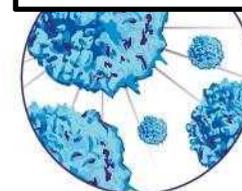
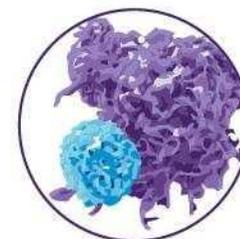




VACCINE RESEARCH & DEVELOPMENT  
Worldwide Research & Development



資料1

# 成人用13価肺炎球菌結合型ワクチン (PCV13)の臨床試験データの概要

予防接種基本方針部会

2014年7月16日

ファイザー株式会社

# 本日説明させていただくこと

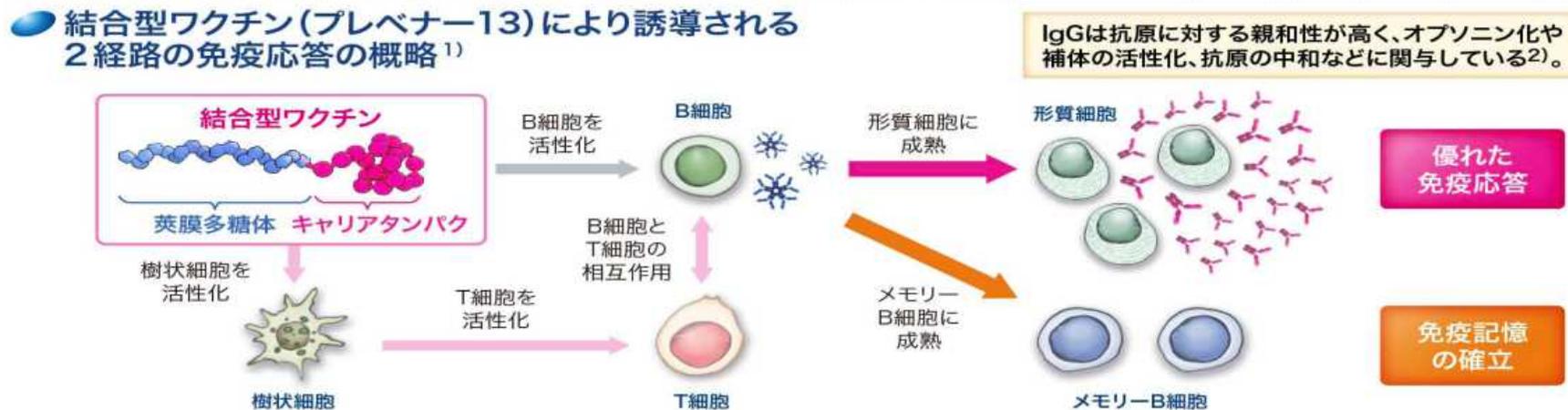
1. 13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)について
2. 国内第3相臨床試験(B1851088試験)の概要
3. 免疫記憶に関する臨床試験データ
  - 004 Extension試験(米国)

# 13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV13)について

		プレベナー13	
投与・接種 対象者	小児: 2か月齢以上6歳未満	高齢者: 65歳以上	
接種方法	皮下	筋肉内	
生物学的製剤 基準名・一般名	沈降13価肺炎球菌結合型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)		
製剤写真	 <p>プレフィルドシリンジ</p>		
性状	不溶性で、振り混ぜるとき均等に白濁する液剤		
諸外国の状況	成人(50歳以上)に対する適応は、106の国と地域で承認されている (欧州:2011年10月、米国:2011年12月) (2014年6月現在)		

# 結合型ワクチンの特徴

結合型ワクチンはT細胞依存型免疫応答を誘導し、量的・質的に高い抗体を産生するとともに免疫記憶を確立し、次回抗原曝露時の免疫応答に備えます



1) Pollard, A. J. et al. : Nat Rev Immunol 9 (3) : 213, 2009 [L20100531016] より作図

2) Schroeder, H. W. Jr. et al. : J Allergy Clin Immunol 125 (2 suppl 2) : S41, 2010 [L20140512143]

