

COVID-19 ワクチンモデルナ筋注
(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Ⅱ/Ⅲ相試験 (mRNA-1273-P203 試験、実施期間：2020年12月～継続中 (データカットオフ日 2021年5月8日))

12～17歳の健康人(目標例数3,000例:本剤群約2,000例及びプラセボ群約1,000例)を対象に、本剤の安全性、免疫原性及び有効性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験が米国25施設で実施された。本剤群の目標例数は、ある有害事象の真の発現割合を0.25%と仮定した場合、90%以上の確率で1例以上検出するための例数として設定された。

用法・用量は、治験薬(本剤100µg又はプラセボ)を28日間隔で2回(Day 1及びDay 29(2回目接種の許容期間はDay 26～36))、筋肉内接種することとされた。観察期間は、治験薬2回目接種後12カ月間(Day 394まで)とされた。米国で12～17歳に対する本剤の緊急使用許可(以下「EUA」という。)が得られた時点で、各被験者の意思確認の上、盲検解除し、プラセボ群であることが判明した被験者については、本剤接種することとし、Day 394まで非盲検下で安全性に関する追跡調査を実施することとされた¹⁾。

なお、本試験実施中に、米国で他のCOVID-19ワクチン(コミナティ筋注)の12～15歳の適応に関するEUA申請が行われたことに伴い、本試験の被験者の多くが盲検の解除及びコミナティ筋注の接種を希望すると想定されたことから、本試験の中間解析の計画について、統計解析計画書が以下のように変更された。

<変更前：統計解析計画書第1版(2021年4月7日)>

- 1回目の中間解析(安全性)：16～17歳の被験者約250例が、治験薬2回目接種後28日目(Day 57)に到達した時点
- 2回目の中間解析(免疫原性及び安全性)：免疫原性サブセット²⁾及び全被験者集団について、治験薬2回目接種後28日目(Day 57)のデータ(主要な免疫原性解析データを含む)を入手した時点。免疫原性については、この中間解析を主要な解析とする。

<変更後：統計解析計画書第2版(2021年5月7日)>

- 1回目の中間解析(安全性及び有効性)：少なくとも1,500例(本剤群1,000例)の被験者が治験薬2回目接種後28日目(Day 57)に到達した時点
- 2回目の中間解析(免疫原性、安全性及び有効性)：免疫原性サブセットについて、治験薬2回目接種後28日目(Day 57)のデータを入手した時点。免疫原性については、この中間解析を主要な解析とする。

¹⁾ 本試験実施中、2021年5月10日に米国で他のCOVID-19ワクチン(コミナティ筋注)の12歳以上16歳未満の適応に関するEUAが認められたことを受け、本試験の被験者又は保護者からの盲検解除要望があった場合には、プラセボ群の被験者については試験中止し、本剤群の被験者については非盲検下で試験継続することとされた。2021年6月28日時点で盲検解除された被験者は1,915例(本剤群1,169例、プラセボ群746例)である。

²⁾ 本試験の免疫原性サブセットの目標例数は本剤群362例と設定された。本試験の本剤群及び海外301試験において本剤を接種された18～25歳の被験者集団の免疫原性の評価について、血清抗体価の幾何平均比(GMR)を1、標準偏差(対数変換)を1.5と仮定し、有意水準を両側5%、非劣性限界値を1.5とし、GMRの点推定値の閾値を0.8とすると、各集団289例で検出力は90%となる。また、中和抗体応答率の差を0と仮定し、有意水準を両側5%、非劣性限界値を10%とし、中和抗体応答率の点推定値の閾値-5%とすると、各集団289例で検出力は90%を上回る。除外割合を約20%と仮定して目標症例数362例と設定された。

変更後の1回目及び2回目の中間解析の両条件を満たすタイミングである2021年5月8日にデータカットオフされ、免疫原性、安全性及び有効性の解析が実施された。データカットオフ日時点で、2回目接種後の追跡期間（中央値）は53日であった。

