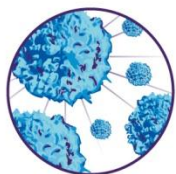


小児用13 価肺炎球菌 結合型ワクチン(PCV 13)の 臨床試験データの概要

ファイザー株式会社

2013年6月24日



Vaccine Research

A **Pfizer** Research Unit

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(PCV 13)について
2. 国内第3相臨床試験(3024試験)の概要
3. PCV 7からPCV 13への切り替え接種時及びPCV13 Supplemental接種時の免疫原性および安全性について
 - 008試験(フランス)
 - 3011試験(米国)

13価肺炎球菌結合型ワクチン(PCV 13)について

1. 126カ国で承認され、69カ国で定期接種化されている
(2013年4月現在)
2. 7価肺炎球菌結合型ワクチンに、6種の血清型を追加した
3. より広範囲な肺炎球菌による侵襲性感染症を予防することが期待できる

PCV 13

6種の追加血清型

4	6B	9V	14	18C	19F	23F	1	3	5	6A	7F	19A
Carrier protein CRM-197												

PCV13の開発の経緯

- ◆ 2004年より海外で第1相試験を開始
- ◆ 2007年～2011年で国内第3相臨床試験(3003試験、3024試験)を実施
- ◆ 欧州(2009年)、米国(2010年)で承認
- ◆ 日本では2012年に承認申請

国内第3相臨床試験(3024試験)の概要

PCV 13: 国内第3相臨床試験 (3024試験)

試験目的:

- PCV 13+DPT群の肺炎球菌に対する免疫応答が, PCV 7+DPT群に比較して非劣性であることを検証する
- PCV 13+DPT群とDPT群の免疫応答の類似性
- DPTと同時接種した時のPCV 13またはPCV 7の安全性を検討する

主要評価項目:

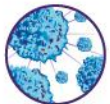
- 免疫原性: 初回免疫(3回接種)後のIgG抗体濃度
 - IgG抗体濃度が閾値($0.35 \mu\text{g/mL}$)以上に達した被験者の割合
 - IgG幾何平均抗体濃度(GMC)
- 安全性:
 - 局所反応(発赤, 腫脹, 圧痛)
 - 全身反応(発熱, 食欲減退, 睡眠増加・減少, 蕁麻疹など)
 - 有害事象

PCV 13: 国内第3相臨床試験(3024試験)

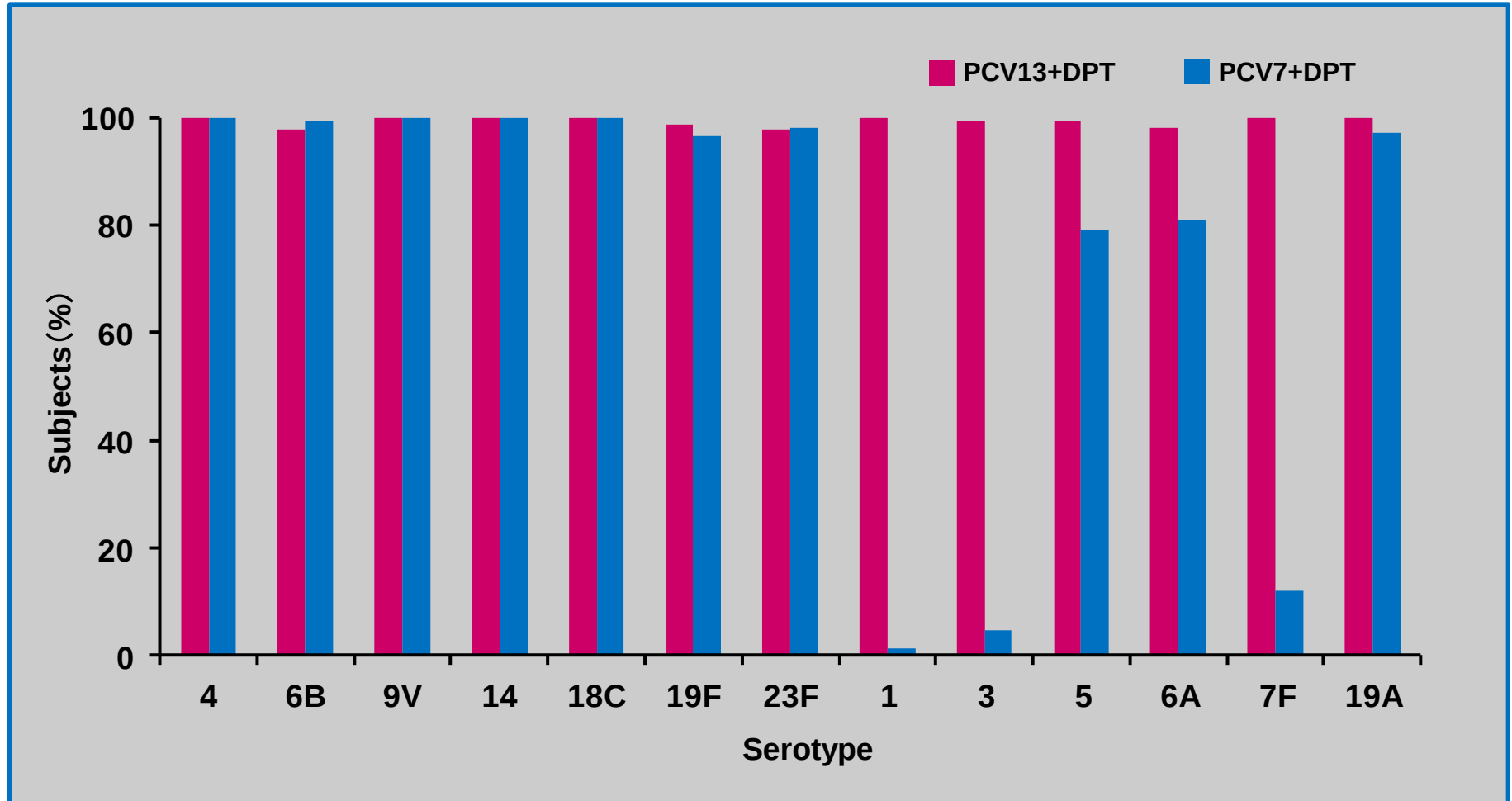
試験デザイン:

- 多施設共同, 無作為割付け, 実薬対照, 二重盲検比較試験
- 接種群: 1) PCV 13+DPT同時接種, 2) PCV 7+DPT同時接種, 3) DPT単独接種 注: PCV 13及びPCV 7: 盲検, DPT: オープンラベル
- 対象被験者: 生後3-6カ月の日本人乳幼児(治験組入れ時)

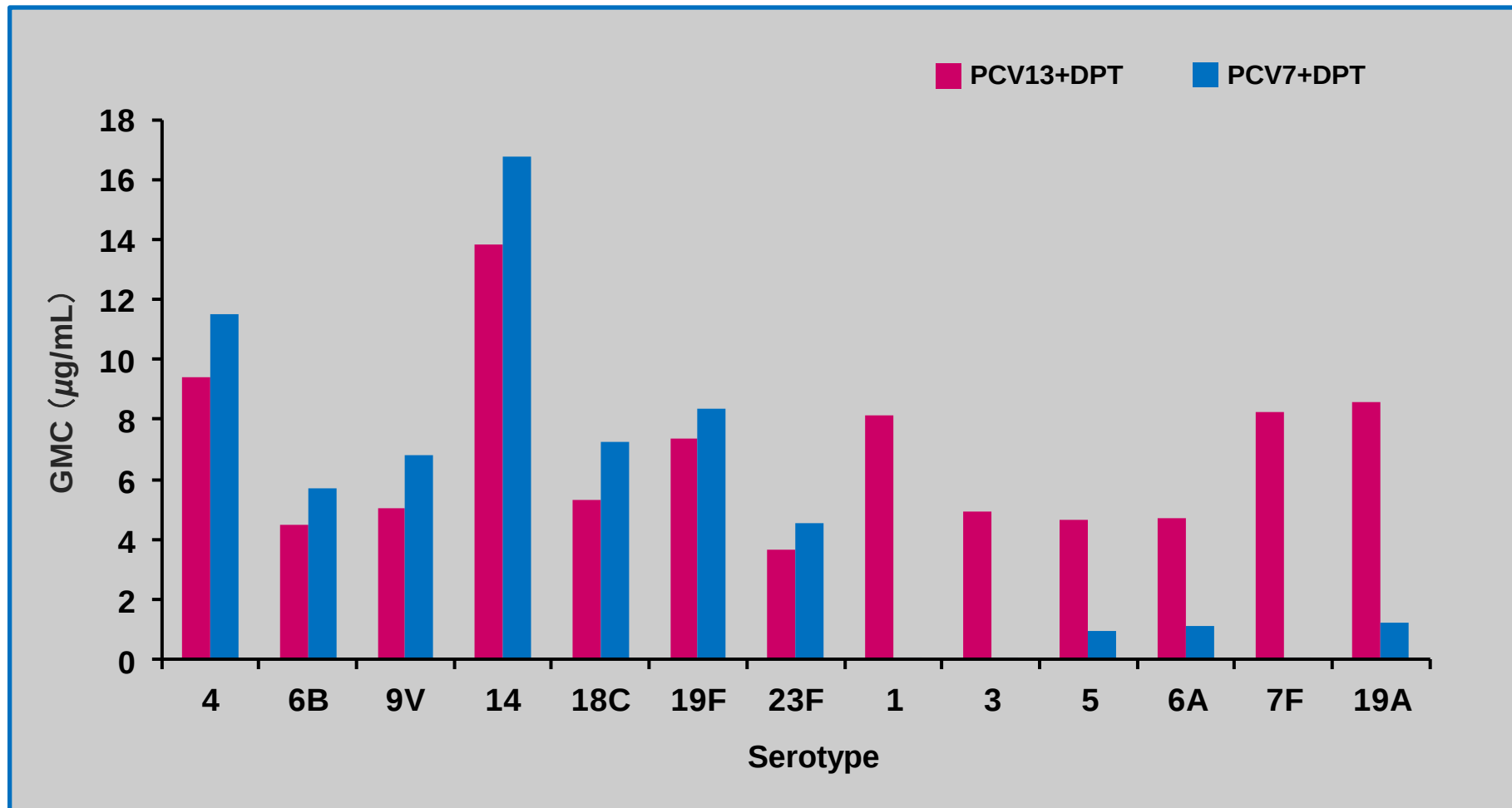
接種群 (n=551)	初回免疫			追加免疫
	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
	生後 3-6カ月	1回目接種後 4-8週	2回目接種後 4-8週	生後 12-15カ月
PCV 13+DPT (n=183)	✓	✓	✓	✓
PCV 7+DPT (n=184)	✓	✓	✓	✓
DPT (n=184)	✓	✓	✓	✓



初回免疫(3回接種)終了後にIgG抗体濃度が0.35 µg/mL 以上に達した被験者の割合 (3024試験)



