

コミナティ筋注
(コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン (SARS-CoV-2))
試験の概要

1. 試験の概要

1.1 海外第 I/II/III 相試験 (C4591001 試験、実施期間 第 II/III 相パート : 2020 年 7 月 ~ 継続中 (データカットオフ日 2021 年 3 月 13 日))

12 歳以上の健康人を対象に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検¹⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が海外 6 カ国 (米国、ドイツ、トルコ、ブラジル、アルゼンチン及び南アフリカ)、153 施設で実施された。試験計画変更²⁾ により追加された 12~15 歳の年齢層の成績は特例承認時には不足しており、16 歳以上の年齢層の成績が評価された³⁾。今般、成績を取得した 12~15 歳の被験者集団においては、免疫原性、安全性及び忍容性の評価が主な目的とされ、目標例数は安全性データを集積する観点から最大 2000 例と設定された。

用法・用量は、治験薬 (本剤 30 µg 又はプラセボ) を 21 日間隔で 2 回 (Day 1 及び Day 22 (許容期間は Day 19~23))、筋肉内接種することとされた。

本試験の免疫原性の副次的な目的として、12~15 歳の集団の 16~25 歳の集団に対する 2 回目接種後 1 カ月の免疫原性の非劣性が評価された。

各年齢層について本剤群から 280 例が無作為に選択され、血清中 SARS-CoV-2 中和抗体価が測定された。2 回目接種後の評価可能な中和抗体価評価結果が得られなかった等の被験者を除く、12~15 歳の本剤群 209 例、16~25 歳の本剤群 186 例が、2 回接種評価可能免疫原性評価対象集団に含まれた。このうち、評価期間中 SARS-CoV-2 感染歴が無い被験者を対象に解析された結果、12~15 歳の集団の 16~25 歳の集団に対する中和抗体価の幾何平均値の比の両側 95%信頼区間下限値は表 1 のとおり WHO のワクチン臨床評価ガイドライン⁴⁾ に基づき事前に設定した非劣性限界値 0.67 を上回っており、非劣性が示された。

表 1 2 回目接種後 1 カ月の血清中 SARS-CoV-2 中和抗体価 (50%中和抗体価)
(2 回接種評価可能免疫原性評価対象集団)

年齢 (解析対象例数)	中和抗体価幾何平均値 [95%CI]	幾何平均値の比 (12~15 歳 / 16~25 歳) [95%CI]
12~15 歳 (190 例)	1239.5 [1095.5, 1402.5]	1.76 [1.47, 2.10]
16~25 歳 (170 例)	705.1 [621.4, 800.2]	

95%CI : 95%信頼区間、定量下限値 (LLOQ) 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

なお、本試験における本剤の有効性 (ワクチン効果) (以下「VE」という。) は、事前に規定された COVID-19 症例数集積時点における 12 歳以上の有効性解析対象集団のデータ (データカットオフ日 2020 年 11 月 14 日、COVID-19 確定例は 170 例集積) で最終解析を実施済みである。そ

¹⁾ 被験者、治験担当医師、治験コーディネーター、治験スタッフ (治験薬調製者及び接種者除く) は盲検とされた。また、非盲検下での業務が必要となる担当者を除く治験依頼者は盲検とされた。

²⁾ 治験実施計画書第 7 版、2020 年 10 月 6 日改訂

³⁾ コミナティ筋注 特例承認に係る報告書 (令和 3 年 2 月 8 日) 参照

⁴⁾ Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations, Replacement of Annex 1 of WHO Technical Report Series, No. 924

の際、有効性解析対象集団には 12～15 歳の被験者数が少なかったため（本剤群 46 例、プラセボ群 42 例。両群とも COVID-19 確定例なし。）、12～15 歳の被験者について、今般取得したデータ（データカットオフ日 2021 年 3 月 13 日）で VE が追加で解析された。

12～15 歳の VE について、2 回目接種後 7 日までに SARS-CoV-2 が確認された症例を除く（感染歴なし）集団（本剤群 1005 例、プラセボ群 978 例）及び 2 回目接種後 7 日までに SARS-CoV-2 が確認された症例を含む（感染歴を問わない）集団（本剤群 1119 例、プラセボ群 1110 例）における VE の解析結果を表 2 に示す。

