

2023(令和5)年8月29日

沈降精製百日せきジフテリア破傷風
不活化ポリオヘモフィルスb型混合ワクチン

ゴービック水性懸濁注シリンジ 承認申請に関する臨床試験成績等の概要

予防接種基本方針部会
ワクチン評価に関する小委員会
2023年8月29日

本日も説明する内容

- ゴービック水性懸濁注シリンジについて
- 臨床試験一覧
- 国内第Ⅲ相試験成績の概要
 - ・ 試験デザイン
 - ・ 有効性
 - ・ 安全性
 - ・ まとめ
- 用法及び用量、接種対象者・接種時期
- 医薬品リスク管理計画

ゴービック水性懸濁注シリンジについて

- 田辺三菱製薬株式会社から**Hib原薬***を導入し、阪大微生物病研究会の**4種混合ワクチン** (テトラビック皮下注シリンジ)と混合した**5種混合ワクチン** (開発コード：BK1310)

*海外にて製造販売されていたHibワクチン (国内未承認) と同一の有効成分を有する

効能又は効果	百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎及びインフルエンザ菌b型による感染症の予防
有効成分	百日せき菌の防御抗原 4単位以上 ジフテリアトキソイド 15Lf以下 破傷風トキソイド 2.5Lf以下 不活化ポリオウイルス1型 (Sabin株) 1.5DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス2型 (Sabin株) 50DU ^{注)} 不活化ポリオウイルス3型 (Sabin株) 50DU ^{注)} インフルエンザ菌b型オリゴ糖-CRM ₁₉₇ 結合体 オリゴ糖の量として10μg
特長	<ul style="list-style-type: none">• 1剤で5種抗原に対する基礎免疫の付与が可能• 混合化により乳幼児への接種回数が減る• 筋肉内接種が可能で、接種経路の選択肢が広がる• 液状シリンジ1剤品のため用事調製不要で、接種ミスや有害事象リスクを低減できる
承認年月日	2023年3月27日

注) DU : D抗原単位

以下のスライドでは、ゴービック水性懸濁注シリンジを「ゴービック」と表記する

臨床試験一覧

➤ BK1310-J01試験：第Ⅲ相試験

- ・BK1310の健康乳幼児を対象とした探索的試験
- ・(コホート1):ランダム化、二重盲検、並行群間、多施設共同試験
- ・(コホート2):ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験

➤ BK1310-J02試験：第Ⅲ相試験

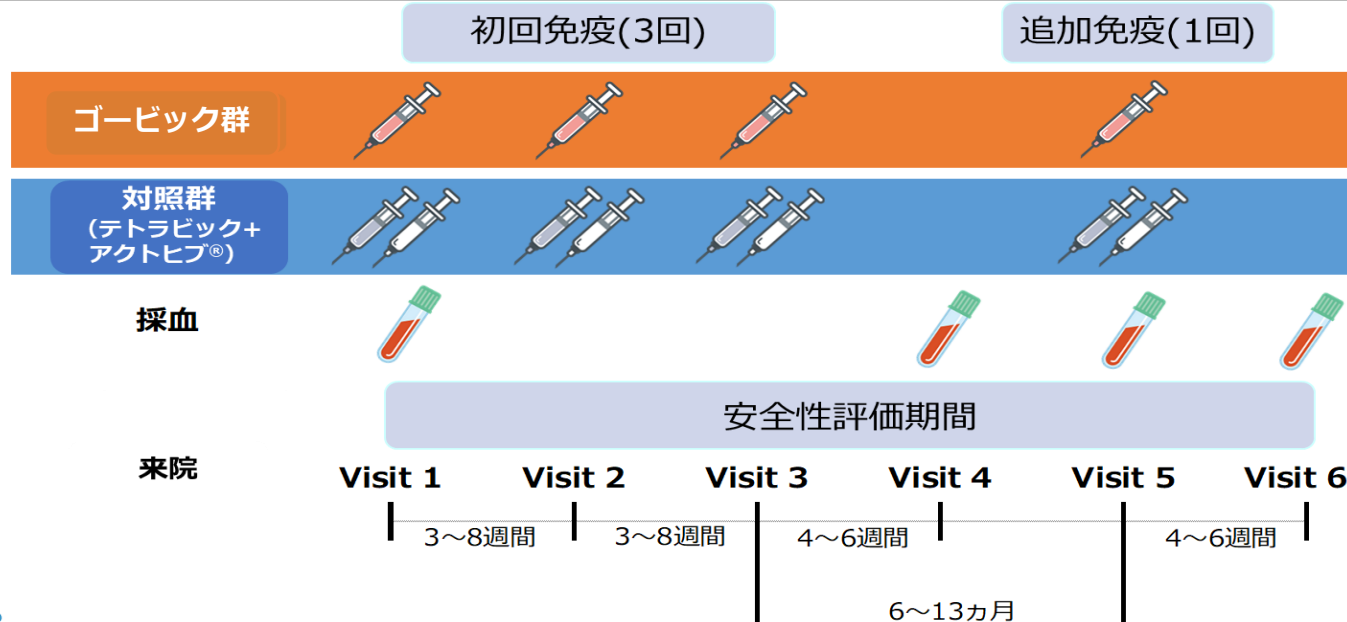
- ・BK1310の健康乳幼児を対象とした筋肉内投与試験
- ・非盲検、非対照、多施設共同試験

➤ BK1310-J03試験：第Ⅲ相試験

- ・BK1310の健康乳幼児を対象とした検証的試験
- ・ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験