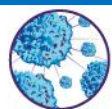
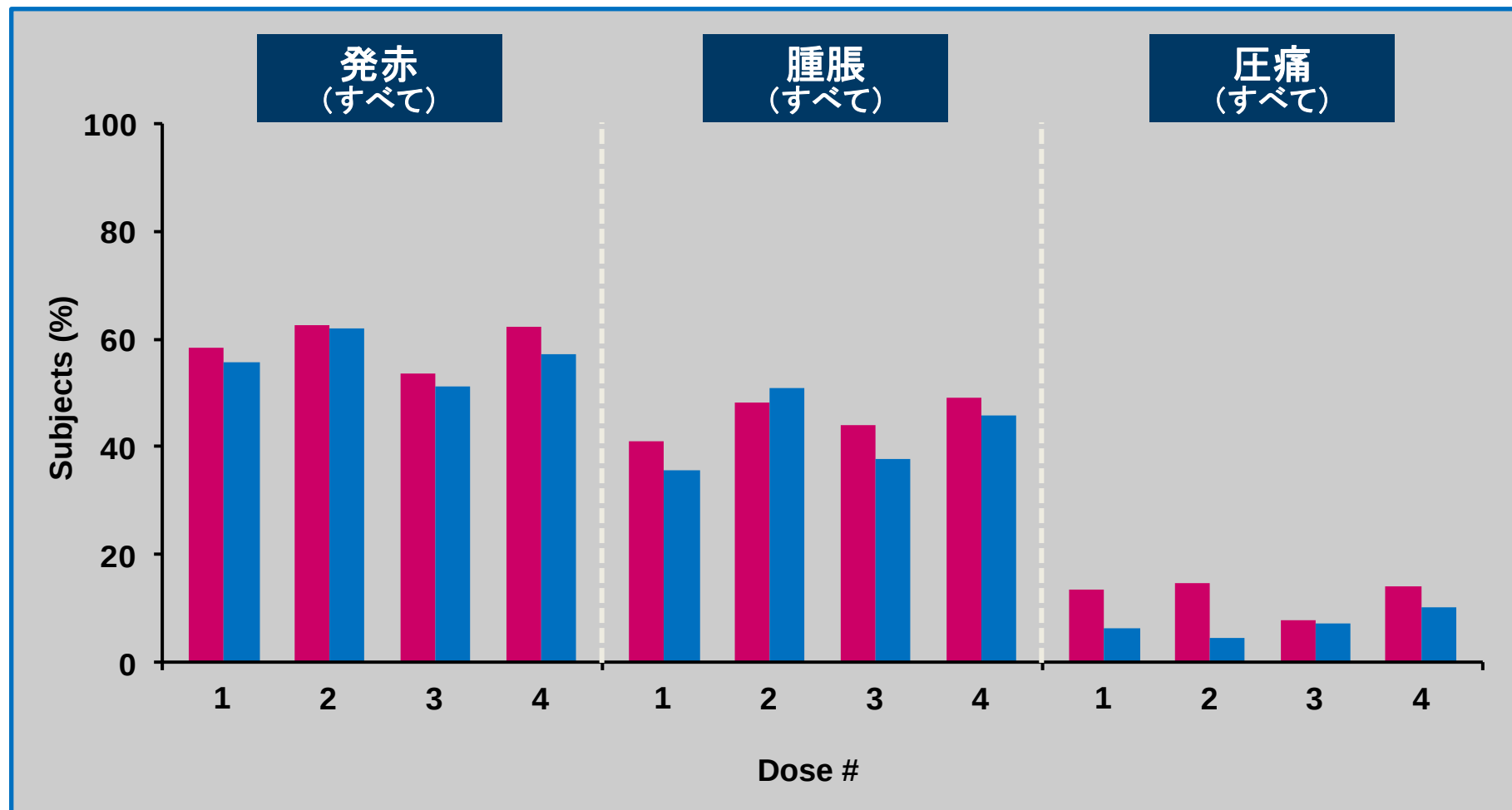
初回免疫(3回接種)終了後のIgG抗体幾何平均濃度 (GMC: $\mu\text{g/mL}$) (3024試験)



局所反応が報告された被験者(3024試験)

- PCV 13またはPCV 7接種部位

■ PCV 13+DPT ■ PCV 7+DPT

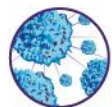
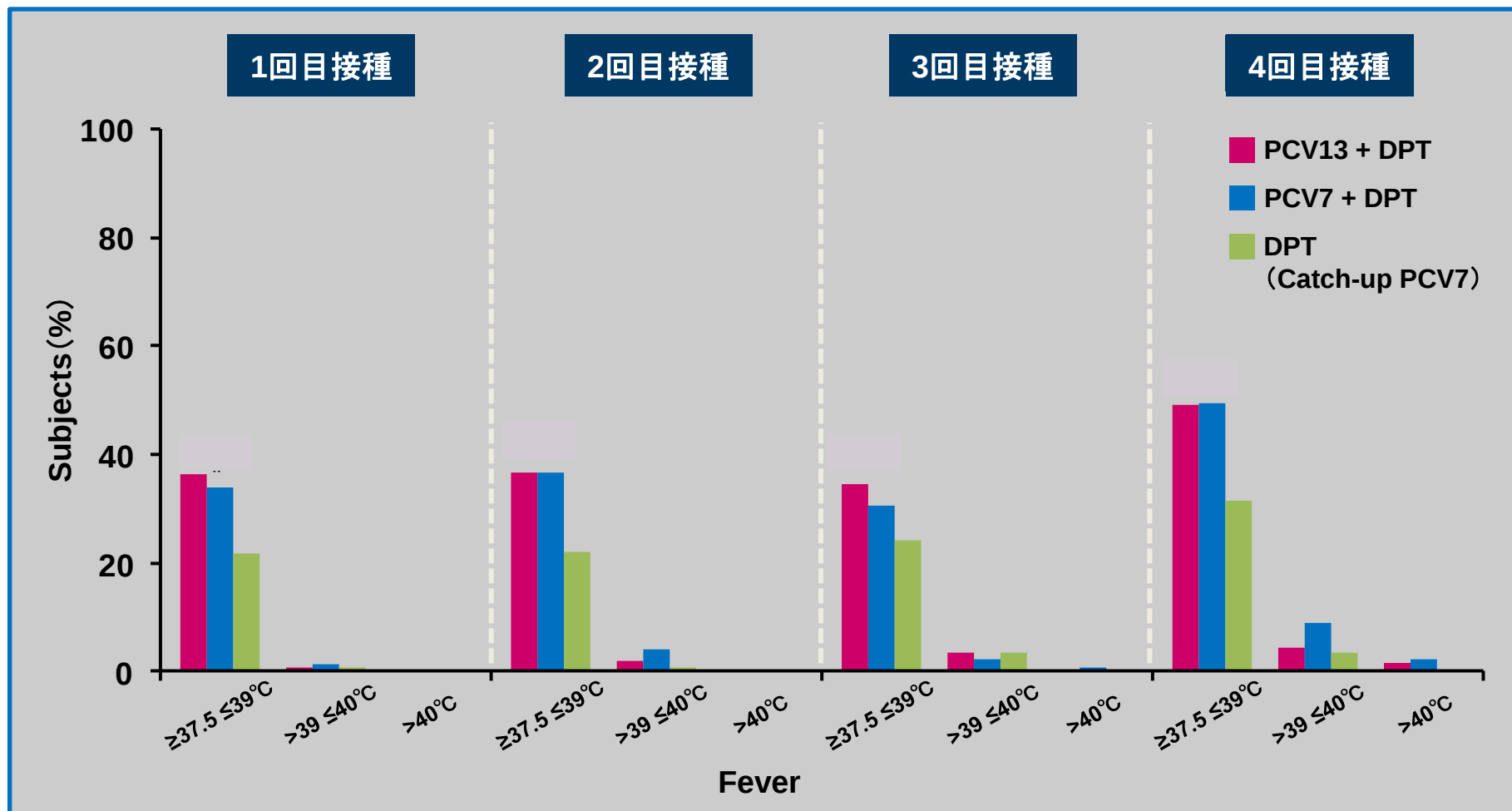


Vaccine Research

A Pfizer Research Unit

Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

発熱が報告された被験者（3024試験）



Vaccine Research

A Pfizer Research Unit

Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 11

国内第3相臨床試験(3024試験)の結果のまとめ

<免疫原性>

- 日本人乳幼児において、PCV 13の免疫原性は、PCV 7に対して非劣性であることが示された
- PCV 13の肺炎球菌抗原に対する免疫応答は、7共通血清型に対してはPCV 7の免疫応答と同程度であり、6追加血清型に対しては明らかに高かった
- PCV 13とDPTの同時接種は、DPTの免疫反応を妨げるものではなかった

<安全性>

- PCV 13とDPTの同時接種は安全かつ、忍容性が良好であり、また、PCV 13はPCV7と同様の安全性プロファイルを示した

PCV 7からPCV 13への切り替え接種時及び PCV 13 Supplemental接種時 の 免疫原性および安全性について

008 試験(フランス)、3011 試験(米国)

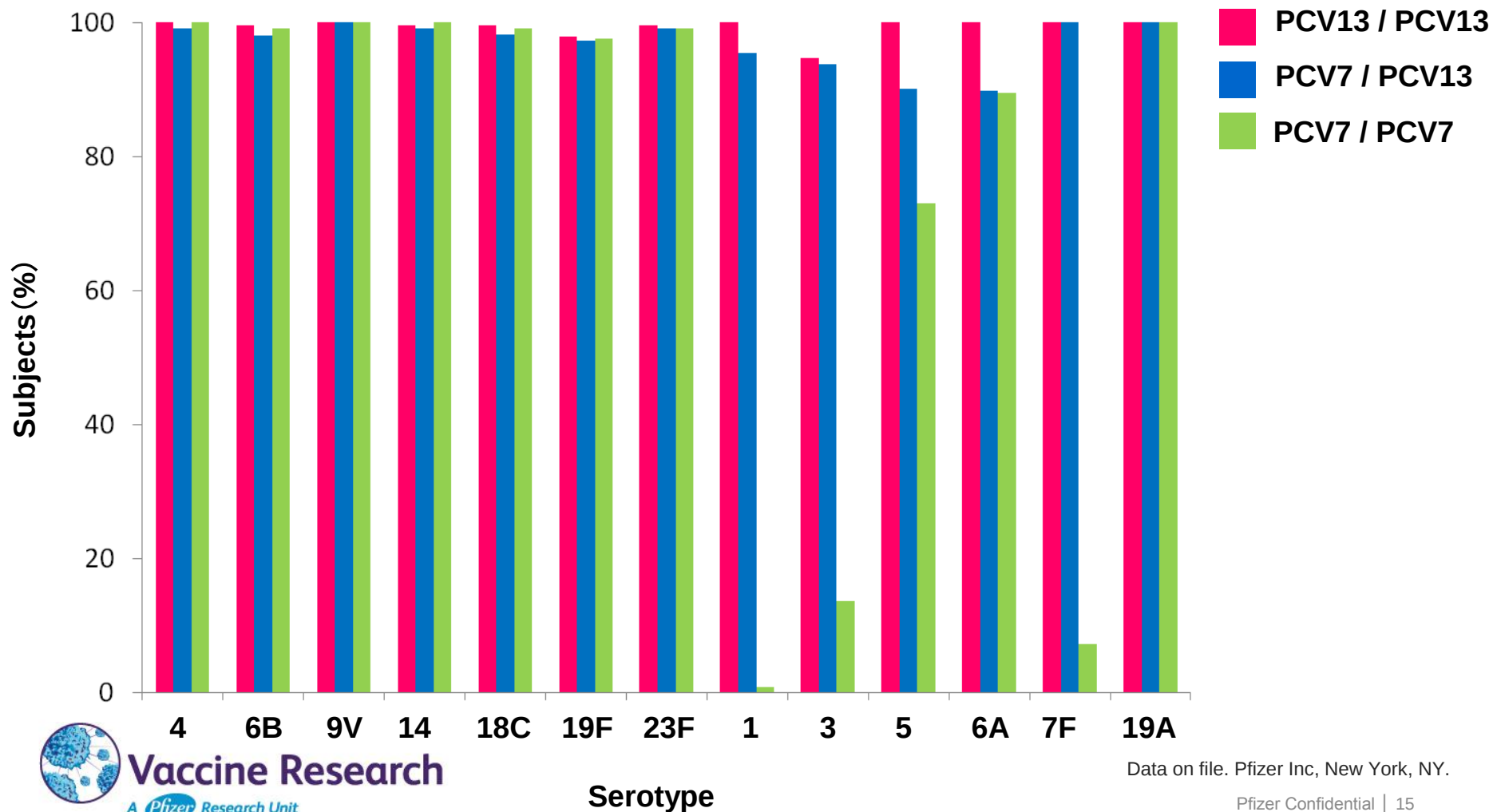
008試験(フランス)

- 対象被験者: 生後2カ月の乳児(治験組入れ時)
- 接種時期: 初回免疫 2, 3, 4カ月齢 追加免疫 12カ月齢
- 免疫原性評価項目 IgG(13血清型) OPA(追加6血清型)
- 同時接種ワクチン: Pentavac(DPT, IPV, Hib)

接種群 (N=613)	1	2	3	4
	生後2カ月	生後3カ月	生後4カ月	生後12カ月
PCV13/PCV13 (N=304)	13v	13v	13v	13v
PCV7/PCV13 (N=151)	7v	7v	7v	13v
PCV7/PCV7 (N=158)	7v	7v	7v	7v

PCV 7 からPCV 13への切り替え接種時の免疫応答 (008試験)

