

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
クイントバック水性懸濁注射用
主要な臨床試験成績等の概要

第20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
ワクチン評価に関する小委員会

2023年8月29日

KMバイオリジクス株式会社

- 製品概要
- 製品特性

有効成分 (Hib)	破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖 10 μ g
貯法	2~8°Cで保存
有効期間	製造日から2年
効能・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
用法・用量	<p>バイアル製剤をシリンジ製剤の全量で溶解し、以下のとおり使用する。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>
用法・用量に関連する注意	<p>接種対象者 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。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日~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18か月を経過した者に接種する。</p> <p>同時接種 医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。</p>

① 本剤で使用する抗原は全て国内生産

本剤に使用する抗原は全て国内で生産しています。ワクチン抗原の一つである破傷風トキソイド結合インフルエンザ菌b型多糖（PRP-T）は、Biovac社から入手したHib菌株※1を用いてKMバイオロジクスが開発しました。また、PRPに結合させた破傷風トキソイドは、KMバイオロジクスが製造販売承認を有するDPT-IPVの抗原として使用するものと同じものです。

※1：南アフリカのNational Health Laboratory Serviceで調製されたものをBiovac社から入手した。

② 接種回数が減る

Hibによる感染症、百日せき、ジフテリア、破傷風及びポリオに対する免疫獲得のために、従来はHibワクチン及びDPT-IPVをそれぞれ4回ずつ（計8回）接種する必要があったところ、本剤は、計4回で接種が完了するため、接種対象である乳幼児の注射の負担を軽減します。

③ 乳児期早期に接種を開始できる

本剤は生後2か月から接種を開始できます。特に乳幼児で重症化リスクの高い百日せきやHib感染症、ジフテリア、破傷風及びポリオ（急性灰白髄炎）を早期から同時に予防することができると考えられます。

国内第III相臨床試験（370P3試験）

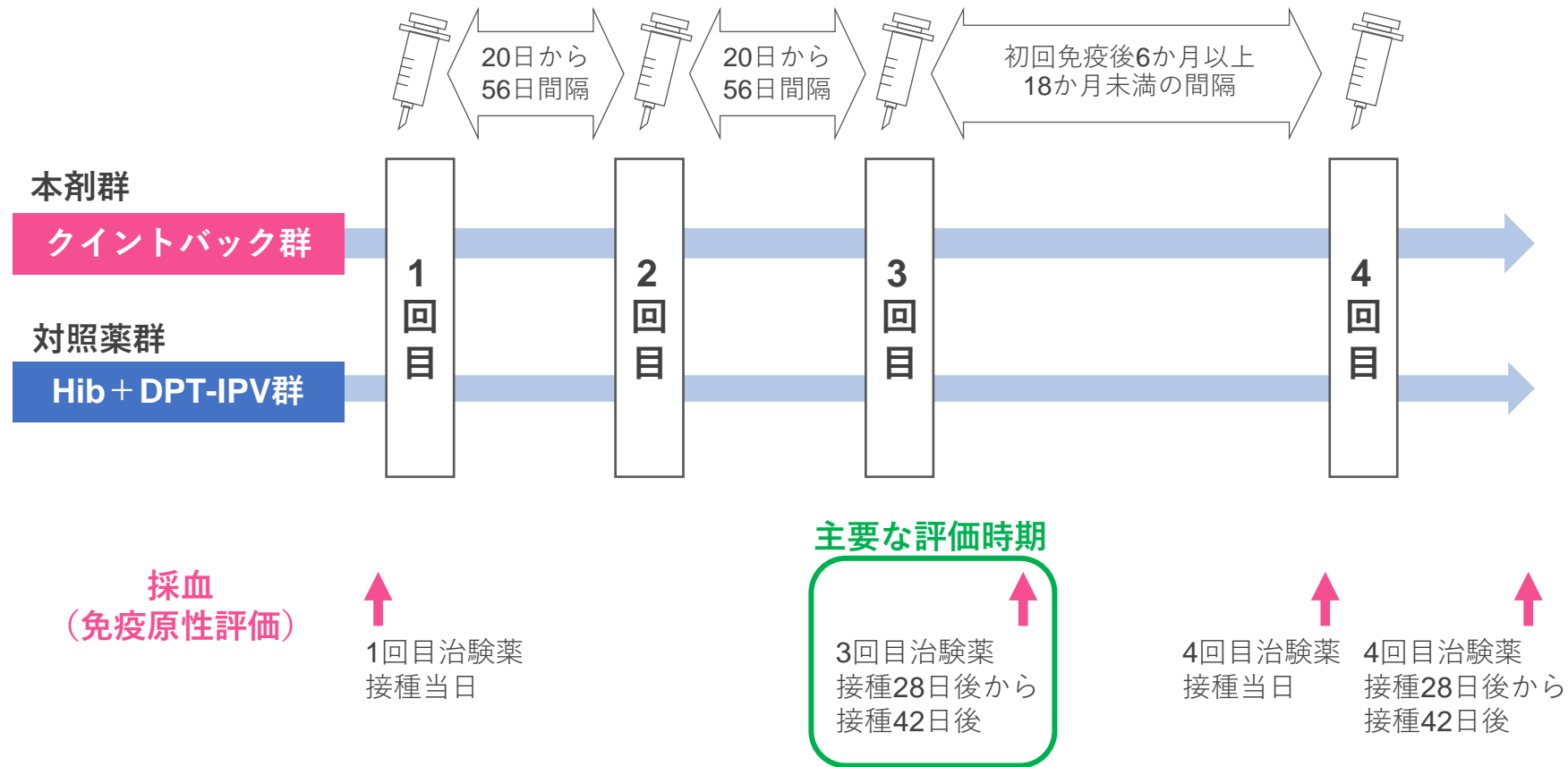
試験概要

国内第Ⅲ相試験は、現行の定期接種で使用されているワクチンに対してクイントバック水性懸濁注射用の免疫原性が劣らないことを検証するために、HibワクチンとDPT-IPVの同時接種を対照とした多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験にて実施した。