無作為化され、治験薬が1回以上接種された3,726例（本剤群2,486例、プラセボ群1,240例）が最大の解析対象集団（FAS）及び安全性データの解析対象集団とされた。FASのうち、治験薬1回目接種前（ベースライン時）のSARS-CoV-2感染有無が判明し、ベースライン時及び接種後1回以上血清中和抗体価の測定がなされた本剤群374例が免疫原性の解析対象集団とされた。このうち、事前に規定された期間内に治験薬の2回接種を受け、ベースライン時に免疫学的及びウイルス学的根拠に基づくCOVID-19の既往が認められず、免疫原性評価のための検査スケジュールを遵守し、ベースライン時及び治験薬2回目接種時に免疫原性評価のための採血が実施され、評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がない本剤群340例がPP（Per protocol）免疫原性サブセットとされ、免疫原性の主な解析対象集団とされた²⁾。

免疫原性の主要評価項目は、治験薬2回目接種後28日目（Day 57）における、シュードウイルスに対する血清中和抗体価及び中和抗体応答率とされ、本試験の12～17歳の被験者の免疫原性データについて、mRNA-1273-P301試験（18歳以上対象の海外第Ⅲ相試験（以下「海外301試験」という。））で本剤を接種された18～25歳の被験者データに対する非劣性が評価された。

FDAガイダンス³⁾等を参考に、血清中和抗体価の幾何平均比（GMR）に関する非劣性限界値は0.67、抗体応答率の差に関する非劣性限界値は-10%と設定され、さらに試験の成功基準は血清中和抗体価の幾何平均比（GMR）に関しては点推定値が >0.8 、抗体応答率の差に関しては点推定値が $>-5\%$ と設定された。

結果は表1のとおりであり、血清中和抗体価の幾何平均比（GMR）の両側95%信頼区間の下限値及び中和抗体応答率の差の両側95%信頼区間の下限値はいずれも事前に設定された非劣性限界値を上回り、また血清中和抗体価の幾何平均比（GMR）の点推定値は0.8を上回り、中和抗体応答率の差の点推定値は-5%を上回ったことから、本試験の12～17歳の被験者における海外301試験の18～25歳の被験者データに対する非劣性が確認された。

²⁾ 本試験の免疫原性サブセットの目標例数は本剤群362例と設定された。本試験の本剤群及び海外301試験において本剤を接種された18～25歳の被験者集団の免疫原性の評価について、血清抗体価の幾何平均比（GMR）を1、標準偏差（対数変換）を1.5と仮定し、有意水準を両側5%、非劣性限界値を1.5とし、GMRの点推定値の閾値を0.8とすると、各集団289例で検出力は90%となる。また、中和抗体応答率の差を0と仮定し、有意水準を両側5%、非劣性限界値を10%とし、中和抗体応答率の点推定値の閾値-5%とすると、各集団289例で検出力は90%を上回る。除外割合を約20%と仮定して目標症例数362例と設定された。

³⁾ 「Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry.」
(<https://www.fda.gov/media/142749/download> : 最終確認日2021年7月13日)

表 1 本剤 2 回目接種後 28 日目のシュードウイルスに対する血清中和抗体価（50%阻害希釈倍率）及び中和抗体応答率（PP 免疫原性サブセット）

	12～17歳（本試験）		18～25歳（海外301試験）		12～17歳（本試験） vs 18～25歳（海外301試験）
血清中和抗体価	N	GLSM ^{a), b)} [両側95%CI]	N	GLSM ^{a), b)} [両側95%CI]	GMR [両側95%CI] ^{b)}
	340	1401.670 [1276.300, 1539.355]	296	1301.312 [1176.979, 1438.780]	1.077 [0.939, 1.236]
中和抗体応答率 ^{c)}	n/N	% [両側95%CI]	n/N	% [両側95%CI]	抗体応答率の差 [両側95%CI]
	336/340	98.8 [97.0, 99.7]	292/296	98.6 [96.6, 99.6]	0.2 [-1.8, 2.4]

N=評価例数、n=中和抗体応答がみられた被験者数

CI: 信頼区間、GLSM: 幾何最小二乗平均、GMR: 幾何平均比

a) 抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた

b) 臨床試験（本試験、海外 301 試験（18 歳～25 歳））を固定効果とした ANCOVA（Analysis of covariance）

c) 抗体価が LLOQ 未満から LLOQ 以上へ変化した被験者の割合又はベースラインから 3.3 倍以上上昇した被験者の割合

なお、副次評価項目とされた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、ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が否定され、2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例に基づき評価された。FAS のうち、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染歴がなく、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種を受け、2 回目接種後 14 日目までに主要な有効性の評価に影響を与える重大な治験実施計画書からの逸脱がない被験者集団（有効性 PP 集団）が、有効性の主な解析対象集団とされた。

