

---

第 2 部 CTD の概要

AZD1222

版番号 : ■

---

---

## 2.7.3 臨床的有効性 2 AZD1222

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	9
臨床的有効性.....	11
2.7.3.1 背景及び概観.....	12
2.7.3.1.1 COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床試験の目的及び範囲.....	12
2.7.3.1.1.1 COVID-19 の予防に関する医療上のアンメットニーズ.....	12
2.7.3.1.1.2 AZD1222.....	13
2.7.3.1.1.3 COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床開発プログラム.....	13
2.7.3.1.1.4 個々の試験の記述.....	15
2.7.3.1.1.4.1 COV001 試験（英国、第 I/II 相）.....	16
2.7.3.1.1.4.2 COV002 試験（英国、第 II/III 相）.....	18
2.7.3.1.1.4.3 COV003 試験（ブラジル、第 III 相）.....	23
2.7.3.1.1.4.4 COV005 試験（南アフリカ、第 I/II 相）.....	24
2.7.3.1.2 併合解析.....	25
2.7.3.1.2.1 併合解析の妥当性.....	25
2.7.3.1.2.2 統計手法.....	31
2.7.3.1.2.2.1 解析対象集団.....	32
2.7.3.1.2.2.2 部分集団の定義.....	35
2.7.3.1.2.2.3 有効性の estimand.....	35
2.7.3.1.2.3 有効性の主要評価項目の解析.....	39
2.7.3.1.2.3.1 主要評価項目の副次解析.....	39
2.7.3.1.2.3.2 主要評価項目の部分集団解析.....	39
2.7.3.1.2.3.3 主要評価項目の感度分析.....	40
2.7.3.1.2.4 有効性の副次評価項目の解析.....	40
2.7.3.1.2.4.1 COVID-19.....	40
2.7.3.1.2.4.2 重症 COVID-19、COVID-19 に関連した入院、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死.....	40
2.7.3.1.2.4.3 無症候性 SARS-CoV-2 感染及び無症候性又は症候不明の SARS-CoV-2 感染 ...	40
2.7.3.1.2.4.4 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体価.....	41
2.7.3.1.2.5 追跡期間.....	41
2.7.3.1.2.6 免疫原性の解析.....	41
2.7.3.2 個々の試験結果の要約（該当せず）.....	42
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析.....	42
2.7.3.3.1 試験対象集団.....	42
2.7.3.3.1.1 被験者の内訳.....	42
2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性.....	47
2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露状況.....	51
2.7.3.3.1.4 追跡期間.....	53
2.7.3.3.2 主要評価項目：2 回目の接種後の COVID-19 に対する有効性.....	55

2.7.3.3.3	有効性の副次評価項目	60
2.7.3.3.3.1	初回接種後の COVID-19 に対する有効性	60
2.7.3.3.3.2	COVID-19 の重症度	65
2.7.3.3.3.3	SARS-CoV-2 感染に対する有効性	69
2.7.3.3.4	部分集団における結果の比較	70
2.7.3.3.4.1	基礎疾患を有する成人	70
2.7.3.3.4.1.1	基礎疾患を有する成人における人口統計学的及び他の基準値の特性	70
2.7.3.3.4.1.2	基礎疾患を有する成人における曝露状況及び追跡期間	71
2.7.3.3.4.1.3	基礎疾患を有する成人における COVID-19 に対する有効性	71
2.7.3.3.4.2	高齢者（65 歳以上）	72
2.7.3.3.4.2.1	高齢者（65 歳以上）における人口統計学的及び他の基準値の特性	72
2.7.3.3.4.2.2	高齢者（65 歳以上）における曝露状況及び追跡期間	73
2.7.3.3.4.2.3	高齢者（65 歳以上）における COVID-19 に対する有効性	73
2.7.3.3.4.3	国	77
2.7.3.3.4.3.1	国別の人口統計学的及び他の基準値の特性	77
2.7.3.3.4.3.2	国別の曝露状況及び追跡期間	80
2.7.3.3.4.3.3	国別の COVID-19 に対する有効性	80
2.7.3.3.5	液性免疫原性	91
2.7.3.3.5.1	抗体価の推移	91
2.7.3.3.5.1.1	血清反応別の抗スパイク抗体価及び中和抗体価の定量	91
2.7.3.3.5.1.2	部分集団別の液性免疫原性	92
2.7.3.3.5.2	抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）	103
2.7.3.3.6	接種間隔の探索的解析	105
2.7.3.3.6.1	液性免疫原性に対する接種間隔の影響	105
2.7.3.3.6.2	有効性に対する接種間隔の影響	107
2.7.3.3.7	有効性及び液性免疫原性の結果のまとめ	110
2.7.3.4	推奨用法・用量に関する臨床情報の解析	111
2.7.3.5	効果の持続、耐薬性	111
2.7.3.5.1	有効性の評価を目的とした試験における AZD1222 の長期曝露	111
2.7.3.5.2	長期試験における有効性の解析	111
2.7.3.6	付録	112
2.7.3.6.1	併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の主な選択及び除外基準の比較	112
2.7.3.6.2	SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）における有効性データ（COV002 試験及び COV003 試験のみ）	117
2.7.3.6.2.1	人口統計学的及び他の基準値の特性	117
2.7.3.6.2.2	ワクチン有効率の主要解析	120
2.7.3.6.2.3	ワクチン有効率の追加解析	121
2.7.3.6.2.3.1	COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死に対するワクチン有効率	121
2.7.3.6.2.3.2	無症候性 SARS-CoV-2 感染に対するワクチン有効率	122
2.7.3.6.2.3.3	基礎疾患を有する被験者におけるワクチン有効率	123
2.7.3.6.2.3.4	年齢別のワクチン有効率	124
2.7.3.6.2.3.5	接種間隔別のワクチン有効率	125

2.7.3.6.2.3.6	初回接種後から 2 回目の接種までのワクチン有効率 .....	126
2.7.3.6.2.3.7	初回接種後の COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死に対するワクチン有効率 .....	130

## 表目次

表 1	COV002 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループの概要 .....	19
表 2	COV005 試験（18～65 歳の被験者）の試験グループの概要 .....	25
表 3	併合データの主要解析に含めた AZD1222 の臨床試験（Oxford 大学による 4 試験）の概要 .....	27
表 4	WHO の重症度評価尺度 .....	30
表 5	有効性の評価における COVID-19 症例の定義 .....	31
表 6	解析対象集団 .....	33
表 7	DCO2 における有効性の estimand の概要 .....	36
表 8	併合解析の対象集団における被験者の内訳 .....	44
表 9	人口統計学的特性及びベースライン時の特性 .....	48
表 10	データカットオフ時点の治験薬の曝露状況 .....	52
表 11	追跡期間 .....	54
表 12	主要評価項目：2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率 .....	56
表 13	初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、全接種有効性解析対象集団） .....	61
表 14	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する重症度別のワクチン有効率（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4～12 週]） .....	66
表 15	初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	67
表 16	初回接種後の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団） .....	68
表 17	2 回目の接種後 15 日以降に発現した SARS-CoV-2 感染の発現に対するワクチン有効率（COV002 試験のみ） .....	70
表 18	ベースライン時に基礎疾患を有する成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（SDSD + LDSD	

	血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週] ) ..... 72	72
表 19	65 歳以上の成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週] ) ..... 73	73
表 20	65 歳以上の成人において初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 75	75
表 21	65 歳以上の成人において初回接種後に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (全接種有効性解析対象集団) ..... 76	76
表 22	国別の人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 78	78
表 23	国別の曝露状況 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 80	80
表 24	英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 81	81
表 25	英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 82	82
表 26	英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週] ) ..... 83	83
表 27	英国及びブラジルの成人において初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 87	87
表 28	英国及びブラジルの成人において初回接種後に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (全接種有効性解析対象集団) ..... 88	88
表 29	英国及びブラジルの成人において初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率 (初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団) ..... 89	89
表 30	南アフリカの成人における各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、全接種有効性解析対象集団) ..... 90	90
表 31	部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価 (免疫原性解析対象集団) ..... 94	94
表 32	部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗 RBD 抗体価 (免疫原性解析対象集団) ..... 97	97

表 33	部分集団別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）（免疫原性解析対象集団） .....	100
表 34	ベースライン時の血清反応別の SARS-CoV-2 に対する抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）（SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団） .....	104
表 35	接種間隔別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価（SDSD 血清反応陰性免疫原性解析対象集団） .....	106
表 36	接種間隔別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）（SDSD 血清反応陰性免疫原性解析対象集団） .....	107
表 37	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する接種間隔別のワクチン有効率（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	108
表 38	併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の選択基準.....	113
表 39	併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の除外基準.....	114
表 40	2.7.3.6.2 項の解析における Estimand.....	117
表 41	人口統計学的特性及びベースライン時の特性（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]） .....	118
表 42	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	121
表 43	2 回目の接種後 15 日以降の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	122
表 44	ロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルを用いた 2 回目の接種後 15 日以降に発現した初発の無症候性 SARS-CoV-2 感染の発現に対するワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験のみ） .....	123
表 45	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するベースライン時の基礎疾患の有無別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	124
表 46	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する年齢別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	125
表 47	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する接種間隔別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	126

表 48	初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	127
表 49	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する国別及び評価時期別のワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	128
表 50	初回接種後 22 日以降の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ） .....	130

## 目次

図 1	COV001 試験（18～55 歳の被験者）の試験グループの概要.....	17
図 2	COV003 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループ（計画時）の概要.....	24
図 3	併合解析における有効性解析対象集団に含まれる被験者の内訳 .....	46
図 4	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	57
図 5	2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率のフォレストプロット（SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	58
図 6	初回接種後 22 日から 2 回目の接種までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	62
図 7	初回接種後 22 日から 2 回目の接種までに発現、又は初回接種後 12 週（84 日）までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	63
図 8	初回接種後 22 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団） .....	64
図 9	初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（全接種有効性解析対象集団） .....	65
図 10	初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 に関連した入院の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（全接種有効性解析対象集団） .....	69

図 11	65 歳以上の成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) .....	74
図 12	65 歳以上の成人において初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (全接種有効性解析対象集団) .....	77
図 13	英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) .....	85
図 14	ワクチン有効率の中央値の探索的解析 (SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) .....	109
図 15	ワクチン有効率の中央値の探索的解析 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) .....	110

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
ACE-2	Angiotensin-converting enzyme 2 : アンジオテンシン変換酵素 2
AU	arbitrary unit : 任意単位
BMI	body mass index : 体格指数
ChAd63	chimpanzee adenovirus 63
ChAdOx1 nCoV-19	name of AZD1222 when initially developed by the University of Oxford : AZD1222 の旧称
CI	confidence interval : 信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
COVISHIELD	name of AZD1222 manufactured by the Serum Institute of India Private Ltd. (also known as SII-ChAdOx1 nCoV-19) : Serum Institute of India Private Ltd. が製造した AZD1222 の名称 (別称 : SII-ChAdOx1 nCoV-19)
DCO1	Data cut-off 1, 04 November 2020 : 1 回目のデータカットオフ (2020 年 11 月 4 日)
DCO2	Data cut-off 2, 07 December 2020 : 2 回目のデータカットオフ (2020 年 12 月 7 日)
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
FIH	first-in-human : ヒトに初めて投与する (試験)
GMFR	geometric mean fold rise : 幾何平均上昇倍数
GMT	geometric mean titre : 幾何平均抗体価
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ICU	intensive care unit : 集中治療室
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
ITT	Intent-to-treat
LD	low dose : 低用量
MenACWY	meningococcal group a, c, w-135, and y conjugate vaccine : 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus : 中東呼吸器症候群コロナウイルス
MHRA	Medicines and Healthcare products Regulatory Agency : 英国医薬品・医療製品規制庁
NE	not evaluable
PCR	polymerase chain reaction : ポリメラーゼ連鎖反応
RBD	receptor-binding domain : 受容体結合ドメイン
RNA	ribonucleic acid : リボ核酸
RT-PCR	reverse transcription PCR : 逆転写ポリメラーゼ連鎖反応
S	spike : スパイク
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	standard dose : 標準用量

略語及び専門用語	用語の説明
tPA	tissue plasminogen activator : 組織プラスミノゲンアクチベータ
vp	viral particles : ウイルス粒子
WHO	World Health Organisation : 世界保健機関

## 本概要の位置づけ

本申請で提出する「臨床的有効性 2」は、欧州で提出した「臨床的有効性（主要解析）」に基づき作成した。評価資料である日本人被験者を対象とした D8111C00002 試験の免疫原性及び安全性の結果、D8111C00002 試験及び海外併合解析との比較結果の概要は、「2.5 臨床に関する概括評価補遺」を参照のこと。

## 臨床的有効性

アストラゼネカ社は、COVID-19の予防のためにAZD1222を開発中である。AZD1222は、SARS-CoV-2の表面スパイク糖タンパク質を発現する非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンであり、スパイク糖タンパク質はN末端に組織プラスミノージェンアクチベーター (tPA) シグナル配列をリーダーとして有する、イントロンAを含むヒトサイトメガロウイルスの major immediate early promoter にて制御される。

現在の深刻な公衆衛生上の緊急事態、並びにMHRA、EMA、及びその他の規制当局との相談内容を考慮し、Oxford大学が実施中の臨床試験4試験の併合解析に基づく、AZD1222の有効性、安全性、及び免疫原性の迅速かつ頑健な評価方法が計画された。本申請におけるAZD1222の有効性及び免疫原性の根拠は、実施中の4試験の併合データに基づいている。AZD1222の接種によるCOVID-19に対するワクチン有効率は、接種回数、用量、及び接種間隔が異なる複数の用法・用量について評価し、COVID-19による死亡及び重症化のリスクが高い集団（高齢者及び基礎疾患を有する成人）についても評価した。

併合データの間中解析 (DCO1: 2020年11月4日) における有効性の結果は臨床的有効性2.7.3項に記載している。本概要では、併合データの主要解析 (DCO2: 2020年12月7日) における主な有効性の結果及び考察を示す。このデータカットオフ時点では、主要解析のための十分なCOVID-19発症例が集積されている。また、英国における一般市民へのワクチン接種は2020年12月8日に開始された。したがって、一般に供給されたワクチンを接種するための盲検解除の影響がない試験データを得るため、2020年12月7日を主要解析のデータカットオフ日として選択した。このデータカットオフ時点では2回目の接種後の追跡期間の中央値が2カ月上回っており、安全性を評価する上でも重要と考えられる。

併合解析の結果は第5部3.5.3.2項に示す。個々の臨床試験の治験総括報告書は本申請後に作成される予定であり、試験別の解析は実施していないため、2.7.3.2項に個々の試験結果の要約は記載していない。

## 2.7.3.1 背景及び概観

### 2.7.3.1.1 COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床試験の目的及び範囲

#### 2.7.3.1.1.1 COVID-19 の予防に関する医療上のアンメットニーズ

2019年12月、中国武漢の水産物卸売市場に関連して原因不明の肺炎患者のクラスターが発生し、その後 SARS-CoV-2 として知られる新型コロナウイルスに感染していることが確認された (Zhou et al 2020)。2020年1月までに中国で症例数が急速に増加し始めたため、ヒトからヒトに伝播するエビデンスが次々に得られた。WHOは、2020年3月11日に新型コロナウイルスの世界的大流行を宣言した。2020年12月14日時点で、7400万人を超える患者と160万人を超える死亡が確認されている (WHO 2020)。初期の疫学データでは、SARS-CoV-2 陽性患者の約12%が入院を必要とし、入院患者の約24%がICUでの治療を必要とすることが示されている (Guan et al 2020、Centers for Disease Control and Prevention 2020)。

重症 COVID-19 では、ウイルス性肺炎及び複数の臓器へ影響する全身性疾患が典型的に認められる。高齢者、男性、及び基礎疾患 (心血管疾患、呼吸器疾患、2型糖尿病など) は、症状悪化のリスク因子であり、合併症及び死亡と関連している (Arentz et al 2020、Grasselli et al 2020、Guan et al 2020、Williamson et al 2020)。リスク上昇の機序は完全には解明されていないが、炎症及び内皮細胞機能不全を伴う心血管・代謝性又はその他の基礎疾患、並びに既存の臓器機能障害の存在により、COVID-19 による酸化ストレス、炎症、及び代謝障害への感受性が上昇する (Ayres 2020、Guzik et al 2020、Madjid et al 2020)。

世界的大流行の進展は国によって異なり、極端な都市封鎖から比較的消極的な対応まで様々な戦略によりある程度影響を受けている。その結果、感染の流行に地域的な差が存在している。世界的に各国政府は、COVID-19 に対する効果的なワクチンが、繰り返される都市封鎖や行動制限から世界を開放する安全で持続的な唯一の方法であると考えている。COVID-19 の世界的大流行は、社会経済に重大な影響を与えるとともに、各国の医療体制にも大きな混乱をもたらしており、広範なワクチン接種が緊急に求められている。

コロナウイルスは、一本鎖プラス鎖の RNA ゲノムを持つ球形のエンベロープウイルスである。ゲノムの4分の1は、スパイク糖タンパク質、エンベロープ、膜、ヌクレオカプシドタンパク質などの構造タンパク質のコーディングに関与している。エンベロープ、膜、及びヌクレオカプシドタンパク質は主にウイルス粒子を構成し、スパイク糖タンパク質は受容体結合に関与し、様々な受容体を介するコロナウイルス感染中の宿主細胞へのウイルスの侵入を媒介する (Li 2016)。SARS-CoV-2 は系統発生的にベータコロナウイルス属の B 系統に属し、侵入には ACE-2 受容体を認識する (Zhou et al 2020)。SARS-CoV-2 の配列は79%以上が SARS-CoV と共通しており、50%以上がベータコロナウイルス属の C 系統に属する MERS-CoV と共通している (Lu et al 2020)。COVID-19 は、SARS-CoV-2 によって引き起こされる感染症である。SARS-CoV-2 は、人間に感染症を引き起こすことが知られている7番目のコロナウイルスであり、SARS-CoV 及び MERS-CoV に続いて、重症疾患を引き起こすことが知られている3番目のコロナウイルスである。

スパイク糖タンパク質は、コロナウイルスのウイルスエンベロープ表面に位置する I 型の三量体膜貫通型糖タンパク質であり、ウイルス粒子表面上のスパイク状の突起物である。スパイク糖タンパク質のサブユニットは、RBD を介して細胞受容体 ACE-2 と結合し、ウイルスと細胞膜を融合させて、SARS-CoV-2 の標的細胞への侵入を仲介する (Li 2016)。スパイク糖タンパク質は

受容体結合及び膜融合に関与し、中和抗体の主要標的となる。AZD1222 及びその他の承認済みのワクチンはスパイク糖タンパク質を標的としている。

AZD1222 は、英国の緊急使用許可及び EMA の条件付き承認を含め、日本を除く世界中で承認を取得している。

### 2.7.3.1.1.2 AZD1222

AZD1222 (旧称 ChAdOx1 nCoV-19) は、COVID-19 の予防のためにアストラゼネカ社によって開発中である。AZD1222 は、SARS-CoV-2 の表面スパイク糖タンパク質を発現する非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンであり、スパイク糖タンパク質は N 末端に tPA シグナル配列をリーダーとして有する、イントロン A を含むヒトサイトメガロウイルスの major immediate early promoter にて制御される。その他の SARS-CoV-2 の成分は AZD1222 には含まれていない。AZD1222 は、ChAdOx1 ベクターを用いて作製され、スパイク表面糖タンパク質の発現により、SARS-CoV-2 ウイルスに対する防御免疫反応を誘導することで、効果を発揮することが期待されている。

AZD1222 ワクチンの作製の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2 の 2.7.1.1.2.1 項を参照のこと。AZD1222 の開発は、Oxford 大学によって開始され、その後の開発はアストラゼネカ社に移管された。

### 2.7.3.1.1.3 COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床開発プログラム

COVID-19 の予防のための AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価する臨床開発プログラムは、実施中の 9 試験 (Oxford 大学による 5 試験、アストラゼネカ社による 3 試験、Serum Institute of India 及び Indian Council of Medical Research による 1 試験) で構成されている。各試験の概要を以下に示す。

現在の深刻な公衆衛生上の緊急事態、並びに MHRA、EMA、及びその他の規制当局との相談内容を考慮し、実施中の臨床試験の併合解析に基づく、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性の頑健な評価方法が計画された。この計画は、AZD1222 の臨床開発プログラムにおける最初の臨床試験 4 試験 (COV001 試験 [第 I/II 相]、COV002 試験 [第 II/III 相]、COV003 試験 [第 III 相]、及び COV005 試験 [第 I/II 相]) のデータを併合するものである。これらの試験はいずれも Oxford 大学が実施中であり、評価項目及び実施方法は試験間で類似しているため、データの併合は妥当と考えられた。AZD1222 の有効性の根拠は、事前に規定した併合解析の対象とするための基準を満たした COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験の併合データに基づいている (2.7.3.1.2.2.1 項参照)。AZD1222 の免疫原性及び安全性 (臨床的安全性 2 の 2.7.4 項参照) の根拠も、4 試験すべての併合データに基づいている。これらの 4 試験の試験デザインの詳細を 2.7.3.1.1.4 項に、概要を表 3 に示す。

- **COV001 試験 (英国、第 I/II 相 [NCT04324606])** : 本試験は、単盲検、ワクチン対照、無作為化、FIH 試験であり、現在実施中である。18~55 歳の健康成人約 1090 例を登録することを計画し、実際の登録例数は 1077 例であった。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1~2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV002 試験 (英国、第 II/III 相 [NCT04400838])** : 本試験は、18 歳以上の成人約 12390 例 (18~55 歳の HIV 感染の成人約 60 例を含む) を対象とした単盲検、ワクチン対照、無作為化試験であり、現在実施中である。被験者は 18~55 歳、56~69 歳、及び 70 歳以上の年齢群に組み入れた。本試験では、医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露し

ている可能性が高いその他の成人を優先的に組み入れた。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1~2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。

- **COV003 試験（ブラジル、第 III 相 [ISRCTN89951424]）**：本試験は、SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高い 18 歳以上の成人約 10300 例を対象とした単盲検、ワクチン／プラセボ対照、無作為化試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 の 2 回接種又は MenACWY（初回）／生理食塩水によるプラセボ（2 回目）の接種を受ける。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV005 試験（南アフリカ、第 I/II 相 [NCT04444674]）**：本試験は、18~65 歳の HIV 感染又は非感染の成人約 2070 例を対象とした二重盲検、プラセボ（生理食塩水）対照、無作為化試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 又はプラセボを 2 回接種する。主要及び副次目的は、HIV 非感染者における AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価すること並びに少数のコホートである HIV 感染者（100 例）における AZD1222 の安全性及び免疫原性を評価することである。

AZD1222 の安全性、免疫原性、及び有効性を評価する Oxford 大学による別の 1 試験（COV004 試験）がケニアで実施中である。本試験の被験者登録は 2020 年後半に開始され、DCO2 時点で登録されていた被験者は少なかったため、本試験は併合データの主要解析による AZD1222 の有効性の評価に寄与しないと考えられた。

- **COV004 試験（ケニア、第 Ib/II 相 [PACTR202005681895696]）**：本試験は、SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高い 18 歳以上の健康成人約 400 例（第 Ib 相パート約 40 例、第 II 相パート約 360 例）を対象とした被験者盲検、無作為化、対照試験である。被験者は AZD1222 又は狂犬病ワクチン（対照薬）を 1 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の安全性、免疫原性、及び有効性を狂犬病ワクチンと比較することである。

アストラゼネカ社は、以下に示す AZD1222 の臨床試験 3 試験を実施中である。本申請における併合データの主要解析による AZD1222 の有効性の評価には、これらの試験のデータは寄与しないと考えられた。

- **D8110C00001 試験（米国及びその他の地域、第 III 相 [NCT04516746]）**：本試験は、健康又は医学的に安定した慢性疾患を有し、SARS-CoV-2 への曝露及び COVID-19 感染のリスクが高い 18 歳以上の成人約 30000 例を対象とした二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験であり、現在実施中である。被験者は AZD1222 又はプラセボ（生理食塩水）を 2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、副反応、及び免疫原性を評価することである。
- **D8111C00001 試験（ロシア、第 III 相 [NCT04540393]）**：本試験は、18 歳以上の健康成人約 100 例を対象とした非盲検、多施設共同試験であり、現在実施中である。被験者は AZD1222 を 2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の安全性及び免疫原性を評価することである。現在、本試験は Russian Ministry of Health により停止中であり、AZD1222 の接種はまだ開始していない。
- **D8111C00002 試験（日本、第 I/II 相 [NCT04568031]）**：本試験は、18 歳以上の成人約 256 例を対象とした二重盲検、並行群間、プラセボ対照、無作為化、第 I/II 相試験であり、現在実施中である。本試験は 2 つの異なる年齢集団のコホート（18~55 歳及び

56 歳以上 [更に 56～69 歳と 70 歳以上の群に分ける] ) で構成される。被験者は AZD1222 又はプラセボを 2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の免疫原性及び安全性を評価することである。

AZD1222 は、Serum Institute of India/Indian Council of Medical Research による 1 試験で対照薬として使用されている。

- ICMR/SII-COVISHIELD 試験は、インドの健康成人約 1600 例を対象とした第 II/III 相、評価者盲検、無作為化、プラセボ対照試験である。本試験の目的は、COVISHIELD (Serum Institute of India が製造した AZD1222) の免疫原性及び安全性を評価することである。本試験の安全性の評価では、COVISHIELD を 900 例、プラセボを 300 例に接種する。本試験の免疫原性評価では、COVISHIELD を 300 例、AZD1222 を 100 例に接種する。

日本における臨床データパッケージでは、国内で実施した D8111C00002 試験及び上述の Oxford 大学が実施中の 4 試験 (COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験) を含む海外併合解析を評価資料とした。D8111C00002 試験の結果については、2.5 臨床に関する概括評価補遺に詳細を記載する。

#### 2.7.3.1.1.4 個々の試験の記述

併合データの主要解析に含めた Oxford 大学が実施中の 4 試験 (COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験) における試験デザインを以下の項に記述する。

有効性評価に用いた Oxford 大学による 4 試験では、異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクターワクチン (ChAd63 など) の臨床経験に基づき、用法・用量 (接種回数、用量、及び接種間隔) を設定した。これらの 4 試験では、1 回接種又は 2 回接種の評価を実施した。AZD1222 の用量として、標準用量 (SD) の約  $5 \times 10^{10}$  vp 及び低用量 (LD) の  $2.2 \times 10^{10}$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp を評価した。COV002 試験及び COV005 試験の被験者は  $5 \times 10^{10}$  vp の AZD1222 を接種される予定であったが、濃度の定量分析方法の違いにより、一部の被験者が実際は  $2.2 \times 10^{10}$  vp を接種された。有効性及び免疫原性の併合解析では、LDS (1 回目 LD 接種、2 回目 SD 接種) の接種を受けた被験者を含めた (Voysey et al 2020)。これらの分析方法の違いは臨床開発プログラムの初期に発生したものであり、その後はバリデータされたより精度の高い濃度分析法が開発されている。COV002 試験及び COV005 試験における LD の接種の詳細については、第 5 部 3.5.4.1 項を参照のこと。

本臨床開発プログラムでは、当初は接種回数を 1 回で開発する予定であったが、COV001 試験における免疫原性評価で 2 回目の接種後に免疫原性の増強が認められたため、より大規模に 2 回接種の評価を実施することが決定された。また、製造規模の拡大と並行して本臨床開発プログラムが急速に拡大された結果として供給上の制限が生じ、4 試験すべてで 2 回目のワクチン接種のための治験用製剤の供給が遅延し、最初に被験者登録を実施した英国の試験 (COV001 試験及び COV002 試験) が主に影響を受けた。これらの遅延のため、初回と 2 回目の接種間隔の実際の範囲は 3～28 週間 (当初の計画では 4～12 週間) となった。

4 試験すべてにおいて、データ安全性モニタリング委員会による評価を実施した。データ安全性モニタリング委員会は、4～8 週間ごと及び必要に応じて安全性及び有効性データを評価し、試験の実施、継続、又は変更に関する勧告を実施した。

#### 2.7.3.1.1.4.1 COV001 試験（英国、第 I/II 相）

COV001 試験は、英国の 18～55 歳の健康成人を対象とした第 I/II 相、FIH、単盲検、ワクチン対照、無作為化試験であり、現在実施中である。AZD1222 又は実薬対照（MenACWY）を筋肉内注射により接種した。本試験の目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することであった。

本試験では、接種回数（1 回又は 2 回）、用量（SD 及び LD の AZD1222）、及び接種間隔の異なる様々な用法・用量を評価した。LD の AZD1222 として  $2.5 \times 10^{10}$  vp を事前に規定し、より低い用量による影響を評価した。本試験は 4 つの主要な試験グループで構成され（図 1 参照）、目標被験者数は 1090 例、実際の登録例数は 1077 例であった。第 1、2、及び 4 群では、被験者を AZD1222 又は MenACWY のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けした。第 3 群（10 例）では無作為割付け及び盲検化は実施せず、SD の AZD1222 を 4 週間隔で接種した。

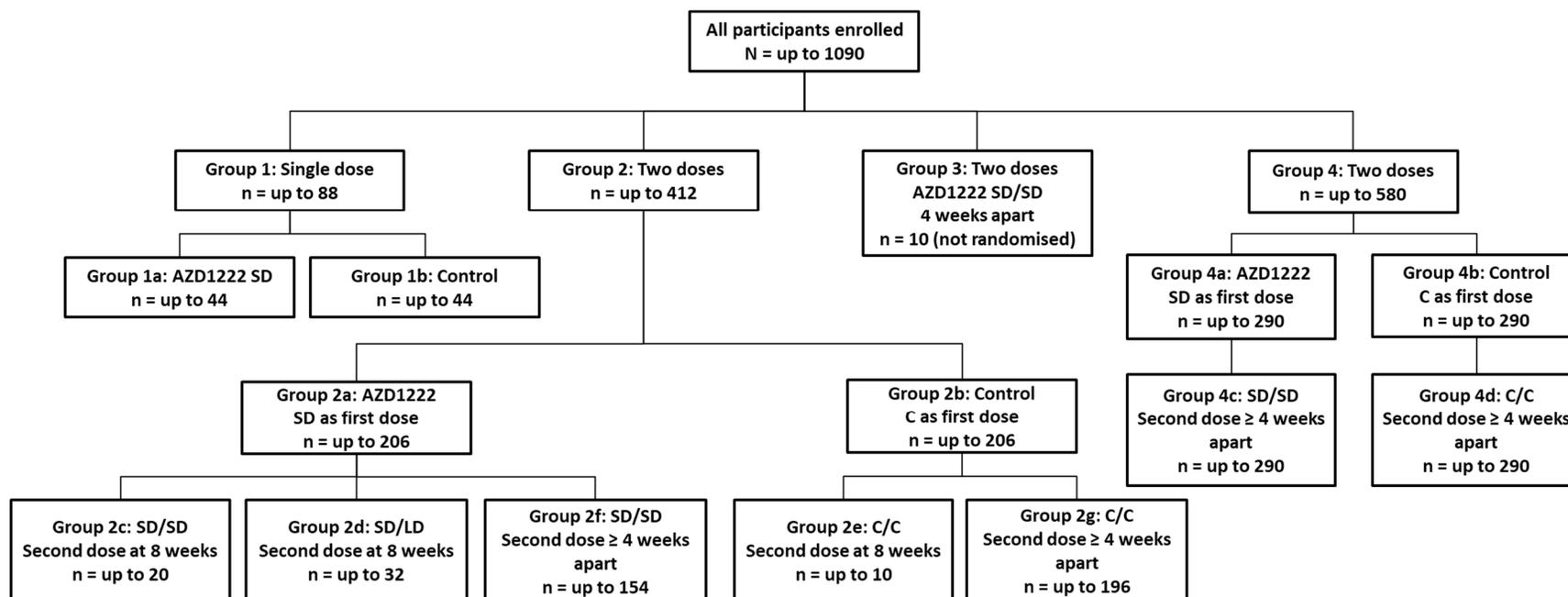
試験グループの概要を図 1 及び第 5 部 3.5.1 項 COV001 試験の治験実施計画書第 [REDACTED] 版 5.1 項に示す。第 1 群（最大 88 例）は、第 I 相パートとして SD の AZD1222 又は MenACWY の 1 回接種の評価を実施するためにデザインした。第 2 群（最大 412 例）は、第 II 相パートとして安全性及び免疫原性の評価を実施するためにデザインした。第 3 群は、AZD1222 の 2 回接種の評価を実施するためにデザインし、無作為割付けは実施しなかった。2 回目の接種による免疫原性の増強が明らかになった後、第 2 群で 2 回目の接種を実施可能とした。第 2 群の一部の被験者（第 2a～2g 群）では、様々な接種間隔で SD 又は LD の 2 回目の接種を実施可能とした。第 4 群（最大 580 例）は、2 回接種の評価対象被験者数を増加させるために追加した。第 4 群では、すべての被験者が SD の AZD1222 又は MenACWY の 2 回目の接種を実施可能とした（図 1）。

最短 4 週間隔で 2 回目の接種を実施した試験グループ（第 2f、2g、4c、及び 4d 群）では、アセトアミノフェンの予防投与を併用した場合の安全性、副反応、免疫原性、及び有効性への影響を評価した。第 4 群の一部の被験者では、接種後の発熱のリスクを減少させるため、初回接種後 24 時間に 6 時間ごとのアセトアミノフェン 1000 mg の予防投与を指示された。第 2f、2g、4c、4d 群の 2 回接種例では、2 回目の接種後 24 時間にアセトアミノフェンの予防投与を指示された。

有害事象及びウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 の追跡調査は、試験期間を通して実施した。COVID-19 の検査は、37.8°C 以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失が新たに発現した場合に実施した。

各被験者の追跡期間は、ワクチンの最終接種後 1 年間とした。全体の試験期間は、試験開始からワクチンの最終接種後 1 年までとした。

図 1 COV001 試験（18～55 歳の被験者）の試験グループの概要



Aside from group 3, all groups were randomised.

