of Zoster Vaccine Live in Human Immunodeficiency Virus-Infected Adults With CD4+ Cell Counts >200 Cells/mL Virologically Suppressed on Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis* 2018; **67**(11): 1712-9.
215. Hamad MA, Allam H, Sulaiman A, Murali K, Cheikh Hassan HI. Systematic Review and Meta-analysis of Herpes Zoster Vaccine in Patients With CKD. *Kidney Int Rep* 2021; **6**(5): 1254-64.
216. Vermeulen JN, Lange JM, Tyring SK, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity after 1 and 2 doses of zoster vaccine in healthy adults ≥ 60 years of age. *Vaccine* 2012; **30**(5): 904-10.
217. Vesikari T, Hardt R, Rümke HC, et al. Immunogenicity and safety of a live attenuated shingles (herpes zoster) vaccine (Zostavax®) in individuals aged ≥ 70 years: a randomized study of a single dose vs. two different two-dose schedules. *Hum Vaccin Immunother* 2013; **9**(4): 858-64.
218. Diez-Domingo J, Weinke T, Garcia de Lomas J, et al. Comparison of intramuscular and subcutaneous administration of a herpes zoster live-attenuated vaccine in adults aged ≥ 50 years: a randomised non-inferiority clinical trial. *Vaccine* 2015; **33**(6): 789-95.
219. Kerzner B, Murray AV, Cheng E, et al. Safety and immunogenicity profile of the concomitant administration of ZOSTAVAX and inactivated influenza vaccine in adults aged 50 and older. *J Am Geriatr Soc* 2007; **55**(10): 1499-507.
220. Levin MJ, Buchwald UK, Gardner J, et al. Immunogenicity and safety of zoster vaccine live administered with quadrivalent influenza virus vaccine. *Vaccine* 2018; **36**(1): 179-85.
221. MacIntyre CR, Egerton T, McCaughey M, et al. Concomitant administration of zoster and pneumococcal vaccines in adults ≥ 60 years old. *Hum Vaccin* 2010; **6**(11): 894-902.
222. Boutry C, Hastie A, Diez-Domingo J, et al. The Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine Confers Long-Term Protection Against Herpes Zoster: Interim Results of an Extension Study of the Pivotal Phase 3 Clinical Trials ZOE-50 and ZOE-70. *Clin Infect Dis* 2022; **74**(8): 1459-67.
223. Hesse EM, Shimabukuro TT, Su JR, et al. Postlicensure Safety Surveillance of Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix) - United States, October 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019; **68**(4): 91-4.
224. Goud R, Lufkin B, Duffy J, et al. Risk of Guillain-Barre Syndrome Following Recombinant Zoster Vaccine in Medicare Beneficiaries. *JAMA Intern Med* 2021; **181**(12): 1623-30.
225. Nelson JC, Ulloa-Perez E, Yu O, et al. Active Postlicensure Safety Surveillance for Recombinant Zoster Vaccine

Using Electronic Health Record Data. *Am J Epidemiol* 2023; **192**(2): 205-16.