試験の目的	免疫原性の検証、安全性の検討
試験デザイン	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	生後2か月以上60か月未満の乳幼児
評価症例数	有効性解析対象例：逸脱例を除く492例_FAS（本剤群245例、対照薬群247例） 安全性解析対象例：496例（本剤群247例、対照薬群249例）
接種群（治験薬）	本剤群（クイントバック群）：クイントバック水性懸濁注射用 対照薬群（Hib+DPT-IPV群）：Hibワクチン（アクトヒブ）+DPT-IPV（クアトロバック皮下注シリンジ）
用法・用量	1回0.5mL、20日から56日までの間隔をおいて3回（初回免疫）、3回目接種後6か月以上18か月未満の間隔をおいて1回（追加免疫）、計4回皮下接種した。（Hib+DPT-IPV群は同時接種）
他のワクチンとの同時接種	可（治験薬接種当日から接種6日後までは、治験薬以外のワクチン・トキソイドの接種を禁止した）
評価項目	有効性：発症防御レベル以上の抗体保有率、幾何平均抗体価 安全性：有害事象

治験実施スケジュール

乳児期早期に百日せき、ジフテリア、破傷風、急性灰白髄炎（ポリオ）、Hibによる感染症に対して発症防御可能な抗体を獲得することが臨床的に最も重要であると考え、主要な評価時期を初回免疫後とした。



評価項目

免疫原性の主要評価は、クイントバック群の初回免疫後の、それぞれのワクチン抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率が、Hib + DPT-IPV群に対して10%以上劣らないことをFarrington-Manning法により検証することとした。

	初回免疫 (3回接種) 後	追加免疫 (4回接種) 後
主要評価項目	<p>発症防御レベル以上の抗体保有率</p> <p>PRP (長期発症防御: $\geq 1\mu\text{g/mL}$)、百日せき (PT)、百日せき (FHA)、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス1型、2型及び3型</p>	
副次評価項目	<p>発症防御レベル以上の抗体保有率</p> <p>PRP (発症防御: $\geq 0.15\mu\text{g/mL}$)、強毒ポリオウイルス1型、2型及び3型</p>	<p>発症防御レベル以上の抗体保有率</p> <p>PRP ($\geq 1\mu\text{g/mL}$及び$\geq 0.15\mu\text{g/mL}$)、百日せき (PT)、百日せき (FHA)、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス1型、2型及び3型、強毒ポリオウイルス1型、2型及び3型</p>
	<p>幾何平均抗体価</p> <p>PRP、百日せき (PT)、百日せき (FHA)、ジフテリア毒素、破傷風トキソイド、弱毒ポリオウイルス1型、2型及び3型、強毒ポリオウイルス1型、2型及び3型</p>	
安全性	<p>有害事象発生割合</p> <p>収集期間: 各治験薬接種後27日後</p>	

全てのワクチン抗原に対して、本剤群と対照薬群の抗体保有率の差の両側95%信頼区間の下限値が、事前に設定した非劣性マージン（-10%）を上回ったことから、本剤群の対照薬群に対する非劣性が検証された。

初回免疫（3回接種）後の発症防御レベル以上の抗体保有率（全てのワクチン抗原）（FAS※）

	クイントバック群		Hib + DPT-IPV群		抗体保有率の差（%） [95%信頼区間]	判定	P値
	n/N	抗体保有率（%）	n/N	抗体保有率（%）			
PRP（長期発症防御レベル $\geq 1\mu\text{g/mL}$ ）	238/242	98.3	231/247	93.5	4.8 [0.0, 9.7]	*	<0.001
百日せき（PT）	242/242	100.0	247/247	100.0	0.0 [-3.7, 3.8]	*	<0.001
百日せき（FHA）	242/242	100.0	247/247	100.0	0.0 [-3.7, 3.8]	*	<0.001
ジフテリア毒素	236/242	97.5	243/246	98.8	-1.3 [-5.2, 2.8]	*	<0.001
破傷風トキソイド	242/242	100.0	246/247	99.6	0.4 [-3.4, 4.3]	*	<0.001
弱毒ポリオ1型	241/241	100.0	243/243	100.0	0.0 [-3.7, 3.8]	*	<0.001
弱毒ポリオ2型	238/238	100.0	239/239	100.0	0.0 [-3.8, 3.9]	*	<0.001
弱毒ポリオ3型	240/240	100.0	243/243	100.0	0.0 [-3.7, 3.8]	*	<0.001

