

(以下、「重症化リスク因子」)の有無(65歳未満の場合)により層別割付された。

本試験では本剤の有効性を早期に確認することを目的に、計画された COVID-19 確定例(151例)の35%(53例)及び70%(106例)の集積時点で、2回の中間解析が計画された。いずれかの中間解析で本剤の有効性が検証された場合でも試験は継続することとされ、当該中間解析結果を本試験の主要な結果として取り扱い、その後の中間解析及び主要解析の結果は、当該中間解析結果を補足する位置付けとすることとされた。中間解析の実施に伴う第一種の過誤確率の制御には、Lan-DeMets 法に基づく O'Brien-Fleming 型の α 消費関数が用いられた。2回の中間解析及び主要解析の有意水準は、それぞれ片側 0.0002、片側 0.0073、片側 0.0227 とされた。しかしながら、1回目の中間解析のためのデータカットオフ前に発症例が急速に蓄積されたために 95 例の COVID-19 確定例が中間解析に含まれることとなり、当該中間解析(DS1)の有意水準は片側 0.0047 に変更され、2回目の中間解析は行われなかった。

無作為化され、治験薬が 1 回以上接種された被験者が FAS 及び安全性解析対象集団とされた。1 回目の中間解析(DS1)及び主要解析(DS2)までに、それぞれ 30,418 例及び 30,420 例が無作為化され、治験薬が 1 回以上接種された 30,350 例(本剤群 15,180 例、プラセボ群 15,170 例)及び 30,351 例(本剤群 15,181 例、プラセボ群 15,170 例)が FAS とされた。安全性解析対象集団は、割り付けられた群とは異なる治験薬が接種された被験者は実際に接種された治験薬の群に含めることとされ、30,351 例が主要解析(DS2)時点の安全性解析対象集団(本剤群 15,185 例、プラセボ群 15,166 例)とされた。このうち、被験者日誌により特定有害事象のデータが得られた、30,342 例(本剤群 15,179 例、プラセボ群 15,163 例)が特定安全性データの解析対象集団とされた。

FAS のうちベースライン時に SARS-CoV-2 感染がない被験者が mITT 集団とされた。mITT 集団のうち、事前に規定された期間内に 2 回目の治験薬接種を受け、2 回目接種後 14 日目までに治験実施計画書からの重要な逸脱がない被験者が PP 集団とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。1 回目の中間解析(DS1)時点で、FAS のうち、2,533 例(ベースライン時の SARS-CoV-2 が陽性又は不明 1,668 例(本剤群 868 例、プラセボ群 800 例、以下同順)、割り付けられた治験薬以外を接種 12 例(5 例、7 例)、2 回目の治験薬接種前に治験中止又は 2 回目の治験薬接種を中止 339 例(136 例、203 例)、2 回目の治験薬接種が許容期間²⁸⁾外 179 例(81 例、98 例)、データカットオフ日時点で 2 回目の治験薬接種を受けず、許容期間(+14 日)²⁷⁾を超えた 299 例(144 例、155 例)、その他治験実施計画書からの重大な逸脱 36 例²⁹⁾(12 例、24 例))を除く 27,817 例(本剤群 13,934 例、プラセボ群 13,883 例)が PP 集団とされた。また、主要解析(DS2)時点で、FAS のうち、2,144 例(ベースライン時の SARS-CoV-2 感染が陽性又は不明 1,203 例(631 例、572 例)、割り付けられた治験薬以外を接種 13 例(6 例、7 例)、2 回目の治験薬接種前に治験中止又は 2 回目の治験薬接種を中止 399 例(168 例、231 例)、2 回目の治験薬接種が許容期間²⁷⁾外 202 例(93 例、109 例)、データカットオフ日時点で 2 回目の治験薬接種を受けず、許容期間(+14 日)²⁷⁾を超えた 292 例(138 例、154 例)、その他治験実施計画書からの重大な逸脱 35 例³⁰⁾(11 例、24 例))を除く 28,207 例(本剤群 14,134 例、プラセボ群 14,073 例)が PP 集団とされた。