226. Godeaux O, Kovac M, Shu D, et al. Immunogenicity and safety of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in adults \geq 50 years of age with a prior history of herpes zoster: A phase III, non-randomized, open-label clinical trial. *Hum Vaccin Immunother* 2017; **13**(5): 1051-8.
227. Gruppung K, Campora L, Douha M, et al. Immunogenicity and Safety of the HZ/su Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults Previously Vaccinated With a Live Attenuated Herpes Zoster Vaccine. *J Infect Dis* 2017; **216**(11): 1343-51.
228. Bastidas A, de la Serna J, El Idrissi M, et al. Effect of Recombinant Zoster Vaccine on Incidence of Herpes Zoster After Autologous Stem Cell Transplantation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; **322**(2): 123-33.
229. Dagnev AF, Ilhan O, Lee WS, 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**(9): 988-1000.
230. Vink P, Delgado Mingorance I, Maximiano Alonso C, 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**(8): 1301-12.
231. Vink P, Ramon Torrell JM, Sanchez Fructuoso A, 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**(2): 181-90.
232. Dagnev AF, Rausch D, Herve C, et al. Efficacy and serious adverse events profile of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with pre-existing potential immune-mediated diseases: a pooled post hoc analysis on two parallel randomized trials. *Rheumatology (Oxford)* 2021; **60**(3): 1226-33.
233. Stevens E, Weinblatt ME, Massarotti E, Griffin F, Emani S, Desai S. Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients. *ACR Open Rheumatol* 2020; **2**(6): 357-61.
234. 伊藤聡, 船村啓, 阿部麻美, et al. Safety and influence of the recombinant zoster vaccine on disease activity in Japanese patients with rheumatic diseases. *臨床リウマチ* 2023; **35**(2): 64-76.
235. Källmark H, Bergström T, Nagel J, et al. Serologic immunogenicity and safety of Herpes Zoster subunit vaccine in patients with Rheumatoid Arthritis receiving Janus Kinase inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* 2023.
236. Venerito V, Stefanizzi P, Cantarini L, et al. Immunogenicity and Safety of Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Rheumatoid Arthritis Patients on Anti-Cellular Biologic Agents or JAK Inhibitors: A Prospective Observational Study. *Int J Mol Sci* 2023; **24**(8).
237. Esteban-Vazquez A, Steiner M, Castaneda E, et al. The Real-World Study of Immunogenicity and Safety of the Adjuvant Recombinant Vaccine against Varicella Zoster Virus in Patients with Immune-Mediated Inflammatory Diseases Treated with Janus Kinase Inhibitors. *Vaccines (Basel)* 2023; **11**(10).
238. Khan N, Trivedi C, Aberra F, Pernes T, Yang YX. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2022; **16**(9): 1505-7.
239. Satyam VR, Li PH, Reich J, et al. Safety of Recombinant Zoster Vaccine in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2020; **65**(10): 2986-91.

240. Berkowitz EM, Moyle G, Stellbrink HJ, et al. Safety and immunogenicity of an adjuvanted herpes zoster subunit candidate vaccine in HIV-infected adults: a phase 1/2a randomized, placebo-controlled study. *J Infect Dis* 2015; **211**(8): 1279-87.
241. Hoshi SL, Kondo M, Okubo I. Cost-effectiveness of varicella vaccine against herpes zoster and post-herpetic neuralgia for elderly in Japan. *Vaccine* 2017; **35**(24): 3264-71.
242. Hoshi SL, Seposo X, Shono A, Okubo I, Kondo M. Cost-effectiveness of Recombinant Zoster Vaccine (RZV) and Varicella Vaccine Live (VVL) against herpes zoster and post-herpetic neuralgia among adults aged 65 and over in Japan. *Vaccine* 2019; **37**(27): 3588-97.
243. Shiragami M, Mizukami A, Kaise T, et al. Cost-Effectiveness of the Adjuvant Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Adults Aged 65 Years and Older. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; **9**(2): 281-97.
244. Teng L, Mizukami A, Ng C, et al. Cost-Effectiveness Analysis Update of the Adjuvanted Recombinant Zoster Vaccine in Japanese Older Adults. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2022; **12**(6): 1447-67.
245. Izurieta HS, Wernecke M, Kelman J, et al. Effectiveness and Duration of Protection Provided by the Live-attenuated Herpes Zoster Vaccine in the Medicare Population Ages 65 Years and Older. *Clin Infect Dis* 2017; **64**(6): 785-93.
246. Curran D, Van Oorschot D, Matthews S, Hain J, Salem AE, Schwarz M. Long-term efficacy data for the recombinant zoster vaccine: impact on public health and cost effectiveness in Germany. *Hum Vaccin Immunother* 2021; **17**(12): 5296-303.
247. Shiraki K, Toyama N, Tanaka K, Ito A, Yamamoto J, members of the Miyazaki Dermatologist, Society. Effect of universal varicella vaccination and behavioral changes against coronavirus disease 2019 pandemic on the incidence of herpes zoster. *J Dermatol Sci* 2021; **104**(3): 185-92.
248. Mizukami A, Sato K, Adachi K, et al. Impact of Herpes Zoster and Post-Herpetic Neuralgia on Health-Related Quality of Life in Japanese Adults Aged 60 Years or Older: Results from a Prospective, Observational Cohort Study. *Clin Drug Investig* 2018; **38**(1): 29-37.
249. Imafuku S, Nakayama J, Higa K, et al. One-year follow-up of zoster-associated pain in 764 immunocompetent patients with acute herpes zoster treated with famciclovir (FAMILIAR study). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; **28**(12): 1716-22.
250. Warrington R, Ismail S. Summary of the NACI Update on Herpes Zoster Vaccines. *Can Commun Dis Rep* 2018; **44**(9): 220-5.
251. Parikh R, Widenmaier R, Lecrenier N. A practitioner's guide to the recombinant zoster vaccine: review of national vaccination recommendations. *Expert Rev Vaccines* 2021; **20**(9): 1065-75.
252. Centers for Disease Control Prevention. Update on herpes zoster vaccine: licensure for persons aged 50 through 59 years. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011; **60**(44): 1528.
253. U.S. Food & Drug Administration. March 24, 2011 Approval Letter - Zostavax. 2011/03/24 2011. <https://wayback.archive-it.org/7993/20170723093313/https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm248608.htm> (accessed 2024/4/26).
254. Centers for Disease Control Prevention. Shingrix Recommendations. 2024.