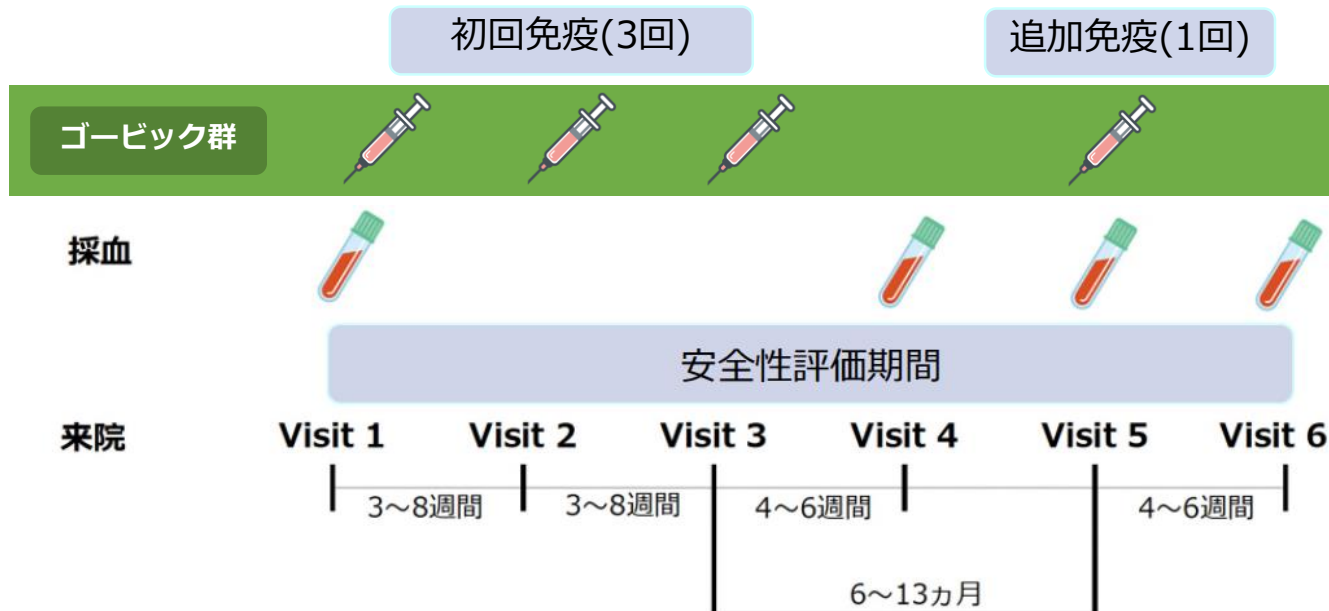
BK1310-J03試験 試験デザイン

目的	<ul style="list-style-type: none"> ・ ゴービックの各抗原に対する初回免疫後の抗体保有率について、対照群に対する非劣性を検証する。 ・ ゴービックの有効性及び安全性を検討する。
対象	生後2カ月以上43カ月未満の健康乳幼児（推奨月齢：生後2カ月以上7カ月未満） 目標被験者数：260名
試験デザイン	ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間、多施設共同試験
接種方法	BK1310群：ゴービック、1回接種量0.5mLを皮下接種 対照群：テトラビック皮下注シリンジ及びアクトヒブ®、1回接種量それぞれ0.5mLを皮下接種
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回免疫後における1μg/mL以上の抗PRP抗体（Hibに対する抗体）保有率 ・ 初回免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の抗体保有率 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回免疫後における0.15 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率及び抗PRP抗体の幾何平均抗体価 ・ 追加免疫後における1 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率、0.15 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率及び抗PRP抗体の幾何平均抗体価 ・ 初回免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の幾何平均抗体価 ・ 追加免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の抗体保有率及び幾何平均抗体価 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 有害事象及び副反応



BK1310-J02試験 試験デザイン

目的	ゴービックを筋肉内接種した際の有効性及び安全性を検討する。
対象	生後2カ月以上43カ月未満の健康乳幼児（推奨月齢：生後2カ月以上7カ月未満） 目標被験者数：30名
試験デザイン	非盲検、非対照、多施設共同試験
接種方法	ゴービック、1回接種量0.5mLを筋肉内接種
評価項目	<p>【主要評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回免疫後における1μg/mL以上の抗PRP抗体保有率 ・初回免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の抗体保有率 <p>【副次評価項目】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・初回免疫後における0.15 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率及び抗PRP抗体の幾何平均抗体価 ・追加免疫後における1 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率、0.15 μg/mL以上の抗PRP抗体保有率及び抗PRP抗体の幾何平均抗体価 ・初回免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の幾何平均抗体価 ・追加免疫後におけるDPT-IPV関連抗体の抗体保有率及び幾何平均抗体価 <p>【安全性】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・有害事象及び副反応

