

(平成27年5月13日 第13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提出資料)

沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン (シンフロリックス®水性懸濁筋注) の 臨床試験データの概要

予防接種基本方針部会
2015年 5月 13日

ジャパンワクチン株式会社



本日説明させていただくこと



1. シンフロリックス®水性懸濁筋注について
2. 国内第3相臨床試験の概要（058試験）
 - 海外臨床試験に対する国内臨床試験の非劣性試験 [DPT同時接種]
3. 海外第3/4相臨床試験の概要（043/053試験）
 - 侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する有効性 [二重盲検比較試験]
4. 海外第3相臨床試験の概要（028試験）
 - 肺炎に対する有効性 [二重盲検比較試験]

沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン（シンフロリックス®）



効能・効果	肺炎球菌による侵襲性感染症及び肺炎の予防									
投与・接種対象者	小児：生後6週齢以上5歳未満									
接種方法	筋肉内接種									
生物学的製剤基準名 ・一般名	沈降10価肺炎球菌結合型ワクチン (無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、破傷風トキソイド、ジフテリアトキソイド結合体)									
製剤写真										
諸外国の状況	131の国と地域で承認（2015年4月現在）、欧州は2009年3月に承認									
血清型	4	6B*	9V	14	18C	19F*	23F	1	5	7F
キャリアタンパク	PD				TT	DT	PD			
PD：無莢膜型インフルエンザ菌プロテインD、TT：破傷風トキソイド、DT：ジフテリアトキソイド、 *：6Bおよび19Fは、それぞれ6Aおよび19A（本剤には含まれない血清型）に交差反応性を示す										

シンフロックスに含まれるキャリアタンパク：プロテインD

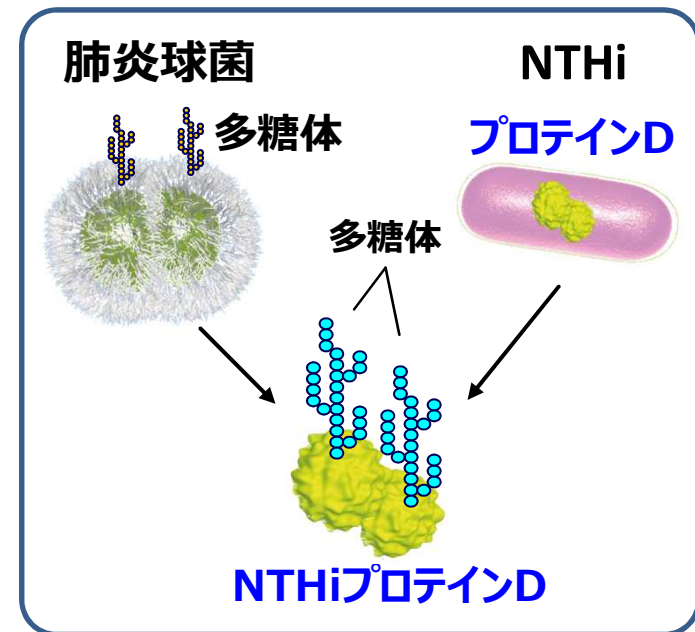
プロテインDとは

- ✓ 無莢膜型を含むすべてのインフルエンザ菌が保有¹⁾
- ✓ 無莢膜型インフルエンザ菌（NTHi*）の毒性因子として作用
- ✓ 上皮細胞への付着に関与する細胞表面リポタンパクであり¹⁾、NTHiの感染を促進する

*: NTHi: Nontypeable *Haemophilus influenzae*

シンフロックスがキャリアタンパクとしてプロテインDを採用した理由：

- ✓ 肺炎球菌多糖体に対して効果的なキャリアタンパクとして働く
- ✓ プロテインDを使用する唯一のワクチンであるため、同一抗原（TT, DT）を含む小児用ワクチンとの同時接種時において干渉リスクを抑える可能性がある^{2, 3)}
- ✓ プロテインDに対する免疫応答も得られることから、肺炎球菌およびNTHiに起因する重複した疾患スペクトラムの広範囲な予防の可能性が期待できる



1) 西 順一郎：モダンメディア 59 (11) : 273-283, 2013

2) Dagan R et al. : Infect Immun 66 (5) : 2093-2098, 1998

3) Dagan R et al. Vaccine 28 (34) : 5513-5523, 2010

**国内第3相臨床試験
海外臨床試験に対する国内臨床試験の
非劣性試験 [DPT同時接種]
(058試験) の概要**

シンフロックス：国内第3相臨床試験（058試験）



試験目的：

- ✓ シンフロックスの初回免疫1か月後の免疫原性が海外臨床試験に対して非劣性であることを検証する。
- ✓ DPT同時接種時のシンフロックスおよびDPTに対する免疫応答を検討する。
- ✓ DPT同時接種時のシンフロックスの安全性を検討する。

主要評価項目：

- ✓ 初回免疫後のIgG抗体濃度（GMC）

*1: WHO提示のELISA法による0.35 μ g/mLに相当

*2: オプソニン貪食活性、WHOによりIPDに対する有効性を示すIgG濃度（0.20-0.35 μ g/mL）に相当するとし、予防効果を反映する可能性があると考えられた機能指標値

副次評価項目：

- ✓ 免疫原性：

- 初回・追加免疫後のIgG抗体濃度（GMC, 0.2 μ g/mL^{*1}に達した被験者の割合）
- 初回・追加免疫後のOPA（GMT, 8^{*2}に達した被験者の割合）
- 初回・追加免疫後のDPTに対する抗体濃度