AZD1222: SD =  $5 \times 10^{10}$  vp; LD =  $2.5 \times 10^{10}$  vp. Control = 0.5 mL MenACWY. For details on dose levels per clinical trial material source used, refer to AZ assay of reference in Section P.2.2 of Module 3.2.

C = control; LD = low dose; SD = standard dose.

Source: Study COV001 Protocol, version [REDACTED], Module 5.3.5.1.

#### 2.7.3.1.1.4.2 COV002 試験（英国、第 II/III 相）

COV002 試験は、英国の成人を対象とした第 II/III 相、単盲検、無作為化、ワクチン対照試験であり、現在実施中である。AZD1222 又は MenACWY を筋肉内注射により 1~2 回接種した。本試験の目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することであった。

被験者は 18~55 歳、56~69 歳、及び 70 歳以上の年齢群に組み入れられた。本試験では、医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高いその他の成人を優先的に組み入れた。

本試験は 12 の主要な試験グループで構成され、目標被験者数は最大 12390 例とした（表 1）。第 1~10 群では、被験者は盲検下で AZD1222 又は MenACWY のいずれかに無作為割付けされた。第 11 群及び第 12 群では、無作為割付けは実施しなかった。

本試験では、当初は SD の AZD1222 又は 0.5 mL の MenACWY の 1 回接種を実施することを計画したが、英国の第 I/II 相試験（COV001 試験）の初期の結果で 2 回接種時の中和抗体価の上昇が認められたため、本試験でも 2 回接種を評価する試験グループを追加した（Folegatti et al 2020b）。一部の被験者では、分析方法の違いによる力価の不一致により、予定した AZD1222 の用量（ $5 \times 10^{10}$  vp）ではなく、より低い用量（約  $2.2 \times 10^{10}$  vp）を接種した。詳細については表 1、第 5 部 3.5.4.1 項、及び第 5 部 3.5.1 項 COV002 試験の治験実施計画書第 [REDACTED] 版 5.1 項を参照のこと。

第 4、6、9、及び 10 群は、各年齢群における有効性を評価する主要な試験グループであり、免疫原性の評価も実施した。第 4、6、9、及び 10 群では、接種後の発熱のリスクを減少させるため、被験者に接種後 24 時間に 6 時間ごとのアセトアミノフェン 1000 mg の予防投与を指示した。

第 1、2、5、7、及び 8 群は、AZD1222 の安全性、副反応、及び免疫原性を評価し、これらのデータを製造元の異なる製剤のロットの間で比較するためにデザインした。

第 3 群では、5~12 歳の小児における安全性及び免疫原性を評価することを計画した。本年齢群の登録はまだ開始していない。

第 11 群は、AZD1222 が誘導する免疫反応に対する ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴の影響を評価するための非盲検の試験グループであり、無作為割付けは実施しなかった。

第 12 群は、抗レトロウイルス療法により状態が安定している HIV 感染者最大 60 例を対象に SD の AZD1222 を 4~6 週間隔で 2 回接種する単一の試験グループである。HIV 感染者では、一般集団と比較して免疫の機能が低く、より多くの基礎疾患を持つものと考えられる。したがって、HIV の有病率が高い地域におけるワクチン接種の方針決定のため、本試験では AZD1222 の免疫原性を評価する。データカットオフ時点で第 12 群における AZD1222 の接種はまだ開始していない。

有害事象及びウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 の追跡調査は、試験期間を通して実施した。COVID-19 の検査は、 $37.8^{\circ}\text{C}$  以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失が新たに発現した場合に実施した。また、PCR 陽性の SARS-CoV-2 感染を確認するための家庭用検査キットによる検査を週 1 回実施した。

各被験者の追跡期間は、ワクチンの最終接種後 1 年間とした。全体の試験期間は、試験開始からワクチンの最終接種後 1 年までとした。

表 1 COV002 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループの概要

グループ 及び年齢		目標登録 例数	治験薬 <sup>a,b</sup>	接種間隔	グループの設定経緯、根拠、及び目的
有効性及び免疫原性の試験グループ <sup>c</sup>					
4  18-55 歳	a1	1775	LD/-	1 回接種	<p>当初の目的は、18 歳以上の被験者における SD の AZD1222 と対照薬の有効性を比較することであった。本試験グループが SD ではなく LD の AZD1222 を接種していたことが判明した後、本試験グループへの被験者登録は終了し、SD の有効性を評価する新たな試験グループ（第 6 群）を追加した（治験実施計画書第 ■ 版）。</p> <p>第 4b1 群（LDLD）及び第 4b2 群（C/C）：LDLD の接種時の安全性及び免疫原性を評価するため、それぞれ第 4a1 群及び第 4a2 群から同意を再取得した被験者各 50 例が移行し、LD の AZD1222 又は対照薬（移行前の割付けに基づく）の 2 回目の接種を受けた。</p> <p>第 4c1 群（LDS D）及び第 4c2 群（C/C）：免疫原性の中間結果で 2 回接種後の中和抗体価が 1 回接種後よりも高いことが示された後、LDS D の接種時の有効性を評価するため、それぞれ第 4a1 群及び第 4a2 群から同意を再取得した被験者が移行し、SD の AZD1222 又は対照薬（移行前の割付けに基づく）の 2 回目の接種を受けた（治験実施計画書第 ■ 版）。2 回目の接種に同意しなかった被験者は、第 4a1 群又は第 4a2 群に残った。</p>
	a2	1775	C/-	1 回接種	
	b1	50 (a1 から移行)	LDLD	4~6 週	
	b2	50 (a2 から移行)	C/C	4~6 週	
	c1	1725 (a1 から移行)	LDS D	4 週以上	
	c2	1725 (a2 から移行)	C/C	4 週以上	
6  18-55 歳	a1	3000	SD/-	1 回接種	<p>当初の目的は、第 4 群の代わりに SD の 1 回接種の有効性を評価することであった（治験実施計画書第 ■ 版）。</p> <p>各年齢群への目標被験者数の登録を容易にするため、第 6 群における 56 歳以上の被験者は新たに追加した第 9 群（56~69 歳）又は第 10 群（70 歳以上）へ移行し、第 6 群には 18~55 歳の被験者のみを含めた（治験実施計画書第 ■ 版）。</p> <p>第 6b1 群（SDSD）及び第 6b2 群（C/C）：免疫原性の中間結果を受けて、SDSD の接種時の有効性を評価するため、それぞれ第 6a1 群及び第 6a2 群から同意を再取得した被験者が移行し、SD の AZD1222 又は対照薬（移行前の割付けに基づく）の 2 回目の接種を受けた（治験実施計画書第 ■ 版）。2 回目の接種に同意しなかった被験者は、第 6a1 群又は第 6a2 群に残った。</p>
	a2	3000	C/-	1 回接種	
	b1	3000 (a1 から移行)	SDSD	4 週以上	
	b2	3000 (a2 から移行)	C/C	4 週以上	

表 1 COV002 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループの概要

グループ及び年齢		目標登録例数	治験薬 <sup>a,b</sup>	接種間隔	グループの設定経緯、根拠、及び目的
9 56-69 歳	a1	500	SDSD	4~6 週	第 III 相試験として 56~69 歳の被験者における有効性を評価する試験グループであり、第 1 群及び第 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した（治験実施計画書第 [ ] 版）。
	a2	500	C/C	4~6 週	
10 ≥ 70 歳	a1	500	SDSD	4~6 週	第 III 相試験として 70 歳以上の被験者における有効性を評価する試験グループであり、第 1 群及び第 2 群における年齢に関するデータ安全性モニタリング委員会の評価の後に被験者登録を開始した（治験実施計画書第 [ ] 版）。
	a2	500	C/C	4~6 週	
安全性及び免疫原性の試験グループ <sup>c</sup>					
1 56-69 歳	a1	30	LD/-	1 回接種	第 II 相試験として 56~69 歳の被験者における安全性及び免疫原性を評価する試験グループであり、当初は AZD1222 又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群（第 1a1、1a2、1b1、1b2 群）への無作為割付けを計画し、実施した。 免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群（第 1a3、1a4 群）へ移行し、SD の AZD1222 又は対照薬（移行前の割付けに基づく）の 2 回目の接種を受けた（治験実施計画書第 [ ] 版）。
	a2	10	C/-	1 回接種	
	a3	30 (a1 から移行)	LDS D	4 週以上	
	a4	10 (a2 から移行)	C/C	4 週以上	
	b1	30	LDLD	4~6 週	
	b2	10	C/-	4~6 週	
2 ≥ 70 歳	a1	50	LD/-	1 回接種	第 II 相試験として 70 歳以上の被験者における安全性及び免疫原性を評価する試験グループであり、当初は AZD1222 又は対照薬を 1 回又は 2 回接種する 4 つの接種群（第 2a1、2a2、2b1、2b2 群）への無作為割付けを計画し、実施した。 免疫原性の中間結果を受けて、1 回接種の接種群に無作為割付けされていた被験者は、いずれも 2 回接種の接種群（第 2a3、2a4 群）へ移行し、SD の AZD1222 又は対照薬（移行前の割付けに基づく）の 2 回目の接種を受けた（治験実施計画書第 [ ] 版）。
	a2	10	C/-	1 回接種	
	a3	50 (a1 から移行)	LDS D	4 週以上	
	a4	10 (a2 から移行)	C/C	4 週以上	
	b1	50	LDLD	4~6 週	
	b2	10	C/-	4~6 週	

表 1 COV002 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループの概要

グループ 及び年齢		目標登録 例数	治験薬 <sup>a,b</sup>	接種間隔	グループの設定経緯、根拠、及び目的
5 18-55 歳	a1	50	LD/-	1 回接種	<p>COV001 試験の第 1 群と同じ来院スケジュールで安全性及び免疫原性のロット間の比較を実施する試験グループ。</p> <p>第 5a 群 (LD █████*) : 当初は第 5a1 群及び第 5a2 群として 1 回接種を予定していたが、免疫原性の中間結果を受けて、それぞれの被験者は第 5a3 群及び第 5a4 群へ移行し、SD の AZD1222 又は対照薬の 2 回目の接種を受けた (治験実施計画書第 █████ 版)。</p> <p>第 5b 群及び第 5c 群 (SD █████) : █████ 社による補正された用量の製剤を評価した (1 回接種のみ)。第 5b 群と第 5c 群では、B 細胞又は T 細胞の分析の検査施設のキャパシティを考慮して、免疫原性の採血方法が異なっている (治験実施計画書第 █████ 版)。</p> <p>第 5d 群 (SD █████*) : 治験実施計画書第 █████ 版で追加された。</p>
	a2	50	C/-	1 回接種	
	a3	50 (a1 から移行)	LDS D	4 週以上	
	a4	50 (a2 から移行)	C/C	4 週以上	
	b1	25	SD/-	1 回接種	
	b2	25	C/-	1 回接種	
	c1	25	SD/-	1 回接種	
	c2	25	C/-	1 回接種	
	d1	50	SDSD	4~6 週	
d2	10	C/C	4~6 週		
7 56-69 歳	a1	30	SD/-	1 回接種	<p>56~69 歳の被験者を対象として SD を用いた至適用法・用量を設定するための第 II 相無作為化試験グループ (デザインは当初の第 1 群と同一)。</p>
	a2	10	C/-	1 回接種	
	b1	30	SDSD	4~6 週	
	b2	10	C/C	4~6 週	
8 ≥ 70 歳	a1	50	SD/-	1 回接種	<p>70 歳以上の被験者を対象として SD を用いた至適用法・用量を設定するための第 II 相無作為化試験グループ (デザインは当初の第 2 群と同一)。</p>
	a2	10	C/-	1 回接種	
	b1	50	SDSD	4~6 週	
	b2	10	C/C	4~6 週	

表 1 COV002 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループの概要

グループ 及び年齢		目標登録 例数	治験薬 <sup>a,b</sup>	接種間隔	グループの設定経緯、根拠、及び目的
併合解析に含めなかったその他の試験グループ <sup>c</sup>					
3 5-12 歳	-	30	LD/-	1 回接種	登録を実施せず。
	-	30	C/-	1 回接種	
5 18-55 歳	e	15	その他 <sup>d</sup>	4~6 週	異なるレジメンにおける Serum Institute of India が製造した製剤とのロット比較を実施する試験グループであり、盲検化及び無作為割付けは実施せず。
	f	15	その他 <sup>e</sup>	4~6 週	
11 18-55 歳	-	60	SDSD	4~6 週	ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴を有する被験者における AZD1222 の安全性及び免疫原性を評価する試験グループであり、無作為割付けは実施せず。
12 18-55 歳	-	60	SDSD	4~6 週	HIV 感染者における安全性及び免疫原性を評価する試験グループであり、無作為割付けは実施せず。

\* 臨床に関する概括評価 2 の 2.5.2 項を参照

<sup>a</sup> AZD1222: SD =  $5 \times 10^{10}$  vp; for details on dose levels per clinical trial material source used, refer to AZ assay of reference in Section P.2.2 of Module 3.2.

<sup>b</sup> LD =  $2.2 \times 10^{10}$  vp; estimated administered dose; for explanatory details, refer to Module 5.3.5.4.

<sup>c</sup> Only groups 4, 6, 9, and 10 were included in the pooled efficacy analyses. Refer to Section 2.7.3.1.2.2.1 for groups/participants excluded from the interim pooled analyses.

<sup>d</sup> Participants will receive two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Covishield  $0.9 \times 10^{11}$  vp/mL), 0.5 mL. This is equivalent to SDSD.

<sup>e</sup> Participants will receive two-dose ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (Covishield  $0.9 \times 10^{11}$  vp/mL), 0.25 mL prime and 0.5mL boost. This is equivalent to LDSD.

C = control.

Source: Study COV002 Protocol, version [REDACTED], Module 5.3.5.1.

#### 2.7.3.1.1.4.3 COV003 試験（ブラジル、第 III 相）

COV003 試験は、ブラジルの SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高い成人を対象とした第 III 相、単盲検、無作為化対照試験であり、現在実施中である。アセトアミノフェンを併用して AZD1222 又は MenACWY/プラセボを筋肉内注射により接種した。本試験の目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することであった。

被験者は、18～55 歳、56～69 歳、及び 70 歳以上の年齢群に登録した。本試験では、医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高いその他の成人を優先的に組み入れた。

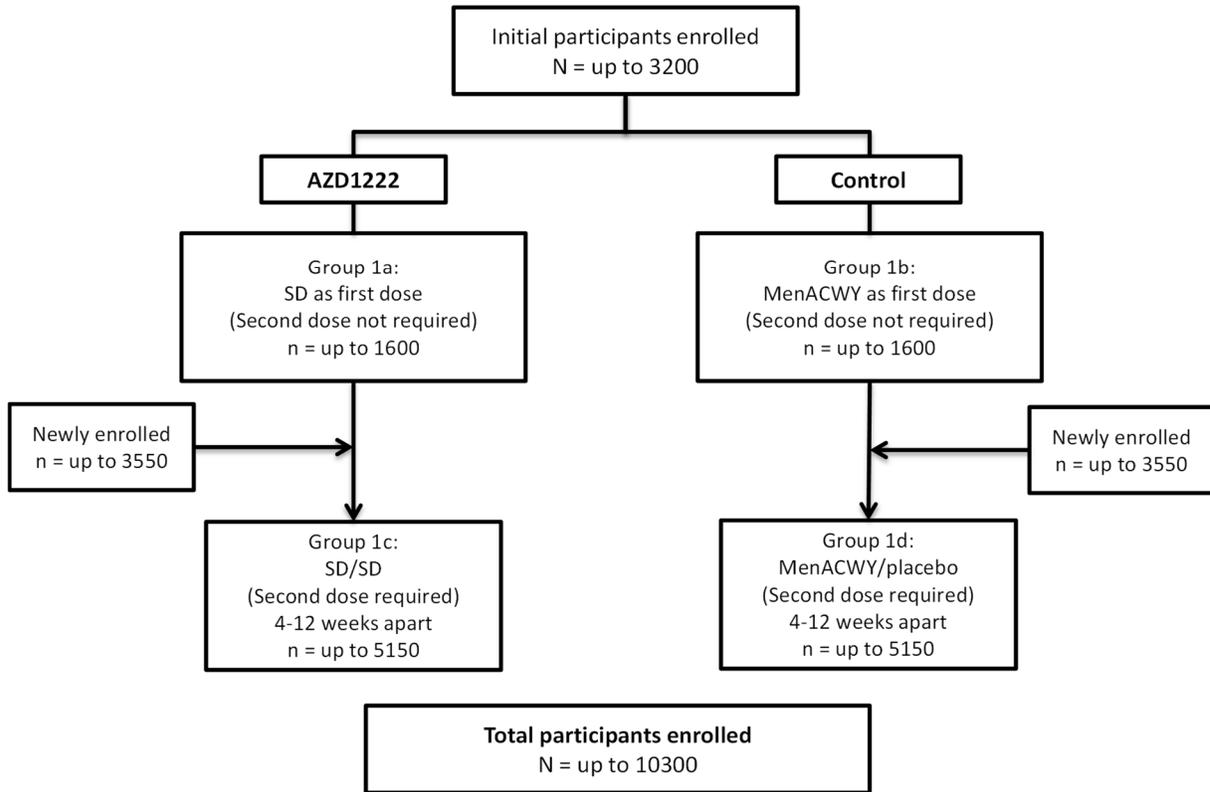
本試験は 4 つの試験グループで構成され、目標被験者数は最大 10300 例（1%のマージンを設定）とした（図 2）。被験者を 4 例ごとのブロックを用いて AZD1222 又は MenACWY/プラセボ（生理食塩水）のいずれかに 1：1 の比で無作為割付けし、治験薬の割付けはすべての被験者に対して盲検化した。すべての試験グループが有効性の併合解析に含まれた。

本試験では、当初は SD の AZD1222（第 1a 群）又は 0.5 mL の MenACWY（第 1b 群）の 1 回接種を実施することを計画したが、英国の第 I/II 相試験（COV001 試験）の結果で 2 回接種時の中和抗体価の上昇が認められたため（Folegatti et al 2020b）、COV003 試験の治験実施計画書第 ■ 版以降は全被験者で 2 回目の接種を実施した。2 回接種の導入前に組み入れられていた被験者（第 1a 群及び第 1b 群）は、当初の割付けに応じて、初回接種の 4～12 週後に SD の AZD1222 又はプラセボ（生理食塩水）による 2 回目の接種を実施可能とした（図 2）。2 回接種を導入する治験実施計画書の改訂前に組み入れられた被験者は、2 回目の接種を拒否し過去に同意したスケジュールに従って追跡調査を継続することが可能であった。本試験の治験実施計画書第 ■ 版以降では、AZD1222（第 1c 群）又は MenACWY/プラセボ（第 1d 群）の 2 回接種に同意した被験者のみを組み入れた。すべての被験者に対して、接種後 24 時間の症状緩和のためのアセトアミノフェンの予防投与を指示した。

有害事象及びウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 の追跡調査は、試験期間を通して実施した。COVID-19 の検査は、37.8°C 以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失が新たに発現した場合に実施した。

各被験者の追跡期間は、ワクチンの最終接種後 1 年間とした。全体の試験期間は、試験開始からワクチンの最終接種後 1 年までとした。

図 2 COV003 試験（18 歳以上の被験者）の試験グループ（計画時）の概要



AZD1222: SD =  $5 \times 10^{10}$  vp; for details on dose levels per clinical trial material source used, refer to AZ assay of reference in Section P.2.2 of Module 3.2.

Groups 1a and 1b: Previously enrolled participants in groups 1a and 1b are offered a second SD of AZD1222 or placebo, according to their original allocation group following Protocol version ■; however, they may refuse to receive a second dose, including a reinforcement dose, and continue to follow up according to the previously agreed care schedule.

Source: Study COV003 Protocol, version ■, Module 5.3.5.1.

#### 2.7.3.1.1.4.4 COV005 試験（南アフリカ、第 I/II 相）

COV005 試験は、南アフリカの 18～65 歳の HIV 感染又は非感染の成人を対象とした第 I/II 相、二重盲検、プラセボ対照、無作為化、アダプティブ試験であり、現在実施中である。

AZD1222 又はプラセボを筋肉内注射により接種した。本試験の目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することであった。

本試験は 3 つの試験グループで構成され、目標被験者数は約 2070 例とした（表 2）。被験者を 8 例ごとのブロックを用いて AZD1222 又はプラセボ（生理食塩水）のいずれかに 1 : 1 の比で無作為割付けし、全被験者及び治験スタッフに対して割り付けられた治験薬を盲検化した。以前に SARS-CoV-2 に感染したことを示す病歴又は検査所見を有する者を除外するためのスクリーニングは実施しなかったが、急性の COVID-19（又はその他の急性の感染性疾患）を有する者は除外した。

複数の AZD1222 の臨床試験を担当するデータ安全性モニタリング委員会は、英国の第 I/II 相試験（COV001 試験）における初期の安全性及び免疫原性の評価結果を受けて、本試験で 2 回接種

を実施することを勧告した。したがって、本試験の治験実施計画書を改訂し、全試験グループで2回接種を実施することとした。

AZD1222 群ではすべての被験者がSDのAZD1222を接種する予定であったが、力価の不一致により、初期の少数の被験者（44例）が予定したSD（ $5 \times 10^{10}$  vp）ではなく、LD（約 $2 \times 10^{10}$  vp）を接種した（詳細は第5部3.5.4.1項を参照）。

有害事象及びウイルス学的に確認された症候性COVID-19の追跡調査は、試験期間（無作為割付け後365日間）を通して実施した。SARS-CoV-2感染の検査は、試験参加中にCOVID-19を疑う症状が新たに発現した場合に実施した。

表 2 COV005 試験（18～65歳の被験者）の試験グループの概要

グループ	目標登録例数	対象被験者	目的	治験薬 <sup>a</sup>	接種間隔
1	70	HIV 非感染者	安全性及び免疫原性	SDSD 又は プラセボ/プラセボ	4週（21～35日）間隔で2回接種
2a	250	HIV 非感染者	安全性、免疫原性、及び有効性	SDSD 又は プラセボ/プラセボ	4週（21～35日）間隔で2回接種
2b	1650	HIV 非感染者	安全性、免疫原性、及び有効性	SDSD 又は プラセボ/プラセボ	4週（21～35日）間隔で2回接種
3 <sup>b</sup>	100	HIV 感染者	安全性及び免疫原性	SDSD 又は プラセボ/プラセボ	4週（21～35日）間隔で2回接種

<sup>a</sup> AZD1222: SD =  $5 \times 10^{10}$  vp; for details on dose levels per clinical trial material source used, refer to AZ assay of reference in Section P.2.2 of Module 3.2.

<sup>b</sup> This group is not included in the pooled analyses; refer to Section 2.7.3.1.2.2.1.

Source: Study COV005 Protocol, version [REDACTED], Module 5.3.5.1.

### 2.7.3.1.2 併合解析

本申請における併合解析の対象は、3カ国で実施中の盲検無作為化対照試験4試験（COV001試験 [第I/II相、英国]、COV002試験 [第II/III相、英国]、COV003試験 [第III相、ブラジル]、及びCOV005試験 [第I/II相、南アフリカ]）とした。AZD1222の有効性の根拠は、事前に規定した基準（COVID-19症例が5例以上）を満たしたCOV001試験、COV002試験、COV003試験、及びCOV005試験の併合データに基づいた。AZD1222の免疫原性及び安全性の根拠も、4試験すべての併合データに基づいた。[REDACTED]についてはMHRA及びEMAと協議し、[REDACTED]を決定した（臨床に関する概括評価2の2.5.1.5.1項参照）。

#### 2.7.3.1.2.1 併合解析の妥当性

Oxford大学による4試験（COV001試験、COV002試験、COV003試験、及びCOV005試験）のデザインは、併合解析をする上で十分に一貫している。試験デザインの比較を表3に示す。

被験者の選択基準（表38）及び除外基準（表39）は、試験間で概して類似していた。すべての試験で18～55歳の成人を組み入れており、更にCOV002試験（英国、第II/III相）及びCOV003試験（ブラジル、第III相）では、高齢者の試験グループとして56～69歳の被験者及び70歳以上の被験者を組み入れた。最初の第I相試験であるCOV001試験では健康成人のみを組み入れたが、その他の試験では基礎疾患を有する被験者の組入れを許容した（重度又はコントロー

ル不良の基礎疾患を有する被験者を除く)。全試験において、妊娠中又は授乳中の女性は除外した。

表 3 併合データの主要解析に含めた AZD1222 の臨床試験（Oxford 大学による 4 試験）の概要

項目	COV001 試験	COV002 試験	COV003 試験	COV005 試験
試験番号	NCT04324606; EudraCT 2020-001072-15	NCT04400838; EudraCT 2020-001228-32	ISRCTN89951424	NCT04444674
標題	英国の健康成人を対象に新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のワクチン候補である ChAdOx1 nCoV-19 を接種したときの有効性、安全性、及び免疫原性を評価する第 I/II 相試験	新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のワクチン候補である ChAdOx1 nCoV-19 を接種したときの有効性、安全性、及び免疫原性を評価する第 II/III 相試験	非増殖性の ChAdOx1 nCoV-19 を接種したときの安全性、有効性、及び免疫原性を評価する第 III 相無作為化対照試験	非増殖性の ChAdOx1 SARS-CoV-2 ワクチンを接種したときの、南アフリカの HIV 非感染成人を対象とした安全性、免疫原性、及び有効性、並びに HIV 感染成人を対象とした安全性及び免疫原性を評価する第 I/II 相無作為化プラセボ対照アダプティブ試験
相	I/II	II/III	III	I/II
地域	英国	英国	ブラジル	南アフリカ
施設数	7	21	6	10
試験開始／終了日	2020 年 4 月 23 日／実施中	2020 年 5 月 29 日／実施中	2020 年 6 月／実施中	2020 年 6 月／実施中
デザイン	FIH、単盲検、無作為化対照試験 被験者を最終接種後 364 日まで追跡調査	単盲検、無作為化対照試験 被験者を最終接種後 364 日まで（第 1b、2b、5d、7b、及び 8b 群では初回接種後 364 日まで）追跡調査	単盲検、無作為化対照試験 被験者を最終接種後 364 日まで追跡調査	二重盲検、無作為化対照試験 被験者を初回接種後 364 日まで追跡調査
対象集団	18～55 歳の健康成人	18 歳以上の成人（医療従事者及び SARS CoV-2 に曝露している可能性が高い成人を優先）	医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露している可能性が高い 18 歳以上の成人	18～65 歳の HIV 感染又は非感染成人
目標被験者数	約 1090 例（実際の登録例数は 1077 例）	約 12390 例	約 10300 例	約 2070 例

表 3 併合データの主要解析に含めた AZD1222 の臨床試験（Oxford 大学による 4 試験）の概要

項目	COV001 試験	COV002 試験	COV003 試験	COV005 試験
主要目的	COVID-19 に対する AZD1222 の有効性を評価する AZD1222 の安全性を評価する	18 歳以上の成人における COVID-19 に対する AZD1222 の有効性を評価する 成人及び小児における AZD1222 の安全性を評価する	ウイルス学的に確認 <sup>b</sup> された COVID-19 に対する AZD1222 の有効性を評価する	第 1、2a、及び 2b 群： AZD1222 の安全性、忍容性、及び副反応プロファイルを評価する 第 2a 及び 2b 群： AZD1222 の有効性を評価する
有効性の主要評価項目	ウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された症候性 COVID-19	ウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された症候性 COVID-19	ウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された症候性 COVID-19	ウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された症候性 COVID-19
安全性の主要評価項目	試験期間を通しての重篤な有害事象の発現	試験期間を通しての重篤な有害事象の発現	なし	接種後 7 日間の局所及び全身の副反応の徴候及び症状の発現 接種後 28 日間の非特定有害事象の発現 安全性に関する臨床検査値のベースラインからの変化 重篤な有害事象の発現 疾患増強の症状の発現
接種回数（筋肉内）	1～2 回 (試験グループに基づく)	1～2 回 (試験グループに基づく)	2 回	2 回
AZD1222 の用量 <sup>b</sup>	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.2 \times 10^{10}$ vp <sup>c</sup>	SD : $5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2 \times 10^{10}$ vp <sup>c</sup>
対照薬	MenACWY	MenACWY	MenACWY（初回）及びプラセボ（生理食塩水）（2 回目）	プラセボ（生理食塩水）
症例検出方法	受動的	受動的及び能動的（週 1 回のぬぐい液、SARS-CoV-2 の PCR）	受動的	受動的及び能動的（来院による鼻ぬぐい液又は唾液、SARS-CoV-2 の PCR）

表 3 併合データの主要解析に含めた AZD1222 の臨床試験（Oxford 大学による 4 試験）の概要

項目	COV001 試験	COV002 試験	COV003 試験	COV005 試験
非スパイク SARS-CoV-2 抗原に対する抗体応答の評価	あり	あり	あり	あり
予定追跡期間	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	初回接種後 364 日

2021 年 2 月時点

<sup>a</sup> Virologically confirmed from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

<sup>b</sup> For details on dose levels per clinical trial material source used in each study, refer to AZ assay of reference in Section P.2.2 of Module 3.2.

<sup>c</sup> Estimated administered dose; for explanatory details, refer to of Module 5.3.5.4

AZD1222 is referred to as ChAdOx1 nCoV-19 in the University of Oxford study protocols.

FIH = first-in-human; MenACWY = meningococcal Group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine; vp = viral particles.

Source: University of Oxford-sponsored study protocols for Studies COV001 version ■■■, COV002 version ■■■, COV003 version ■■■, COV005 version ■■■.

COVID-19 に関する評価項目の収集及び評価は、試験間で一貫した方法を用いて実施した。すべての被験者の医療情報は入手可能であり、能動的及び受動的な調査システムを併用して COVID-19 症例を検出した。4 試験すべてにおいて、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された全被験者に対して、盲検化された独立のエンドポイント判定委員会による COVID-19 症例の中央判定を実施した。各症例はエンドポイント判定委員会による評価を受け、WHO の重症度評価尺度（表 4）を用いて分類された。併合解析では、中央判定に基づく結果を用いた。

表 4 WHO の重症度評価尺度

患者の状態	記述	スコア
非感染	非感染、ウイルス RNA の検出なし	0
外来：軽度の疾患	無症候性、ウイルス RNA の検出あり	1
	症候性、支援の必要なし	2
	症候性、支援の必要あり	3
入院：中等度の疾患	入院、酸素療法なし <sup>a</sup>	4
	入院、酸素療法（マスク又は鼻カニューレ）あり	5
入院：重度の疾患	入院、酸素療法（NIV 又は高流量）あり	6
	挿管及び人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 \geq 150$ 又は $SpO_2/FiO_2 \geq 200$ ）	7
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ 又は $SpO_2/FiO_2 < 200$ ）又は昇圧薬	8
	人工呼吸器（ $pO_2/FiO_2 < 150$ ）及び昇圧薬、透析、又は ECMO	9
死亡	死亡	10

<sup>a</sup> If hospitalised for isolation only, record status as for ambulatory patient.

ECMO = extracorporeal membrane oxygenation;  $FiO_2$  = fraction of inspired oxygen; NIV = non-invasive ventilation;  $pO_2$  = partial pressure of oxygen;  $SpO_2$  = oxygen saturation.

Source: WHO et al 2020.

併合解析における症例の定義を表 5 に示す。なお、DCO2 では COVID-19 に関連した ICU への入院は評価しなかった。

表 5 有効性の評価における COVID-19 症例の定義

症例	定義
SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された <sup>a</sup> 症候性 COVID-19 (主要評価項目)	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認され、37.8°C 以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも 1 つの症状を有する症例。また、症状の有無を問わない WHO の重症度が Grade 4 以上のすべてのウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染。エンドポイント判定委員会による判定を実施。
COVID-19 に関連した入院	WHO の重症度が Grade 4 以上 <sup>b</sup>
重症 COVID-19	WHO の重症度が Grade 6 以上 <sup>b</sup>
COVID-19 に関連した ICU への入院	WHO の重症度が Grade 7 以上 <sup>b</sup> (DCO2 では評価せず)
COVID-19 関連死	WHO の重症度が Grade 10 <sup>b</sup>
無症候性 SARS-CoV-2 感染	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認され、データに症状が記録されていない症例。エンドポイント判定委員会による判定を実施。

<sup>a</sup> Virologically-confirmed from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

<sup>b</sup> WHO clinical progression scale (表 4).