# 国内第3相臨床試験の概要 (B1851088試験)

# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：試験の目的

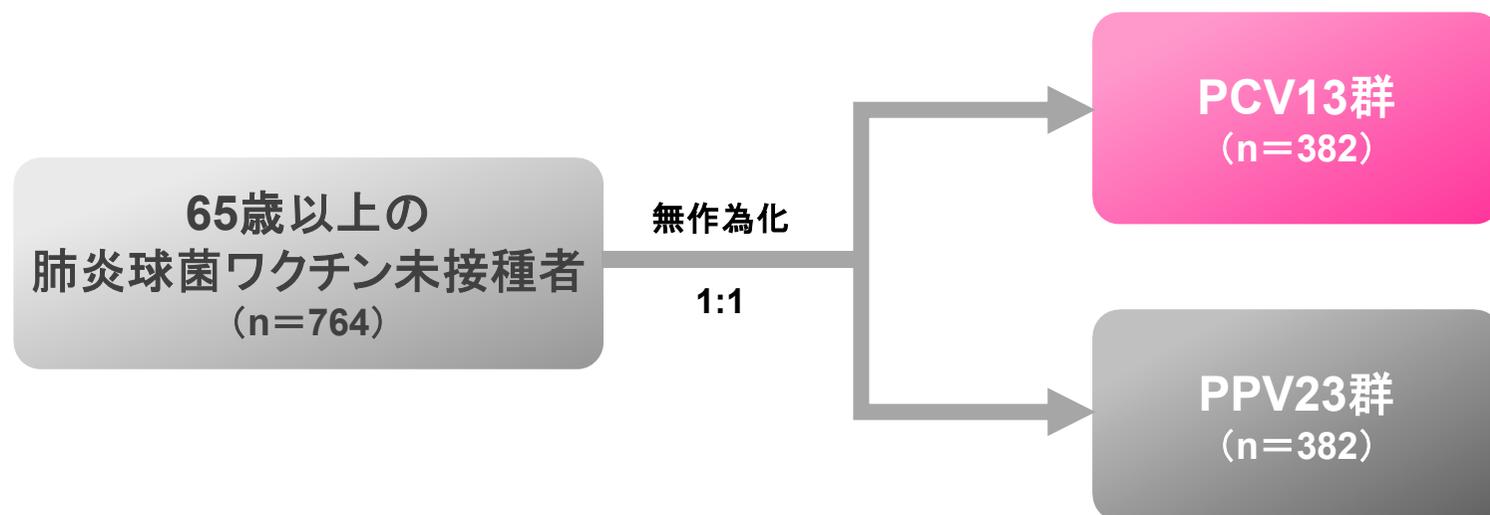
## 主要目的：

- ワクチン接種後1ヵ月時の血清型特異的オプソニン化貪食活性抗体価（OPA 抗体価）を指標として、12共通血清型について、PCV13のPPV23<sup>注</sup>に対する非劣性を示す
- ワクチン接種後1ヵ月時の血清型6Aに対するOPA 抗体価が、PPV23と比べ、PCV13で4倍以上上昇した被験者の割合が統計学的に有意に高いことを示す

## 安全性の目的：

- 局所反応、全身反応およびその他の有害事象の発現率を指標とした、PCV13の安全性プロファイルを評価する

# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：試験の概要



試験デザイン	並行群間、無作為割付け、実薬対照、modified二重盲検 <sup>注)</sup> 、多施設共同試験
対象被験者	肺炎球菌ワクチン未接種の65歳以上の日本人高齢者
評価可能 免疫原性集団	PCV13群: 323例 PPV23群: 323例
安全性集団	PCV13群: 333例、PPV23群: 331例

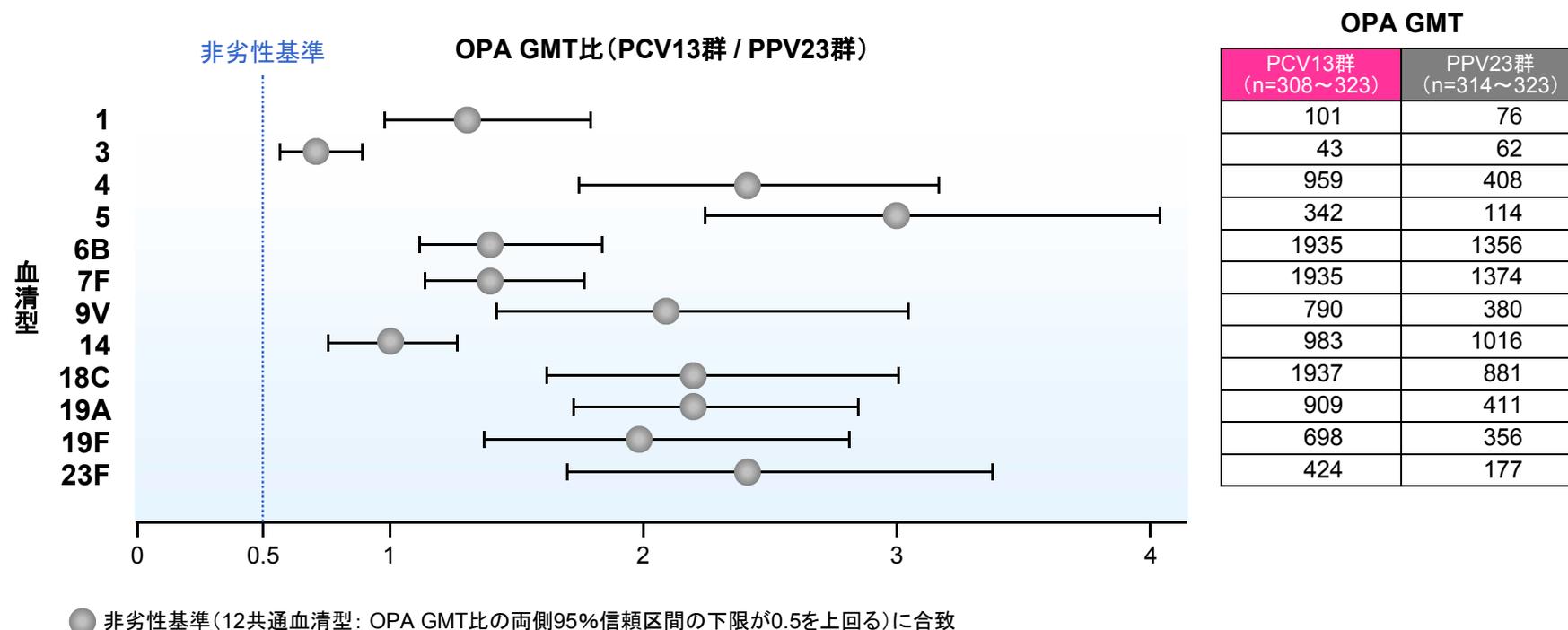
注) Modified 二重盲検は、ワクチンを調剤し投薬する治験スタッフは非盲検であったが、治験責任医師を含む他のすべての治験従事者は盲検下にあったことを示す。