- ✓ 安全性：

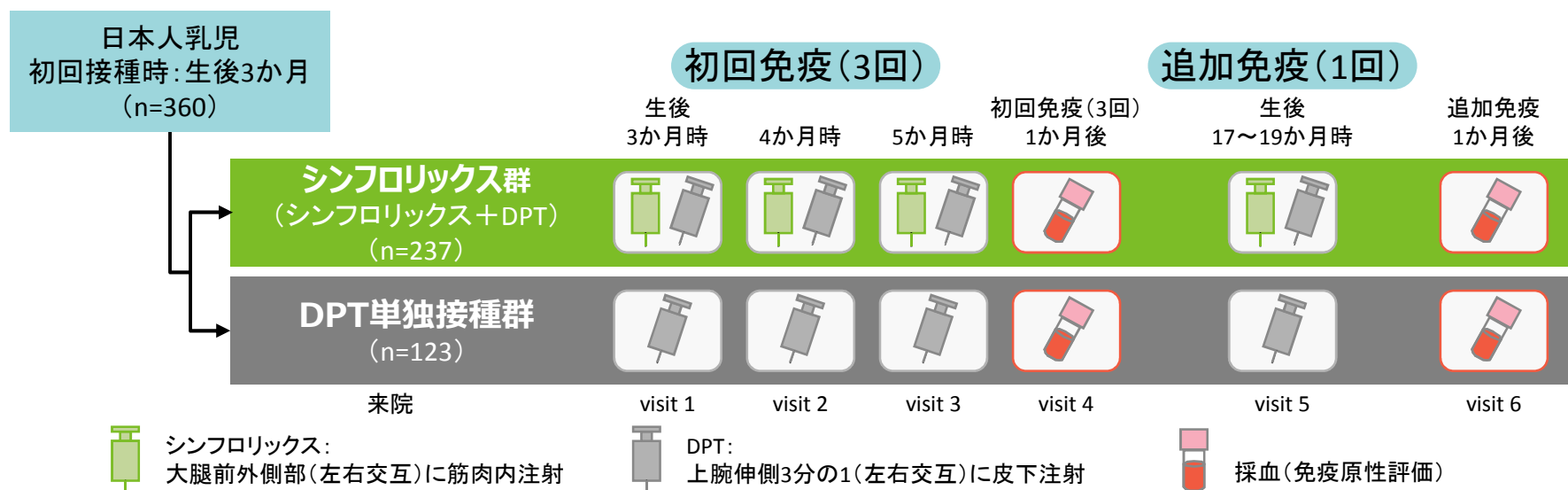
- 局所症状（疼痛, 発赤, 腫脹）
- 全身症状（傾眠状態, 発熱, 易刺激性, 食欲喪失）
- 有害事象, 重篤な有害事象

シンフロリックス：国内第3相臨床試験（058試験）



試験デザイン：

- ✓ 第3相多施設共同ランダム化非盲検並行群間比較試験
- ✓ 対象：初回接種時に生後3か月の日本人乳児360例
(シンフロリックス群：237例、DPT単独接種群：123例)
- ✓ 接種方法：
 - シンフロリックス群：シンフロリックスをDPTワクチンと同時接種
 - DPT単独接種群：DPTワクチンのみ

