

2020 年 12 月 3 日までに、死亡は、本剤群 6 例（心肺停止、自殺既遂、頭部損傷、心筋梗塞、多臓器機能不全症候群及び死亡 NOS 各 1 例）、プラセボ群 7 例（心筋梗塞 2 例、胃穿孔、心肺停止、COVID-19 及び死亡 NOS 各 1 例、並びに全身性炎症反応症候群と水疱性皮膚炎を合併した 1 例）に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

主要解析（DS2）までに、重篤な有害事象は、本剤群 147/15,185 例（1.0%）、プラセボ群 153/15,166 例（1.0%）に認められ、そ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、本剤群 7 例（顔面腫脹 2 例、自律神経失調、呼吸困難、悪心、嘔吐、関節リウマチ、末梢性浮腫、B 細胞性小リンパ球性リンパ腫各 1 例）、プラセボ群 5 例（錯感覚、肺塞栓症、リウマチ性多発筋痛、顔面腫脹、熱感、ワクチン接種に対する不安関連反応、処置による出血、急性心筋梗塞、低マグネシウム血症、急性腎障害、心房細動、器質化肺炎、呼吸不全各 1 例）であり、自律神経失調、関節リウマチ、及び B 細胞性小リンパ球性リンパ腫を除き、転帰は回復又は軽快であった。

主要解析（DS2）までに治験中止に至った有害事象は、本剤群 2/15,185 例（0.1%未満）、プラセボ群 3/15,166 例（0.1%未満）に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象は、本剤群及びプラセボ群共に認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

SARS-CoV-2 ワクチンの開発において、その加速化のために ICMRA³²⁾、WHO³³⁾、各国の規制当局³⁴⁾は開発についてのガイダンス等を公表している。本邦においても、機構が、令和 2 年 9 月 2 日に「新型コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチンの評価に関する考え方」³⁵⁾を公表しており、臨床試験の考え方として主に以下を提示している。

- 原則として、SARS-CoV-2 ワクチン候補の有効性を評価するために、COVID-19 の発症予防効果を評価する臨床試験を実施する必要がある（3.1.3 項）。
- 海外で発症予防効果を評価するための大規模な検証的臨床試験が実施される場合においても、国内で臨床試験を実施し、日本人被験者において、ワクチンの有効性及び安全性を検討することは、必要性が高い（3 項）。
- 海外で発症予防効果を主要評価項目とした大規模な検証的臨床試験が実施される場合には、国内で日本人における発症予防効果を評価することを目的とした検証的臨床試験を実施することなく、日本人における免疫原性及び安全性を確認することを目的とした国内臨床試験を実施することで十分な場合がある（3.2.3 項）。

申請者は、これらのガイダンス等に従い、国内では免疫原性及び安全性を確認する臨床試験を計画・実施した。本申請における臨床データパッケージは、発症予防効果を評価する海外第Ⅲ相試験（mRNA-1273-P301 試験、以下、「海外 301 試験」）に加え、安全性及び免疫原性を評価する海外第Ⅰ相試験（20-0003（101）試験、以下、「海外 101 試験」）、海外第Ⅱ相試験（mRNA-1273-P201 試験、以下、「海外

³²⁾ 「COVID-19 ワクチン開発に関する世界規制当局ワークショップ」（2020 年 3 月 18 日及び 2020 年 6 月 22 日）

³³⁾ 「Target Product Profiles for COVID-19 Vaccines, WHO R&D Blueprint, 29 April 2020」及び「An international randomised trial of candidate vaccines against COVID-19, WHO R&D Blueprint, 28 May 2020」

³⁴⁾ FDA「Guidance for Industry: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, CBER FDA, June 2020」、EMA「EMA considerations on COVID-19 vaccine approval」等

³⁵⁾ <https://www.pmda.go.jp/files/000236327.pdf>（最終確認日 2021 年 4 月 23 日）

201 試験」) 及び国内第 I / II 相試験 (TAK-919-1501 試験 (以下、「国内 1501 試験」)) を評価資料として構築した (7、表 11 参照)。