追加免疫終了後に肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合

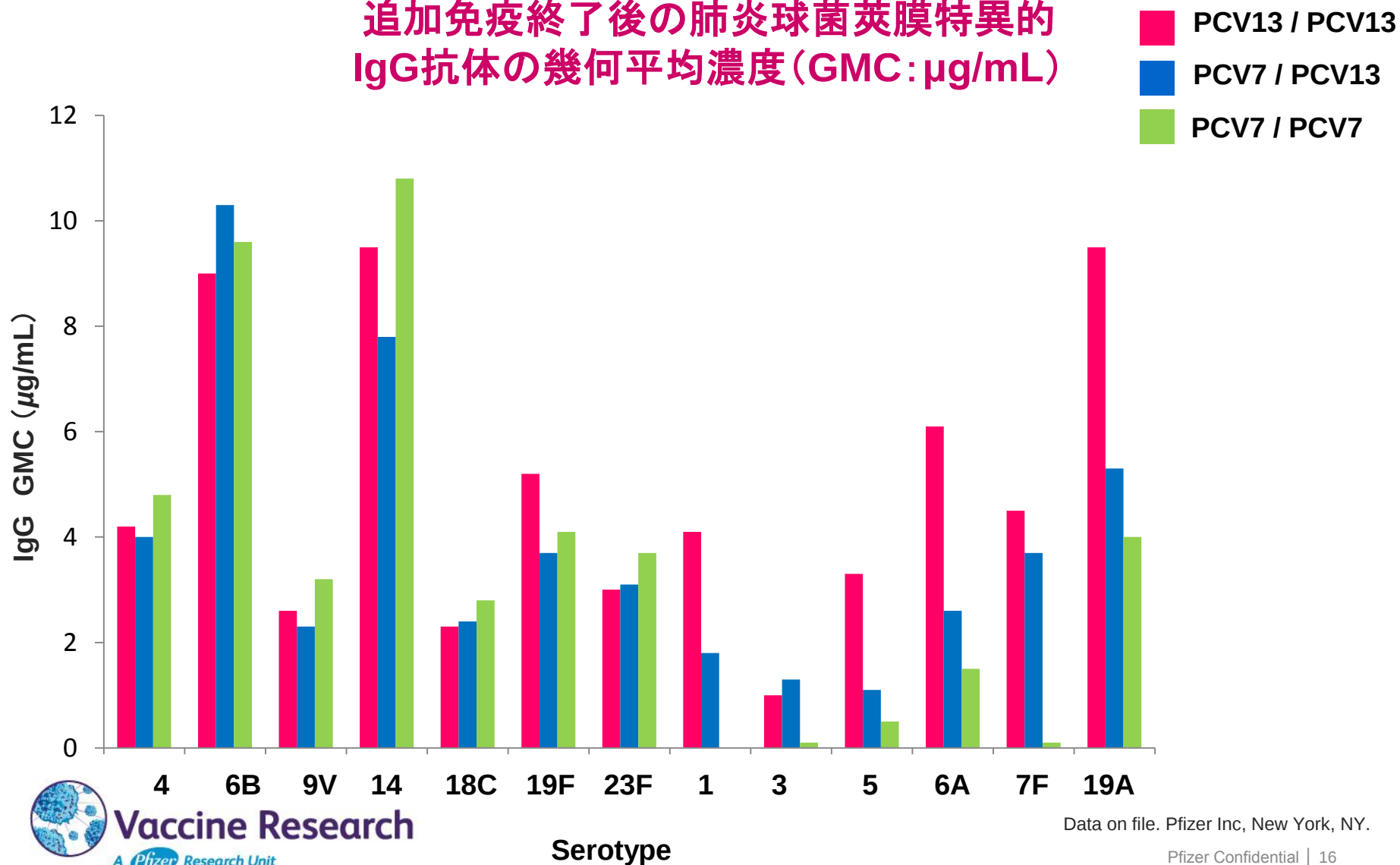


Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 15

PCV 7 からPCV 13への切り替え接種時の免疫応答 (008試験)

追加免疫終了後の肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体の幾何平均濃度(GMC: $\mu\text{g/mL}$)

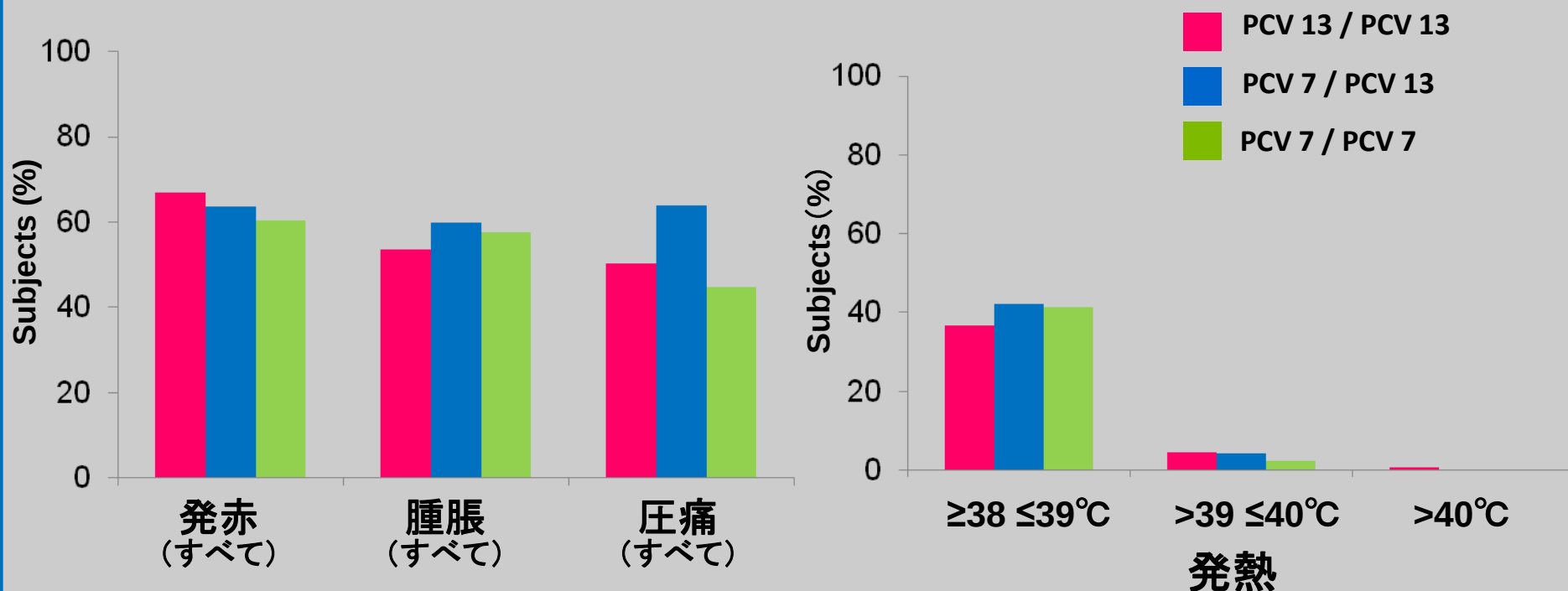


Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 16

局所反応または発熱が報告された被験者 (008 試験) ー追加免疫後ー

4回目接種



Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

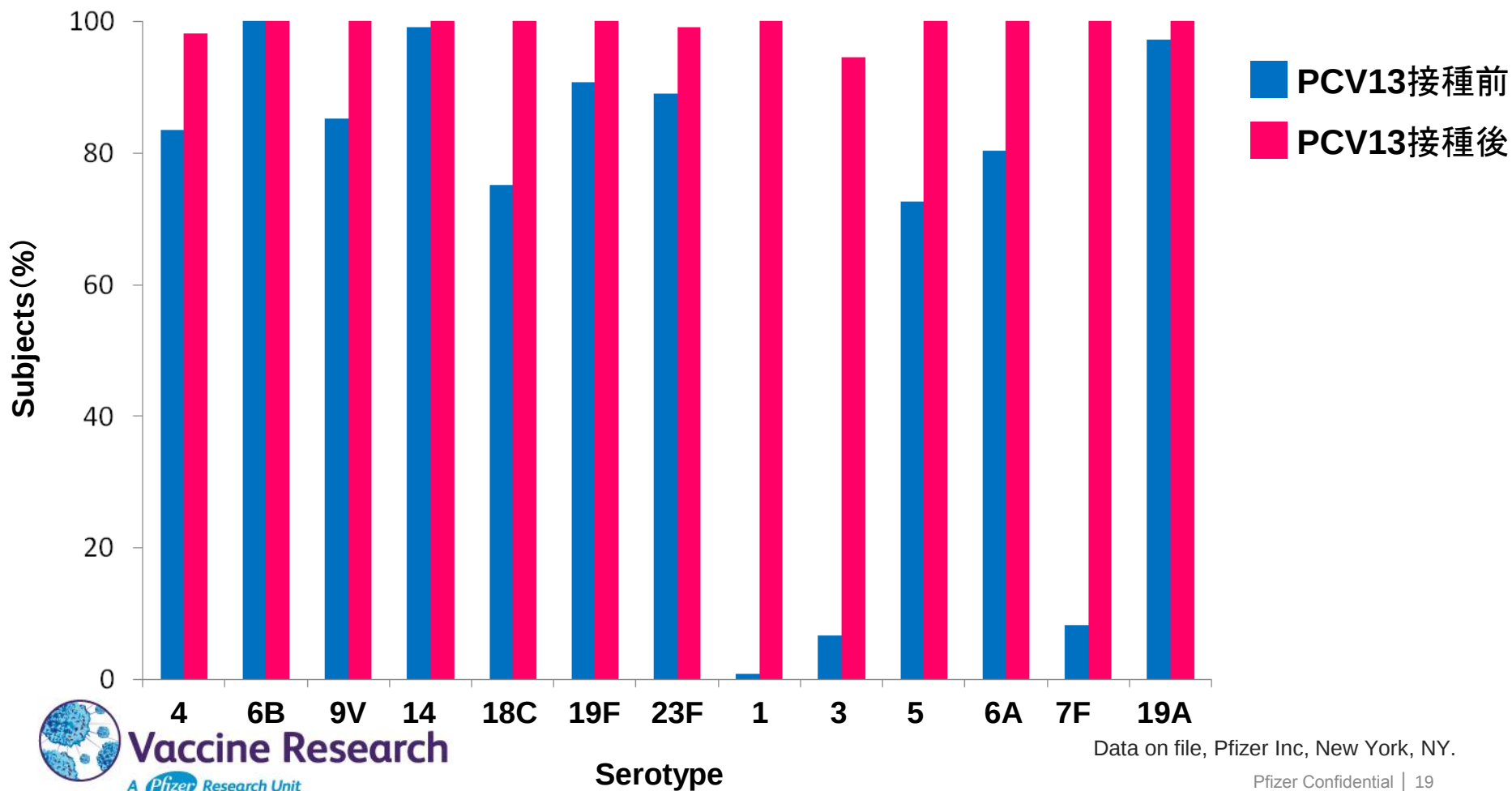
3011試験(米国)

- 対象被験者: 3回以上のPCV 7接種歴がある15ヵ月超－5歳未満の幼児
- 接種時期: 15ヵ月超－2歳未満 PCV13 X 2 (56日以上の間隔)
2歳以上－5歳未満 PCV13 X 1
- PCV 7の最終接種から56日以上の間隔を空けてPCV13を接種
- 免疫原性評価項目 IgG抗体濃度(13血清型)
- 同時接種ワクチン: なし

接種群 (N=307)	1	2	3	4	4/5	5/6
15ヵ月超-2歳未満 (N=126)	7v	7v	7v	(7v)	13v	13v
2歳以上-5歳未満 (N=181)	7v	7v	7v	(7v)	13v	-