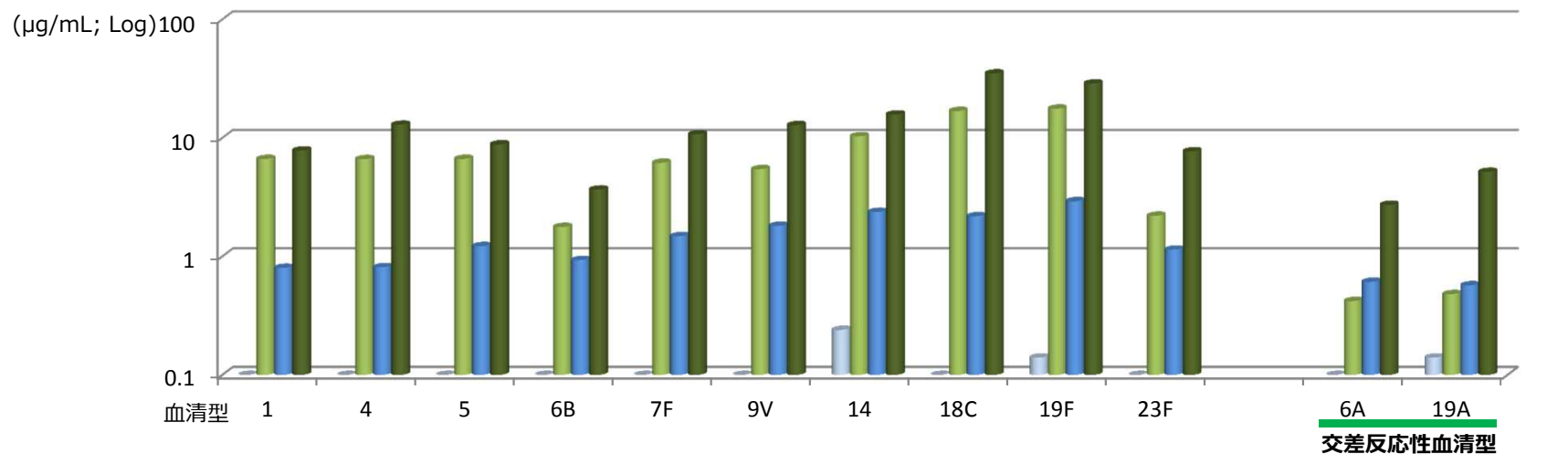


シンフロックス：国内第3相臨床試験（058試験） 免疫応答ELISA抗体濃度

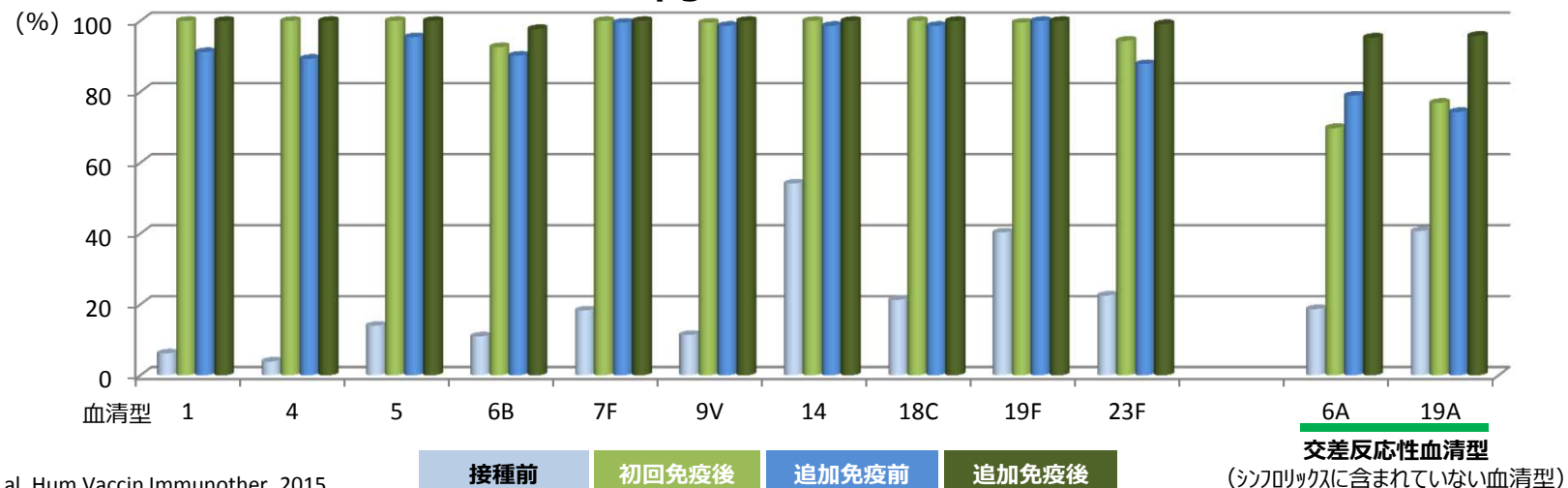


シンフロックス接種により、交差反応性血清型を含む全ての肺炎球菌血清型でIgG抗体に関して良好な免疫応答が認められた。

初回免疫および追加免疫後の抗体GMC



初回免疫および追加免疫後に抗体濃度が0.2 $\mu\text{g/mL}$ に達した被験者の割合