機構は、本剤の審査方針について以下のように判断した。

「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」に基づき、申請者が構築した臨床データパッケージは受入れ可能である。本剤の有効性及び安全性については発症予防効果が評価された海外の検証的試験 (海外 301 試験) の成績を主要な試験成績として評価し、それに加えて国内臨床試験 (国内 1501 試験) 成績から日本人の免疫原性及び安全性を確認することで、日本人における本剤の有効性及び安全性を評価する。また、安全性については海外の製造販売後等の情報も加えて検討を行う。

なお、海外 301 試験の結果について、1 回目の中間解析 (DS1) において有効性が検証されたことから、事前の規定のとおり、中間解析 (DS1) の結果が有効性の主要な結果として取り扱われた (7.4 参照)。本審査においては、主要な有効性評価は中間解析 (DS1) の結果に基づき評価するものの、当初計画した主要解析の時点に相当する 2020 年 11 月 25 日 (DS2) のデータには中間解析時点の 2020 年 11 月 11 日 (DS1) のデータよりも有効性及び安全性に関する多くの情報が含まれることを踏まえ、本剤の有効性の詳細な検討や安全性については 2020 年 11 月 25 日 (DS2) のデータによる解析結果に基づき評価することとした。

7.R.2 有効性について

機構は、提出された試験成績及び以下の検討を踏まえ、海外 301 試験成績から、本剤の COVID-19 発症予防効果は示され、海外 201 試験及び国内 1501 試験で得られた免疫原性の結果から、日本人においても同様の有効性が期待できると判断した。

ただし、本剤の長期の有効性については、現時点で得られている情報は限られていること、SARS-CoV-2 変異株に対する有効性については、今後も新たな変異株の出現が想定されることから、製造販売後に引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には医療現場に情報提供する等、適切に対応する必要があると考える。

本剤の有効性については、専門協議での議論を踏まえて、最終的に判断する。

7.R.2.1 有効性の評価項目について

本開発における主要な臨床試験である海外 301 試験では、有効性の主要評価項目は、PP 集団における治験薬 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例に基づく VE と設定された。

主要評価項目の設定について、申請者は以下のように説明している。

COVID-19 確定例は、Council of State and Territorial Epidemiologists (CSTE) の Standardized surveillance case definition and national notification for 2019 novel coronavirus disease (COVID-19)³⁶⁾ における症例定義を用い、以下の①又は②、かつ③を満たし、判定委員会による判定を受けた症候性 COVID-19 と定義した。

- ① 全身症状 (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) を二つ以上発現
- ② 呼吸器症状 (咳嗽、息切れ又は呼吸困難) を一つ以上認めるか、臨床所見又は放射線画像検査で肺炎を確認

³⁶⁾ https://cdn.ymaws.com/www.cste.org/resource/resmgr/2020ps/Interim-20-ID-01_COVID-19.pdf (最終確認日：2021 年 4 月 23 日)

- ③ 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一つ以上で RT-PCR 検査により SARS-CoV-2 陽性を確認

この定義は、COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス³¹⁾ で推奨される SARS-CoV-2 ワクチンの臨床試験の有効性評価における COVID-19 発症の定義³⁷⁾ と矛盾なく、同ガイダンスより特異的に COVID-19 を検出できるよう、臨床症状を定義したものである。

COVID-19 確定例を集積する評価対象期間「2 回目接種後 14 日以降」については、海外 101 試験において、本剤接種により誘導される中和抗体価が最も高値を示す時点が概ね 2 回目接種後 14 日目であったことから（表 20）、本剤による免疫反応が得られる時期として設定した。

