

ヌバキソビッド筋注  
(組換えコロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチン)  
試験の概要

1. 試験の概要

1.1 海外国際共同第Ⅲ相試験 小児拡大パート (2019nCoV-301 試験 **Pediatric Expansion**)

**Part**、実施期間：2021年4月～継続中（データカットオフ日 2021年9月27日、中間報告書作成のデータ抽出日 2021年10月6日）

18歳以上の被験者を対象としてヌバキソビッド筋注（以下「本剤」という。）の有効性、安全性及び免疫原性を評価した海外第Ⅲ相試験である 2019nCoV-301 試験の拡大パートとして、12～17歳の健康人（目標例数 3,000例：本剤群約 2,000例<sup>1)</sup>及びプラセボ群約 1,000例）を対象に、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を検討する目的で、本剤又はプラセボを21日間隔（許容期間は+7日）で2回筋肉内接種する無作為化観察者盲検プラセボ対照試験が米国73施設で実施中である。なお、小児拡大パートでは、2回目接種180日後以降に盲検性を維持したままクロスオーバーし、初回評価期間に本剤の接種を受けた被験者にはプラセボを、初回評価期間にプラセボの接種を受けた被験者には本剤を、それぞれ2回接種する計画とされていたが、他の SARS-CoV-2 ワクチンが16～17歳を対象として使用可能となったこと及び公衆衛生上の勧奨を受けて、緊急使用許可の申請に必要な安全性データ（2回目接種後の追跡調査期間の中央値2カ月間のデータ）が集積された時点でクロスオーバー期間に移行するよう計画が変更された。クロスオーバー又はデータカットオフ（2021年9月27日）のいずれか早い方までのデータを対象として、有効性、安全性及び免疫原性の解析が実施された。

被験者は、ブロックランダム法により2：1の比率で本剤群又はプラセボ群に割り付けられた。2,304例がスクリーニングされ、不適格であった57例を除く2,247例（本剤群1,491例、プラセボ群756例、以下同順）が無作為化され、Intent-to-treat（以下「ITT」という。）解析対象集団とされた。うち1回以上治験薬を接種された2,232例（1,487例、745例）が安全性解析対象集団とされた。このうち2,198例（1,468例、730例）が2回の治験薬の接種を受けた。

ITT解析対象集団のうち、ベースライン時のSARS-CoV-2に対する血清学的検査陽性（227例（15.2%）、121例（16.0%））、2回目接種の7日後以前の打ち切り（30例（2.0%）、20例（2.6%））、2回の接種未完了（26例（1.7%）、23例（3.0%））等の計448例を除いた1,799例（1,205例、594例）がPer-protocol Efficacy（以下「PP-EFF」という。）解析対象集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。

免疫原性については、小児拡大パートの12～17歳の被験者の2回目接種後14日の従来株に対する中和抗体価を、18歳以上を対象としたメインスタディの18～25歳の被験者の同成績と比較する非劣性解析を行うものとされた。各集団からプラセボ群を含む750例が無作為に抽出され、そのうち、少なくともベースライン及び1回以上のベースライン後の血清サンプルが得られており、臨床的にその来院時点の免疫原性反応に影響すると考えられる重大な治験実施計画書からの逸脱がなく、1回目接種後21日以降に関しては2回の治験薬接種を受けた本剤群の被験者各約400例が非劣性解析のPer-protocol（以下「PP」という。）免疫原性解析対象集団とされた。

<sup>1)</sup> 本剤群の目標例数は安全性データを集積する観点から2,000例と設定された。

データカットオフ時点で、無作為化された2,247例のうち、治験を中止した131例を除く2,116例（1,414例（94.8%）、702例（92.9%））が治験継続中である。主な中止理由は同意撤回（53例（3.6%）、39例（5.2%））であった。また、141例（89例（6.0%）、52例（6.9%））が盲検解除され、盲検解除の主な理由は、既承認ワクチンの接種のため（60例（4.0%）、40例（5.3%））であった。

