

# 13価小児用肺炎球菌(PCV13)の 導入についての検討

厚生労働省 健康局  
結核感染症課 予防接種室  
平成25年7月22日  
第2回予防接種・ワクチン分科会

# 内容

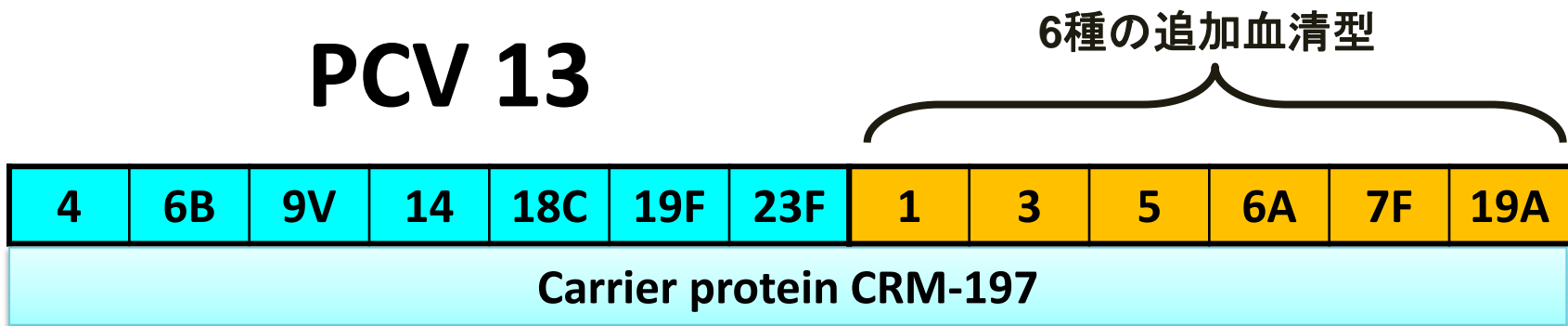
- 製剤説明概要
- 小児肺炎球菌ワクチンに関する変遷
- 論点
  1. 13価小児肺炎球菌の使用についての検討
  2. PCV13導入までの対応についての検討
  3. 補助的追加接種の検討
- 第2回、第3回基本方針部会でのまとめ

# 製剤説明概要（製造販売会社からの情報提供資料より）

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



# 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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )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)

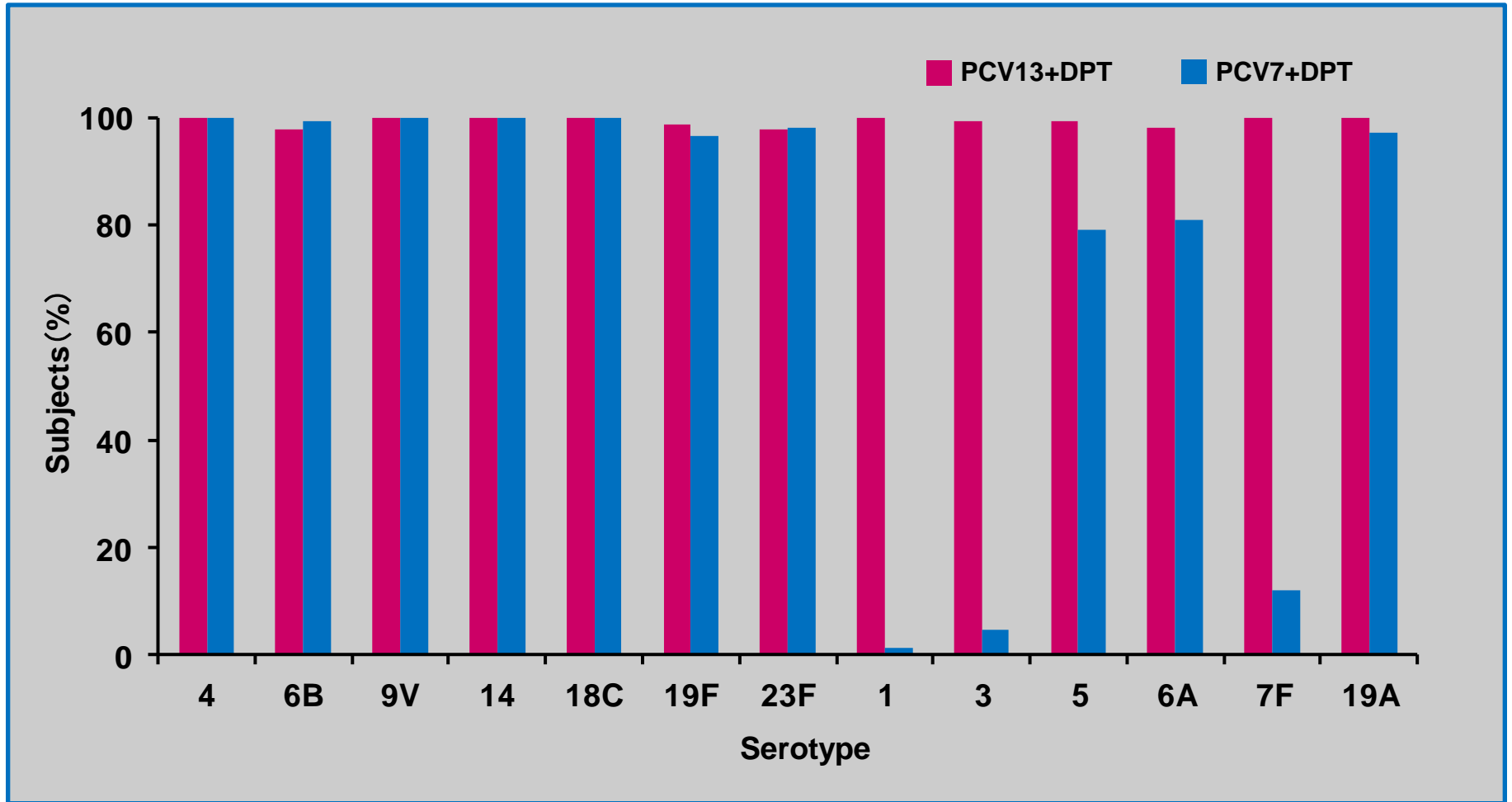
## 試験デザイン:

- 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)

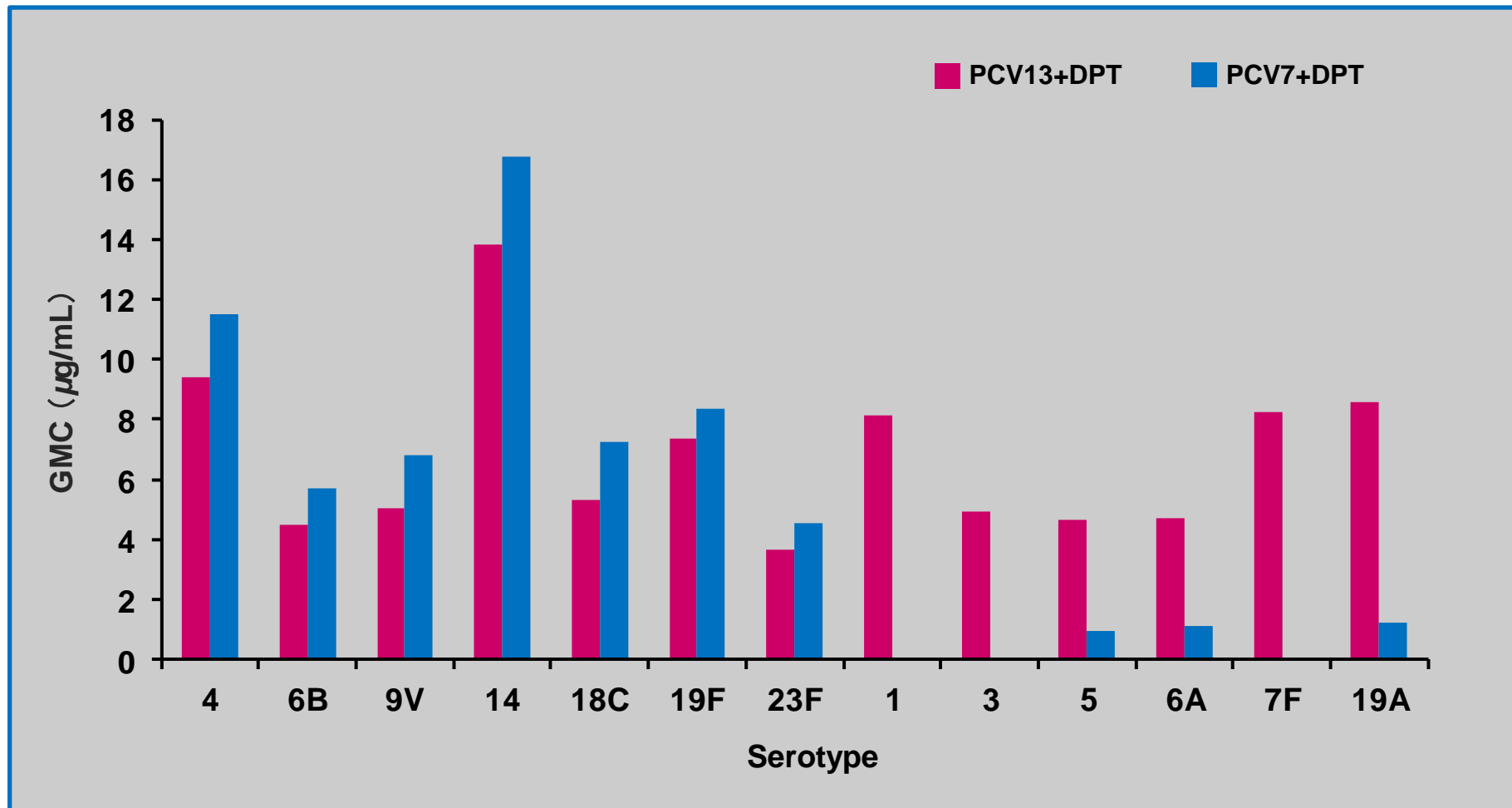
接種群 (n=551)	初回免疫			追加免疫
	1回目接種	2回目接種	3回目接種	4回目接種
	生後 3-6カ月	1回目接種後 4-8週	2回目接種後 4-8週	生後 12-15カ月
PCV 13+DPT (n=183)	✓	✓	✓	✓
PCV 7+DPT (n=184)	✓	✓	✓	✓
DPT (n=184)	✓	✓	✓	✓



# 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: $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) (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

