

沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン トリビックの一部変更承認申請 に関する臨床試験データの概要

ワクチン評価に関する小委員会
2016年6月22日

一般財団法人 阪大微生物病研究会

本日説明させていただくこと

BIKEN

2

1. トリビックについて
2. 国内第Ⅲ相臨床試験(概要、成績)
3. 用法・用量
4. まとめ

トリビックについて

トリビックについて

国内における開発状況

- ✓ 1981年 無菌体百日せきワクチンを含む沈降精製百日せきジフテリア破傷風混合ワクチン(DPT)の開発、導入

➡ 乳幼児における百日咳患者の減少 (IASR, 29: 65-66, 2008)

✓2006年6月 トリビック(チメロサルフリー) 承認取得

- 青年・成人において、百日せきの散発的な流行、百日せき患者数の増加
(IASR, 29: 65-66, 2008、IASR, 33: 321-322, 2012)
- 第2期予防接種において、百日せきの抗原を含むワクチン接種を求める要望書
(日本小児科学会「予防接種に関する要望書」:http://www.jpeds.or.jp/modules/activity/index.php?content_id=179)

- 第2期予防接種の対象年齢である11歳以上13歳未満の健康小児に対し、DTの代わりにDPTを追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討する臨床研究が実施された

(厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業 ワクチンの有用性向上のための エビデンス及び方策に関する研究 平成19年度～平成21年度総合研究報告書 2010, p106-131)

✓2014年4月～2014年8月	国内第Ⅲ相臨床試験実施
✓2015年4月	承認事項一部変更承認申請
✓2016年2月	承認取得

国内第Ⅲ相臨床試験*の概要

*試験名：BKD1A試験

試験目的

7

- 本剤の安全性、並びに百日せき抗原(PT、FHA)、ジフテリアトキソイド(D)及び破傷風トキソイド(T)に対する免疫原性を既承認の沈降ジフテリア破傷風混合トキソイド(DT)と比較検討する。

試験デザイン

8

- 多施設共同、無作為化、評価者盲検並行群間比較試験
- 対象者：
 - ―DPTを乳幼児期に3回又は4回接種された11歳～13歳未満の健康小児
- 接種群：
 - ―本剤群:223例
 - ―DT群 :222例
- 用法・用量：
 - ―本剤群:皮下、1回0.5mL
 - ―DT群 :皮下、1回0.1mL

評価項目(免疫原性;主要評価項目)

9

- 各抗原(PT, FHA, D, T)に対して、ブースター反応が認められた被験者の割合(ブースター反応率)
 - ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドに対するブースター反応率について、**DTに対する本剤の非劣性**を検証する。
 - PT及びFHAに対するブースター反応率の95%信頼区間の下限値が**80%を超えること**を検証する。

抗体価測定方法及びブースター反応の定義

PT FHA	ELISA法	接種前の抗体価が $\geq 20\text{EU}^*/\text{mL}$ 未満の場合: 接種後抗体価が $20\text{EU}^*/\text{mL}$ 以上かつ接種前抗体価の4倍以上上昇 接種前の抗体価が $\geq 20\text{EU}^*/\text{mL}$ 以上の場合: 接種後抗体価が接種前抗体価の2倍以上上昇
ジフテリアトキソイド	中和法	接種後抗体価が $\geq 0.4\text{IU}^{**}/\text{mL}$ 以上かつ接種前抗体価の4倍以上上昇
破傷風トキソイド	間接凝集試験法	

*:ELISA単位、**:国際単位

評価項目

10

主要評価項目の設定について

- Tdapとして海外で広く用いられているBoostrix®の米国における開発時の臨床試験において、PT,FHAに対するブースター反応率の95%信頼区間の下限値が80%を上回ることが検証された。
- 米国、オーストリアにおける臨床研究において、Tdap接種による百日せきに対するワクチン効果が報告されている。
(*N Engl J Med*, 353: 1555-1563, 2005), (*Pediatr Infect Dis J*, 28: 152-153, 2009), (*J Infect Dis*, 210: 942-953, 2014)
- ジフテリアトキソイド及び破傷風トキソイドの発症防御レベルは、それぞれ0.1 国際単位(IU)/mL以上及び0.01 IU/mL 以上とされている。
(平成20 年度感染症流行予測調査報告書, 厚生労働省健康局結核感染症課 国立感染症研究所感染症情報センター, 平成23 年4 月)
- 接種前の抗体価に対して4倍以上抗体価が上昇することは意味のある抗体価上昇とされている。(小児感染免疫, 23: 89-95, 2011)

