



沈降ヘモフィルスb型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)の臨床試験データの概要

ワクチン評価に関する小委員会
平成28年3月14日

武田薬品工業株式会社

本日説明させていただくこと



Confidential

1. 沈降ヘモフィルスb型ワクチンについて
2. 国内第III相臨床試験の概要
3. 用法・用量、接種上の注意
4. まとめ



1.沈降ヘモフィルスb型ワクチンについて

沈降ヘモフィルスb型ワクチンについて



海外既承認ワクチン(商品名:VAXEM™ Hib)

- ✓ 平成7年3月 GSK社(旧Novartis社)が開発し、イタリアで承認取得
- ✓ 平成9年8月 WHOのPrequalified vaccine に指定

http://www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/PQ_vaccine_list_en/en/

国内における開発

- ✓ 平成21年5月 輸入販売を目的に導入(開発コード:TAK-816)
- ✓ 平成22年3月～平成25年2月 国内臨床試験実施
(第I相、第III相試験)
- ✓ 平成25年9月 承認申請
- ✓ 平成28年1月 承認取得

国内におけるヴァクセムヒブ水性懸濁注の開発は武田薬品が単独で実施。
製品はGSK社から原液・アジュバント充填済みバイアルを輸入し、武田薬品
が包装し、販売する。

- キャリア蛋白、性状の違いがあるため、生物学的製剤基準名が異なる
- 抗原であるHib多糖含量は同じ

販売名	ヴァクセムヒブ® 水性懸濁注	アクトヒブ®
生物学的製剤基準名	沈降ヘモフィルスb型ワクチン (無毒性変異ジフテリア毒素結合体)	乾燥ヘモフィルスb型ワクチン (破傷風トキソイド結合体)
有効成分	無毒性変異ジフテリア毒素(CRM197)結合 インフルエンザ菌b型 (オリゴ糖の量として10 µg)	破傷風トキソイド結合 インフルエンザ菌b型 (多糖の量として10 µg)
免疫増強剤	リン酸アルミニウム (アルミニウム換算 0.3 mg)	—
性状(剤形)	液状(バイアル) [原液・アジュバント混合済み]	乾燥製剤(バイアル) [添付の溶剤を添加・用時溶解]

2. 国内第III相臨床試験の概要



- TAK-816(ヴァクセムヒブ)の免疫原性及び安全性を、既承認のヒブワクチン(アクトヒブ)を対照として比較検討する
- DPTと同時接種した時のDPTの免疫原性を、対照群と比較することにより検討する



- 多施設共同、無作為化、二重盲検比較試験
- 接種群：
 - TAK-816群(ヴァクセムヒブ+DPTワクチン): 278例
 - アクトヒブ群(アクトヒブ+DPTワクチン): 138例
- 対象被験者：
 - 生後3～7ヵ月齢未満の日本人健康乳児(1回目治験薬接種開始時)

- 免疫原性

- 主要評価項目

- 初回免疫4週後の1.0 µg/mL以上の抗PRP*抗体保有率

- 副次的評価項目

- 初回免疫4週後における以下の項目
 - 抗PRP抗体保有率(≥0.15)、GMT**
 - DPTIに対する抗体保有率、GMT
 - 追加免疫4週後における以下の項目
 - 抗PRP抗体保有率(≥1.0, ≥0.15)、GMT
 - DPTIに対する抗体保有率、GMT