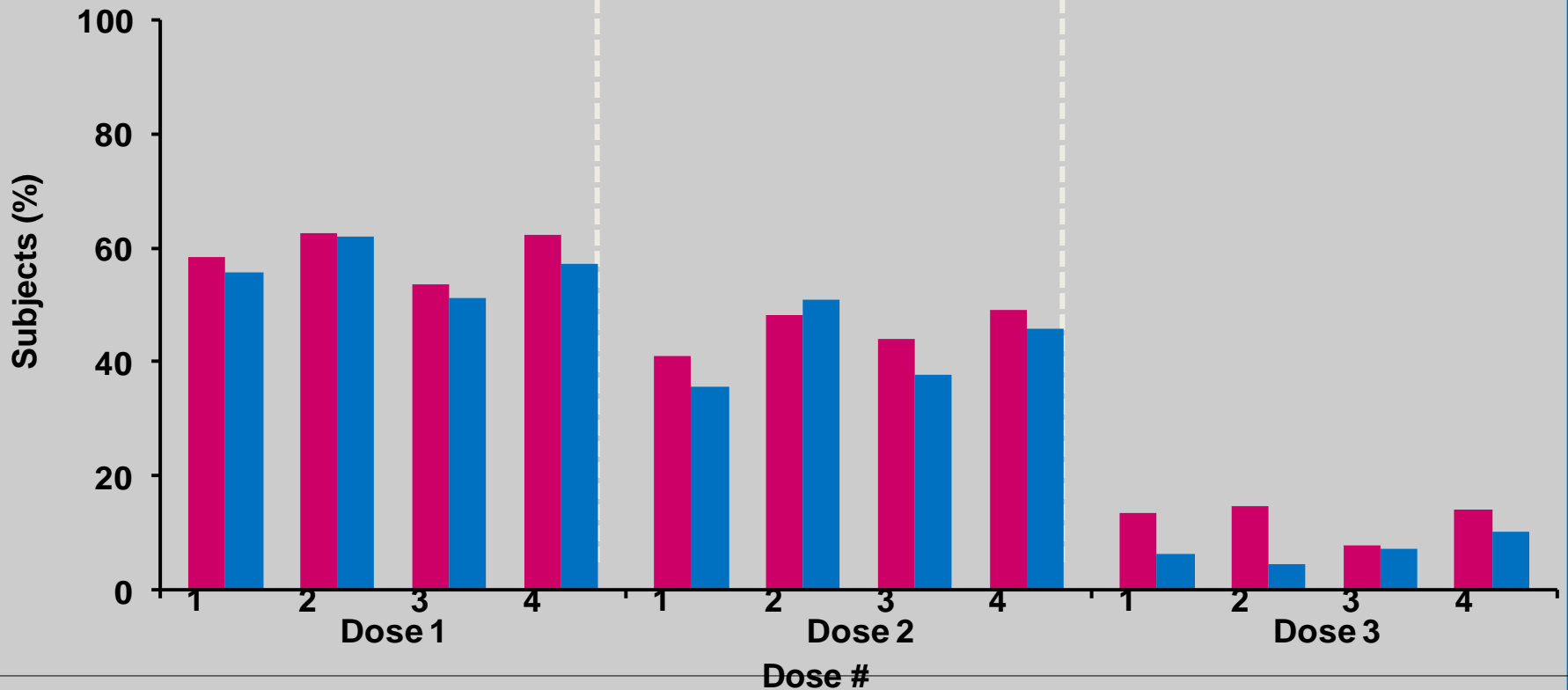
■ PCV 13+DPT

■ PCV 7+DPT

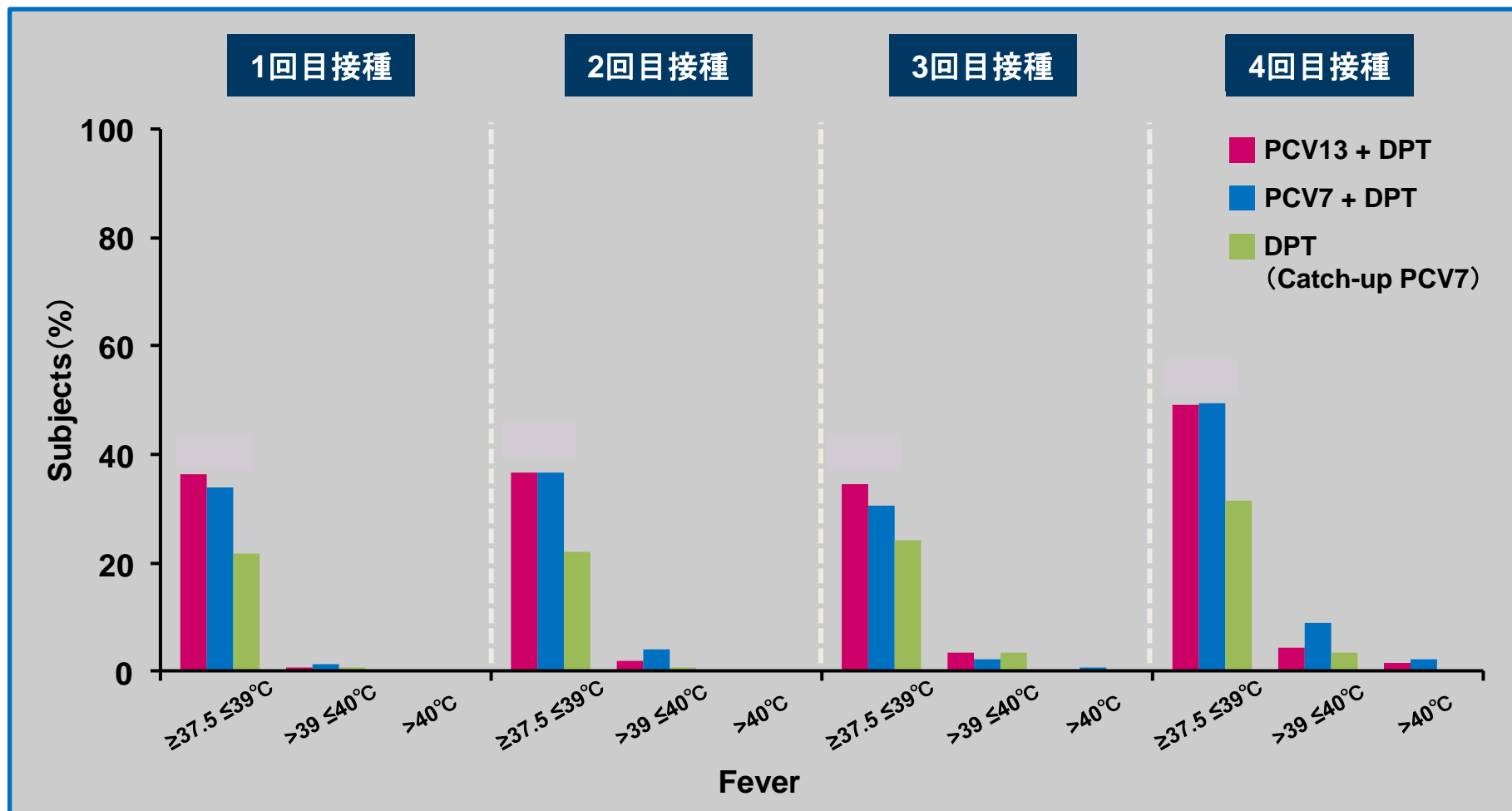
発赤  
(すべて)

腫脹  
(すべて)

圧痛  
(すべて)



# 発熱が報告された被験者（3024試験）



# 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)

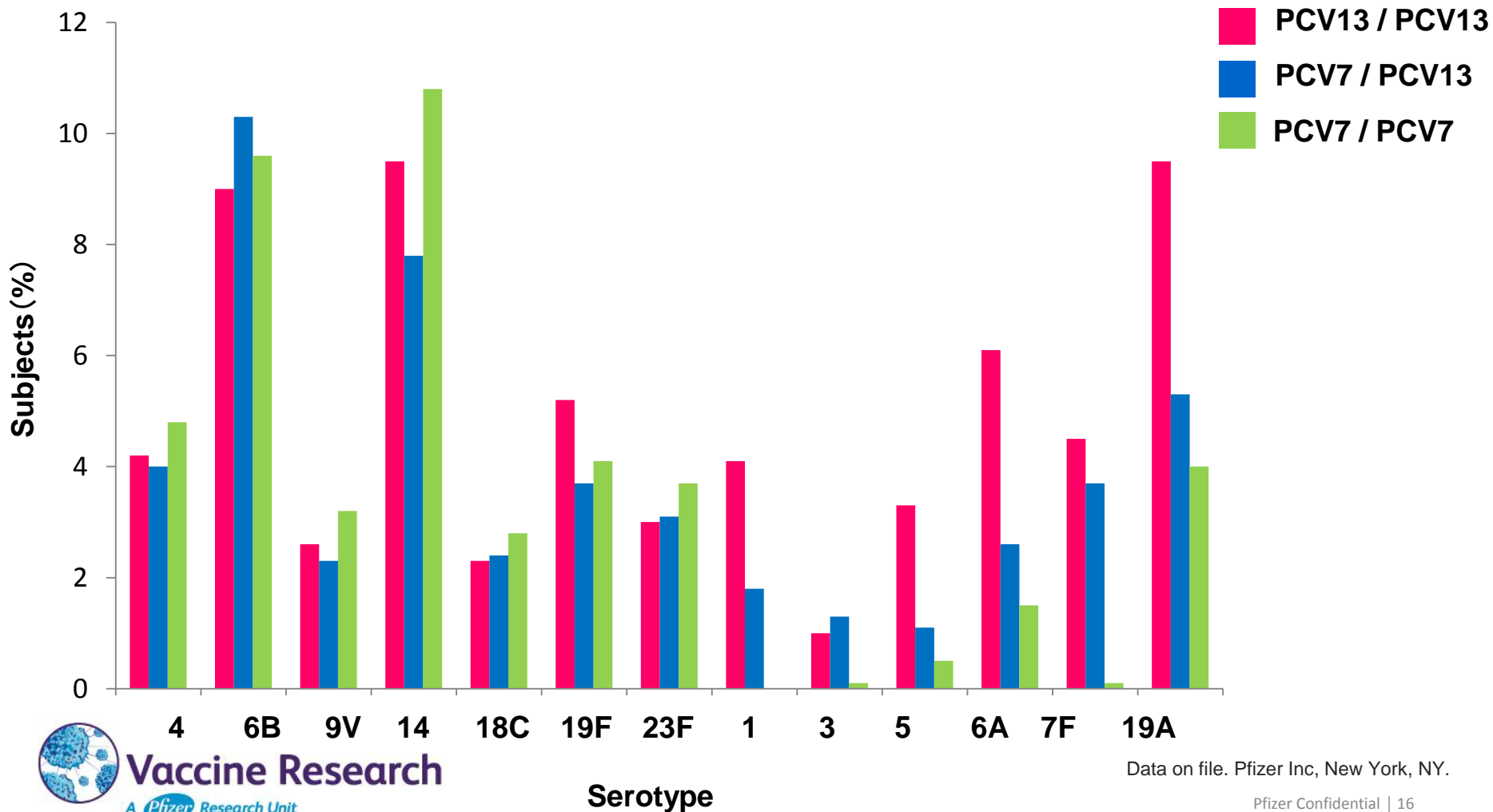
# 008試験(フランス)