安全性

一 治験期間中(接種28～42日後)の有害事象

11

国内第Ⅲ相臨床試験*の成績

～有効性～

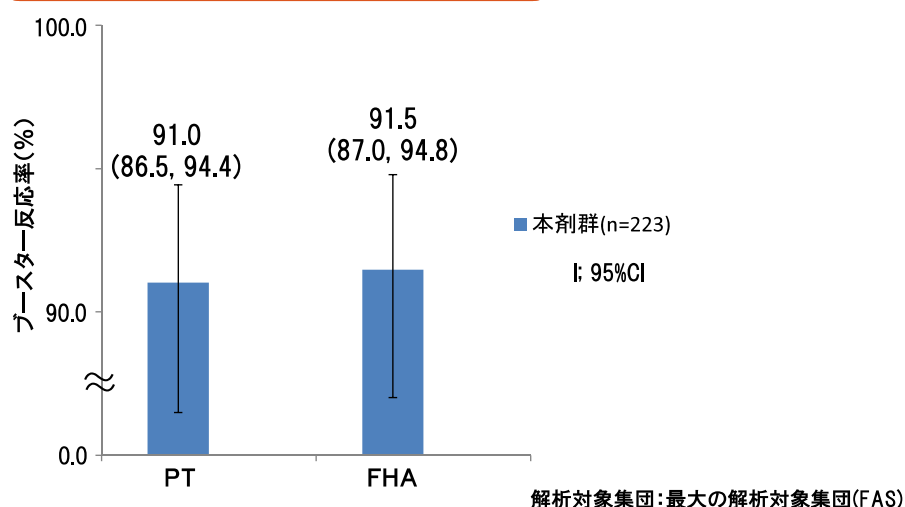
*試験名：BKD1A試験

有効性

ブースター反応率(主要評価項目)

12

百日せきPT、百日せきFHA

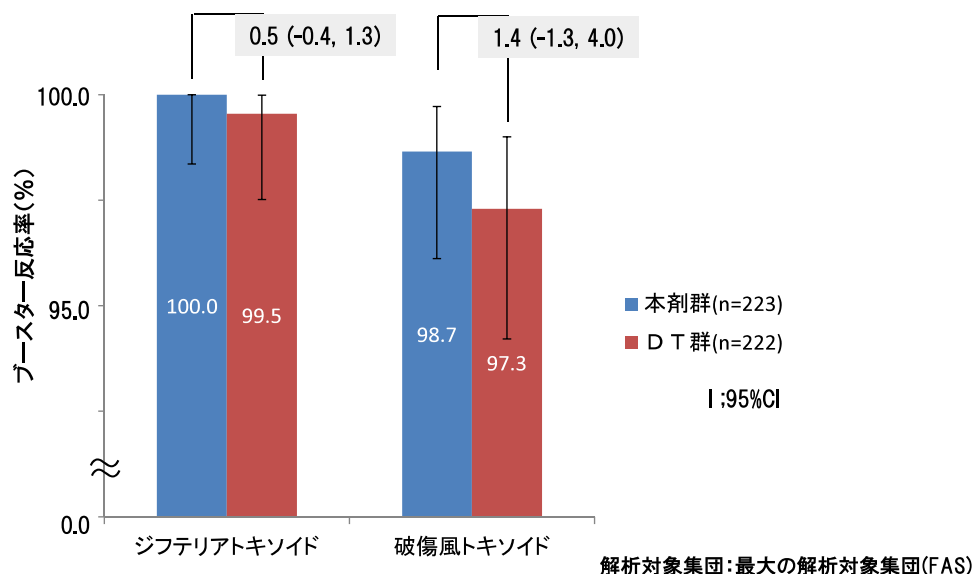


- 百日せきPT, FHAともにブースター反応率の95%信頼区間の下限値が80%を上回ることが検証された。

ブースター反応率(主要評価項目)

13

ジフテリアトキソイド、破傷風トキソイド



- 本剤群とDT群のブースター反応率の差の95%信頼区間の下限値は、-10%を上回り、DTに対する非劣性が検証された。

14

国内第Ⅲ相臨床試験*の成績

～安全性～

*試験名：BKD1A試験

安全性 有害事象及び副反応発現率

BIKEN

15

解析対象集団: 安全性解析対象集団

n: 解析対象例数

	有害事象				副反応			
	本剤群(DPT) (n=223名)		DT群 (n=222名)		本剤群(DPT) (n=223名)		DT群 (n=222名)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	201	90.1	199	89.6	200	89.7	189	85.1
接種部位	200	89.7	188	84.7	200	89.7	188	84.7
接種部位以外	72	32.3	75	33.8	24	10.8	11	5.0
重篤	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
治験の中止	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