表 2 2 回目接種後 7 日以降の 12～15 歳の COVID-19 発症に対するワクチンの有効性

感染歴	群	N	COVID-19 確定例	総追跡期間 (1000 人年)	n	VE [95%CI] ^{a)} (%)
感染歴なし (VE1)	本剤	1005	0	0.154	1001	100.0
	プラセボ	978	16	0.147	972	[75.3, 100.0]
感染歴を問わない (VE2)	本剤	1119	0	0.170	1109	100.0
	プラセボ	1110	18	0.163	1094	[78.1, 100.0]

N：解析対象例数、n：追跡期間に寄与した例数

VE：VE (%) = $100 \times (1 - \text{被験者の追跡期間における 1000 人年あたりの COVID-19 発症率の本剤群とプラセボ群の比 (IRR)})$

a) 95%CI：95%信頼区間（Clopper-pearson 法により算出）

本試験の安全性の主要な目的として、12～15 歳の被験者における安全性プロファイルが評価された。安全性は、反応原性とそれ以外の有害事象に分けて評価され、12～15 歳の成績と 16～25 歳の成績が比較された。

無作為化された 12～15 歳の被験者 2264 例のうち、1 回以上治験薬が接種された 2260 例（本剤群 1131 例、プラセボ群 1129 例）が安全性解析対象集団及び反応原性解析対象集団とされた。

反応原性については、反応原性解析対象集団における治験薬各回接種後 7 日間の以下の反応原性事象が被験者日誌により収集された（表 3）。

局所反応：注射部位疼痛、発赤及び腫脹

全身反応：発熱、疲労、頭痛、悪寒、嘔吐、下痢、筋肉痛及び関節痛

表3 治験薬各回接種後7日間における反応原性事象（反応原性解析対象集団）

		本剤群		プラセボ群	
		12～15歳	16～25歳	12～15歳	16～25歳
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
1回目接種後		N= 1127	N= 531	N= 1127	N= 553
局所反応	注射部位疼痛	971 (86.2)	443 (83.4)	263 (23.3)	88 (15.9)
	Grade 3以上	11 (1.0)	12 (2.3)	0	0
	発赤	65 (5.8)	34 (6.4)	12 (1.1)	5 (0.9)
	Grade 3以上	1 (1.0)	2 (0.4)	0	0
腫脹		78 (6.9)	44 (8.3)	11 (1.0)	6 (1.1)
	Grade 3以上	0	1 (0.2)	0	0
全身反応	発熱 ^{a)}	114 (10.1)	39 (7.3)	12 (1.1)	8 (1.4)
	Grade 3以上	11 (1.0)	3 (0.6)	2 (0.2)	1 (0.2)
	疲労	677 (60.1)	318 (59.9)	457 (40.6)	213 (38.5)
	Grade 3以上	15 (1.3)	11 (2.1)	8 (0.7)	6 (1.1)
	頭痛	623 (55.3)	286 (53.9)	396 (35.1)	205 (37.1)
	Grade 3以上	11 (1.0)	11 (2.1)	9 (0.8)	4 (0.7)
	悪寒	311 (27.6)	133 (25.0)	109 (9.7)	47 (8.5)
	Grade 3以上	5 (0.4)	5 (0.9)	2 (0.2)	1 (0.2)
	嘔吐	31 (2.8)	9 (1.7)	10 (0.9)	9 (1.6)
	Grade 3以上	1 (0.1)	0	0	1 (0.2)
	下痢	90 (8.0)	57 (10.7)	82 (7.3)	62 (11.2)
	Grade 3以上	0	0	0	0
	筋肉痛	272 (24.1)	143 (26.9)	148 (13.1)	78 (14.1)
	Grade 3以上	2 (0.2)	5 (0.9)	0	0
	関節痛	109 (9.7)	70 (13.2)	77 (6.8)	28 (5.1)
	Grade 3以上	1 (0.1)	3 (0.6)	0	0
2回目接種後		N= 1097	N= 488	N= 1078	N= 496
局所反応	注射部位疼痛	866 (78.9)	378 (77.5)	193 (17.9)	60 (12.1)
	Grade 3以上	7 (0.6)	7 (1.4)	0	0
	発赤	55 (5.0)	28 (5.7)	10 (0.9)	1 (0.2)
	Grade 3以上	0	1 (0.2)	0	0
腫脹		54 (4.9)	33 (6.8)	6 (0.6)	1 (0.2)
	Grade 3以上	0	0	0	0
全身反応	発熱 ^{a)}	215 (19.6)	84 (17.2)	7 (0.6)	2 (0.4)
	Grade 3以上	25 (2.3)	7 (1.4)	1 (0.1)	1 (0.2)
	疲労	726 (66.2)	320 (65.6)	264 (24.5)	115 (23.2)
	Grade 3以上	26 (2.4)	23 (4.7)	4 (0.4)	2 (0.4)
	頭痛	708 (64.5)	297 (60.9)	263 (24.4)	118 (23.8)
	Grade 3以上	22 (2.0)	21 (4.3)	1 (0.1)	5 (1.0)
	悪寒	455 (41.5)	195 (40.0)	73 (6.8)	22 (4.4)
	Grade 3以上	20 (1.8)	12 (2.5)	0	0
	嘔吐	29 (2.6)	13 (2.7)	12 (1.1)	9 (1.8)
	Grade 3以上	0	0	0	0
	下痢	65 (5.9)	39 (8.0)	43 (4.0)	26 (5.2)
	Grade 3以上	0	2 (0.4)	0	0
	筋肉痛	355 (32.4)	199 (40.8)	90 (8.3)	48 (9.7)
	Grade 3以上	6 (0.5)	9 (1.8)	2 (0.2)	1 (0.2)
	関節痛	173 (15.8)	107 (21.9)	51 (4.7)	20 (4.0)
	Grade 3以上	4 (0.4)	4 (0.8)	0	0