# 国内第3相臨床試験(B1851088試験): 免疫原性の結果

## 主要目的

- 12共通血清型について、PPV23と比較してPCV13接種後1ヵ月時のOPA抗体価は非劣性であった(OPA GMT比の両側95%信頼区間下限>0.5)。

### 肺炎球菌ワクチン未接種者におけるワクチン血清型別OPA幾何平均抗体価(GMT)比(接種1ヵ月後)



OPA: オプソニン化貪食活性。抗体がオプソニン化と貪食をもたらす能力の指標。

# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：血清型6Aの免疫原性の結果

## 主要目的

- 血清型6Aに対するPCV13接種後1ヵ月時のOPA抗体価が4倍以上上昇した被験者の割合を指標とした免疫原性はPPV23に対して統計学的に有意に高かった（被験者の割合の差の両側95%信頼区間の下限 >0）。

血清型	ワクチン群（割付け群）						差 <sup>d</sup>	(95%CI <sup>e</sup> )
	PCV13 N <sup>a</sup> =280			PPV23 N <sup>a</sup> =277				
	n <sup>b</sup>	%	(95%CI <sup>c</sup> )	n <sup>b</sup>	%	(95%CI <sup>c</sup> )		
6A	204	72.9	(67.2, 78.0)	127	45.8	(39.9, 51.9)	27.0	(19.0, 34.8)