表 20 中和抗体価（50%阻害希釈倍率）^{a)}（海外 101 試験：mITT 集団^{b)}）

年齢	用量 (本剤)	N	GMT [両側 95%CI]				
			1 回目接種前	1 回目接種後 28 日目	2 回目接種後 7 日目	2 回目接種後 14 日目	2 回目接種後 28 日目
18～ 55 歳	25 µg	15	10 [NE]	12 [10, 14]	106 [70, 160] ^{c)}	112 [71, 177] ^{c)}	90 [57, 143] ^{c)}
	50 µg	15	10 [NE]	14 [9, 21]	294 [178, 487]	351 [214, 575] ^{d)}	234 [153, 358]
	100 µg	15	10 [NE]	18 [12, 27]	263 [188, 368]	360 [273, 476] ^{d)}	276 [193, 393] ^{d)}
	250 µg	15	10 [NE]	21 [13, 32] ^{d)}	378 [306, 468] ^{d)}	342 [267, 438] ^{d)}	277 [231, 332] ^{d)}
56～ 70 歳	25 µg	10	10 [NE]	10 [NE]	85 [51, 142]	119 [68, 209]	100 [49, 204]
	50 µg	10	10 [NE]	12 [9, 16]	108 [56, 211]	220 [162, 299]	163 [115, 230]
	100 µg	10	10 [NE]	11 [10, 12]	340 [219, 527] ^{e)}	404 [292, 561] ^{e)}	424 [267, 673] ^{e)}
71 歳 以上	25 µg	10	10 [NE]	11 [9, 12]	121 [69, 211]	112 [67, 188]	100 [56, 179]
	50 µg	10	10 [NE]	12 [9, 17]	75 [30, 190]	217 [86, 542]	150 [53, 419]
	100 µg	10	10 [NE]	20 [12, 33]	310 [202, 475]	317 [198, 508]	231 [150, 356]

N=解析対象例数、NE：評価不能

a) シュードウイルスを用いたルシフェラーゼアッセイ

b) 1 回以上本剤の接種を受け、免疫原性評価のための接種前及び接種後 1 回以上の血清サンプルが得られ、かつそれらが測定可能であったすべての被験者

c) 測定結果が得られた例数は 13 例、d) 測定結果が得られた例数は 14 例、e) 測定結果が得られた例数は 9 例

また、治験薬接種回数が 2 回に満たない被験者や治験実施計画書からの重大な逸脱は、有効性評価に影響する可能性が考えられたことから、これらに該当する被験者を除外した集団（PP 集団）を解析対象集団として設定した。

機構は、海外 301 試験で設定された主要評価項目に基づき、本剤の COVID-19 の発症予防効果を評価することは可能と考える。

7.R.2.2 COVID-19 に対する有効性について

本剤の COVID-19 に対する有効性について、申請者は以下①～③のように説明している。

① 発症予防効果（VE）について

海外 301 試験では、事前に計画した 1 回目の中間解析（DS1）において、主要な評価である SARS-CoV-2 感染歴のない PP 集団における 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例に基づく VE [両側 99.1%CI] は 94.5 [81.8, 98.3] %であり、両側 99.1%CI の下限は事前に規定した有効性基準（30%）を上回り、有効性が検証された（7.4 参照）。また、補足的な位置付けとなった 2020 年 11 月 25 日（DS2）

³⁷⁾ FDA は、臨床試験での有効性評価において、正式な仮説検証の有無にかかわらず、以下の臨床症状の一つ以上認めるウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染を、臨床試験の主要評価項目又は副次評価項目に設定することを推奨している。

臨床症状：発熱又は悪寒、咳、息切れ又は呼吸困難、疲労、筋肉又は体の痛み、頭痛、新たな味覚や嗅覚の消失、咽喉痛、鼻づまり又は鼻汁、嘔気又は嘔吐、下痢

のデータによる VE [両側 95%CI] は、94.1 [89.3, 96.8] %であり、中間解析 (DS1) の結果と同様であった。

副次評価とした感染歴の有無を問わない集団 (FAS) における 2 回目接種後 14 日以降に発症した COVID-19 確定例 (DS2) は本剤群 12/15,181 例、プラセボ群 187/15,170 例、VE [両側 95%CI] は 93.6 [88.6, 96.5] %であり、主要な評価の結果と同様であった。なお、FAS のうち感染歴のある被験者は本剤群 343 例、プラセボ群 337 例と少なく³⁸⁾、COVID-19 確定例はプラセボ群 1 例のみであることから、感染歴のある被験者における本剤の有効性の結果解釈には限界があると考えられる。

mITT 集団における COVID-19 確定例の累積発症率を図 2 に示す。曲線は、治験薬 1 回目接種後 14 日から本剤群とプラセボ群で分離し始めており、2 回目接種前から本剤の有効性が現れていることを示唆する結果と考えられた。