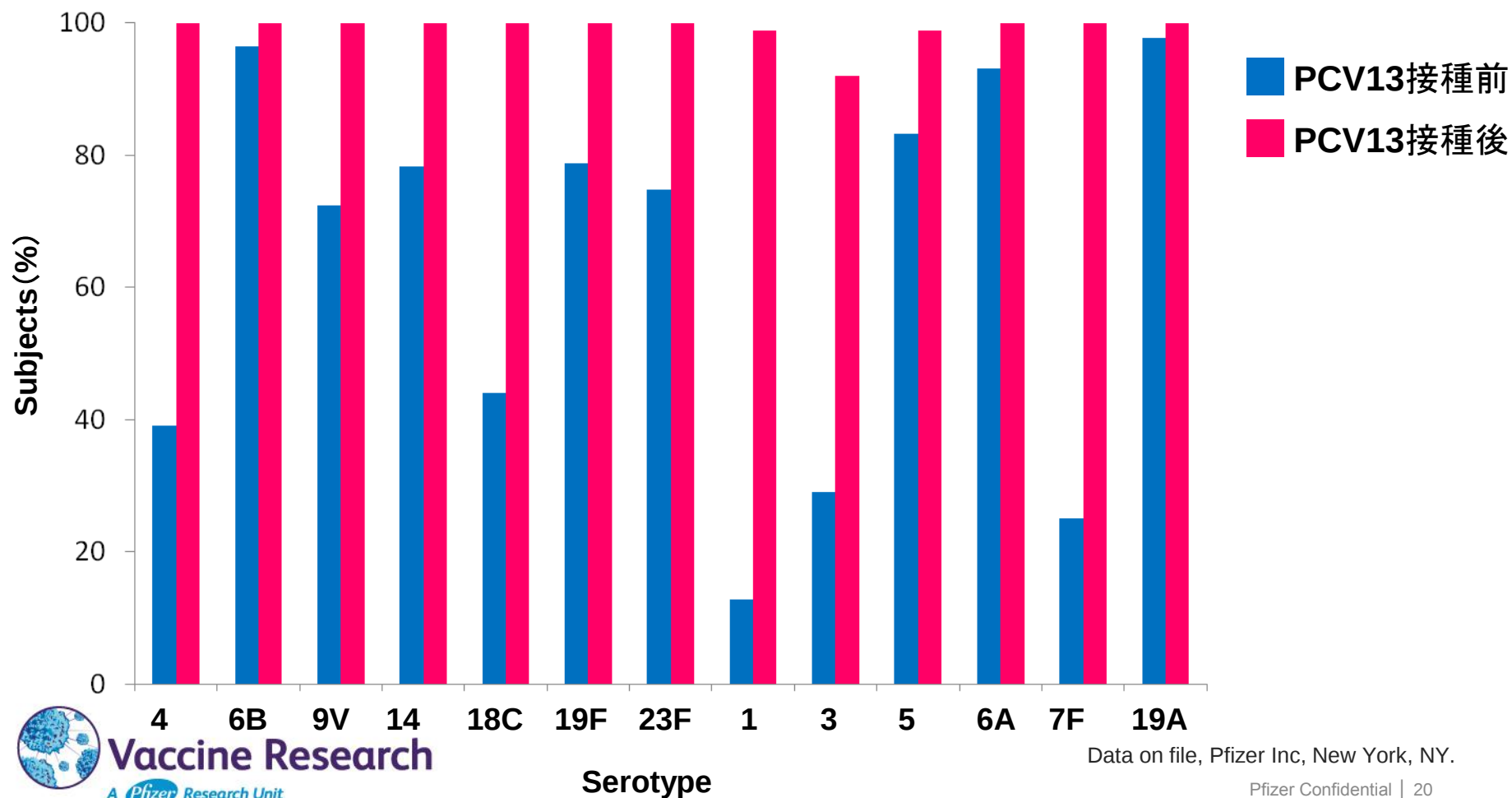
PCV 13 Supplemental接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合
15ヵ月超ー 2歳未満(PCV13 2回接種)



PCV 13 Supplemental接種前後の免疫応答 (3011試験)

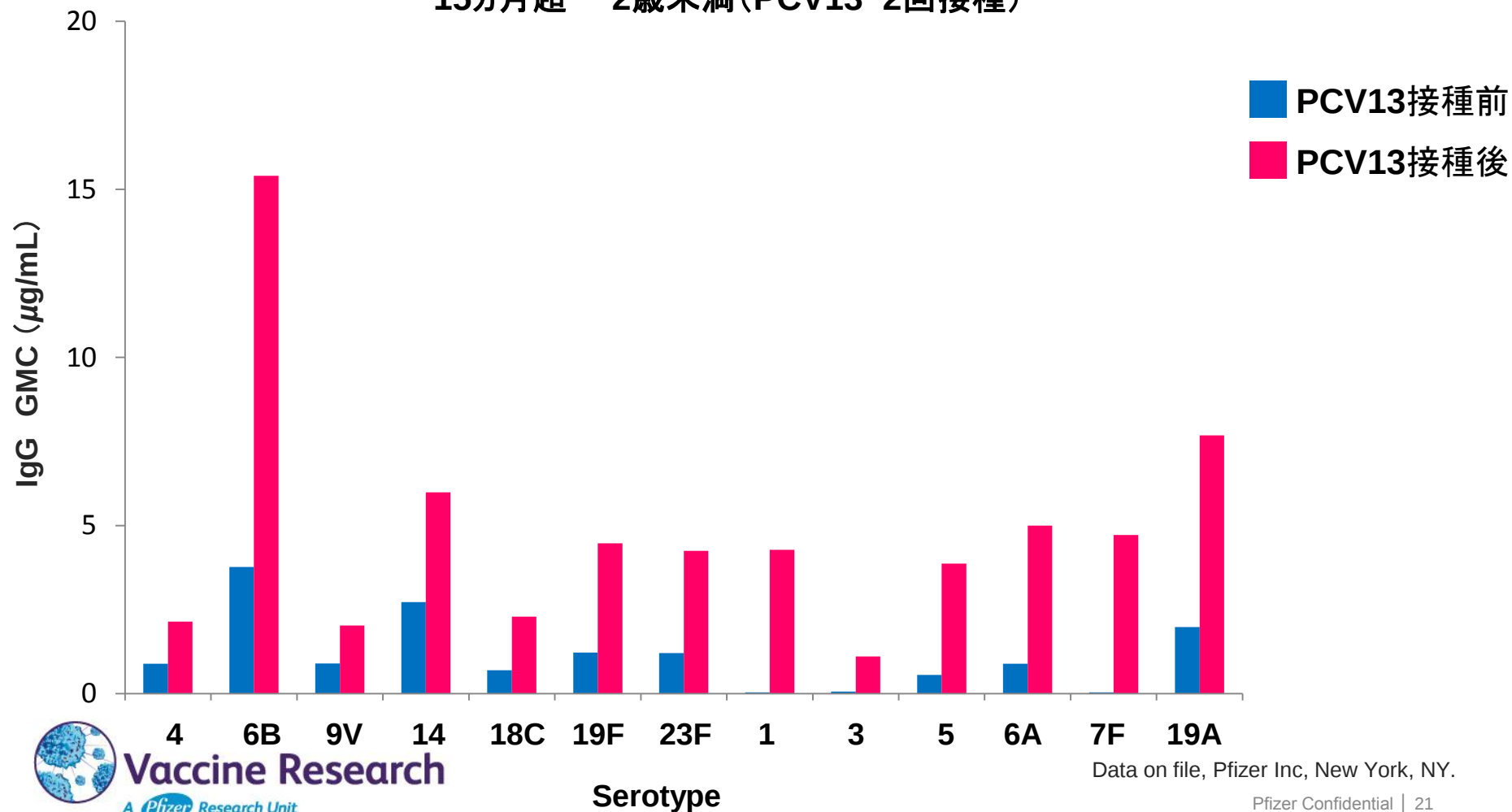
肺炎球菌莢膜特異的
IgG抗体濃度が0.35 µg/mL以上に達した被験者の割合
2歳以上－5歳未満(PCV13 1回接種)



PCV 13 Supplemental接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体の幾何平均濃度(GMC: $\mu\text{g/mL}$)

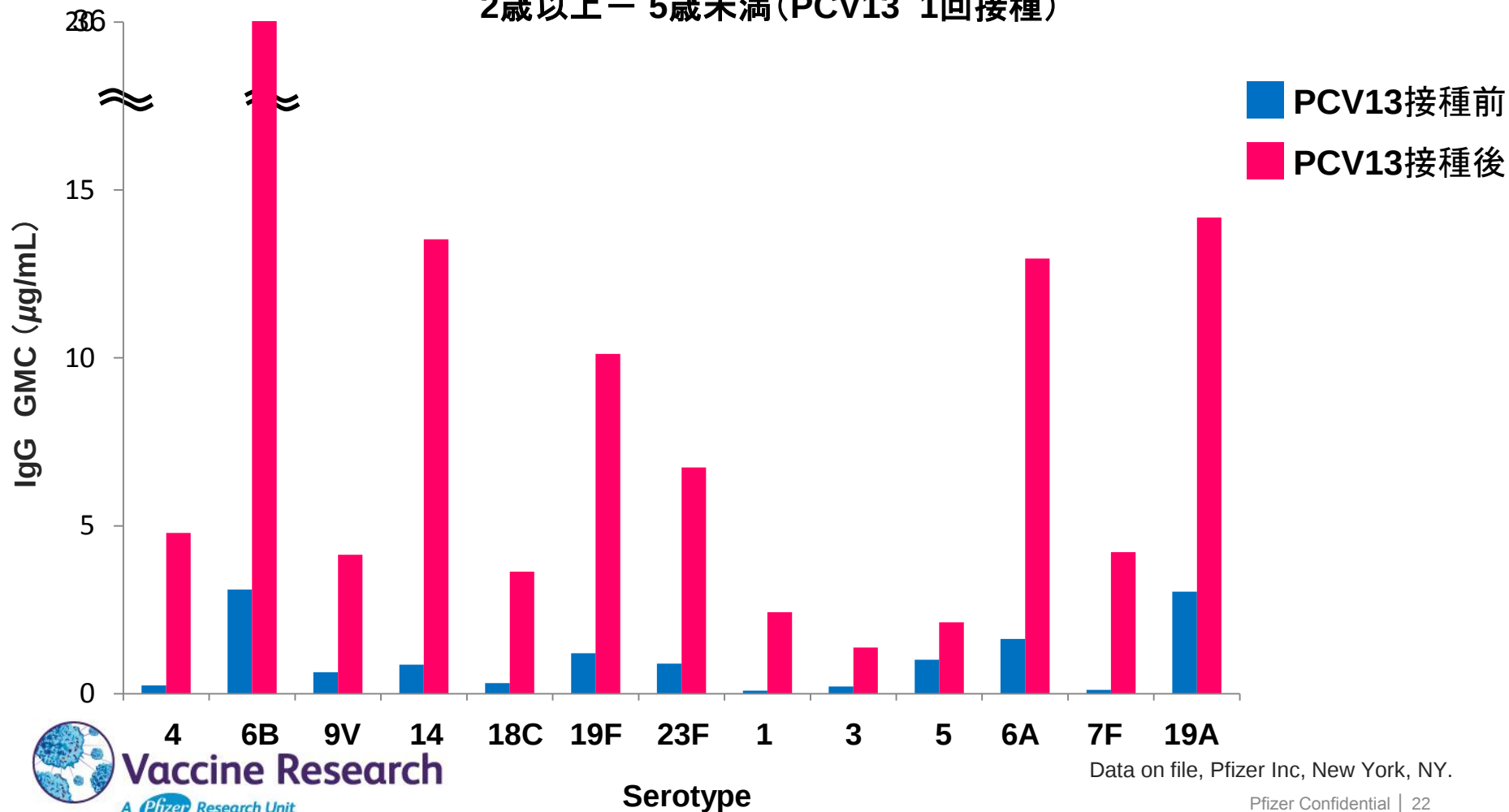
15ヵ月超 - 2歳未満(PCV13 2回接種)