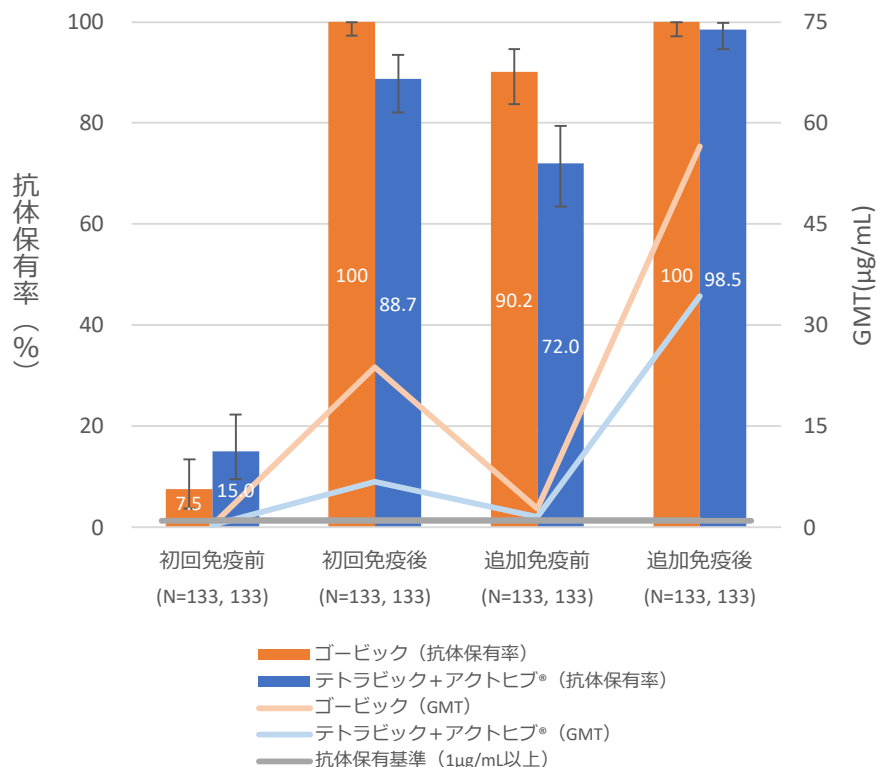


抗PRP抗体保有率(1 μ g/mL以上)及び幾何平均抗体価

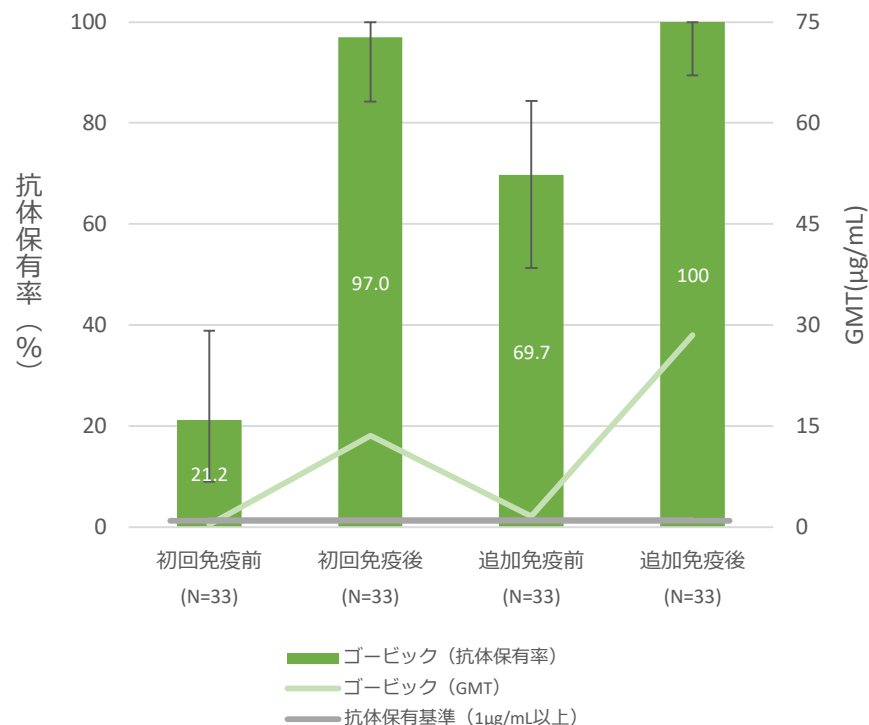
皮下接種試験 : ゴービック群における初回免疫後の抗PRP抗体保有率は100%であり、対照群に対して非劣性であることが検証された。

筋肉内接種試験 : 初回免疫後の抗PRP抗体保有率は97.0%であった。

J03試験 (皮下接種)



J02試験 (筋肉内接種)



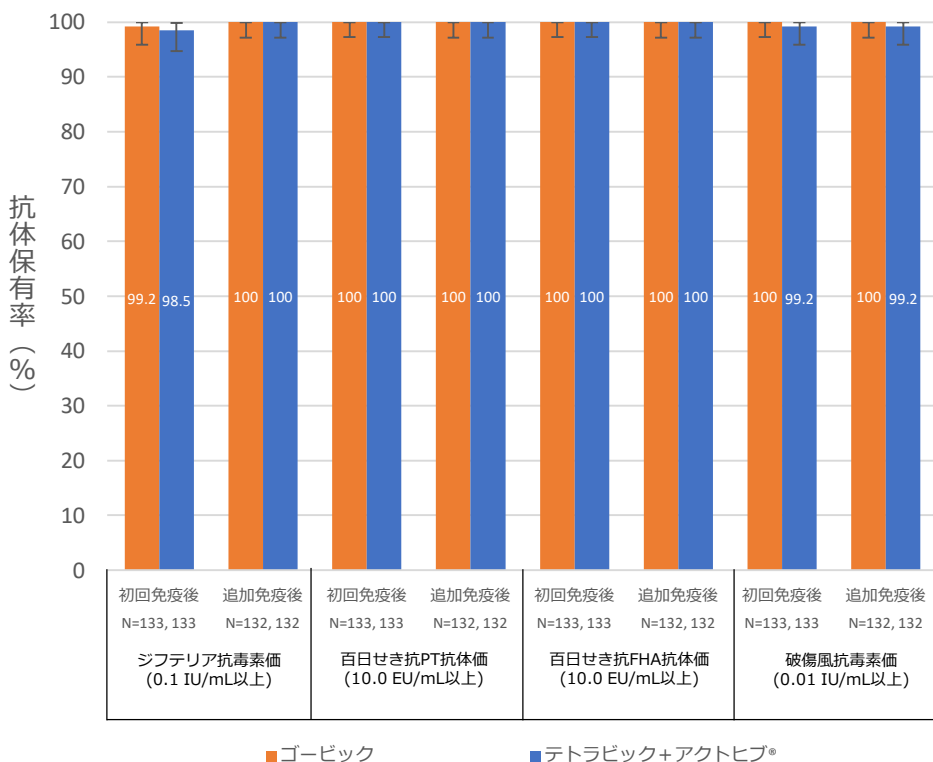
N : 評価例数、 エラーバー : 95%CI
 初回免疫前及び追加免疫前の抗体保有率は、予め統計解析計画書に設定されていない追加解析に基づく結果

抗体保有率(ジフテリア、百日せき、破傷風)

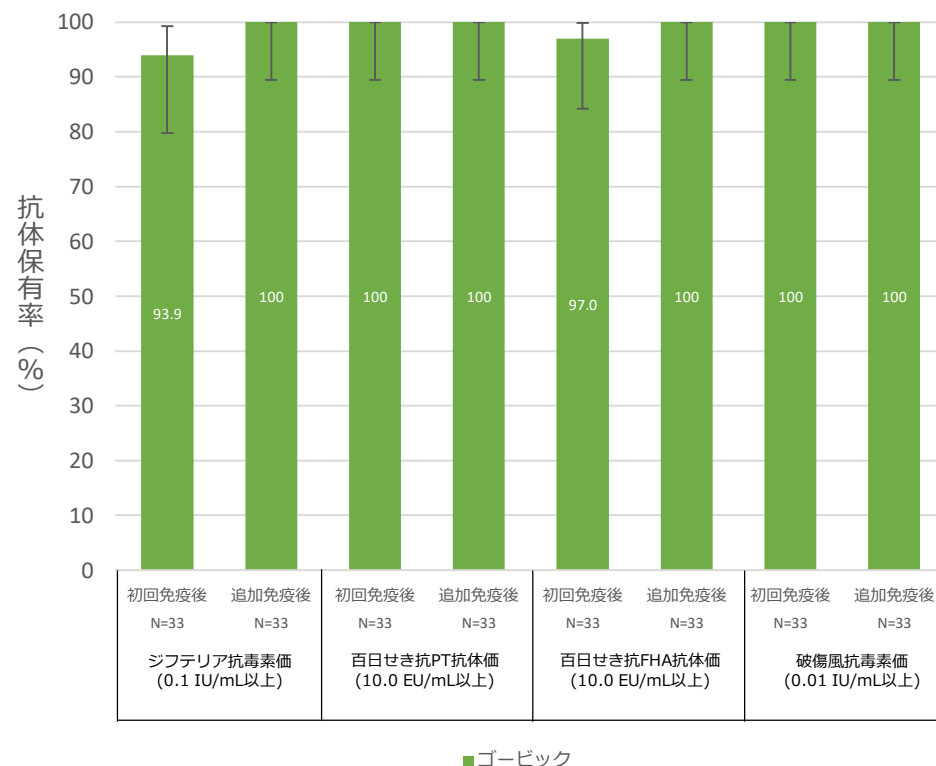
皮下接種試験 : ゴービック群における初回免疫後の各抗体保有率は、ジフテリアが99.2%であった。他は100%であり、対照群に対して非劣性であることが検証された。