SARS-CoV-2 感染を能動的に検出するため、COV002 試験では被験者自身が週 1 回ぬぐい液を採取し、COV005 試験ではスクリーニング時、ベースライン時 (0 日目)、各接種後 7、14、及び 28 日、並びに 182 日目及び 364 日目の来院時に被験者自身がぬぐい液を採取した。新規の無症候性感染を体系的に検出する手順を採用した試験は COV002 試験のみであるため、SARS-CoV-2 感染に対する有効性の評価は COV002 試験のデータのみに基づいている。

SARS-CoV-2 に対するベースライン時の血清反応 (簡易検査による抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の有無判定に基づく) の評価のための血清検査は、中央検査機関で実施した。液性免疫原性を評価するための血清検体はすべての被験者から採取され、本申請における併合データの主要解析の初期の結果には可能な限りすべての国の検体を含めることとした。

### 2.7.3.1.2.2 統計手法

併合データの主要解析は、AZD1222 群及び対照群の両群を含め、SDSD (1 回目及び 2 回目 SD 接種) の接種を受けた被験者で、2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 発症例が 105 例以上となった時点で実施する計画であった。データカットオフまでに COVID-19 の発現が急激に増加し発症例の集積が早かったため、主要解析には 332 例 (うち 271 例は SDSD の接種を受けた被験者) の発症例が含まれた。

有効性の併合解析に含めた試験では、主要評価項目として定義した症例が 5 例以上発現することを必須とし、COV002 試験では第 III 相有効性パートで 1:1 の比で無作為割付けを実施した試験グループ (第 4、6、9、10 群) の被験者のみを含めた。COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験では主要解析時点で主要評価項目として定義した症例が 5 例以上であったため、これらの試験のデータはいずれも有効性の併合データの主要解析に含まれた。

有効性の主要評価項目について、中間解析とその後の主要解析における第 I 種の過誤を全体で 5% に制御するため、Gamma  $\alpha$  消費関数 ( $\gamma$  値 = -2.5) を用いた。中間解析時点の実際の発症例数 (SDSD の接種を受けた発症例 98 例) を用いて Gamma  $\alpha$  消費関数 ( $\gamma$  値 = -2.5) で算出した有意水準は 4.16% であった。有意水準は SDSD の接種を受けた発症例 (98 例) に基づき算出したが、

主要な有効性の解析は SDSD 又は LDSD の接種を受けた発症例（131 例）を対象に実施することを事前に規定した。中間解析で AZD1222 の有効性が示されたため、多重性を調整した信頼区間は中間解析のみで用いた。有効性が既に示されているため、主要解析におけるすべての p 値は名目上のものである。

#### 2.7.3.1.2.2.1 解析対象集団

結果を解釈する上で問題となる可能性のある部分集団を統計解析計画書で事前に規定し、併合解析の対象集団から除外した。これらの集団には、無作為割付けされておらず、対応する対照群が存在しない部分集団が含まれた。また、COV002 試験及び COV005 試験における HIV 感染者は、別途解析する予定の特別な集団であるため、併合解析から除外した。

以下の基準に該当する被験者は、併合データの主要解析におけるすべての解析対象集団から除外した。

- 無作為化されていない試験グループ（例：COV001 試験の第 3 群、COV002 試験の第 11 群 [対応する対照群が存在せず]）
- ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴を有する被験者（例：COV002 試験の第 11 群 [盲検化及び無作為化を実施せず]）
- 試験開始時に HIV に感染していると診断された被験者（例：COV005 試験の第 3 群、COV002 試験の第 12 群 [別途解析する予定]）
- 18 歳未満の被験者（DCO2 時点で登録例なし）

また、有効性の併合解析の対象とするには、以下の基準を満たすことを必須とした。

- 第 III 相有効性パートで 1 : 1 の比で無作為割付けを実施した試験グループの被験者（COV002 試験のデータを第 4、6、9、10 群のみに限定）
- 主要評価項目として定義した症例が 5 例以上発現した試験

すべての解析は、実際に接種した治験薬に基づき実施した。主要評価項目については、感度分析として無作為割付けされた接種群に基づく解析を実施した。

解析対象集団の定義を表 6 に示す。

表 6 解析対象集団

集団	説明
全被験者集団 (All Participants Analysis Set)	スクリーニングを受けたすべての被験者。本集団は被験者の内訳及びスクリーニング脱落の集計で用いた。
全接種安全性解析対象集団 (Any Dose for Safety)	<p>無作為割付けされ、治験薬 (AZD1222 又は対照薬) の接種を 1 回以上受けたすべての被験者。</p> <p>試験参加の同意を撤回した被験者では、試験中止日までのデータを含めた。</p> <p>割付け接種群を誤った接種 (例: 治験薬 A に無作為割付けされたが、実際には治験薬 B を接種) を受けた被験者は、実際に接種された治験薬に基づいて集計した。AZD1222 の接種を 1 回以上受けた被験者は、AZD1222 接種例として集計した。</p> <p>本集団は安全性の解析で用いた。</p>
全接種有効性解析対象集団 (Any Dose for Efficacy)	<p>全接種安全性解析対象集団のうち、COV002 試験の有効性の解析対象としなかった試験グループ (第 4、6、9、10 群以外) を除いた被験者。</p> <p>本集団は有効性の解析で用いた。</p>
初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (Dose1 SD Seronegative for Efficacy)	<p>全接種安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の血清反応が陰性で、初回接種で AZD1222 の SD 又はそれに対応する対照薬の接種を受け、初回接種後 22 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認<sup>a</sup>された COVID-19 を発現していない被験者。また、COV002 試験では有効性の解析対象とした試験グループ (第 4、6、9、10 群) のみを含めた。</p> <p>接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。</p>
SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (SDSD + LSDSD Seronegative for Efficacy)	<p>全接種安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の血清反応が陰性で、AZD1222 の LSDSD、SDSD、又はそれに対応する対照薬の接種を受け、2 回目の接種後 15 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認<sup>a</sup>された COVID-19 を発現していない被験者。また、COV002 試験では有効性の解析対象とした試験グループ (第 4、6、9、10 群) のみを含めた。</p> <p>接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。</p>
SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団 (SDSD + LSDSD Seronegative ITT for Efficacy)	<p>全接種安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の血清反応が陰性で、AZD1222 の LSDSD、SDSD、又はそれに対応する対照薬の接種を受け、2 回目の接種後 15 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認<sup>a</sup>された COVID-19 を発現していない被験者。また、COV002 試験では有効性の解析対象とした試験グループ (第 4、6、9、10 群) のみを含めた。</p> <p>被験者は、Intention-to-treat の原則に従い、試験中止の有無にかかわらず、無作為割付けされた治験薬に基づいて集計した。本集団は有効性の主要評価項目の感度分析で用いた。</p>

表 6 解析対象集団

集団	説明
SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (SDSD Seronegative for Efficacy)	SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のうち、AZD1222 の SDSD 又はそれに対応する対照薬の接種を受け、2 回目の接種後 15 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された COVID-19 を発現していない被験者。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。
LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団 (LDSO Seronegative for Efficacy)	SDSD + LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団のうち、AZD1222 の LDSO 又はそれに対応する対照薬の接種を受け、2 回目の接種後 15 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された COVID-19 を発現していない被験者。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。
初回 LD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (Dose 1 LD Seronegative for Efficacy)	全接種安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の血清反応が陰性で、初回接種で AZD1222 の LD 又はそれに対応する対照薬の接種を受け、初回接種後 22 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された COVID-19 を発現していない被験者。また、COV002 試験では有効性の解析対象とした試験グループ (第 4、6、9、10 群) のみを含めた。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。
初回 LD 又は SD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (Dose1 LD or SD Seronegative for Efficacy)	全接種安全性解析対象集団のうち、ベースライン時の血清反応が陰性で、初回接種で AZD1222 の LD 若しくは SD、又はそれに対応する対照薬の接種を受け、初回接種後 22 日目時点で試験に参加しており、それまでに SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認 <sup>a</sup> された COVID-19 を発現していない被験者。また、COV002 試験では有効性の解析対象とした試験グループ (第 4、6、9、10 群) のみを含めた。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は有効性の解析で用いた。
LDSO 免疫原性解析対象集団 (LDSO for Immunogenicity)	全接種安全性解析対象集団のうち、AZD1222 の LDSO 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。ベースライン後の免疫原性の結果がない被験者は除外した。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は免疫原性の解析で用いた。
SDSD 免疫原性解析対象集団 (SDSD for Immunogenicity)	全接種安全性解析対象集団のうち、AZD1222 の SDSD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。ベースライン後の免疫原性の結果がない被験者は除外した。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は免疫原性の解析で用いた。
SDSD + LDSO 免疫原性解析対象集団 (SDSD + LDSO for Immunogenicity)	全接種安全性解析対象集団のうち、AZD1222 の LDSO、SDSD、又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。ベースライン後の免疫原性の結果がない被験者は除外した。 接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。本集団は免疫原性の解析で用いた。

<sup>a</sup> virologically-confirmed from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

また、追加の解析対象集団として、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）も用いた。本集団には、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のうち、接種間隔が 4～12 週（28～84 日）の被験者を含めた。

#### 2.7.3.1.2.2.2 部分集団の定義

異なる集団間（COVID-19 の重症化のリスクが高い集団を含む）の有効性及び免疫原性を探索的に評価するため、以下の部分集団を対象とした解析を実施し、結果を本概要に記載した。

- スクリーニング時の年齢（65 歳以上）
- ベースライン時の基礎疾患（BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、心血管障害、呼吸器疾患、又は糖尿病のうち少なくとも 1 つ）の有無
- 国（英国 [COV001 試験及び COV002 試験]、ブラジル [COV003 試験]、南アフリカ [COV005 試験]）
- ベースライン時の血清反応（簡易検査による抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の有無判定に基づく）

DCO2 では、年齢及び国による部分集団解析はすべての有効性及び免疫原性の評価項目について実施し、基礎疾患による部分集団解析は一部の評価項目について実施した。血清反応による部分集団解析は、すべての免疫原性の評価項目及び全接種有効性解析対象集団における一部の有効性の評価項目について実施した。

#### 2.7.3.1.2.2.3 有効性の estimand

有効性の併合解析における estimand の概要を表 7 に示す。これらの estimand について、2.7.3.1.2.2.2 項で定義した部分集団を対象とした解析も実施した。

表 7 DCO2 における有効性の estimand の概要

血清反応	用法・用量	評価期間	症例の定義	中間事象
主要評価項目				<p><u>すべての症例：</u> 早期に試験を中止したか、2回目の接種後 15 日より前に COVID-19 を発現した被験者は解析から除外した。</p> <p><u>SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19：</u> 早期に試験を中止したか、2回目の接種後 15 日以降に SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された COVID-19（主要評価項目の症候性 COVID-19 を除く）を発現した被験者は、その被験者が解析対象集団の規定に合致した場合には、イベント発現なしとして、中止日又は発現日までのデータをワクチン有効率の推定に含めた。</p> <p><u>重症 COVID-19、COVID-19 に関連した入院、COVID-19 関連死：</u></p>
陰性	SDSD + LDSD	2 回目の接種後 15 日以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現割合	
副次評価項目				
陰性	SDSD + LDSD	2 回目の接種後 15 日以降	重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死 無症候性 SARS-CoV-2 感染（COV002 試験のみ）	
陰性	SDSD	2 回目の接種後 15 日以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された症候性 COVID-19 重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死 無症候性 SARS-CoV-2 感染（COV002 試験のみ）	

表 7 DCO2 における有効性の estimand の概要

血清反応	用法・用量	評価期間	症例の定義	中間事象
陰性	LDS	2 回目の接種後 15 日以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された 症候性 COVID-19 重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死 無症候性 SARS-CoV-2 感染 (COV002 試験のみ)	2 回目の接種後 15 日以降に早期に試験を中止した被験者は、その被験者が解析対象集団の規定に合致した場合には、イベント発現なしとして、中止日までのデータをワクチン有効率の推定に含めた。  <u>無症候性 SARS-CoV-2 感染：</u> 早期に試験を中止したか、2 回目の接種後 15 日以降に症候性又は症候不明の COVID-19 を発現した被験者は、その被験者が解析対象集団の規定に合致した場合には、イベント発現なしとして、中止日又は発現日までのデータをワクチン有効率の推定に含めた。
陰性	初回 SD	初回接種後 22 日以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された 症候性 COVID-19 重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死	基準日が初回接種後 22 日である点を除き、上記と同じ
陰性	初回 LD 又は SD	初回接種後 22 日以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された 症候性 COVID-19 重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死	

表 7 DCO2 における有効性の estimand の概要

血清反応	用法・用量	評価期間	症例の定義	中間事象
すべて	すべて	初回接種以降	SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された 症候性 COVID-19 重症 COVID-19 COVID-19 に関連した入院 COVID-19 関連死	基準日が初回接種後である点を除き、上記と同じ

### 2.7.3.1.2.3 有効性の主要評価項目の解析

有効性の主要評価項目は、2回目の接種後15日以降に発現し、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19であり、37.8°C以上の発熱、咳嗽、息切れ、無嗅覚、又は味覚消失の少なくとも1つの症状を有する症例とした。また、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認され、WHOの重症度がGrade 4以上の、症状の有無を問わないすべての症例も含めた。PCR検査（又はその他の核酸増幅検査）が陽性となった検体の採取日及びCOVID-19症状の発現日がいずれも2回目の接種後15日以降であった症例のみ、イベントとして集計した。イベント発現日は、PCR検査の検体の採取日又はCOVID-19の症状の発現日のいずれか早い方とした。複数のイベントを発現した被験者では、初回のイベントのみを有効性の主要評価項目の解析に用いた。

有効性の主要解析対象集団は、SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団であった。

有効性の主要解析では、SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された初発の症候性COVID-19について、ロバスト分散を用いたPoisson回帰モデル（Zou 2004）を用いてAZD1222群と対照群の相対リスクを推定した。本モデルでは、試験番号、治験薬、及びスクリーニング時の年齢群（18～55歳、56～69歳、及び70歳以上）を因子とした。本モデルでは、被験者ごとに異なるイベント発現の追跡期間を調整するため、主要評価項目のリスク期間の対数変換値をオフセット変数として用いた。

ワクチン有効率は、対照群におけるイベント発現リスクに対するワクチン群の相対リスク減少であり、ワクチン有効率（%）=（1 - 相対リスク）× 100の式で算出した。上記のモデルを用いて、ワクチン有効率及びその両側（1 - α）× 100% CIを算出した。すべての有効性の解析では、事前に規定したロバスト分散を用いたPoisson回帰モデルを用いて95% CIを算出した。また、上記のモデルを用いて、帰無仮説（SARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された症候性COVID-19の発現割合がAZD1222群と対照群で等しい）に対する両側p値を求めた。

イベントの発現割合が低かった評価項目の解析では、事前に規定したロバスト分散を用いたPoisson回帰モデルが収束しなかった。統計解析計画書では、このような場合にPROC GENMODにおいてexact文を用いて層別化Poisson回帰による正確な条件付き解析を実施することを規定した。重要項目の結果を検討したところ、AZD1222群におけるイベント数が0で、対照群におけるイベント数が1以上であった場合の最尤推定値は、相対リスクが0、ワクチン有効率が100%となることが判明した。ただし、PROC GENMODでは、最尤推定値の代わりに中央値の不偏推定値が算出可能であり、このような極端な状況におけるワクチン有効率の信頼区間の上限は推定不能である。したがって、解析方法の変更により、AZD1222群におけるイベント数が0で、対照群におけるイベント数が1以上であった場合、ワクチン有効率には最尤推定値（100%）及び片側97.5% CIを示す。ただし、これらの評価項目の解釈は、主にイベント数の記述統計量に基づいて実施した。

#### 2.7.3.1.2.3.1 主要評価項目の副次解析

SDの治験薬を2回接種した被験者（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、主要評価項目の副次解析）及びLDSDの接種を受けた被験者（LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、主要評価項目の探索的な部分集団解析）を対象として、主要解析と同様の方法で解析した。

#### 2.7.3.1.2.3.2 主要評価項目の部分集団解析

主要評価項目であるSARS-CoV-2感染がウイルス学的に確認された症候性COVID-19の発現割合の部分集団解析を実施した。各部分集団について、治験薬を因子とした頑健な分散を有する

Poisson 回帰モデルを用いて、ワクチン有効率及びその 95% CI を推定した。ワクチン有効率及びその  $(1 - \alpha) \times 100\%$  CI のフォレストプロットを作成した。Poisson 回帰モデルが収束しなかった部分集団では、PROC GENMOD において exact 文を用いて層別化 Poisson 回帰による正確な条件付き解析を実施することとした。

### 2.7.3.1.2.3.3 主要評価項目の感度分析

主要評価項目の感度分析として、2 回接種を受けた被験者で、無作為割付けされた接種群に基づく解析をすとした集団 (SDSD + LDS 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団) を対象として、主要解析と同様の方法で解析した。

### 2.7.3.1.2.4 有効性の副次評価項目の解析

有効性の副次評価項目及びその解析方法について、以下に記載する。有効性の副次評価項目の解析の詳細については、第 5 部 3.5.3.2 項統計解析計画書第 版 9.1.2 項及び 9.2.2 項を参照のこと。

#### 2.7.3.1.2.4.1 COVID-19

副次評価項目である COVID-19 に関する estimand (表 7 参照) は、主要評価項目と同様の方法 (2.7.3.1.2.3 項参照) で解析した。試験番号、治験薬、及びスクリーニング時の年齢群 (18~55 歳、56~69 歳、及び 70 歳以上) を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルを用いて、対照群に対する AZD1222 群のワクチン有効率、CI、及び p 値を算出した。

#### 2.7.3.1.2.4.2 重症 COVID-19、COVID-19 に関連した入院、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死

副次評価項目である重症 COVID-19、COVID-19 に関連した入院、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死に関する estimand (表 7 参照) は、主要評価項目と同様の方法 (2.7.3.1.2.3 項参照) で解析した。試験番号、治験薬、及びスクリーニング時の年齢群 (18~55 歳、56~69 歳、及び 70 歳以上) を共変量、追跡期間の対数変換値をオフセット変数としたロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルを用いて、対照群に対する AZD1222 群のワクチン有効率、CI、及び p 値を算出した。Poisson 回帰モデルが収束しなかった場合、PROC GENMOD において exact 文を用いて層別化 Poisson 回帰による正確な条件付き解析を実施することとした。

#### 2.7.3.1.2.4.3 無症候性 SARS-CoV-2 感染及び無症候性又は症候不明の SARS-CoV-2 感染

無症候性 SARS-CoV-2 感染は、ウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染で、被験者が症状がないと報告したものと定義した。症候不明の SARS-CoV-2 感染は、ウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染で、被験者が症状の有無を報告しなかったものと定義した。

副次評価項目である無症候性 SARS-CoV-2 感染に関する estimand (表 7 参照) は、試験番号をモデルに含めなかったことを除き、主要評価項目と同様の方法 (2.7.3.1.2.3 項参照) で解析した。ロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルでは、治験薬及びスクリーニング時の年齢群 (18~55 歳、56~69 歳、及び 70 歳以上) を共変量とした。本解析は COV002 試験の被験者のみを対象に実施した。

#### 2.7.3.1.2.4.4 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体価

ベースライン後のヌクレオカプシド抗体価について有効性との関係性が評価可能な被験者が殆どおらず、意味のある解析ができなかったため、SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体価に基づく有効性の解析は実施しなかった。

#### 2.7.3.1.2.5 追跡期間

初回接種後及び2回目の接種後の追跡期間を「試験完了又は中止日 - 起算日 + 1」の式で算出した。解析時点で試験を中止していない被験者では、データカットオフ日を用いた。

#### 2.7.3.1.2.6 免疫原性の解析

免疫原性の解析はデータが利用可能な被験者を対象に実施した。免疫原性の評価項目を以下に示す：

- SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質抗原に対する結合抗体（抗 S 抗体）及び RBD 抗原に対する結合抗体（抗 RBD 抗体）の抗体価
- SARS-CoV-2 に対する中和抗体価
- SARS-CoV-2 の抗 S 抗体、抗 RBD 抗体、及び中和抗体の抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）

免疫原性の各解析対象集団（SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団、SDSD 免疫原性解析対象集団、LDSO 免疫原性解析対象集団）について、実際に接種した治験薬に基づき、全体及び SARS-CoV-2 に対するベースライン時の血清反応（陰性、陽性）別に免疫原性の評価結果を集計した。

抗 S 抗体及び抗 RBD 抗体は、マルチプレックスイムノアッセイを用い、AZD1222 接種に対する抗体応答を評価した。データが利用可能な被験者を対象に、ベースライン時及び各接種後 28 日におけるこれらの抗体の GMT 及び GMFR を算出した。

中和抗体の測定には偽型ウイルス中和抗体分析法を用い、抗 S 抗体及び抗 RBD 抗体と同じ時点で得られた中和抗体価について GMT 及び GMFR を算出した。

データが利用可能な場合、AZD1222 接種後の抗 S 抗体、抗 RBD 抗体、又は中和抗体の抗体応答率（各接種後 28 日におけるベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇）も算出した。

GMT 及び GMFR に加え、他の記述統計量（例数、95% CI、最小値、及び最大値）を算出したし。

GMT は、対数変換した抗体価の平均値「 $\Sigma$ （抗体価の対数 [log 2] 変換値 / 抗体価が測定された被験者数）」を逆対数変換して算出した。GMT の 95% CI は、対数変換した抗体価の平均値の信頼区間の上限及び下限を逆対数変換して算出した。

上昇倍数は、接種前（ベースライン時）の抗体価に対する接種後の抗体価の比として算出した。GMFR は、対数変換した上昇倍数の平均値「 $\Sigma$ （[接種後の抗体価 / 接種前の抗体価] の対数 [log 2] 変換値 / 抗体価が測定された被験者数）」を逆対数変換して算出した。GMFR の 95% CI は、GMT の 95% CI と同様の方法で算出した。

抗 S 抗体、抗 RBD 抗体、及び中和抗体の抗体価について、定量下限未満の値は定量下限の半分の値で補完した。

### 2.7.3.2 個々の試験結果の要約（該当せず）

個々の試験の報告書は作成されていない。ただし、国別の有効性、安全性及び免疫原性データのうち、ブラジルは COV003 試験、南アフリカは COV005 試験、英国は COV001 試験及び COV002 試験のデータに相当する。

主な試験デザインを 2.7.3.1.1.4 項に、併合解析に含めた臨床試験 4 試験の一覧を表 3 に示す。

### 2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

本概要で示したすべての結果は、併合データの主要解析（データカットオフ：2020 年 12 月 7 日）のデータである。

有効性、免疫原性及び安全性の結果は、Oxford 大学による 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験）の併合データに基づいた。

本概要では、併合解析の統計解析計画書で規定したとおり、SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（有効性の主要解析対象集団）及び SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のデータを提示する。また、推奨用法・用量に相当する SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）のデータも提示する。

本概要では、LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団のデータについては単独では提示しない。なお、これらのデータは第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table IEMT 140 に示す。

EMA の Summary of Product Characteristics に含めた SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）における COV002 試験及び COV003 試験のデータは、2.7.3.6.2 項に示す。

本項では併合データの主要解析における有効性及び免疫原性の主な結果を示し、全体のまとめを 2.7.3.3.7 項に示す。図表を第 5 部 3.5.3.2 項に掲載する。

2020 年 11 月 4 日の DCO1 とは異なり、DCO2 の有効性の解析には COV001 試験及び COV005 試験が含まれている。その結果、主要評価項目の解析対象被験者数及び COVID-19 症例数が増加し、2 回目の接種後 15 日以降の追跡期間の中央値も延長した。また、試験対象集団の人口統計学的特性にも変更が生じた。有効性の解析に COV005 試験が追加されたことにより、試験対象集団の人種の多様性が増加した。ベースライン時の年齢が 65 歳以上の被験者数も増加した。DCO2 のデータは DCO1 と一貫しており、COVID-19 症例数及び解析対象被験者数の増加によりデータの頑健性が向上した。

#### 2.7.3.3.1 試験対象集団

##### 2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

DCO2（2020 年 12 月 7 日）時点の被験者の内訳を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.1.1 及び Immuno Table 1.1.1.2 に示す。各試験で無作為割付けされた被験者の国、治験実施施設、及び接種群別の要約を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.2.1、Table 1.1.2.2 及び Immuno Table 1.1.2.3、Table 1.1.2.4、Table 1.1.2.5 に示す。

併合データの主要解析のデータカットオフ時点（2020 年 12 月 7 日）では、計 24244 例が Oxford 大学による 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験）のいずれかで無作為割付けされ、治験薬の接種を 1 回以上受け、全接種安全性解析対象集団に含まれた（表 8）。データカットオフ時点で全接種安全性解析対象集団のほぼ全例（99.2%）が試験を

継続していた。全接種安全性解析対象集団における中止例の割合は低く（1%未満）、中止理由は接種群間で類似していた（第5部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.1.1 参照）。

全接種有効性解析対象集団は 23570 例（全接種安全性解析対象集団の 97.2%）であり、このうち AZD1222 群は 11794 例、対照群は 11776 例であった（第5部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.1.1 及び表 8 参照）。全接種安全性解析対象集団の約 70%（17178 例、70.9%）が有効性の主要解析対象集団（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）とされ、DCO1 時点の割合（約 50%）と比較して大きく上昇した。SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団からの主な除外理由は、データカットオフ時点で SDSD 又は LDSD の 2 回接種を完了していない（16.7%）又は 2 回目の接種後の追跡期間が 15 日未満（7.4%）であった。DCO2 では、DCO1 と比較して SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（DCO1：11636 例、DCO2：17178 例）及び SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（DCO1：8895 例、DCO2：14380 例）の被験者数が大きく増加した。安全性解析対象集団及び LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団については、被験者数の変化は小さかった。

全接種安全性解析対象集団の約 15%が免疫原性の解析対象集団とされた。SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団は 3712 例（全接種安全性解析対象集団の 15.3%）であり、このうち AZD1222 群は 2135 例、対照群は 1577 例であった（第5部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.1.1.2 及び表 8 参照）。

解析対象集団の定義を表 6 に、有効性及び免疫原性の解析対象集団における被験者の内訳を表 8 に、併合解析における有効性解析対象集団に含まれる被験者の内訳を図 3 に示す。

表 8 併合解析の対象集団における被験者の内訳

Analysis set	As randomized or as treatment received	Serostatus	Dosing regimens	Time period of observation	Number of participants		
					AZD1222	Control	Total
全解析対象集団 (All participants randomized)	As randomized				12280	11977	24257
<b>安全性</b>							
全接種安全性解析対象集団 (Any Dose for Safety)	As treatment received	Pos and Neg and Missing	Any	From Dose 1	12282	11962	24244
初回 SD 安全性解析対象集団 (Dose 1 SD for Safety)	As treatment received	Pos and Neg and Missing	SDSD SD single dose SDLD	From Dose 1	10317 (84.0)	10141 (84.8)	20458 (84.4)
<b>有効性</b>							
全接種有効性解析対象集団 (Any Dose for Efficacy)	As treatment received	Pos and Neg and Missing	Any	From Dose 1	11794 (96.0)	11776 (98.4)	23570 (97.2)
SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (主要解析対象集団) (SDSD + LDSD Seronegative for Efficacy (Primary population))	As treatment received	Seronegative	SDSD LDSD	From 15 days post Dose 2	8597 (70.0)	8581 (71.7)	17178 (70.9)
SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性 ITT 解析対象集団 (SDSD + LDSD Seronegative ITT for Efficacy)	As randomized	Seronegative	SDSD LDSD	From 15 days post Dose 2	8603 (70.1)	8586 (71.7)	17189 (70.9)
SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (SDSD Seronegative for Efficacy)	As treatment received	Seronegative	SDSD	From 15 days post Dose 2	7201 (58.6)	7179 (60.0)	14380 (59.3)
SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔 4~12 週) (SDSD Seronegative for Efficacy, 4-12 weeks dose interval)	As treatment received	Seronegative	SDSD, 4-12 weeks dose interval	From 15 days post Dose 2	5849 (47.6)	5763 (48.2)	11612 (47.9)
LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (LDSD Seronegative for Efficacy)	As treatment received	Seronegative	LDSD	From 15 days post Dose 2	1396 (11.4)	1402 (11.7)	2798 (11.5)
初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (Dose 1 SD Seronegative for Efficacy)	As treatment received	Seronegative	SDSD SD single dose SDLD	From 22 days post Dose 1	9335 (76.0)	9312 (77.8)	18647 (76.9)

表 8 併合解析の対象集団における被験者の内訳

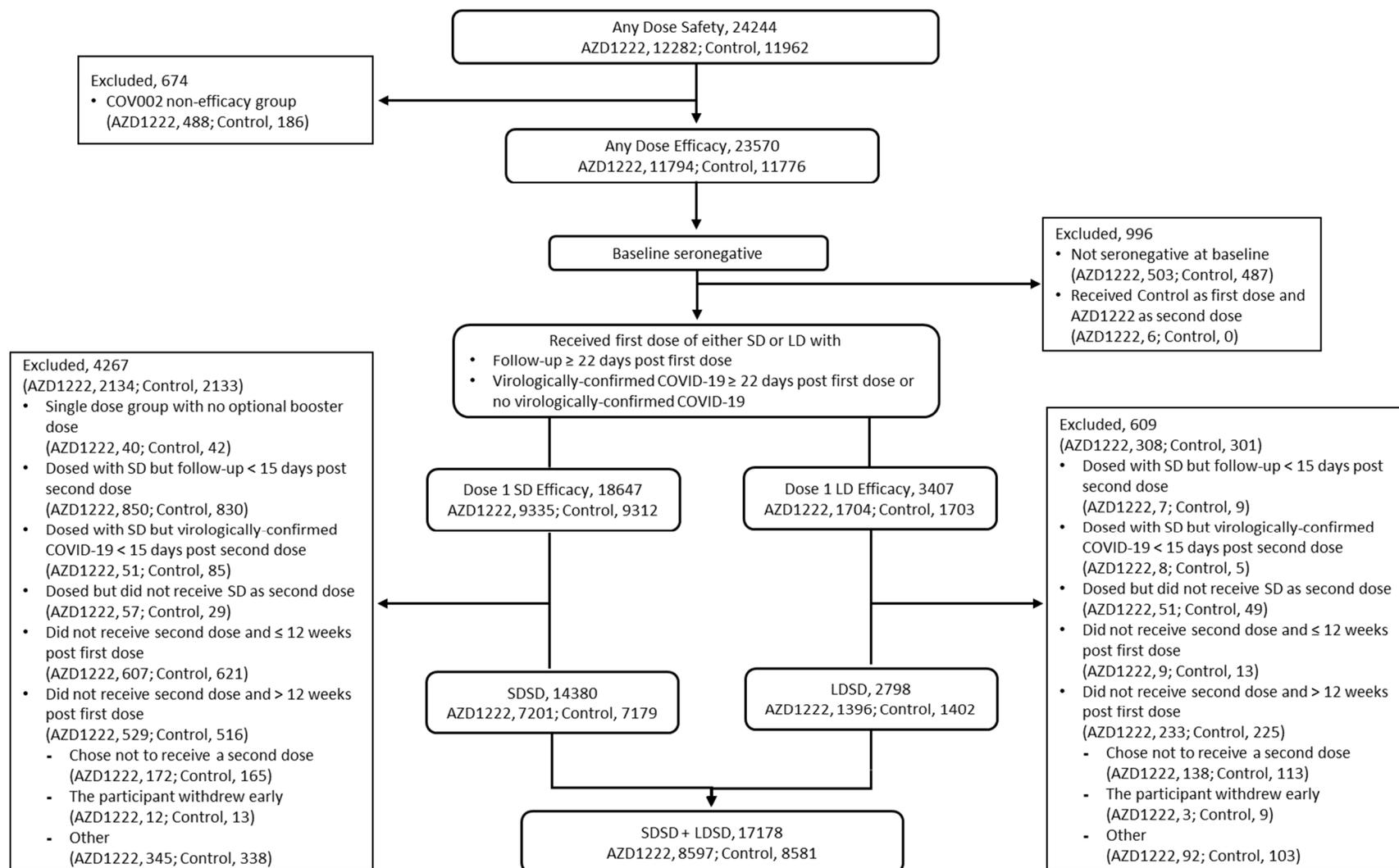
Analysis set	As randomized or as treatment received	Serostatus	Dosing regimens	Time period of observation	Number of participants		
					AZD1222	Control	Total
初回 LD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (Dose 1 LD Seronegative for Efficacy)	As treatment received	Seronegative	LDSD LD single dose LDLD	From 22 days post Dose 1	1704 (13.9)	1703 (14.2)	3407 (14.1)
<b>免疫原性</b>							
SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団 (SDSD + LDSD for Immunogenicity)	As treatment received	Pos and Neg and Missing	SDSD LDSD	All available timepoints	2135 (17.4)	1577 (13.2)	3712 (15.3)
SDSD 免疫原性解析対象集団 (SDSD for Immunogenicity)	As treatment received	Pos and Neg and Missing	SDSD	All available timepoints	1758 (14.3)	1354 (11.3)	3112 (12.8)

LD = low dose; Neg = negative; Pos = positive; SD = standard dose.

Denominator used in the percentage calculation is the number of participants in the Any Dose for Safety Analysis Set.

Source: Main Safety Tables 1.1.1.1; Immuno Table 1.1.1.2, Supplementary Table IEMT 182.1.2.1, Module 5.3.5.3.2.

図 3 併合解析における有効性解析対象集団に含まれる被験者の内訳



COVID-19 = coronavirus disease 2019; LD = low dose; SD = standard dose.