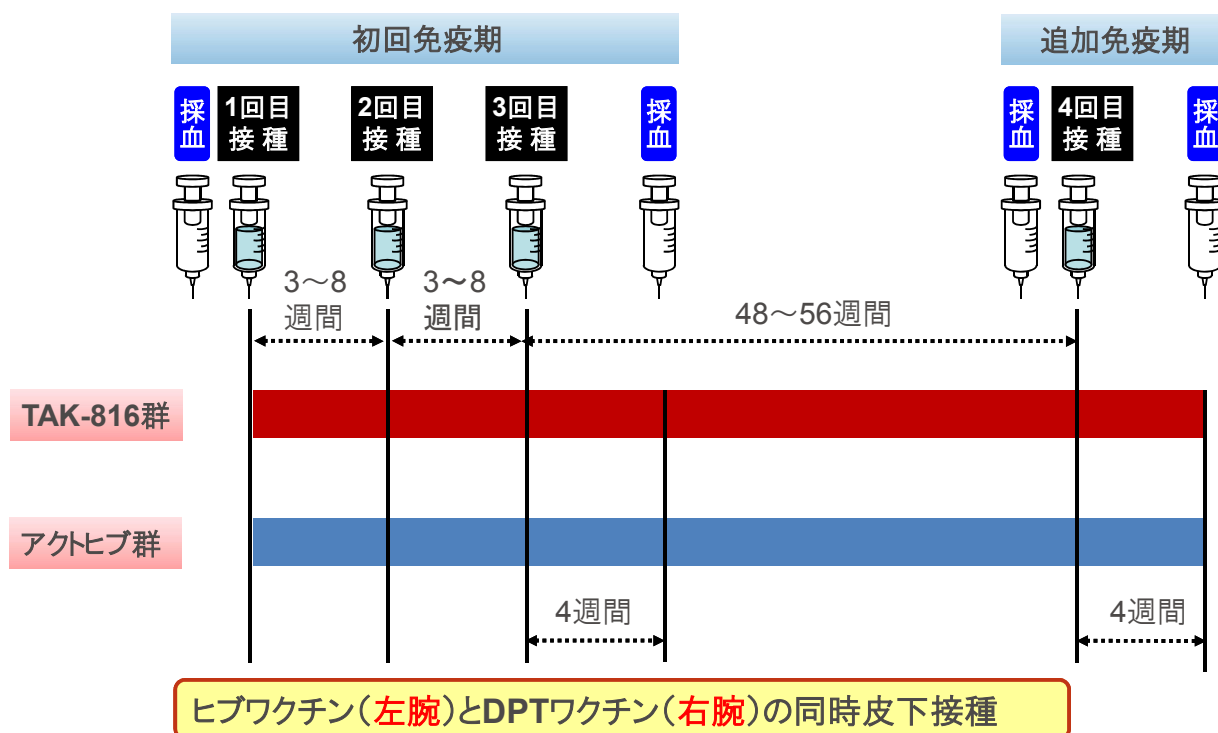
- 安全性

- 治験期間中の有害事象

* PRP; Polyribosylribitol Phosphate (ポリリボシルリビトールリン酸)