データカットオフ時点で、PP-EFF解析対象集団における2回目接種後7日以降の観察期間（中央値）は、本剤群64.0日及びプラセボ群63.0日であった。各被験者の安全性については、1回目接種からクロスオーバー期間開始までのデータが評価され、安全性解析対象集団における2回目接種後の追跡調査期間（中央値）は本剤群、プラセボ群ともに71日であった。

有効性の主要評価項目とされた「ベースライン時にSARS-CoV-2に対して血清学的陰性の被験者における、PCR検査で確定した症候性（軽症、中等症及び重症）のCOVID-19の最初の発症」<sup>2)</sup>の結果は、PP-EFF解析対象集団において表1のとおりであり、ワクチンの有効性<sup>3)</sup>（以下「VE」という。）〔両側95%信頼区間〕は79.54〔46.83, 92.13〕%であった。認められた20例のイベントはすべて軽症であった。

表1 治験薬2回目接種7日後以降のCOVID-19イベント発現に対するワクチンの有効性  
(PP-EFF解析対象集団)

	本剤群	プラセボ群
例数	1,205	594
COVID-19 イベント発現数 (%)	6 (0.5)	14 (2.4)
VE (%) [両側 95%信頼区間] <sup>a)</sup>	79.54 [46.83, 92.13]	

a) VE及び両側95%信頼区間はmodified Poisson regressionにより算出

なお、小児拡大パートの実施期間中に米国ではデルタ変異株が優勢であった。20例のCOVID-19イベントのうち11例でSARS-CoV-2のウイルス株が同定され、全例がデルタ変異株（B.1.617.2又はAY.3）であった。これらの特定されたデルタ変異株によるCOVID-19イベントは本剤群3例（0.2%）及びプラセボ群8例（1.3%）に発現し、デルタ変異株に対するVE〔両側95%信頼区間〕は82.04〔32.42, 95.23〕%であった。

免疫原性の主要評価項目とされた2回目接種後14日における従来株に対する中和抗体価の成績は表2のとおりであり、事前に規定された基準に基づき、成人を対象としたメインスタディの18~25歳の被験者の同成績に対する非劣性が示された。なお、非劣性の基準は、1) 両集団における中和抗体価の幾何平均（以下「GMT」という。）の比（ $GMT_{18-<26yo}/GMT_{12-18yo}$ ）の両側95%信頼区間の上限値が1.5未満である、2) GMTの比の点推定値が1.22以下である、3) 両集団における抗体陽転率（以下「SCR」という。）の差（ $SCR_{18-<26yo}-SCR_{12-18yo}$ ）の両側95%信頼区間の上限値が10%未満である、の3点がすべて達成された場合とされた。

<sup>2)</sup> 18歳以上を対象としたメインスタディと同一の主要評価項目であり、重症度の定義及びCOVID-19を疑う症状の定義もメインスタディと同一であった（「令和4年4月11日付けヌバキソビッド筋注審査報告書」参照）。症候性のCOVID-19は、発熱、咳あるいは2つ以上のCOVID-19関連症状を呈するものと定義された。

<sup>3)</sup> ワクチンの有効性（VE）は、 $VE(\%) = (1-RR) \times 100$ と定義された。RRは本剤群とプラセボ群のイベント発生率の相対的なリスク比。

表 2 小児拡大パート（12～17歳）及びメインスタディ（18～25歳）における2回目接種後14日の従来株に対する中和抗体価のGMTの比及びSCRの差（PP免疫原性解析対象集団）

	12～17歳 (小児拡大パート)	18～25歳 (メインスタディ)
N	390	416
GMT <sup>a)</sup> [両側95%CI]	3859.6 [3422.8, 4352.1]	2633.6 [2388.6, 2903.6]
GMR <sup>b)</sup> [両側95%CI]	0.7 [0.6, 0.8]	
n/N	385/390	415/416
SCR <sup>c)</sup> % [両側95%CI]	98.7 [97.0, 99.6]	99.8 [98.7, 100.0]
SCRの差 [両側95%CI] <sup>d)</sup>	1.1 [-0.2, 2.8]	

