

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 11 に示す 4 試験が提出された。

表 11 臨床試験の概要（評価資料）

実施地域 (実施国)	試験名	相	対象	登録例数	用法・用量	試験の 目的
国内	TAK-919-1501	I / II	20 歳以上の健康人	本剤群：150 例（20～64 歳 100 例、≥65 歳 50 例） プラセボ群：50 例（20～64 歳 40 例、≥65 歳 10 例）	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
海外 (米国)	20-0003 (101)	I	18 歳以上の健康人	本剤 25、50、100 μg 群：各群 35 例（18～55 歳 15 例、56～70 歳 10 例、≥71 歳 10 例） 本剤 250 μg 群：15 例（18～55 歳）	本剤 25、50、100、250 μg のいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P201	II a	18 歳以上の健康人	本剤 50 μg、100 μg 群：各群 200 例 プラセボ群：200 例 （いずれの群も 18～54 歳 100 例、≥55 歳 100 例）	本剤 50、100 μg 又はプラセボのいずれかを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	安全性 免疫原性
	mRNA-1273-P301	III	18 歳以上	本剤群：15,000 例 プラセボ群：15,000 例	本剤 100 μg 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種	有効性 安全性 免疫原性

7.1 国内第 I / II 相試験（CTD 5.3.5.1.4：TAK-919-1501 試験、実施期間 2021 年 1 月～継続中：データカットオフ日 2021 年 3 月 31 日）

20 歳以上の日本人健康人を対象（目標例数：200 例（本剤群 150 例、プラセボ群 50 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国内 2 施設で実施された。なお、被験者、データ収集及び評価担当者は盲検化された。

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 回目接種の許容期間は Day 29～Day 32）、筋肉内接種することとされた。

無作為化された 200 例（本剤群 150 例、プラセボ群 50 例）全例に 1 回以上治験薬が接種され、全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS 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、免疫原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²⁰⁾がなく、事前に規定された期間内に採血された検体において評価可能な免疫原性データがある 196 例（本剤群 147 例、プラセボ群 49 例）が PP 集団とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性の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、1 回目接種前に対する 2 回目接種後 28 日の GMFR 及び抗体陽転率²¹⁾ はそれぞれ、本剤群（測定例数 147 例）で 813.05 [759.31, 870.60]、1009.25 [865.11, 1177.40] 及び 100% [97.5, 100.0]、プラセボ群（49 例）で 0.60 [0.53, 0.68]、0.90 [0.83, 0.98] 及び 2.0% [0.1, 10.9] であった。なお、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）は副次評価項目とされた。

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²²⁾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（Guidance for Industry. Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials., 2007 年 9 月）²³⁾を一部改訂して

²⁰⁾ 治験実施計画書に記載された禁止薬を使用した場合、治験薬 1 回目接種前に SARS-CoV-2 感染が確認された場合、及び Day 57 の免疫原性評価のための採血がない場合

²¹⁾ 定量下限値未満から定量下限値以上へ変化、又は、ベースラインから 4 倍以上上昇した被験者の割合

²²⁾ すべての有害事象は MedDRA Version 24.0 を用いてコード化された

²³⁾ <https://www.fda.gov/media/73679/download>（最終確認日：2021年4月23日）

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～Day 7 及び Day 29～Day 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、及び発熱
- 非特定有害事象（治験薬各回接種後 7 日までに於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 日までに発現した特定有害事象を表 12 に示す。