COVID-19 確定例は、海外 301 試験と同様に、以下のとおり定義され、判定委員会で判定評価された。

- 全身性症状（38℃以上の発熱、悪寒、筋肉痛、頭痛、咽喉痛、新たな嗅覚及び味覚障害）が 2 つ以上発現した
- 又は
- 呼吸器系の徴候・症状（咳嗽、息切れ又は呼吸困難）が 1 つ以上、又は、臨床所見若しくは放射線画像で肺炎が確認された
- 上記 2 つのいずれかに加え、鼻咽頭ぬぐい液検体、鼻腔ぬぐい液検体、又は唾液若しくは呼吸器検体のうち 1 つ以上で核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された

データカットオフ日時点の COVID-19 発症に対する VE は表 2 のとおりであった。

表 2 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE（有効性 PP 集団）

	N	COVID-19 確定例	VE ^{a)} (%) [両側95%CI]
本剤群	2,139	0	100 [28.9, NE]
プラセボ群	1,042	4	

N: 解析対象例数、NE: 評価不能、CI: 信頼区間

a) VE=1-ハザード比（本剤群とプラセボ群の比較）。95%CI は人年で調整した症例数に基づく厳密法を用いて算出された。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。有害事象⁴⁾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おけるFDAガイダンス⁵⁾に基づき評価された。

- 以下の特定有害事象：治験薬各回接種後7日まで（Day 1～7 及び Day 29～35）
 - 局所性（注射部位）：疼痛、紅斑・発赤、腫脹・硬結、及びリンパ節症（腋窩の腫脹又は圧痛）
 - 全身性：発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、及び悪寒
- 非特定有害事象（治験薬各回接種後7日までににおける特定有害事象を除く）：治験薬各回接種後28日まで（Day 1～28、Day 29～56）
- 診療を要した非特定有害事象：治験薬1回目接種後から治験薬2回目接種後12カ月まで（Day 1～394）
- 重篤な有害事象：治験薬1回目接種後から治験薬2回目接種後12カ月まで（Day 1～394）
- 特に注目すべき有害事象（小児多系統炎症性症候群）：治験薬1回目接種後から治験薬2回目接種後12カ月まで（Day 1～394）

特定有害事象は、安全性データの解析対象集団のうち、被験者日誌により特定有害事象のデータが得られた被験者（特定安全性データの解析対象集団）を対象に評価した。治験薬各回接種後7日までに認められた特定有害事象を表3に示す。本剤群で最も多くみられた局所性の特定有害事象は疼痛であり、全身性の特定有害事象は、頭痛、疲労、筋肉痛及び悪寒であった。本剤群でみられた特定有害事象の大部分は、各回接種後1～2日以内に発現し、持続期間の中央値は1～3日間であった。