** GMT; Geometric Mean Titer (幾何平均抗体価)

接種スケジュール



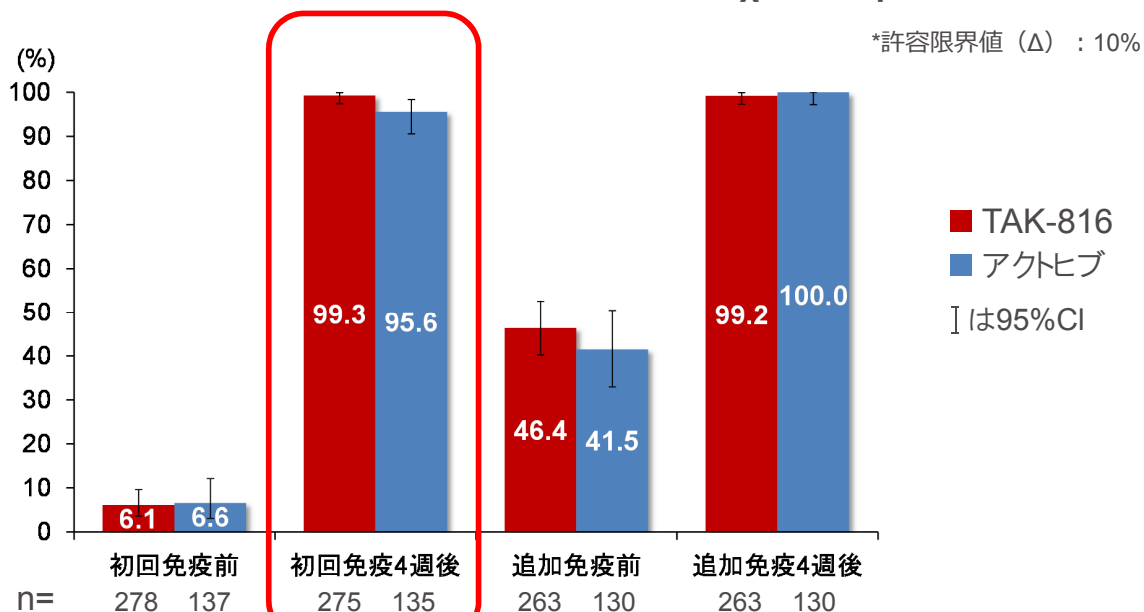


国内第III相臨床試験成績 (免疫原性)

抗PRP抗体保有率(≥1.0 μg/mL)

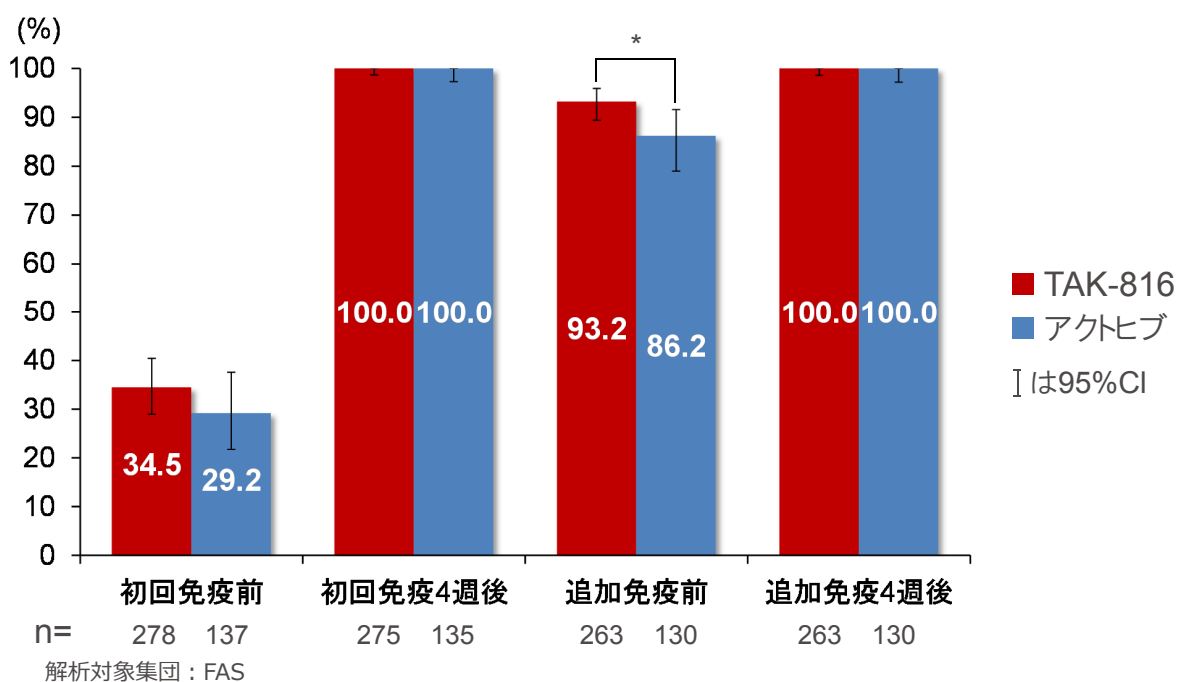


主要評価項目である初回免疫4週後の抗PRP抗体保有率(≥1.0 μg/mL)は、
アクトヒブに対して非劣性であることが検証された(非劣性χ²検定*、p<0.0001)



解析対象集団：最大の解析対象集団 (FAS)
社内資料 (承認時評価資料) より作図

抗PRP抗体保有率(≥0.15 μg/mL)