N：解析対象例数、n：抗体保有例数

信頼区間：Farrington-Manning法に基づく両側95%信頼区間

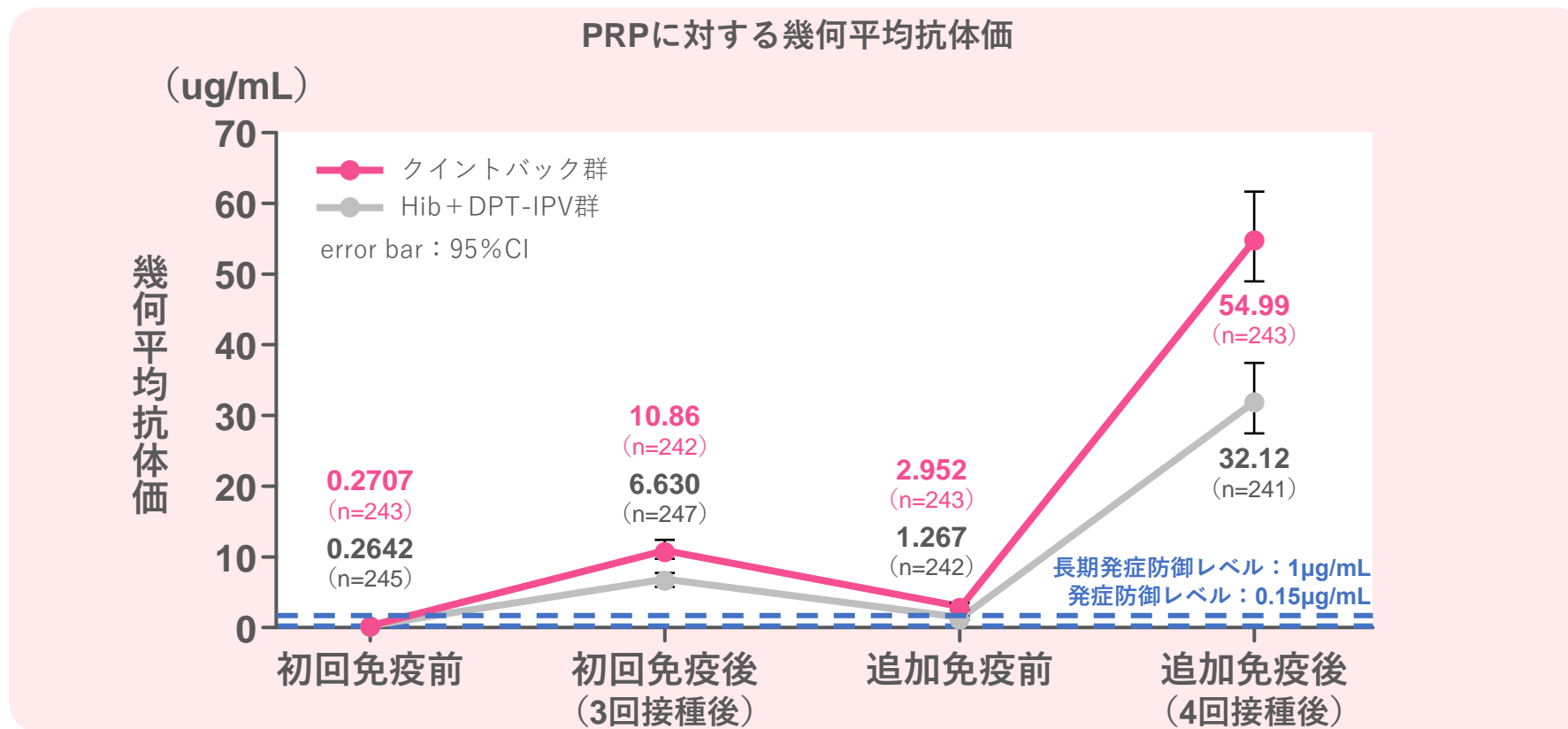
判定：*は信頼区間の下限値が非劣性マージン-10.0%より大きいことを示す

p値：有意水準を片側2.5%とするFarrington-Manning法の非劣性検定におけるp値

※ Full Analysis Set）：少なくとも1回本剤を接種された被験者のうち、本剤接種後の抗体価データが全くない被験者又は「治験実施計画書からの重要な逸脱」で定義するGCPに関する逸脱をした被験者を除いた集団（逸脱例を除く492例（クイントバック群245例、Hib + DPT-IPV群247例））

幾何平均抗体価 (PRP)

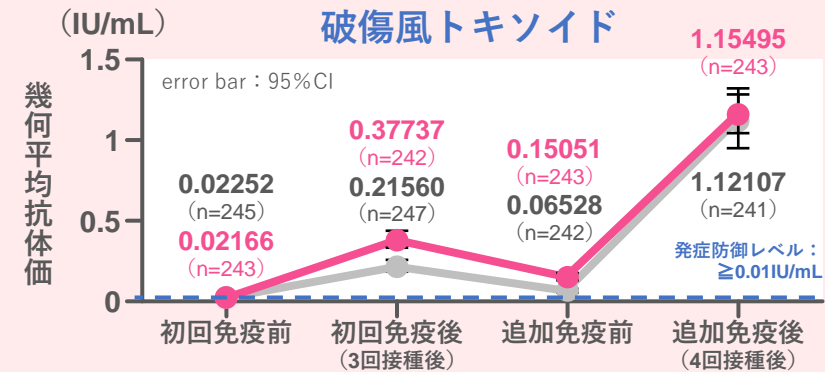
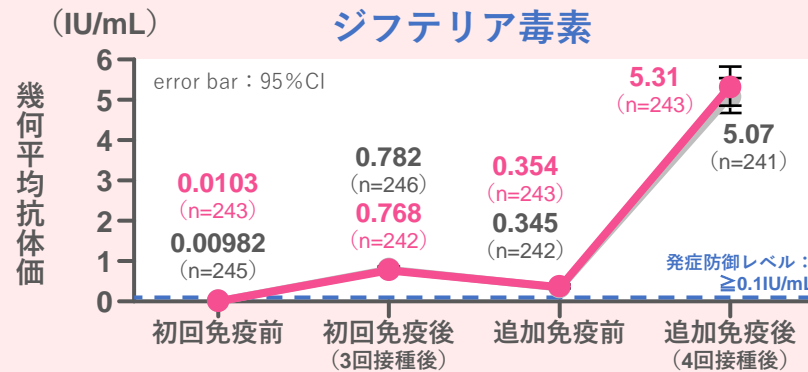
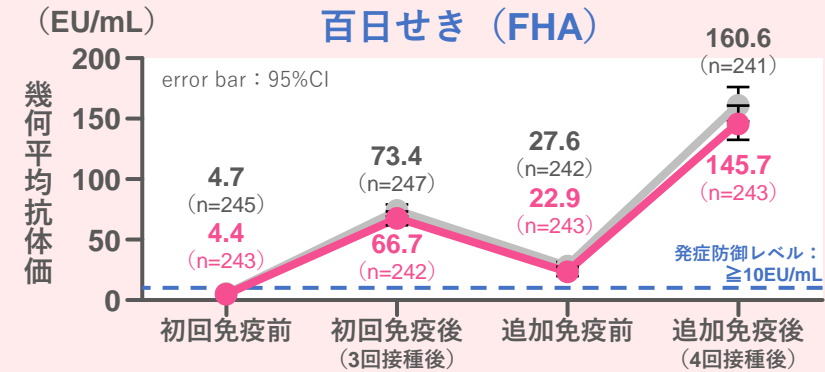
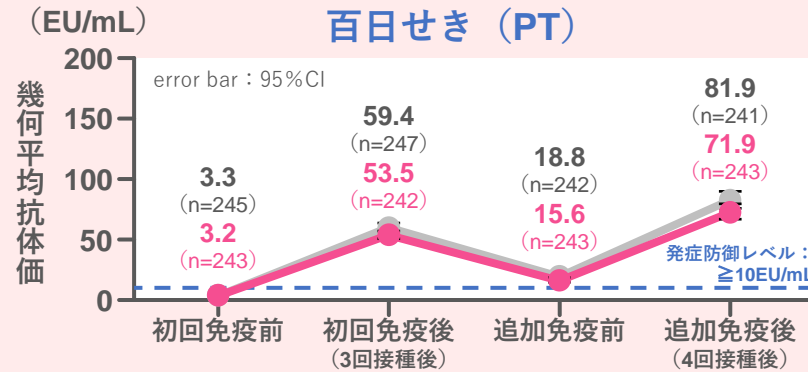
解析対象集団：FAS (最大の解析対象集団) クイントバック群 245例、Hib + DPT-IPV群 247例