また、PP 集団における無作為化以降の発症時期別の COVID-19 発症例に基づく VE を表 21 に示す。なお、発症時期別の VE については、判定委員会による判定有無を問わない症候性 COVID-19 に基づく結果を示している (「COVID-19 確定例」は、全身症状又は呼吸器症状を認め、RT-PCR 検査結果陽性が確認され、判定委員会による判定を受けた症候性 COVID-19 と定義 (7.R.2.1 参照))。

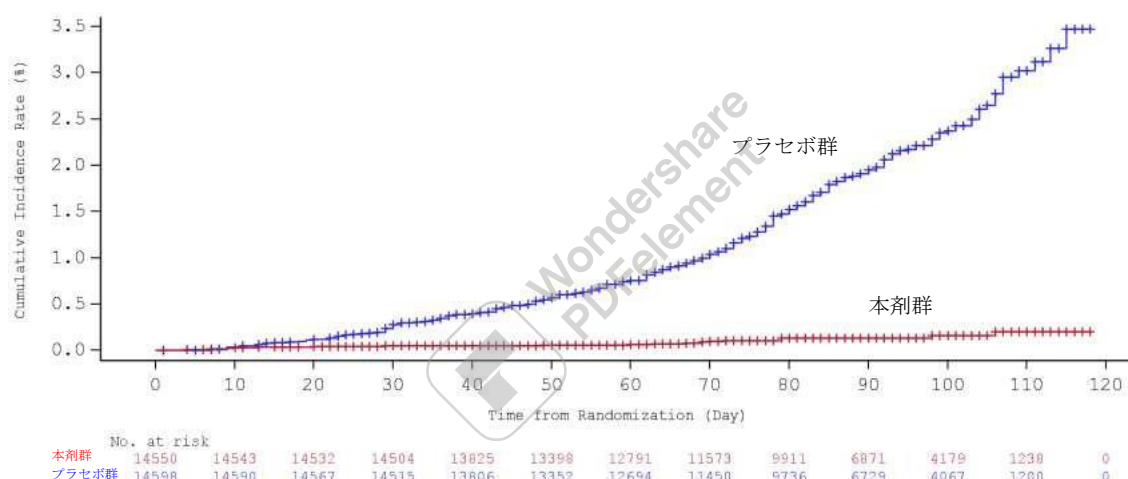


図 2 無作為化以降の COVID-19 確定例の累積発症率 (海外 301 試験 : mITT 集団 (DS2))

表 21 発症時期別の症候性 COVID-19 (海外 301 試験 : PP 集団 (DS2))

		本剤群	プラセボ群	VE (%) ^{a)} [両側 95%CI]
解析対象例数		14,134 例	14,073 例	
症候性 COVID-19 (発症時期別)	全期間 (無作為化以降)	12 例	225 例	94.8 [90.6, 97.1]
	1 回目接種 14 日以降	11 例	225 例	95.2 [91.2, 97.4]
	1 回目接種から 2 回目接種前まで ^{b)}	1 例	4 例	74.9 [-124.2, 97.2]
	2 回目接種から 2 回目接種後 13 日まで	0 例	19 例	100 [NE, 100]
	2 回目接種後 14 日以降	11 例	202 例	94.7 [90.2, 97.1]

NE : 評価不能

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク (18~64 歳 (重症化リスク因子なし)、18~64 歳 (重症化リスク因子あり)、65 歳以上) を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

b) 2 回目接種日までにイベントが発生していない被験者は、2 回目接種日前日で打ち切りとして取り扱った。

³⁸⁾ 海外 301 試験では、組入れ時点で既知の SARS-CoV-2 の感染歴のある者は除外されたが、本試験に組み入れられた被験者のうち、ベスライン時の検査で SARS-CoV-2 感染歴があることが事後的に判明した者が組み入れられた。

部分集団での有効性は表 22 のとおりであり、年齢、性別、人種、重症化リスク因子又は年齢・COVID-19 重症化リスクのいずれの部分集団でも VE に大きな違いはなかった。