Source: Main Safety Tables 1.1.1.1 and 1.1.2.1, Supplemental Tables IEMT 237.1, 237.2, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.1.2 人口統計学的及び他の基準値の特性

SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は AZD1222 群と対照群で類似していた (表 9)。SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における結果を以下に示す。

- 被験者の約 8%が 65 歳以上であり、年齢の平均値は約 42 歳であった。
- 被験者の約 56%が女性であった。
- 被験者の約 76%が白人、約 10%が黒人、約 4%がアジア人、約 7%がその他であった。
- 被験者の約 36%がベースライン時に 1 つ以上の基礎疾患を有していた。

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.3.5、Table 1.1.4.5 参照) 及び SDSL 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔 4~12 週) (第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table IEMT 182.1.2.1、Table IEMT 182.2.2.1 参照) における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団と類似していた。

SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団では、SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団と比較して高齢者及び AZD1222 群の割合が高く、国 (英国、ブラジル、南アフリカ) が多様であったため、人口統計学的特性及びベースライン時の特性は両集団の間で異なっていた。SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団における結果 (表 9) を以下に示す。

- 被験者の約 12%が 65 歳以上であり、年齢の平均値は約 44 歳であった。
- 被験者の約 55%が女性であった。
- 被験者の約 78%が白人、約 10%が黒人、約 4%がアジア人、約 6%がその他であった。
- 被験者の約 36%がベースライン時に 1 つ以上の基礎疾患を有していた。

一部の人口統計学的特性及びベースライン時の特性について、国別の結果を 2.7.3.3.4.3.1 項に示す。

表 9 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

Characteristic	Statistics	SDSD + LSDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set			SDSD + LSDSD Immunogenicity Analysis Set		
		AZD1222 (N = 8597)	Control (N = 8581)	Total (N = 17178)	AZD1222 (N = 2135)	Control (N = 1577)	Total (N = 3712)
Age (years) at screening	n	8597	8581	17178	2135	1577	3712
	Mean	41.80	41.87	41.84	44.43	43.90	44.21
	SD	14.00	13.97	13.98	15.22	15.11	15.18
	Median	40.00	40.00	40.00	42.00	41.00	42.00
	Min	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
	Max	86.0	88.0	88.0	86.0	88.0	88.0
Age group, n (%)	18 to 64 years	7894 (91.8)	7901 (92.1)	15795 (91.9)	1864 (87.3)	1398 (88.6)	3262 (87.9)
	≥ 65 years	703 (8.2)	680 (7.9)	1383 (8.1)	271 (12.7)	179 (11.4)	450 (12.1)
	18 to 55 years	7207 (83.8)	7206 (84.0)	14413 (83.9)	1631 (76.4)	1200 (76.1)	2831 (76.3)
	56 to 69 years	906 (10.5)	886 (10.3)	1792 (10.4)	287 (13.4)	238 (15.1)	525 (14.1)
	≥ 70 years	484 (5.6)	489 (5.7)	973 (5.7)	217 (10.2)	139 (8.8)	356 (9.6)
Sex, n (%)	Female	4816 (56.0)	4880 (56.9)	9696 (56.4)	1155 (54.1)	868 (55.0)	2023 (54.5)
	Male	3781 (44.0)	3701 (43.1)	7482 (43.6)	980 (45.9)	709 (45.0)	1689 (45.5)
Race <sup>a</sup> , n (%)	White	6443 (74.9)	6556 (76.4)	12999 (75.7)	1698 (79.5)	1187 (75.3)	2885 (77.7)
	Asian	320 (3.7)	285 (3.3)	605 (3.5)	92 (4.3)	61 (3.9)	153 (4.1)
	Black	872 (10.1)	820 (9.6)	1692 (9.8)	173 (8.1)	181 (11.5)	354 (9.5)
	Other	592 (6.9)	548 (6.4)	1140 (6.6)	110 (5.2)	95 (6.0)	205 (5.5)
	Mixed	358 (4.2)	359 (4.2)	717 (4.2)	60 (2.8)	51 (3.2)	111 (3.0)
	Unknown	11 (0.1)	11 (0.1)	22 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	4 (0.1)
	Missing	1 (<0.1)	2 (<0.1)	3 (<0.1)	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	8564	8547	17111	2132	1577	3709
	Mean	26.19	26.38	26.28	26.19	26.28	26.23
	SD	4.967	5.067	5.018	4.927	4.938	4.931
	Median	25.40	25.50	25.40	25.30	25.50	25.40
	Min	12.5	14.2	12.5	13.3	16.5	13.3
	Max	68.5	64.1	68.5	68.5	63.7	68.5

表 9 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

Characteristic	Statistics	SDSD + LSDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set			SDSD + LSDSD Immunogenicity Analysis Set		
		AZD1222 (N = 8597)	Control (N = 8581)	Total (N = 17178)	AZD1222 (N = 2135)	Control (N = 1577)	Total (N = 3712)
BMI category, n (%)	< 30 kg/m <sup>2</sup>	6898 (80.2)	6804 (79.3)	13702 (79.8)	1741 (81.5)	1284 (81.4)	3025 (81.5)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1666 (19.4)	1743 (20.3)	3409 (19.8)	391 (18.3)	293 (18.6)	684 (18.4)
	Missing	33 (0.4)	34 (0.4)	67 (0.4)	3 (0.1)	0	3 (0.1)
Serostatus at Day 0, n (%)	Negative	8597 (100)	8581 (100)	17178 (100)	2079 (97.4)	1536 (97.4)	3615 (97.4)
	Positive	0	0	0	43 (2.0)	33 (2.1)	76 (2.0)
	Missing	0	0	0	13 (0.6)	8 (0.5)	21 (0.6)
Comorbidity at baseline <sup>b</sup> , n (%)	Yes	3056 (35.5)	3102 (36.1)	6158 (35.8)	754 (35.3)	573 (36.3)	1327 (35.7)
	No	5241 (61.0)	5156 (60.1)	10397 (60.5)	1283 (60.1)	957 (60.7)	2240 (60.3)
	Missing	300 (3.5)	323 (3.8)	623 (3.6)	98 (4.6)	47 (3.0)	145 (3.9)
Cardiovascular Disorder, n (%)	Yes	1055 (12.3)	1022 (11.9)	2077 (12.1)	273 (12.8)	184 (11.7)	457 (12.3)
	No	7540 (87.7)	7556 (88.1)	15096 (87.9)	1862 (87.2)	1393 (88.3)	3255 (87.7)
Chronic heart failure	Yes	2 (<0.1)	1 (<0.1)	3 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Ischaemic heart disease (including angina)	Yes	25 (0.3)	17 (0.2)	42 (0.2)	6 (0.3)	2 (0.1)	8 (0.2)
Atrial fibrillation	Yes	18 (0.2)	27 (0.3)	45 (0.3)	5 (0.2)	6 (0.4)	11 (0.3)
Peripheral vascular disease	Yes	7 (0.1)	11 (0.1)	18 (0.1)	2 (0.1)	0	2 (0.1)
Valvular heart disease	Yes	13 (0.2)	24 (0.3)	37 (0.2)	2 (0.1)	6 (0.4)	8 (0.2)
Hypertension	Yes	734 (8.5)	697 (8.1)	1431 (8.3)	175 (8.2)	120 (7.6)	295 (7.9)
Myocardial infarction	Yes	12 (0.1)	11 (0.1)	23 (0.1)	5 (0.2)	1 (0.1)	6 (0.2)
Other	Yes	229 (2.7)	211 (2.5)	440 (2.6)	72 (3.4)	38 (2.4)	110 (3.0)
Missing subcategory	Yes	3 (<0.1)	3 (<0.1)	6 (<0.1)	0	1 (0.1)	1 (<0.1)
Subcategory not collected <sup>c</sup>	Yes	12 (0.1)	20 (0.2)	32 (0.2)	6 (0.3)	9 (0.6)	15 (0.4)
Respiratory disease, n (%)	Yes	909 (10.6)	909 (10.6)	1818 (10.6)	249 (11.7)	178 (11.3)	427 (11.5)
	No	7688 (89.4)	7672 (89.4)	15360 (89.4)	1886 (88.3)	1399 (88.7)	3285 (88.5)
COPD (including chronic bronchitis and emphysema)	Yes	9 (0.1)	13 (0.2)	22 (0.1)	8 (0.4)	3 (0.2)	11 (0.3)
Bronchiectasis	Yes	8 (0.1)	7 (0.1)	15 (0.1)	1 (<0.1)	5 (0.3)	6 (0.2)

表 9 人口統計学的特性及びベースライン時の特性

Characteristic	Statistics	SDSD + LSDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set			SDSD + LSDSD Immunogenicity Analysis Set		
		AZD1222 (N = 8597)	Control (N = 8581)	Total (N = 17178)	AZD1222 (N = 2135)	Control (N = 1577)	Total (N = 3712)
Asthma	Yes	612 (7.1)	629 (7.3)	1241 (7.2)	165 (7.7)	119 (7.5)	284 (7.7)
Other	Yes	243 (2.8)	219 (2.6)	462 (2.7)	59 (2.8)	40 (2.5)	99 (2.7)
Missing subcategory	Yes	3 (<0.1)	1 (<0.1)	4 (<0.1)	1 (<0.1)	0	1 (<0.1)
Subcategory not collected <sup>c</sup>	Yes	34 (0.4)	40 (0.5)	74 (0.4)	15 (0.7)	11 (0.7)	26 (0.7)
Diabetes, n (%)	Yes	238 (2.8)	203 (2.4)	441 (2.6)	52 (2.4)	38 (2.4)	90 (2.4)
	No	8003 (93.1)	7993 (93.1)	15996 (93.1)	1954 (91.5)	1469 (93.2)	3423 (92.2)
	Not collected <sup>c</sup>	356 (4.1)	385 (4.5)	741 (4.3)	129 (6.0)	70 (4.4)	199 (5.4)
Type 1 Diabetes	Yes	19 (0.2)	14 (0.2)	33 (0.2)	6 (0.3)	4 (0.3)	10 (0.3)
Type 2 diabetes not using insulin	Yes	160 (1.9)	118 (1.4)	278 (1.6)	30 (1.4)	24 (1.5)	54 (1.5)
Type 2 diabetes using insulin	Yes	13 (0.2)	15 (0.2)	28 (0.2)	3 (0.1)	1 (0.1)	4 (0.1)
Other	Yes	46 (0.5)	56 (0.7)	102 (0.6)	13 (0.6)	9 (0.6)	22 (0.6)
Current smoker, n (%)	Yes	736 (8.6)	751 (8.8)	1487 (8.7)	150 (7.0)	127 (8.1)	277 (7.5)
	No	7861 (91.4)	7830 (91.2)	15691 (91.3)	1985 (93.0)	1450 (91.9)	3435 (92.5)
Former smoker, n (%)	Yes	1319 (15.3)	1378 (16.1)	2697 (15.7)	379 (17.8)	266 (16.9)	645 (17.4)
	No	5800 (67.5)	5673 (66.1)	11473 (66.8)	1411 (66.1)	1045 (66.3)	2456 (66.2)
	Not collected <sup>c, d</sup>	1112 (12.9)	1106 (12.9)	2218 (12.9)	255 (11.9)	198 (12.6)	453 (12.2)
	Missing	366 (4.3)	424 (4.9)	790 (4.6)	90 (4.2)	68 (4.3)	158 (4.3)

<sup>a</sup> Each race category counts participants who selected that category. Arab is counted under white.

<sup>b</sup> Comorbidities at baseline = Yes if any comorbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes) is Yes.

<sup>c</sup> COV001 did not collect this information; participants were counted in category “Not collected”.

<sup>d</sup> COV005 did not collect this information; participants were counted in category “Not collected”.

BMI = body mass index; Max = maximum; Min = minimum.

Source: Main Safety Tables 1.1.3.2, 1.1.4.2; Immuno Tables 1.1.3.4, 1.1.4.4, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.1.3 治験薬の曝露状況

データカットオフ時点（2020年12月7日）では、本申請に含めた4試験でAZD1222の接種を1回以上受けた被験者は12282例であった。このうち、AZD1222の2回接種を受けた被験者は10448例（85.1%）であった（第5部3.5.3.2項 Main Safety Table 1.2.1.1 参照）。

有効性の主要解析対象集団（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）では、約84%の被験者がSDSDの接種を受け、残りの被験者がLDSDの接種を受けた（表10）。SDSDは4試験すべてで接種されたが、LDSDはCOV002試験（2.7.3.1.1.4.2項参照）とCOV005試験（2.7.3.1.1.4.4項参照）のみで接種された。

SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では、接種間隔が6週間未満の被験者の割合は約45%、12週間以上の被験者の割合は約24%であり、残りの被験者は接種間隔が6～11週間であった。

接種間隔が6週間未満の被験者の割合はSDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団で最も低く（45.4%）、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔4～12週）で最も高かった（63.0%）（表10）。LDSDの接種を受けた被験者では全体的に接種間隔が長かったため、接種間隔が12週間以上の被験者の割合はSDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団で最も高く、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔4～12週）で最も低かった。DCO2では、DCO1と比較して接種間隔が短縮する傾向が認められた。これはDCO2でSDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団に新たに追加された被験者の大部分はSDSDの接種を受け、接種間隔が短縮されていたためであった（2.7.3.3.1.1項参照）。また、COV005試験（接種間隔が3～5週）が追加されたこと及びCOV003試験で2回接種が必須となった後に参加した被験者が増加したことも、接種間隔の短縮傾向に影響していると考えられた。

接種間隔の探索的解析については2.7.3.3.6項を参照のこと。

表 10 データカットオフ時点の治験薬の曝露状況

		SDSD + LDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set		SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set		SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set (4-12 weeks dose interval)	
<b>Parameter</b>		AZD1222 (N = 8597)	Control (N = 8581)	AZD1222 (N = 7201)	Control (N = 7179)	AZD1222 (N = 5849)	Control (N = 5763)
Dose level <sup>a</sup> , n (%)	LDSB	1396 (16.2)	1402 (16.3)	0	0	0	0
	SDSD	7201 (83.8)	7179 (83.7)	7201 (100.0)	7179 (100.0)	5849 (100.0)	5763 (100.0)
Total		8597	8581	7201	7179	5849	5763
Dose interval, n(%)	< 6 weeks	3905 (45.4)	3871 (45.1)	3890 (54.0)	3856 (53.7)	3684 (63.0)	3653 (63.4)
	6 - 8 weeks	1124 (13.1)	1023 (11.9)	1112 (15.4)	1009 (14.1)	1112 (19.0)	1009 (17.5)
	9 - 11 weeks	1530 (17.8)	1594 (18.6)	906 (12.6)	958 (13.3)	906 (15.5)	958 (16.6)
	≥ 12 weeks	2038 (23.7)	2093 (24.4)	1293 (18.0)	1356 (18.9)	147 (2.5)	143 (2.5)
Total		8597	8581	7201	7179	5849	5763

<sup>a</sup> Dose level of control group is decided by the dose level of corresponding vaccine group.

Total row includes the number of participants with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

Source data: Main Safety Table 1.2.1.2, 1.2.1.6, Supplemental Table IEMT182.3.2.1, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.3.3.1.4 追跡期間

データカットオフ時点（2020年12月7日）では、AZD1222群のSDSD+LSDS血清反応陰性有効性解析対象集団（8597例）における2回目の接種後15日（有効性の主要評価項目の評価時点）以降の追跡期間の中央値は68.0日（範囲：2～149日）、初回接種後の追跡期間の中央値は143.0日（範囲：39～223日）であり、AZD1222群における追跡期間は対照群と類似していた（表11）。

SDSD血清反応陰性有効性解析対象集団及びSDSD血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔4～12週）における追跡期間は類似していた（表11）。

表 11 追跡期間

Category	Statistic	SDSD + LSDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set		SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set		SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set (4-12 weeks dose interval)	
		AZD1222 (N = 8597)	Control (N = 8581)	AZD1222 (N = 7201)	Control (N = 7179)	AZD1222 (N = 5849)	Control (N = 5763)
Duration since the first dose (days)	n (%)	8597 (100.0)	8581 (100.0)	7201 (100.0)	7179 (100.0)	5849 (100.0)	5763 (100.0)
	Mean (SD)	137.4 (47.14)	138.0 (47.47)	128.0 (45.72)	128.7 (46.27)	117.6 (41.22)	117.3 (41.23)
	Median	143.0	145.0	132.0	132.0	119.0	119.0
	Min, max	39, 223	40, 223	39, 223	40, 223	45, 223	45, 182
Duration since 22 days post the first dose (days)	n (%)	8597 (100.0)	8581 (100.0)	7201 (100.0)	7179 (100.0)	5849 (100.0)	5763 (100.0)
	Mean (SD)	115.4 (47.14)	116.0 (47.47)	106.0 (45.72)	106.7 (46.27)	95.6 (41.22)	95.3 (41.23)
	Median	121.0	123.0	110.0	110.0	97.0	97.0
	Min, max	17, 201	18, 201	17, 201	18, 201	23, 201	23, 160
Duration since 15 days post the second dose (days)	n (%)	8597 (100.0)	8581 (100.0)	7201 (100.0)	7179 (100.0)	5849 (100.0)	5763 (100.0)
	Mean (SD)	64.1 (29.86)	64.0 (29.49)	59.9 (30.23)	59.7 (29.77)	59.1 (32.16)	58.7 (31.77)
	Median	68.0	68.0	65.0	65.0	66.0	66.0
	Min, max	2, 149	2, 144	2, 149	2, 144	2, 149	2, 124

Duration of follow up in days has been calculated as follows: (Date of completion/discontinuation/data cut-off - Date of reference + 1).

Percentages are based on the number of participants in the analysis set by treatment group.

Source data: Main Efficacy Tables 1.4.12.1, 1.4.12.2, Supplemental Table IEMT 141.1.4.2, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.2 主要評価項目：2回目の接種後の COVID-19 に対する有効性

ベースライン時の血清反応が陰性で、SDSD 又は LDSD の接種を受け、2回目の接種後 15 日以降の追跡データを有する被験者では、COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 66.73% (95% CI : 57.41%, 74.01%,  $p < 0.001$ ) であった (表 12)。主要評価項目の主要解析における信頼区間の下限は、事前に規定した統計上の成功の基準 (20%) を上回った。

Intention-to-treat の原則に基づく主要評価項目の感度分析では、主要解析と同様の結果が得られた (表 12)。

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 63.09% (95% CI : 51.81%, 71.73%) であった (表 12)。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔 4~12 週) における COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 58.80% (95% CI : 44.63%, 69.64%) であった。

LDSD の接種を受けた部分集団の主要評価項目の探索的な部分集団解析では、COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 80.31% (95% CI : 60.77%, 91.09%) であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table IEMT 140.1.1.2.1 参照)。

表 12 主要評価項目：2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率

Analysis population	Participants with events				VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222		Control				
	N	n (%)	N	n (%)			
<b>Primary endpoint:</b> SDSD + LDSD, seronegative <sup>a</sup>	8597	84 (0.98)	8581	248 (2.89)	66.73	(57.41, 74.01)	<0.001
SDSD + LDSD ITT, seronegative <sup>a</sup>	8603	86 (1.00)	8586	246 (2.87)	65.65	(56.11, 73.11)	<0.001
SDSD, seronegative <sup>a</sup>	7201	74 (1.03)	7179	197 (2.74)	63.09	(51.81, 71.73)	<0.001
SDSD, seronegative, 4-12 weeks dose interval <sup>b</sup>	5849	65 (1.11)	5763	156 (2.71)	58.80	(44.63, 69.64)	<0.001

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the terms of study code, treatment, age group at screening (18-55, 56-69, and  $\geq 70$  years) as covariates, as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model. The efficacy objective is met if the lower bound of the CI for the VE must be  $> 20\%$ . P-value testing null hypothesis that VE is equal to 20% is presented.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as strata factors as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

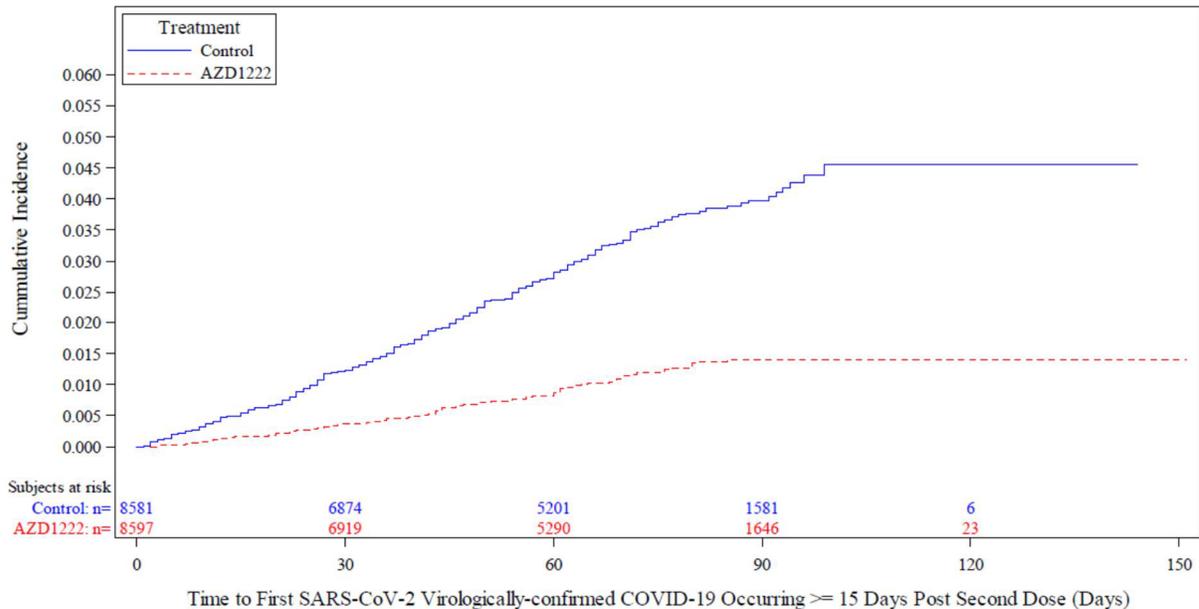
The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Main Efficacy Tables 1.3.1.1, 1.3.1.2, 1.3.1.3, and Supplemental Table IEMT141.1.1.2, Module 5.3.5.3.2.

2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線では、AZD1222 群の曲線は対照群から早期に乖離し、その後も乖離が持続した（図 4）。

図 4 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）



The time to first SARS-CoV-2 virologically confirmed COVID-19 occurring  $\geq 15$  days post second dose of study intervention, in days, has been calculated as follows: Date of SARS-CoV-2 virologically confirmed test – (date of second dose of study intervention + 15) + 1. For censored participants, the censoring time is from date of second dose of study intervention + 15 to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

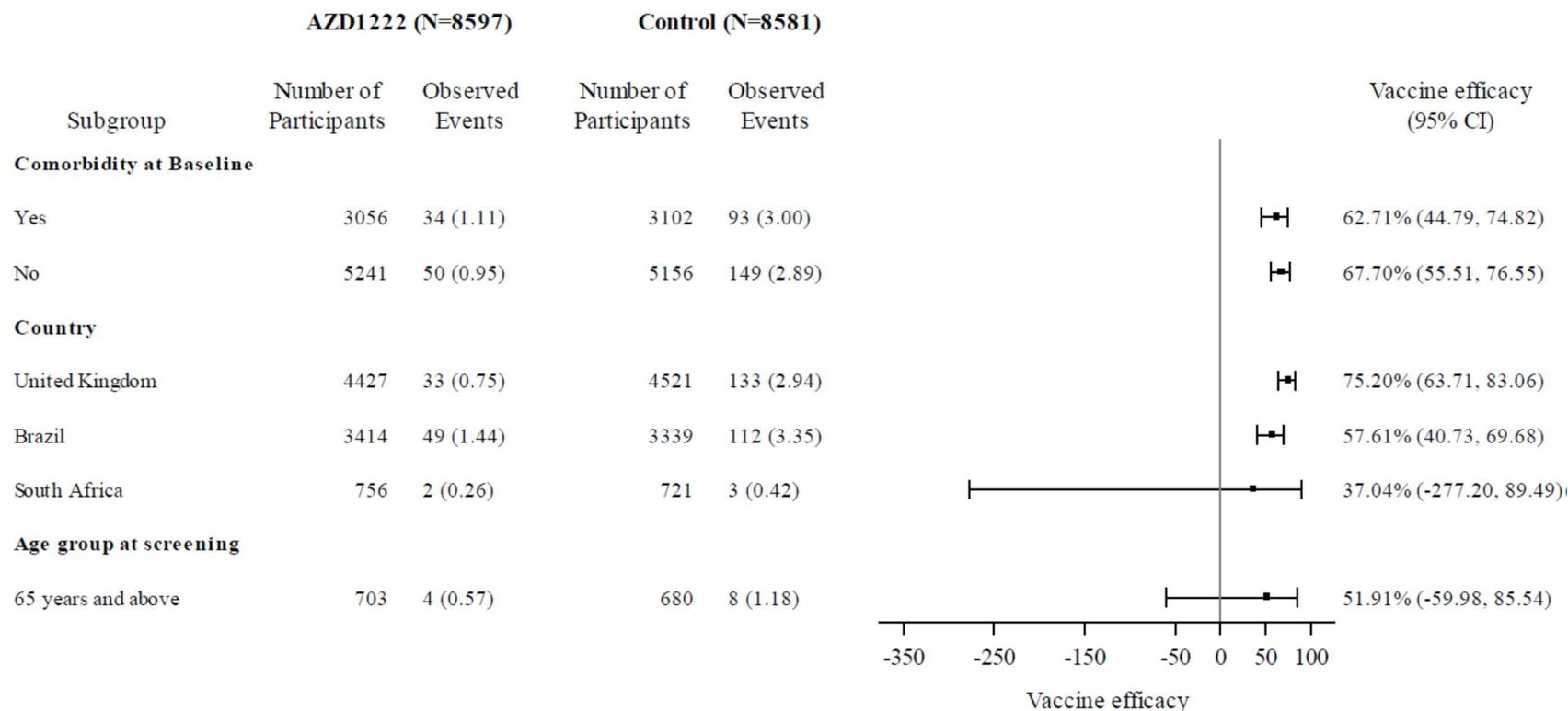
COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Main Efficacy Figure 1.3.2.1, Module 5.3.5.3.2.

主要評価項目の基礎疾患、年齢、及び国別の部分集団解析では、すべての部分集団で COVID-19 に対する AZD1222 の予防効果が認められ、主要解析と同様の結果が得られた（図 5）。高齢者におけるワクチン有効率の評価では、統計学的に検出力が不十分であった。これらの部分集団における結果の詳細はそれぞれ 2.7.3.3.4 項、2.7.3.3.4.2 項、及び 2.7.3.3.4.3 項に示す。

図 5 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率のフォレストプロット (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)



Abbreviations: CI = Confidence Interval. VE = Vaccine Efficacy.

Comorbidities at baseline = Yes if any co-morbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes) is Yes.

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Subgroup analysis for age group 18-64 years old is not performed for this dataset.

Source: Supplemental Figure IEMT 241, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.3 有効性の副次評価項目

#### 2.7.3.3.3.1 初回接種後の COVID-19 に対する有効性

ベースライン時の血清反応が陰性で、SD の初回接種を受け、初回接種後 22 日以降の追跡データを有する被験者では、COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 61.55% (95% CI : 52.91%, 68.61%) であった (表 13)。この解析では、その後 2 回目の接種を受けた被験者、2 回目の接種を受ける予定の被験者、及び 1 回接種のみを受けた被験者が含まれた (図 3 参照)。初回接種後 22 日から 2 回目の接種までのワクチン有効率の解析 (表 13 及び図 6) では、COVID-19 の発現割合は 90 日目まで上昇し続け、接種群間の Kaplan-Meier 曲線の明らかな乖離が少なくとも 90 日目まで認められた。

更に 1 回接種のみの COVID-19 に対する有効性を評価するための解析を行った。その解析に用いる追跡期間としては、初回接種後 22 日を起点とし、2 回目の接種又は初回接種後 12 週のいずれかの早い時点までで打ち切りとした。その結果、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団におけるワクチン有効率は 71.42% (95% CI : 51.11%, 84.08%)、全接種有効性解析対象集団におけるワクチン有効率は 69.23% (95% CI : 48.54%, 82.35%) であった (表 13)。初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団における初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 7 に示す。

表 13 初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率  
(初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団、全接種有効性解析対象集団)

Analysis set	Follow-up time	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
		AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
Dose 1 SD Seronegative for Efficacy	≥ 22 days post Dose 1 <sup>a</sup>	129 / 9335 (1.38)	331 / 9312 (3.55)	61.55	(52.91, 68.61)	<0.001
	≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2 <sup>a, b</sup>	32 / 9335 (0.34)	82 / 9312 (0.88)	60.99	(41.37, 74.05)	<0.001
	≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2, censored at 12 weeks <sup>c</sup>	18 / 9335 (0.19)	63 / 9312 (0.68)	71.42	(51.11, 84.08)	<0.001
Any Dose for Efficacy <sup>d</sup>	Any time post Dose 1 <sup>a</sup>	241 / 11794 (2.04)	482 / 11776 (4.09)	50.53	(42.28, 57.61)	<0.001
	≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2, censored at 12 weeks <sup>c</sup>	20 / 11044 (0.18)	65 / 11015 (0.59)	69.23	(48.54, 82.35)	<0.001

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and ≥70 years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The participants are censored before the second dose of Study Intervention or data cutoff date if earlier.

<sup>c</sup> Censored at 12 weeks post Dose 1. Participants were included if they were seronegative at baseline and evaluable on-study 22 days post first dose. The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and ≥70 years) as strata factors as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

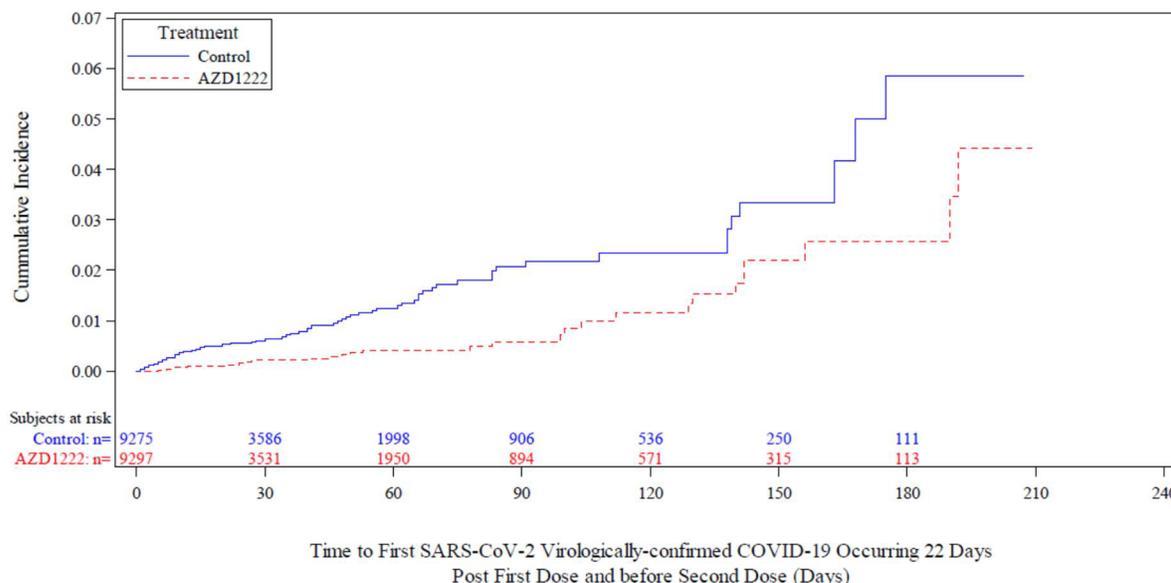
<sup>d</sup> Includes only participants who were seronegative at baseline.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

Source: Main Efficacy Table 1.4.8.1, 1.4.10.1, Supplemental Table IEMT 98.1.1. 98.2.1, Supplemental Table IEMT 157.7, Module 5.3.5.3.2.

図 6 初回接種後 22 日から 2 回目の接種までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）



The time to First SARS-CoV-2 Virologically-confirmed COVID-19 Occurring 22 Days Post First Dose and before Second Dose of Study Intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of First SARS-CoV-2 Virologically-confirmed COVID-19 Occurring 22 Days Post First Dose and before Second Dose - (date of first dose of study intervention + 22) + 1.

The observation period for the endpoint was 22 days post first dose up to 1 year in study.

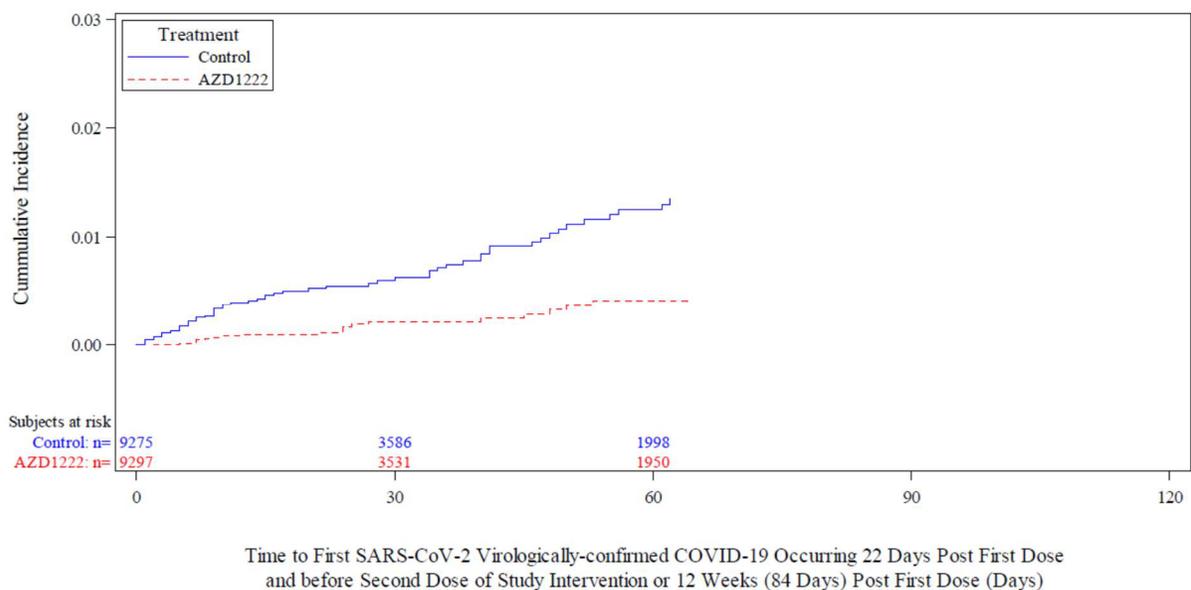
COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

The participants are censored before the second dose of Study Intervention or data cutoff date if earlier.