幾何平均抗体価 (DPT)

解析対象集団：FAS (最大の解析対象集団) クイントバック群 245例、Hib + DPT-IPV群 247例

DPTに対する幾何平均抗体価



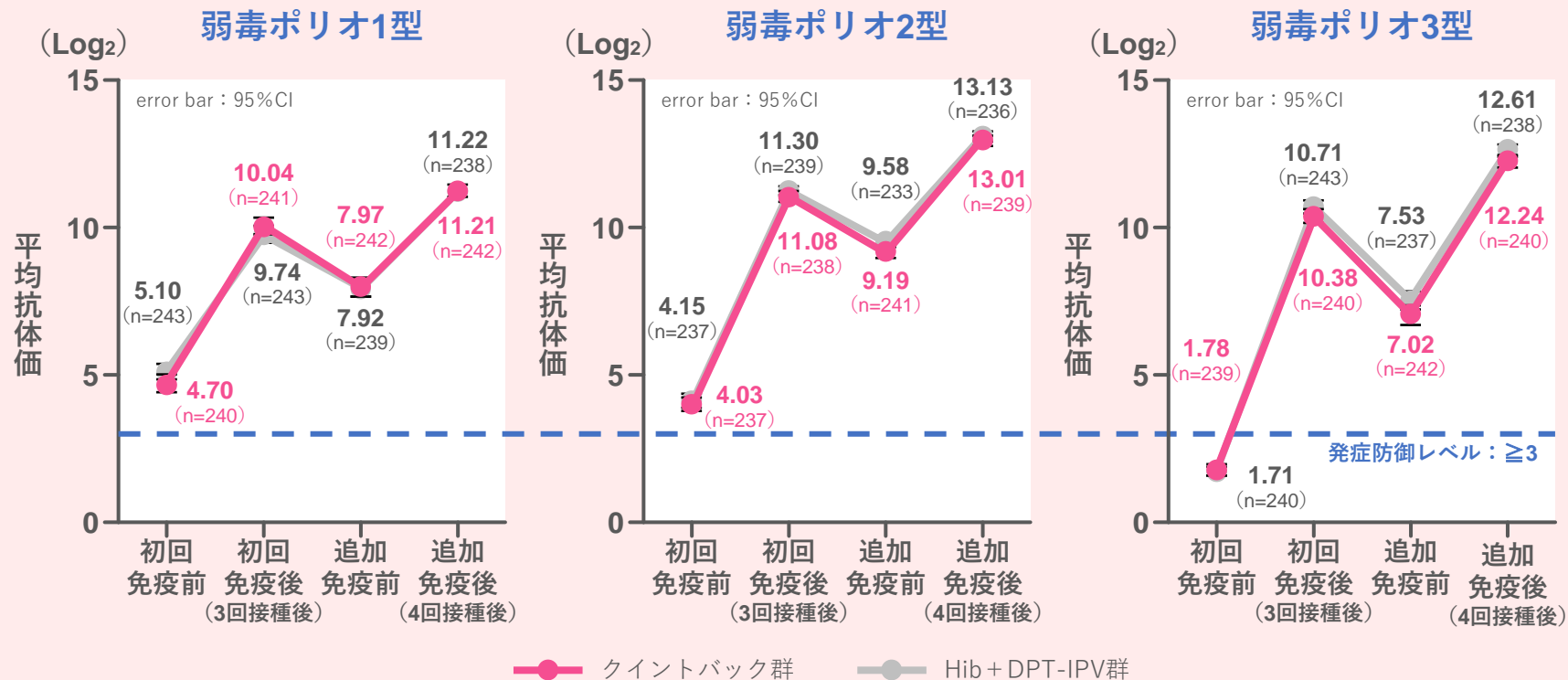
● クイントバック群

● Hib + DPT-IPV群

平均抗体価 (弱毒ポリオ)