筋肉内接種試験 : ジフテリアが93.9%、百日せきFHAが97.0%であった他は100%であった。

J03試験 (皮下接種)



J02試験 (筋肉内接種)



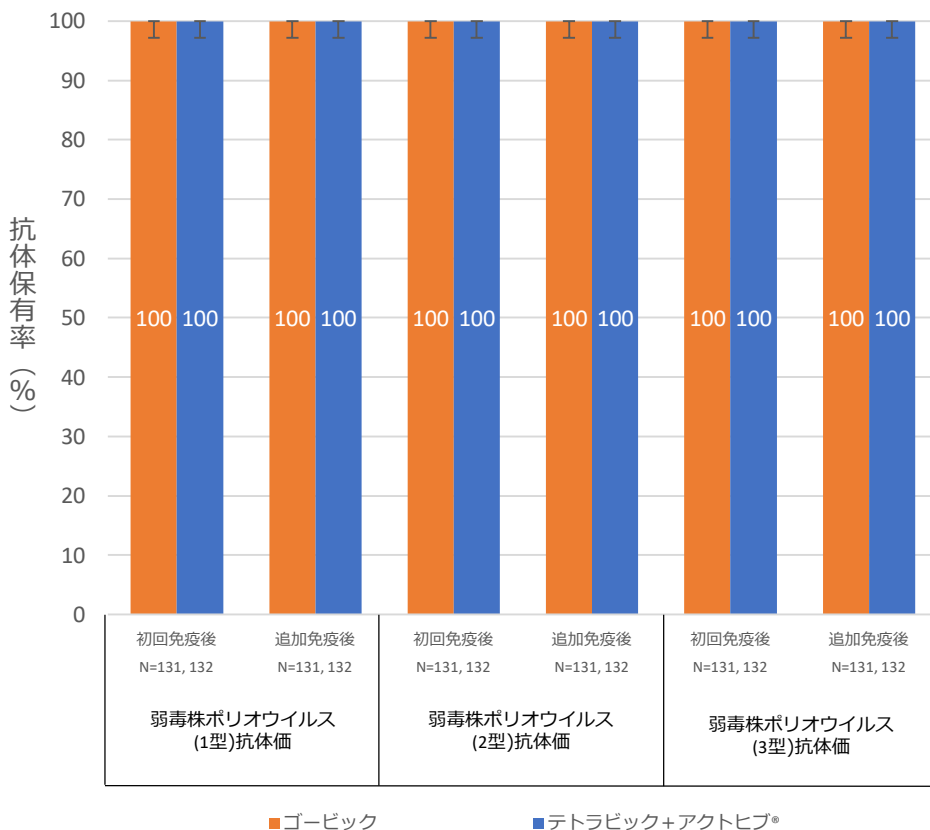
N : 評価例数、 エラーバー : 95%CI

抗体保有率(弱毒株ポリオウイルス)

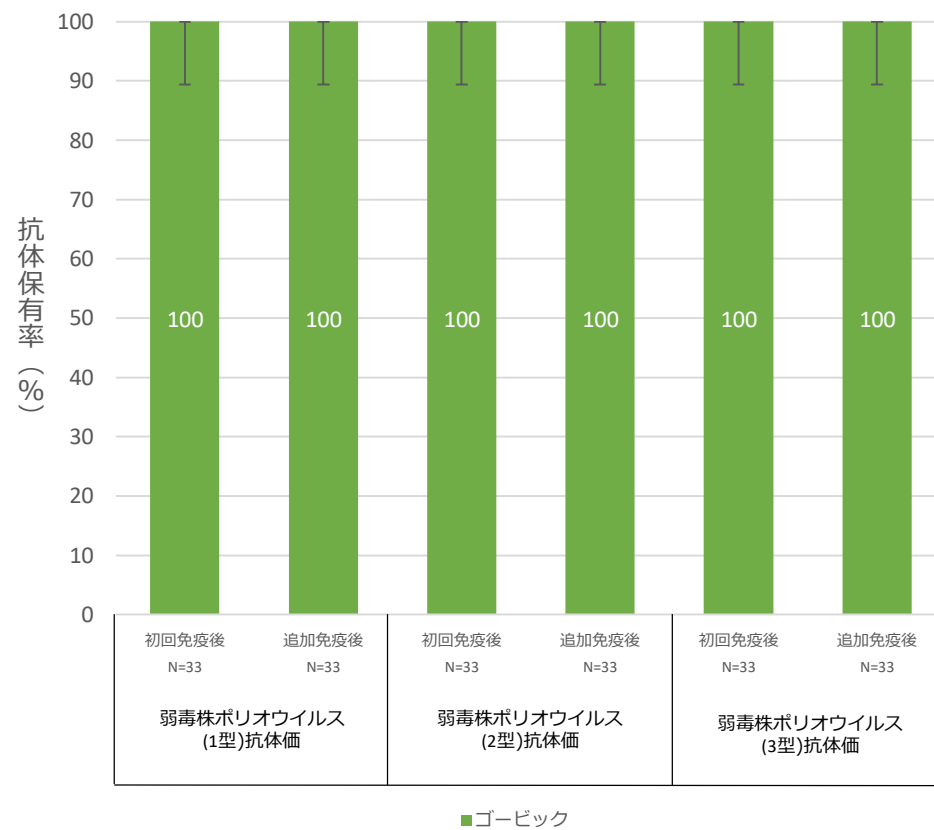
皮下接種試験 : ゴービック群における初回免疫後の各抗体保有率は、全て100%であり、対照群に対して非劣性であることが検証された。

筋肉内接種試験 : 全て100%であった。

J03試験 (皮下接種)



J02試験 (筋肉内接種)



N : 評価例数、 エラーバー : 95%CI

幾何平均抗体価の推移(ジフテリア、破傷風)