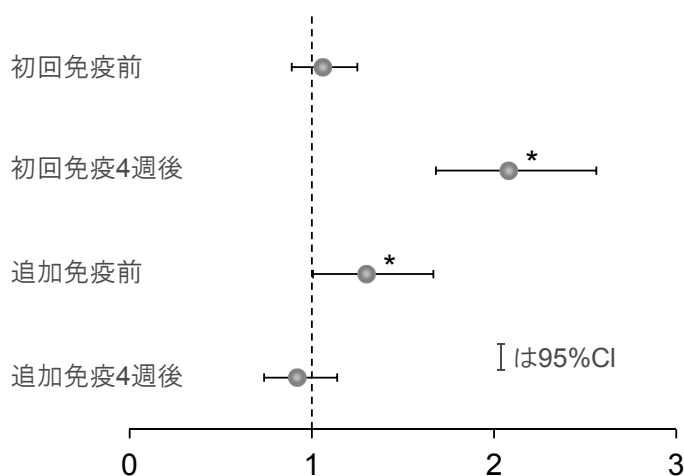
* 有意差あり (差の95%CIの下限値が0を超えている)

社内資料 (承認時評価資料) より作図

抗PRP抗体価のGMT比

抗PRP抗体価のGMT比 (TAK-816/アクトヒブ)

抗PRP抗体価のGMT

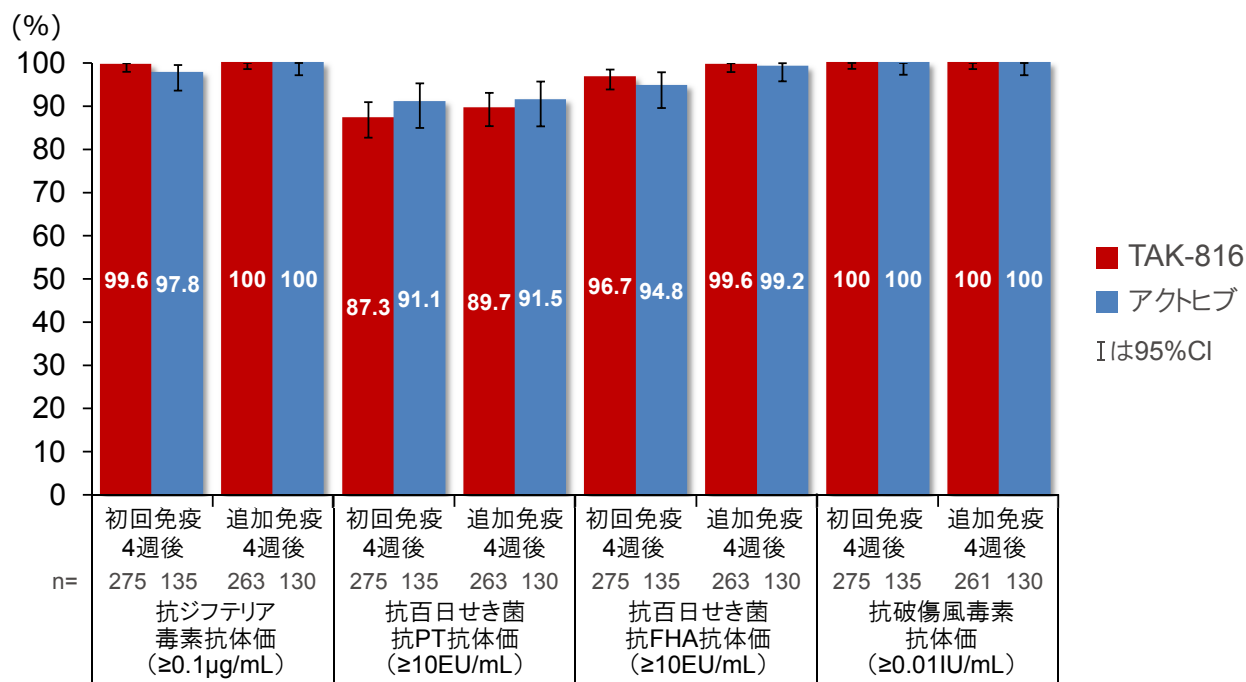


GMT比 (TAK-816/アクトヒブ)	95% CI		TAK-816	アクトヒブ
	Lower	Upper		
1.06	0.890	1.250	0.18 n = 278	0.17 n = 137
2.08*	1.681	2.562	18.00 n = 275	8.67 n = 135
1.30*	1.007	1.668	0.91 n = 263	0.70 n = 130
0.92	0.738	1.139	32.19 n = 263	35.12 n = 130