表 22 部分集団別の治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症（海外 301 試験：PP 集団（DS2））

		本剤群		プラセボ群		VE (%) ^{a)} [両側 95%CI]
		N (%)	COVID-19 確定例	N (%)	COVID-19 確定例	
全体		14,134	11	14,073	185	94.1 [89.3, 96.8]
年齢	18～65 歳未満	10,551 (74.6)	7	10,521 (74.8)	156	95.6 [90.6, 97.9]
	65 歳以上	3,583 (25.4)	4	3,552 (25.2)	29	86.4 [61.4, 95.2]
	18～19 歳	92 (0.7)	0	116 (0.8)	2	100 [NE, 100]
	20～64 歳	10,459 (74.0)	7	10,405 (73.9)	154	95.5 [90.5, 97.9]
	65～75 歳未満	2,953 (20.9)	4	2,864 (20.4)	22	82.4 [48.9, 93.9]
	75 歳以上	630 (4.5)	0	688 (4.9)	7	100 [NE, 100]
性別	男性	7,366 (52.1)	4	7,462 (53.0)	87	95.4 [87.4, 98.3]
	女性	6,768 (47.9)	7	6,611 (47.0)	98	93.1 [85.2, 96.8]
人種	白人	11,253 (79.6)	11	11,174 (79.4)	166	93.5 [88.0, 96.5]
	黒人又は アフリカ系アメリカ人	1,385 (9.8)	0	1,349 (9.6)	6	100 [NE, 100]
	アジア人	620 (4.4)	0	689 (4.9)	5	100 [NE, 100]
	その他 ^{b)} ・不明	876 (6.2)	0	861 (6.1)	8	100 [NE, 100]
重症化リスク因子	あり	3,206 (22.7)	4	3,167 (22.5)	43	90.9 [74.7, 96.7]
	なし	10,928 (77.3)	7	10,906 (77.5)	142	95.1 [89.6, 97.7]
年齢・ COVID-19 重症化リスク	18～64 歳 重症化リスク因子なし	8,396 (59.4)	5	8,403 (59.7)	121	95.9 [90.0, 98.3] ^{c)}
	18～64 歳 重症化リスク因子あり	2,155 (15.2)	2	2,118 (15.1)	35	94.4 [76.9, 98.7] ^{c)}
	65 歳以上	3,583 (25.4)	4	3,552 (25.2)	29	86.4 [61.4, 95.2] ^{c)}

N=解析対象例数、NE：評価不能

a) 投与群を共変量とし、年齢・COVID-19 重症化リスク（18～64 歳（重症化リスク因子なし）、18～64 歳（重症化リスク因子あり）、65 歳以上）を層別因子とした Cox 比例ハザードモデル

b) 白人、黒人又はアフリカ系アメリカ人、アジア人以外

c) 投与群を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

なお、国内 1501 試験では、COVID-19 発症予防効果については評価されていないが、試験期間中の COVID-19 の罹患や診断に関する情報は有害事象として収集することとされ、COVID-19 発症に関連する報告は認められなかった（データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日）。

② 免疫原性について

海外 201 試験及び国内 1501 試験における S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の結果について、それぞれ表 23 及び表 24 に示す。

表 23 治験薬 2 回目接種後 28 日目の抗体価（海外 201 試験：S タンパク質特異的抗体又は中和抗体に関する PP 集団）

		S タンパク質特異的抗体価 ^{a)}				中和抗体価（50%中和抗体価） ^{b, c)}			
		N	n	GMT (µg/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	N	n	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]
本剤 100 µg 群	全年齢	189	177	147.42 [134.47, 161.61]	25.04 [22.51, 27.86]	186	152	1,655.1 [1,563.2, 1,752.4]	36.3 [34.3, 38.5]
	18～54 歳	95	87	181.15 [164.17, 199.88]	29.13 [25.68, 33.03]	95	82	1,691.9 [1,585.7, 1,805.3]	37.1 [34.8, 39.6]
	55 歳以上	94	90	120.79 [104.60, 139.49]	21.63 [18.29, 5.59]	91	70	1,612.9 [1,460.0, 1,781.9]	35.4 [32.1, 39.1]
プラセボ 群	全年齢	186	175	5.86 [5.46, 6.29]	0.98 [0.94, 1.03]	181	171	47.8 [45.2, 50.5]	1.1 [1.0, 1.1]
	18～54 歳	92	84	6.54 [5.91, 7.23]	1.01 [0.95, 1.08]	92	84	48.5 [44.4, 53.0]	1.1 [1.0, 1.2]
	55 歳以上	94	91	5.30 [4.81, 5.84]	0.96 [0.90, 1.01]	89	87	47.1 [44.0, 50.5]	1.0 [1.0, 1.1]