²⁸⁾ PP 集団の定義における 2 回目接種の許容期間は、1 回目の中間解析前(盲検下)に、-3～+7 日から -7 日～+14 日に変更された

²⁹⁾ 内訳：温度管理の逸脱が認められた治験薬を接種 16 例、除外基準逸脱 4 例、2 回目接種日が許容期間外 4 例、併用禁止薬又は併用禁止ワクチンを使用 4 例、規定来院日に来院せず又は許容期間外に来院 4 例、選択基準逸脱 1 例、割り付けられた正しい治験薬が処方されなかった 1 例、治験薬の接種回数が 2 回未満 1 例、規定された PCR 検査用検体未採取 1 例

³⁰⁾ 内訳：温度管理の逸脱が認められた治験薬を接種 16 例、除外基準逸脱 4 例、2 回目接種日が許容期間外 3 例、併用禁止薬又は併用禁止ワクチンを使用 4 例、規定来院日に来院せず又は許容期間外に来院 4 例、選択基準逸脱 1 例、割り付けられた正しい治験薬が処方されなかった 1 例、治験薬の接種回数が 2 回未満 1 例、規定された PCR 検査用検体未採取 1 例(なお、DS1 で除外された 2 回目接種日が許容期間外の 1 例について、DS2 のデータ固定前に逸脱に該当していないことが判明し、DS2 の解析に含められた)

有効性の評価はデータカットオフ日までに得られたデータに基づき、安全性の評価はデータ抽出日までに得られたデータに基づき行われた。

有効性について、主要評価項目は、治験薬 1 回目接種前（ベースライン時）に SARS-CoV-2 感染歴がない被験者における COVID-19 確定例（治験薬 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症）に基づく VE とされた（VE = 1-ハザード比（本剤群とプラセボ群の比較））。

COVID-19 確定例は、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、臨床所見又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、又は唾液又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

1 回目の中間解析（DS1）において、COVID-19 発症率に基づいた VE [両側 99.1%CI] は、94.5% [81.8, 98.3] であり（表 16）、両側 99.1%CI の下限は事前に規定された有効性の基準である 30%（FDA との協議結果及び COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス（Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19: Guidance for Industry, 2020 年 6 月）³¹⁾ に基づき設定）を上回った。

表 16 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE（海外 301 試験：PP 集団、中間解析（DS1））

	N	COVID-19 確定例	VE ^{a)} (%) [両側 99.1%CI]	p 値 ^{a, b)}
本剤群	13,934	5	94.5	<0.0001
プラセボ群	13,883	90	[81.8, 98.3]	

N = 解析対象例数

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）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準：片側 0.0047（帰無仮説：VE ≤ 0.3）

また、主要解析は COVID-19 確定例が 151 例以上集積された時点で実施することが計画されており、196 例集積時点で実施された主要解析（DS2）における VE は表 17 のとおりであった。

表 17 2 回目接種後 14 日以降の COVID-19 発症に対する VE（海外 301 試験：PP 集団、主要解析（DS2））

	N	COVID-19 確定例	VE ^{a)} (%) [両側 95%CI]
本剤群	14,134	11	94.1 [89.3, 96.8]
プラセボ群	14,073	185	

N = 解析対象例数

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）を層別因子とした層別 Cox 比例ハザードモデル

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、及び発熱

³¹⁾ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>（最終確認日：2021 年 4 月 23 日）

- ・ 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 24 カ月まで（Day 1～Day 759）

安全性について、主要解析（DS2）時点の安全性追跡期間は治験薬 2 回目接種後 2 カ月（中央値）であり、主な結果は以下のとおりである。

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 18 に示す。

表 18 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 301 試験：特定安全性データの解析対象集団、主要解析（DS2））