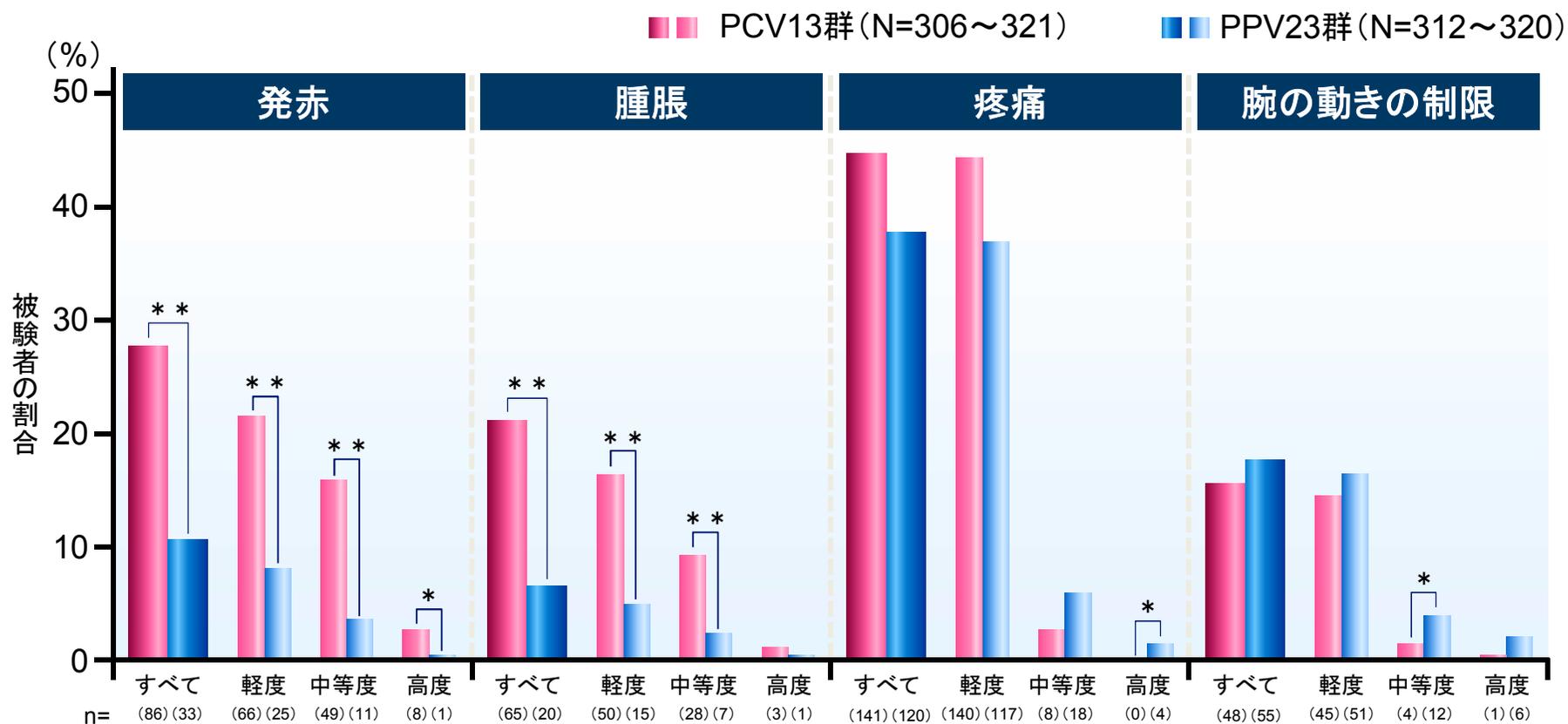
- a. N=血清型6Aについて、上昇倍率が確定した被験者数。  
 b. n=血清型6Aについて、OPA抗体価が4倍以上上昇した被験者数。  
 c. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側信頼区間(Clopper and Pearson)。  
 d. 割合(%)の差(PCV13 – PPV23)。  
 e. 割合(%)の差(PCV13 – PPV23)の正確な両側信頼区間(Chan and Zhang)。  
 B1851088試験 総括報告書 Table 18



# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：安全性の結果（局所反応）

ワクチン接種後14日間

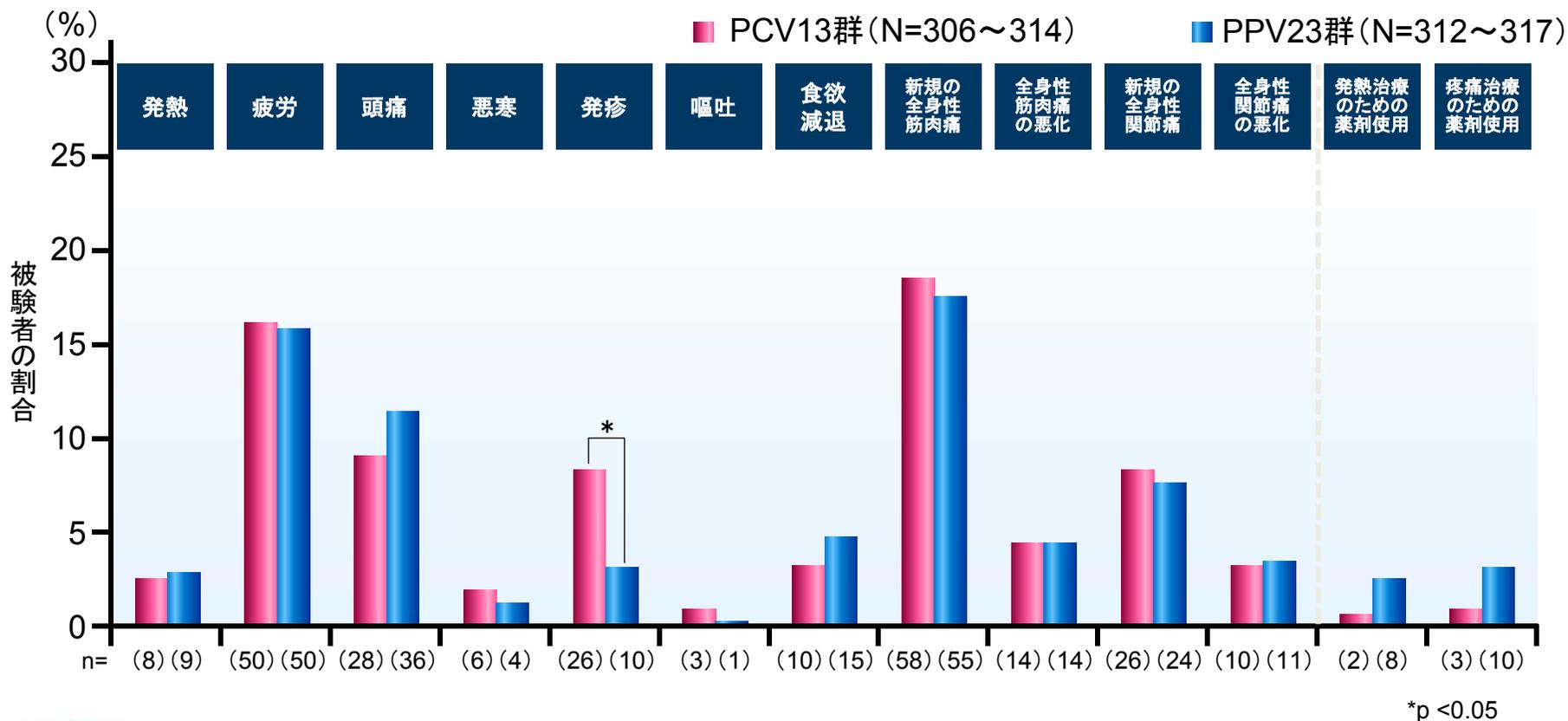
- 各局所反応のうち、発赤および腫脹はPPV23と比較してPCV13で統計学的に有意に高かった。



# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：安全性の結果（全身反応）

ワクチン接種後14日間

- 両群で最もよく報告されたのは新規の全身性筋肉痛、頭痛、疲労であった。
- 発疹については、PCV13で統計学的に有意に高かった。



# 国内第3相臨床試験（B1851088試験）：結果のまとめ

## <免疫原性>

### 主要目的

- すべての12共通血清型に対するPCV13のOPA GMT<sup>注)</sup>を指標とした免疫原性はPPV23に対して非劣性が示された
- 血清型6Aに対するPCV13のOPA抗体価<sup>注)</sup>が4倍以上上昇した被験者の割合を指標とした免疫原性はPPV23に対して統計学的に有意に高かった

## <安全性>

- PCV13の1回接種の忍容性は良好で安全性プロファイルは許容可能であった
  - PCV13はPPV23に比べて局所反応全般の発現率が有意に高かった
  - 全身反応全般の発現率は同程度であった
  - その他の有害事象の発現率は、PCV13とPPV23で同程度であった
  - 因果関係を否定できない重篤な有害事象はなかった
  - 中止に至った有害事象はなかった
  - 死亡例はなかった

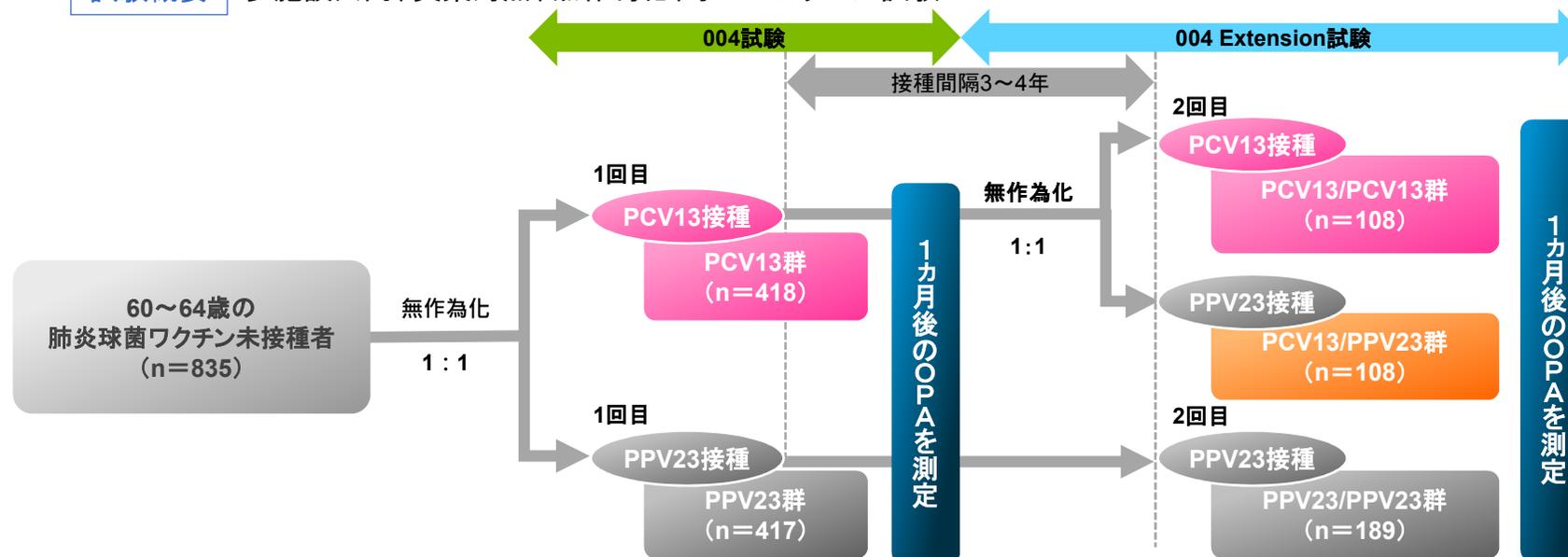
# 免疫記憶に関する 臨床試験データ

## ■ 004 Extension試験(米国)

# 004 Extension試験: 60~64歳(接種歴なし)におけるOPA GMT 試験デザイン(3~4年の接種間隔)

## 試験概要

多施設共同、実薬対照、無作為化、オープンラベル試験



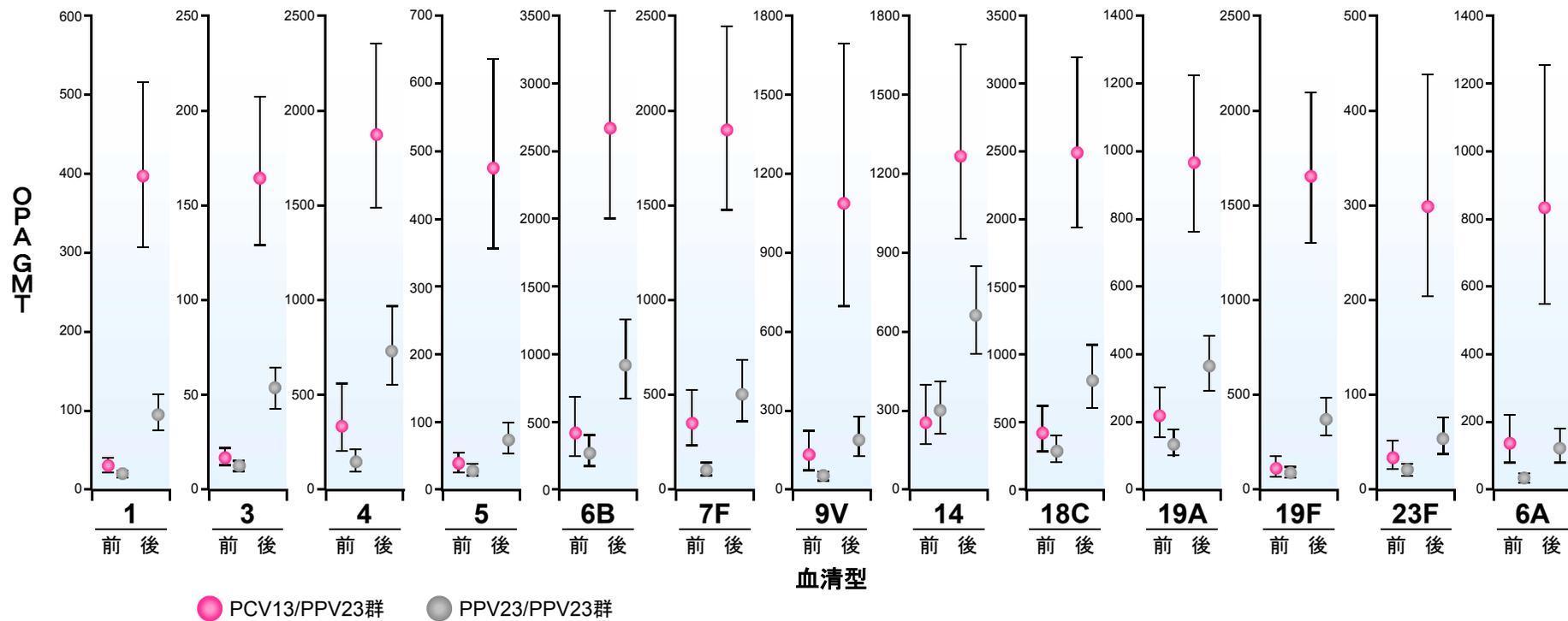
**対象:** 60~64歳の肺炎球菌ワクチン未接種者を対象とした先行試験(004試験)において、PCV13またはPPV23の1回目接種を受けた健康成人405例  
**方法:** 004試験におけるワクチン1回目接種の3~4年後にPCV13またはPPV23を筋肉内接種した。1回目にPCV13を接種した被験者は、2回目接種でPCV13(PCV13/PCV13群)またはPPV23(PCV13/PPV23群)のいずれかを接種し、1回目にPPV23を接種した被験者は、2回目接種でPPV23(PPV23/PPV23群)を接種した。OPAはワクチン接種1ヵ月後に採血し測定した。