* 有意差あり (GMT比の95% CI の下限が1.0 を超えている)

社内資料 (承認時評価資料) より作図

DPTの各抗体保有率



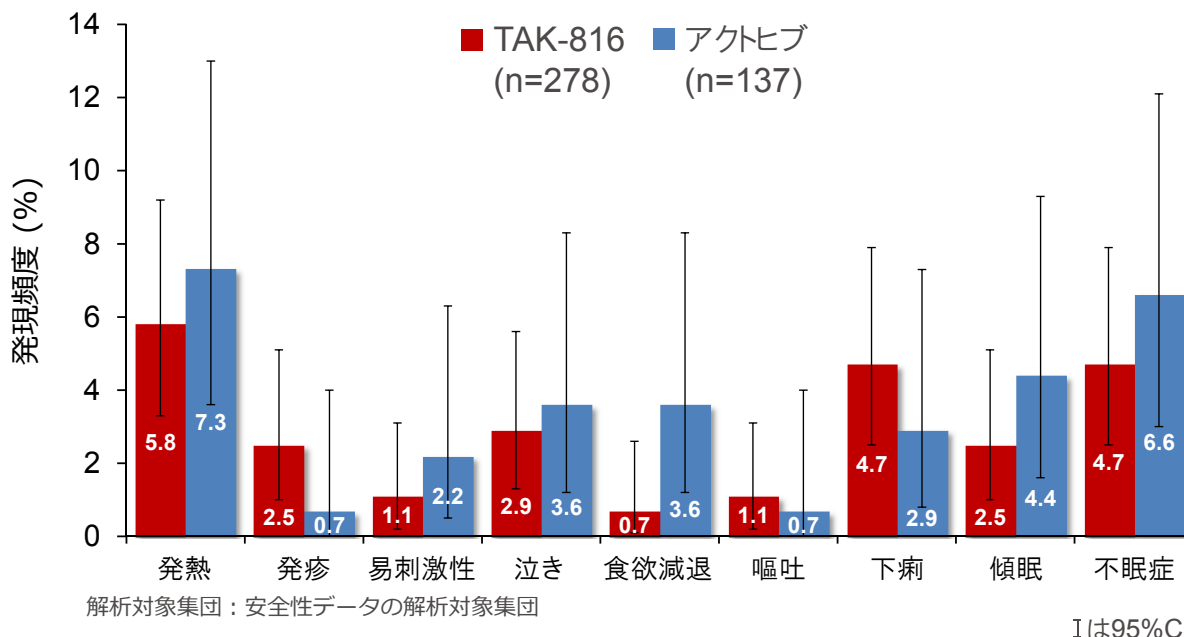
解析対象集団：FAS

群間に有意差は認めなかった

社内資料（承認時評価資料）より作図

国内第III相臨床試験成績 (安全性)