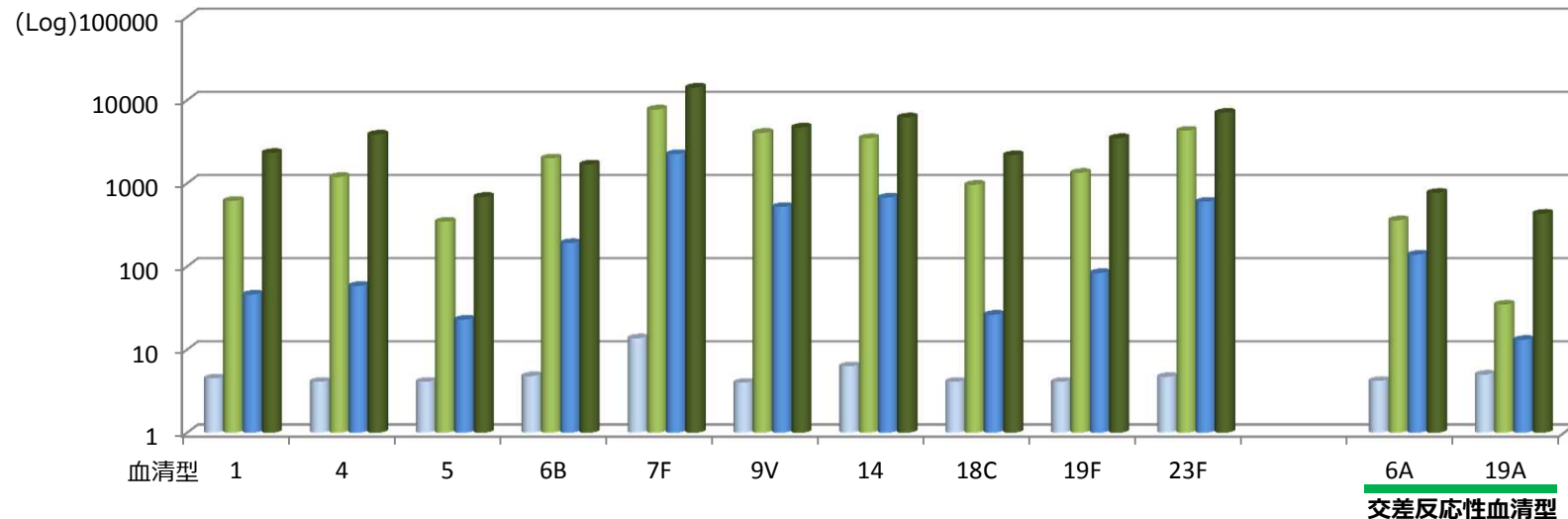


シンフロリックス：国内第3相臨床試験（058試験） 免疫応答OPA力価

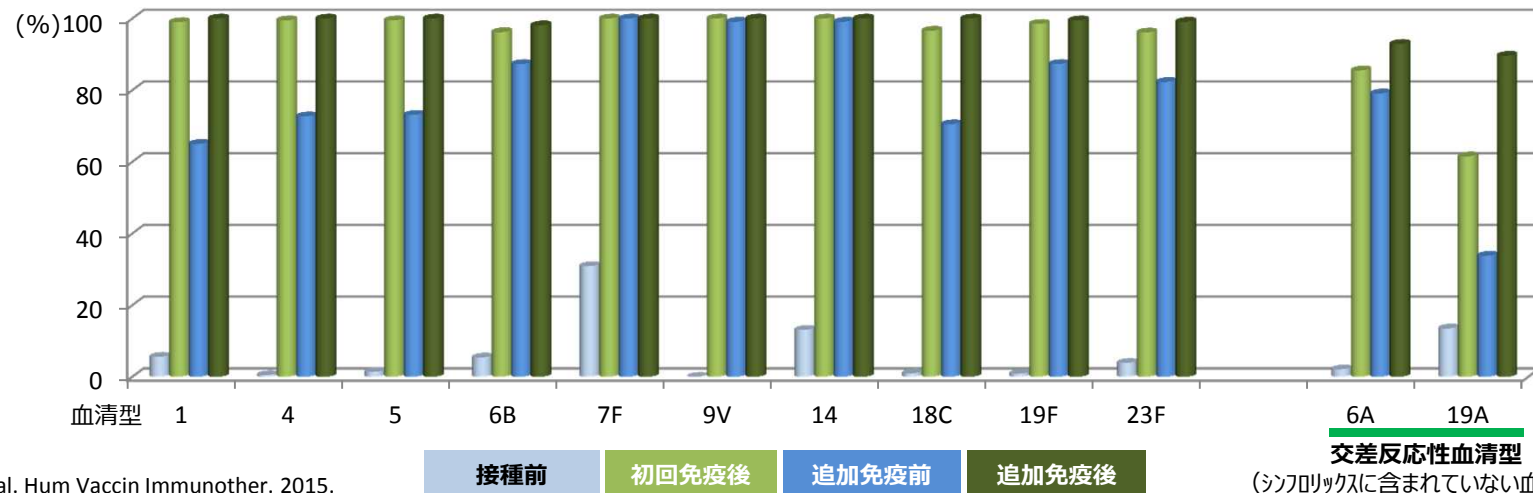


シンフロリックス接種により、交差反応性血清型を含む全ての肺炎球菌血清型でOPA力価に関して良好な免疫応答が認められた。

初回免疫および追加免疫後のOPA GMT



初回免疫および追加免疫後にOPA力価が8に達した被験者の割合

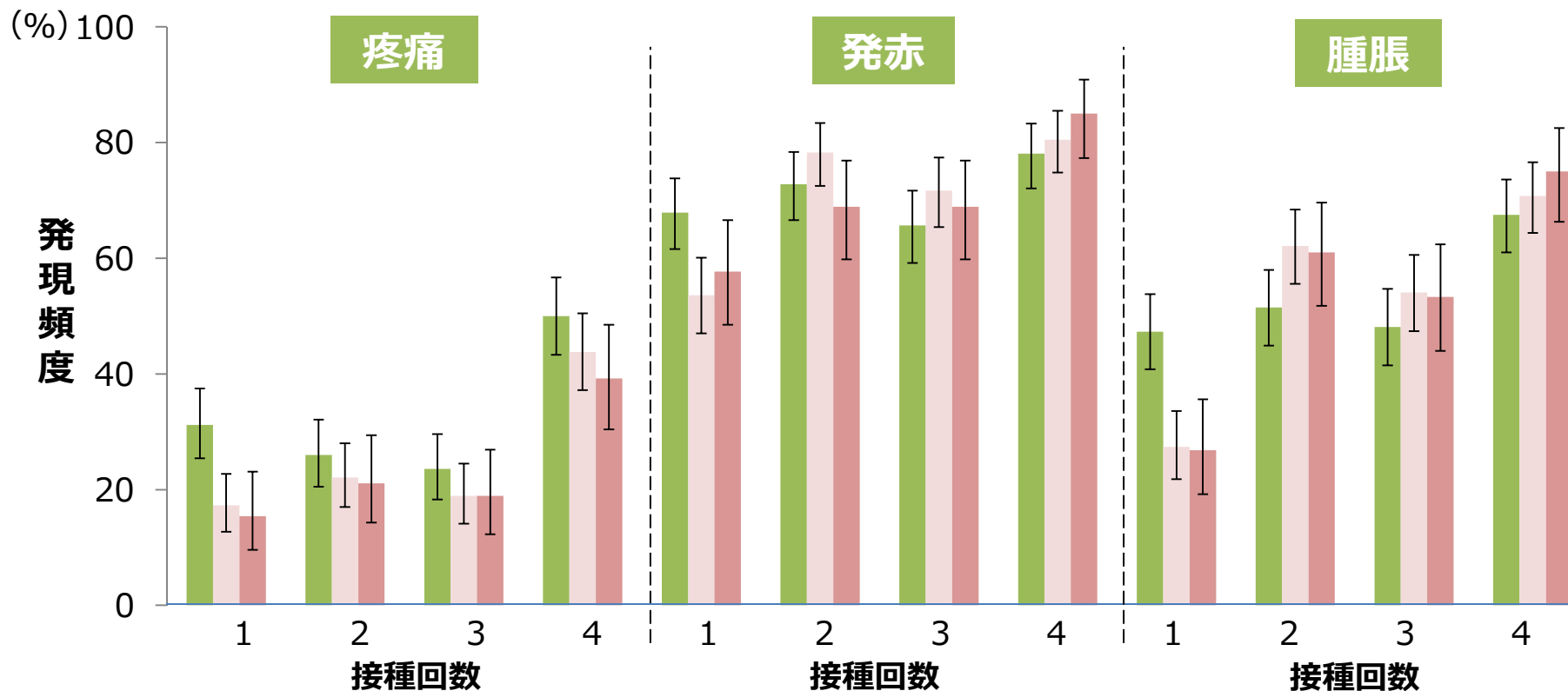