- <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/shingles/hcp/shingrix/recommendations.html> (accessed 2024/04/26).
255. Government of Canada. Canadian Immunization Guide: Part 4. Immunizing agents Herpes zoster (shingles) vaccine: Canadian Immunization Guide. 2023/10 2023. [https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-\(shingles\)-vaccine.html](https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/page-8-herpes-zoster-(shingles)-vaccine.html) (accessed 2024/04/26).
256. Public Health Agency of Canada. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Updated Recommendations on the Use of Herpes Zoster Vaccines. 2018/06 2018. <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/healthy-living/updated-recommendations-use-herpes-zoster-vaccines-eng.pdf> (accessed 2024/04/26).
257. Australian Government Department of Health and Aged Care. National Immunisation Program – changes to shingles vaccination from 1 November 2023. 2023/10/08 2023. <https://www.health.gov.au/news/national-immunisation-program-changes-to-shingles-vaccination-from-1-november-2023> (accessed 2024/04/26).
258. A joint Australian, State and Territory Government Initiative. National Immunisation Program Shingles vaccination schedule from 1 November 2023. 2023. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/2023-11/national-immunisation-program-shingles-program-advice-for-vaccination-providers.pdf> (accessed 2024/04/26).
259. Australian Government Department of Health and Aged Care. Australian Immunization Handbook Zoster (herpes Zoster). <https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/zoster-herpes-zoster> (accessed 2024/04/26).
260. Ministry of Health of New Zealand. Zoster (herpes zoster/shingles). <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/pages/immunisation-handbook-23-zoster-v11.pdf> (accessed 2024/03/01).
261. Jiang B, Wang Q, Wang Z, et al. Willingness to accept herpes zoster vaccines and the influencing factors in China. *BMC Infect Dis* 2022; **22**(1): 888.
262. GSK. GSK’s regulatory application for Shingrix for the prevention of shingles in at-risk adults aged 18 and over accepted for review by China National Medical Products Administration.
263. Chan PKS, Wong MCS, Chan M, Ching K, Giannelos N, Ng C. Public health impact of herpes zoster vaccination on older adults in Hong Kong. *Hum Vaccin Immunother* 2023; **19**(1): 2176065.
264. Choi WS. Herpes zoster vaccine in Korea. *Clin Exp Vaccine Res* 2013; **2**(2): 92-6.
265. Lee YJ, Kim ES. Vaccination strategies for Korean patients with inflammatory bowel disease. *Korean J Intern Med* 2022; **37**(5): 920-30.
266. The Korean Society of Infectious Diseases. 2023 Adult Immunization Amendments shingles vaccine (機械翻訳による) . 2023. https://www.ksid.or.kr/introduce/file/vaccine_rule_03.pdf (accessed 2024/04/26).
267. Choi WS. Adult Immunization Policy in Korea. *Infect Chemother* 2023; **55**(3): 317-21.
268. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Schedule. <http://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Pages/Scheduler.aspx> (accessed 2024/03/01).
269. Health Council of the Netherlands. Vaccination against shingles. 2019/07/15 2019. <https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documenten/advisory-reports/2019/07/15/vaccination-of-older-people-against-shingles/summary+Vaccination+against+shingles.pdf> (accessed 2024/04/26).