N：解析対象例数。なお、ワクチン接種を受けなかった被験者、治験責任医師の管理が不十分でデータの信頼性がなかった被験者、被験者日誌が入力されなかった被験者は解析から除外した。

n：発現例数

a) 38.0℃以上。38.9℃を超えた場合に、重症度が高度（Grade 3）以上とした。

本剤群の局所反応は、いずれの年齢層でも治験薬接種当日～3日目（中央値）から発現し、持続期間（中央値）は1～2日であった。注射部位疼痛は治験薬接種当日（中央値）から発現し、持続期間（中央値）は2日であった。本剤群の全身反応は治験薬接種2～3日目（中央値）から発現し、持続期間（中央値）は1日であった。

治験薬1回目接種から2回目接種後1カ月までの有害事象及び副反応（治験薬各回接種後7日以内の反応原性事象を除く）は表4のとおりであった。

表4 治験薬2回目接種後1カ月までにいずれかの群で1%以上に認められた有害事象及び副反応
（安全性解析対象集団）

	本剤群		プラセボ群	
	12～15歳	16～25歳 ^{a)}	12～15歳	16～25歳 ^{a)}
	N=1131	N=536	N=1129	N=561
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象				
全体	68 (6.0)	58 (10.8)	67 (5.9)	45 (8.0)
注射部位疼痛	7 (0.6)	10 (1.9)	7 (0.6)	2 (0.4)
疲労	7 (0.6)	7 (1.3)	4 (0.4)	3 (0.5)
発熱				
筋肉痛	3 (0.3)	6 (1.1)	2 (0.2)	1 (0.2)
頭痛	5 (0.4)	11 (2.1)	4 (0.4)	5 (0.9)
副反応				
全体	33 (2.9)	33 (6.2)	21 (1.9)	12 (2.1)
注射部位疼痛	7 (0.6)	10 (1.9)	7 (0.6)	2 (0.4)
疲労	7 (0.6)	7 (1.3)	3 (0.3)	3 (0.5)
発熱				
筋肉痛	3 (0.3)	6 (1.1)	1 (0.1)	1 (0.2)
頭痛	3 (0.3)	11 (2.1)	3 (0.3)	3 (0.5)

N：解析対象例数、n：発現例

a) 12～15歳の全例で被験者日誌が回収されたため、16～25歳の安全性解析対象集団ではなく被験者日誌が回収された反応原性解析対象集団の成績と比較した。

12～15歳の集団について、データカットオフ日までの死亡例はなく、重篤な有害事象は本剤群5/1131例（0.4%）に、 3件、 、 、 及び 各1件が、プラセボ群2/1129例（0.2%）に、 2件、 1件が認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、本剤群2/1131例（0.2%）に 、 、 各1件が認められた。このうち治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は 1例で、転帰は回復であった。

12～15歳の集団において、ショック、アナフィラキシーの発現は認められなかった。また、疾患増強リスクを示唆する新たな情報も確認されていない。

以上