解析対象集団：FAS (最大の解析対象集団) クイントバック群 245例、Hib + DPT-IPV群 247例

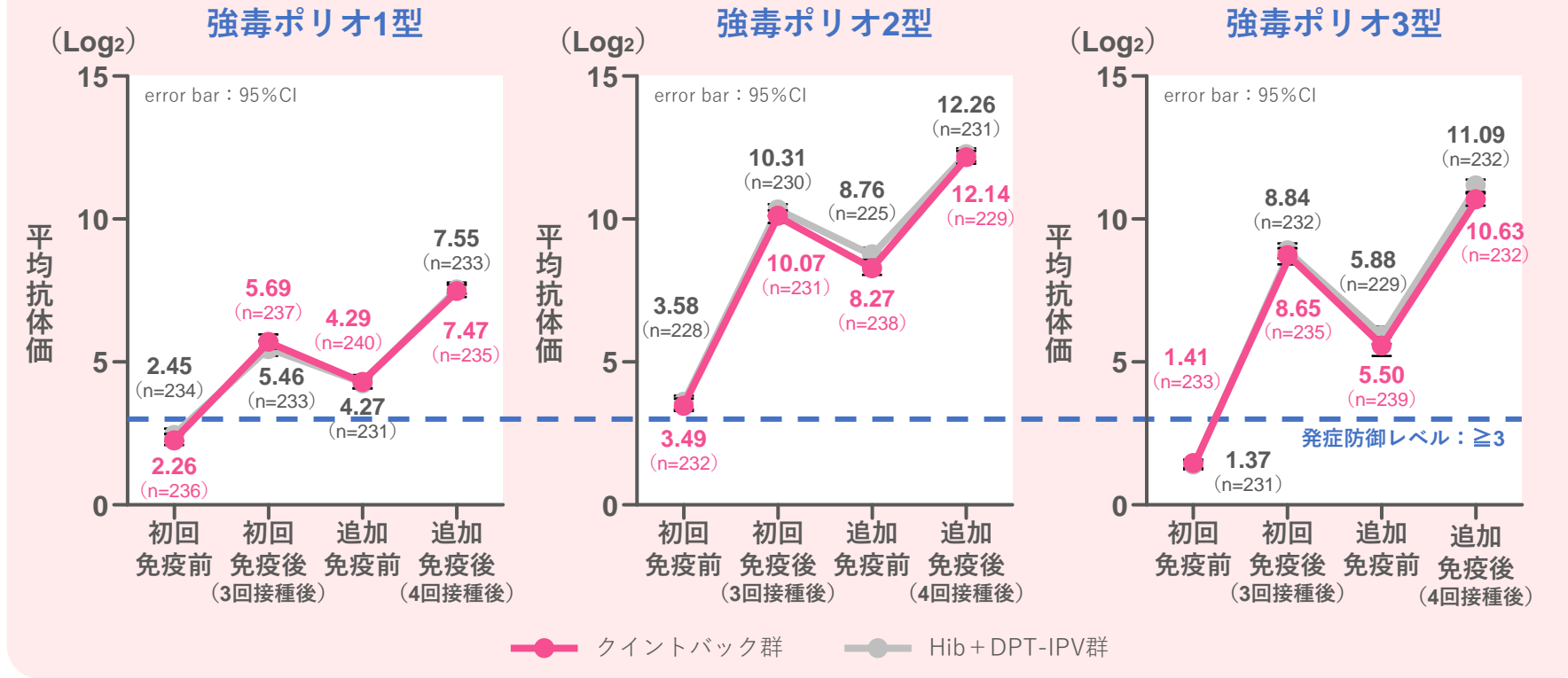
弱毒ポリオウイルスに対する平均抗体価 (log₂)



平均抗体価 (強毒ポリオ)

解析対象集団：FAS (最大の解析対象集団) クイントバック群 245例、Hib + DPT-IPV群 247例

強毒ポリオウイルスに対する平均抗体価 (log₂)



安全性のまとめ

副反応の発現率は、本剤群91.1%（225/247例）、対照薬群94.4%（235/249例）であった。死亡に至った重篤な副反応、死亡以外の重篤な副反応、治験中止に至るような重要な副反応は認められなかった。

5%以上に認められた副反応

		クイントバック群 (N=247)	Hib + DPT-IPV群 (N=249)
接種部位#	注射部位紅斑	75.7% (187例)	80.3% (200例)
	注射部位腫脹	38.1% (94例)	36.1% (90例)
	注射部位硬結	51.0% (126例)	54.2% (135例)
接種部位以外	発熱#	65.2% (161例)	70.3% (175例)
	下痢	5.3% (13例)	3.6% (9例)
	気分変化	11.7% (29例)	15.7% (39例)

N：解析対象例数

#：接種部位反応及び発熱については接種6日後まで
MedDRA/J（Ver.20.1）

- 供給計画

供給計画

- 定期接種化の開始時期を2024年4月と想定した際、定期接種化前に5混の供給を開始する計画
- 4混から5混への切替え方法を含め、接種機会を確保するための安定供給を目指し予防接種担当参事官室と連携のうえ対応中
- なお、5混定期化後も4混を一定期間は供給する計画

appendix



クイントバック水性懸濁注射用 国内第I~III相臨床試験 各抗原に対する発症防御レベル

クイントバックの有効性（免疫原性）評価4試験で用いた、各抗原に対する発症防御レベル。

抗原	発症防御レベル
百日せき（PT）	10 EU/mL
百日せき（FHA）	10 EU/mL
ジフテリア毒素	0.1 IU/mL
破傷風トキソイド	0.01 IU/mL
弱毒ポリオウイルス1型（Sabin株）	0.01 IU/mL以上
弱毒ポリオウイルス2型（Sabin株）	1：8*
弱毒ポリオウイルス3型（Sabin株）	1：8*
強毒ポリオウイルス1型（Mahoney株）	1：8*
強毒ポリオウイルス2型（MEF-1株）	1：8*
強毒ポリオウイルス3型（Saukett株）	1：8*
ポリリボシルリビトールリン酸（PRP）	0.15 µg/mL（発症防御レベル）
	1 µg/mL（長期発症防御レベル）

EU：ELISA単位、IU：国際単位、*：log₂表示で3

試験概要

国内第II相試験 (370P2-2) は、クイントバックの筋肉内接種の有効性 (免疫原性) と安全性を検討するために、皮下接種を対照とした多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験にて実施した。

試験の目的	免疫原性の検証、安全性の検討
試験デザイン	多施設共同評価者盲検ランダム化並行群間比較試験
対象	生後2か月以上60か月未満の乳幼児
評価症例数	有効性解析対象例：逸脱例を除く107例_FAS (筋肉内接種群55例、皮下接種群52例) 安全性解析対象例：108例 (筋肉内接種群55例、皮下接種群53例)
接種群 (治験薬)	筋肉内接種群、皮下接種群：クイントバック水性懸濁注射用
用法・用量	1回0.5mL、20日から56日までの間隔をおいて3回 (初回免疫)、3回目接種後6か月以上18か月未満の間隔をおいて1回 (追加免疫)、計4回筋肉内又は皮下接種した。
他のワクチンとの同時接種	可 (治験薬接種当日から接種6日後までは、治験薬以外のワクチン・トキソイドの接種を禁止した)
評価項目	有効性：発症防御レベル以上の抗体保有率、幾何平均抗体価 安全性：有害事象

主要評価項目の結果

国内第II相試験の主要評価項目として、クイントバック筋肉内接種群と皮下接種群の初回免疫後のワクチン抗原に対する抗体保有率を評価した。それぞれの抗原に対する筋肉内接種群、皮下接種群の抗体保有率は以下のとおり。