270. The National Immunisation Advisory Committee (NIAC). NIAC Immunisation Guidelines. Chapter 23. Varicella Zoster. 2022/10/21 updated 2022. https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_83ed18c1-91c1-46ac-9fe4-e29fc536a5d8/ (accessed 2024/04/26).
271. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités フランス労働保健省. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2023. 2023/06 2023. https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_maj-juin23.pdf (accessed 2024/04/26).
272. publique HCdls. Vaccination des adultes contre le zona avec le vaccin Zostavax®. 2013/12/11 2013. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=389> (accessed 2024/04/26).
273. Siedler A, Koch J, Garbe E, et al. Background paper to the decision to recommend the vaccination with the inactivated herpes zoster subunit vaccine : Statement of the German Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2019; **62**(3): 352-76.
274. National Health Care Institute. ZOSTAVAX for the prevention of herpes zoster and postherpetic neuralgia. 2013/09/17 2013. <https://english.zorginstituutnederland.nl/publications/reports/2013/09/17/zostavax-for-the-prevention-of-herpes-zoster-and-postherpetic-neuralgia> (accessed 2024/04/26).
275. Ceccarelli A, Tamarri F, Angelini R, et al. Herpes Zoster Vaccine Uptake and Active Campaign Impact, a Multicenter Retrospective Study in Italy. *Vaccines (Basel)* 2024; **12**(1).
276. Risco Risco C, Herrador Z, Lopez-Perea N, Martínez-Urbistondo D, Del Villar Carrero RS, Masa-Calles J. Epidemiology of Herpes Zoster in the pre-vaccination era: establishing the baseline for vaccination programme's impact in Spain. *Euro Surveill* 2023; **28**(8).
277. Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement on varicella and herpes zoster vaccines. 2010. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20100407235417mp_/http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_114908.pdf (accessed 2024/04/26).
278. van Oorschot DAM, Hunjan M, Bracke B, Lorenc S, Curran D, Starkie-Camejo H. Public health impact model estimating the impact of introducing an adjuvanted recombinant zoster vaccine into the UK universal mass vaccination programme. *BMJ Open* 2019; **9**(5): e025553.
279. GOV.UK. Guidance Shingles immunisation programme: information for healthcare practitioners. 2023/09/07 2023. <https://www.gov.uk/government/publications/shingles-vaccination-guidance-for-healthcare-professionals/shingles-immunisation-programme-information-for-healthcare-practitioners2024/04/26>.
280. GOV.UK. the green book, Chapter 28a: Shingles (herpes zoster). 2023/07/26 2023. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/64c1153cd4051a000d5a9409/Shingles_Green_Book_on_Immunisation_Chapter_28a_26_7_23.pdf.
281. Ministry of Health of Israel. What Vaccines Are Right For Me Herpes Zoster Vaccine. <https://me.health.gov.il/en/older-adult/services-rights/vaccines-old-age/customized-vaccines/> (accessed 2024/03/01).
282. Herpes zoster vaccines. http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/2_Background_document_Herpes_Zoster.pdf.
283. Varicella and herpes zoster vaccines: WHO position paper, June 2014. <http://www.who.int/wer/2014/wer8925/en/>.

4. 執筆担当者（五十音順）

| | |
|--------|--------------------|
| 新井 智 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 池田 俊也 | 国際医療福祉大学医学部 公衆衛生学 |
| 海老原 秀喜 | 国立感染症研究所 ウイルス第一部 |
| 奥山 舞 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 神谷 元 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 菊池 風花 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 北村 則子 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 鈴木 基 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 高梨 さやか | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 原田 志津子 | 国立感染症研究所 ウイルス第一部 |
| 林 愛 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 福士 秀悦 | 国立感染症研究所 ウイルス第一部 |
| 森野 紗衣子 | 国立感染症研究所 感染症疫学センター |
| 山田 壮一 | 国立感染症研究所 ウイルス第一部 |