表 12 治験薬各回接種後 7 日までに於ける特定有害事象（国内 1501 試験：安全性解析対象集団）

	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=150) n (%)	プラセボ群 (N=50) n (%)	本剤群 (N=147) n (%)	プラセボ群 (N=50) n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象				
すべて	129 (86.0)	5 (10.0)	125 (85.0)	3 (6.0)
疼痛	124 (82.7)	3 (6.0)	125 (85.0)	1 (2.0)
紅斑・発赤	3 (2.0)	0	26 (17.7)	0
腫脹	16 (10.7)	0	24 (16.3)	0
硬結	9 (6.0)	0	19 (12.9)	0
リンパ節症 ^{a)}	17 (11.3)	2 (4.0)	15 (10.2)	3 (6.0)
全身性の特定有害事象				
すべて	71 (47.3)	9 (18.0)	121 (82.3)	10 (20.0)
頭痛	20 (13.3)	0	70 (47.6)	5 (10.0)
疲労	28 (18.7)	5 (10.0)	93 (63.3)	4 (8.0)
筋肉痛	56 (37.3)	2 (4.0)	73 (49.7)	5 (10.0)
関節痛	12 (8.0)	0	47 (32.0)	0
悪心・嘔吐	1 (0.7)	0	6 (4.1)	0
悪寒	8 (5.3)	1 (2.0)	74 (50.3)	0
発熱 ^{b)}	3 (2.0)	1 (2.0)	59 (40.1)	0

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）

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は本剤群 30.0% (45/150 例) 及び 18.0% (27/150 例)、プラセボ群 22.0% (11/50 例) 及び 2.0% (1/50 例) であり、本剤群で 2 例以上に認められた非特定有害事象は注射部位そう痒感 9 例、上咽頭炎及び頭痛各 4 例、下痢 3 例、回転性めまい、齲歯、胸部不快感、疲労、注射部位発疹、注射部位熱感、浮動性めまい、頻尿、鼻漏及び口腔咽頭痛各 2 例であった。

データカットオフ日（2021 年 3 月 31 日）までに死亡、重篤な有害事象及び治験中止に至った有害事象は認められなかった。2 回目接種中止に至った有害事象は、本剤群 3 例に認められた。その内訳は非特定有害事象として報告された注射部位発疹 2 例、特定有害事象として報告された注射部位疼痛、疲労、関節痛、頭痛及び腋窩痛各 1 例（すべて同一症例）であった。注射部位疼痛 1 例は重度であった。いずれも治験薬との因果関係ありと判断され、転帰は回復であった。

²⁴⁾ 被験者日誌では、注射部位側の腋窩の腫脹又は圧痛として収集された

7.2 海外第 I 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 20-0003 (101) 試験、実施期間 : 2020 年 3 月～継続中 (データカットオフ日 2020 年 10 月 7 日 (安全性) 、10 月 15 日 (免疫原性))

18 歳以上の健康人を対象 (目標例数 : 155 例) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした非盲検用量反応試験が米国の 4 施設で実施された。本試験は当初、18～55 歳を対象に、25 µg、100 µg 及び 250 µg の 3 用量を接種する計画 (目標例数 : 45 例) として試験が開始されたが、高年齢層での検討を行うために 56～70 歳及び 71 歳以上の年齢コホートが追加され (治験実施計画書第 3 版、2020 年 3 月 30 日)、その後、10 µg (18～55 歳のみ) 及び 50 µg の用量が追加され (治験実施計画書第 4 版、2020 年 5 月 20 日)、目標例数は 155 例に変更された。各コホートへの被験者の組入れは段階的に行われた。試験実施中、18～55 歳コホートの 250 µg 群の 15 例中 4 例で重度の特定有害事象が認められたため、56～70 歳及び 71 歳以上のコホートにおける 250 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。また、25 µg、50 µg 及び 100 µg の免疫原性の中間評価の結果を踏まえて 10 µg 群の被験者の組入れは行われなかった。

用法・用量は、治験薬 (本剤 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg 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 -2～+2 日)、筋肉内接種することとされた。

本試験に組入れられた 120 例 (18～55 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg、250 µg の各群 15 例、56～70 歳 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 例、71 歳以上 : 25 µg、50 µg、100 µg の各群 10 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。

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 8 日まで (Day 1～Day 8 及び Day 29～Day 36)
 - 局所性 (注射部位) : 疼痛、紅斑・発赤、及び浮腫・硬結
 - 全身性 : 頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、発熱、及び悪寒
- 非特定有害事象 (治験薬各回接種後 8 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 29 日まで (Day 1～Day 29、Day 29～Day 57)
- 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 8 日までに認められた特定有害事象を表 13 に示す。

²⁵⁾ すべての有害事象は MedDRA Version 23.0 を用いてコード化された