- 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

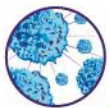
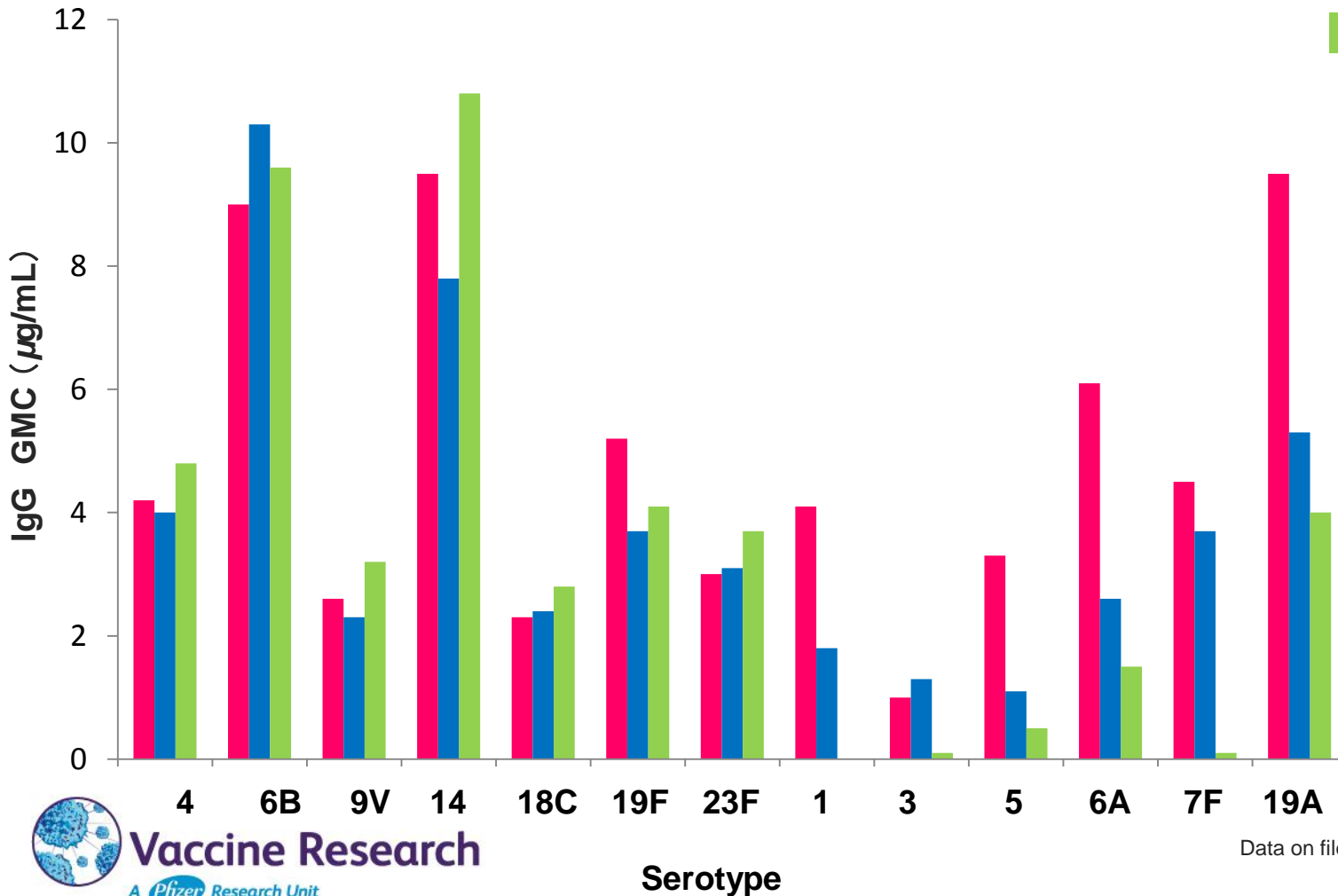




# PCV 7 からPCV 13への切り替え接種時の免疫応答 (008試験)

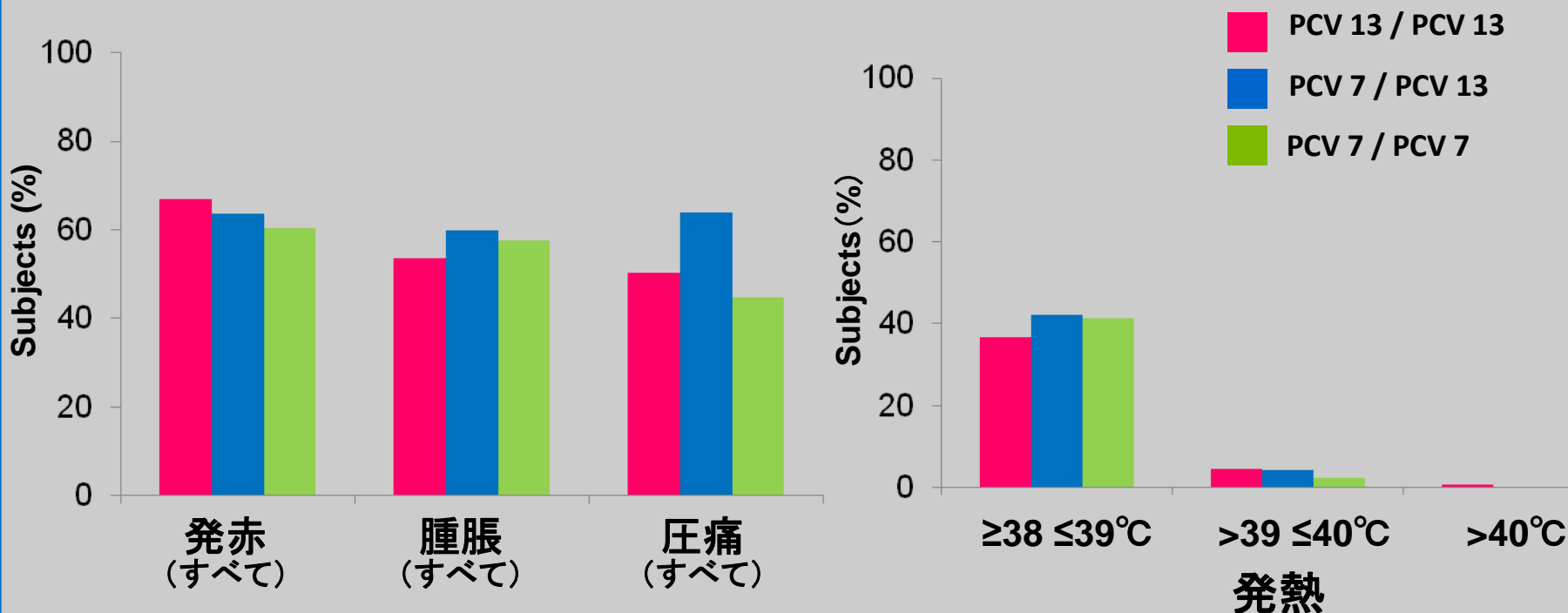
追加免疫終了後の肺炎球菌莢膜特異的  
IgG抗体の幾何平均濃度(GMC:  $\mu\text{g/mL}$ )

- PCV13 / PCV13
- PCV7 / PCV13
- PCV7 / PCV7



# 局所反応または発熱が報告された被験者 (008 試験) — 追加免疫後 —

## 4回目接種



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

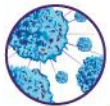
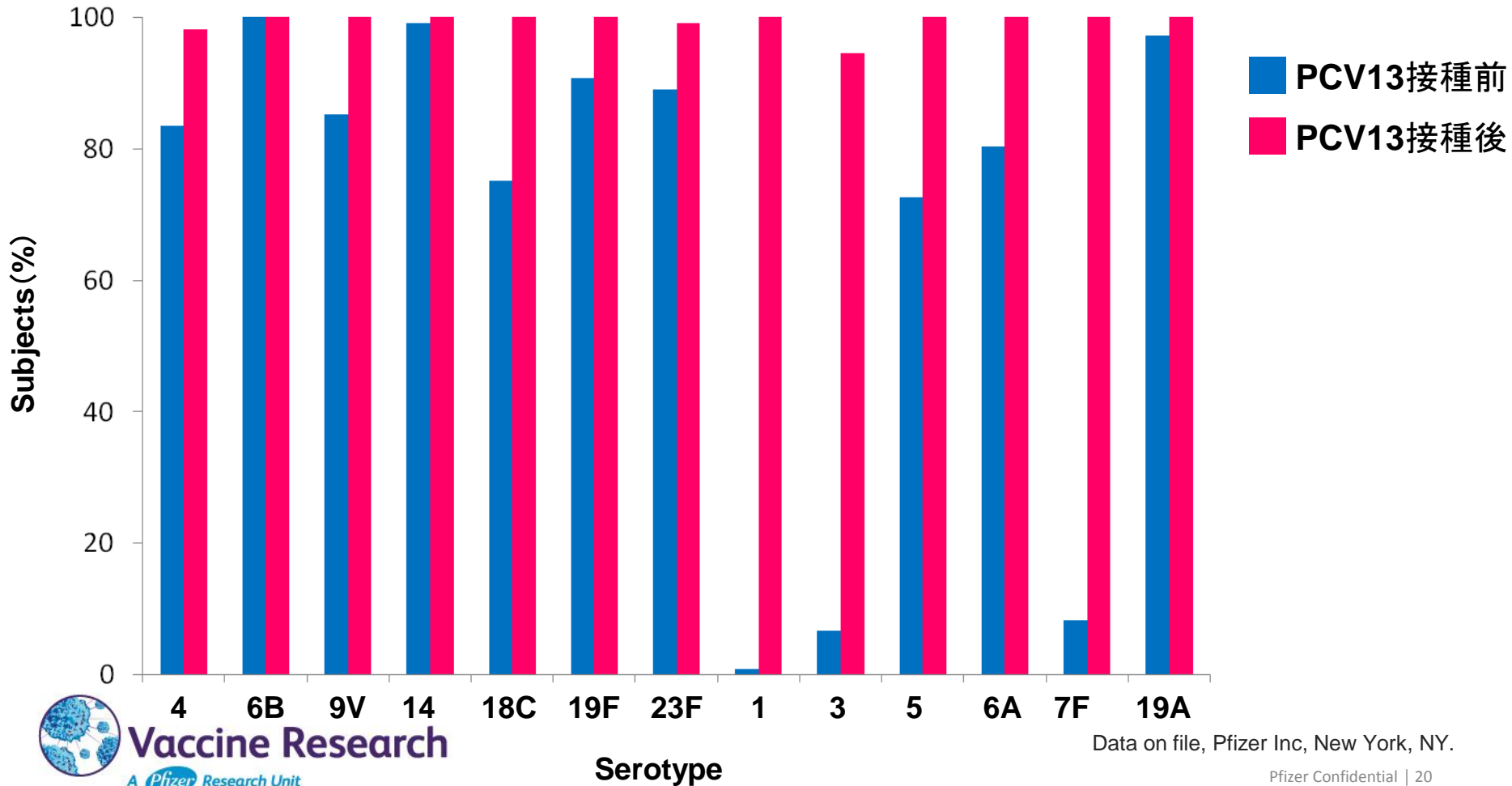
# 3011試験(米国)