Source: Supplemental Figure IEMT 220.1, Module 5.3.5.3.2.

図 7 初回接種後 22 日から 2 回目の接種までに発現、又は初回接種後 12 週（84 日）までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）



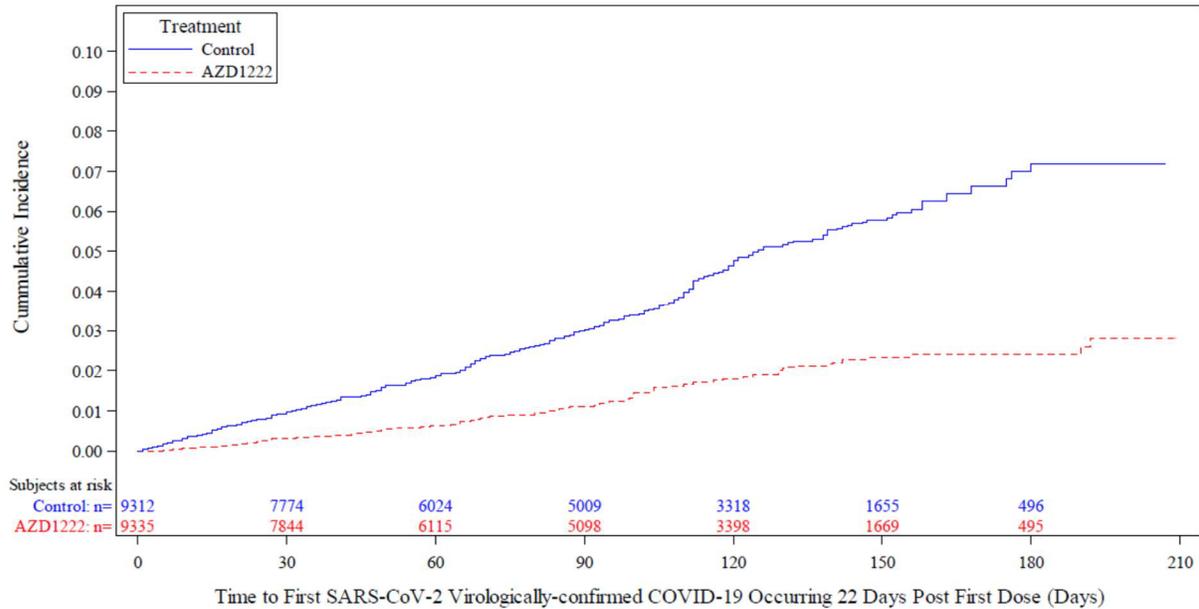
The time to first SARS-CoV-2 virologically-confirmed COVID-19 occurring 22 days post first dose before second dose of study intervention or 12 weeks (84 Days) post first dose, in days, has been calculated as follows: Date of first SARS-CoV-2 virologically-confirmed test occurring 22 days post first dose before second dose or 12 weeks (84 Days) post first dose – (date of first dose of study intervention + 22) + 1. For censored participants, the censoring time is from date of first dose of study intervention to last observed time during the analysis period. COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Figure IEMT 212.4.1, Module 5.3.5.3.2.

初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象とした、初回接種後 22 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線では、初回接種後から AZD1222 群の曲線は対照群から乖離した（図 8）。

図 8 初回接種後 22 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団)



The time to first SARS-CoV-2 virologically confirmed COVID-19 occurring  $\geq$  22 days post first dose of study intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of SARS-CoV-2 virologically confirmed test - (date of first dose of study intervention + 22) + 1. For censored participants, the censoring time is from date of first dose of study intervention + 22 to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was 22 days post first dose up to 1 year in study.

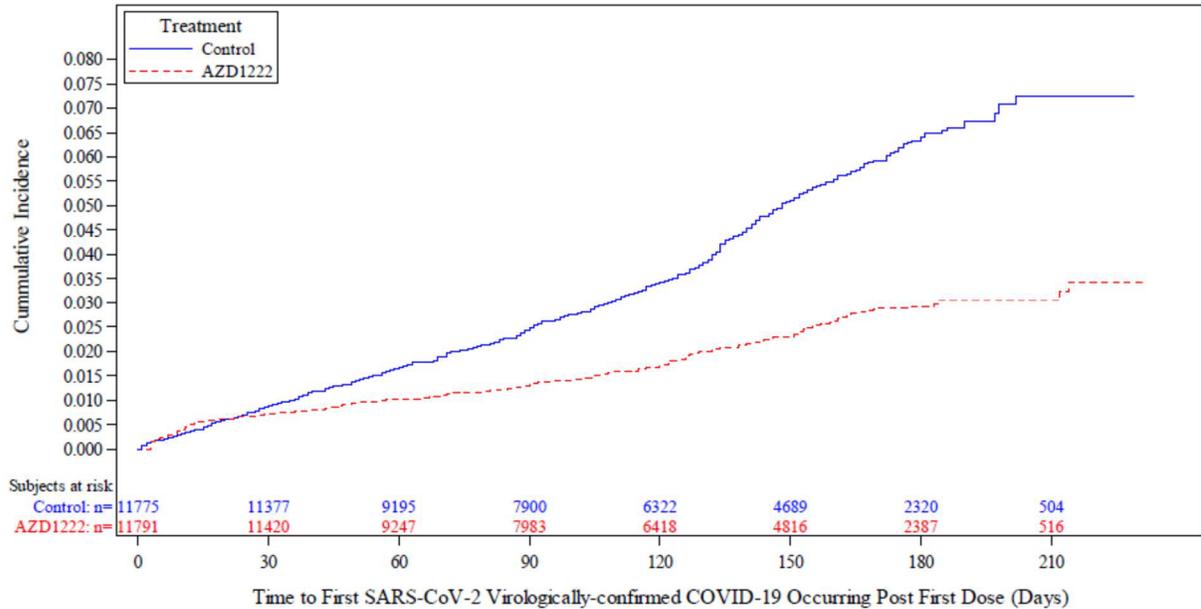
COVID-19 events are adjudicated events based on virologically confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq$  4.

Source: Main Efficacy Figure 1.4.11.1, Module 5.3.5.3.2.

1 回以上の接種を受け、初回接種後の追跡データを有する全被験者（全接種有効性解析対象集団）では、COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 50.53%（95% CI : 42.28%, 57.61%）であった（表 13）。初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線では、初回接種の約 21 日後に防御免疫反応の誘導を示唆する接種群間の曲線の乖離が認められた（図 9）。

図 9 初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（全接種有効性解析対象集団）



The time to first SARS-CoV-2 virologically confirmed COVID-19 occurring post first dose of study intervention, in days, has been calculated as follows: Date of SARS-CoV-2 virologically confirmed test – (date of first dose of study intervention + 1). For censored participants, the censoring time is from date of first dose of study intervention to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Main Efficacy Figure 1.4.9.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.3.2 COVID-19 の重症度

2 回目の接種後 15 日以降の重症 COVID-19（WHO の重症度が Grade 6 以上）の発現割合を表 14 に示す。DCO2 では、有効性の主要解析対象集団に重症 COVID-19 は 2 例（いずれも対照群）に認められた。

2 回目の接種後 15 日以降の COVID-19 に関連した入院（WHO の重症度が Grade 4 以上）の発現割合を表 14 に示す。DCO2 では、AZD1222 の接種による COVID-19 に関連した入院に対する予防効果が認められた。COVID-19 に関連した入院は対照群で 9 例に認められたが、AZD1222 群では認められなかった（表 14）。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）でも同様の結果が得られた（表 14）。

これらのデータは DCO1 のデータ（重症 COVID-19 が 1 例、COVID-19 に関連した入院が 5 例、いずれも対照群）と一貫していた。DCO2 ではイベント数の増加により、2 回目の接種後 15 日以降の COVID-19 に関連した入院に対する予防効果について、より頑健な結果が得られた。

表 14 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する重症度別のワクチン有効率  
(SDSD + LSDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週])

Dosing regimen Events	Participants with events		VE (%)	97.5% CI (%)	P- value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD + LSDSD</b>					
Hospital admission	0 / 8597 (0)	9 / 8581 (0.10)	100	(50.19, NE)	0.004
Severe	0 / 8597 (0)	2 / 8581 (0.02)	100	(-432.68, NE)	0.500
Death	0 / 8597 (0)	0 / 8581 (0)	-	-	-
<b>SDSD</b>					
Hospital admission	0 / 7201 (0)	8 / 7179 (0.11)	100	(42.58, NE)	0.007
Severe	0 / 7201 (0)	1 / 7179 (0.01)	100	(-3742.53, NE)	0.993
Death	0 / 7201 (0)	0 / 7179 (0)	-	-	-
<b>SDSD 4-12 weeks dose interval</b>					
Hospital admission	0 / 5849 (0)	8 / 5763 (0.14)	100	(42.65, NE)	0.007
Severe	0 / 5849 (0)	1 / 5763 (0.02)	100	(-3747.32, NE)	0.993
Death	0 / 5849 (0)	0 / 5763 (0)	-	-	-

The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and >=70 years) as strata factors as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Main Efficacy Tables 1.4.1.1, 1.4.1.2, 1.4.13.1, 1.4.13.2, 1.4.16.1, 1.4.16.2, Supplemental Table IEMT141.1.5.2, 141.1.2.2, 141.1.6.2, Module 5.3.5.3.2.

初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団においても、AZD1222 の初回接種後 22 日以降に発現した COVID-19 に関連した入院に対する完全な予防効果が認められた。DCO2 では、対照群で COVID-19 に関連した入院が 14 例、重症 COVID-19 が 2 例に認められたが、AZD1222 群ではいずれも認められなかった (表 15)。これらのデータの傾向は DCO1 のデータ (重症 COVID-19 が 1 例、COVID-19 に関連した入院が 9 例、いずれも対照群) と一貫していた。

表 15 初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率  
(初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団)

Analysis set COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	97.5% CI	Nominal p-value
	AZD1222 (N = 9335)	Control (N = 9312)			
COVID-19 hospital admission	0	14 (0.15)	100	(69.92, NE)	<0.001
COVID-19 severe disease	0	2 (0.02)	100	(-437.45, NE)	>0.505
COVID-19 death	0	1 (0.01)	100	(-3836.61, NE)	>0.999

The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55, 56-69, and  $\geq 70$  years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was from 22 days post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID-19 events was defined using the 10-point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Main Efficacy Tables 1.4.3.1, 1.4.15.1, 1.4.18.1, Module 5.3.5.3.2.

初回接種後の追跡データを有する全接種有効性解析対象集団の対照群（11776 例）では、COVID-19 に関連した入院は 22 例、重症 COVID-19 は 3 例（うち 1 例は COVID-19 関連死）に認められた。一方、AZD1222 群（11794 例）では、COVID-19 に関連した入院は 2 例のみで、重症 COVID-19 は認められなかった（表 16）。全接種有効性解析対象集団における初回接種後の累積発現率の Kaplan-Meier 曲線では、AZD1222 群で COVID-19 に関連した入院は初回接種後 1 日及び 10 日に計 2 例認められた。ワクチンにより誘導された免疫反応が十分に得られた後は、COVID-19 に関連した入院は認められなかった（図 10）。

表 16 初回接種後の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団）

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	97.5% CI	Nominal p-value
	AZD1222 (N = 11794)	Control (N = 11776)			
COVID-19 hospital admission	2 (0.02)	22 (0.19)	90.92	(63.06, 98.97)	<0.001
COVID-19 severe disease	0	3 (0.03)	100	(-143.63, NE)	0.253
COVID-19 death	0	1 (0.01)	100	(-3845.99, NE)	>0.999

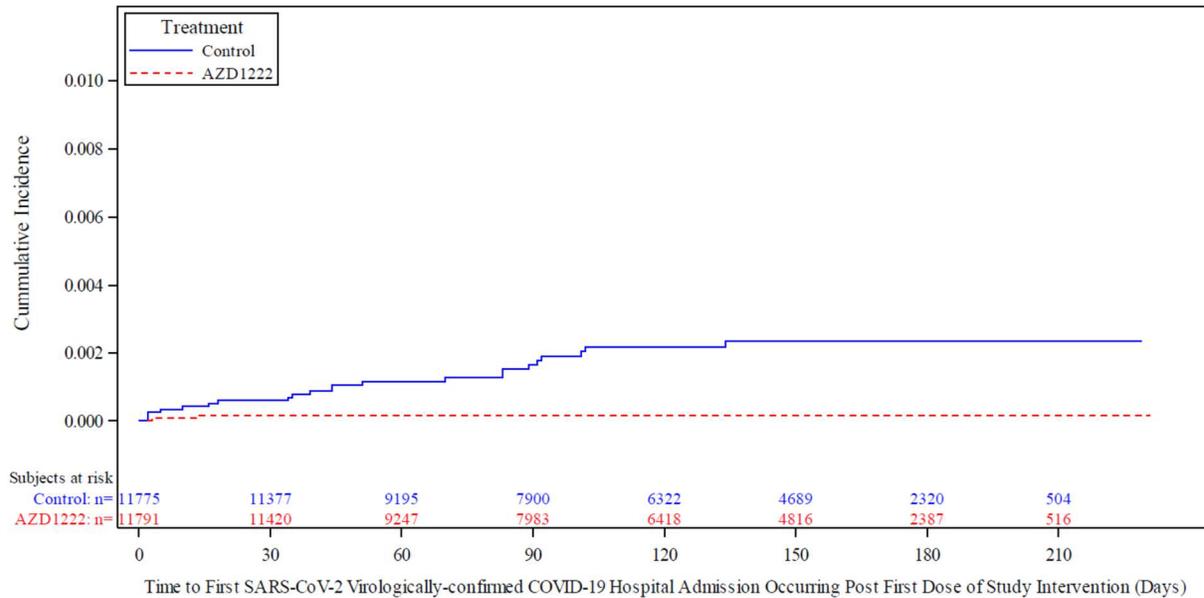
The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided CI and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code, and age group at screening (18-55, 56-69, and  $\geq 70$  years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1 - (incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was from first dose up to 1 year in study.

COVID-19 endpoints were based on adjudicated events. Severity of COVID-19 events was defined using the 10-point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Main Efficacy Tables 1.4.2.1, 1.4.8.1, 1.4.14.1, 1.4.17.1, 1.4.20.1, Module 5.3.5.3.2.

図 10 初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 に関連した入院の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（全接種有効性解析対象集団）



The time to first SARS-CoV-2 virologically-confirmed hospital admission occurring post first dose of study intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of SARS-CoV-2 virologically-confirmed test – (date of first dose of study intervention) +1. For censored participants, the censoring time is from date of first dose of study intervention to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was from first dose up to 1 year in study. COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ . COVID-19 hospital admission is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Figure IEMT 227, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.3 SARS-CoV-2 感染に対する有効性

COV002 試験では、被験者自身が週 1 回ぬぐい液を採取し、感染の能動的な検出を行った。バーコードで識別可能な綿棒を被験者に配布し、SARS-CoV-2 感染を検出するための追跡可能なぬぐい液を被験者自身が週 1 回採取した。ぬぐい液は RT-PCR 検査のため National Health Service の施設へ発送された。また、症状の有無を被験者自身が記録することも依頼した。本項では、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された被験者のうち、症状がないと報告した被験者を「無症候性」、症状の有無を報告しなかった被験者を「症候不明」と記載する。

SDSD+LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（COV002 試験のみ）では、SARS-CoV-2 感染に対する AZD1222 の有効性の最も正確な指標であるすべてのウイルス学的に確認された SARS-CoV-2 感染（症候性感染、無症候性感染、主要評価項目以外の症候性感染、又は症候不明の感染を含む）に対するワクチン有効率は 53.71%（95% CI : 41.36%, 63.47%）であった（表 17）。LDSD 又は SDSD のいずれの接種群でも、AZD1222 の接種による無症候性 SARS-CoV-2 感染のみに対する予防効果は認められなかった（表 17）。

表 17 2 回目の接種後 15 日以降に発現した SARS-CoV-2 感染の発現に対するワクチン有効率 (COV002 試験のみ)

Analysis population COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% CI (%)	Nominal P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD + LDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set (COV002 only)</b>					
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection <sup>a</sup>	27 / 4071 (0.66)	33 / 4136 (0.80)	18.55	(-35.40, 51.01)	0.429
Any virologically-confirmed infection <sup>b</sup>	100 / 4071 (2.46)	215 / 4136 (5.20)	53.71	(41.36, 63.47)	-
<b>SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set (COV002 only)</b>					
Asymptomatic SARS-CoV-2 infection <sup>a</sup>	20 / 2692 (0.74)	19 / 2751 (0.69)	-5.64	(-97.86, 43.60)	0.864
Any virologically-confirmed infection <sup>b</sup>	71 / 2692 (2.64)	127 / 2751 (4.62)	43.90	(25.04, 58.01)	-

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model. The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

<sup>b</sup> Based on all symptomatic, asymptomatic, symptomatic non-primary, and unknown symptoms cases. VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported. VE of AZD1222 versus control and the 95% CI were estimated based on Poisson regression with robust variance including treatment as covariate as well as the log of the follow-up time as an offset.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

Source: Main Efficacy Tables 1.4.4.1, 1.4.4.2, Supplemental Table IEMT 218.1, 218.2, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.4 部分集団における結果の比較

#### 2.7.3.3.4.1 基礎疾患を有する成人

2.7.3.1.1.1 項に記載したとおり、基礎疾患（心血管疾患、呼吸器疾患、2型糖尿病など）は COVID-19 の症状悪化のリスク因子であり、合併症及び死亡と関連している。これらの疾患及び  $30 \text{ kg/m}^2$  以上の BMI を有する被験者を事前に設定した基礎疾患の部分集団として定義した。

##### 2.7.3.3.4.1.1 基礎疾患を有する成人における人口統計学的及び他の基準値の特性

試験の全体集団、有効性の主要解析対象集団、及び SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では、被験者の約 36% がベースライン時に 1 つ以上の基礎疾患を有しており、これらの基礎疾患を有する被験者の人口統計学的特性は、各集団の間で類似していた（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.4.1、Table 1.1.4.2、Table 1.1.4.5 参照）。有効性の主要解析対象集団では、年齢の平均値及び 65 歳以上の被験者の割合は、基礎疾患を有さない被験者（それぞれ 40 歳及び 5.8%）と比較して基礎疾患を有する被験者（それぞれ 46 歳及び 12.7%）でわずかに高かった。性別及び人種の

分布については、基礎疾患を有する被験者と有さない被験者の間で差は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table 2.1.3.1.a、Table 2.1.3.1.b 参照）。

試験の全体集団における主な基礎疾患は、肥満（55.2%）、高血圧（24.8%）、及び喘息（19.1%）であった。有効性の主要解析対象集団における基礎疾患を有する被験者では、主な基礎疾患は、肥満（55.4%）、高血圧（23.2%）、及び喘息（20.2%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table 2.1.4.1.a 参照）。

#### 2.7.3.3.4.1.2 基礎疾患を有する成人における曝露状況及び追跡期間

基礎疾患を有する成人における曝露状況は有効性の主要解析対象集団と類似していた。約 85% の被験者が SDSA の接種を受け、残りの被験者が LDSA の接種を受けた。接種間隔は 6 週間未満の被験者が最も多かった（約 50%）。

#### 2.7.3.3.4.1.3 基礎疾患を有する成人における COVID-19 に対する有効性

基礎疾患を有する成人では、AZD1222 の接種による COVID-19 に対する予防効果が認められ、全体集団の結果と一貫していた。2 回目の接種後 15 日以降における各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率を表 18 に示す。

表 18 ベースライン時に基礎疾患を有する成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週] )

Analysis Set Comorbidity at baseline	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% CI	Nominal p-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD + LDSD Seronegative for Efficacy</b>					
Yes	34 / 3056 (1.11)	93 / 3102 (3.00)	62.71	(44.79, 74.82)	<0.001
No	50 / 5241 (0.95)	149 / 5156 (2.89)	67.70	(55.51, 76.55)	<0.001
<b>SDSD Seronegative for Efficacy</b>					
Yes	28 / 2592 (1.08)	76 / 2631 (2.89)	62.20	(41.71, 75.49)	<0.001
No	46 / 4309 (1.07)	115 / 4227 (2.72)	61.62	(45.98, 72.73)	<0.001
<b>SDSD Seronegative for Efficacy (4-12 weeks dose interval)</b>					
Yes	25 / 2197 (1.14)	60 / 2173 (2.76)	58.40	(33.69, 73.90)	<0.001
No	40 / 3624 (1.10)	94 / 3564 (2.64)	59.23	(40.99, 71.83)	<0.001

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Table IEMT 219.2.a, 219.2.b, 175.1.a, 175.1.b, 175.2.a, 175.2.b, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.4.2 高齢者（65 歳以上）

#### 2.7.3.3.4.2.1 高齢者（65 歳以上）における人口統計学的及び他の基準値の特性

DCO2 時点では、有効性の主要解析対象集団（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）における 65 歳以上の被験者は 1383 例（AZD1222 群 703 例、対照群 680 例）であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.1.3.2.b 参照）。試験の全体集団に占める 65 歳以上の被験者の割合は依然として低かったものの、DCO1 と比較して 65 歳以上の被験者数は約 2 倍に増加した。65 歳以上の被験者はいずれも SDSD の接種を受けたため、65 歳以上の被験者の部分集団は SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団と SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団で同一である。

男性及び白人の割合は、有効性の主要解析対象集団（それぞれ 43.6%及び 75.7% [表 9]）と比較して、高齢者（それぞれ 58.4%及び 93.5%）で高かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.1.3.2.b 参照）。ベースライン時に事前に規定した基礎疾患を有する被験者の割合は、有効性の

主要解析対象集団（35.8%）と比較して、高齢者（56.4%）で高く、高齢者における基礎疾患の大部分は心血管障害であった（第5部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.1.4.2.b 参照）。

#### 2.7.3.3.4.2.2 高齢者（65歳以上）における曝露状況及び追跡期間

DCO2 時点では、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団の AZD1222 群における、高齢者での初回接種後の追跡期間の中央値は 79.0 日、2 回目の接種後 15 日以降の追跡期間の中央値は 33.0 日であった（第5部 3.5.3.2 項 Age Efficacy Table 4.4.12.1 参照）。65 歳以上の成人の大部分（87.8%）は、初回接種後 6 週間未満で 2 回目を接種した（第5部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.2.1.2.b 参照）。

#### 2.7.3.3.4.2.3 高齢者（65歳以上）における COVID-19 に対する有効性

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では、2 回目の接種後 15 日以降に発現した COVID-19 症例は AZD1222 群で 4 例、対照群で 8 例であった（表 19）。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）でも同様の結果が得られた。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団における累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 11 に示す。

表 19 65 歳以上の成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）

Analysis set Age subgroup	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD seronegative for efficacy analysis set, any dosing interval<sup>a</sup></b>					
≥ 65 years	4 / 703 (0.57)	8 / 680 (1.18)	51.91	(-59.98, 85.54)	0.233
<b>SDSD seronegative for efficacy analysis set (4–12 weeks dose interval)</b>					
≥ 65 years	4 / 687 (0.58)	7 / 666 (1.05)	44.82	(-88.81, 83.88)	0.343

<sup>a</sup> As all participants aged ≥ 65 years received SDS, data are identical for the SDS + LDS Seronegative for Efficacy Analysis Set.

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

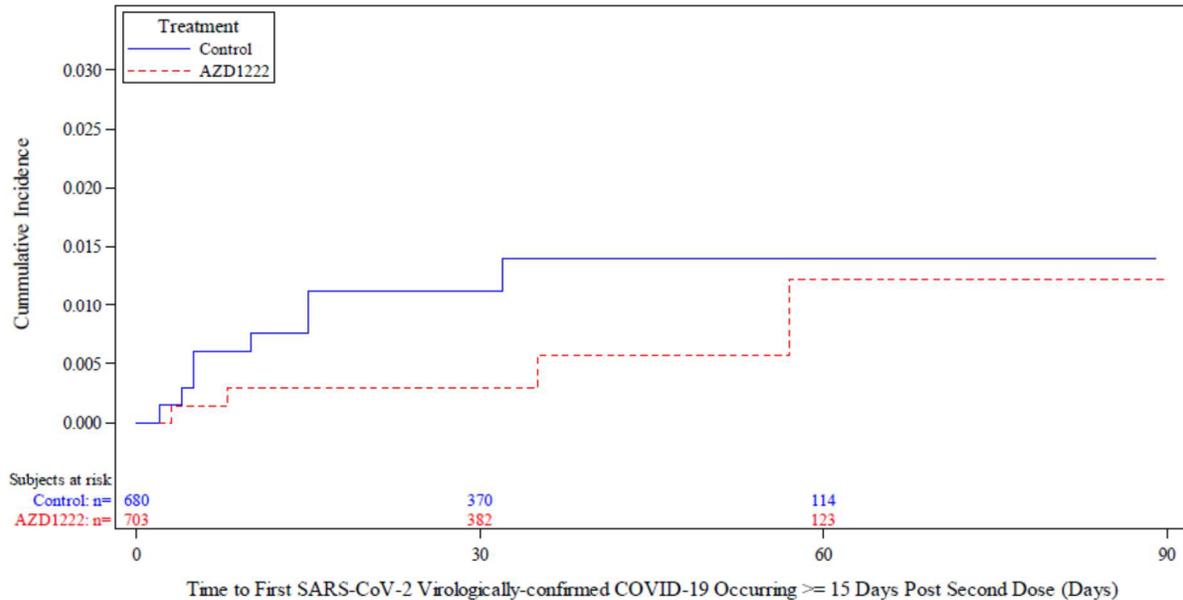
COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

The 4 to 12 weeks dosing interval range corresponds to ≥ 28 days to ≤ 84 days.

Abbreviations: CI = Confidence Interval; VE = Vaccine Efficacy.

Source: Tables 4.3.1.1 and 4.3.1.2; Supplemental Table IEMT 141.4.1.2, Module 5.3.5.3.2.

図 11 65 歳以上の成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）



The time to first SARS-CoV-2 virologically-confirmed COVID-19 occurring  $\geq$  15 days post second dose of study intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of SARS-CoV-2 virologically-confirmed test – (date of second dose of study intervention + 15) + 1. For censored participants, the censoring time is from date of second dose of study intervention + 15 to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq$  4.

Source: Age Figure 4.3.2.2, Module 5.3.5.3.2.

初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団では、初回接種後 22 日以降に発現した COVID-19 症例は AZD1222 群で 6 例、対照群で 13 例であった（表 20）。AZD1222 群では、65 歳以上の成人における COVID-19 に関連した入院又は重症 COVID-19 の発現は認められなかった。対照群では、65 歳以上の成人における COVID-19 症例 13 例中 2 例は入院を必要とした。全接種有効性解析対象集団でも同様の傾向が認められ、AZD1222 群における COVID-19 症例 10 例はいずれも入院を必要とせず、対照群における COVID-19 症例 20 例中 4 例は入院を必要とした（表 21）。全接種有効性解析対象集団における累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 12 に示す。探索的解析である初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までのワクチン有効率は 53.15%（計 3 例の COVID-19 症例に基づく）であった。

上記のデータから、高齢者における AZD1222 の接種による COVID-19 に対する予防効果が示唆され、全体集団の結果と一貫していた。

表 20 65 歳以上の成人において初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222 (N = 945)	Control (N= 896)			
COVID-19 (primary case definition)	6 (0.63)	13 (1.45)	55.87 <sup>a</sup>	(-16.08, 83.22) <sup>a</sup>	0.097 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	2 (0.22)	100 <sup>b</sup>	(-404.85, NE) <sup>b</sup>	0.474 <sup>b</sup>
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2 <sup>b</sup>	1 (0.11)	2 (0.22)	53.15	(-417.07, 95.76)	0.536

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment, as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55, 56-69, and ≥70 years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was from the first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Age Efficacy Tables 4.4.10.1, 4.4.3.1, 4.4.15.1, and 4.4.18.1, Supplemental Table IEMT 212.2.2, Module 5.3.5.3.2.

表 21 65 歳以上の成人において初回接種後に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団）

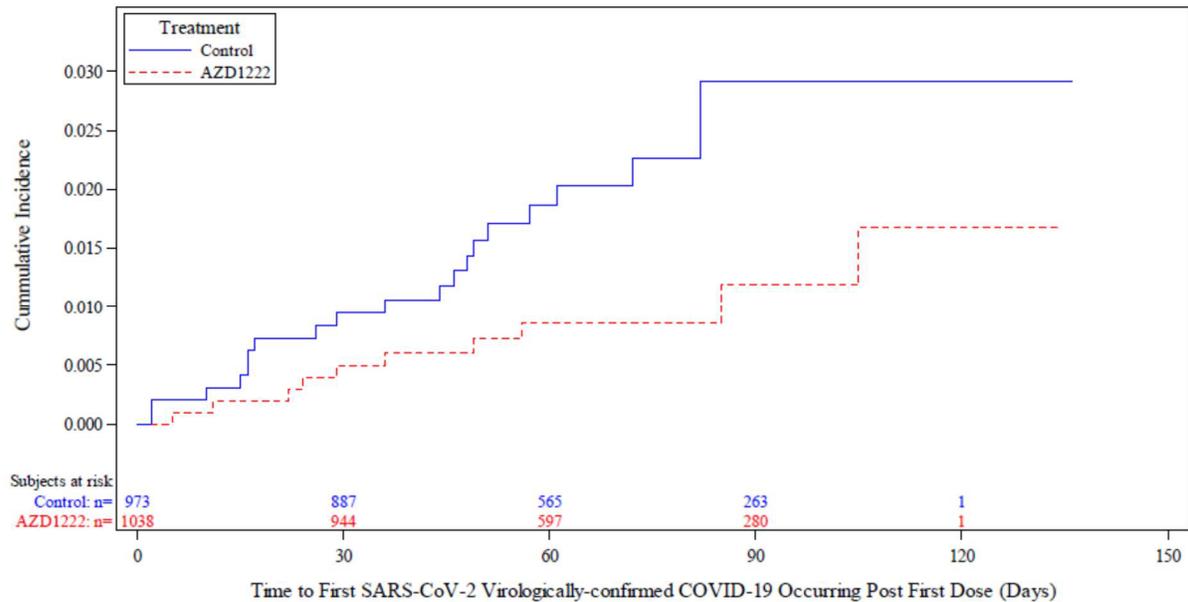
COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222 (N = 1038)	Control (N= 973)			
COVID-19 (primary case definition)	10 (0.96)	20 (2.06)	52.99 <sub>a</sub>	(-0.46, 78.00) <sup>a</sup>	0.051 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	4 (0.41)	100 <sup>b</sup>	(-42.00, NE) <sup>b</sup>	0.110 <sup>b</sup>
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment, as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55, 56-69, and  $\geq 70$  years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model.

Source: Age Efficacy Table 4.4.2.1, 4.4.8.1, 4.4.14.1, 4.4.17.1, Module 5.3.5.3.2.

図 12 65 歳以上の成人において初回接種後に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線（全接種有効性解析対象集団）



The time to first SARS-CoV-2 virologically-confirmed COVID-19 occurring post first dose of study intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of SARS-CoV-2 virologically-confirmed test - date of first dose of study intervention + 1. For censored participants, the censoring time is from date of first dose of study intervention to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was from first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Age Figure 4.4.9.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.4.3 国

#### 2.7.3.3.4.3.1 国別の人口統計学的及び他の基準値の特性

英国のデータは COV001 試験及び COV002 試験、ブラジルのデータは COV003 試験、南アフリカのデータは COV005 試験に基づいた。

人口統計学的特性及びベースライン時の特性（特に年齢及び人種）の一部において、国の間で差が認められた（表 22）。南アフリカの被験者では、ブラジル及び英国の被験者と比較して年齢が低く、ベースライン時に基礎疾患を有する被験者の割合が低かった。南アフリカでは大部分の被験者が黒人であったが、ブラジル及び英国では大部分の被験者が白人であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Efficacy Table 3.1.3.2.a、Table 3.1.3.2.b、Table 3.1.3.2.c 参照）。

表 22 国別の人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD + LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団)

Parameter	UK			Brazil			South Africa		
	AZD1222 (N = 4427)	Control (N = 4521)	Total (N = 8948)	AZD1222 (N = 3414)	Control (N = 3339)	Total (N = 6753)	AZD1222 (N = 756)	Control (N = 721)	Total (N = 1477)
<b>Age (years) at screening</b>									
Mean	44.22	44.44	44.33	40.58	40.34	40.46	33.19	32.88	33.04
SD	14.32	14.25	14.29	13.19	13.03	13.11	11.26	11.38	11.31
Median	43.00	43.00	43.00	38.00	38.00	38.00	31.00	30.00	31.00
Min	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0	18.0
Max	86.0	88.0	88.0	85.0	86.0	86.0	65.0	65.0	65.0
<b>Age group at screening, n (%)</b>									
18 to 64 years	3928 (88.7)	4011 (88.7)	7939 (88.7)	3211 (94.1)	3170 (94.9)	6381 (94.5)	755 (99.9)	720 (99.9)	1475 (99.9)
≥ 65 years	499 (11.3)	510 (11.3)	1009 (11.3)	203 (5.9)	169 (5.1)	372 (5.5)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
<b>Sex, n (%)</b>									
Female	2569 (58.0)	2722 (60.2)	5291 (59.1)	1936 (56.7)	1839 (55.1)	3775 (55.9)	311 (41.1)	319 (44.2)	630 (42.7)
Male	1858 (42.0)	1799 (39.8)	3657 (40.9)	1478 (43.3)	1500 (44.9)	2978 (44.1)	445 (58.9)	402 (55.8)	847 (57.3)
<b>Race <sup>a</sup>, n (%)</b>									
White	4056 (91.6)	4186 (92.6)	8242 (92.1)	2273 (66.6)	2249 (67.4)	4522 (67.0)	114 (15.1)	121 (16.8)	235 (15.9)
Asian	237 (5.4)	219 (4.8)	456 (5.1)	83 (2.4)	66 (2.0)	149 (2.2)	0	0	0
Black	26 (0.6)	18 (0.4)	44 (0.5)	336 (9.8)	336 (10.1)	672 (10.0)	510 (67.5)	466 (64.6)	976 (66.1)
Other	29 (0.7)	23 (0.5)	52 (0.6)	432 (12.7)	393 (11.8)	825 (12.2)	131 (17.3)	132 (18.3)	263 (17.8)
Mixed	76 (1.7)	73 (1.6)	149 (1.7)	282 (8.3)	286 (8.6)	568 (8.4)	0	0	0

表 22 国別の人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD + LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団)

Parameter	UK			Brazil			South Africa		
	AZD1222 (N = 4427)	Control (N = 4521)	Total (N = 8948)	AZD1222 (N = 3414)	Control (N = 3339)	Total (N = 6753)	AZD1222 (N = 756)	Control (N = 721)	Total (N = 1477)
<b>Comorbidity at baseline<sup>b</sup>, n (%)</b>									
Yes	1554 (35.1)	1655 (36.6)	3209 (35.9)	1337 (39.2)	1277 (38.2)	2614 (38.7)	165 (21.8)	170 (23.6)	335 (22.7)
No	2592 (58.5)	2568 (56.8)	5160 (57.7)	2061 (60.4)	2037 (61.0)	4098 (60.7)	588 (77.8)	551 (76.4)	1139 (77.1)
Missing	281 (6.3)	298 (6.6)	579 (6.5)	16 (0.5)	25 (0.7)	41 (0.6)	3 (0.4)	0	3 (0.2)

<sup>a</sup> Each race category counts participants who selected that category. Arab is counted under white.