**主要評価項目:** ワクチン接種1ヵ月後の13血清型に対する血清型特異的オプソニン化貪食活性(OPA) 幾何平均抗体価(GMT)

**副次評価項目:** ワクチン接種1ヵ月後の13血清型に対する血清型特異的OPA GMT比ほか

# 004 Extension試験: 60~64歳(接種歴なし)におけるOPA GMT PCV13/PPV23 対 PPV23/PPV23 (3~4年の接種間隔)

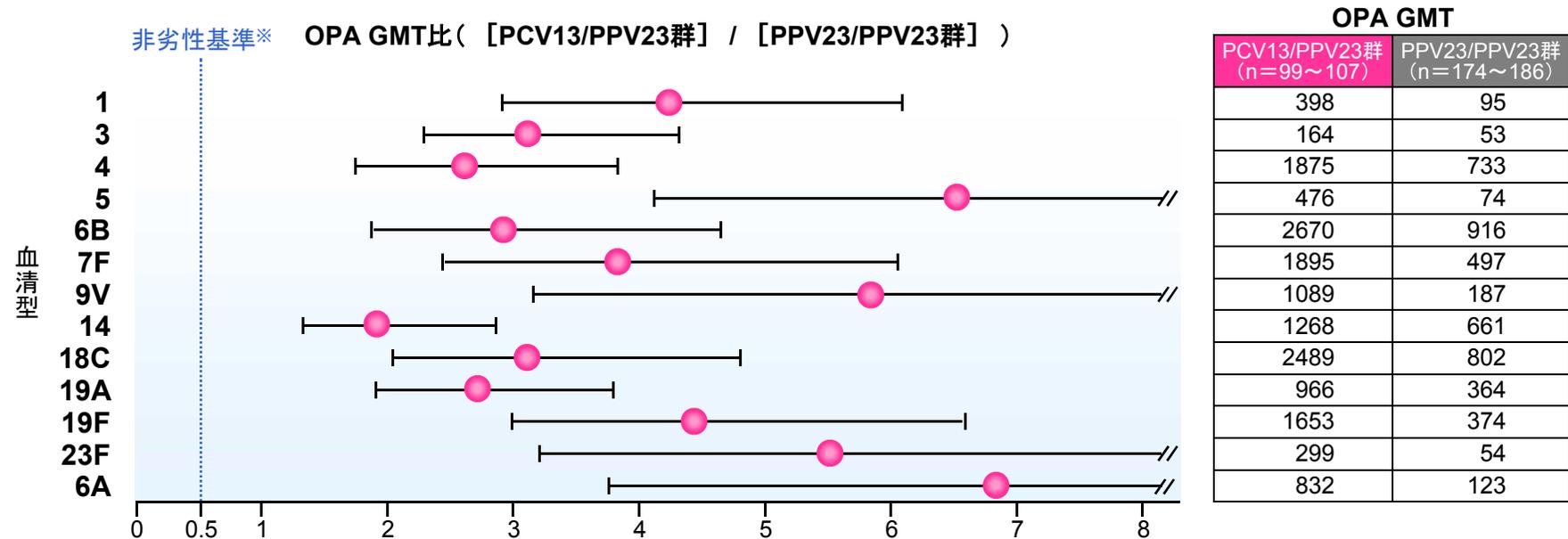
ワクチンの2回目接種前後における血清型別OPA幾何平均抗体価(GMT)



# 004 Extension試験: 60~64歳(接種歴なし)におけるOPA GMT PCV13/PPV23 対 PPV23/PPV23(3~4年の接種間隔)

- すべての12共通血清型および6Aについて、PPV23/PPV23と比較してPCV13/PPV23接種後1ヵ月時のOPA GMTは統計学的に有意に高かった (OPA GMT比の両側95%信頼区間下限>1.0)。

## ● 肺炎球菌ワクチン未接種者におけるワクチン血清型別OPA幾何平均抗体価(GMT)比(接種1ヵ月後)



● 有意性基準(OPA GMT比の両側95%信頼区間の下限が1を上回る)に合致 ※非劣性基準: OPA GMT比の両側95%信頼区間の下限が0.5を上回る

## 004 Extension試験

### PCV13/PPV23 対 PPV23/PPV23の群間比較の結果

- PCV13接種3～4年後にPPV23を接種したときのOPA GMT<sup>注)</sup>は、PPV23接種3～4年後にPCV23を接種した場合と比べ、すべての12共通血清型および血清型6Aで統計学的に有意に高かった