副反応(全身反応)の発現頻度は忍容可能な範囲であった

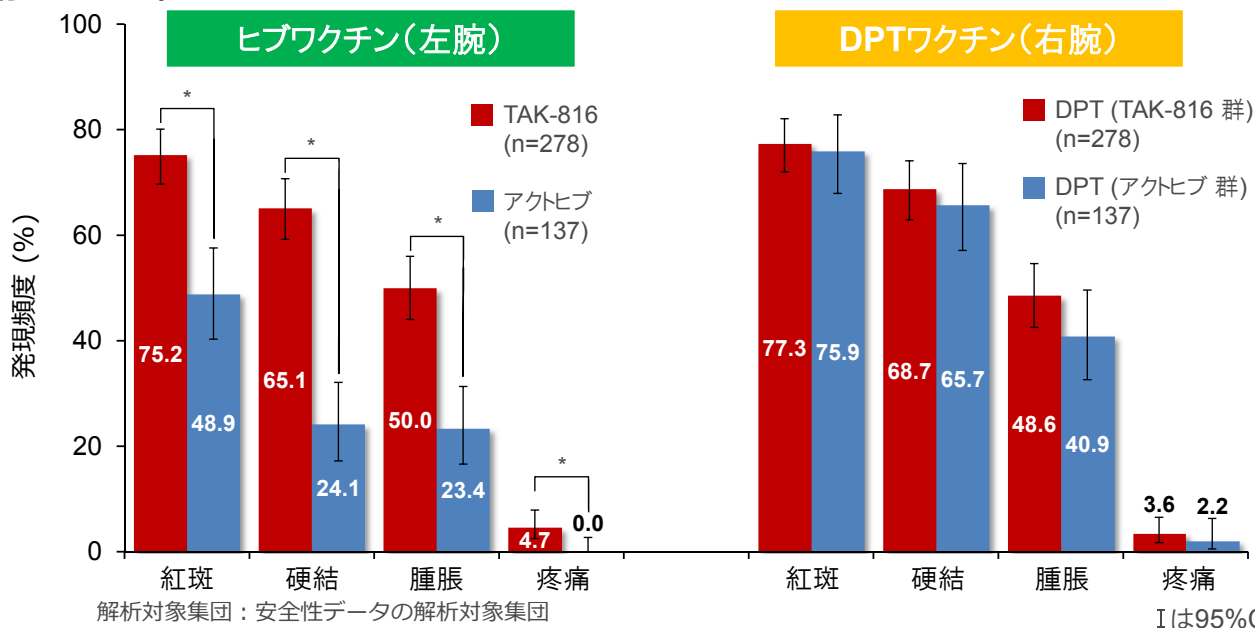


群間の発現頻度に有意差は認めなかった#

予め統計解析計画書に設定されていない追加解析に基づく結果

局所反応(全体**)

TAK-816の副反応(局所反応)の発現頻度は、アクトヒブと比較して高かったが、臨床的に忍容可能な範囲であった。また、TAK-816の副反応(局所反応)は右腕に接種したDPTワクチンの発現頻度と有意差は認めなかった。