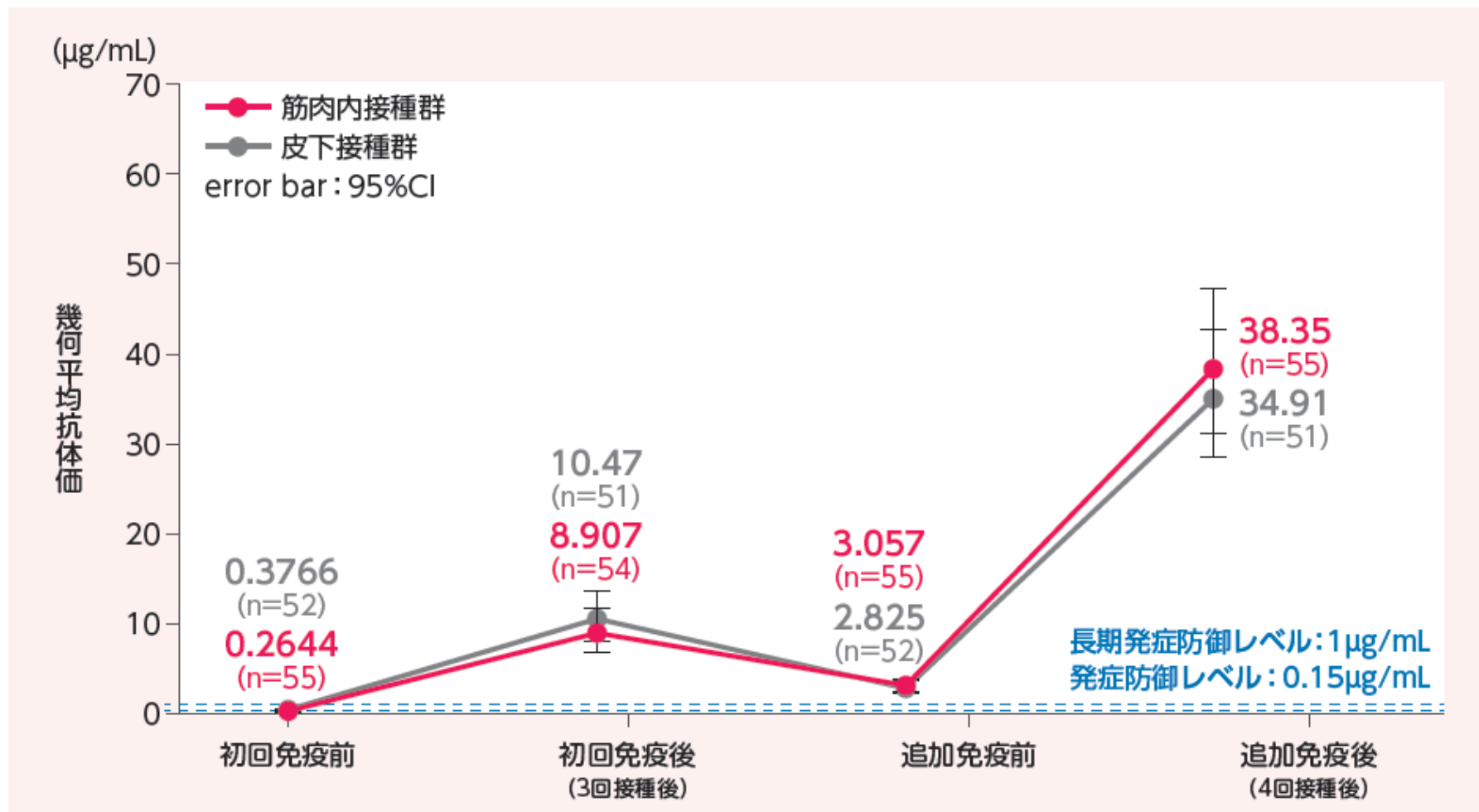
初回免疫（3回接種）後の、それぞれのワクチン抗原に対する発症防御レベル以上の抗体保有率（FAS※）

	クイントバック筋肉内接種群		クイントバック皮下接種群	
	n/N	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]	n/N	抗体保有率 (%) [95%信頼区間]
PRP（長期発症防御）	51/54	94.4 [84.6, 98.8]	50/51	98.0 [89.6, 100.0]
百日せき（PT）	54/54	100.0 [94.6, 100.0]	51/51	100.0 [94.3, 100.0]
百日せき（FHA）	54/54	100.0 [94.6, 100.0]	51/51	100.0 [94.3, 100.0]
ジフテリア毒素	48/53	90.6 [79.3, 96.9]	46/50	92.0 [80.8, 97.8]
破傷風トキソイド	54/54	100.0 [94.6, 100.0]	51/51	100.0 [94.3, 100.0]
弱毒ポリオ1型	51/51	100.0 [94.3, 100.0]	50/50	100.0 [94.2, 100.0]
弱毒ポリオ2型	50/50	100.0 [94.2, 100.0]	49/49	100.0 [94.1, 100.0]
弱毒ポリオ3型	50/50	100.0 [94.2, 100.0]	49/49	100.0 [94.1, 100.0]