CI：信頼区間、GMR：幾何平均比、GMT：幾何平均、N：評価例数、n：抗体陽転がみられた被験者数

a) 抗体価が定量下限値（LLOQ）未満の場合、解析には0.5×LLOQの値を用いた。

b) 接種群を要因、ベースラインの抗体価を共変量としたANCOVA

c) 抗体価が1回目接種日から4倍以上増加した被験者の割合

d) Miettinen and Nurminen 法

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象<sup>4)</sup>（局所（疼痛、圧痛、紅斑及び腫脹／硬結）及び全身（悪心／嘔吐、頭痛、疲労、倦怠感、筋肉痛、関節痛及び発熱））：初回評価期間（クロスオーバー前）の治験薬の各回接種後7日間<sup>5)</sup>（被験者日誌により収集された）
- すべての非特定有害事象：初回評価期間とクロスオーバー期間それぞれの治験薬1回目接種から2回目接種後28日後まで
- 診療を要した有害事象：初回評価期間とクロスオーバー期間それぞれの治験薬1回目接種から2回目接種後28日後まで（うち治験薬接種との因果関係ありとされた事象は初回評価期間の治験薬2回目接種後720日間）
- 重篤な有害事象及び注目すべき有害事象：同意取得から初回評価期間の治験薬2回目接種後720日間

安全性解析対象集団において、初回評価期間の治験薬各回接種後7日間に発現した特定有害事象を表3に示す。本剤群では1回目接種後より2回目接種後に特定有害事象の発現割合が増加した。特定有害事象の重症度は多くがグレード1又は2であった。本剤群でみられた特定有害事象の大部分は接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1～2日であった。

安全性解析対象集団において、1回目接種後49日までの非特定有害事象の発現割合は、本剤群16.2%（241/1,487例）及びプラセボ群15.7%（117/745例）であり、うち、治験薬接種との因果関係が否定されなかった非特定有害事象の発現割合は本剤群3.4%（51/1,487例）及びプラセボ群1.1%（8/745例）であった。いずれかの接種群で0.5%以上に発現した非特定有害事象は表4のとおりであり、そのうち治験薬接種との因果関係の否定されなかった非特定有害事象はリンパ節症（本剤群0.5%（7/1,487例）、プラセボ群0%（0/745例））であった。

<sup>4)</sup> 特定有害事象の重症度は予防ワクチンの臨床試験における毒性評価尺度に関するFDAガイダンス（Guidance for Industry Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007年9月）に基づき評価された。

<sup>5)</sup> 接種から7日後以降までグレード1以上が継続した事象については、7日後以降は接種後7日目を起点日とした非特定有害事象として事象が消失するまで収集された。

表3 治験薬各回接種後7日間における特定有害事象（安全性解析対象集団）

局所	事象名	1回目				2回目			
		本剤群 N=1,448 n (%)		プラセボ群 N=726 n (%)		本剤群 N=1,394 n (%)		プラセボ群 N=686 n (%)	
		全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上	全体	グレード3以上
局所	疼痛	646 (44.6)	10 (0.7)	126 (17.4)	2 (0.3)	850 (61.0)	38 (2.7)	102 (14.9)	3 (0.4)
	圧痛	817 (56.4)	16 (1.1)	153 (21.1)	2 (0.3)	909 (65.2)	93 (6.7)	97 (14.1)	1 (0.1)
	紅斑	15 (1.0)	0	5 (0.7)	0	104 (7.5)	10 (0.7)	0	0
	腫脹／硬結	20 (1.4)	0	3 (0.4)	1 (0.1)	111 (8.0)	8 (0.6)	1 (0.1)	0
全身	悪心／嘔吐	112 (7.7)	2 (0.1)	54 (7.4)	3 (0.4)	277 (19.9)	15 (1.1)	33 (4.8)	3 (0.4)
	頭痛	439 (30.3)	13 (0.9)	181 (24.9)	12 (1.7)	793 (56.9)	88 (6.3)	119 (17.3)	14 (2.0)
	疲労	350 (24.2)	23 (1.6)	112 (15.4)	9 (1.2)	695 (49.9)	185 (13.3)	100 (14.6)	10 (1.5)
	倦怠感	215 (14.8)	16 (1.1)	67 (9.2)	7 (1.0)	560 (40.2)	126 (9.0)	51 (7.4)	4 (0.6)
	筋肉痛	492 (34.0)	17 (1.2)	114 (15.7)	4 (0.6)	683 (49.0)	104 (7.5)	82 (12.0)	6 (0.9)
	関節痛	101 (7.0)	6 (0.4)	35 (4.8)	1 (0.1)	225 (16.1)	40 (2.9)	21 (3.1)	2 (0.3)
	発熱	10 (0.7)	3 (0.2)	4 (0.6)	0	235 (16.9)	31 (2.2)	1 (0.1)	0