シンフロリックス：国内第3相臨床試験（058試験） 安全性（接種後8日間に生じた局所反応）



シンフロリックスとDPTとの同時接種は安全であり、良好な忍容性が認められた。

■：シンフロリックス接種部位（DPT同時接種） ■：DPT接種部位(シンフロリックス同時接種) ■：DPT接種部位



重症度
判定基準

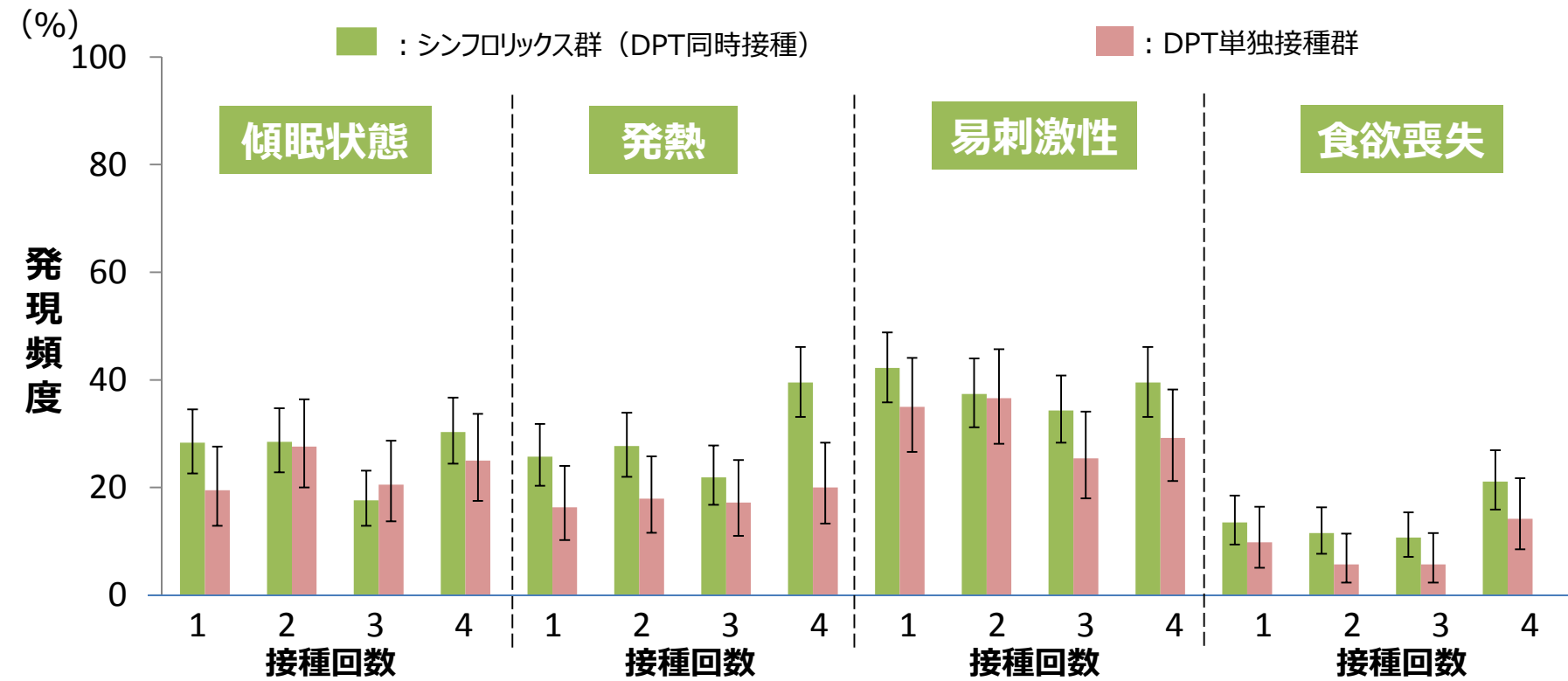
疼痛	なし	なし
	軽度	指診に対し軽く反応する
	中等度	指診に対し泣く／抵抗する
	重度	腕を動かしたら泣く／痛みのため自発的に泣く