<sup>b</sup> Comorbidities at baseline = Yes if any comorbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes) is Yes.

Source: Country Safety Tables 3.1.3.2.a, 3.1.3.2.b, 3.1.3.2.c, 3.1.4.2.a, 3.1.4.2.b, 3.1.4.2.c, Module 5.3.5.3.2.

## 2.7.3.3.4.3.2 国別の曝露状況及び追跡期間

有効性の主要解析対象集団における接種間隔及び用量について、3カ国間の被験者で差が認められた（表 23）。英国の被験者では接種間隔の範囲が広く、接種間隔が 12 週間以上の被験者の割合が 43.4%であった。ブラジル及び南アフリカでは、大部分の被験者で接種間隔は 6 週間未満（ブラジル 72.3%、南アフリカ 93.7%）であり、南アフリカでは接種間隔が 12 週間以上の被験者はいなかった。

英国では被験者の約 3 分の 2（68.9%）が SDSD の接種を受け、約 3 分の 1（31.1%）が LDSD の接種を受けたが、南アフリカでは LDSD の接種を受けた被験者の割合は低く（2.2%）、ブラジルでは全被験者が SDSD の接種を受けた（表 23）。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団では、接種間隔のデータは SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団と類似していたが、英国における接種間隔が 12 週間以上の被験者の割合がわずかに低かった（38.6%）（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.2.1.6.a、Table 3.2.1.6.b、Table 3.2.1.6.c 参照）。

表 23 国別の曝露状況（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）

	Parameter	UK		Brazil		South Africa	
		AZD1222 (N=4427)	Control (N=4521)	AZD1222 (N=3414)	Control (N=3339)	AZD1222 (N=756)	Control (N=721)
Dose level <sup>a</sup> , n (%)	LDSD	1379 (31.1)	1385 (30.6)	0	0	17 (2.2)	17 (2.4)
	SDSD	3048 (68.9)	3136 (69.4)	3414 (100.0)	3339 (100.0)	739 (97.8)	704 (97.6)
Dose schedule, n (%)	<6 weeks	728 (16.4)	733 (16.2)	2469 (72.3)	2451 (73.4)	708 (93.7)	687 (95.3)
	≥6 - <9 weeks	555 (12.5)	488 (10.8)	525 (15.4)	506 (15.2)	44 (5.8)	29 (4.0)
	≥9 - <12 weeks	1223 (27.6)	1302 (28.8)	303 (8.9)	287 (8.6)	4 (0.5)	5 (0.7)
	≥12 weeks	1921 (43.4)	1998 (44.2)	117 (3.4)	95 (2.8)	0	0

DCO (07 Dec 2020)

SD = Standard dose; LD = Low dose.

<sup>a</sup> Dose level of control group is decided by the dose level of corresponding vaccine group.

Source: Country Efficacy Tables 3.2.1.2.a, 3.2.1.2.b, 3.2.1.2.c, Module 5.3.5.3.2.

AZD1222 群における 2 回目の接種後 15 日以降の追跡期間の中央値は、ブラジル（54.0 日）の被験者と比較して英国（81.0 日）及び南アフリカ（80.0 日）の被験者で長かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Efficacy Table 3.4.12.1 参照）。

## 2.7.3.3.4.3.3 国別の COVID-19 に対する有効性

英国及びブラジルの被験者では、有効性の主要解析対象集団で AZD1222 の接種による COVID-19 に対する予防効果が認められた（表 24）。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団でも同様の予防効果が認められた（表 25）。

ブラジルでは全被験者が SDSD の接種を受けたため、英国とブラジルの有効性の比較は SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団を対象に実施することが最も適切と考えられる。ワクチン有効率の点推定値はブラジルの被験者と比較して英国の被験者で高い傾向が認められたが（表 25 及

び表 26)、これは、英国の被験者で接種間隔が長かったためと考えられる (表 23)。接種間隔はその延長に伴ってワクチン有効率の上昇傾向が認められている (2.7.3.3.6 項参照)。英国及びブラジルの被験者では、対照群で重症 COVID-19 及び COVID-19 に関連した入院が認められたが、AZD1222 群ではいずれも認められなかった。

表 24 英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222	Control			
<b>UK</b>	<b>N = 4427</b>	<b>N = 4521</b>			
COVID-19 (primary case definition)	33 (0.75)	133 (2.94)	75.20 <sup>a</sup>	(63.71, 83.06) <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	2 (0.04)	100 <sup>b</sup>	(-443.76, NE) <sup>b</sup>	0.511 <sup>b</sup>
COVID-19 severe disease	0	1 (0.02)	100 <sup>b</sup>	(-3882.81, NE) <sup>b</sup>	>0.999 <sup>b</sup>
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>BRAZIL</b>	<b>N = 3414</b>	<b>N = 3339</b>			
COVID-19 (primary case definition)	49 (1.44)	112 (3.35)	57.61 <sup>a</sup>	(40.73, 69.68) <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	7 (0.21)	100	(32.14, NE) <sup>b</sup>	0.014
COVID-19 severe disease	0	1 (0.03)	100 <sup>b</sup>	(-3714.32, NE) <sup>b</sup>	0.989
COVID-19 death	0	0	-	-	-

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment, as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55, 56-69, and ≥70 years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was from 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Country Efficacy Tables 3.3.1.1.a, 3.3.1.1.b, 3.4.1.1.a, 3.4.1.1.b, 3.4.13.1.a, 3.4.13.1.b, 3.4.16.1.a, 3.4.16.1.b, 3.4.19.1.a, and 3.4.19.1.b, Module 5.3.5.3.2.

表 25 英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222	Control			
<b>UK</b>	<b>N = 3048</b>	<b>N = 3136</b>			
COVID-19 (primary case definition)	23 (0.75)	82 (2.61)	71.70 <sup>a</sup>	(55.07, 82.17) <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	1 (0.03)	100 <sup>b</sup>	(-3912.60, NE) <sup>b</sup>	>0.999 <sup>b</sup>
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>BRAZIL</b>	<b>N = 3414</b>	<b>N = 3339</b>			
COVID-19 (primary case definition)	49 (1.44)	112 (3.35)	57.61 <sup>a</sup>	(40.73, 69.68) <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
COVID-19 hospitalisation	0	7 (0.21)	100	(32.14, NE) <sup>b</sup>	0.014
COVID-19 severe disease	0	1 (0.03)	100 <sup>b</sup>	(-3714.32, NE) <sup>b</sup>	0.989
COVID-19 death	0	0	-	-	-

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p-value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment, as well as the log of the follow-up time as an offset. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio was derived from the Poisson regression model with robust variance. The 95% CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 97.5% one-sided and p-value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55, 56-69, and ≥70 years) as strata factors, as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata. VE was defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from stratified Poisson regression with Exact Conditional Method. The 97.5% one-sided CI for the VE was obtained by taking 1 minus the 97.5% one-sided CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was from 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

Source: Country Efficacy Tables 3.3.1.2.a, 3.3.1.2.b, 3.4.1.2.a, 3.4.1.2.b, 3.4.13.2.a, 3.4.13.2.b, 3.4.16.2.a, and 3.4.16.2.b, Module 5.3.5.3.2.

表 26 英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週])

COVID-19 case definition	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI	Nominal p-value
	AZD1222	Control			
<b>UK</b>	<b>N = 1973</b>	<b>N = 1978</b>			
COVID-19 (primary case definition)	17 (0.86)	49 (2.48)	66.12	(41.22, 80.47) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	0	2 (0.07)	100	(-436.17, NE) <sup>b</sup>	0.503
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>BRAZIL</b>	<b>N = 3302</b>	<b>N = 3232</b>			
COVID-19 (primary case definition)	47 (1.42)	105 (3.25)	56.75	(39.03, 69.32) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	0	7 (0.22)	100	(32.09, NE) <sup>b</sup>	0.014
COVID-19 severe disease	0	1 (0.03)	100	(-3717.32, NE) <sup>b</sup>	0.989
COVID-19 death	0	0	-	-	-

COVID-19 (primary case definition): VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

Hospital admission, severe or death: The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on Poisson regression with Exact Conditional Method including the term of treatment. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

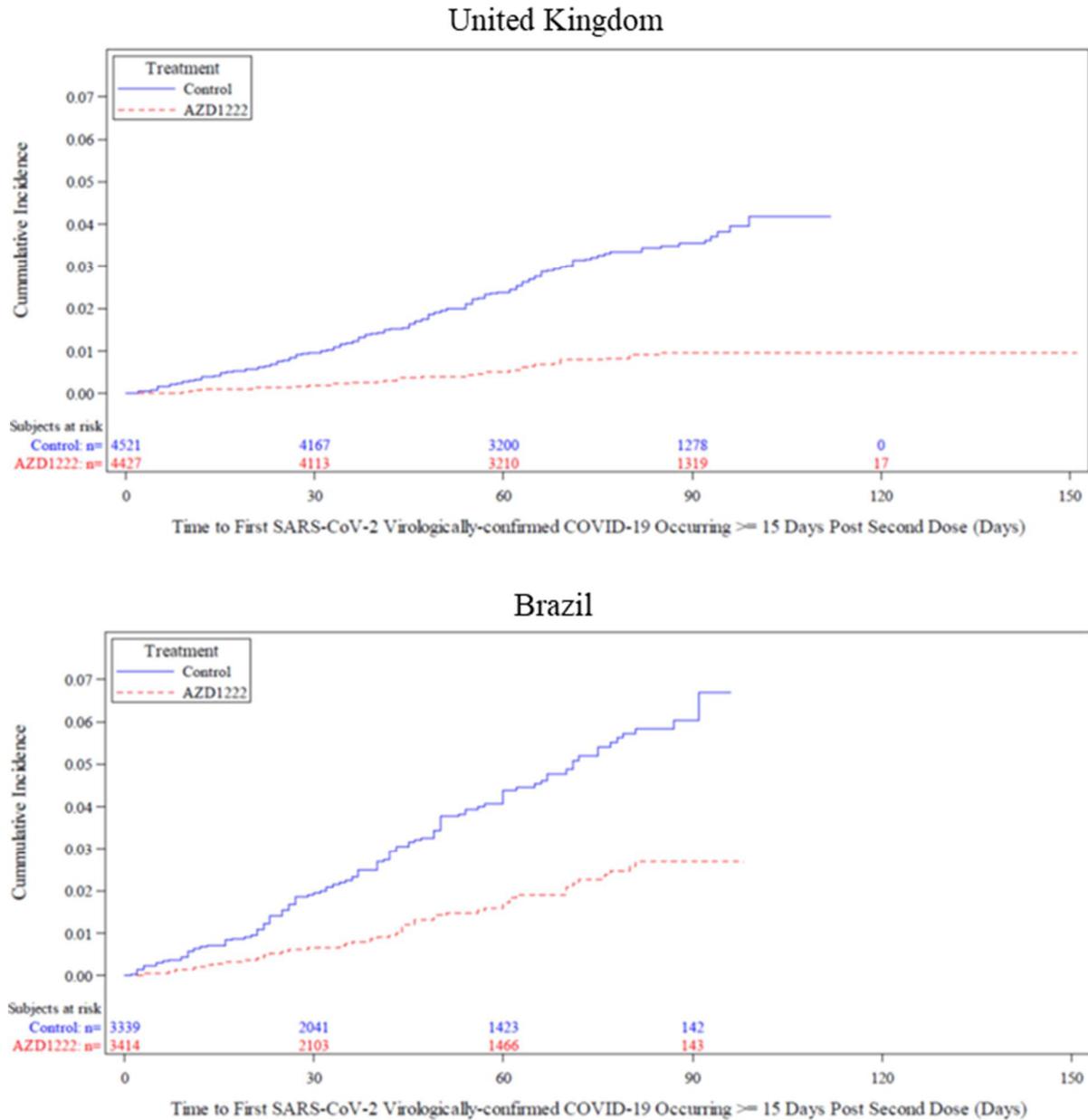
COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

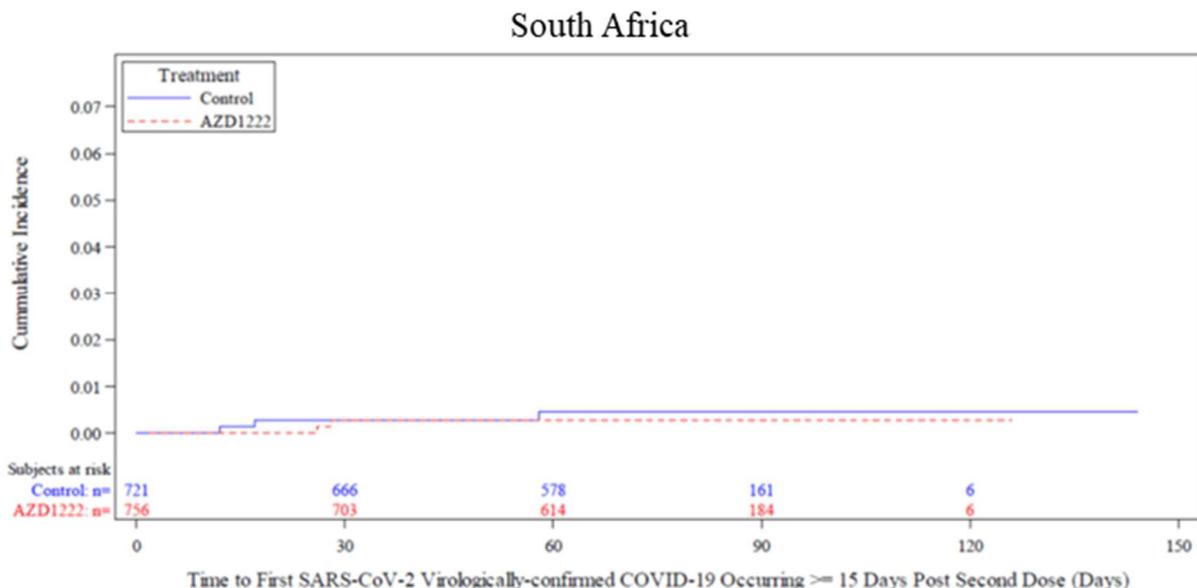
Source: Supplemental Table IEMT 141.3.1.2.a, 141.3.1.2.b, 141.3.2.2.a, 141.3.2.2.b, 141.3.5.1.a, 141.3.5.1.b, 141.3.6.1.a, and 141.3.6.1.b, Module 5.3.5.3.2.

英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線を図 13 に示す。英国及びブラジルの被験者では、AZD1222 群と対照群の曲線

の明らかな乖離が認められた。各曲線の評価対象例数の差は、各国の追跡期間の差によるものである（2.7.3.3.4.3.2 項参照）。

図 13 英国及びブラジルの成人において 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現までの期間についての累積発現率の Kaplan-Meier 曲線 (SDSD + LSDS 血清反応陰性有効性解析対象集団)





The time to first SARS-CoV-2 virologically-confirmed COVID-19 occurring  $\geq$  15 days post second dose of study intervention, in days, has been calculated as follows:

Date of SARS-CoV-2 virologically-confirmed test – (date of second dose of study intervention + 15) + 1. For censored participants, the censoring time is from date of second dose of study intervention + 15 to last observed time during the analysis period.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq$  4.

Source: Country Efficacy Figure 3.3.2.1, Module 5.3.5.3.2.

英国及びブラジルの被験者では、SD の初回接種後 22 日以降に発現した COVID-19 に対する予防効果が認められた (表 27)。英国及びブラジルの被験者では、AZD1222 群で初回接種後 22 日以降に重症 COVID-19 又は COVID-19 に関連した入院は認められなかった (2.7.3.3.3.2 項も参照のこと)。

表 27 英国及びブラジルの成人において初回接種後 22 日以降に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）

Analysis set	Participants with events		VE (%)	95% CI <sup>a</sup> 97.5% CI <sup>b</sup> (%)	P-value
	AZD1222	Control			
<b>UK</b>	<b>N = 3737</b>	<b>N = 3748</b>			
COVID-19 (primary case definition)	47 (1.26)	119 (3.18)	60.54	(44.76, 71.82) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	0	3 (0.08)	100	(-142.71, NE) <sup>b</sup>	0.251
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>Brazil</b>	<b>N = 4795</b>	<b>N = 4789</b>			
COVID-19 (primary case definition)	78 (1.63)	203 (4.24)	62.29	(51.07, 70.93) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	0	11 (0.23)	100	(60.21, NE) <sup>b</sup>	<0.001
COVID-19 severe disease	0	2 (0.04)	100	(-431.79, NE) <sup>b</sup>	0.499
COVID-19 death	0	1 (0.02)	100	(-3795.12, NE) <sup>b</sup>	>0.999

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on Poisson regression with Exact Conditional Method including the term of treatment. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was from 22 days post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Country Tables 3.4.3.1.a, 3.4.3.1.b, 3.4.10.1.a, 3.4.10.1.b, 3.4.15.1.a, 3.4.15.1.b, 3.4.18.1.a, 3.4.18.1.b, Module 5.3.5.3.2.

英国及びブラジルの被験者では、ベースライン時の血清反応を問わず、初回接種後の追跡データを有する全接種有効性解析対象集団でも COVID-19（重症 COVID-19 及び COVID-19 に関連した入院を含む）に対する予防効果が認められた（表 28）。

表 28 英国及びブラジルの成人において初回接種後に発現した各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団）

Analysis set	Participants with events		VE (%)	95% CI <sup>a</sup> 97.5% CI <sup>b</sup> (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>UK</b>	<b>N = 5575</b>	<b>N = 5558</b>			
COVID-19 (primary case definition)	83 / 5575 (1.49)	191 / 5558 (3.44)	56.85	(44.24, 66.61) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	0	4 (0.07)	100	(-51.02, NE) <sup>b</sup>	0.124
COVID-19 severe disease	0	1 (0.02)	100	(-3788.11, NE) <sup>b</sup>	0.998
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>Brazil</b>	<b>N = 5207</b>	<b>N = 5209</b>			
COVID-19 (primary case definition)	129 (2.48)	265 (5.09)	51.95	(40.71, 61.06) <sup>a</sup>	<0.001
COVID-19 hospital admission	2 (0.04)	18 (0.35)	89.03	(52.72, 97.46) <sup>a</sup>	0.003
COVID-19 severe disease	0	2 (0.04)	100	(-432.66, NE) <sup>b</sup>	0.500
COVID-19 death	0	1 (0.02)	100	(-3801.50, NE) <sup>b</sup>	>0.999

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on Poisson regression with Exact Conditional Method including the term of treatment. VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

The observation period for the endpoint was from 22 days post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5). COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Country Tables 3.4.2.1.a, 3.4.2.1.b, 3.4.8.1.a, 3.4.8.1.b, 3.4.14.1.a, 3.4.14.1.b, 3.4.17.1.a, 3.4.17.1.b, Module 5.3.5.3.2.

英国及びブラジルの被験者における初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までのワクチン有効率を表 29 に示す。全体集団における同様の解析結果については表 13 を参照のこと。

表 29 英国及びブラジルの成人において初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）

Follow-up time	Country	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
		AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2, censored at 12 weeks	UK	4 / 3737 (0.11)	10 / 3478 (0.27)	59.37	(-29.51, 87.25)	0.128
	Brazil	13 / 4795 (0.27)	53 / 4789 (1.11)	75.65	(55.34, 86.72)	<0.001

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

The participants are censored before the second dose of study intervention or 12 weeks (84 days) post the first dose if earlier.

Source: Supplementary Table IEMT 98.2.2, 98.2.3, Module 5.3.5.3.2.

南アフリカの被験者におけるワクチン有効率を表 30 に示す。南アフリカの被験者では、各解析対象集団における COVID-19 症例数が少なく、AZD1222 の有効性を結論付けることは困難であった。南アフリカの被験者では、重症 COVID-19 又は COVID-19 に関連した入院は認められなかった。

表 30 南アフリカの成人における各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率  
(SDSD + LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団、初回 SD 血清反応陰性有効性  
解析対象集団、全接種有効性解析対象集団)

Analysis set	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD + LDSO Seronegative for Efficacy Analysis set, ≥ 15 Days After Second Dose</b>					
COVID-19 (primary case definition)	2 (0.26)	3 (0.42)	37.04	(-277.20, 89.49)	0.612
COVID-19 hospital admission	0	0	-	-	-
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>Dose 1 SD Seronegative for Efficacy Analysis Set, ≥ 22 Days After First Dose</b>					
COVID-19 (primary case definition)	4 / 803 (0.50)	9 / 775 (1.16)	57.84	(37.15, 87.04)	0.151
COVID-19 hospital admission	0	0	-	-	-
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	-
COVID-19 death	0	0	-	-	-
<b>Any Dose for Efficacy Analysis Set, Post First Dose</b>					
COVID-19 (primary case definition)	29 / 1012 (2.87)	26 / 1009 (2.58)	-9.57	(-86.99, 35.80)	0.738
COVID-19 hospital admission	0	0	-	-	
COVID-19 severe disease	0	0	-	-	
COVID-19 death	0	0	-	-	

Abbreviations: CI = Confidence Interval. VE = Vaccine Efficacy.

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1 - (incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was from 22 days post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. Severity of COVID 19 events was defined using the 10 point WHO clinical progression scale (表 5).

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

Source: Country Tables 3.3.1.1.c, 3.4.1.1.c, 3.4.2.1.c, 3.4.3.1.c, 3.4.8.1.c, 3.4.10.1.c, 3.4.13.1.c, 3.4.14.1.c, 3.4.15.1.c, 3.4.16.1.c, 3.4.17.1.c, and 3.4.18.1.c, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.5 液性免疫原性

液性免疫原性の分析では、抗 S 抗体及び抗 RBD 抗体を同時定量可能なバリデートされたマルチプレックスイムノアッセイに加え、中和抗体測定のためにレンチウイルスベクタープラットフォームの偽型ウイルスを用いたバリデートされた中和抗体分析法（50%阻害濃度 [IC<sub>50</sub>] として報告）及び SARS-CoV-2 の実ウイルス（SARS-CoV-2 株 Victoria/1/2020）を用いた中和抗体分析法（50%中和希釈倍数 [ND<sub>50</sub>] として報告、qualified assay）を使用した。免疫原性の評価項目は、実際に接種した治験薬に基づき、全体及び SARS-CoV-2 に対するベースライン時の血清反応別に集計した。ベースライン時の血清反応は、抗 SARS-CoV-2 ヌクレオカプシド抗体に基づき分類した。

前述したとおり、免疫原性解析対象集団では有効性解析対象集団と比較して 65 歳以上の高齢者及び AZD1222 群の割合が高く、地域が多様であった。これらの部分集団における被験者数が増加したことにより、免疫原性の評価の質が高まった。全接種安全性解析対象集団の約 15%を免疫原性解析対象集団に含めたが、検査実施上の制約のため、抗 S 抗体及び抗 RBD 抗体の分析と比較して、細胞ベースの偽型ウイルス中和抗体分析法（全接種安全性解析対象集団の約 8%を対象）で分析された検体は少なかった。実ウイルス中和抗体分析法は、偽型ウイルス中和抗体分析法を補完するために実施した。

併合データの主要解析（データカットオフ：2020 年 12 月 7 日）における免疫原性のデータには、中間解析後の新たなデータ及びプログラミングのエラーにより中間解析から除外されたデータが含まれている（詳細は臨床薬理試験 2 の 2.7.2.1.4 項参照）。

抗 RBD 抗体反応は、すべての分析で抗 S 抗体反応と強く相関していたため、本概要では抗 S 抗体反応のみを要約する。初回接種後 28 日及び 2 回目の接種後 28 日の抗 RBD 抗体価及び抗体応答率を、それぞれ表 32 及び表 34 に示す。特に記載しない限り、本項におけるすべてのデータは、ベースライン時の血清反応が陰性であった被験者のデータである。

本項に示した結果から、AZD1222 は SARS-CoV-2 に対する液性免疫原性（抗 S 抗体、抗 RBD 抗体、及び中和抗体）を強力に誘導することが示された。この効果は SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団、SDSD 免疫原性解析対象集団、及び LDSD 免疫原性解析対象集団で一貫して認められた。

#### 2.7.3.3.5.1 抗体価の推移

##### 2.7.3.3.5.1.1 血清反応別の抗スパイク抗体価及び中和抗体価の定量

SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団におけるベースライン時の血清反応が陰性の被験者では、初回接種後 28 日に抗 S 抗体価の上昇が認められ（GMT = 8104.51）、2 回目の接種後 28 日に更に顕著な上昇が認められた（GMT = 31496.64）（表 31 及び第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.7.1.1.1 参照）。

なお、ベースライン時の血清反応が陽性の被験者でも、初回接種後の抗 S 抗体価（GMT = 140020.35、95% CI : 98697.5, 198644.4）はベースライン値（GMT = 10741.99、95% CI : 6579.4, 17538.3）と比較して上昇した。しかしベースライン時の血清反応が陰性の被験者とは異なり、2 回目の接種によって更に抗体価が上昇することはなく、他のワクチンで報告されている「免疫のプラトー（immune plateau）」が認められた。感染割合が上昇していること及び海外における血清疫学調査で高リスク集団（医療従事者及び都市居住者など）の 16%超が SARS-CoV-2 に対する血清反応陽性であることに加え、この割合は大規模なワクチン接種が実施されるまで上昇し続けると予想されることを考慮すると、既に SARS-CoV-2 に対する高い抗体価を有する被接種者にお

いても AZD1222 による免疫反応の誘導が可能であることは重要な所見である (Moscola et al 2020)。

SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団及び SDS 免疫原性解析対象集団におけるベースライン時の血清反応が陰性の被験者では、いずれも 2 回目の接種後に抗 S 抗体の GMT は更に上昇した (表 31)。2 回目の接種後の反応の上昇は、偽型ウイルス中和抗体分析法による中和抗体価 (表 33)、実ウイルス中和抗体分析法による中和抗体価 (第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.7.1.3.1、Table 1.7.1.3.2 参照) 及び抗 RBD 抗体価 (第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.7.1.2.1、Table 1.7.1.2.2 参照) で一貫して認められた。

#### 2.7.3.3.5.1.2 部分集団別の液性免疫原性

ベースライン時の基礎疾患の有無、国、及びスクリーニング時の年齢による部分集団のいずれでも、AZD1222 の初回接種後及び 2 回目の接種後に SARS-CoV-2 に対する液性免疫原性 (抗 S 抗体、抗 RBD 抗体、及び中和抗体) の強い誘導が認められた。いずれの部分集団でも、初回接種後及び 2 回目の接種後の抗体応答率は、全体の免疫原性解析対象集団の結果と一貫していた。各部分集団における抗 S 抗体価及び中和抗体価 (偽型ウイルス) の結果を以下に示す。

##### ベースライン時に基礎疾患を有する成人

初回接種後及び 2 回目の接種後のいずれでも、抗 S 抗体 (表 31) 及び偽型ウイルスを用いた中和抗体 (表 33) の GMT について、基礎疾患の有無により免疫原性の差は認められなかった。この所見は実ウイルスを用いた中和抗体でも確認され、SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団における初回接種後及び 2 回目の接種後の中和抗体の GMT は、基礎疾患を有さない被験者でそれぞれ 176.28 AU/mL 及び 594.70 AU/mL、基礎疾患を有する被験者でそれぞれ 170.60 AU/mL 及び 516.65 AU/mL であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 2.7.1.3.1.a、Table 2.7.1.3.1.b 参照)。

##### 国

SDSD による 2 回接種はすべての国で実施されたため、国別の比較では SDS 免疫原性解析対象集団を用いることが最も適切と考えられる。SDSD 免疫原性解析対象集団では、初回接種後に英国、ブラジル、及び南アフリカの被験者で同程度の抗 S 抗体の誘導が認められた (表 31)。いずれの国でも 2 回目の接種後に抗 S 抗体の GMT は更に上昇したが、ブラジルの被験者では英国及び南アフリカの被験者と比較して GMT が数値的に低かった。同様に、ブラジルの被験者では 2 回目の接種後の偽型ウイルスを用いた中和抗体の GMT も低かった (表 33)。英国の被験者とブラジルの被験者の差は、接種間隔との交絡によるものである可能性がある (2.7.3.3.6.1 項参照)。南アフリカの被験者では偽型ウイルス中和抗体分析法による中和抗体価が高かったが、データカットオフ時点における解析対象例数が少なかったため、これらのデータの解釈には注意が必要であると考えられる。

##### 高齢者 (65 歳以上)

SDSD 免疫原性解析対象集団 (65 歳以上の被験者はいずれも SDS を接種) では、初回接種後及び 2 回目の接種後のいずれでも、抗 S 抗体 (表 31) 及び中和抗体 (偽型ウイルス) (表 33) の GMT は、18~64 歳の成人と比較して 65 歳以上の成人で数値的に低かった。

COV002 試験で確認された健康な高齢者における免疫反応の公表データから、結合抗体及び中和抗体反応に基づく免疫原性は、若年の成人と数値的に差はないことが示されている

(Ramasamy et al 2020)。本概要に示した解析では、バリデートされた分析法を使用し、被験者数が多く、基礎疾患を有する高齢者を含むより広範な集団を対象としている点が異なっている。また、65 歳以上の成人の大部分で接種間隔が 6 週間未満であったことが、抗体価の数値的な低下

に影響している可能性がある（2.7.3.3.6.1 項及び表 35 参照）。交絡因子の可能性のある接種間隔の影響を除外するため、SDSD 免疫原性解析対象集団における抗 S 抗体価を年齢及び接種間隔で層別化した。被験者全体における抗 S 抗体価の中央値は 65 歳以上の被験者で低かったが、接種間隔が 4 週以上 8 週未満の被験者における抗 S 抗体価の中央値については、65 歳以上の被験者と 18～64 歳の被験者の差は小さくなった。中和抗体価（偽型ウイルス及び実ウイルス）についても同様の傾向が認められた（臨床薬理試験 2 の 2.7.2.4.1.5.3 項を参照）。

表 31 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
SEROSTATUS		N	2122	1569	1746
Seronegative	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1715 / 2079	1374 / 1536	1466 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>8104.51</b>	<b>56.08</b>	<b>8358.03</b>
		(95% CI)	(7676.5, 8556.4)	(52.4, 60.1)	(7879.2, 8866.0)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1751 / 2079	1415 / 1536	1511 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>31496.64</b>	<b>60.98</b>	<b>30599.75</b>
		(95% CI)	(30072.4, 32988.3)	(56.5, 65.8)	(29137.1, 32135.9)
Seropositive	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	38 / 43	32 / 33	35 / 40
		<b>GMT</b>	<b>140020.35</b>	<b>5961.97</b>	<b>139010.44</b>
		(95% CI)	(98697.5, 198644.4)	(2548.1, 13949.7)	(95429.0, 202495.1)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	39 / 43	30 / 33	36 / 40
		<b>GMT</b>	<b>106461.24</b>	<b>6049.67</b>	<b>103804.24</b>
		(95% CI)	(74927.2, 151266.8)	(2704.2, 13533.8)	(712601.1, 150490.9)
COMORBIDITY <sup>a</sup>		N	1989	1489	1616
Yes	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	602 / 733	499 / 557	523 / 609
		<b>GMT</b>	<b>7786.38</b>	<b>58.89</b>	<b>7740.19</b>
		(95% CI)	(7075.9, 8568.2)	(52.4, 66.2)	(6987.7, 8573.7)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	612 / 733	515 / 557	535 / 609
		<b>GMT</b>	<b>28407.09</b>	<b>62.17</b>	<b>27225.47</b>
		(95% CI)	(26225.0, 30770.8)	(54.9, 70.5)	(25020.4, 29624.9)
No	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1040 / 1256	839 / 932	870 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>8258.31</b>	<b>54.81</b>	<b>8729.75</b>
		(95% CI)	(7713.3, 8841.8)	(50.2, 59.8)	(8095.3, 9413.9)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1066 / 1256	864 / 932	903 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>31448.17</b>	<b>60.43</b>	<b>30450.14</b>
		(95% CI)	(29691.9, 33308.3)	(54.7, 66.8)	(28658.7, 32353.6)

表 31 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
COUNTRY <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
UK	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1177 / 1474	849 / 944	931 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>7584.90</b>	<b>46.51</b>	<b>7821.69</b>
		(95% CI)	(7114.3, 8086.6)	(43.1, 50.2)	(7276.2, 8408.0)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1169 / 1474	847 / 944	932 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>34637.97</b>	<b>49.97</b>	<b>33823.39</b>
		(95% CI)	(32781.9, 36599.1)	(45.8, 54.5)	(31866.0, 35901.0)
Brazil	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	435 / 495	423 / 486	435 / 495
		<b>GMT</b>	<b>9269.10</b>	<b>73.96</b>	<b>9269.10</b>
		(95% CI)	(8262.1, 10398.8)	(64.6, 84.6)	(8262.1, 10398.8)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	472 / 495	463 / 486	472 / 495
		<b>GMT</b>	<b>24689.35</b>	<b>79.37</b>	<b>24689.35</b>
		(95% CI)	(22535.0, 27049.7)	(68.7, 91.7)	(22535.0, 27049.7)
South Africa	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	103 / 110	102 / 106	100 / 107
		<b>GMT</b>	<b>9801.76</b>	<b>84.46</b>	<b>9880.93</b>
		(95% CI)	(7993.2, 12019.5)	(60.3, 118.3)	(8016.0, 12179.7)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	110 / 110	105 / 106	107 / 107
		<b>GMT</b>	<b>32603.69</b>	<b>94.98</b>	<b>32960.19</b>
		(95% CI)	(26938.6, 39460.1)	(64.8, 139.2)	(27103.6, 40082.2)
AGE <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
Age 18-64	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1562 / 1815	1225 / 1361	1313 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>8346.27</b>	<b>58.11</b>	<b>8686.59</b>
		(95% CI)	(7887.7, 8831.5)	(54.0, 62.5)	(8165.4, 9241.0)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1590 / 1815	1258 / 1361	1350 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>33105.27</b>	<b>64.13</b>	<b>32337.05</b>
		(95% CI)	(31548.8, 34738.5)	(59.1, 69.6)	(30720.8, 34038.4)

表 31 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
Age ≥65	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	153 / 264	149 / 175	153 / 215
		<b>GMT</b>	<b>6003.41</b>	<b>41.86</b>	<b>6003.41</b>
		(95% CI)	(4974.9, 7244.6)	(34.0, 51.5)	(4974.9, 7244.6)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	161 / 264	157 / 175	161 / 215
		<b>GMT</b>	<b>19258.50</b>	<b>40.72</b>	<b>19258.50</b>
		(95% CI)	(16650.4, 22275.1)	(33.5, 49.5)	(16650.4, 22275.1)

<sup>a</sup> Data are shown for the seronegative at baseline participants for comorbidity, country, and age subgroups. Participants with indeterminate and missing value of baseline serostatus were not included. Baseline was defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study intervention.