* 有意差あり (差の95%CIの下限値が0を超えている) #

予め統計解析計画書に設定されていない追加解析に基づく結果

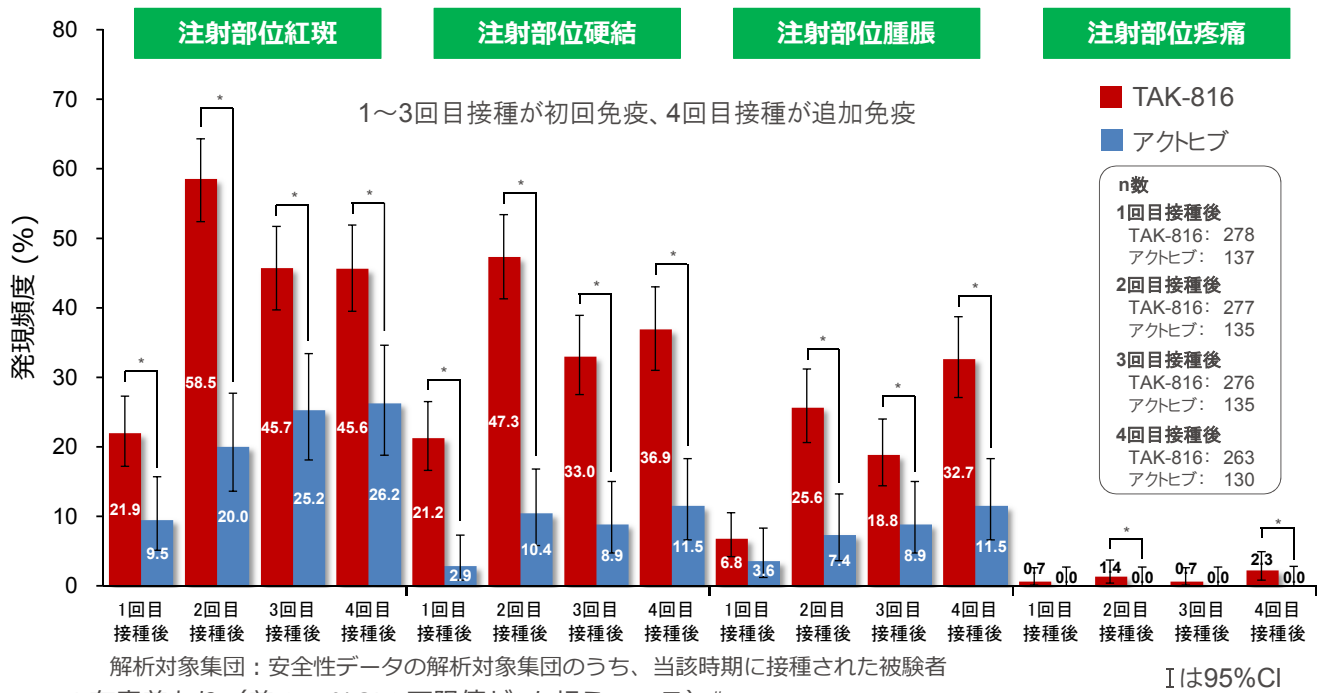
程度はすべて一過性で容易に耐えられるものであった

局所反応(接種回毎)



Confidential

2回目接種以降、副反応(局所反応)の発現頻度は増えなかった。



18

#: 予め統計解析計画書に設定されていない追加解析に基づく結果

武田薬品工業株式会社

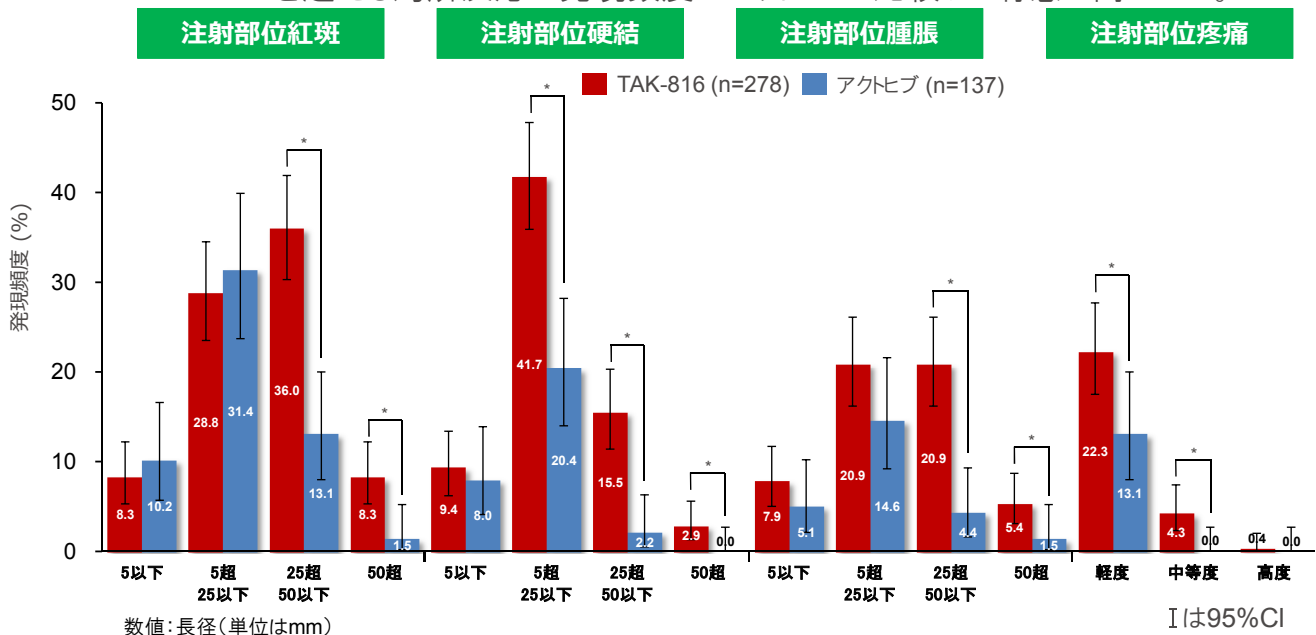
局所反応の発現頻度(大きさ別)(被験者日誌)



Confidential

局所反応の大きさは、多くが長径50 mm以下であった。

50 mmを超える局所反応の発現頻度はアクトヒブと比較して有意に高かった。



19

#: 予め統計解析計画書に設定されていない追加解析に基づく結果

武田薬品工業株式会社



国内第III相臨床試験 (まとめ)