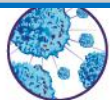
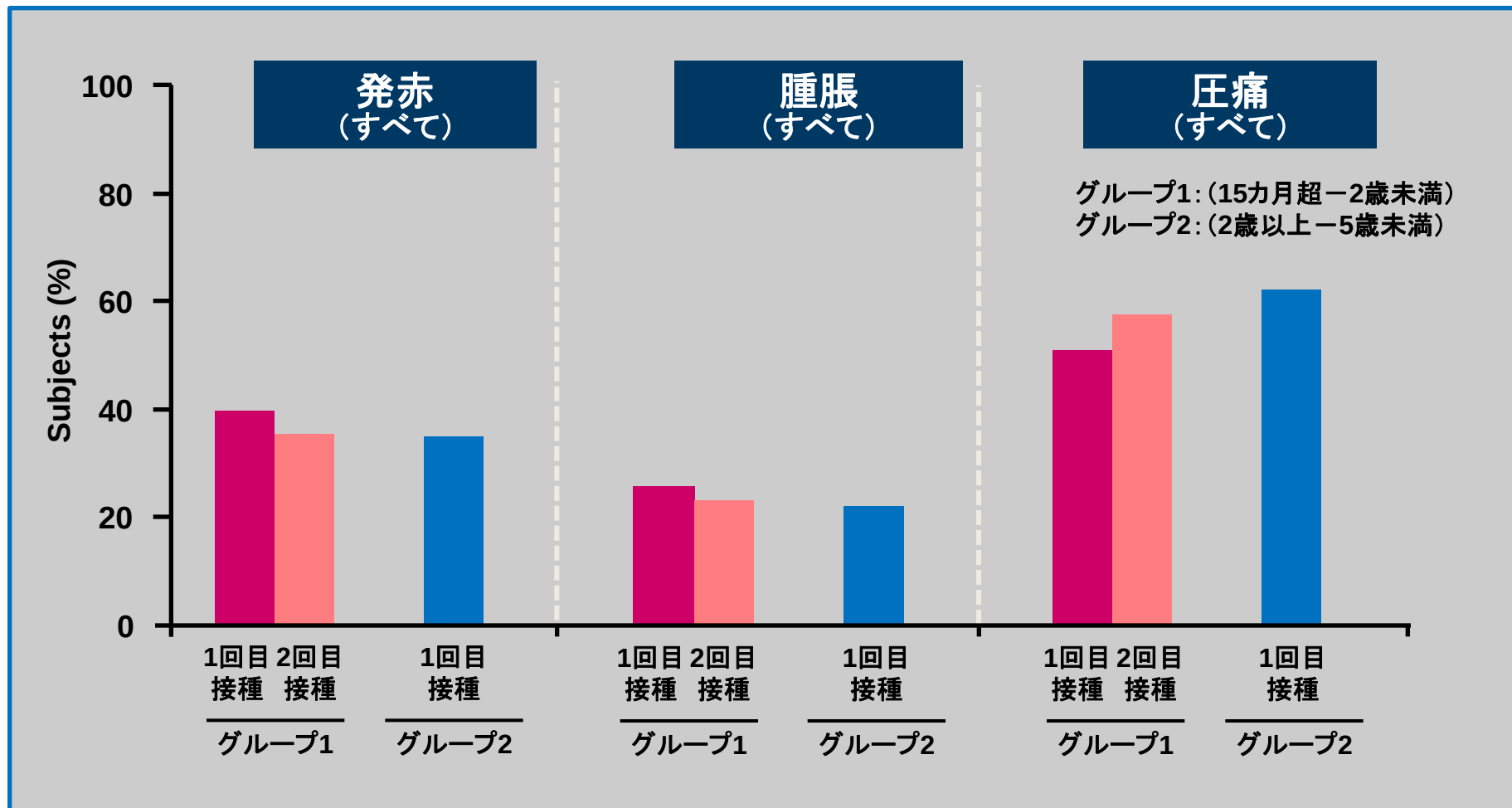
PCV 13 Supplemental接種前後の免疫応答 (3011試験)

肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体の幾何平均濃度(GMC: $\mu\text{g/mL}$)

2歳以上 - 5歳未満(PCV13 1回接種)



PCV 13接種により局所反応が報告された被験者 (3011試験) - PCV 13接種部位-



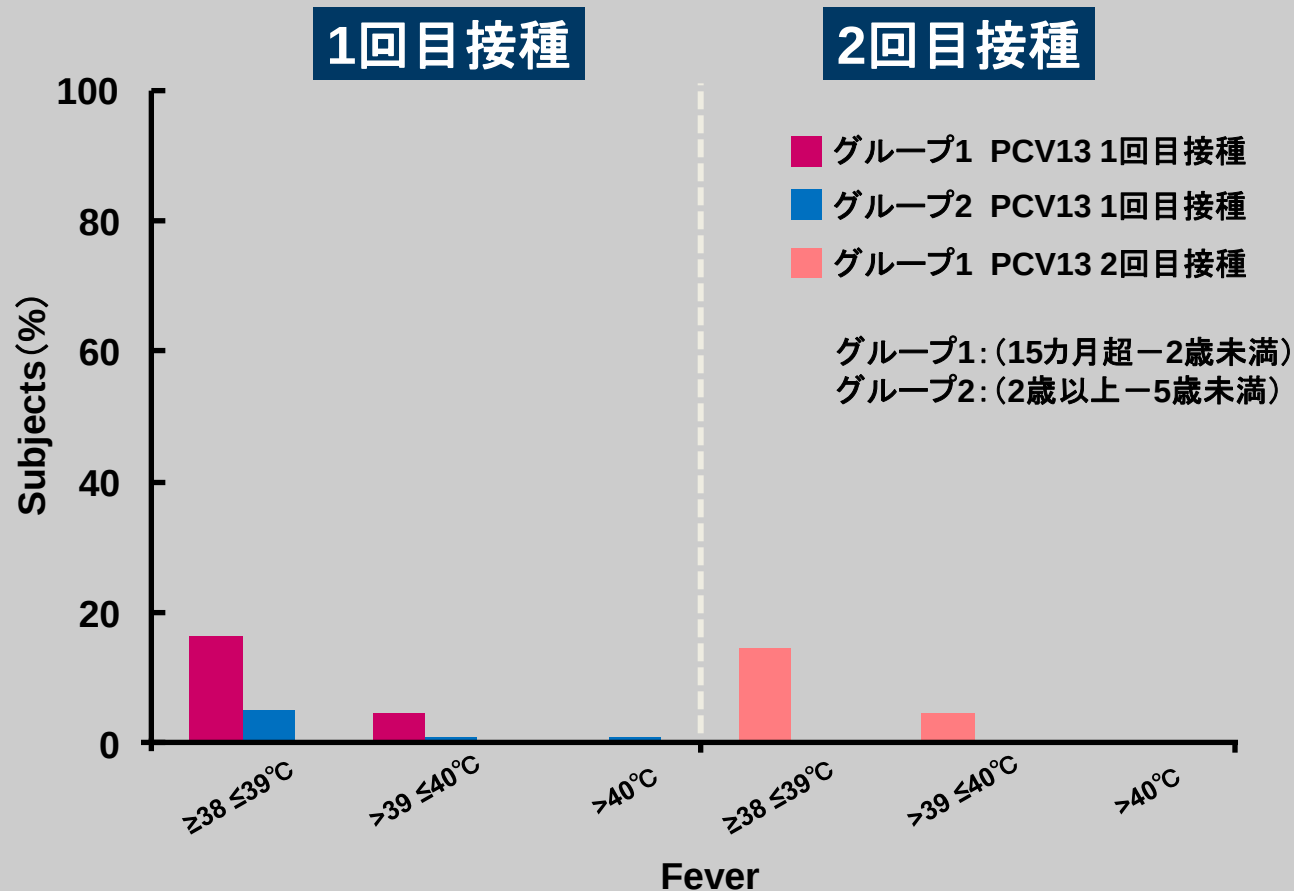
Vaccine Research

A Pfizer Research Unit

Data on file. Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 23

PCV 13接種により発熱が報告された被験者 (3011試験)



外国臨床試験(008 試験、3011 試験)結果のまとめ

<免疫原性>

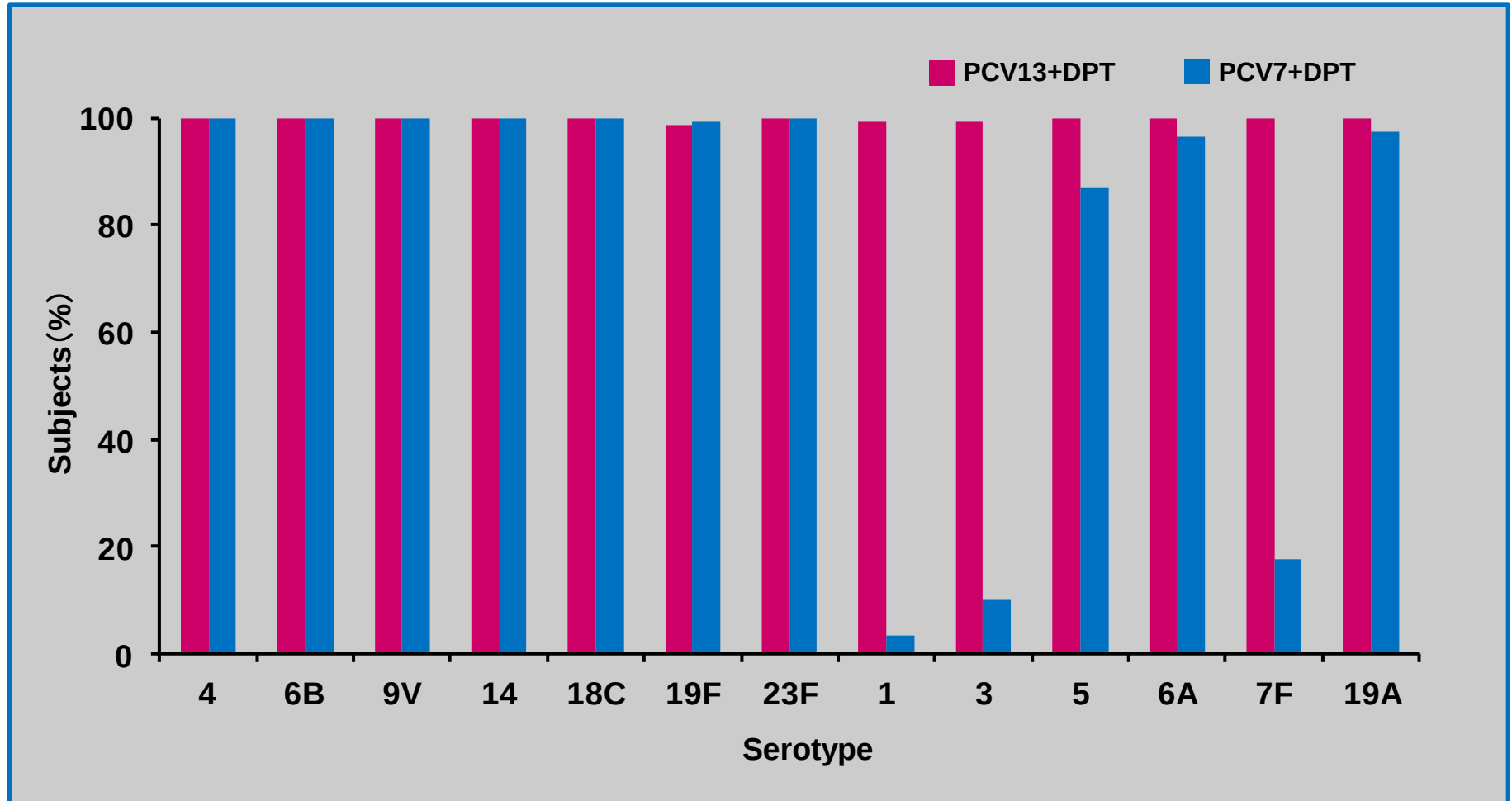
- PCV 7 3回接種後のPCV 13への切り替えは、PCV 13 4回接種と同様に、IgG抗体濃度を十分(0.35 µg/mL以上)に上昇させた(008 試験)。
- PCV 7接種完了者に対して、PCV 13をSupplemental 接種することにより、追加6血清型に対するIgG抗体濃度を十分(0.35 µg/mL以上)に上昇させた(3011 試験)。

<安全性>

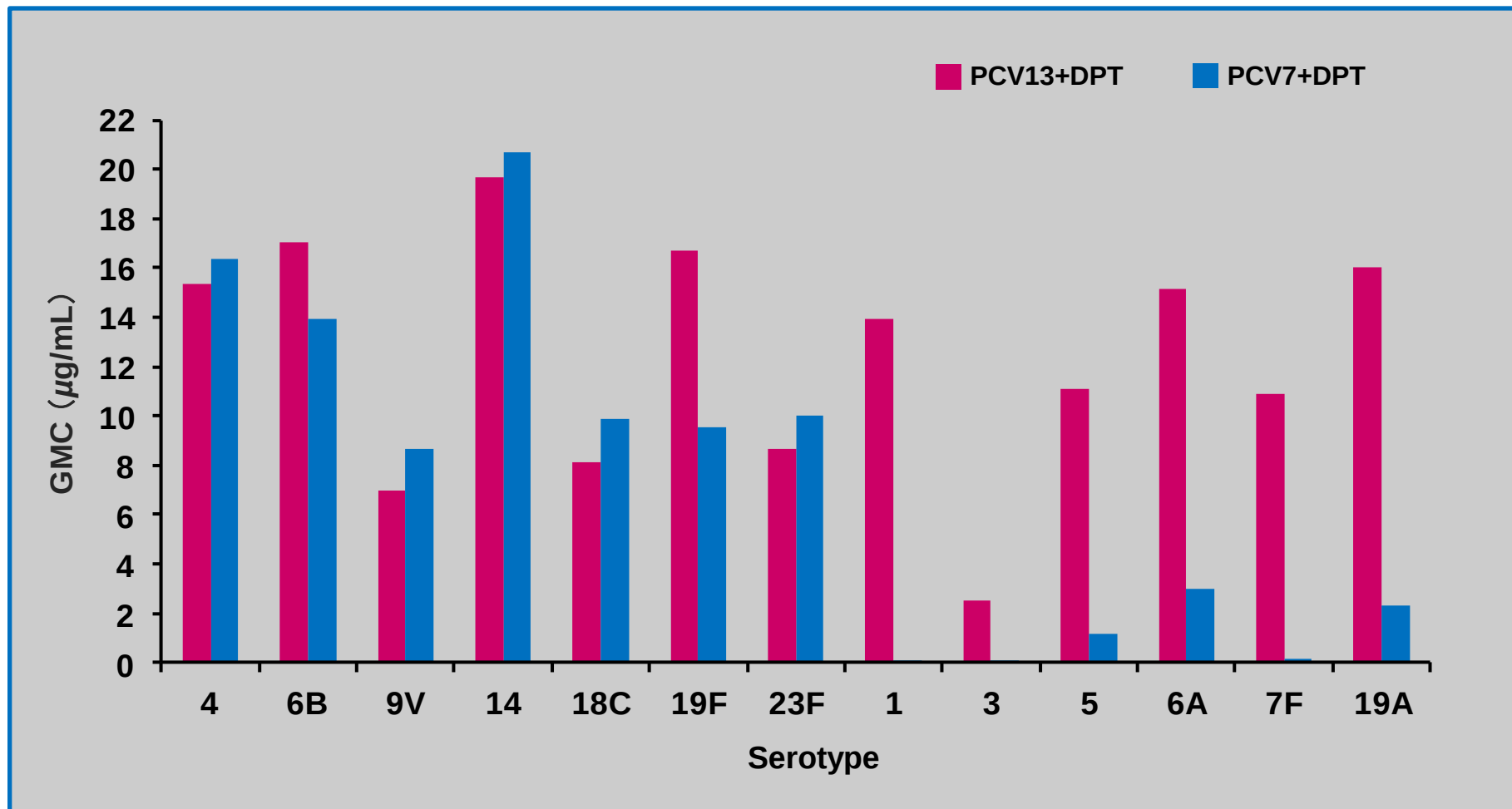
- PCV 7 3回接種後のPCV 13への切り替え、およびPCV 7接種完了者に対するPCV 13のSupplemental 接種に対する安全性、忍容性が良好であることが示された(008 試験、3011 試験)。