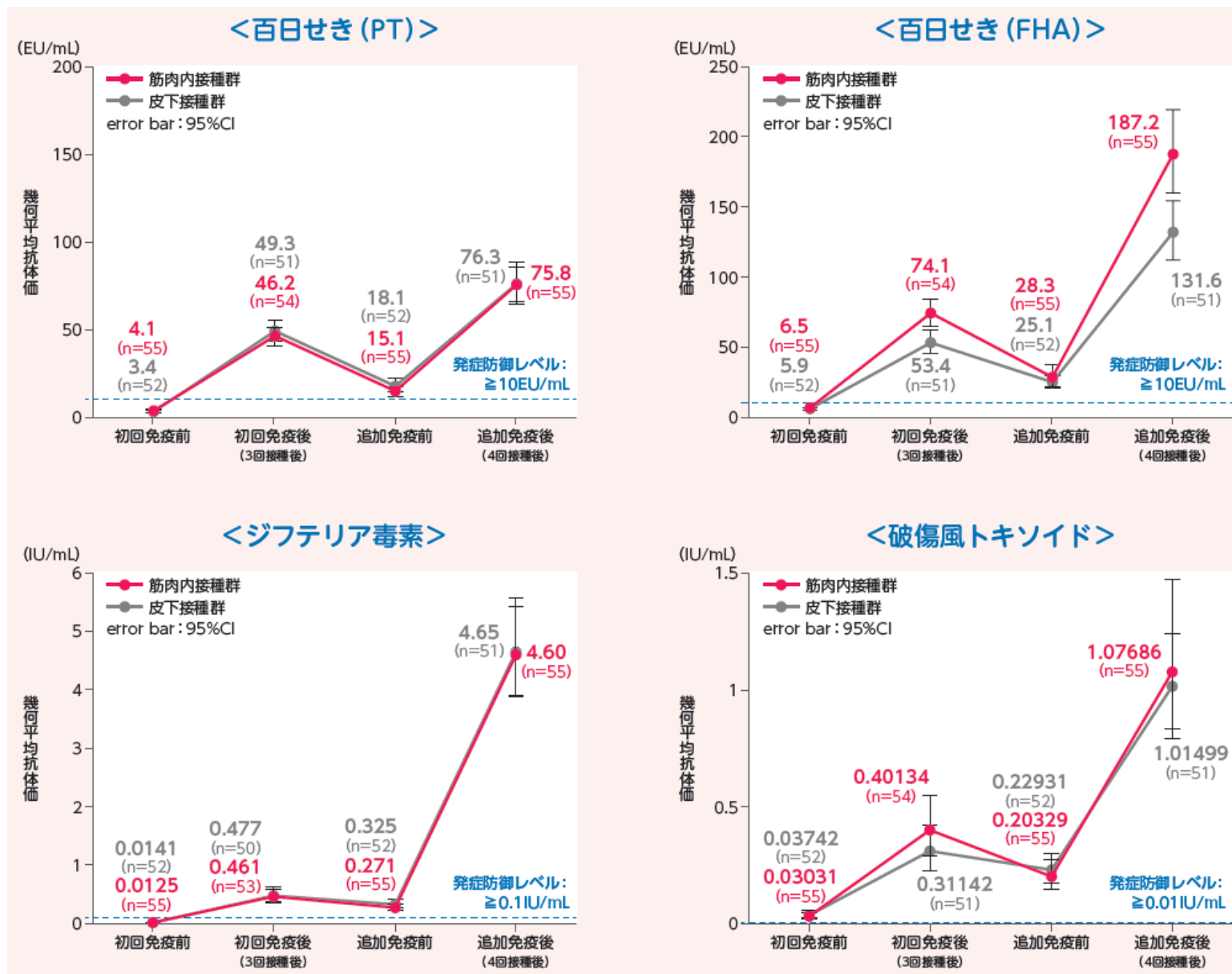
N：解析対象例数、n：抗体保有例数

※ Full Analysis Set）：少なくとも1回本剤を接種された被験者のうち、本剤接種後の抗体価データが全くない被験者又は「治験実施計画書からの重要な逸脱」で定義するGCPに関する逸脱をした被験者を除いた集団（逸脱例を除く107例（筋肉内接種群55例、皮下接種群52例））

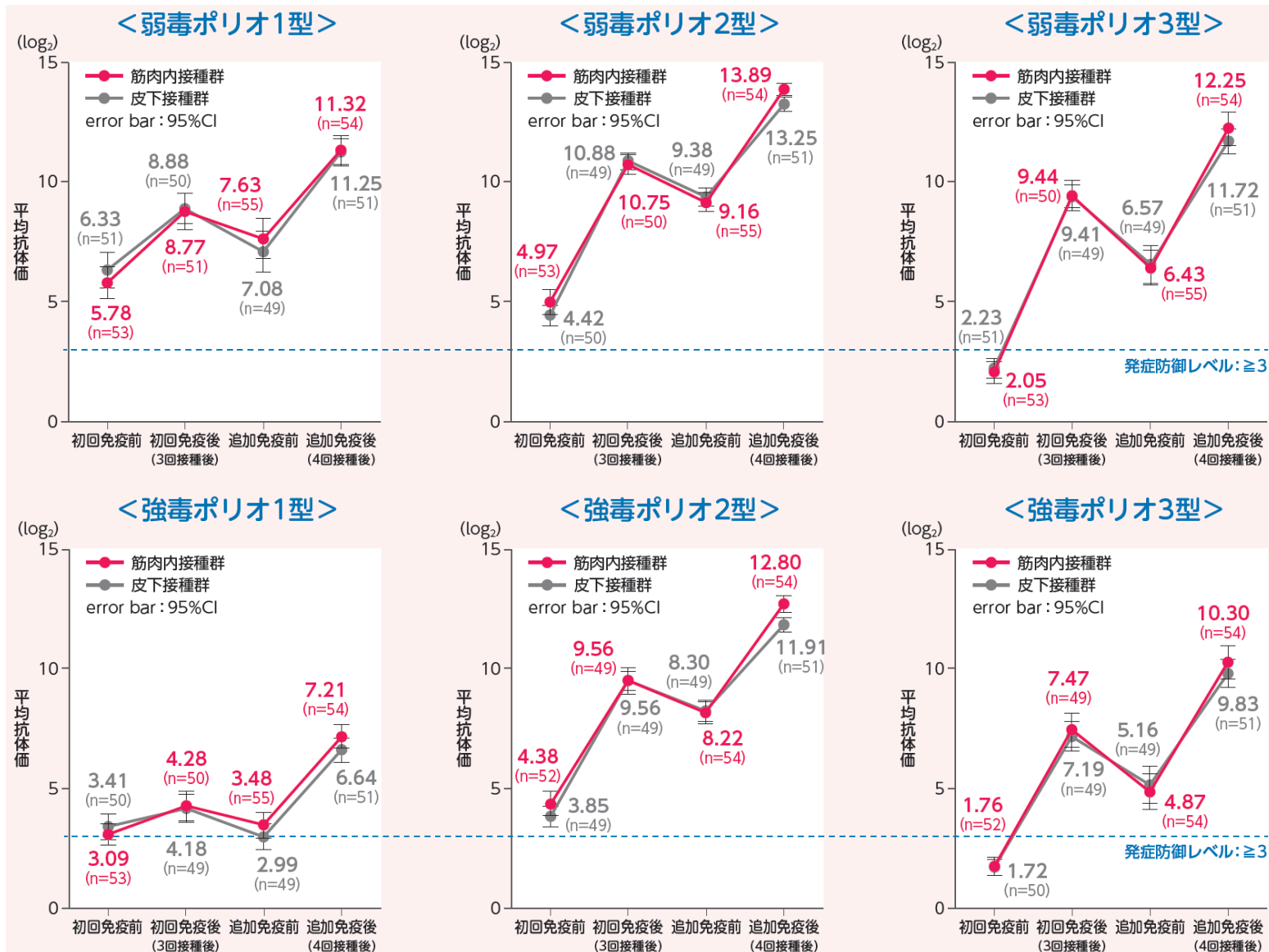
幾何平均抗体価 (PRP)