発赤、腫脹	なし	なし
	軽度	> 0 , ≤ 20mm
	中等度	> 20 , ≤ 30mm
	重度	> 30 mm

シンフロックス：国内第3相臨床試験（058試験） 安全性（接種後8日間に生じた全身性反応）



シンフロックスとDPTとの同時接種は安全であり、良好な忍容性が認められた。



重症度
判定基準

傾眠状態	なし	普段どおり
	軽度	容易に我慢できる眠気
	中等度	通常の行動に支障をきたす眠気
	重度	通常の行動を妨げる眠気
発熱		体温を記録 (°C)、発熱とは、口腔温、腋高温または耳温で37.5°C 以上、直腸温で38.0°C 以上と定義する。

易刺激性／ぐずり	なし	普段どおり
	軽度	普段以上に泣く／通常の行動に影響なし
	中等度	普段以上に泣く／通常の行動に支障をきたす
	重度	あやしても泣き止まない／通常の行動に支障をきたす
食欲喪失	なし	普段どおり
	軽度	食べる量が普段より少ない／通常の行動に影響なし
	中等度	食べる量が普段より少ない／通常の行動に支障をきたす
	重度	全く食べない

**海外第3/4相臨床試験
侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する
有効性評価試験（043/053試験）
の概要**

シンフロリックス：海外第3/4相臨床試験（043/053試験）



試験目的：

- ✓ シンフロリックスの侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する有用性について検証する。
- ✓ シンフロリックスに対する免疫応答を検討する。
- ✓ シンフロリックスの安全性を検討する。

主要評価項目：

- ✓ 乳児集団（初回接種時に生後6か月以下）におけるシンフロリックス3+1回接種時のワクチン含有血清型によるIPDの発現

副次評価項目：

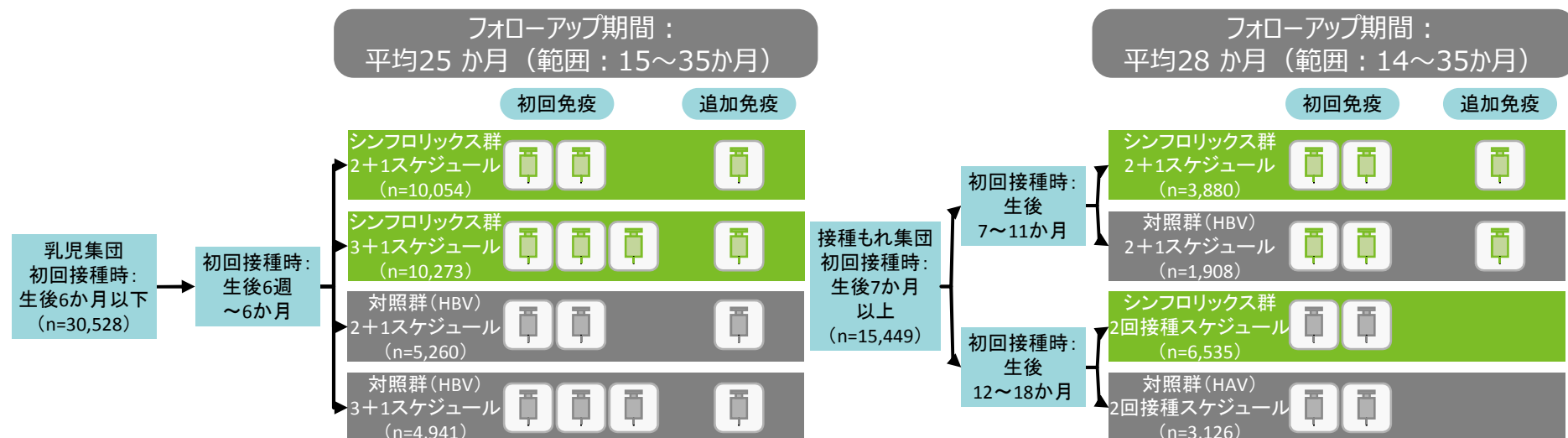
- ✓ 有用性：
 - 乳児集団におけるシンフロリックスの2+1回接種時のワクチン含有血清型によるIPDの発現
 - 接種もれ集団におけるシンフロリックスの2回または2+1回接種時のワクチン含有血清型によるIPDの発現
- ✓ 免疫原性：初回・追加免疫後のIgG抗体濃度, OPA
- ✓ 安全性：
 - 局所症状（疼痛, 発赤, 腫脹）
 - 全身症状（傾眠状態, 発熱, 易刺激性, 食欲喪失）
 - 有害事象, 重篤な有害事象

シンフロリックス：海外第3/4相臨床試験（043/053試験）



試験デザイン：

- 第3/4相クラスターランダム化二重盲検並行群間比較試験
- 対象：初回接種時に生後6週～18か月のフィンランド人乳幼児47,366例
(初回接種時に6か月以下の乳児集団31,511例、7～18か月の接種もれ集団15,855例)
- 接種方法：
 - ✓ 乳児集団（初回接種時に生後6か月以下）：3+1回または2+1回接種
 - ✓ 接種もれ集団（初回接種時に生後7～11か月）：2+1回接種
 - ✓ 接種もれ集団（初回接種時に生後12～18か月）：2回接種