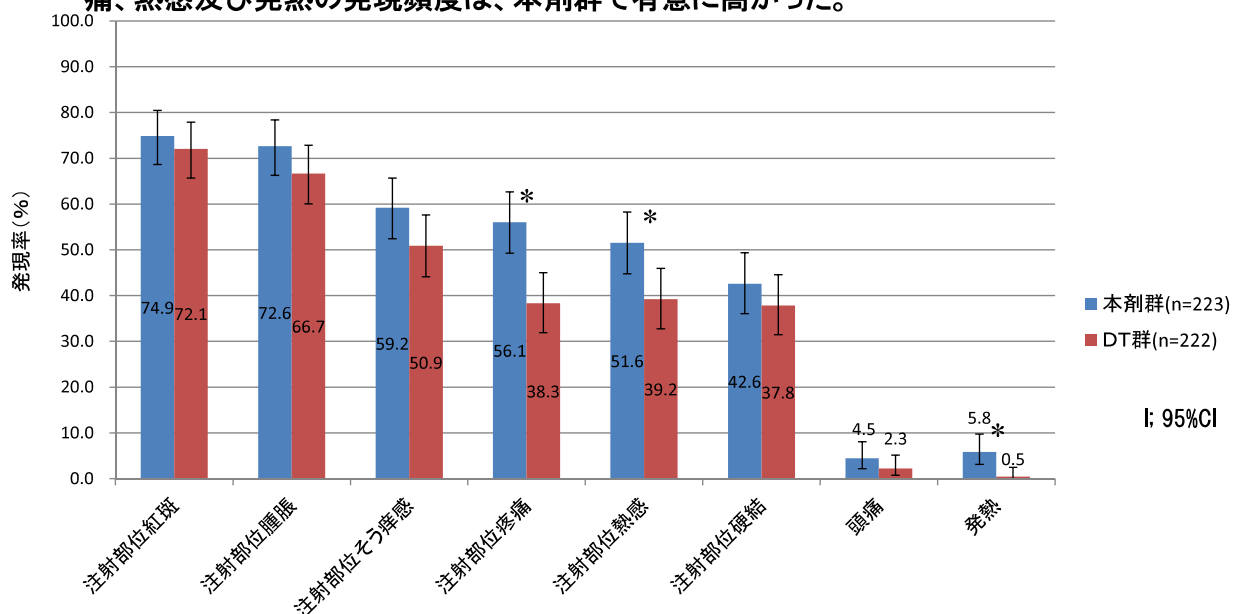
- 両群間において全有害事象及び全副反応の発現割合に大きな違いはなかった。
- いずれの群においても、死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。

安全性(副反応**)