Titre values measured as below LLoQ (33) were imputed to a value that is half of the LLoQ. Titre values measured as above ULoQ (2000000) were imputed at the ULoQ value.

GMT = Geometric Mean Titre; LLoQ = Lower Limit of Quantification; N = number of participants overall in the subgroup category; N<sub>sub</sub> = number of participants in each subgroup per treatment group; n = number of participants with a sample included in the assay at that time point; S = spike; ULoQ = Upper Limit of Quantification.

Source: Immuno Tables 1.7.1.1.1 and 1.7.1.1.2 (Serostatus); Immuno Tables 2.7.1.1.1.a, 2.7.1.1.1.b, 2.7.1.1.2.a, and 2.7.1.1.2.b (Comorbidity); Immuno Tables 3.7.1.1.1.a, 3.7.1.1.1.b, 3.7.1.1.1.c, 3.7.1.1.2.a, 3.7.1.1.2.b, and 3.7.1.1.2.c (Country); Immuno Tables 4.7.1.1.1.a, 4.7.1.1.1.b, 4.7.1.1.2.a, and 4.7.1.1.2.b (Age), Module 5.3.5.3.2.

表 32 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗 RBD 抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
SEROSTATUS		N	2122	1569	1746
Seronegative	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1715 / 2079	1374 / 1536	1466 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>7212.7</b>	<b>135.5</b>	<b>7496.0</b>
		(95% CI)	(6792, 7659)	(130, 142)	(7024, 8000)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1751 / 2079	1415 / 1536	1511 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>41290.5</b>	<b>144.6</b>	<b>39699.5</b>
		(95% CI)	(39314, 43366)	(137, 152)	(37671, 41837)
Seropositive	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	38 / 43	32 / 33	35 / 40
		<b>GMT</b>	<b>144168.7</b>	<b>5319.8</b>	<b>142263.3</b>
		(95% CI)	(96470, 215451)	(2491, 11360)	(92244, 219405)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	39 / 43	30 / 33	36 / 40
		<b>GMT</b>	<b>117235.3</b>	<b>5343.6</b>	<b>114183.7</b>
		(95% CI)	(80116, 171553)	(2640, 10815)	(76202, 171097)
COMORBIDITY <sup>a</sup>		N	1989	1489	1616
Yes	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	602 / 733	500 / 557	523 / 609
		<b>GMT</b>	<b>7023.2</b>	<b>133.4</b>	<b>6988.8</b>
		(95% CI)	(6308, 7819)	(124, 144)	(6228, 7843)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	612 / 733	5155 / 557	535 / 609
		<b>GMT</b>	<b>37545.8</b>	<b>139.1</b>	<b>35839.3</b>
		(95% CI)	(34465, 40903)	(128, 151)	(32725, 39250)
No	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1040 / 1256	838 / 932	870 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>7313.1</b>	<b>137.2</b>	<b>7828.9</b>
		(95% CI)	(6782, 7886)	(130, 145)	(7208, 8503)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1066 / 1256	864 / 932	903 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>41039.2</b>	<b>148.5</b>	<b>39139.3</b>
		(95% CI)	(38626, 43603)	(138, 159)	(36679, 41764)

表 32 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗 RBD 抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
COUNTRY <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
UK	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1177 / 1474	850 / 944	931 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>6694.6</b>	<b>121.8</b>	<b>6971.7</b>
		(95% CI)	(6235, 7188)	(117, 127)	(6436, 7552)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1169 / 1474	847 / 9441	932 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>46430.0</b>	<b>126.1</b>	<b>44854.3</b>
		(95% CI)	(43823, 49192)	(120, 133)	(42090, 47800)
Brazil	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	435 / 495	422 / 486	435 / 495
		<b>GMT</b>	<b>8566.1</b>	<b>153.8</b>	<b>8566.1</b>
		(95% CI)	(7558, 9708)	(140, 169)	(7558, 9708)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	472 / 495	463 / 486	472 / 495
		<b>GMT</b>	<b>31335.8</b>	<b>170.2</b>	<b>31335.8</b>
		(95% CI)	(28436, 34531)	(153, 190)	(28436, 34531)
South Africa	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	103 / 110	102 / 106	100 / 107
		<b>GMT</b>	<b>8177.66</b>	<b>195.2</b>	<b>8239.6</b>
		(95% CI)	(6448, 10371)	(147, 260)	(6468, 10496)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	110 / 110	105 / 106	107 / 107
		<b>GMT</b>	<b>38770.4</b>	<b>212.1</b>	<b>38922.4</b>
		(95% CI)	(31372, 47914)	(154, 291)	(31320, 48371)
AGE <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
Age 18-64	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1562 / 1815	1225 / 1361	1313 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>7463.7</b>	<b>137.2</b>	<b>7842.5</b>
		(95% CI)	(7015, 7941)	(131, 144)	(7331, 8390)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	1590 / 1815	1258 / 1361	1350 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>43597.3</b>	<b>148.0</b>	<b>42126.5</b>
		(95% CI)	(41425, 45883)	(140, 157)	(39869, 44512)

表 32 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する抗 RBD 抗体価（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
Age ≥65	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	1530 / 264	149 / 175	153 / 215
		<b>GMT</b>	<b>5086.5</b>	<b>122.9</b>	<b>5086.5</b>
		(95% CI)	(4064, 6367)	(106, 142)	(4064, 6367)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	161 / 264	157 / 175	161 / 215
		<b>GMT</b>	<b>24137.5</b>	<b>120.1</b>	<b>24137.5</b>
		(95% CI)	(20756, 28070)	(105, 137)	(20756, 28070)

<sup>a</sup> Data are shown for the seronegative at baseline participants for comorbidity, country, and age subgroups. Participants with indeterminate and missing value of baseline serostatus were not included. Baseline was defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study intervention.

Titre values measured as below LLoQ (204) were imputed to a value that is half of the LLoQ. Titre values measured as above ULoQ (2000000) were imputed at the ULoQ value.

GMT = Geometric Mean Titre; LLoQ = Lower Limit of Quantification; N = number of participants overall in the subgroup category; Nsub = number of participants in each subgroup per treatment group; n = number of participants with a sample included in the assay at that time point; RBD = receptor binding domain; ULoQ = Upper Limit of Quantification.

Source: Immuno Tables 1.7.1.2.1 and 1.7.1.2.2 (Serostatus); Immuno Tables 2.7.1.2.1.a, 2.7.1.2.1.b, 2.7.1.2.2.a, and 2.7.1.2.2.b (Comorbidity); Immuno Tables 3.7.1.2.1.a, 3.7.1.2.1.b, 3.7.1.2.1.c, 3.7.1.2.2.a, 3.7.1.2.2.b, and 3.7.1.2.2.c (Country); Immuno Tables 4.7.1.2.1.a, 4.7.1.2.1.b, 4.7.1.2.2.a, and 4.7.1.2.2.b (Age), Module 5.3.5.3.2.

表 33 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
<b>SEROSTATUS</b>		<b>N</b>	2122	1569	1746
Seronegative	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	801 / 2079	684 / 1536	652 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>60.081</b>	<b>20.817</b>	<b>61.266</b>
		(95% CI)	(54.91, 65.74)	(20.25, 21.39)	(55.46, 67.68)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	834 / 2079	683 / 1536	676 / 1706
		<b>GMT</b>	<b>180.881</b>	<b>21.721</b>	<b>174.773</b>
		(95% CI)	(167.07, 195.83)	(20.93, 22.55)	(159.73, 191.23)
Seropositive	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	26 / 43	25 / 33	25 / 40
		<b>GMT</b>	<b>1484.921</b>	<b>122.801</b>	<b>1473.330</b>
		(95% CI)	(959.00, 2299.27)	(72.66, 207.54)	(934.07, 2323.93)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	26 / 43	21 / 33	25 / 40
		<b>GMT</b>	<b>1004.487</b>	<b>124.464</b>	<b>1026.915</b>
		(95% CI)	(648.43, 1556.05)	(69.87, 221.73)	(652.15, 1617.04)
<b>COMORBIDITY<sup>a</sup></b>		<b>N</b>	1989	1489	1616
Yes	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	279 / 733	259 / 557	230 / 609
		<b>GMT</b>	<b>56.679</b>	<b>21.179</b>	<b>54.005</b>
		(95% CI)	(48.60, 66.10)	(19.99, 22.44)	(45.86, 63.60)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	281 / 733	264 / 557	229 / 609
		<b>GMT</b>	<b>155.556</b>	<b>21.898</b>	<b>145.807</b>
		(95% CI)	(134.49, 179.92)	(20.61, 23.26)	(123.87, 171.62)
No	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	490 / 1256	407 / 932	390 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>60.276</b>	<b>20.496</b>	<b>63.661</b>
		(95% CI)	(53.83, 67.49)	(19.99, 21.01)	(56.00, 72.37)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	514 / 1256	401 / 932	408 / 1007
		<b>GMT</b>	<b>184.840</b>	<b>21.685</b>	<b>178.629</b>
		(95% CI)	(167.80, 203.61)	(20.63, 22.79)	(159.87, 199.59)

表 33 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
COUNTRY <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
UK	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	499 / 1474	378 / 944	353 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>53.218</b>	<b>20.221</b>	<b>52.572</b>
		(95% CI)	(47.67, 59.41)	(19.91, 20.54)	(46.26, 59.74)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	527 / 1474	375 / 944	372 / 1104
		<b>GMT</b>	<b>187.482</b>	<b>21.403</b>	<b>179.318</b>
		(95% CI)	(170.26, 206.44)	(20.45, 22.40)	(159.49, 201.61)
Brazil	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	217 / 495	205 / 486	217 / 495
		<b>GMT</b>	<b>61.870</b>	<b>20.752</b>	<b>61.870</b>
		(95% CI)	(52.13, 73.43)	(19.71, 21.85)	(52.13, 73.43)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	205 / 495	206 / 486	205 / 495
		<b>GMT</b>	<b>133.883</b>	<b>21.091</b>	<b>133.883</b>
		(95% CI)	(112.61, 159.18)	(20.12, 22.11)	(112.61, 159.18)
South Africa	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	85 / 110	101 / 106	82 / 107
		<b>GMT</b>	<b>113.627</b>	<b>23.351</b>	<b>115.361</b>
		(95% CI)	(83.57, 154.49)	(20.26, 26.91)	(83.94, 158.54)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	102 / 110	102 / 106	99 / 107
		<b>GMT</b>	<b>275.149</b>	<b>24.335</b>	<b>275.588</b>
		(95% CI)	(223.86, 338.19)	(20.73, 28.56)	(223.01, 340.57)
AGE <sup>a</sup>		N	2079	1536	1706
Age 18-64	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	726 / 1815	607 / 1361	577 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>63.149</b>	<b>20.780</b>	<b>65.392</b>
		(95% CI)	(57.39, 69.48)	(20.21, 21.37)	(58.74, 72.79)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	756 / 1815	600 / 1361	598 / 1491
		<b>GMT</b>	<b>190.476</b>	<b>21.868</b>	<b>185.740</b>
		(95% CI)	(175.33, 206.93)	(20.98, 22.79)	(168.87, 204.30)

表 33 部分集団別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）（免疫原性解析対象集団）

Subgroup	Timepoint	Statistic	SDSD + LDSD		SDSD
			AZD1222	Control	AZD1222
Age ≥65	28 days post Dose 1	n / N <sub>sub</sub>	75 / 264	77 / 175	75 / 215
		<b>GMT</b>	<b>37.103</b>	<b>21.105</b>	<b>37.103</b>
		(95% CI)	(29.26, 47.05)	(18.96, 23.49)	(29.26, 47.05)
	28 days post Dose 2	n / N <sub>sub</sub>	78 / 264	83 / 175	78 / 215
		<b>GMT</b>	<b>109.604</b>	<b>20.687</b>	<b>109.604</b>
		(95% CI)	(84.84, 141.59)	(19.34, 222.13)	(84.84, 141.59)

<sup>a</sup> Data are shown for the seronegative at baseline participants for comorbidity, country, and age subgroups.

Participants with indeterminate and missing value of baseline serostatus were not included. Baseline was defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study intervention.

Titre values measured as below LLoQ (40) were imputed to a value that is half of the LLoQ. Titre values measured as above ULoQ (787339) were imputed at the ULoQ value.

GMT = Geometric Mean Titre; LLoQ = Lower Limit of Quantification; N = number of participants overall in the subgroup category; Nsub = number of participants in each subgroup per treatment group; n = number of participants with a sample included in the assay at that time point; nAb = neutralizing antibody; ULoQ = Upper Limit of Quantification.

Source: Immuno Tables 1.7.1.4.1 and 1.7.1.4.2 (Serostatus); Immuno Tables 2.7.1.4.1.a, 2.7.1.4.1.b, 2.7.1.4.2.a, and 2.7.1.4.2.b (Comorbidity); Immuno Tables 3.7.1.4.1.a, 3.7.1.4.1.b, 3.7.1.4.1.c, 3.7.1.4.2.a, 3.7.1.4.2.b, and 3.7.1.4.2.c (Country); Immuno Tables 4.7.1.4.1.a, 4.7.1.4.1.b, 4.7.1.4.2.a, and 4.7.1.4.2.b (Age), Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.5.2 抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）

SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団、SDSD 免疫原性解析対象集団、及び LDSD 免疫原性解析対象集団のいずれでも、ベースライン時の血清反応が陰性であった被験者における抗 S 抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）は、初回接種後 28 日で 98%超、2 回目の接種後 28 日で 99%超であった（表 34 及び第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.7.2.1.2、Table 1.7.2.1.3 参照）。SDSD + LDSD 免疫原性解析対象集団における実ウイルスを用いた中和抗体応答率は高く、初回接種後 28 日で 82.4%、2 回目の接種後 28 日で 99.4%であった（表 34）。SDSD 免疫原性解析対象集団及び LDSD 免疫原性解析対象集団でも同様の結果が得られた（第 5 部 3.5.3.2 項 Immuno Table 1.7.2.3.2、Table 1.7.2.3.3 参照）。これらの結果は COV001 試験のデータ（Folegatti et al 2020a、Barrett et al 2020）と一貫していた。

表 34 ベースライン時の血清反応別の SARS-CoV-2 に対する抗体応答率（ベースライン値に対する 4 倍以上の抗体価上昇を抗体応答と定義）（SDSD + LSDSD 免疫原性解析対象集団）

Visit window Parameter	Seronegative		Seropositive		Total	
	AZD1222 (N = 2079)	Control (N = 1536)	AZD1222 (N = 43)	Control (N = 33)	AZD1222 (N = 2122)	Control (N = 1569)
<b>Spike</b>						
Day 28 post first dose, n	1710	1367	38	32	1748	1399
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	1684 (98.5)	26 (1.9)	32 (84.2)	0 (0.0)	1716 (98.2)	26 (1.9)
95% CI	(97.8, 99.0)	(1.2, 2.8)	(68.7, 94.0)	(NE, 10.9)	(97.4, 98.7)	(1.2, 2.7)
Day 28 post second dose, n	1746	1409	39	30	1785	1439
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	1737 (99.5)	47 (3.3)	26 (66.7)	0 (0.0)	1763 (98.9)	47 (3.3)
95% CI	(99.0, 99.8)	(2.5, 4.4)	(49.8, 80.9)	(NE, 11.6)	(98.1, 99.2)	(2.4, 4.3)
<b>RBD</b>						
Day 28 post first dose, n	1710	1367	38	32	1748	1399
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	1639 (95.8)	17 (1.2)	33 (86.8)	0 (0.0)	1672 (95.7)	17 (1.2)
95% CI	(94.8, 96.7)	(0.7, 2.0)	(71.9, 95.6)	(NE, 10.9)	(94.6, 96.6)	(0.7, 1.9)
Day 28 post second dose, n	1746	1409	39	30	1785	1439
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	1731 (99.1)	39 (2.8)	31 (79.5)	0 (0.0)	1762 (98.7)	39 (2.7)
95% CI	(98.6, 99.5)	(2.0, 3.8)	(63.5, 90.7)	(NE, 11.6)	(98.1, 99.2)	(1.9, 3.7)
<b>nAb (live neutralization assay)</b>						
Day 28 post first dose, n	187	65	2	0	189	65
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	154 (82.4)	3 (4.6)	1 (50.0)	-	155 (82.0)	3 (4.6)
95% CI	(76.1, 87.5)	(1.0, 12.9)	(1.3, 98.7)	-	(75.8, 87.2)	(1.0, 12.9)
Day 28 post second dose, n	157	41	3	0	160	41
≥ 4-fold rise from baseline (seroresponse, %)	156 (99.4)	4 (9.8)	1 (33.3)	-	157 (98.1)	4 (9.8)
95% CI	(96.5, 100.0)	(2.7, 23.1)	(0.8, 90.6)	-	(94.6, 99.6)	(2.7, 23.1)

Titre values measured as below LLoQ are imputed to a value that is half of the LLoQ. Titre values measured as above ULoQ are imputed at the ULoQ value. Seroresponse is defined as ≥ 4-fold rise in titre level from the baseline level (ie, the last non-missing measurement taken before the Day 0 vaccination). 95% CIs for seroresponse rate are using Clopper-Pearson methodology. Counts and summary statistics are based on participants who have non-missing titre values at baseline and the applicable visit.

Spike antibody assay: LLoQ = 33; ULoQ = 2000000. RBD antibody assay: LLoQ = 204; ULoQ = 2000000. nAb assay: LLoQ = 15; ULoQ = 1858.

Source: Table 1.7.2.1.1, 1.7.2.2.1, 1.7.2.3.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.6 接種間隔の探索的解析

併合解析に含めた臨床試験は、用法・用量を評価するためにデザインされたものではなかった。しかし、初期の分析法による製剤の濃度の不一致により、一部の被験者は予定より低い用量の接種を受けた。また、本臨床開発プログラムは急速に拡大され、並行して製造規模の拡大が行われたことによる供給可能量の制限のため、2回目のワクチン接種が遅延し、被験者間で接種間隔の差が生じた。

本項では、ワクチン有効率に対する接種間隔の影響を評価するために実施した有効性及び免疫原性の併合データにおける探索的解析の結果を記載する。DCO1 のデータ（臨床的有効性 2.7.3 項を参照）において、LSD の接種時のワクチン有効率の差は主に接種間隔の延長によるものであることが示されたため、DCO2 では用量に関する解析は実施しなかった。

#### 2.7.3.3.6.1 液性免疫原性に対する接種間隔の影響

AZD1222 の 2 回接種時の免疫原性に対する接種間隔の影響を探索的に解析した。SDSD の初回接種後及び 2 回目の接種後の抗 S 抗体価を接種間隔別に解析した（表 35）。初回接種後の抗 S 抗体価は類似していたが、2 回目の接種後の抗 S 抗体価は接種間隔の延長に伴い明らかに上昇する傾向が認められた。中和抗体価（偽型ウイルス）についても同様の傾向が認められた

（表 36）。接種間隔が最も短い（4 週未満）の被験者でも GMT は高かったが、接種間隔が 4 週未満の被験者は少なく、信頼区間は広いため、これらのデータの解釈には注意が必要であると考えられる。

上記のデータから、接種間隔の延長は免疫原性の増強と関連していることが強く示唆された。

表 35 接種間隔別の SARS-CoV-2 に対する抗スパイク抗体価 (SDSD 血清反応陰性免疫原性解析対象集団)

Visit Window	Statistic	SDSD			
		AZD1222			
		< 4 wks	≥ 4 to < 8 wks	≥ 8 to ≤ 12 wks	> 12 wks
		N = 32	N = 815	N = 587	N = 272
Baseline	N	31	691	560	256
	<b>GMT</b>	<b>62.36</b>	<b>60.02</b>	<b>54.12</b>	<b>55.40</b>
	95% CI for GMT	(37.9, 102.7)	(54.7, 65.9)	(49.4, 59.3)	(48.0, 64.0)
Day 28 post the first dose	N	32	665	513	256
	<b>GMT</b>	<b>13523.33</b>	<b>8003.77</b>	<b>8681.29</b>	<b>8162.34</b>
	95% CI for GMT	(8968.3, 20391.9)	(7323.5, 8747.2)	(7866.4, 9580.6)	(7098.4, 9385.7)
Day 28 post the second dose	N	30	672	553	256
	<b>GMT</b>	<b>28940.42</b>	<b>22069.86</b>	<b>35258.11</b>	<b>53475.18</b>
	95% CI for GMT	(20505.2, 40845.7)	(20578.3, 23669.6)	(32712.7, 38001.5)	(47719.1, 59925.6)

Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study intervention.

Titer values measured as below LLoQ (33) are imputed to a value that is half of the LLoQ. Titer values measured as above ULoQ (2000000) are imputed at the ULoQ value.

Participants with indeterminate and missing value of baseline serostatus are not included.

Abbreviations: S = Spike, GMT = Geometric Mean Titer, CI = Confidence Interval, LLoQ = Lower Limit of Quantification, ULoQ = Upper Limit of Quantification, NE = Not Evaluable.

Sources: Supplemental Tables IEMT 193.1.1.2.a, 193.1.1.2.b, 193.1.1.2.c, 193.1.1.2.e, Module 5.3.5.3.2.

表 36 接種間隔別の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価（偽型ウイルス中和抗体分析法）  
（SDSD 血清反応陰性免疫原性解析対象集団）

Visit Window	Statistic	SDSD			
		AZD1222			
		< 4 wks	≥ 4 to < 8 wks	≥ 8 to ≤ 12 wks	> 12 wks
		N = 32	N = 815	N = 587	N = 272
Baseline	N	20	396	195	127
	<b>GMT</b>	<b>23.766</b>	<b>20.662</b>	<b>20.291</b>	<b>20.000</b>
	95% CI for GMT	(16.56, 34.10)	(19.99, 21.35)	(19.72, 20.88)	(NE, NE)
Day 28 post the first dose	N	18	352	172	110
	<b>GMT</b>	<b>189.084</b>	<b>53.856</b>	<b>68.915</b>	<b>64.028</b>
	95% CI for GMT	(100.67, 355.16)	(47.26, 61.38)	(56.72, 83.72)	(49.56, 82.71)
Day 28 post the second dose	N	17	356	182	121
	<b>GMT</b>	<b>326.744</b>	<b>130.936</b>	<b>215.953</b>	<b>272.323</b>
	95% CI for GMT	(207.22, 515.22)	(115.22, 148.79)	(187.10, 249.25)	(219.92, 337.22)

Baseline is defined as the last non-missing measurement taken prior to the first dose of study intervention.

Titer values measured as below LLoQ (40) are imputed to a value that is half of the LLoQ. Titer values measured as above ULoQ (787339) are imputed at the ULoQ value.

Participants with indeterminate and missing value of baseline serostatus are not included.

Abbreviations: NAb = Neutralizing Antibody, GMT = Geometric Mean Titer, CI = Confidence Interval, LLoQ = Lower Limit of Quantification, ULoQ = Upper Limit of Quantification, NE = Not Evaluable.

Source: Supplemental Tables IEMT 193.1.4.2.a, 193.1.4.2.b, 193.1.4.2.c, 193.1.4.2.e, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.3.6.2 有効性に対する接種間隔の影響

SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団及び SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団におけるワクチン有効率を接種間隔別に解析した（表 37）。いずれの解析対象集団でも、免疫原性の結果からの予測と一致して、接種間隔の延長に伴うワクチン有効率の上昇傾向が認められた。

表 37 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の症候性 COVID-19 の発現に対する接種間隔別のワクチン有効率 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)

Analysis set Time interval between Dose 1 and Dose 2	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD + LDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set</b>					
< 4 weeks	1 / 206 (0.49)	3 / 203 (1.48)	66.56	(-221.83, 96.53)	0.343
≥ 4 to < 8 weeks	47 / 4312 (1.09)	90 / 4200 (2.14)	50.48	(29.56, 65.19)	<0.001
≥ 8 to ≤ 12 weeks	23 / 2308 (1.00)	92 / 2348 (3.92)	74.97	(60.48, 84.14)	<0.001
> 12 weeks	13 / 1771 (0.73)	63 / 1830 (3.44)	78.91	(61.68, 88.39)	<0.001
< 6 weeks	35 / 3905 (0.90)	76 / 3871 (1.96)	55.09	(32.99, 69.90)	<0.001
≥ 6 to 8 weeks	20 / 1124 (1.78)	44 / 1023 (4.30)	59.72	(31.68, 76.25)	<0.001
9 to 11 weeks	14 / 1530 (0.92)	52 / 1594 (3.26)	72.25	(49.95, 84.61)	<0.001
≥ 12 weeks	15 / 2038 (0.74)	76 / 2093 (3.63)	79.99	(65.20, 88.50)	<0.001
<b>SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set</b>					
< 4 weeks	1 / 206 (0.49)	3 / 203 (1.48)	66.56	(-221.83, 96.53)	0.343
≥ 4 to < 8 weeks	47 / 4294 (1.09)	90 / 4183 (2.15)	50.48	(29.55, 65.19)	<0.001
≥ 8 to ≤ 12 weeks	18 / 1555 (1.16)	66 / 1580 (4.18)	72.64	(53.95, 83.75)	<0.001
> 12 weeks	8 / 1146 (0.70)	38 / 1213 (3.13)	77.62	(51.98, 89.57)	<0.001
< 6 weeks	35 / 3890 (0.90)	76 / 3856 (1.97)	55.10	(33.00, 69.91)	<0.001
≥ 6 to 8 weeks	20 / 1112 (1.80)	44 / 1009 (4.36)	59.92	(32.01, 76.37)	<0.001
9 to 11 weeks	11 / 906 (1.21)	32 / 958 (3.34)	63.65	(27.96, 81.66)	0.004
≥ 12 weeks	8 / 1293 (0.62)	45 / 1356 (3.32)	81.31	(60.31, 91.20)	<0.001

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

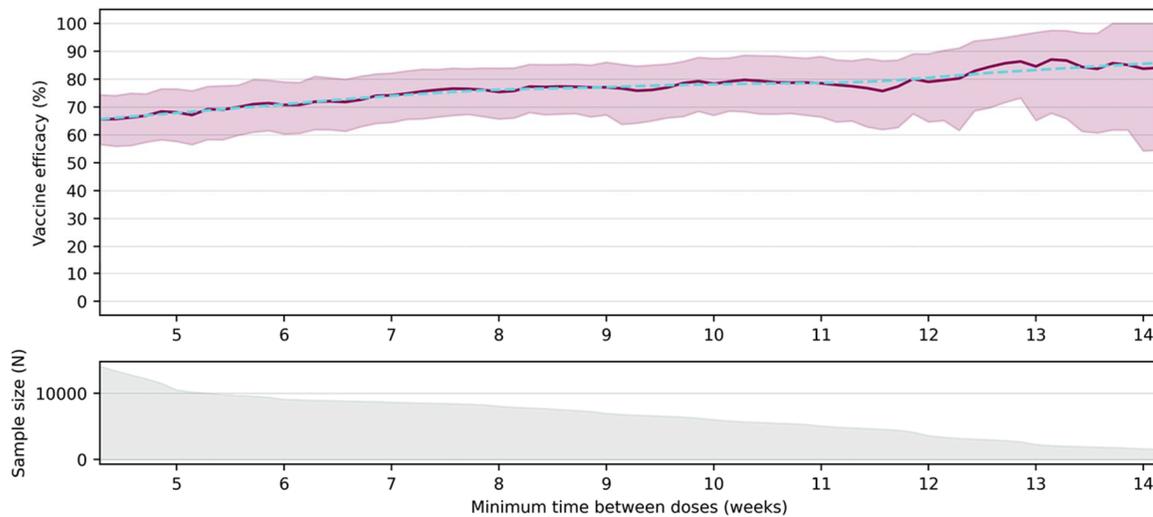
Abbreviations: CI = Confidence Interval. VE = Vaccine Efficacy.

Source: Supplemental Tables IEMT 142.1.1.1.1, 142.1.1.1.2, 142.1.1.1.3, 142.1.1.1.4, 142.1.1.2.1, 142.1.1.2.2, 142.1.1.2.3, and 142.1.1.2.4; Supplemental Tables IEMT 143.1.1.1.1, 143.1.1.1.2, 143.1.1.1.3, 143.1.1.1.4, 143.1.1.2.1, 143.1.1.2.2, 143.1.1.2.3, and 143.1.1.2.4, Module 5.3.5.3.2.

SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団及び SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団におけるワクチン有効率に対する接種間隔の影響を探索的に解析した。接種間隔が短い被験者から長い被験者の順番で解析対象から順次除外し、解析対象に残った被験者における最短接種間隔ごとのワクチン有効率を再計算した。解析対象に残るための最短接種間隔は、30日から100日まで1日ずつ増加させた。これは順番に70個の部分集団解析を実施することに相当し、解析を実施するごとに部分集団の被験者数は減少し、接種間隔の最小値及び中央値は増加する。不確実性を近似させるため、抽出されたデータセットごとにブートストラップ法による無作為復元抽出を1000回実施し、抽出した標本におけるワクチン有効率を要約した。その結果を図14

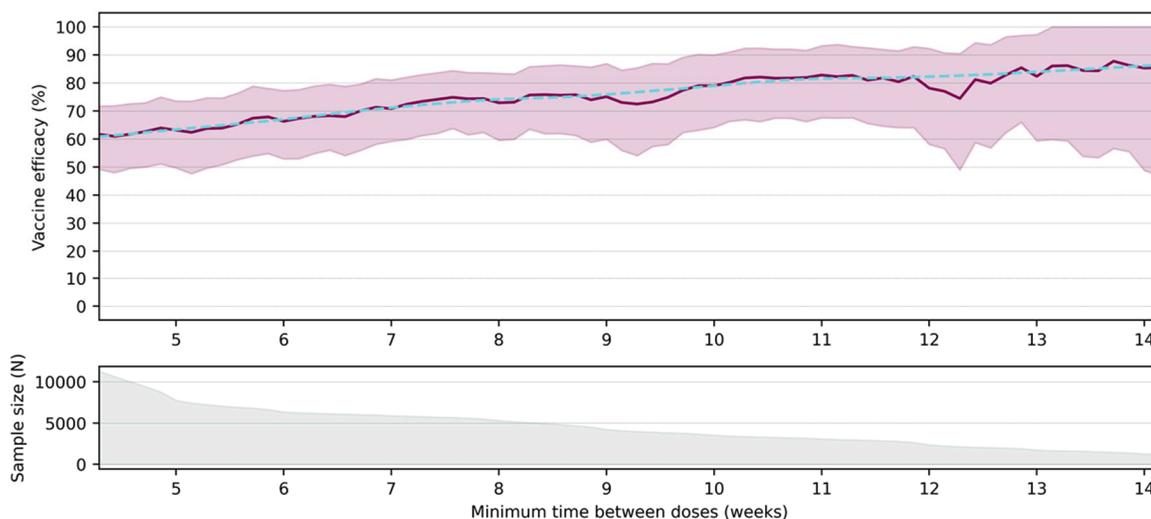
(SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) 及び図15 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団) に示す。図の赤色の実線はワクチン有効率の中央値の個々の値、青色の破線は平滑化した中央値の線、網掛け領域は経験的95% CIを表す。最短接種間隔ごとのワクチン有効率の中央値の曲線のグラフの下には、各中央値の算出に含まれる被験者数を図示した。接種間隔が約12週間以降は被験者数が少なく、信頼区間が広くなるため、傾向の解釈には注意が必要であると考えられる。これらの試験における接種間隔の最小値は4週間であったため、以降に示す図のX軸は最短接種間隔である4週間から示す。

図 14 ワクチン有効率の中央値の探索的解析 (SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)



Source: Data on file.