- 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 - 2歳未満 (PCV13 2回接種)



Vaccine Research

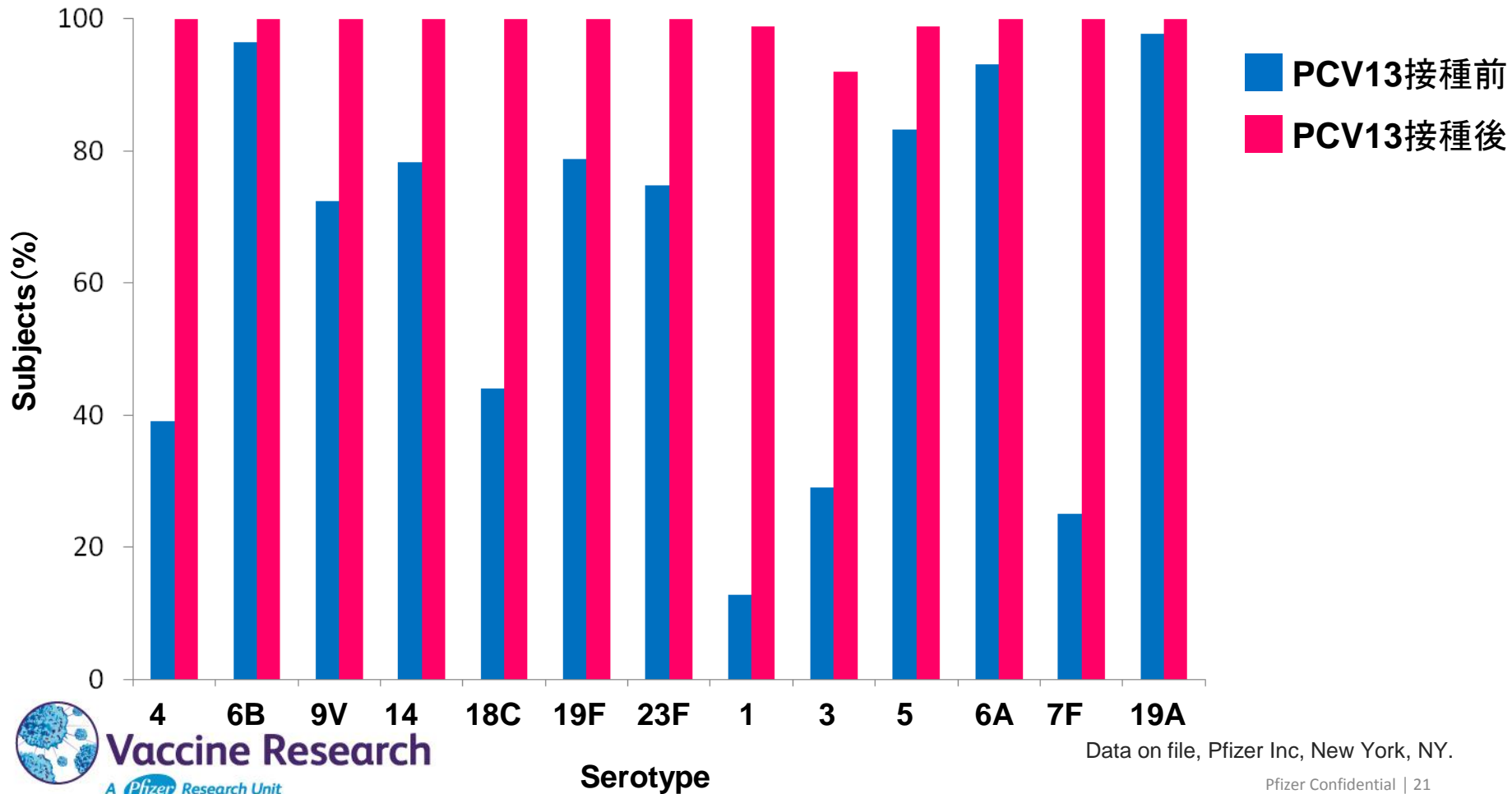
A Pfizer Research Unit

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

Pfizer Confidential | 20

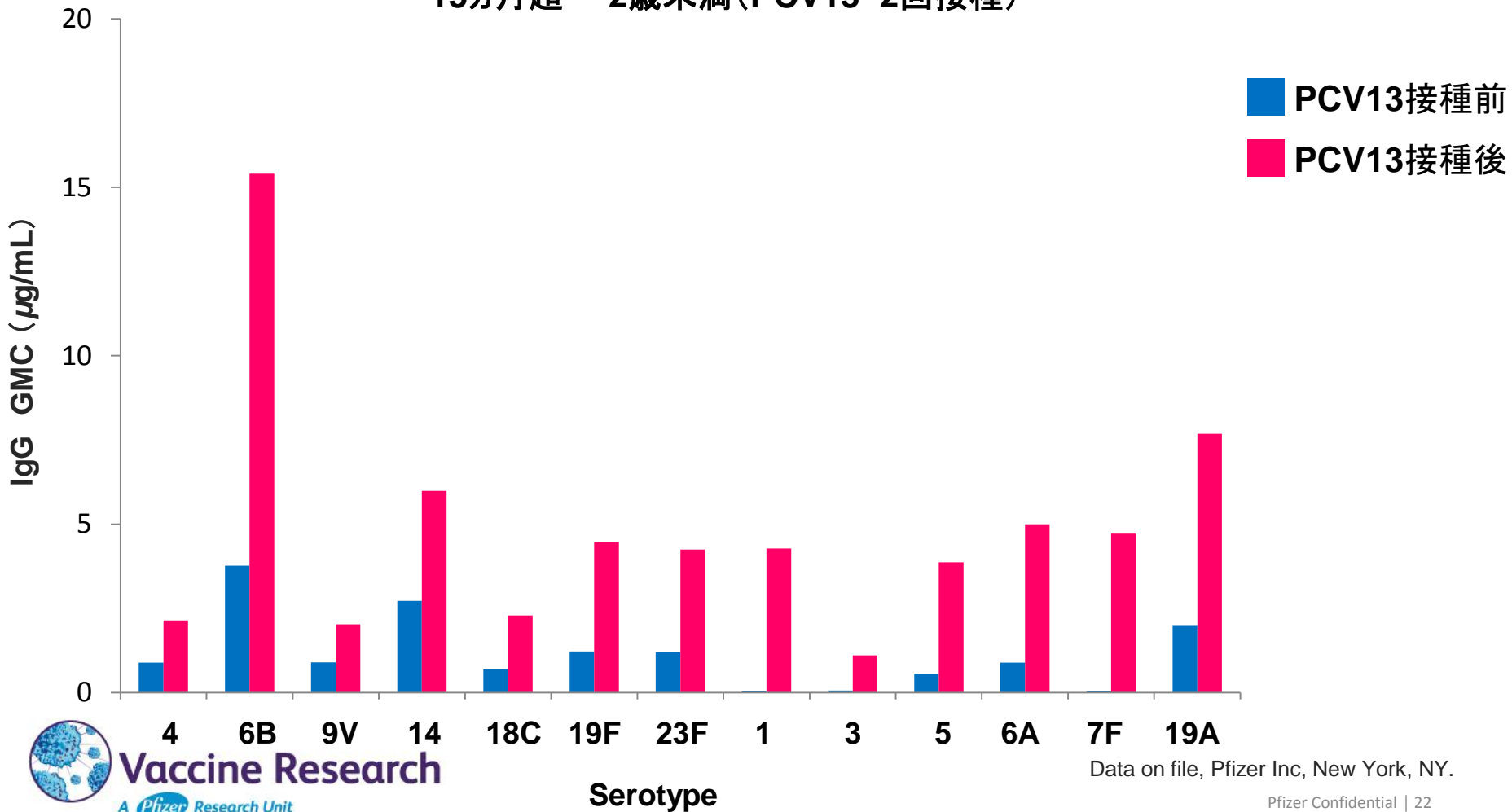
# PCV 13 Supplemental接種前後の免疫応答 (3011試験)

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)

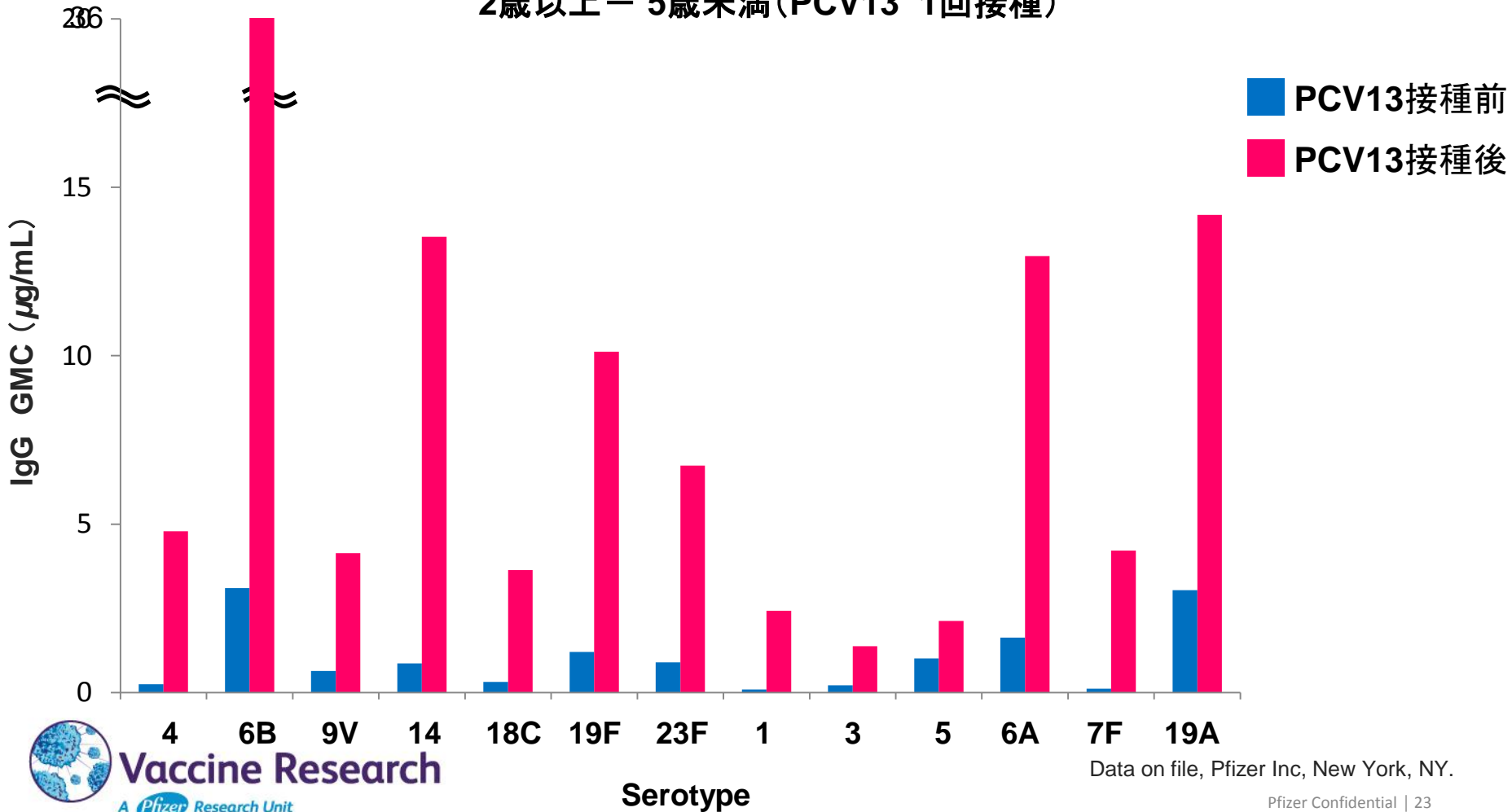
## 肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体の幾何平均濃度(GMC: $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 15ヵ月超 - 2歳未満(PCV13 2回接種)