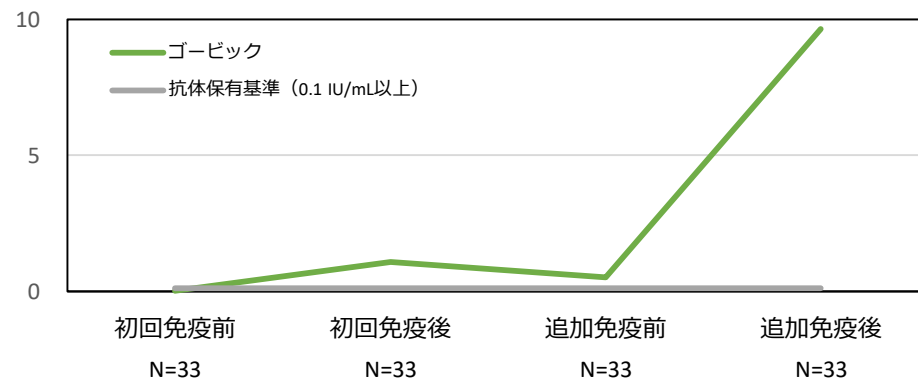
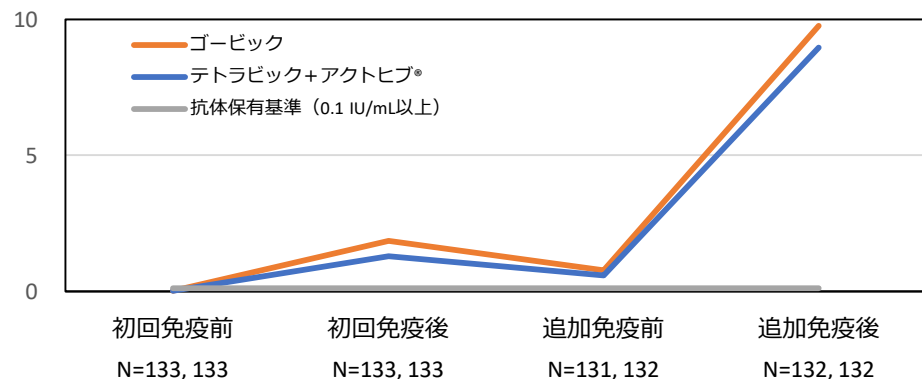
皮下接種試験 : ゴービック群は対照群と同様に上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

筋肉内接種試験 : 接種により上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

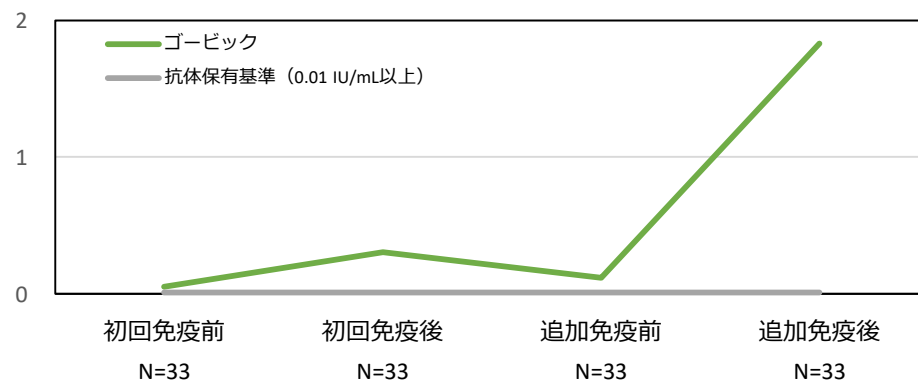
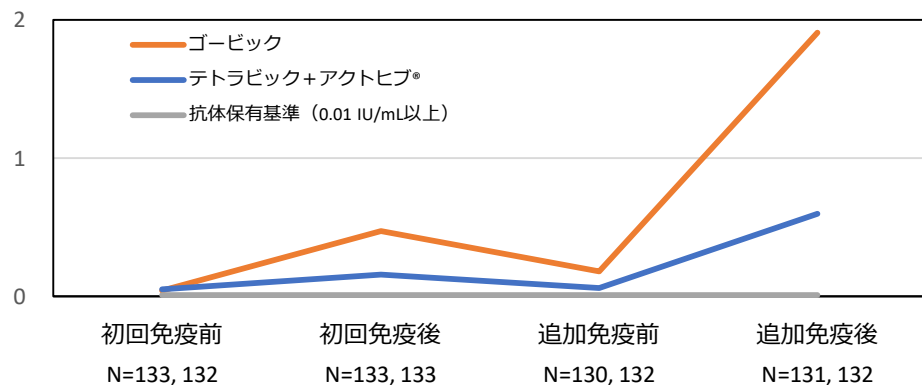
J03試験 (皮下接種)

J02試験 (筋肉内接種)

ジフテリア抗毒素価の推移 (IU/mL)



破傷風抗毒素価の推移 (IU/mL)



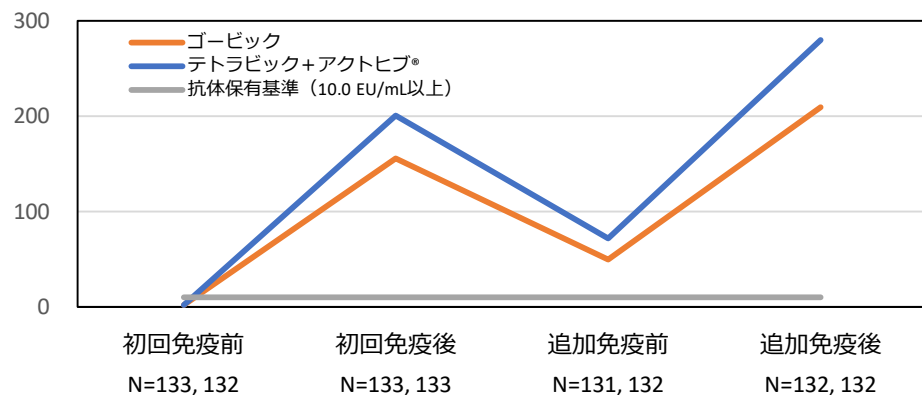
N : 評価例数

幾何平均抗体価の推移(百日せき)

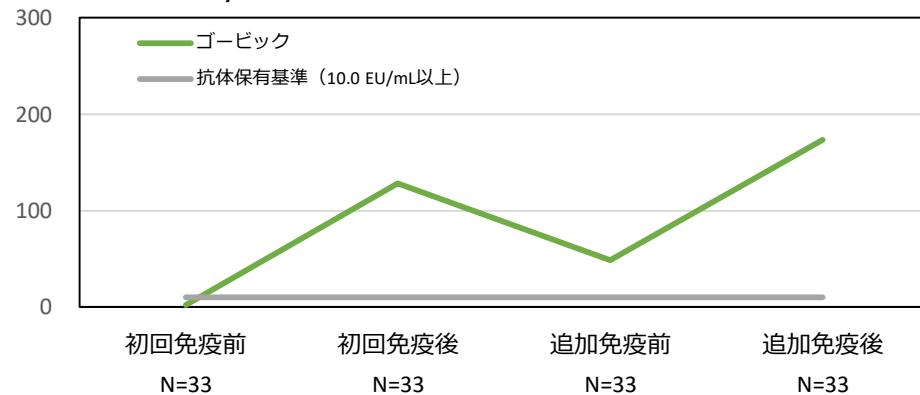
皮下接種試験：ゴービック群は対照群と同様に上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。
 筋肉内接種試験：接種により上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