事象名	1 回目		2 回目	
	本剤群 (N=15,168)	プラセボ群 (N=15,155)	本剤群 (N=14,677)	プラセボ群 (N=14,566)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性（注射部位）の特定有害事象				
	N=15,164	N=15,151	N=14,673	N=14,562
すべて	12,765 (84.2)	2,997 (19.8)	13,006 (88.6)	2,735 (18.8)
疼痛	12,690 (83.7)	2,658 (17.5)	12,943 (88.2)	2,477 (17.0)
紅斑・発赤	430 (2.8) ^{c)}	67 (0.4)	1,257 (8.6)	56 (0.4)
腫脹・硬結	932 (6.1) ^{c)}	52 (0.3)	1,789 (12.2)	49 (0.3)
リンパ節症 ^{a)}	1,553 (10.2) ^{c)}	722 (4.8)	2,090 (14.2)	567 (3.9)
全身性の特定有害事象				
	N=15,167	N=15,155	N=14,677	N=14,565
すべて	8,320 (54.9)	6,399 (42.2)	11,652 (79.4)	5,323 (36.5)
頭痛	4,951 (32.7) ^{c)}	4,027 (26.6) ^{e)}	8,602 (58.6) ^{g)}	3,410 (23.4) ⁱ⁾
疲労	5,635 (37.2) ^{c)}	4,133 (27.3) ^{e)}	9,582 (65.3) ^{g)}	3,403 (23.4) ^{j)}
筋肉痛	3,441 (22.7) ^{c)}	2,071 (13.7) ^{e)}	8,508 (58.0) ^{g)}	1,809 (12.4) ^{j)}
関節痛	2,511 (16.6) ^{c)}	1,783 (11.8) ^{e)}	6,284 (42.8) ^{g)}	1,569 (10.8) ^{j)}
悪心・嘔吐	1,262 (8.3) ^{c)}	1,074 (7.1) ^{e)}	2,785 (19.0) ^{g)}	934 (6.4) ^{j)}
悪寒	1,253 (8.3) ^{c)}	878 (5.8) ^{e)}	6,482 (44.2) ^{g)}	809 (5.6) ^{j)}
発熱 ^{b)}	115 (0.8) ^{d)}	44 (0.3) ^{f)}	2,278 (15.5) ^{h)}	43 (0.3) ^{k)}

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) N=15,163、d) N=15,164、e) N=15,150、f) N=15,153、g) N=14,673、h) N=14,669、i) N=14,562、j) N=14,560、k) N=14,559

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 23.9% (3,632/15,185 例) 及び 8.2% (1,242/15,185 例)、プラセボ群 21.6% (3,277/15,166 例) 及び 4.5% (686/15,166 例) であった。治験薬接種後 28 日までにいずれかの群で 1%以上に発現した有害事象及び副反応を表 19 に示す。

表 19 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（海外 301 試験：安全性データの解析対象集団、主要解析（DS2））

事象名	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=15,185)	プラセボ群 (N=15,166)	本剤群 (N=15,185)	プラセボ群 (N=15,166)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	3,632 (23.9)	3,277 (21.6)	1,242 (8.2)	686 (4.5)
頭痛	466 (3.1)	458 (3.0)	211 (1.4)	143 (0.9)
疲労	372 (2.4)	336 (2.2)	222 (1.5)	178 (1.2)
関節痛	207 (1.4)	167 (1.1)	121 (0.8)	77 (0.5)
筋肉痛	200 (1.3)	181 (1.2)	97 (0.6)	90 (0.6)
下痢	189 (1.2)	162 (1.1)	40 (0.3)	30 (0.2)
咳嗽	164 (1.1)	156 (1.0)	13 (<0.1)	6 (<0.1)
口腔咽頭痛	147 (1.0)	203 (1.3)	11 (<0.1)	16 (0.1)
注射部位疼痛	151 (1.0)	54 (0.4)	120 (0.8)	38 (0.3)

N＝解析対象例数、n＝発現例数