BIKEN

16

- 各副反応の発現割合は、本剤群でDT群より高い傾向が認められ、注射部位の疼痛、熱感及び発熱の発現頻度は、本剤群で有意に高かった。



解析対象集団: 安全性解析対象集団

* 有意差あり(差の95%信頼区間の下限値が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

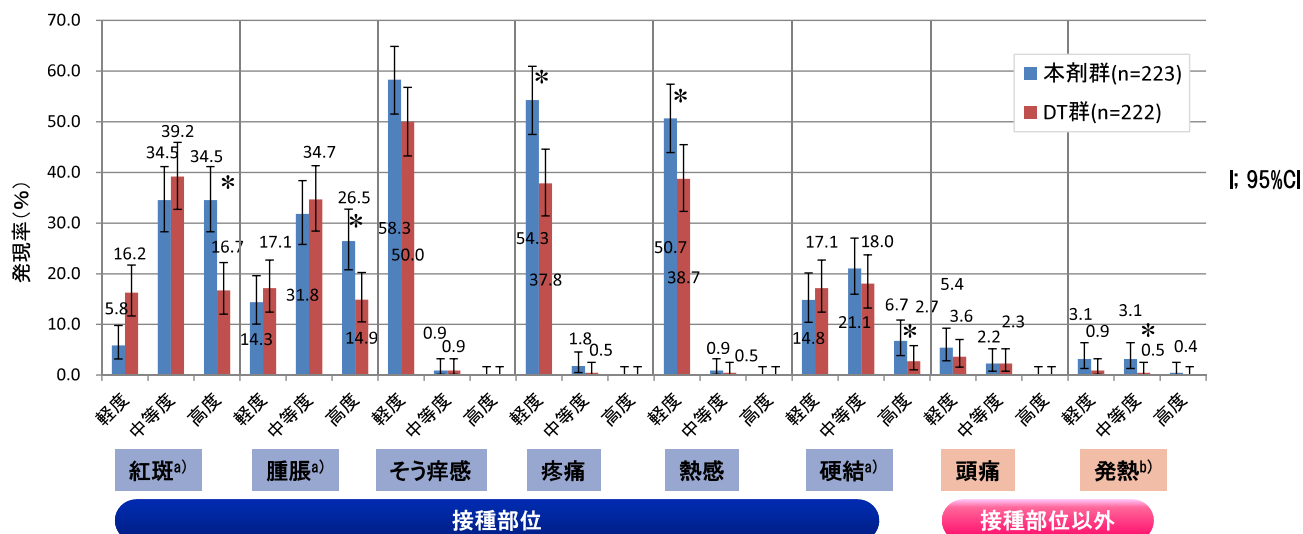
** 同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合、1例とカウント

安全性 重症度別(有害事象**)

BIKEN

17

- 接種部位の有害事象のほとんどは軽度又は中等度であった。
- 高度の注射部位の紅斑、腫脹及び硬結の発現頻度はDT群に比較して有意に高かった。



重症度分類基準:

a) 軽度: 長径2cm未満、中等度: 長径2cm以上5cm以下、高度: 長径5cm超

b) 軽度: 37.5℃以上38.0℃未満、中等度: 38.0℃以上39.0℃未満、高度: 39.0℃以上

解析対象集団: 安全性解析対象集団

* 有意差あり(差の95%信頼区間の下限値が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

** 同一被験者で同一の事象が複数回発現した場合、最も重い重症度を1例としてカウント

BIKEN

18

国内第Ⅲ相臨床試験*

～まとめ～

*試験名: BKD1A試験

有効性のまとめ

19

- 本剤のPT及びFHAに対するブースター反応率は、両側95%信頼区間の下限值がいずれも80%を上回り、海外Tdapと同等のPT及びFHAに対するブースター反応が誘導された。
- 本剤のジフテリア及び破傷風トキソイドに対する免疫原性はDTに劣らないことが検証された。



追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待できる。

※PMDA審査結果報告書より抜粋

安全性のまとめ

20

- 死亡及び重篤な有害事象の発現はなかった。
- 本剤群とDT群の全副反応の発現頻度は、それぞれ89.7%及び85.1%であり、両群で大きな違いはなかった。
- 接種部位の副反応発現頻度は本剤群で高い傾向であった。
- 高度の有害事象(注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結)の発現頻度は本剤群で高かったものの、いずれも回復している。



安全性は許容可能

成人に対する臨床成績*

BIKEN

*試験名：BKD2試験

21

- 20歳以上65歳未満の健康成人20例に本剤0.5mLを接種した。
 - ✓ 重篤な有害事象、特有な事象や新たに注意を要する事象は認められていない。
 - ✓ 各抗原に対する抗体価(幾何平均抗体価)の上昇が認められた。
 - ワクチン効果が減弱した者への百日せきに対する有効性も期待できる。
- 本剤は、DTと同様の臨床的位置付けで、百日せきに対する有効性も期待できるワクチンとして、乳幼児期にDPT又はDPT-I PVの第1期予防接種を実施した者に対し、成人も含め、追加接種する位置付けを持つ。

※PMDA審査結果報告書より抜粋

BIKEN

22

用法・用量

用法・用量

23

初回免疫：

通常、1回0.5 mLずつを3 回、いずれも3～8週間の間隔で皮下に注射する。

追加免疫：

第1回の追加免疫には、通常、初回免疫後6か月以上の間隔を
おいて、0.5mL を1回皮下に注射する。以後の追加免疫には、通
常、1回0.5mL を皮下に注射する。

（下線部は今回の一変において追加・修正）

24

まとめ

トリビックのまとめ

25

□ 効果：

本剤の4回接種後の追加接種時における百日せき、ジフテリア及び破傷風に対する有効性は期待される。

□ 安全性：

認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能。

※PMDA審査結果報告書より抜粋