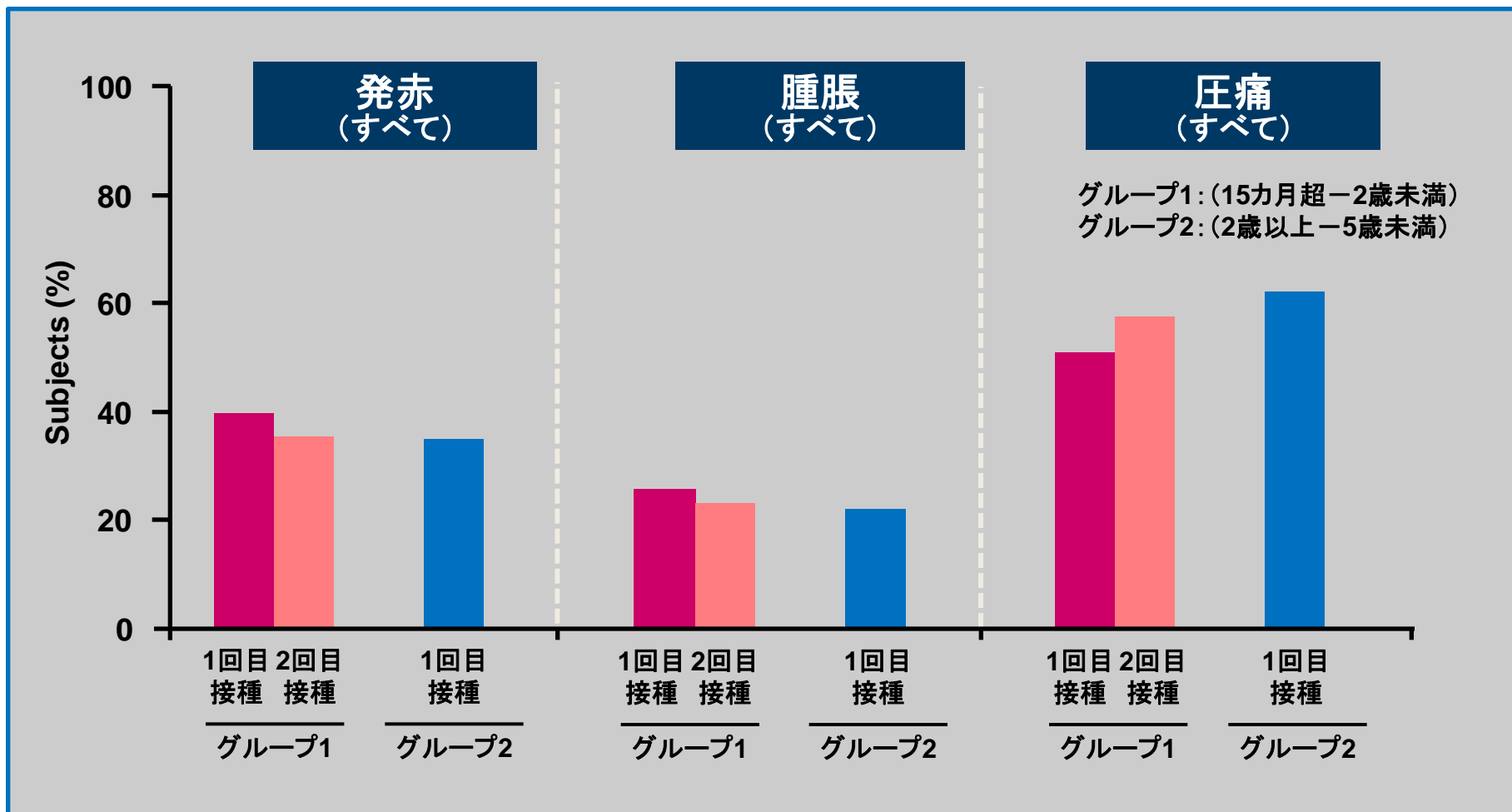
# PCV 13 Supplemental 接種前後の免疫応答 (3011試験)

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

2歳以上 - 5歳未満(PCV13 1回接種)

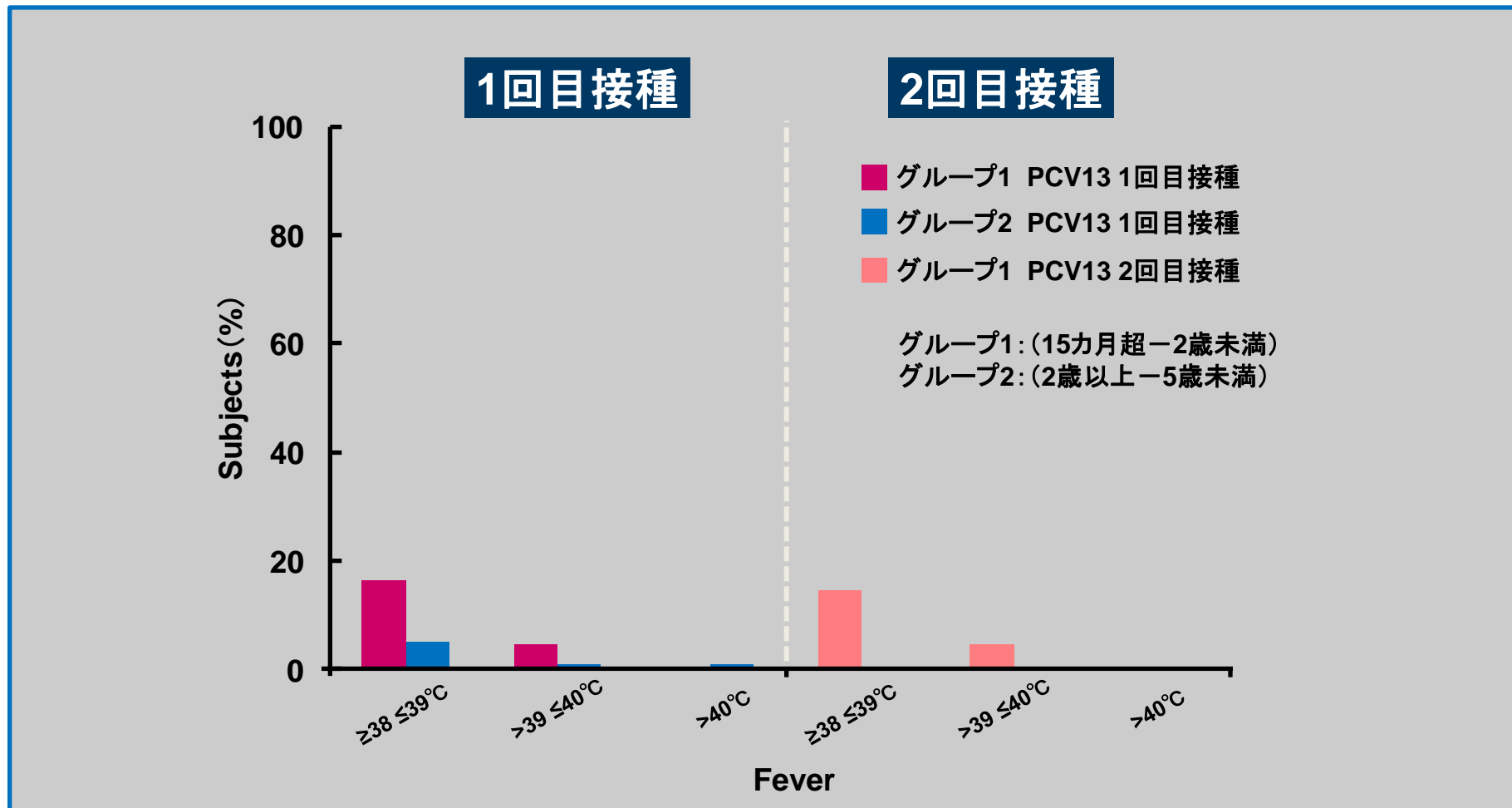


# PCV 13接種により局所反応が報告された被験者 (3011試験) - PCV 13接種部位-





# 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)。

# 小児肺炎球菌ワクチンに関する変遷

- 平成21年10月：7価小児肺炎球菌ワクチンが薬事承認
- 平成22年2月：7価小児肺炎球菌ワクチンが発売
- 平成22年11月：ワクチン接種緊急促進基金事業が開始
- 平成25年3月：予防接種法改正により定期接種化
- 平成25年6月：13価小児肺炎球菌ワクチンが薬事承認
- 平成25年内\*：13価小児肺炎球菌ワクチンが発売予定

\*供給するワクチンの確保が可能であった場合

# **1. 13価小児肺炎球菌ワクチンの 使用についての検討**

## 現在の小児用肺炎球菌ワクチンの接種対象者及び接種方法

小児の肺炎球菌感染症の予防接種は、初回接種の開始時の月齢ごとに以下の方法により行うこととし、（１）の方法を標準的な接種方法とすること。

（１） 初回接種開始時に生後２月から生後７月に至るまでの間にある者

沈降７価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、初回接種については２７日以上の間隔をおいて３回、追加接種については生後１２月から生後１５月に至るまでの間を標準的な接種期間として、初回接種終了後６０日以上の間隔をおいて１回行うこと。ただし、初回２回目及び３回目の接種は、生後１２月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと（追加接種は実施可能）。