Back Up

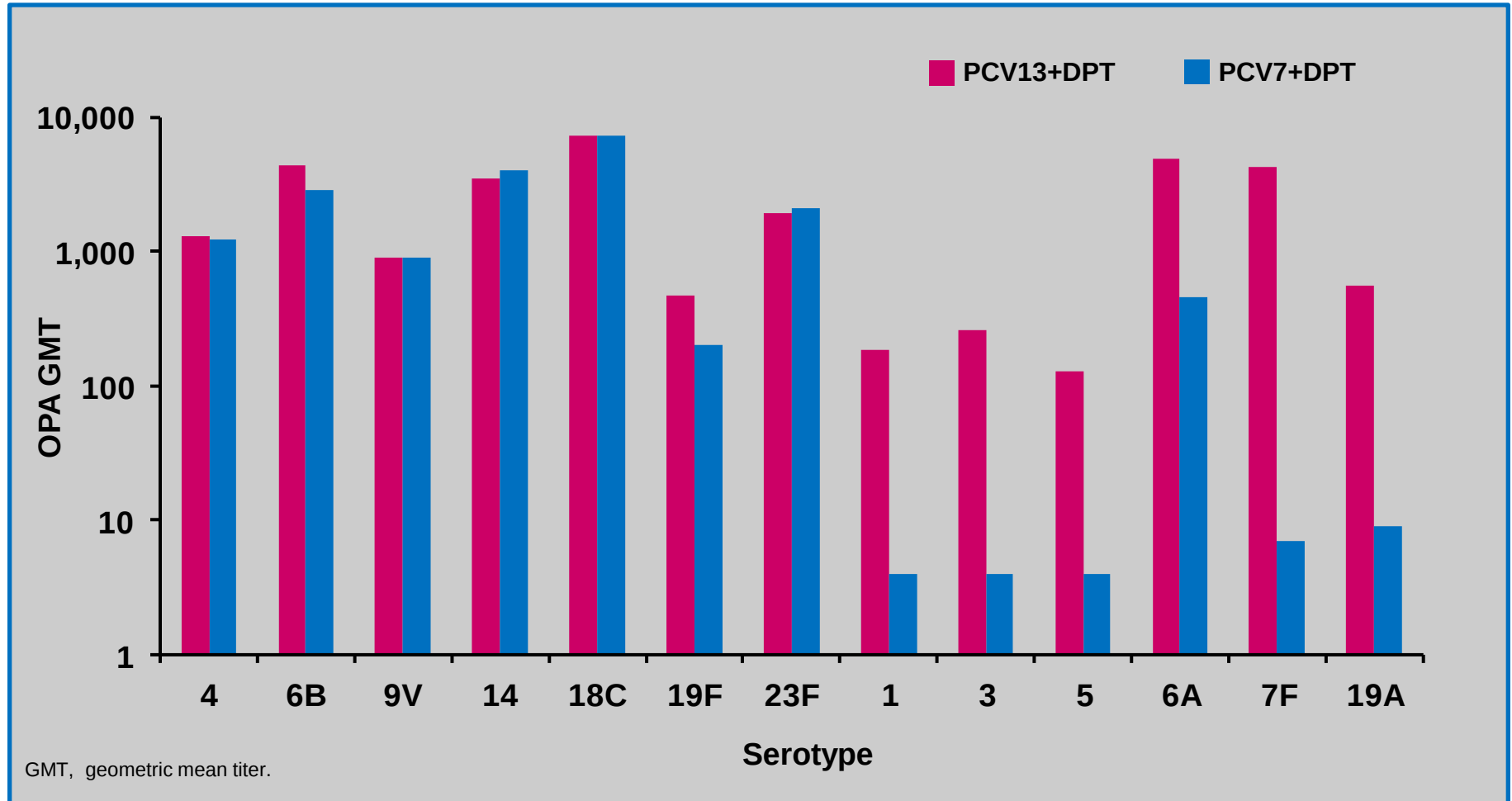
追加免疫(4回目接種)終了後にIgG抗体濃度が0.35 µg/mL 以上に達した被験者の割合(3024試験)



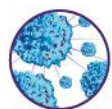
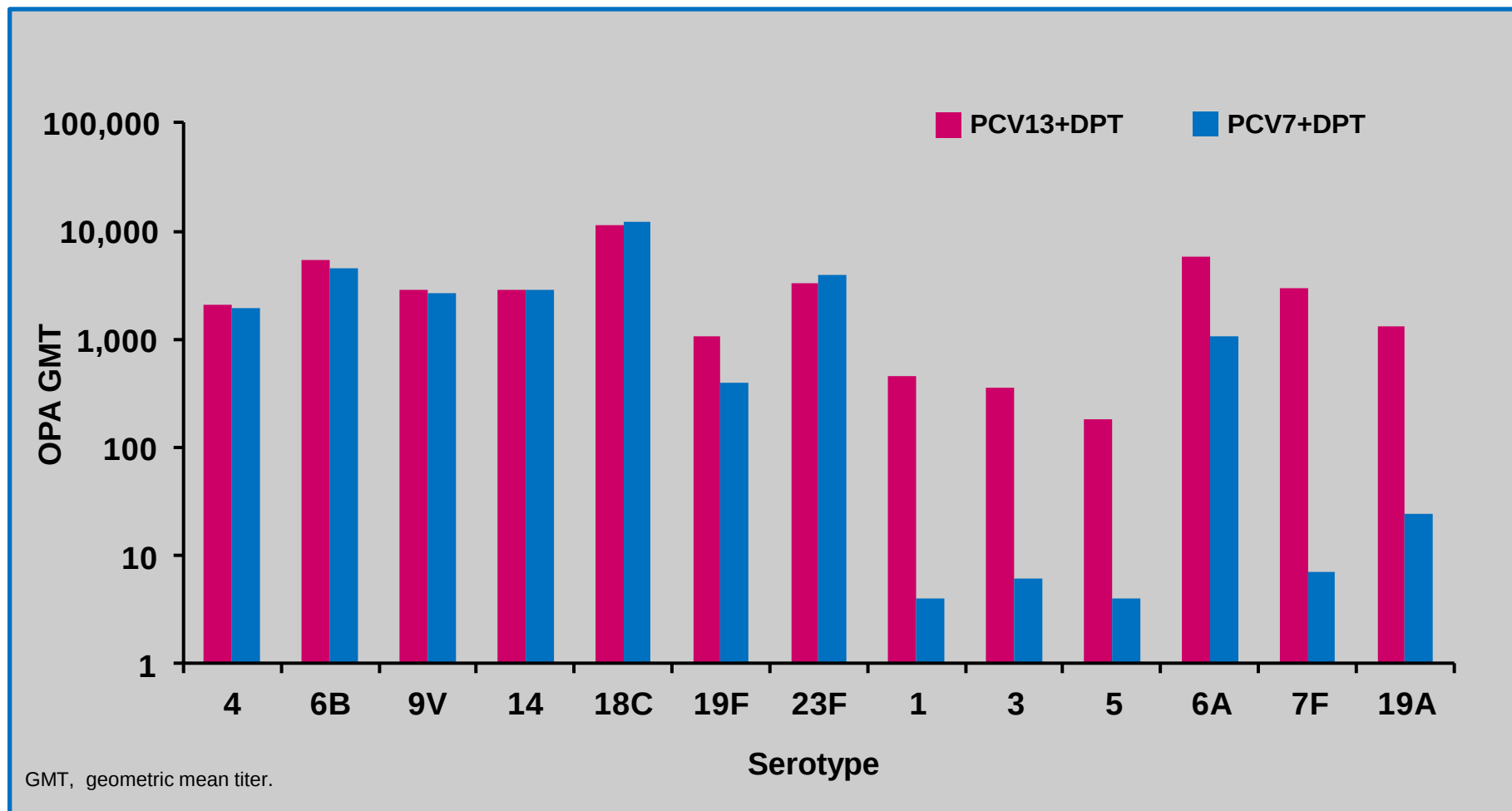
追加免疫(4回目接種)終了後のIgG抗体の幾何平均濃度 (GMC: $\mu\text{g/mL}$) (3024試験)



3回の初回免疫終了後のOPA幾何平均力価(GMT) (3024試験)



追加免疫(4回目接種)終了後のOPA幾何平均力価(GMT) (3024試験)



Vaccine Research

A Pfizer Research Unit

Data on file, Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 30

DPT: 事前に規定した抗体レベルに達した被験者の割合 - 評価可能免疫原性集団

	13vPnC + DPT (Group 1) % (95% CI ^a)	7vPnC + DPT (Group 2) % (95% CI ^a)	DPT (Group 3) % (95% CI ^a)	差 (Group 1 - Group 3) 差 ^b (95% CI ^c)
初回免疫				
ジフテリア	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 (92.7, 98.7)	100.0 (97.9, 100.0)	-0.6 (-3.1, 1.6)
破傷風	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	100.0 (97.9, 100.0)	0.0 (-2.1, 2.2)
PT	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 (92.7, 98.7)	100.0 (97.9, 100.0)	-0.6 (-3.1, 1.6)
FHA	99.4 (96.9, 100.0)	96.6 (92.7, 98.7)	100.0 (97.9, 100.0)	-0.6 (-3.1, 1.6)
追加免疫				
ジフテリア	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	100.0 (97.8, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.3)
破傷風	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	100.0 (97.8, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.3)
PT	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	100.0 (97.8, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.3)
FHA	100.0 (97.7, 100.0)	100.0 (97.6, 100.0)	100.0 (97.8, 100.0)	0.0 (-2.4, 2.3)

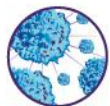
CI=信頼区間, FHA=線維状赤血球凝集素, PT=百日せき毒素.

事前に規定した抗体レベル: ジフテリア ≥ 0.1 IU/mL及び破傷風 ≥ 0.01 IU/mL, PT及びFHA ≥ 5 EU/mL.

a. 観察された被験者の割合に基づく正確な両側CI.

b. 割合(%)の差, Group 1 – Group 3.

c. 割合(%)の差, Group 1 – Group 3の正確な両側CI.



Vaccine Research

A Pfizer Research Unit

Data on file, Pfizer Inc, New York, NY.