ワクチンは、大腿部または上腕三角筋（生後12か月以上の幼児で三角筋のサイズが十分な場合のみ）に筋肉内注射 14

シンフロリックス：海外第3/4相臨床試験（043/053試験）



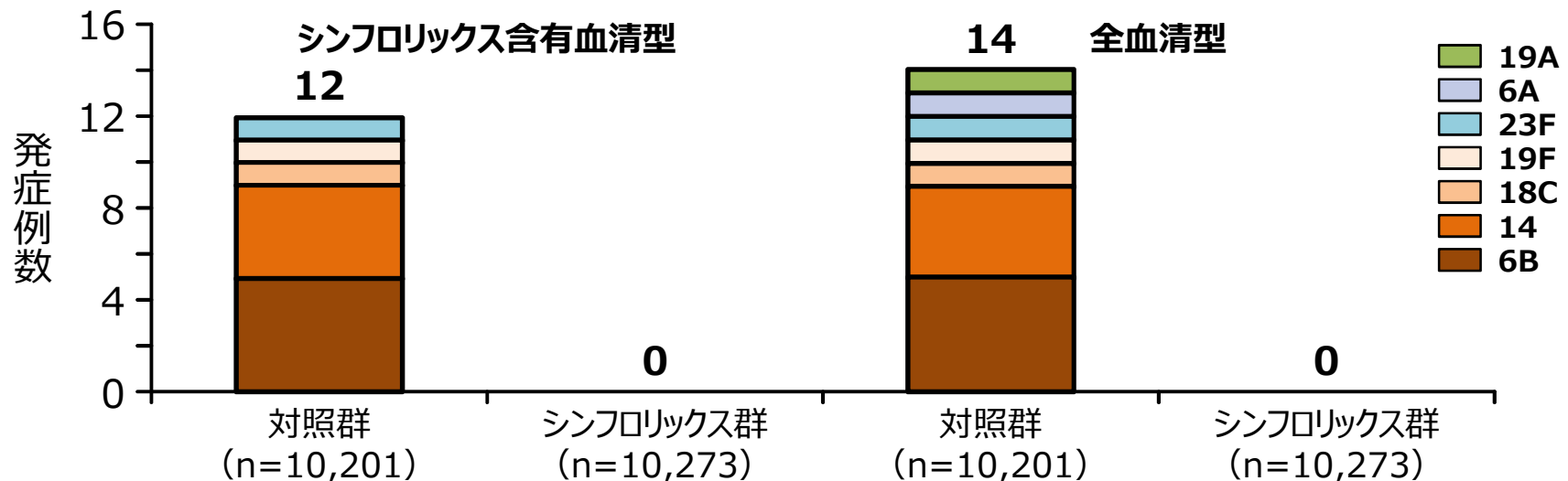
有効性全ワクチン接種コホート ジャパンワクチン

IPDに対する有効性

評価項目 (3 + 1接種スケジュール ²)	発症例数		ワクチン効果 [95%信頼区間]
	シンフロリックス群 (n=10,273)	対照群 ¹ (n=10,201)	
シンフロリックス含有血清型によるIPD	0	12	100% [82.8~100]
全血清型によるIPD	0	14	100% [85.6~100]

1: B型肝炎ワクチン接種 2: 生後6か月以下の被験者を対象に、本剤を初回免疫3回接種後、追加免疫1回接種するスケジュール

初回免疫3回+追加免疫1回接種スケジュールでみられた原因血清型の内訳



海外第3相臨床試験 肺炎に対する有効性評価試験（028試験） の概要

シンフロリックス：海外第3相臨床試験（028試験）



試験目的：

- ✓ シンフロリックスの肺炎・急性中耳炎に対する有効性について検証する。
- ✓ シンフロリックスに対する免疫応答を検討する。
- ✓ シンフロリックスの安全性を検討する。

主要評価項目：

- ✓ 細菌性と考えられる肺炎の発現

副次評価項目：

- ✓ 有効性：
 - 肺胞浸潤または胸水が認められた肺炎, 肺炎疑いの発現
 - 臨床的/肺炎球菌性/インフルエンザ菌性急性中耳炎の発現
- ✓ 免疫原性：初回・追加免疫後のIgG抗体濃度, OPA
- ✓ 安全性：
 - 局所症状（疼痛, 発赤, 腫脹）
 - 全身症状（傾眠状態, 発熱, 易刺激性, 食欲喪失）
 - 有害事象, 重篤な有害事象

シンフロリックス：海外第3相臨床試験（028試験）



試験デザイン：

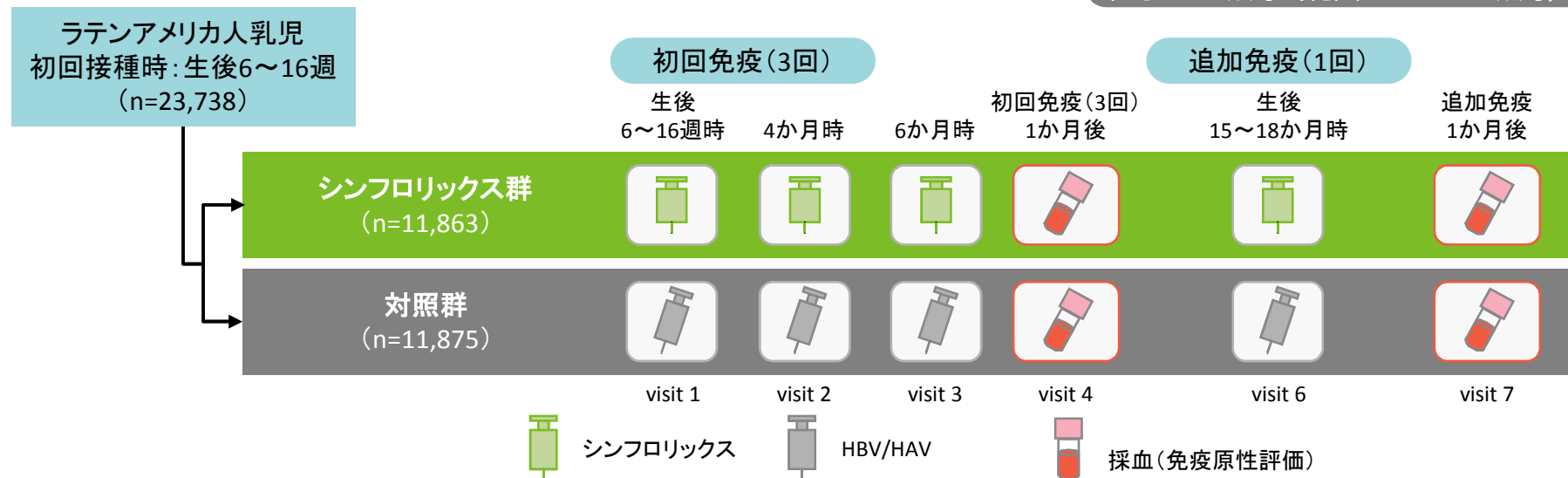
- ✓ 第3相多施設共同ランダム化二重盲検並行群間比較試験
- ✓ 対象：初回接種時に生後6～16週のラテンアメリカ人乳児23,738例
(シンフロリックス群：11,863例、対照群：11,875例)