J03試験（皮下接種）

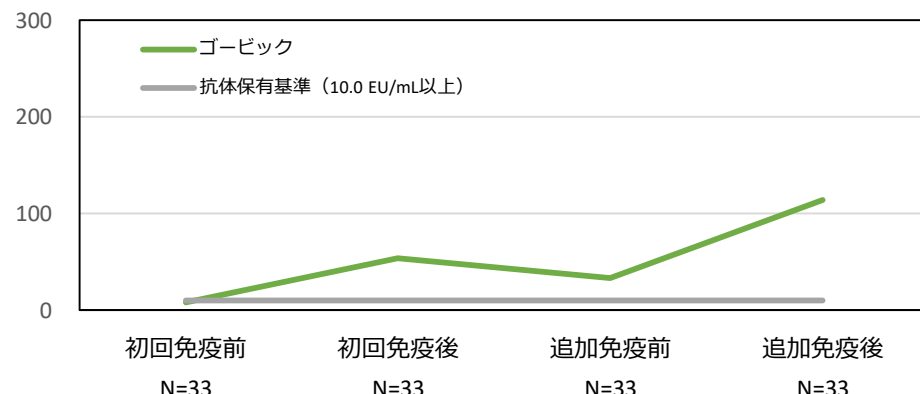
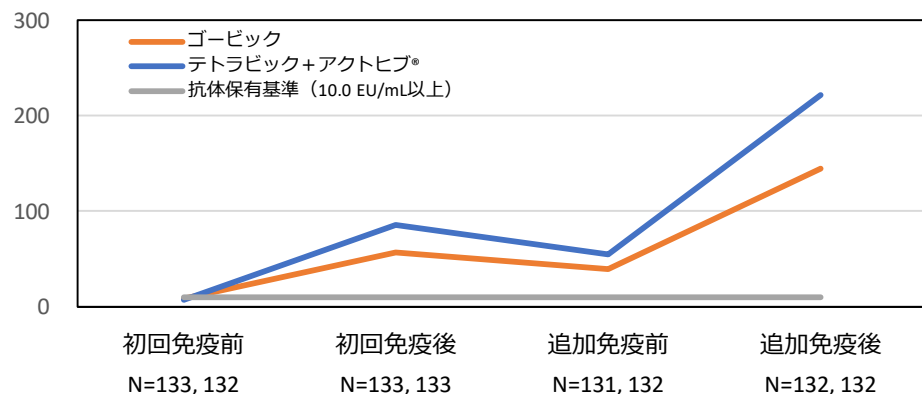
百日せき抗PT抗体価の推移（EU/mL）



J02試験（筋肉内接種）



百日せき抗FHA抗体価の推移（EU/mL）



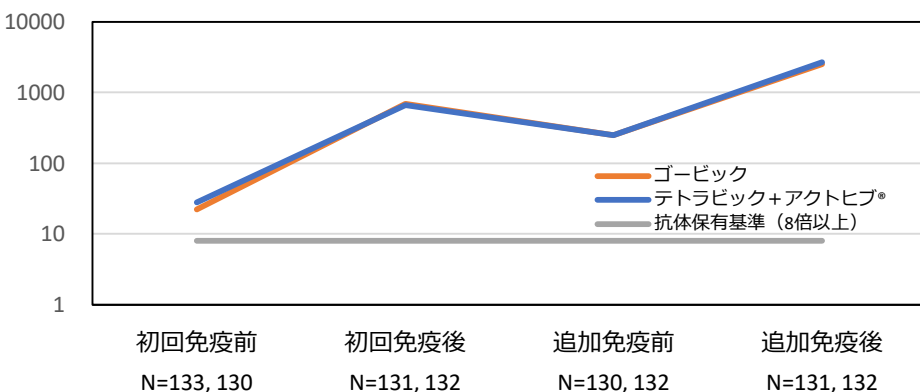
幾何平均抗体価の推移(弱毒株ポリオウイルス1型、2型)

皮下接種試験 : ゴービック群は対照群と同様に上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

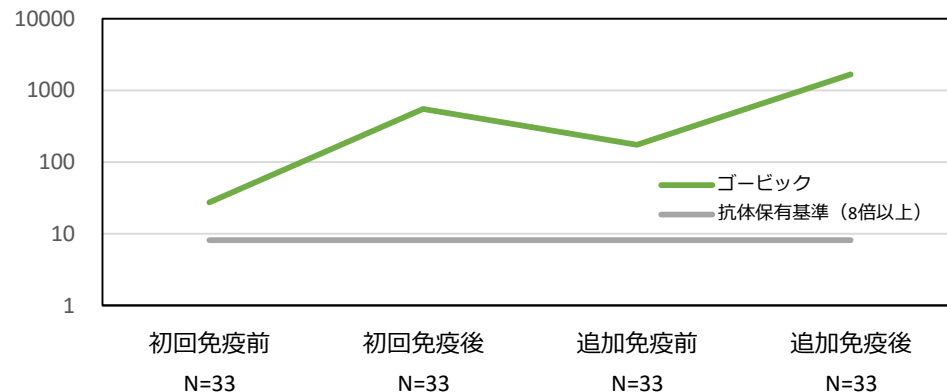
筋肉内接種試験 : 接種により上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

J03試験 (皮下接種)