＜免疫原性のまとめ＞



- 初回免疫4週後の抗体保有率($\geq 1.0 \mu\text{g/mL}$)はアクトヒブと非劣性であることが検証された
- 追加免疫によりアクトヒブと同程度の抗体価を示し、ブースター効果が認められた

☆ 発症予防効果と相関する抗PRP抗体保有率を指標としてアクトヒブに対する非劣性が検証



**Hib感染症に対して
アクトヒブと同等の有効性が期待できる**

(注) PMDA審査結果報告書からの結論抜粋

- 重篤な副反応の発現はなかった
- 全身反応(発熱等)の発現頻度から、忍容可能であった。
- 局所反応の副反応発現頻度は、アクトヒブと比較すると高かったが、臨床的に忍容可能な範囲であった。
 - 多くが長径 5 cm 以下であった。
5 cm を超える局所反応の発現頻度は、アクトヒブと比較して有意に高かった#
 - 瘢痕化等の後遺症もなくすべて回復した
 - ヴァクセムヒブの接種中止に至った局所反応はなかった



安全性は忍容可能

(注) PMDA審査結果報告書からの結論抜粋

3. 用法・用量、接種対象者 及び接種時期

添付文書上の用法・用量は現行のヒブワクチンと同じ

販売名	ヴァクセムヒブ® 水性懸濁注	アクトヒブ®
用法・用量	<p>初回免疫： 通常、1回 0.5 mL ずつを3回、いずれも3週間以上の間隔で皮下に注射する。</p> <p>追加免疫： 通常、初回免疫後、約1年の間隔をおいて、0.5 mLを1回皮下に注射する。</p>	<p>本剤を添付溶剤 0.5 mL で溶解し、その全量を1回分とする。¹⁾</p> <p>初回免疫： 通常、3回、いずれも4～8週間の間隔で皮下に注射する。 ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。²⁾</p> <p>追加免疫： 通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。</p>

¹⁾ヴァクセムヒブ： 液状（バイアル製剤）
アクトヒブ： 凍結乾燥品（バイアル製剤；添付の溶剤を添加・用時溶解）

²⁾ヴァクセムヒブ： 「3週間以上の間隔」
アクトヒブ： 「ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる」

用法・用量に関する接種上の注意

- 接種対象者及び接種時期は同じ（2か月齢以上5歳未満の間、標準は2か月齢以上7か月齢未満）
- 接種もれ者に対する用法・用量については、添付文書上の規定なし

販売名	ヴァクセムヒブ® 水性懸濁注	アクトヒブ®
用法・用量に関する接種上の注意	<p>(1) 接種対象者・接種時期</p> <p>本剤の接種は2か月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、初回免疫については標準として2か月齢以上7か月齢未満の者に、接種を開始する。</p>	<p>(1) 接種対象者・接種時期</p> <p>本剤の接種は2か月齢以上5歳未満の間にある者に行うが、標準として2か月齢以上7か月齢未満で接種を開始すること。また、接種もれ者に対しては下記のように接種回数を減らすことができる。</p> <p>○ 接種開始年齢が7か月齢以上12か月齢未満の場合 初回免疫：通常、2回、4～8週間の間隔で皮下に注射する。ただし、医師が必要と認めた場合には3週間の間隔で接種することができる。 追加免疫：通常、初回免疫後おおむね1年の間隔をおいて、1回皮下に注射する。</p> <p>○ 接種開始年齢が1歳以上5歳未満の場合 通常、1回皮下に注射する。</p>



4. まとめ

ヴァクセムヒブのまとめ



- **効果:**
免疫原性(抗PRP抗体保有率)で非劣性が検証され、アクトヒブと同等のHib感染予防効果が期待できる
- **安全性:**
忍容可能。
国内臨床試験で重篤な副反応の発現なし
- **用法・用量、接種上の注意:**
既承認のヒブワクチンと同様に接種可能



**ヴァクセムヒブはアクトヒブと同様にHib ワクチンの
選択肢の1 つになり得る**

(注) PMDA審査結果報告書からの結論抜粋