N=解析対象例数、n=測定例数

GMT：2 回目接種後 28 日目、GMFR：2 回目接種後 28 日目／1 回目接種前

抗体価が定量下限値未満の場合、解析には 0.5×定量下限値の値が用いられた

a) コーティング抗原：市販 S-2P タンパク質（S1+S2 ECD、His-tag）、測定系参照品：モノクローナル抗体、検出限界：0.49 µg/mL、定量範囲：3.9～487 µg/mL

b) マイクロ中和法

c) 宿主細胞：BBRC VERO E6 細胞、測定系陽性対照血清：COVID-19 患者の回復期のプール血清、検出限界：70.08、定量範囲：91.10～2,031.87

表 24 治験薬 2 回目接種後 28 日目の抗体価（国内 1501 試験：PP 集団）

		S タンパク質特異的抗体価 ^{a)}				中和抗体価（50%中和抗体価） ^{b, c)}			
		N	n	GMT (AU/mL) [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]	N	n	GMT [両側 95%CI]	GMFR [両側 95%CI]
本剤群 (100 µg)	全年齢	147	147	813.05 [759.31, 870.60]	1,009.25 [865.11, 1,177.40]	147	146	1731.1 [1579.0, 1897.8]	21.7 [19.8, 23.8]
	20～64 歳	98	98	810.61 [750.45, 875.60]	1,037.79 [867.37, 1,241.69]	98	97	1727.4 [1549.0, 1926.5]	21.6 [19.4, 24.1]
	65 歳以上	49	49	817.95 [711.35, 940.52]	954.51 [706.61, 1,289.37]	49	49	1738.3 [1459.9, 2069.8]	21.8 [18.3, 25.9]
プラセボ群	全年齢	49	49	0.60 [0.53, 0.68]	0.90 [0.83, 0.98]	49	49	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]
	20～64 歳	39	39	0.59 [0.52, 0.67]	0.88 [0.79, 0.98]	39	39	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]
	65 歳以上	10	10	0.66 [0.48, 0.91]	1.00 [0.93, 1.07]	10	10	79.9 [79.9, 79.9]	1.0 [1.0, 1.0]

N=解析対象例数、n=測定例数

GMT：2 回目接種後 28 日目、GMFR：2 回目接種後 28 日目／1 回目接種前

抗体価が定量下限値未満の場合、解析には 0.5×定量下限値の値が用いられた

a) コーティング抗原：S-2P タンパク質、測定系参照品：COVID-19 患者の回復期のプール血清、検出限界：0.24 AU/mL、定量範囲：1.0～2,052AU/mL（海外 301 試験と同一測定法）

b) マイクロ中和法

c) 宿主細胞：Quidel VERO E6 細胞、測定系陽性対照血清：海外臨床試験の本剤接種群の被験者のプール血清、検出限界：82.11、定量範囲：159.79～11,173.11（海外 301 試験と同一測定法）

海外 201 試験及び国内 1501 試験において、2 回目接種後 28 日目の S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の GMT 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日目の GMFR は、プラセボ群と比較し、本剤群で顕著に高値であった。両試験とも本剤群の抗体陽転率は 100%であった。いずれの試験においても、S タンパク質特異的抗体価及び中和抗体価の GMT は非高齢層（16～55 歳又は 20～64 歳）と高齢層（56 歳以上又は 65 歳以上）で同程度であった。なお、海外 301 試験の免疫原性の成績は現時点で得られていない。