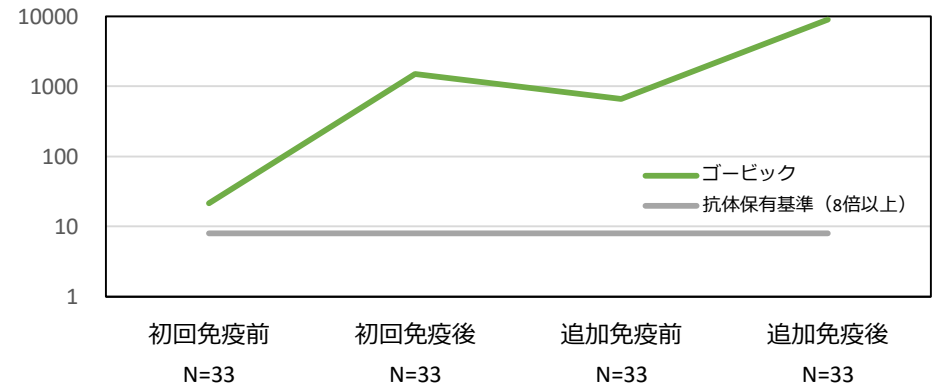
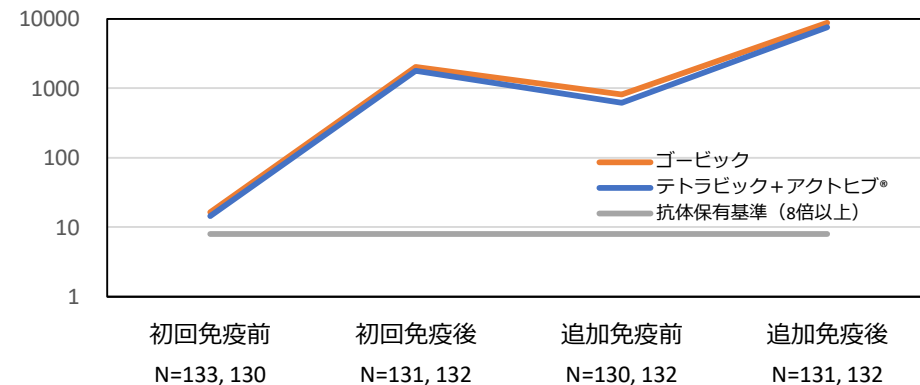
弱毒株ポリオウイルス(1型)抗体価の推移 (倍)



J02試験 (筋肉内接種)



弱毒株ポリオウイルス(2型)抗体価の推移 (倍)



N : 評価例数

幾何平均抗体価の推移(弱毒株ポリオウイルス3型)

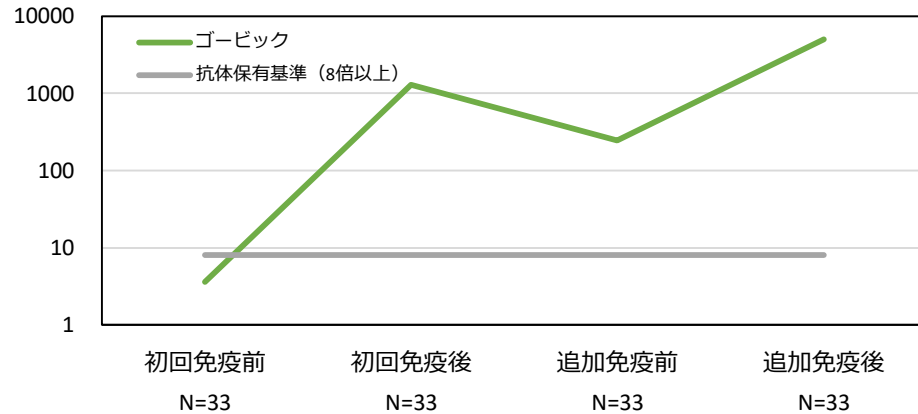
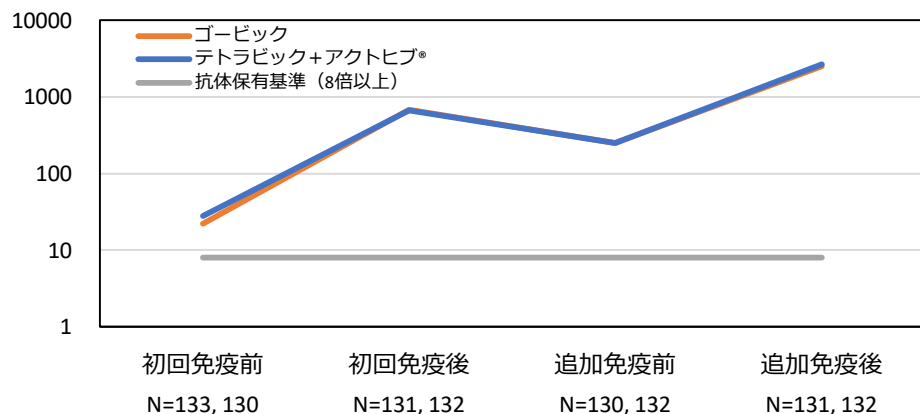
皮下接種試験 : ゴービック群は対照群と同様に上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

筋肉内接種試験 : 接種により上昇し、追加免疫によりさらに上昇した。

J03試験 (皮下接種)

J02試験 (筋肉内接種)

弱毒株ポリオウイルス(3型)抗体価の推移 (倍)

