

表 13 治験薬各回接種後 8 日までににおける特定有害事象（海外 101 試験：安全性解析対象集団）

		18～55 歳				56～70 歳			71 歳以上		
用量		25 µg	50 µg	100 µg	250 µg	25 µg	50 µg	100 µg	25 µg	50 µg	100 µg
接種回	1 回目	N=15	N=15	N=15	N=15	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10
	2 回目	N=13	N=15	N=15	N=14	N=10	N=10	N=9	N=10	N=10	N=10
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象											
疼痛	1 回目	10 (66.7)	13 (86.7)	14 (93.3)	15 (100)	3 (30.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	6 (60.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
	2 回目	10 (76.9)	13 (86.7)	15 (100)	14 (100)	5 (50.0)	8 (80.0)	8 (88.9)	6 (60.0)	4 (40.0)	10 (100)
紅斑・ 発赤	1 回目	0	0	2 (13.3)	1 (6.7)	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	0	2 (13.3)	3 (21.4)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	2 (20.0)
腫脹・ 硬結	1 回目	0	1 (6.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	0
	2 回目	0	0	1 (6.7)	3 (21.4)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0	3 (30.0)
全身性の特定有害事象											
頭痛	1 回目	3 (20.0)	3 (20.0)	4 (26.7)	7 (46.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0
	2 回目	3 (23.1)	10 (66.7)	9 (60.0)	14 (100)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (77.8)	2 (20.0)	0	4 (40.0)
疲労	1 回目	4 (26.7)	8 (53.3)	4 (26.7)	5 (33.3)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	3 (30.0)
	2 回目	5 (38.5)	10 (66.7)	12 (80.0)	10 (71.4)	4 (40.0)	5 (50.0)	7 (77.8)	1 (10.0)	5 (50.0)	7 (70.0)
筋肉痛	1 回目	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	4 (26.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	0	2 (20.0)
	2 回目	3 (23.1)	6 (40.0)	8 (53.3)	13 (92.9)	6 (60.0)	2 (20.0)	7 (77.8)	1 (10.0)	2 (20.0)	6 (60.0)
関節痛	1 回目	0	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	3 (30.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
	2 回目	2 (15.4)	2 (13.3)	2 (13.3)	8 (57.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	0	0	2 (20.0)
悪心	1 回目	1 (6.7)	1 (6.7)	0	1 (6.7)	0	2 (20.0)	0	0	0	0
	2 回目	1 (7.7)	2 (13.3)	7 (46.7)	4 (28.6)	2 (20.0)	0	4 (44.4)	0	0	1 (10.0)
発熱 ^{a)}	1 回目	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	2 回目	0	1 (6.7)	6 (40.0)	8 (57.1)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)
悪寒	1 回目	0	0	1 (6.7)	2 (13.3)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
	2 回目	1 (7.7)	3 (20.0)	12 (80.0)	12 (85.7)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (55.6)	0	0	4 (40.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38℃以上（口腔内体温）

治験薬各回接種後 29 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、表 14 のとおりであった。

表 14 治験薬各回接種後 29 日までににおける非特定有害事象及び副反応（海外 101 試験：安全性解析対象集団）

		18～55 歳				56～70 歳			71 歳以上		
用量		25 µg	50 µg	100 µg	250 µg	25 µg	50 µg	100 µg	25 µg	50 µg	100 µg
		N=15	N=15	N=15	N=15	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10	N=10
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象		12 (80.0)	10 (66.7)	11 (73.3)	11 (73.3)	7 (70.0)	7 (70.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	6 (60.0)	8 (80.0)
副反応		4 (26.7)	6 (40.0)	3 (20.0)	7 (46.7)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	0	3 (30.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

データカットオフ日（2020 年 10 月 7 日）までに重篤な有害事象及び死亡例は認められなかった。

治験の中止に至った有害事象は認められなかったが、3 例が有害事象（下肢の蕁麻疹（25 µg 群 1 例）、咽喉痛（250 µg 群 1 例）及び斑状丘疹状皮疹（100 µg 群 1 例））のため、1 例が COVID-19 患者への曝露（25 µg 群）を理由に 2 回目の接種を中止した。

7.3 海外第Ⅱa 相試験（CTD 5.3.5.1.2：mRNA-1273-P201 試験、実施期間：2020 年 5 月～継続中（データカットオフ日 2020 年 11 月 5 日））

18 歳以上の健康人を対象（目標例数：600 例（本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 200 例））に、本剤の安全性及び免疫原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の 8 施設で実施された。なお、被験者、治験責任医師、治験スタッフ及び治験依頼者（治験薬調製者、接種者及び非盲検での業務が必要となる担当者を除く）は盲検化された。

用法・用量は、治験薬（本剤 50 µg、100 µg、プラセボのいずれか）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+7 日）、筋肉内接種することとされた。