# まとめ

国内外の臨床試験結果より、

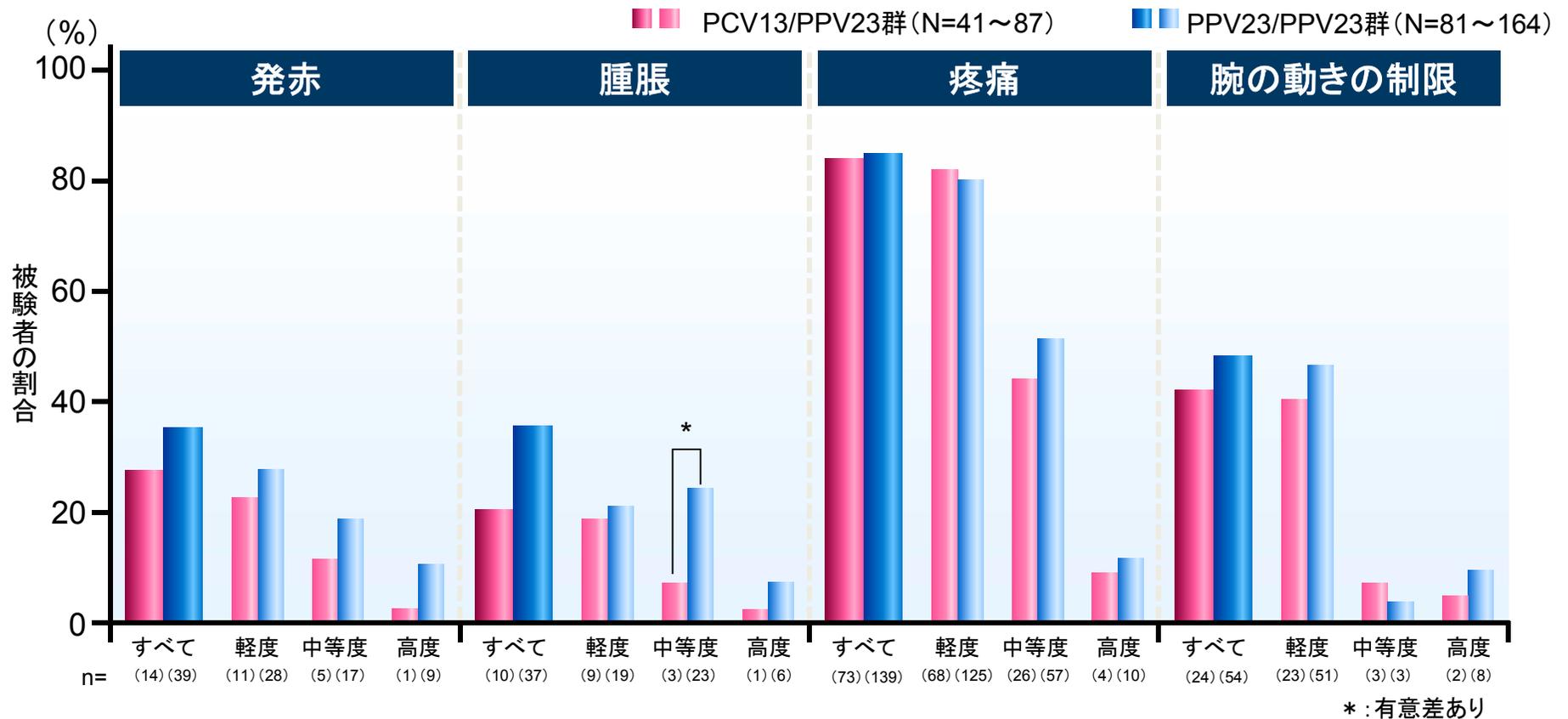
- 65歳以上の成人に対して、PCV13の良好な免疫原性および局所反応、全身反応、有害事象に基づき、許容可能な安全性プロファイルが確認できた。
- PCV13は免疫記憶を確立し、それに続いて接種される肺炎球菌ワクチンまたは肺炎球菌の自然曝露に対する免疫応答を増大させることが示唆された。

**Back up**

# 004 Extension試験：安全性の結果（局所反応）

## PCV13/PPV23 対 PPV23/PPV23

ワクチン接種後14日間



社内資料 海外第3相試験(非劣性試験、未接種者、004 Extension試験)より作図(承認時評価資料)

# 004 Extension試験:安全性の結果(局所反応) PCV13/PPV23 対 PPV23

ワクチン接種後14日間

局所反応	PCV13/PPV23			PPV23		
	N	n	%	N	n	%
発赤						
すべて	51	14	27.5	59	8	13.6
軽度	49	11	22.4	54	5	9.3
中等度	44	5	11.4	49	2	4.1
高度	42	1	2.4	45	0	0.0
腫脹						
すべて	49	10	20.4	58	7	12.1
軽度	48	9	18.8	53	6	11.3
中等度	43	3	7.0	49	1	2.0
高度	42	1	2.4	44	0	0.0
疼痛						
すべて	87	73	83.9	128	100	78.1
軽度	83	68	81.9	117	86	73.5
中等度	59	26	44.1	63	18	28.6
高度	44	4	9.1	49	4	8.2
腕の動きの制限						
すべて	57	24	42.1	72	22	30.6
軽度	57	23	40.4	70	21	30.0
中等度	43	3	7.0	44	0	0.0
高度	41	2	4.9	48	2	4.2
局所反応全般	89	77	86.5	133	106	79.7