⁴⁾ 本試験の有害事象は MedDRA Version 23.0を用いてコード化された

⁵⁾ 「Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials., 2007年9月」

表3 治験薬各回接種後7日間における特定有害事象（特定安全性データの解析対象集団）

	1回目						2回目					
	本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)			本剤群 n (%)			プラセボ群 n (%)		
	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}	評価 例数	全体	グレード 3以上 ^{a)}
局所性（注射部位）の特定有害事象												
すべて	2482	2339 (94.2)	170 (6.8)	1238	455 (36.8)	1 (<0.1)	2478	2314 (93.4)	220 (8.9)	1220	398 (32.6)	3 (0.2)
疼痛	2482	2310 (93.1)	133 (5.4)	1238	431 (34.8)	1 (<0.1)	2478	2290 (92.4)	126 (5.1)	1220	370 (30.3)	3 (0.2)
紅斑・ 発赤	2482	334 (13.5)	21 (0.8)	1238	8 (0.6)	0	2478	484 (19.5)	72 (2.9)	1220	11 (0.9)	0
腫 脹・ 硬結	2482	403 (16.2)	27 (1.1)	1238	12 (1.0)	0	2478	509 (20.5)	56 (2.3)	1220	12 (1.0)	0
リンパ 節症 ^{b)}	2481	578 (23.3)	10 (0.4)	1238	101 (8.2)	0	2477	519 (21.0)	7 (0.3)	1220	61 (5.0)	0
全身性の特定有害事象												
すべて	2482	1701 (68.5)	108 (4.4)	1238	687 (55.5)	36 (2.9)	2478	2134 (86.1)	343 (13.8)	1220	561 (46.0)	26 (2.1)
発熱	2480	63 (2.5)	9 (0.4)	1238	12 (1.0)	1 (<0.1)	2477	302 (12.2)	47 (1.9)	1219	12 (1.0)	2 (0.2)
頭痛	2480	1106 (44.6)	56 (2.3)	1238	477 (38.5)	17 (1.4)	2478	1739 (70.2)	113 (4.6)	1220	370 (30.3)	14 (1.1)
疲労	2481	1188 (47.9)	33 (1.3)	1238	453 (36.6)	18 (1.5)	2478	1679 (67.8)	188 (7.6)	1220	353 (28.9)	10 (0.8)
筋肉痛	2480	668 (26.9)	24 (1.0)	1238	205 (16.6)	10 (0.8)	2477	1154 (46.6)	129 (5.2)	1220	153 (12.5)	3 (0.2)
関節痛	2480	371 (15.0)	15 (0.6)	1238	143 (11.6)	5 (0.4)	2477	716 (28.9)	57 (2.3)	1220	113 (9.3)	2 (0.2)
悪 心・ 嘔吐	2480	281 (11.3)	2 (<0.1)	1238	110 (8.9)	0	2477	591 (23.9)	3 (0.1)	1220	106 (8.7)	0
悪寒	2480	456 (18.4)	4 (0.2)	1238	138 (11.1)	1 (<0.1)	2477	1066 (43.0)	11 (0.4)	1220	97 (8.0)	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。紅斑（発赤）については100 mmを超える場合、発熱については39°C以上の場合をグレード3以上と定義した。

b) 腋窩の腫脹又は圧痛

安全性データの解析対象集団において、治験薬各回接種後28日までに認められた非特定有害事象及び副反応の発現割合は、本剤群でそれぞれ20.5%（510/2,486例）及び12.6%（312/2,486例）、プラセボ群でそれぞれ15.9%（197/1,240例）及び5.8%（72/1,240例）であった。治験薬各回接種後28日までにいずれかの群で1%以上に発現した非特定有害事象及び副反応を表4に示す。

表 4 治験薬各回接種後28日までにいずれかの群で1%以上に認められた非特定有害事象及び副反応
(安全性データの解析対象集団)

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=2,486)	プラセボ群 (N=1,240)	本剤群 (N=2,486)	プラセボ群 (N=1,240)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
すべて	510 (20.5)	197 (15.9)	312 (12.6)	72 (5.8)
注射部位リンパ節腫脹	108 (4.3)	5 (0.4)	108 (4.3)	5 (0.4)
頭痛	60 (2.4)	28 (2.3)	55 (2.2)	22 (1.8)
注射部位紅斑	48 (1.9)	3 (0.2)	48 (1.9)	3 (0.2)
疲労	46 (1.9)	23 (1.9)	45 (1.8)	22 (1.8)
筋肉痛	29 (1.2)	14 (1.1)	27 (1.1)	14 (1.1)
注射部位硬結	28 (1.1)	3 (0.2)	28 (1.1)	3 (0.2)
注射部位疼痛	28 (1.1)	8 (0.6)	27 (1.1)	7 (0.6)
COVID-19	5 (0.2)	13 (1.0)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ時点までに死亡例は認められなかった。

データカットオフ時点までに重篤な有害事象は、本剤群 6/2,486 例（自殺念慮 2 例、虫垂炎、希死念慮を有するうつ病、下痢、嘔吐、薬物性肝障害、先天性漏斗胸、処置後発熱各 1 例（重複含む））、プラセボ群 2/1,240 例（自殺企図、閉塞性腎症各 1 例）で認められ、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 例（眼部腫脹、薬物性肝障害各 1 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

ショック・アナフィラキシー関連の事象は、本剤群 1 例でアナフィラキシー反応（グレード 2）が認められたが、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。また、注目すべき有害事象である小児多系統炎症性症候群は認められなかった。

心筋炎・心膜炎の症例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