

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<sup>38)</sup>、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))。

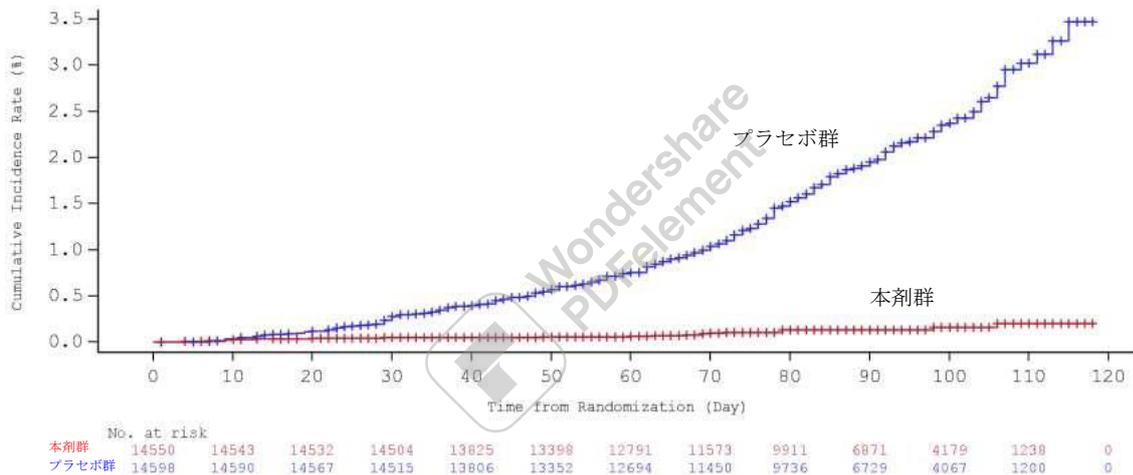


図 2 無作為化以降の COVID-19 確定例の累積発症率 (海外 301 試験 : mITT 集団 (DS2))

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

| 解析対象例数                  |                                  | 本剤群      | プラセボ群    | VE (%) <sup>a)</sup><br>[両側 95%CI] |
|-------------------------|----------------------------------|----------|----------|------------------------------------|
| 症候性 COVID-19<br>(発症時期別) | 全期間 (無作為化以降)                     | 14,134 例 | 14,073 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 <sup>b)</sup> | 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。

<sup>38)</sup> 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、ベータライン時の検査で 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 (%) <sup>a)</sup><br>[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<br>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 <sup>b)</sup> ・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・<br>COVID-19<br>重症化リスク | 18~64 歳<br>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] <sup>c)</sup>    |
|                           | 18~64 歳<br>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] <sup>c)</sup>    |
|                           | 65 歳以上                | 3,583 (25.4)  | 4            | 3,552 (25.2)  | 29           | 86.4 [61.4, 95.2] <sup>c)</sup>    |
|                           |                       |               |              |               |              |                                    |

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 <sup>a)</sup> |     |                            |                         | 中和抗体価 (50%中和抗体価) <sup>b, c)</sup> |     |                               |                      |
|----------------|---------|-----------------------------|-----|----------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----|-------------------------------|----------------------|
|                |         | N                           | n   | GMT (µg/mL)<br>[両側 95%CI]  | GMFR<br>[両側 95%CI]      | N                                 | n   | GMT<br>[両側 95%CI]             | GMFR<br>[両側 95%CI]   |
| 本剤<br>100 µg 群 | 全年齢     | 189                         | 177 | 147.42<br>[134.47, 161.61] | 25.04<br>[22.51, 27.86] | 186                               | 152 | 1,655.1<br>[1,563.2, 1,752.4] | 36.3<br>[34.3, 38.5] |
|                | 18~54 歳 | 95                          | 87  | 181.15<br>[164.17, 199.88] | 29.13<br>[25.68, 33.03] | 95                                | 82  | 1,691.9<br>[1,585.7, 1,805.3] | 37.1<br>[34.8, 39.6] |
|                | 55 歳以上  | 94                          | 90  | 120.79<br>[104.60, 139.49] | 21.63<br>[18.29, 5.59]  | 91                                | 70  | 1,612.9<br>[1,460.0, 1,781.9] | 35.4<br>[32.1, 39.1] |
| プラセボ<br>群      | 全年齢     | 186                         | 175 | 5.86<br>[5.46, 6.29]       | 0.98<br>[0.94, 1.03]    | 181                               | 171 | 47.8<br>[45.2, 50.5]          | 1.1<br>[1.0, 1.1]    |
|                | 18~54 歳 | 92                          | 84  | 6.54<br>[5.91, 7.23]       | 1.01<br>[0.95, 1.08]    | 92                                | 84  | 48.5<br>[44.4, 53.0]          | 1.1<br>[1.0, 1.2]    |
|                | 55 歳以上  | 94                          | 91  | 5.30<br>[4.81, 5.84]       | 0.96<br>[0.90, 1.01]    | 89                                | 87  | 47.1<br>[44.0, 50.5]          | 1.0<br>[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 <sup>a)</sup> |     |                            |                                | 中和抗体価 (50%中和抗体価) <sup>b, c)</sup> |     |                            |                      |
|-----------------|---------|-----------------------------|-----|----------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|-----|----------------------------|----------------------|
|                 |         | N                           | n   | GMT (AU/mL)<br>[両側 95%CI]  | GMFR<br>[両側 95%CI]             | N                                 | n   | GMT<br>[両側 95%CI]          | GMFR<br>[両側 95%CI]   |
| 本剤群<br>(100 µg) | 全年齢     | 147                         | 147 | 813.05<br>[759.31, 870.60] | 1,009.25<br>[865.11, 1,177.40] | 147                               | 146 | 1731.1<br>[1579.0, 1897.8] | 21.7<br>[19.8, 23.8] |
|                 | 20~64 歳 | 98                          | 98  | 810.61<br>[750.45, 875.60] | 1,037.79<br>[867.37, 1,241.69] | 98                                | 97  | 1727.4<br>[1549.0, 1926.5] | 21.6<br>[19.4, 24.1] |
|                 | 65 歳以上  | 49                          | 49  | 817.95<br>[711.35, 940.52] | 954.51<br>[706.61, 1,289.37]   | 49                                | 49  | 1738.3<br>[1459.9, 2069.8] | 21.8<br>[18.3, 25.9] |
| プラセボ群           | 全年齢     | 49                          | 49  | 0.60<br>[0.53, 0.68]       | 0.90<br>[0.83, 0.98]           | 49                                | 49  | 79.9<br>[79.9, 79.9]       | 1.0<br>[1.0, 1.0]    |
|                 | 20~64 歳 | 39                          | 39  | 0.59<br>[0.52, 0.67]       | 0.88<br>[0.79, 0.98]           | 39                                | 39  | 79.9<br>[79.9, 79.9]       | 1.0<br>[1.0, 1.0]    |
|                 | 65 歳以上  | 10                          | 10  | 0.66<br>[0.48, 0.91]       | 1.00<br>[0.93, 1.07]           | 10                                | 10  | 79.9<br>[79.9, 79.9]       | 1.0<br>[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。