（２） 初回接種開始時に生後７月に至った日の翌日から生後１２月に至るまでの間にある者

沈降７価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、初回接種については２７日以上の間隔をおいて２回、追加接種については生後１２月以降に、初回接種終了後６０日以上の間隔をおいて１回行うこと。ただし、初回２回目の接種は、生後１２月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと（追加接種は実施可能）。

（３） 初回接種開始時に生後１２月に至った日の翌日から生後２４月に至るまでの間にある者

沈降７価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、６０日以上の間隔をおいて２回行うこと。

（４） 初回接種開始時に生後２４月に至った日の翌日から生後６０月に至るまでの間にある者

沈降７価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、１回行うこと。なお、政令第１条の２第２項の規定による対象者に対しても同様とすること。

## 切替え後の小児用肺炎球菌ワクチンの接種対象者及び接種方法（案）

小児の肺炎球菌感染症の予防接種は、初回接種の開始時の月齢ごとに以下の方法により行うこととし、（１）の方法を標準的な接種方法とすること。

（１） 初回接種開始時に生後２月から生後７月に至るまでの間にある者

沈降<sup>13</sup>価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、初回接種については27日以上の間隔をおいて3回、追加接種については、生後12か月齢以降に、生後12月から生後15月に至るまでの間を標準的な接種期間として、初回接種終了後60日以上の間隔をおいて1回行うこと。ただし、初回2回目及び3回目の接種は、生後12月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと（追加接種は実施可能）。

（２） 初回接種開始時に生後７月に至った日の翌日から生後12月に至るまでの間にある者

沈降<sup>13</sup>価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、初回接種については27日以上の間隔をおいて2回、追加接種については生後12月以降に、初回接種終了後60日以上の間隔をおいて1回行うこと。ただし、初回2回目の接種は、生後<sup>13</sup>月に至るまでに行うこととし、それを超えた場合は行わないこと（追加接種は実施可能）。

（３） 初回接種開始時に生後12月に至った日の翌日から生後24月に至るまでの間にある者

沈降<sup>13</sup>価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、60日以上の間隔をおいて2回行うこと。

（４） 初回接種開始時に生後24月に至った日の翌日から生後60月に至るまでの間にある者

沈降<sup>13</sup>価肺炎球菌結合型ワクチンを使用し、1回行うこと。なお、政令第1条の2第2項の規定による対象者に対しても同様とすること。

# 補助的追加接種 (supplemental dose)

	初回 1回目	初回 2回目	初回 3回目	追加接種	補助的 追加接種
標準月齢	2か月	4か月	6か月	12～15か月	<b>要検討</b>
未接種者	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	不要
1回接種者	PCV7	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	不要
2回接種者	PCV7	PCV7	<b>PCV13</b>	<b>PCV13</b>	不要
初回接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	<b>PCV13</b>	不要
PCV7接種完了者	PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	<b>PCV13</b>

補助的追加接種:

PCV7接種完了者に対して、完了2か月後以降にPCV13を1回追加接種することで、PCV7に含まれない血清型6価についても、抗体が獲得できる(実際の予防効果、予防期間については不明)

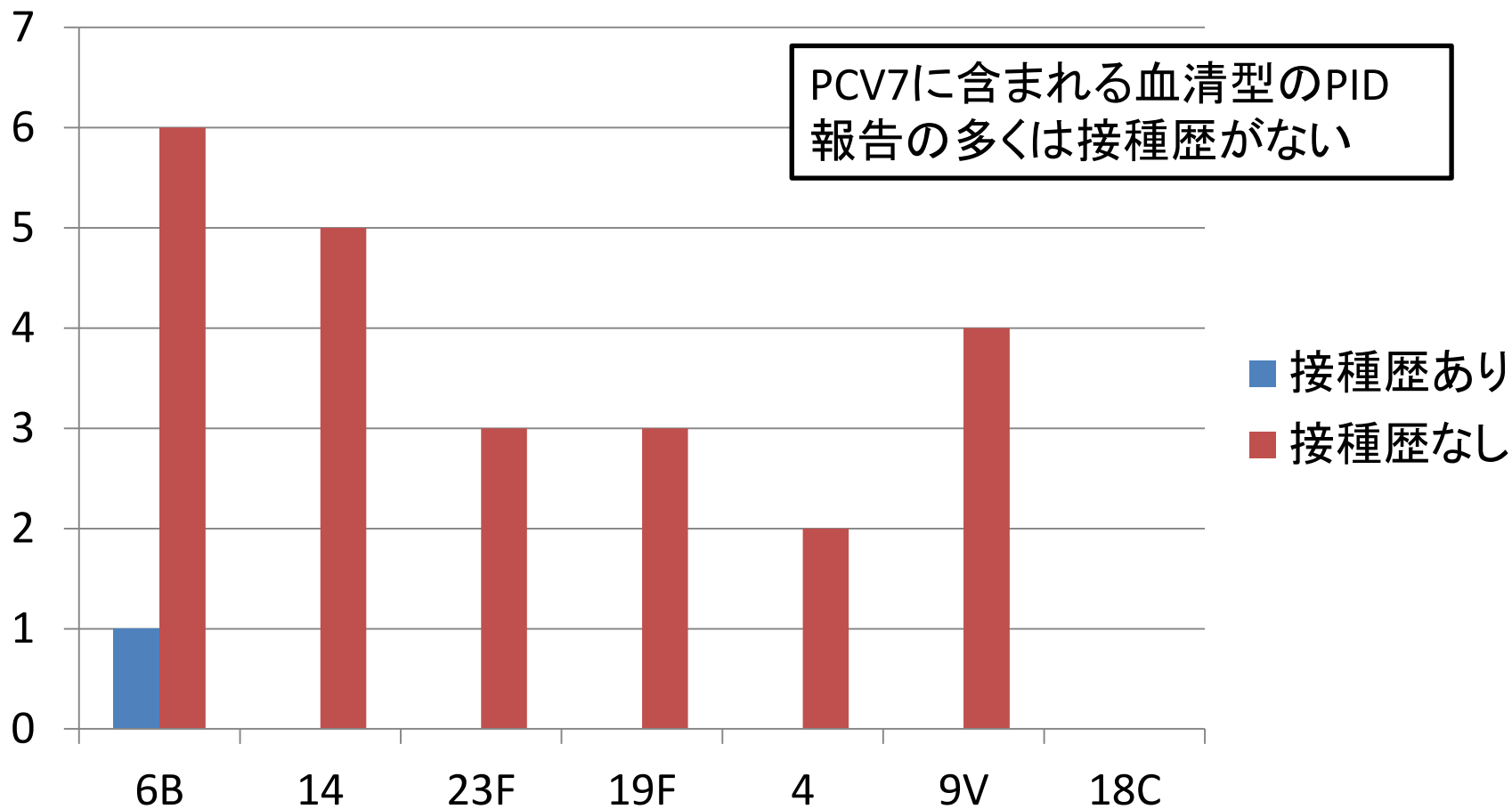
# 13価小児肺炎球菌ワクチンの使用についての検討

- 製品説明及び医療経済評価から、平成25年6月18日に承認された13価小児肺炎球菌ワクチン(PCV13)を定期接種として用いて良いか
- 予防接種スケジュールと対象者は、7価小児肺炎球菌ワクチン(PCV7)と同様で良いか(定期接種実施要領の一部変更を予定)
- 製造販売業者は、発売に合わせての一斉切り替えを予定しているが、定期接種についても同時に一斉の切り替えとして良いか