n=発現例数

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

表4 治験薬1回目接種から2回目接種後28日までに本剤群又はプラセボ群のいずれかで0.5%以上に認められた非特定有害事象（安全性解析対象集団）

事象名 PT (MedDRA/J Ver.24.0)	本剤群	プラセボ群
	N=1,487	N=745
	n (%)	n (%)
鼻閉	21 (1.4)	10 (1.3)
頭痛	19 (1.3)	10 (1.3)
咳嗽	18 (1.2)	6 (0.8)
口腔咽頭痛	16 (1.1)	13 (1.7)
上気道感染	10 (0.7)	14 (1.9)
ウイルス感染	10 (0.7)	6 (0.8)
リンパ節症	10 (0.7)	0
悪心	9 (0.6)	5 (0.7)
下痢	8 (0.5)	6 (0.8)
注意欠如・多動性障害	8 (0.5)	2 (0.3)
疲労	8 (0.5)	1 (0.1)
発疹	7 (0.5)	2 (0.3)
関節痛	7 (0.5)	1 (0.1)
鼻漏	6 (0.4)	8 (1.1)
上咽頭炎	6 (0.4)	5 (0.7)
嘔吐	5 (0.3)	5 (0.7)
皮膚裂傷	1 (<0.1)	5 (0.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

死亡例及び試験参加の中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬の接種中止（2回目接種の中止）に至った有害事象は本剤群 1 例（若年性ミオクロニーてんかん）、プラセボ群 1 例（鼻漏）に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係が否定された。

重篤な有害事象は、本剤群 7 例（0.5%）、プラセボ群 2 例（0.3%）に認められ、いずれも治験薬接種との因果関係が否定された。内訳は、本剤群では企図的過量投与<sup>6)</sup>・痙攣発作、企図的過量投与<sup>7)</sup>・自殺企図、脾破裂、ノロウイルス性胃腸炎、限局性感染、若年性ミオクロニーてんかん、攻撃性（各 1 例）であり、プラセボ群では精神状態変化及び扁桃周囲膿瘍（各 1 例）であった。

特に注目すべき有害事象として、潜在的な免疫介在性事象及び COVID-19 に特有の有害事象<sup>8)</sup> が評価され、いずれも該当する事例は認められなかった。なお、治験実施計画書に規定した潜在的な免疫介在性事象の定義に該当する事象として本剤群で痙攣発作 1 例が報告されたが、本事象はフルオキセチンの過量投与によるものであり、潜在的な免疫介在性事象ではないと治験責任医師により判断された。

中間報告書作成のためのデータ抽出時点（2021 年 10 月 6 日）までに、本剤接種後にアナフィラキシー反応 SMQ（狭域）に該当する事象を発現した症例は認められなかった。

なお、クロスオーバー期間ではあるものの、初回評価期間にプラセボ、クロスオーバー期間に本剤を接種された 1 例（1■歳男性）において心筋炎が認められた。本症例では本剤 2 回目接種後 2 日（本剤 1 回目接種後 42 日<sup>9)</sup>）時点で重篤な心筋炎が認められ、治験責任医師により本剤との因果関係が否定できないとされたものの、併用薬（メチルフェニデート）やウイルス感染の影響も考えられた。転帰は軽快であった。

以上

---

<sup>6)</sup> フルオキセチン

<sup>7)</sup> アスピリン

<sup>8)</sup> 18 歳以上を対象としたメインスタディと同一の事象が既定された（「令和 4 年 4 月 11 日付けヌバキソビッド筋注審査報告書」参照）。

<sup>9)</sup> ウイルス症状のため、本剤の 2 回目接種が延期された。