接種方法：

シンフロリックス群：シンフロリックスを初回免疫時に3回、追加免疫時に1回接種

対 照 群： 初回免疫時にB型肝炎ワクチンを3回、追加免疫時にA型肝炎ワクチンを1回接種

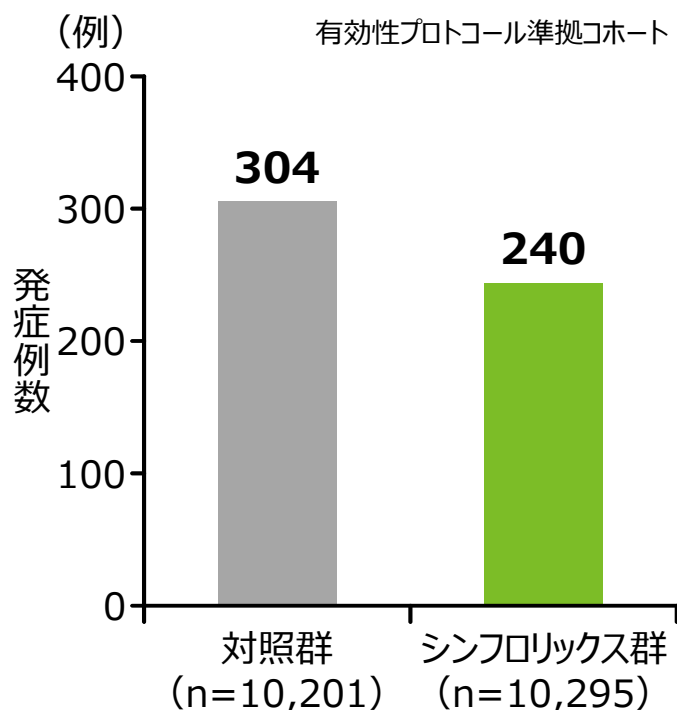
フォローアップ期間：
平均29.7 か月（範囲：0～43.5か月）



シンフロリックス：肺炎に対する有効性（028試験）



細菌性と考えられる肺炎の発症例数



シンフロリックスの肺炎に対するワクチン効果

有効性プロトコル準拠コホート

評価項目	発症例数		ワクチン効果
	対照群* (n=10,201)	シンフロリックス群 (n=10,295)	(%) [95%CI]
細菌性と考えられる肺炎**	304	240	22.0 [7.7-34.2]
肺胞浸潤または 胸水が認められた肺炎	206	155	25.7 [8.4-39.6]

*: B型肝炎ワクチン（初回免疫時3回）およびA型肝炎ワクチン（追加免疫時1回）

** : 細菌性と考えられる肺炎: 浸潤影または胸水が認められたもの。または、浸潤影または胸水が認められなかったが、CRPが40 mg/L以上であるもの。

CI : 信頼区間、Cox回帰モデル

観察期間 : 3回目接種終了2週間後～中間解析時（試験開始38か月後時点）

中間解析 : 細菌性と考えられる肺炎の初回エピソードが535例以上になった時に評価

シンフロリックス：国内・海外臨床試験のまとめ



免疫原性

- ✓ 国内058試験と海外043/053試験および海外028試験にて、10種類の血清型全てにおいて免疫原性（IgG抗体濃度及びOPA抗体価）の観点から矛盾はなかった。
- ✓ 国内058試験においても、海外と同様に6Aおよび19Aに対する交差反応による抗体価の上昇が認められた。

有効性

- ✓ 海外043/053試験において、二重盲検比較臨床試験にて侵襲性肺炎球菌感染症（IPD）に対する発症予防効果が臨床的に確認された。
- ✓ 海外028試験において、二重盲検比較臨床試験にて肺炎に対する発症予防効果が臨床的に確認された。

安全性

- ✓ シンフロリックスの安全性は忍容可能であった。
- ✓ 国内外の臨床試験において、重篤な副反応は本剤の初回免疫で22,429 例中15例、追加免疫で19,466例中7例で認められた。なお、国内試験では、重篤な副反応は認められなかった。
- ✓ 国内外の臨床試験において、死亡は初回免疫で 22,429例中21例、追加免疫で19,466例中8例に認められた。海外034試験（参考資料）にて突然死の1例のみが本剤接種との因果関係ありとされた。なお、国内試験では乳児突然死症候群の1例（因果関係なし）が報告された。