## **2. PCV13導入までの対応についての検討**

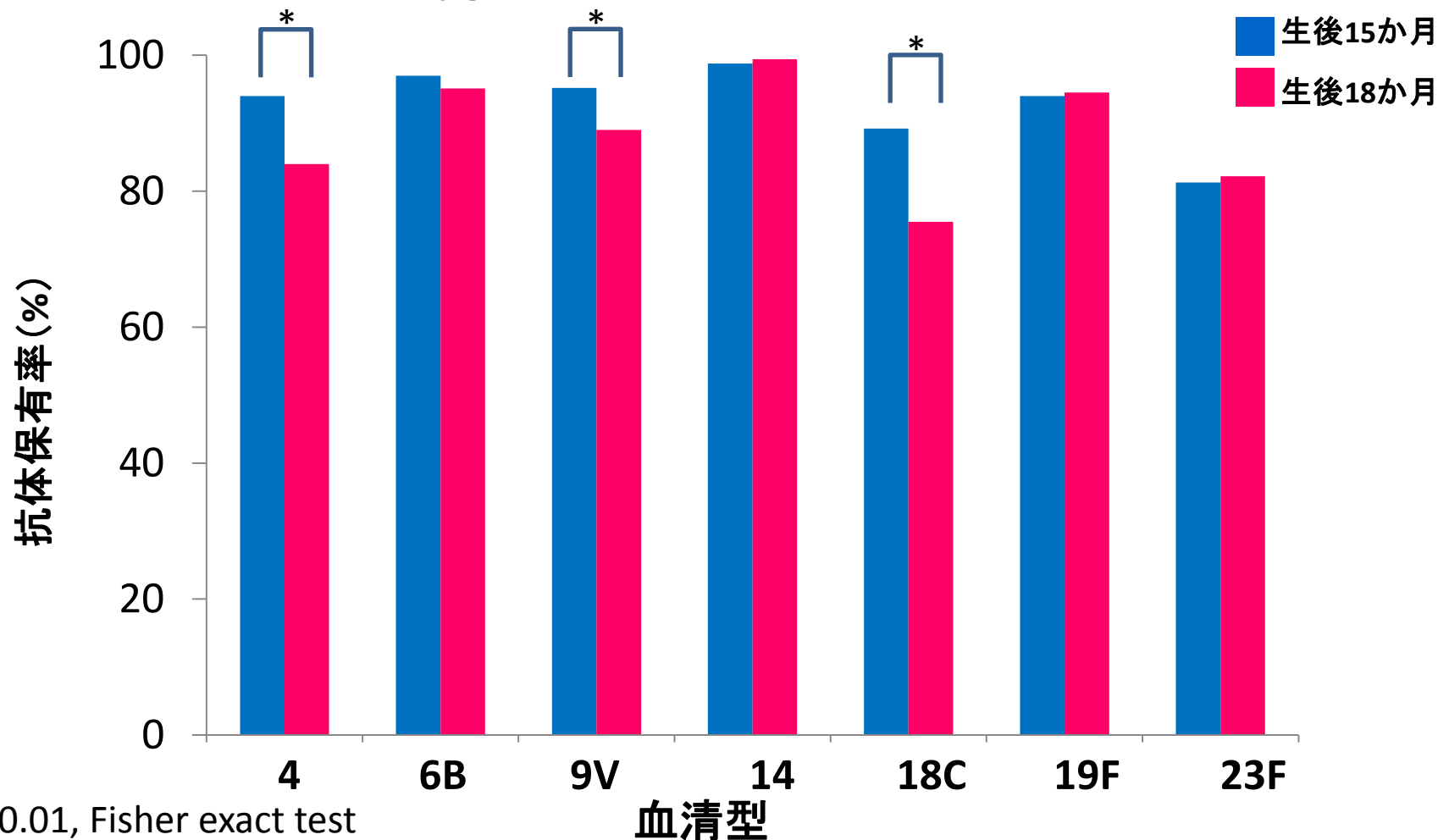
# 7血清型別接種歴別 侵襲性肺炎球菌感染症（平成24年）



\* 接種歴がある1例は1回接種、基礎疾患に免疫不全あり

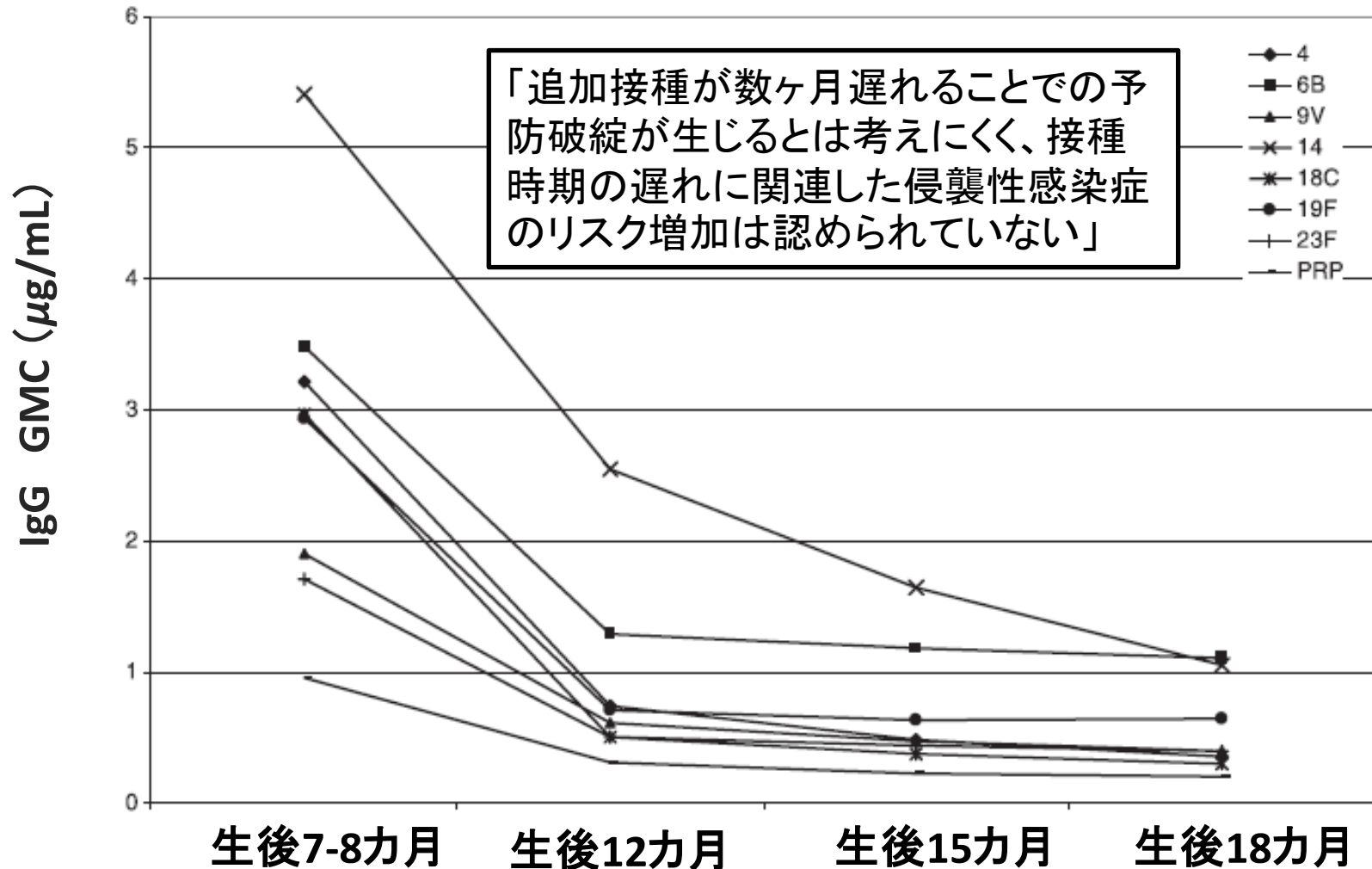
# 初回接種完了後、追加接種前の抗体価保有率

肺炎球菌莢膜特異的 IgG抗体濃度が  
0.15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上に達した被験者の割合



# 初回接種完了後、追加接種前の抗体価

7価肺炎球菌ワクチンの初回(3回)接種を終えた小児に対して、  
生後15か月と生後18か月で追加接種を行う前の抗体価を測定



# PCV13導入までの対応についての検討

- PCV13の承認により、定期接種であるPCV7の接種控えが生じることが予想される。乳幼児期の疾病負担が問題となる疾患であり、接種控えを行わないよう注意喚起を行う必要があると考えられる

以上より、PCV13導入までの間、乳幼児期の疾病負担が大きいことから、接種控えを行うことなく、標準的な接種スケジュールでの予防接種を推奨することはいかがか。

- 一方で、通常のPCV7の4回接種のうち、いずれかの接種をPCV13で行うことで、6種類の追加される血清型についても免疫が獲得できるとされる。
- PCV7の初回の3回接種を完了したものにおける、追加接種(4回目接種)のタイミングは、国内では生後12~15か月で行うことを標準と定めているものの、生後18か月までは有意な抗体価の漸減は生じず、追加接種の効果も同等との報告があり、生後18か月までに追加接種を行っている国もある。

よって、年内のPCV13発売開始時に生後18か月に満たない者で、3回の初回接種終了後の追加接種については、PCV13発売後に追加接種を行うことを選択肢として示してはいかがか。

# PCV13導入までの対応(案)

接種状況*	PCV13 発売前	PCV13 発売後
未接種者	接種控えを行うことなく、 PCV7により標準的な接種ス ケジュールでの予防接種を 行う。	PCV7をPCV13に切り替 えて必要な接種を継続 する。
1回接種者		
2回接種者		
初回(3回)接種 完了者	接種控えを行うことなく、 PCV7により標準的な接種ス ケジュールで追加接種（4回 目）を行う。 *ただし、年内のPCV13発売開 始時に生後18か月に満たない者 で、3回の初回接種終了後の追 加接種については、PCV13の発 売を待つことも可能	PCV7で追加接種を完了 していない場合は、 PCV13で追加接種を行 う。

\* 接種開始時期によらない接種状況

PCV7: 7価小児用肺炎球菌ワクチン、PCV13: 13価小児用肺炎球菌ワクチン

### **3. 補助的追加接種の検討**

# 侵襲性肺炎球菌感染症の罹患率変化 (5歳未満 人口10万人当たり)

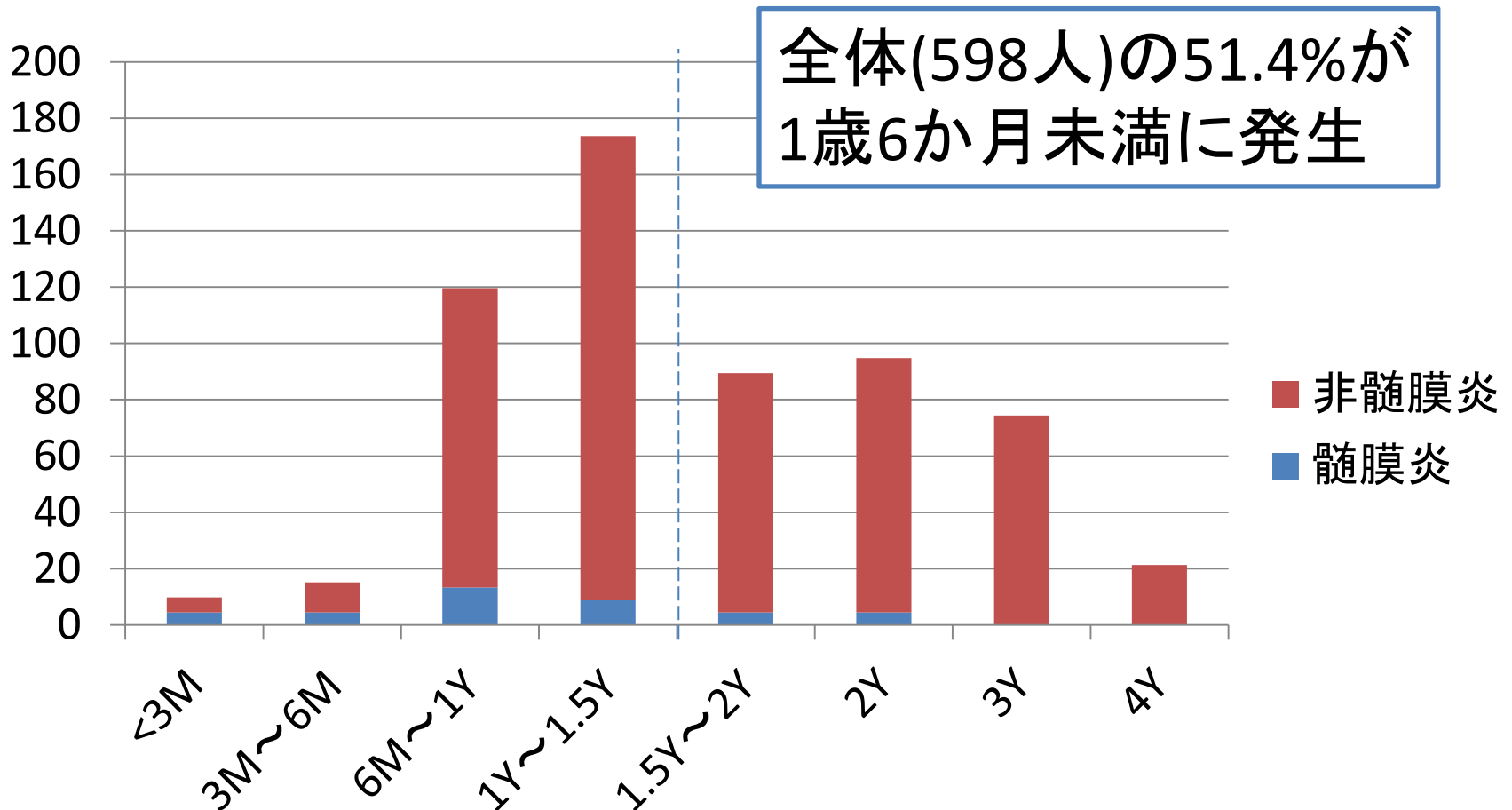
	2008-2010年	2012年	減少率
髄膜炎	2.8	0.8	73%
非髄膜炎	22.2	10.6	52%