DPT: 幾何平均抗体濃度 (GMC)

- 評価可能免疫原性集団

	13vPnC + DPT (Group 1) GMC ^a (95% CI ^b)	7vPnC + DPT (Group 2) GMC ^a (95% CI ^b)	DPT (Group 3) GMC ^a (95% CI ^b)	比 (Group 1 / Group 3) 比 ^c (95% CI ^d)
初回免疫				
ジフテリア	1.03 (0.94, 1.12)	1.10 (0.97, 1.25)	0.93 (0.86, 1.02)	1.10 (0.97, 1.24)
破傷風	1.50 (1.31, 1.70)	1.37 (1.17, 1.60)	1.66 (1.50, 1.83)	0.90 (0.77, 1.06)
PT	66.12 (60.45, 72.32)	57.26 (49.23, 66.60)	67.64 (62.87, 72.78)	0.98 (0.87, 1.10)
FHA	62.30 (56.59, 68.59)	53.86 (47.27, 61.37)	67.48 (61.64, 73.86)	0.92 (0.81, 1.05)
追加免疫				
ジフテリア	2.65 (2.43, 2.90)	3.18 (2.94, 3.45)	2.63 (2.39, 2.91)	1.01 (0.88, 1.15)
破傷風	2.90 (2.56, 3.28)	2.60 (2.29, 2.95)	2.89 (2.58, 3.25)	1.00 (0.85, 1.19)
PT	144.46 (130.68, 159.68)	135.65 (124.16, 148.21)	150.21 (136.20, 165.65)	0.96 (0.84, 1.11)
FHA	143.68 (130.94, 157.66)	141.19 (129.20, 154.30)	180.31 (163.12, 199.32)	0.80 (0.70, 0.91)