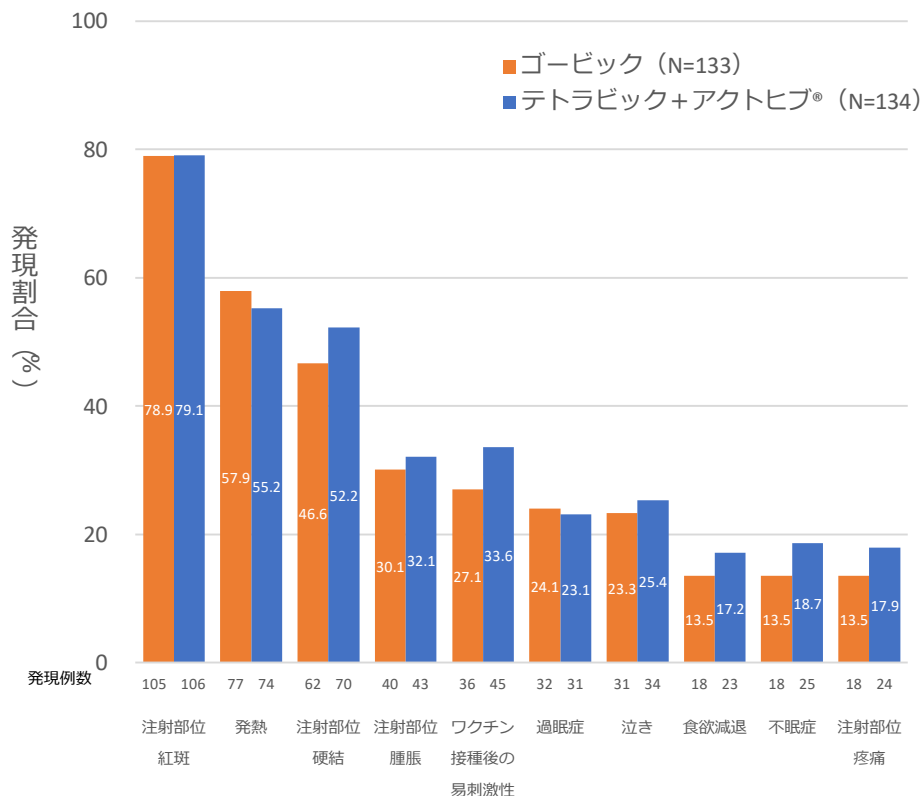


副反応(特定有害事象)の発現割合

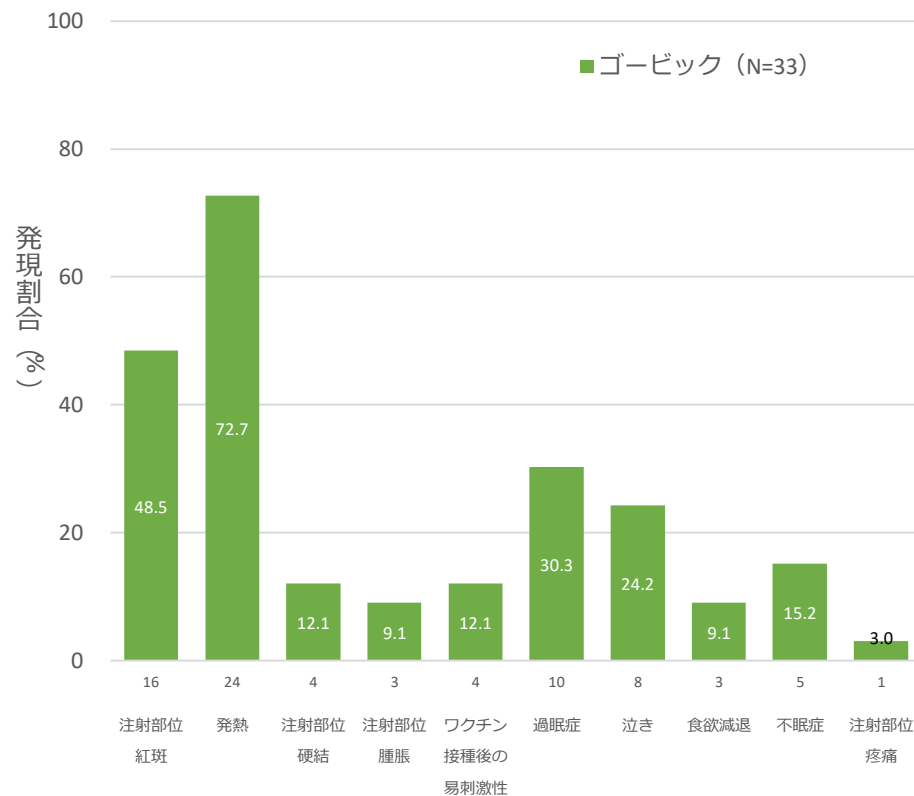
皮下接種試験：接種部位反応を含む特定有害事象の発現割合は、ゴービック群と対照群で大きな差は認められなかった。

筋肉内接種試験：いずれの副反応も転帰の回復が認められ、臨床的に忍容可能であった。

J03試験 (皮下接種)



J02試験 (筋肉内接種)



N：解析対象集団の被験者数

特定有害事象：接種後14日間に発現した治験薬接種部位の反応(発赤、腫脹、硬結、疼痛)及び全身性の反応(発熱、易刺激性、号泣、食欲減退、睡眠減少、睡眠増加)

副反応：治験薬との因果関係が「合理的な可能性あり」と評価された有害事象

国内第Ⅲ相試験成績 まとめ

有効性

- ✓ ゴービック皮下接種により初回免疫後の各抗原に対する抗体保有率について、既承認のDPT-IPV、Hibワクチンの同時接種に対する非劣性が示された。
 - ✓ ゴービック筋肉内接種による初回免疫後の抗体保有率は、皮下接種時と同程度であった。
 - ✓ 皮下接種及び筋肉内接種のいずれの接種経路でも、追加免疫により初回免疫を上回る各抗体の上昇が認められた。
- ⇒ 百日せき、ジフテリア、破傷風、ポリオ及びHibによる感染症に対するゴービックの有効性が期待できる。

安全性

- ✓ ゴービック皮下接種時の安全性について、重大な懸念は認められず、既承認のDPT-IPV、Hibワクチンの同時接種時の安全性プロファイルと比較しても大きな違いは認められなかった。
 - ✓ ゴービック筋肉内接種時の安全性は、評価例数は少ないが、皮下接種時の安全性プロファイルに大きな違いはなく、筋肉内接種時に特有の懸念は認められなかった。
 - ✓ 皮下接種及び筋肉内接種のいずれの接種経路でも、2回目又は3回目接種後に特定有害事象の発現割合が最も高い傾向であるが、接種回数が増加するにつれて発現割合が高くなる傾向は認められなかった。
 - ✓ J01試験及びJ03試験のゴービック群で、川崎病が4名(1.3%)に発現し、そのうち2名(0.6%)がワクチン接種後1ヵ月以内の症状発現のため副反応と判断された。いずれも免疫グロブリン及びアスピリン処置にて心血管後遺症なく回復した。
- ⇒ ゴービックの安全性は許容可能であった。

用法及び用量、接種対象者・接種時期

- 接種開始は“生後2か月から”。筋肉内接種が可能。

用法及び用量

初回免疫：小児に通常、1回0.5mLずつを3回、いずれも20日以上の間隔をおいて皮下又は筋肉内に接種する。
追加免疫：小児に通常、初回免疫後6か月以上の間隔をおいて、0.5mLを1回皮下又は筋肉内に接種する。

接種対象者・接種時期

本剤の接種は、生後2か月から60か月までの間にある者に行うが、初回免疫については、標準として生後2か月から7か月未満で開始し20～56日の間隔をおいて接種する。追加免疫については、標準として初回免疫終了後6か月から13か月を経過した者に接種する。

-
- その他、「接種不适当者」や「特定の背景を有する者に関する注意」に関する情報は電子添文をご確認ください。

医薬品リスク管理計画

医薬品リスク管理計画における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー ・痙攣（熱性痙攣を含む） ・血小板減少性紫斑病 ・脳症	・川崎病 ※	該当なし
有効性に関する検討事項		
該当なし		

医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

※ 川崎病について

- ・臨床試験の対象が川崎病の好発年齢と重なり、4例の発現時期等に一定の傾向はなかった。
- ・ワクチン接種と川崎病の関連性を示唆する文献報告はない。



ゴービックと川崎病の関連性を結論付ける情報は得られていないことから、添付文書での注意喚起は不要とした。一方で、臨床試験成績から得られている安全性情報は限定的であり、発現リスクは完全に否定できないことから、“重要な潜在的リスク”として設定した。

ひとりを守る みんなを守る

BIKEN