- ・小児用肺炎球菌ワクチン導入以前と比較して、肺炎球菌による侵襲性感染症の発生率が減少している。



# 平成24年の肺炎球菌感染症の疾病負担

平成24年における1年間の肺炎球菌感染症の発生数を推計

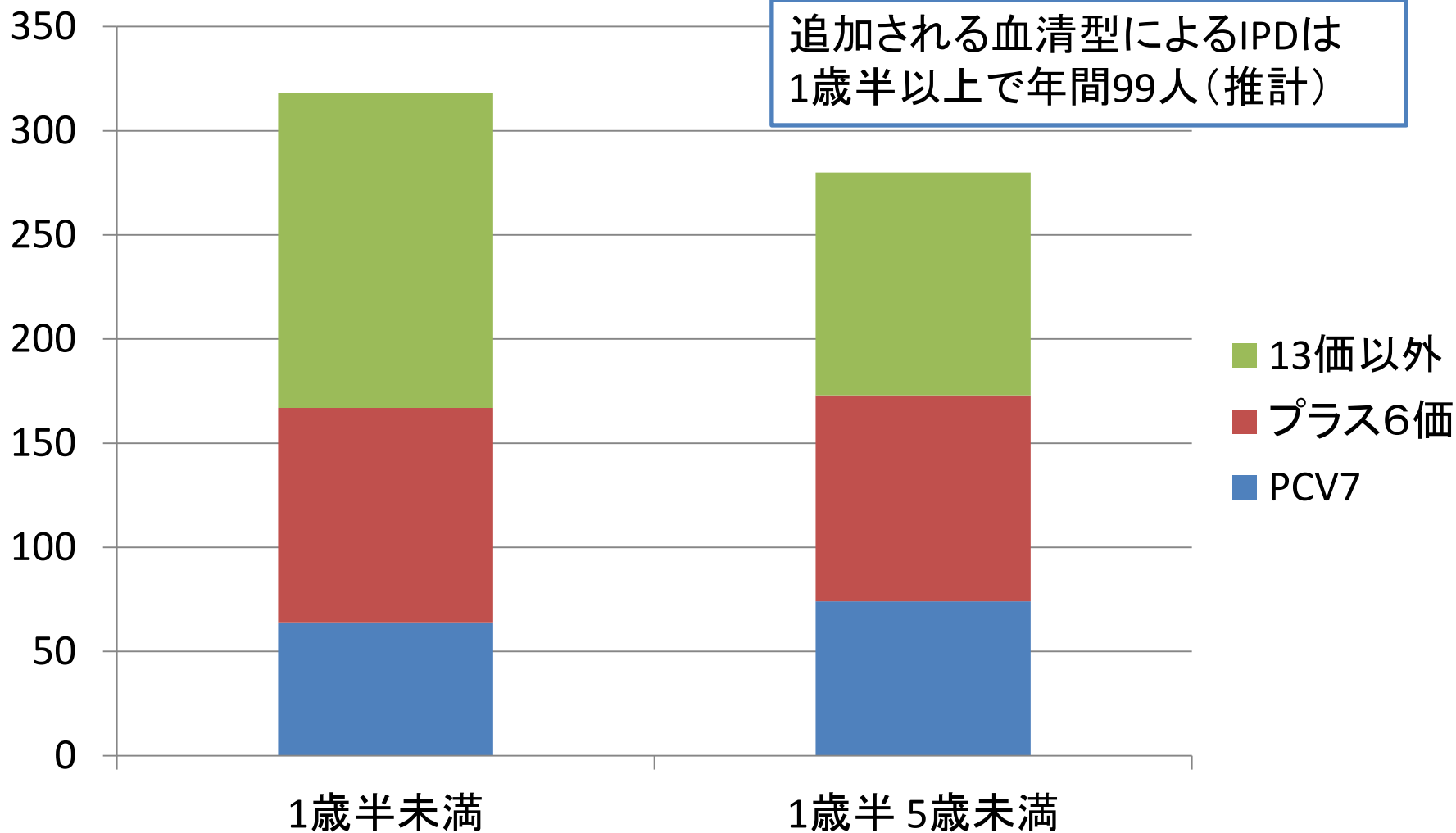


# 9県の小児侵襲性感染症から分離された肺炎球菌の血清型のワクチンカバー率

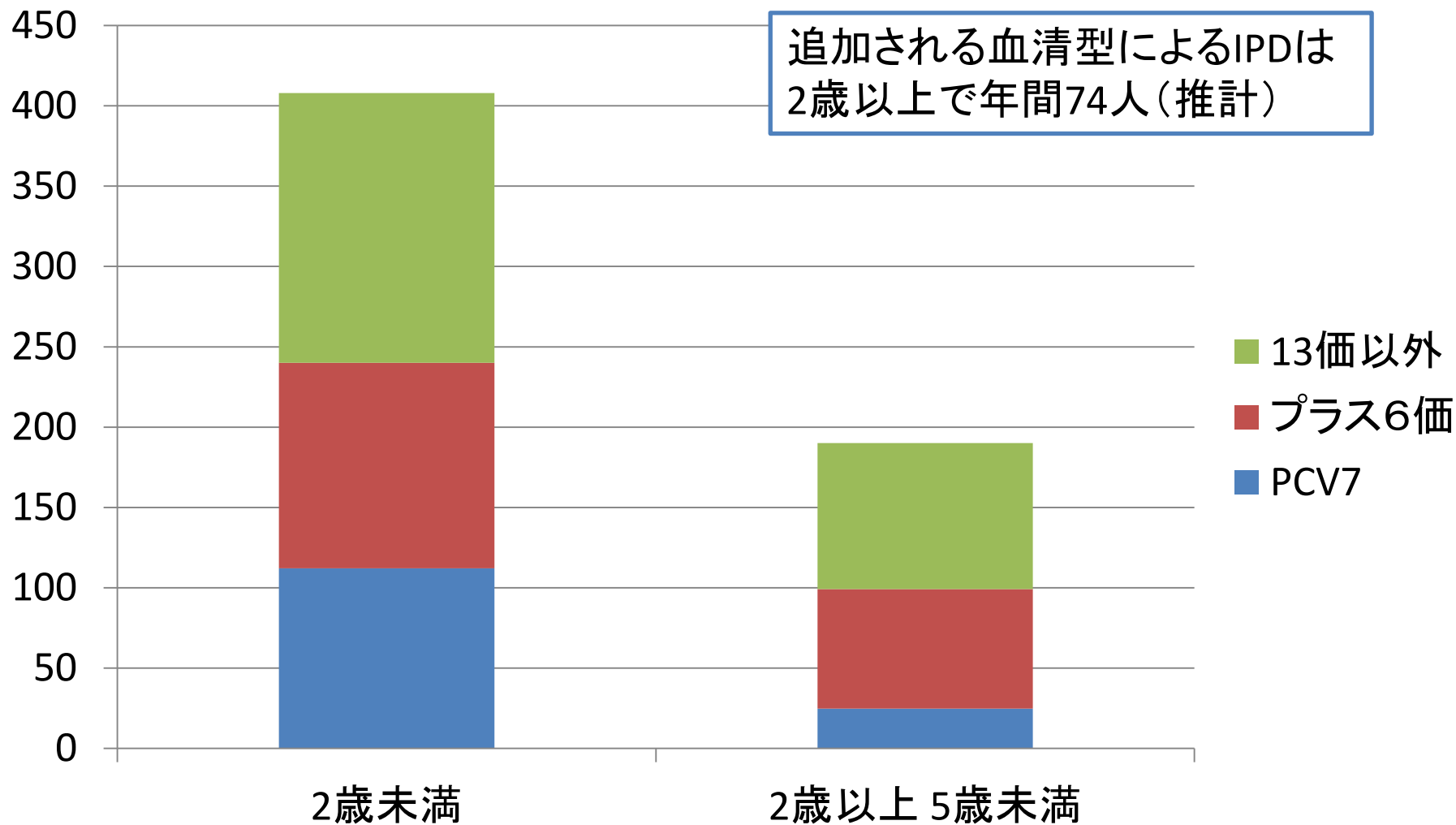
	PCV7	PCV13
2007年7月～2010年1月（256症例）	76.8%	90.2%
2010年2月～2011年3月（216症例）	78.7%	90.7%
2011年4月～2013年6月（227症例）	37.0%	66.1%

- ・PCV7接種による予防効果により、感染者においては、PCV7を接種したが血清型が合わずに感染してしまうケースの割合が増加。
- ・PCV13によって新たに予防される血清型は約3割。
- ・PCV7に含まれないが、PCV13に含まれる19Aの血清型の割合が増えている。

# 平成24年の血清型別 年齢別(1歳半) 侵襲性肺炎球菌感染症の疾病負担



# 平成24年の血清型別 年齢別(2歳) 侵襲性肺炎球菌感染症の疾病負担



# 補助的追加接種の必要性の検討

[補助的追加接種を行う場合の問題点 (Limitations)]

- 全体の接種回数が増加することによる費用・副反応のリスクが増加
- 補助的追加接種後の免疫保持期間、疾病負担の軽減効果は不明

(1歳半未満のPCV13接種による集団免疫効果が期待できる)

(年齢が上がるにつれて疾病負担が減少する)

[補助的追加接種を行わない場合の問題点]

- 1歳半以降の疾病負担を軽減できない
- 接種控えを助長する可能性がある(ただし、生後18か月までに追加接種を行う国もある)

# まとめ

第2回、第3回基本方針部会にて下記について、とりまとめられた。

## 1. 13価小児肺炎球菌ワクチン(PCV13)の使用について

- ◆ PCV13を定期接種として用いる。
- ◆ 予防接種スケジュールと対象者は、7価小児肺炎球菌ワクチン(PCV7)と同様とする。  
(定期接種実施要領の一部変更を予定)
- ◆ 発売に合わせて定期接種の一斉切り替えを予定する。

## 2. PCV13導入までの対応についての検討

- ◆ PCV13導入までの間、乳幼児期の疾病負担が大きいことから、接種控えを行うことなく、標準的な接種スケジュールでの予防接種を推奨する。

\*ただし、年内のPCV13発売開始時に生後18か月に満たない者で、3回の初回接種終了後の追加接種については、PCV13発売後に追加接種を行うことを選択肢として示す。

## 3. 補助的追加接種の検討

- ◆ 補助的追加接種については、個人予防の観点においては、疾病負担を軽減できる可能性があり推奨されるが、費用対効果の点で社会全体に対する利益は限定的であるため、定期接種とせず、希望者が任意で行う。