CI=信頼区間, FHA=線維状赤血球凝集素, GMC=幾何平均抗体濃度, PT=百日せき毒素

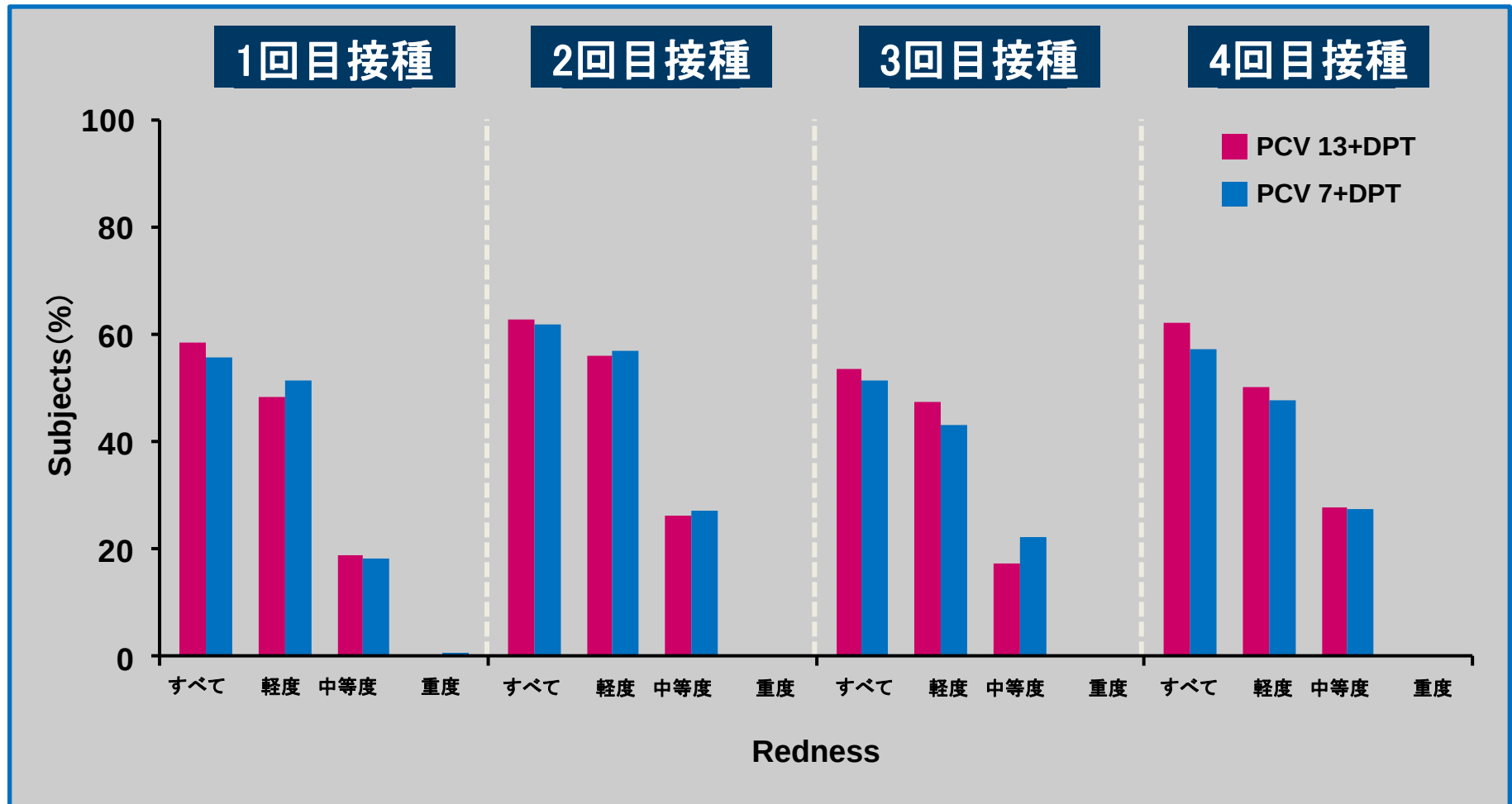
a. GMCは各採血でデータが得られた全被験者を用いて算出した。

b. CIは対数濃度の平均値に対して, Studentのt分布に基づき算出されたCIを逆変換した。

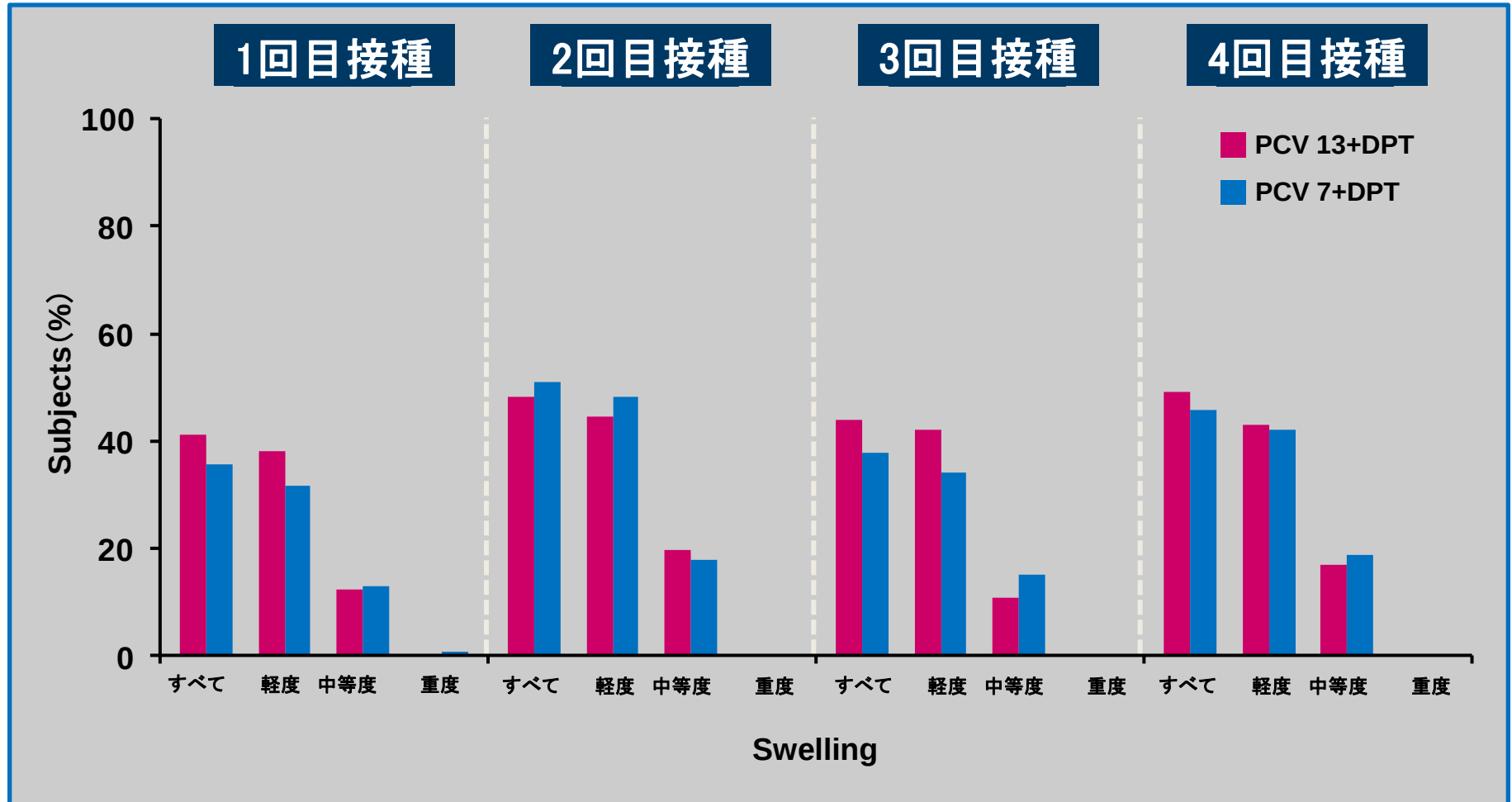
c. GMC比; Group 1/Group 3

d. 比のCIは, 対数濃度の平均値の差 (Group 1 – Group 3) に対して, Studentのt分布に基づき算出したCIを逆変換した。

発赤が報告された被験者(3024試験) - PCV13またはPCV7接種部位

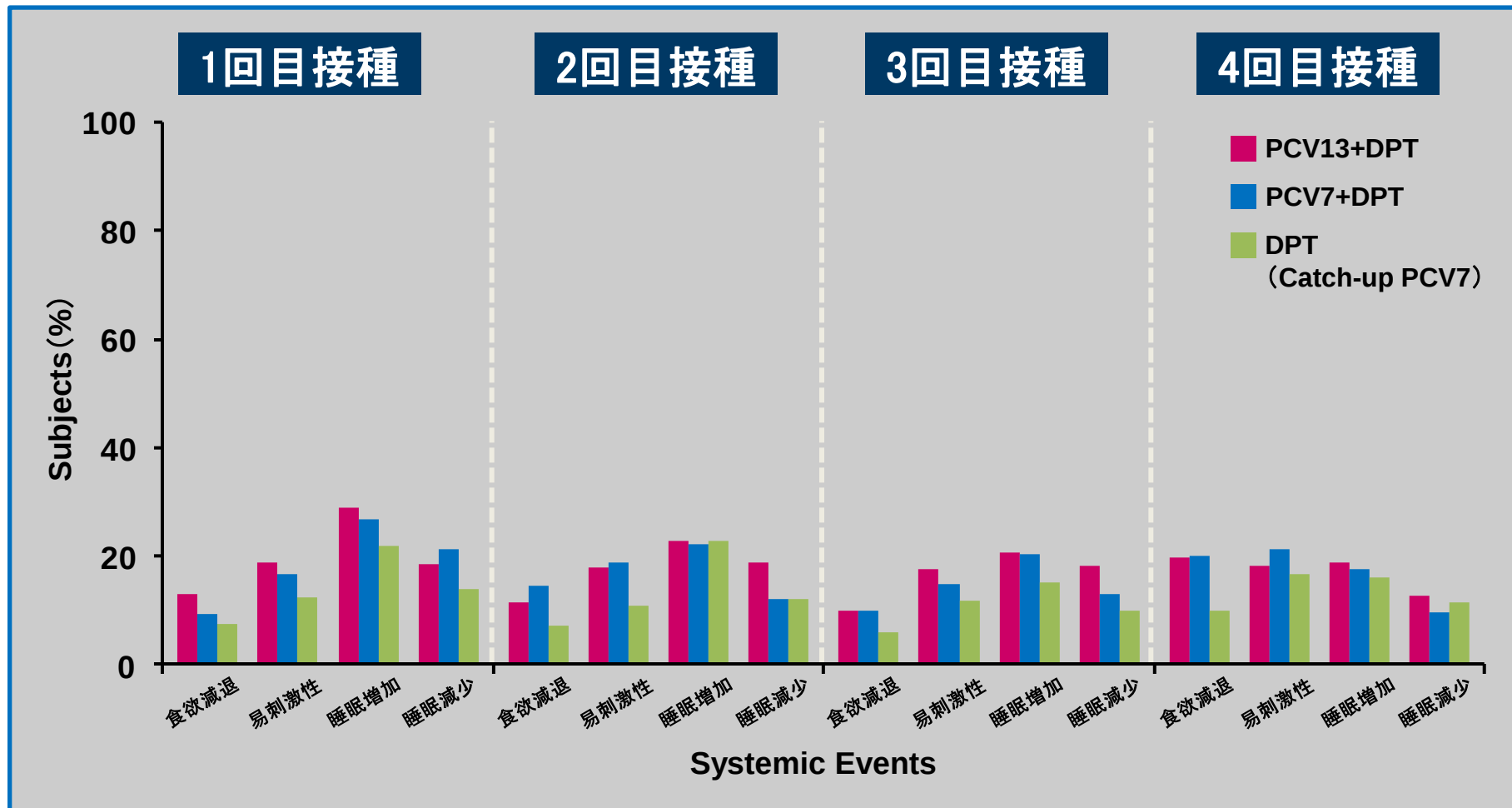


腫脹が報告された被験者(3024試験) - PCV13またはPCV7接種部位

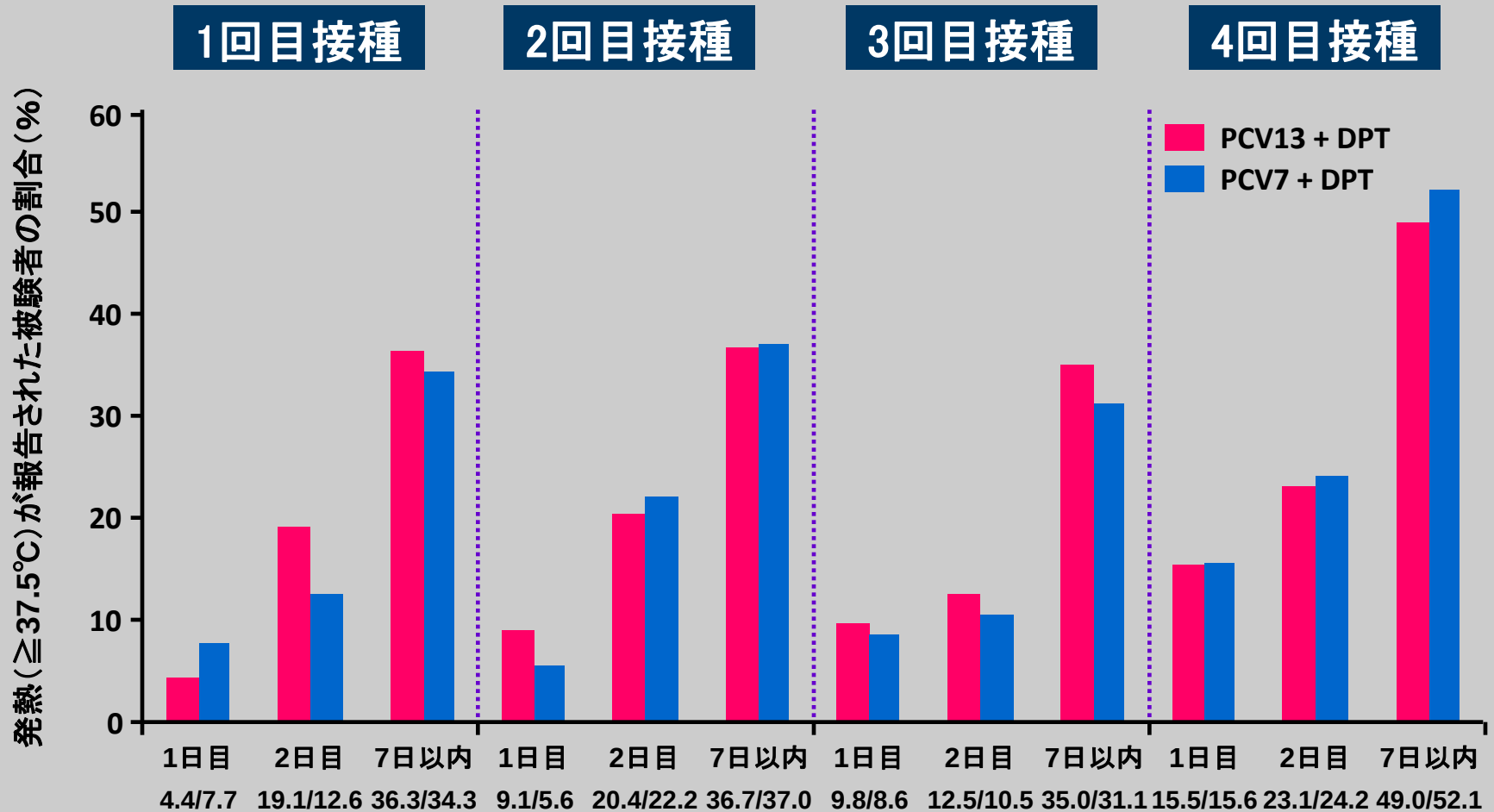


全身反応(発熱以外)が報告された被験者

(3024試験)

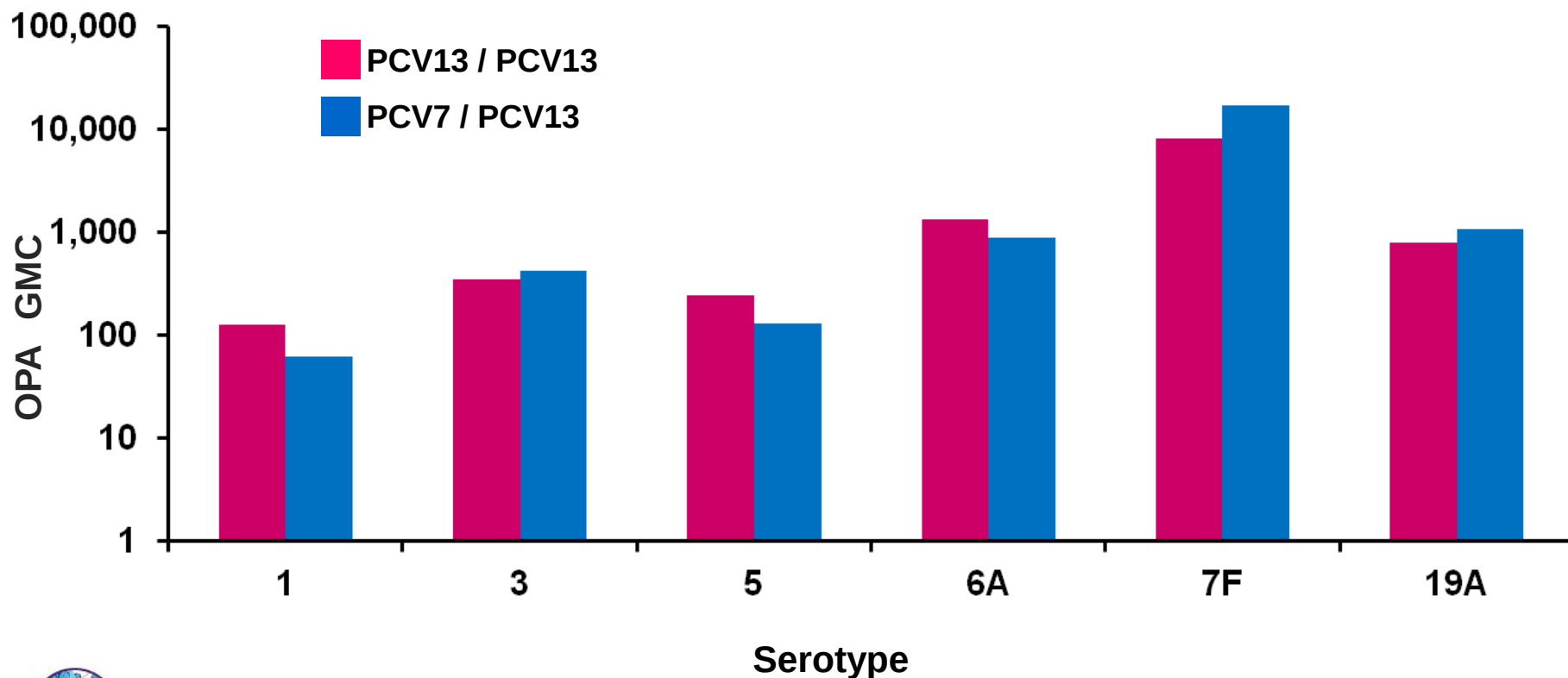


調査期間中に1回でも $\geq 37.5^{\circ}\text{C}$ の発熱がみられた被験者の割合 (3024試験)

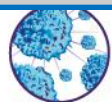
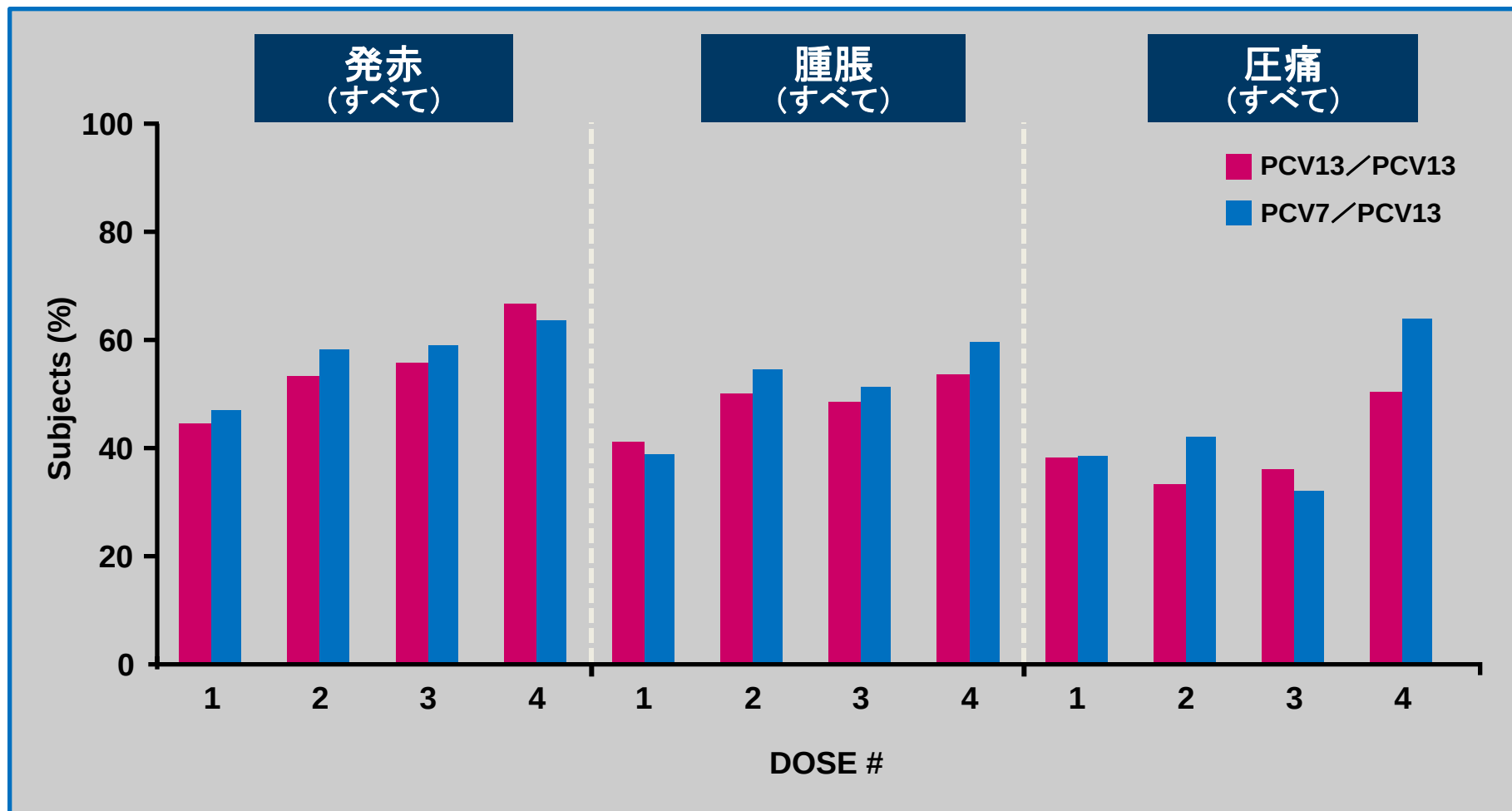


PCV 7 からPCV 13への切り替え接種時の免疫応答 (008試験)

追加免疫終了後のOPA幾何平均抗体価(GMT)
(6追加血清型)



局所反応が報告された被験者(008試験) - PCV13またはPCV7接種部位



Vaccine Research
A Pfizer Research Unit

Data on file, Pfizer Inc, New York, NY.

Pfizer Confidential | 38

発熱が報告された被験者(008試験)