幾何平均抗体価 (DPT)



クイントバック水性懸濁注射用 国内第II相臨床試験 (370P2-2試験) 平均抗体価 (弱毒ポリオ・強毒ポリオ)



安全性のまとめ①

副反応の発現率は、筋肉内接種群85.5%（47/55例）、皮下接種群94.3%（50/53例）だった。
重篤な副反応は皮下接種群で1例（発熱）に認められたが、接種中止に至るような重要な有害事象又は副反応、死亡例は認められなかった。

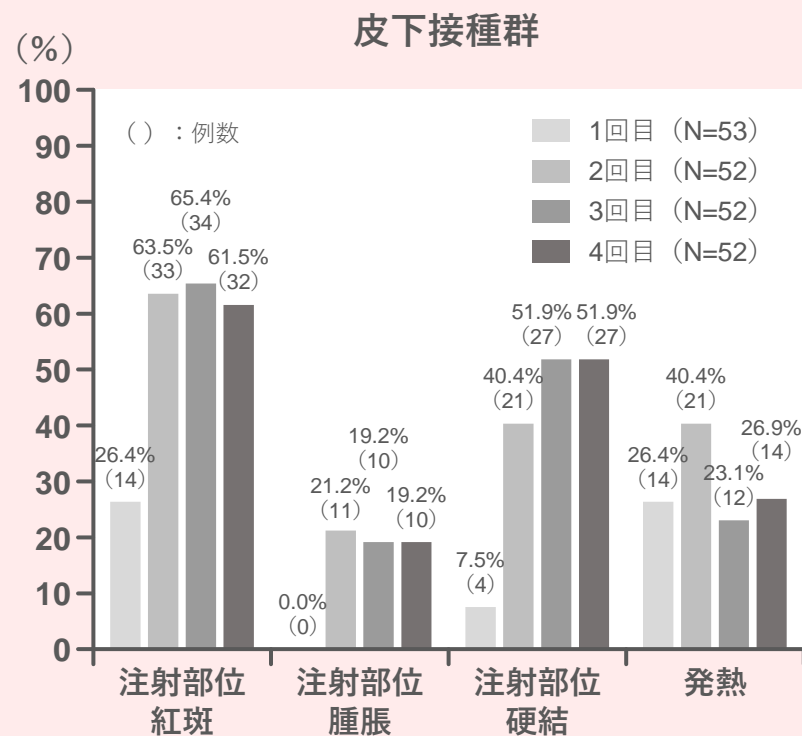
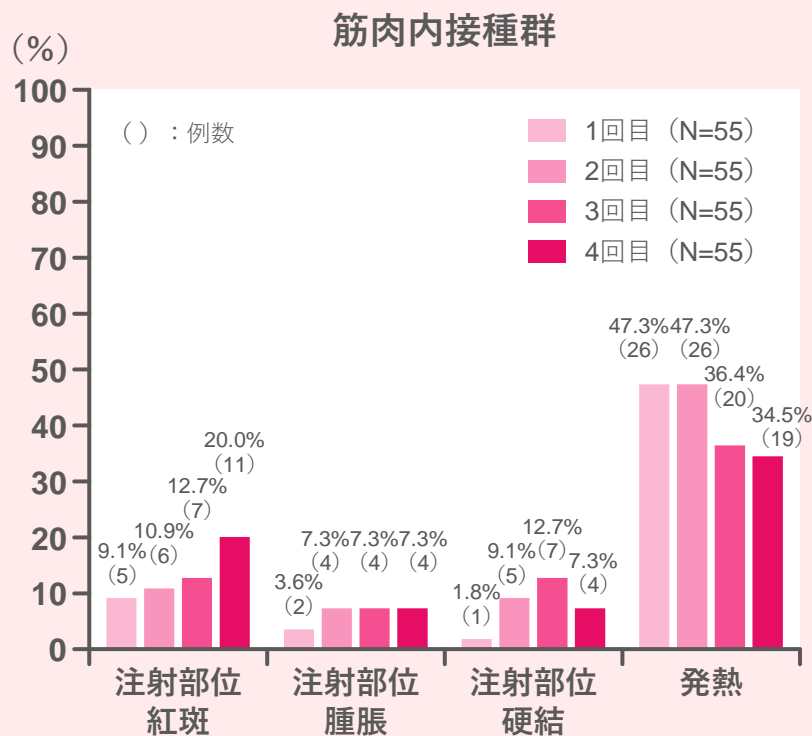
5%以上に認められた副反応

		クイントバック 筋肉内接種群 (N=55)	クイントバック 皮下接種群 (N=53)
接種部位#	注射部位紅斑	29.1%（16例）	84.9%（45例）
	注射部位腫脹	20.0%（11例）	41.5%（22例）
	注射部位硬結	18.2%（10例）	73.6%（39例）
接種部位以外	発熱#	76.4%（42例）	62.3%（33例）
	気分変化	14.5%（8例）	18.9%（10例）

N：解析対象例数

#：接種部位反応及び発熱については接種6日後まで
MedDRA/J（Ver.20.1）

接種6日後までに発現した注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、発熱の接種回別の発現割合



MedDRA/J (Ver.20.1)

EOF