本試験に組入れられ、無作為化された 600 例（18 歳以上 55 歳未満：本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 100 例、55 歳以上：本剤 50 µg、100 µg、プラセボの各群 100 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が安全性解析対象集団とされた。また、全例で、被験者日誌による特定有害事象のデータが得られ、特定安全性データの解析対象集団とされた。無作為化され、事前に規定された期間内に治験薬の 2 回接種及び免疫原性評価のための採血が実施され、治験薬接種後の有効な測定結果が 1 つ以上得られ、ベースライン時に SARS-CoV-2 感染がなく、治験実施計画書からの重大な逸脱がない 560 例（本剤 50 µg 群 185 例、本剤 100 µg 群 189 例、プラセボ群 186 例）が PP 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性について、主要評価項目である Day 57（治験薬 2 回目接種後 28 日）の SARS-CoV-2 S タンパク質特異的抗体価の GMT [両側 95%CI] 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR [両側 95%CI] はそれぞれ、本剤 50 µg 群（測定例数 176 例、以下同）で 123.89 [113.07, 135.75] 及び 20.39 [18.31, 22.70]、本剤 100 µg 群（177 例）で 147.42 [134.47, 161.61] 及び 25.04 [22.51, 27.86]、プラセボ群（175 例）で 5.86 [5.46, 6.29] 及び 0.98 [0.94, 1.03] であった。また、SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（SARS-CoV-2 を用いたマイクロ中和法）の GMT [両側 95%CI] 及び 1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR [両側 95%CI] はそれぞれ、本剤 50 µg 群（150 例）で 1,091.0 [1,035.5, 1,149.5] 及び 53.65 [50.54, 56.95]、本剤 100 µg 群（152 例）で 1,095.8 [1,038.8, 1,155.9] 及び 54.79 [51.94, 57.80]、プラセボ群（171 例）で 21.2 [19.8, 22.6] 及び 1.06 [0.99, 1.13] であった。

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²⁵⁾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²³⁾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²⁴⁾
 - 全身性：頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心・嘔吐、悪寒、発熱、及び発疹
- 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～Day 28、Day 29～Day 56）
- 重篤な有害事象：治験薬 1 回目接種時から 2 回目接種後 12 カ月まで（Day 1～Day 394）

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 15 に示す。

表 15 治験薬各回接種後 7 日までににおける特定有害事象（海外 201 試験：特定安全性データの解析対象集団）

	1 回目			2 回目		
	本剤 50 µg N=200 n (%)	本剤 100 µg N=200 ^{c)} n (%)	プラセボ N=199 n (%)	本剤 50 µg N=195 n (%)	本剤 100 µg N=198 n (%)	プラセボ N=194 n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象						
疼痛	131 (65.5)	166 (83.4)	21 (10.6)	155 (79.5)	169 (85.4)	15 (7.7)
紅斑・発赤	5 (2.5)	5 (2.5)	1 (0.5)	10 (5.1)	15 (7.6)	0
腫脹・硬結	8 (4.0)	8 (4.0)	1 (0.5)	12 (6.2)	21 (10.6)	1 (0.5)
リンパ節症 ^{a)}	10 (5.0)	18 (9.0)	5 (2.5)	19 (9.7)	20 (10.1)	1 (0.5)
全身性の特定有害事象						
頭痛	58 (29.0)	43 (21.6)	36 (18.1)	96 (49.2)	104 (52.5)	33 (17.0)
疲労	48 (24.0)	50 (25.1)	35 (17.6)	104 (53.3)	128 (64.6)	41 (21.1)
筋肉痛	21 (10.5)	28 (14.1)	14 (7.0)	81 (41.5)	104 (52.5)	15 (7.7)
関節痛	18 (9.0)	18 (9.0)	10 (5.0)	68 (34.9)	77 (38.9)	13 (6.7)
悪心・嘔吐	11 (5.5)	6 (3.0)	10 (5.0)	25 (12.8)	41 (20.7)	2 (1.0)
悪寒	13 (6.5)	10 (5.0)	6 (3.0)	49 (25.1)	78 (39.4)	5 (2.6)
発熱 ^{b)}	0	1 (0.5)	0	12 (6.2)	26 (13.1)	1 (0.5)
発疹	6 (3.0)	5 (2.5)	5 (2.5)	10 (5.1)	6 (3.0)	1 (0.5)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛

b) 38℃以上（口腔内体温）

c) 腫脹・硬結以外の事象の解析対象例数は N=199

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 50 µg 群 28.5% (57/200 例) 及び 8.0% (16/200 例)、本剤 100 µg 群 28.0% (56/200 例) 及び 13.5% (27/200 例)、プラセボ群 25.5% (51/200 例) 及び 6.5% (13/200 例) であった。

データカットオフ日（2020 年 11 月 5 日）までに死亡例及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。

重篤な有害事象は、本剤 50 µg 群（55 歳以上）1 例に肺炎が報告され、治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.4 海外第Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.1.3：mRNA-1273-P301 試験、実施期間：2020 年 5 月～継続中（データ抽出日：2020 年 11 月 11 日（DS1）²⁶⁾（中間解析）及び 2020 年 11 月 25 日（DS2）²⁷⁾（主要解析））

18 歳以上の者を対象（目標例数 30,000 例：本剤群及びプラセボ群各 15,000 例）に、本剤の有効性、安全性及び免疫原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 99 施設で実施された。目標例数は、VE を 60%と仮定し、有意水準を片側 2.5%、閾値を 30%とすると、COVID-19 確定例が 151 例の場合に 90%の検出力が確保できること及び COVID-19 発生率等が考慮され、30,000 例と設定された。本試験では、治験責任医師、治験スタッフ、被験者及び治験依頼者（治験薬調製者、接種者及び非盲検での業務が必要となる担当者を除く）は盲検化された。

用法・用量は、治験薬（本剤 100 µg 又はプラセボ）を 28 日間隔で 2 回（Day 1 及び Day 29、2 回目接種日の許容期間は -3～+7 日）、筋肉内接種することとされた。

被験者は、年齢（18～65 歳未満、65 歳以上）及び COVID-19 の重症化リスク因子（慢性肺疾患又は中等度から重度の喘息、重大な心疾患、重度の肥満（BMI 40 kg/m² 以上）、糖尿病、肝疾患、HIV 感染症）

²⁶⁾ データカットオフ日：2020 年 11 月 7 日

²⁷⁾ データカットオフ日：2020 年 11 月 21 日