図 15 ワクチン有効率の中央値の探索的解析 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団)



Source: data on file.

### 2.7.3.3.7 有効性及び液性免疫原性の結果のまとめ

DCO2 時点における併合データの主要解析では、有効性の主要解析対象集団は 17178 例であり、2 回目の接種後 15 日以降の追跡期間の中央値は 68 日であった。AZD1222 の 2 回接種による COVID-19 に対するワクチン有効率は 66.73% (95% CI : 57.41%, 74.01%) であった。主要評価項目の主要解析における信頼区間の下限は、事前に規定した統計上の成功の基準 (20%) を上回り、より厳格な基準 (30%) も上回った。AZD1222 の SD の初回接種後 22 日以降における COVID-19 に関連した入院 (WHO の重症度が Grade 4 以上) は完全に予防された (AZD1222 群 0 例、対照群 14 例 [うち 2 例は COVID-19 関連死 1 例を含む重症 COVID-19])。国別のワクチン有効率は英国とブラジルでは同程度であったが、南アフリカでは COVID-19 症例数が少なく、確定的に結論付けることは困難であった。SDSD の接種時には、予防効果は初回接種後 22 日から認められ、少なくとも 12 週間まで持続することが示された。これにより、2 回目は 4~12 週間隔で接種可能と考えられた。

AZD1222 の免疫原性は高く、SD 又は LD の初回接種後の抗 S 抗体応答率は 98% 超であった。実ウイルスを用いた中和抗体応答率は初回接種後では 82.4% であったが、2 回目の接種後に 99.4% へ上昇した。抗 S 抗体価及び中和抗体価は、初回と 2 回目の接種間隔の延長に伴い上昇した。これらの抗体価の上昇と一致して、12 週間までの接種間隔の延長に伴い、ワクチン有効率の明らかな上昇傾向が認められた。

基礎疾患を有する成人では、全体集団と同様のワクチン有効率及び免疫応答が認められた。高齢者 (65 歳以上) では、ワクチン有効率を評価するためのイベント数が少なかったが、データの傾向は全体集団と一貫していた。高齢者における抗 S 抗体及び実ウイルスを用いた中和抗体応答率は非高齢者と同程度であったが、抗 S 抗体価及び中和抗体価は低い傾向が認められ、接種間隔による交絡を受けている可能性が考えられた (2.7.3.3.5.1.2 項参照)。現時点ではこの所見の臨床的な意義は不明である。

以上より、有効性及び免疫原性のデータから、基礎疾患を有する被験者及び 65 歳以上の被験者を含む成人の集団における AZD1222 のベネフィットが示され、AZD1222 の 4～12 週間隔の標準用量の 2 回接種 (SDSD) の用法・用量が支持された。

### 2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

併合解析を含めた AZD1222 の臨床試験 (COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験) における AZD1222 の用法・用量は、 $5 \times 10^{10}$  vp の 1 回又は 2 回の筋肉内接種であり、2 回目の接種は同一用量で初回接種後約 4、8、又は 12 週に実施することを計画した。これらの用法・用量は、少なくとも 4 種の動物種 (マウス、フェレット、ブタ、非ヒト霊長類) から蓄積された知見、並びに異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクターワクチン (ChAd63 など) の臨床経験に基づいて設定し、COV002 より後の試験では先行する COV001 試験における AZD1222 の 2 回接種時の安全性及び免疫原性データを参考とした。AZD1222 の臨床試験における用法・用量の選択の詳細については、臨床薬理試験 2 の 2.7.2.1.3.1 項を参照のこと。

推奨用法・用量の設定根拠は 2.7.3.3.7 項に要約した。併合データの主要解析における有効性及び免疫原性のデータに基づくと、AZD1222 の推奨用法・用量は、4～12 週間隔の標準用量

( $5 \times 10^{10}$  vp) の 2 回接種である。SD の初回接種による COVID-19 に対する予防効果は、初回接種後約 3 週 (22 日) に認められた。細胞性免疫反応及び液性免疫反応により AZD1222 の高い免疫原性が示され、有効性の結果が裏付けられた。SD の 2 回目の接種により液性免疫反応は大きく増加した。SD の 2 回接種 (SDSD) の接種間隔は 12 週間まで延長可能であり、接種間隔の延長に伴うワクチン有効率の明らかな上昇傾向が認められた。12 週間を超える接種間隔のデータは少なく、頑健な評価をする上で不十分であった。

### 2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

#### 2.7.3.5.1 有効性の評価を目的とした試験における AZD1222 の長期曝露

AZD1222 は 1 回接種又は通常 4～12 週 (最長 26 週) 間隔の 2 回接種を実施したため、該当データはない。

#### 2.7.3.5.2 長期試験における有効性の解析

AZD1222 の効果の持続について、2 回目の接種後 1 年までの評価を実施する予定である。併合データの主要解析のデータカットオフ時点では、試験を完了した被験者はいなかった。有効性の主要解析対象集団では、2 回目の接種後 15 日 (有効性の主要評価項目の評価時点) 以降の追跡期間の中央値は 68.0 日 (最大値: 149 日)、初回接種後の追跡期間の中央値は 143.0 日 (最大値: 223 日) であった (表 11)。

## 2.7.3.6 付録

### 2.7.3.6.1 併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の主な選択 及び除外基準の比較

表 38 併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の選択基準

Inclusion Criterion	COV001	COV002	COV003	COV005
Adults aged 18-55 years	Yes	Yes	Yes	Yes
Adults aged 56 to 69 years	No	Yes	Yes	No
Adults aged 70 years and over <sup>a</sup>	No	Yes	Yes	No
Able and willing (in the Investigator's opinion) to comply with all study requirements	Yes	Yes	Yes	Yes
Willing to allow investigators to discuss the participant's clinical history with their general practitioner/personal physician and access medical records relevant to the study procedures	Yes	Yes	Yes	No
Willing to allow investigators to review available medical records, and review all medical and laboratory records if participant is admitted to hospital with respiratory tract infection suspected or confirmed to be COVID-19	No	No	No	Yes
Only for women of childbearing age willing to practice continuous effective birth control during the study, and a negative pregnancy test on the screening and vaccination day(s)	Yes	Yes	Yes	Yes
Agreement to refrain from blood donation during the course of the study	Yes	Yes	Yes	Yes
Provide written informed consent	Yes	Yes	Yes	Yes
Health professionals and adults at high risk of exposure to SARS-CoV-2	No	No	Yes	No
Serology with SARS-CoV-2 negative IgG antibodies	No	No	Yes <sup>b</sup>	No
<b>HIV-Related</b>				
For Study COV002 Group-12 (HIV sub-study): HIV positive; receiving anti-retroviral therapy; undetectable HIV viral load; CD4 > 350 cells/mL	No	Yes	No	No
For Study COV005 Groups 1 and 2 only: documented result of not being infected with HIV (including screening by a rapid HIV antibody test) within 2 weeks of randomisation	No	No	No	Yes
For Study COV005 Group 3 only (ie, HIV-infected), need to have been on anti-retroviral treatment for at least 3 months and HIV-1 viral load < 1000 copies/mL within 2 weeks of randomisation	No	No	No	Yes

<sup>a</sup> This age group was enrolled sequentially following the 56 to 69 years age group.

<sup>b</sup> For Study COV003: This inclusion criterion only applies to participants enrolled prior to protocol version [REDACTED].

Source: University of Oxford-sponsored study protocols for COV001 version [REDACTED], COV002 version [REDACTED], COV003 version [REDACTED], COV005 version [REDACTED].

表 39 併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の除外基準

Exclusion Criterion	COV001	COV002	COV003	COV005
<b>Medical Conditions</b>				
Any autoimmune conditions, except mild psoriasis, well-controlled autoimmune thyroid disease, vitiligo, or stable coeliac disease not requiring immunosuppressive or immunomodulatory therapy	Yes	No	No	No
History of allergic disease or reactions likely to be exacerbated by any component of the AZD1222 (or MenACWY, if applicable) vaccine	Yes	Yes	Yes	Yes
Any history of angioedema	Yes	Yes	Yes	Yes
Any history of anaphylaxis	Yes	Yes	Yes	Yes
Pregnancy, lactation, or willingness/intention to become pregnant during the study	Yes	Yes	Yes	Yes
Current diagnosis of or treatment for cancer (except basal cell carcinoma of the skin and cervical carcinoma in situ)	No	Yes	Yes	No
History of cancer (except basal cell carcinoma of the skin and cervical carcinoma in situ)	Yes	Yes	Yes	Yes
History of serious psychiatric condition likely to affect participation in the study	Yes	Yes	Yes	Yes
Bleeding disorder	Yes	Yes	Yes	Yes
Continuous use of anticoagulants, such as coumarins and related anticoagulants (ie, warfarin) or novel oral anticoagulants (ie, apixaban, rivaroxaban, dabigatran, and edoxaban)	No	Yes	Yes	No
HbSAg positivity on the screening sample, or any sample obtained within three months of randomisation	No	No	No	Yes
Any other serious chronic illness requiring hospital specialist supervision	Yes	No	No	Yes
Chronic respiratory diseases, including mild asthma	Yes	No	No	Yes
Chronic cardiovascular disease (including hypertension), gastrointestinal disease, liver disease (except Gilberts Syndrome), renal disease, endocrine disorder (including diabetes), and neurological illness (excluding migraine)	Yes	No	No	No
Severe and/or uncontrolled cardiovascular disease, respiratory disease, gastrointestinal disease, liver disease, renal disease, endocrine disorder, and neurological illness (mild/moderate well controlled comorbidities are allowed)	No	Yes	Yes	No
Seriously overweight (BMI $\geq$ 40 kg/m <sup>2</sup> )	Yes	No	No	Yes
Seriously underweight (BMI $\leq$ 18 kg/m <sup>2</sup> )	Yes	No	No	No
Alcohol or drug abuse	Yes	Yes	Yes	Yes
Suspected or known injecting drug abuse in the 5 years preceding enrolment	Yes	No	No	Yes
Any clinically significant abnormal finding on screening biochemistry or haematology blood tests	Yes	No	No	No
Any clinically significant abnormal finding on screening urinalysis	Yes	No	No	Yes

表 39 併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の除外基準

Exclusion Criterion	COV001	COV002	COV003	COV005
Any other significant disease, disorder or finding which may significantly increase the risk to the volunteer because of participation in the study, affect the ability of the volunteer to participate in the study or impair interpretation of the study data	Yes	Yes	Yes	Yes
Chronic medical conditions such as chronic lung disease, chronic liver disease, chronic renal failure, chronic heart disease, congenital genetic syndromes (eg, Trisomy 21)	No	Group 3	No	No
Chronic disease inclusive of: a) Hypertension if $\geq$ Grade 2 based on DAIDS AE Grading Version 2.1-July 2017; b) Congestive heart failure; c) Chronic obstructive pulmonary disease by GOLD classification of $\geq 2$ ; d) Evidence of coronary artery disease as manifested by cardiac interventions or cardiac medications for control of symptoms; e) Chronic type 2 diabetes (adult onset) requiring insulin; f) Chronic kidney disease/renal insufficiency; g) Chronic gastrointestinal and hepatic diseases; or h) Chronic neurological diseases	No	No	No	Yes
Grade 2 or higher level of abnormality for FBC, U&E, or LFT based on DAIDS Grading Criteria	No	No	No	Yes
<b>Prior/Concomitant Therapy or Prior Clinical Study</b>				
Prior receipt of any vaccines (licensed or investigational) $\leq 30$ days before enrolment	Yes	No	Yes	No
Planned receipt of any vaccine other than the study intervention within 30 days before and after each study vaccination	Yes	Yes	Yes	Yes
Exception for seasonal influenza vaccine; participants encouraged to receive this vaccination at least 7 days before or after study vaccine	Yes	Yes	No	No
Prior receipt of an investigational or licensed vaccine likely to impact on interpretation of the study data	Yes	Yes <sup>a</sup>	Yes	Yes
Planned or ongoing participation in any other interventional studies (of licensed or investigational products) $\leq 30$ days before enrolment and for the duration of the study	No	No	No	No
Administration of immunoglobulins and/or any blood products within the 3 months preceding the planned administration of study intervention	Yes	Yes	Yes	Yes
History of allergic disease or reactions likely to be exacerbated by paracetamol	Yes <sup>b</sup>	Yes <sup>b</sup>	Yes	No

表 39 併合解析に含めた Oxford 大学による臨床試験の除外基準

Exclusion Criterion	COV001	COV002	COV003	COV005
<b>COVID-19 Related</b>				
History of laboratory-confirmed COVID-19	Yes	Yes	Yes	Yes
New onset of fever or a cough or shortness of breath or anosmia/ageusia since February 2020	Yes	No	No	No
New onset of fever or a cough or shortness of breath in the 30 days preceding screening and/or enrolment	No	No	No	Yes
High risk of exposure before enrolment	Yes	No	No	No
Living in the same household as any vulnerable groups at risk of severe COVID-19	Yes	No	No	No
Known close contact with a person that was infected with SARS-CoV-2	No	No	No	Yes
Participation in COVID-19 prophylactic drug trials for the duration of the study <sup>c</sup>	No	Yes	Yes	No
Participation in SARS-CoV-2 serological surveys where participants are informed of their serostatus for the duration of the study	No	Yes	No	No
Seropositivity to SARS-CoV-2 before enrolment	No	Yes	Yes <sup>d</sup>	No
Use of any unproven registered and unregistered treatments for COVID-19	No	No	No	Yes
Evidence of current SARS-CoV-2 infection detected by molecular assay detection of SARS-CoV-2 done within 96 hours prior to randomisation	No	No	No	Yes
Acute respiratory and/or non-respiratory illness consistent with potential COVID-19	No	No	No	Yes

<sup>a</sup> For Study COV002: This exclusion criteria does not apply to group 11, as recruitment is targeted at those volunteers who previously received a ChAdOx1 vectored vaccine.

<sup>b</sup> Subset of participants receiving paracetamol

<sup>c</sup> Participation in COVID-19 treatment studies is allowed in the event of hospitalisation due to COVID-19.

<sup>d</sup> For Study COV003: This inclusion criterion only applies to participants enrolled prior to protocol version [REDACTED].

BMI = body mass index; DAIDS = Division of Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); FBC = full blood count; GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; HbSAg = hepatitis B surface antigen; LFT = liver function test; MenACWY = meningococcal Group A, C, W-135 and Y conjugate vaccine; U&E = urea and electrolytes.

Source: University of Oxford-sponsored study protocols for COV001 version [REDACTED], COV002 version [REDACTED], COV003 version [REDACTED], COV005 version [REDACTED].

### 2.7.3.6.2 SDSL 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）における有効性データ（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

EMA の医薬品委員会からの要求により、COV002 試験（英国）及び COV003 試験（ブラジル）で接種間隔 4～12 週の SDSL の接種を受けた被験者のみを対象として、DCO2（2020 年 12 月 7 日）時点の重要項目の結果を以下に示す。

本項で用いた解析対象集団は、2.7.3.1.2.2.1 項で定義した集団のうち、COV002 試験及び COV003 試験の被験者のみを含む集団である。

表 40 2.7.3.6.2 項の解析における Estimand

Serostatus	Dose and Regimen	Time period of endpoints	Case Definitions	Intercurrent Events
Seronegative	SDSD + LSDSD	From 15 days post dose 2	COVID-19 (primary case definition)	As in 表 7
Seronegative	SDSD	From 15 days post dose 2	COVID-19 (primary case definition)	
Seronegative	SDSD 4-12 weeks dose interval	From 15 days post dose 2	COVID-19 (primary case definition) COVID-19 Severe Disease COVID-19 Hospital Admission COVID-19 ICU COVID-19 Death Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection	
Seronegative	First dose is SD	From 22 days post dose 1	COVID-19 (primary case definition) COVID-19 Severe Disease COVID-19 Hospital Admission COVID-19 ICU COVID-19 Death	

#### 2.7.3.6.2.1 人口統計学的及び他の基準値の特性

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）における人口統計学的特性及びベースライン時の特性を表 41 に示す。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）における人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、全接種安全性解析対象集団と概して類似していた。

表 41 人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週])

	Pooled (COV002 + COV003)	
	AZD1222 (N = 5258)	Control (N = 5210)
Age (years) at screening		
n	5258	5210
Mean	44.37	44.46
SD	15.22	15.18
Median	42.00	42.00
Min	18.0	18.0
Max	86.0	88.0
Age group at screening, n (%)		
18 to 64 years	4572 (87.0)	4545 (87.2)
≥ 65 years	686 (13.0)	665 (12.8)
18 to 55 years	3934 (74.8)	3907 (75.0)
56 to 69 years	852 (16.2)	824 (15.8)
≥ 70 years	472 (9.0)	479 (9.2)
Sex, n (%)		
Female	2898 (55.1)	2888 (55.4)
Male	2360 (44.9)	2322 (44.6)
Transgender	0	0
Race <sup>a</sup> , n (%)		
White	4005 (76.2)	4012 (77.0)
Asian	177 (3.4)	156 (3.0)
Black	335 (6.4)	334 (6.4)
Other	426 (8.1)	387 (7.4)
Mixed	305 (5.8)	312 (6.0)
Unknown	10 (0.2)	9 (0.2)
Body Mass Index (BMI) (kg/m <sup>2</sup> )		
n	5230	5179
Mean	26.47	26.65
SD	4.874	4.986
Median	25.70	25.80
Min	13.3	15.0
Max	68.5	64.1
BMI category, n (%)		
< 30 kg/m <sup>2</sup>	4151 (78.9)	4085 (78.4)
≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	1079 (20.5)	1094 (21.0)
Missing	28 (0.5)	31 (0.6)
Serostatus at Day 0, n (%)		
Negative	5258 (100)	5210 (100)

表 41 人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週])

	Pooled (COV002 + COV003)	
	AZD1222 (N = 5258)	Control (N = 5210)
Cardiovascular Disorder, n (%)		
Yes	861 (16.4)	827 (15.9)
No	4397 (83.6)	4383 (84.1)
Chronic heart failure	2 (<0.1)	1 (<0.1)
Ischaemic heart disease (including angina)	24 (0.5)	14 (0.3)
Atrial fibrillation	14 (0.3)	20 (0.4)
Peripheral vascular disease	6 (0.1)	10 (0.2)
Valvular heart disease	9 (0.2)	19 (0.4)
Hypertension	643 (12.2)	612 (11.7)
Myocardial infarction	10 (0.2)	10 (0.2)
Other	153 (2.9)	141 (2.7)
Respiratory disease, n (%)		
Yes	575 (10.9)	539 (10.3)
No	4683 (89.1)	4671 (89.7)
COPD (including chronic bronchitis and emphysema)	9 (0.2)	13 (0.2)
Bronchiectasis	5 (0.1)	6 (0.1)
Asthma	362 (6.9)	352 (6.8)
Other	199 (3.8)	168 (3.2)
Diabetes, n (%)		
Yes	202 (3.8)	165 (3.2)
No	5056 (96.2)	5045 (96.8)
Type 1 Diabetes	12 (0.2)	8 (0.2)
Type 2 diabetes not using insulin	147 (2.8)	99 (1.9)
Type 2 diabetes using insulin	12 (0.2)	13 (0.2)
Other	31 (0.6)	45 (0.9)
Comorbidity at baseline <sup>b</sup> , n (%)		
Yes	2068 (39.3)	2040 (39.2)
No	3174 (60.4)	3144 (60.3)
Missing	16 (0.3)	26 (0.5)
Current smoker, n (%)		
Yes	251 (4.8)	288 (5.5)
No	5007 (95.2)	4922 (94.5)

表 41 人口統計学的特性及びベースライン時の特性 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週])

	Pooled (COV002 + COV003)	
	AZD1222 (N = 5258)	Control (N = 5210)
Former Smoker, n (%)		
Yes	919 (17.5)	944 (18.1)
No	4088 (77.7)	3976 (76.3)
Missing	251 (4.8)	290 (5.6)

<sup>a</sup> Each race category counts participants who selected that category. Arab is counted under white.

<sup>b</sup> Comorbidities at baseline = Yes if any comorbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease or diabetes) is Yes.

Source: Supplemental Tables IEMT 206.1.1.2 (Demographics), IEMT 206.1.2.2 (Baseline Characteristics), Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.6.2.2 ワクチン有効率の主要解析

事前に規定したワクチン有効率の主要解析として、SDSD + LDSO 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔を問わない) における 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率の結果を表 42 に示す。また、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔を問わない) におけるワクチン有効率も表 42 に示す。これら結果では主要解析のデータカットオフ (DCO2 : 2020 年 12 月 7 日) 時点のデータを用いた。

表 42 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（SDSD + LDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Analysis set Events	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>SDSD s +LSDS Seronegative for Efficacy Analysis Set, Any Dosing Interval</b>					
COVID-19 <sup>a</sup>	82 / 7485 (1.10)	240 / 7475 (3.21)	66.45	(56.91, 73.88)	<0.001
<b>SDSD Seronegative for Efficacy Analysis Set, Any Dosing Interval</b>					
COVID-19 <sup>a</sup>	72 / 6106 (1.18)	189 / 6090 (3.10)	62.58	(50.93, 71.46)	<0.001

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Table IEMT 199.3.1, IEMT 189.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.6.2.3 ワクチン有効率の追加解析

EMA の要求に応じて、SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）におけるワクチン有効率の追加解析を実施した。これら結果では主要解析のデータカットオフ（DCO2：2020 年 12 月 7 日）時点のデータを用いた。

#### 2.7.3.6.2.3.1 COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死に対するワクチン有効率

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4～12 週）における 2 回目の接種後 15 日以降の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率を表 43 に示す。ウイルス学的に確認された COVID-19 に対する AZD1222 のワクチン有効率は 59.50%であった。AZD1222 群では、2 回目の接種後 15 日以降に重症 COVID-19 又は COVID-19 に関連した入院は認められなかった。

表 43 2 回目の接種後 15 日以降の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率  
(SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]) (COV002 試験  
及び COV003 試験のみ)

Events	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
COVID-19 <sup>a</sup>	64 / 5258 (1.22)	154 / 5210 (2.96)	59.50	(45.82, 69.72)	<0.001
Hospitalisation <sup>b</sup>	0 / 5258 (0)	8 / 5210 (0.15)	100	(42.65, NE)	0.007
Severe <sup>c</sup>	0 / 5258 (0)	1 / 5210 (0.02)	-	-	-
Requiring ICU <sup>d</sup>	0 / 5258 (0)	0 / 5210 (0)	-	-	-
Death <sup>e</sup>	0 / 5258 (0)	0 / 5210 (0)	-	-	-

<sup>a</sup> COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

<sup>b</sup> COVID-19 hospital admission is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 4$ .

<sup>c</sup> COVID-19 severe disease is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 6$ .

<sup>d</sup> COVID-19 ICU admission is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 7$ .

<sup>e</sup> COVID-19 death is defined as WHO clinical progression scale = 10.

**COVID-19:** VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset.

**Hospitalisation:** The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as strata factors as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata.

VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

The 4 to 12 weeks dosing interval range corresponds to  $\geq 28$  days to  $\leq 84$  days.

Source: Supplemental Tables IEMT 207.1, IEMT 207.2, IEMT 207.3, IEMT 207.4, IEMT 207.5, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.6.2.3.2 無症候性 SARS-CoV-2 感染に対するワクチン有効率

無症候性 SARS-CoV-2 感染の評価は COV002 試験のみで実施した。SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔 4~12 週) における 2 回目の接種後 15 日以降に発現した初発の無症候性 SARS-CoV-2 感染の発現に対するワクチン有効率を表 44 に示す。症例数が少ないため、無症候性 SARS-CoV-2 感染に対する AZD1222 の有効性を結論付ける十分なエビデンスは示されなかった。

表 44 ロバスト分散を用いた Poisson 回帰モデルを用いた 2 回目の接種後 15 日以降に発現した初発の無症候性 SARS-CoV-2 感染の発現に対するワクチン有効率 (SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]) (COV002 試験のみ)

Event	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection	13 / 1956 (0.66)	14 / 1978 (0.71)	7.66	(-96.25, 56.55)	0.836

<sup>a</sup> Asymptomatic infection was assessed in COV002 only.

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance.

The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model. The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

Asymptomatic SARS-CoV-2 infections are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

The 4 to 12 weeks dosing interval range corresponds to  $\geq 28$  days to  $\leq 84$  days.

Source: Supplemental Table IEMT 207.6, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.6.2.3.3 基礎疾患を有する被験者におけるワクチン有効率

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 (接種間隔 4~12 週) における 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するベースライン時の基礎疾患の有無別のワクチン有効率を表 45 に示す。基礎疾患を有する成人では、AZD1222 の接種による COVID-19 に対する予防効果が認められ、全体集団の結果と一貫していた。

表 45 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するベースライン時の基礎疾患の有無別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）  
（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Comorbidity	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
Yes	25 / 2068 (1.21)	60 / 2040 (2.94)	58.33	(33.59, 73.85)	<0.001
No	39 / 3174 (1.23)	92 / 3144 (2.93)	59.07	(40.50, 71.84)	<0.001

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1 - (incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model. The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study. COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test. COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Table IEMT 207.1.1.a, 207.1.1.b, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.3.6.2.3.4 年齢別のワクチン有効率

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）における 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する年齢別（18~55 歳、56~65 歳、18~65 歳、66 歳以上）のワクチン有効率を表 46 に示す。18~55 歳の被験者におけるワクチン有効率は、COV002 試験と COV003 試験の併合データ全体におけるワクチン有効率（59.50% [95% CI : 45.82, 69.72]、表 43）と類似していた。56~65 歳の被験者及び 66 歳以上の被験者では、COVID-19 症例数が少なく、結果の解釈は困難であった。

表 46 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する年齢別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Age subgroup	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
18 – 55 years	54 / 3934 (1.37)	139 / 3907 (3.56)	61.99	(47.98, 72.23)	<0.001
56 – 65 years	8 / 703 (1.14)	9 / 686 (1.31)	12.88	(-125.89, 66.40)	0.777
18 – 65 years	62 / 4637 (1.34)	148 / 4593 (3.22)	59.01	(44.88, 69.51)	<0.001
≥ 66 years	2 / 621 (0.32)	6 / 617 (0.97)	67.02	(-63.97, 93.37)	0.175

VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. The 95% CI for the VE is obtained by taking  $1$  minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

The 4 to 12 weeks dosing interval range corresponds to  $\geq 28$  days to  $\leq 84$  days.

Source: Supplemental Tables IEMT 208.1.1, IEMT 208.1.2, IEMT 208.1.3, IEMT 208.1.4, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.3.6.2.3.5 接種間隔別のワクチン有効率

SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団（接種間隔 4~12 週）におけるワクチン有効率は、接種間隔が 4 週以上 8 週未満の被験者で 50.40%、8 週以上 12 週以下の被験者で 72.10%であり、接種間隔の延長に伴うワクチン有効率の上昇傾向が認められた（表 47）。これらのデータにより、接種間隔が 4~12 週の範囲内では、接種間隔の延長はワクチン有効率の上昇に関連しているという結論が支持された。

表 47 2 回目の接種後 15 日以降に発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する接種間隔別のワクチン有効率（SDSD 血清反応陰性有効性解析対象集団 [接種間隔 4~12 週]）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Time interval between Dose 1 and Dose 2	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
≥ 4 to < 8 weeks	46 / 3728 (1.23)	88 / 3639 (2.42)	50.40	(29.19, 65.25)	<0.001
≥ 8 to 12 weeks	18 / 1530 (1.18)	66 / 1571 (4.20)	72.10	(53.03, 83.42)	<0.001

VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 15 days post second dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

The 4 to 12 weeks dosing interval range corresponds to  $\geq 28$  days to  $\leq 84$  days.

Time intervals in days:  $\geq 4$  to  $< 8$  weeks corresponds to  $\geq 28$  to  $\leq 55$  days;  $\geq 8$  to 12 weeks corresponds to  $\geq 56$  to  $\leq 84$  days.

Source: Supplemental Tables IEMT 207.1.3.a, IEMT 207.1.3.b, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.3.6.2.3.6 初回接種後から 2 回目の接種までのワクチン有効率

初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率を表 48 に示す。これらのデータから、AZD1222 の接種による予防効果は初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週まで持続することが示された。

表 48 初回接種後 22 日から 2 回目の接種又は初回接種後 12 週までに発現し、SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Time period	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
≥ 22 days post Dose 1 and before Dose 2 <sup>a</sup>	17 / 8032 (0.21)	63 / 8026 (0.78)	73.22	(54.25, 84.32)	<0.001

<sup>a</sup> Censored at 12 weeks post Dose 1.

VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of study code, treatment, age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and ≥ 70 years) as covariates as well as the log of the follow-up time as an offset.

VE is defined as 1-(incidence from the AZD1222 arm / incidence from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was from 22 days post first dose up to 1 year in study. Participants are censored before the second dose of study intervention or 12 weeks post the first dose if earlier.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptoms or WHO grade ≥ 4.

Source: Supplemental Table IEMT 190.1, Module 5.3.5.3.2.

評価時期別のワクチン有効率を表 49 に示す。COV002 試験と COV003 試験の併合データでは、AZD1222 の接種による予防効果は初回接種後 7 日までに認められ、初回接種後 14 日まで増加し、初回接種後 12 週まで持続することが示された。

表 49 SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する国別及び評価時期別のワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Study Time Period	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI (%)	P- value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>COV002 (UK)</b>					
Post Dose 1	47 / 3248 (1.45)	113 / 3247 (3.48)	58.62	(41.94, 70.50) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 – Dose 2	18 / 3248 (0.55)	25 / 3247 (0.77)	28.96	(-29.93, 61.16) <sup>a</sup>	0.267
Dose 1 + 7 days – Dose 2 <sup>c</sup>	7 / 3246 (0.22)	14 / 3245 (0.43)	49.79	(-24.38, 79.73) <sup>a</sup>	0.137
Dose 1 + 14 days – Dose 2 <sup>c</sup>	5 / 3243 (0.15)	12 / 3240 (0.37)	58.13	(-18.80, 85.25) <sup>a</sup>	0.102
Dose 1 + 21 days – Dose 2 <sup>c</sup>	5 / 3241 (0.15)	10 / 3238 (0.31)	49.71	(-47.08, 82.81) <sup>a</sup>	0.209
Dose 1 + 28 days – Dose 2 <sup>c</sup>	4 / 3222 (0.12)	9 / 3220 (0.28)	55.25	(-45.27, 86.21) <sup>a</sup>	0.181
Dose 1 + > 12 weeks – Dose 2	0 / 2328 (0)	1 / 2362 (0.04)	100	(-3856.96, NE) <sup>b</sup>	>0.999
Dose 1 + > 12 weeks (no Dose 2)	10 / 324 (3.09)	10 / 284 (3.52)	15.83	(-101.88, 64.91) <sup>a</sup>	0.699
Dose 2 – Dose 2 + 14 days	6 / 2857 (0.21)	11 / 2902 (0.38)	44.54	(-49.96, 79.49) <sup>a</sup>	0.245
<b>COV003 (Brazil)</b>					
Post Dose 1	127 / 5017 (2.53)	262 / 5022 (5.22)	52.20	(40.93, 61.32) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 – Dose 2	64 / 5017 (1.28)	116 / 5022 (2.31)	44.70	(24.94, 59.26) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 7 days – Dose 2 <sup>c</sup>	42 / 4978 (0.84)	92 / 4985 (1.85)	54.53	(34.49, 68.44) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 14 days – Dose 2 <sup>c</sup>	25 / 4888 (0.51)	78 / 4896 (1.59)	68.13	(49.99, 79.69) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 21 days – Dose 2 <sup>c</sup>	16 / 4810 (0.33)	55 / 4802 (1.15)	71.12	(49.61, 83.45) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 28 days – Dose 2 <sup>c</sup>	9 / 4760 (0.19)	34 / 4736 (0.72)	73.77	(45.34, 87.41) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + > 12 weeks – Dose 2	0 / 2086 (0)	1 / 2015 (0.05)	100	(-3667.26, NE) <sup>b</sup>	0.983
Dose 1 + > 12 weeks (no Dose 2)	2 / 115 (1.74)	3 / 130 (2.31)	16.43	(-403.22, 86.12) <sup>a</sup>	0.845
Dose 2 – Dose 2 + 14 days	14 / 4123 (0.34)	34 / 4045 (0.84)	59.65	(24.82, 78.35) <sup>a</sup>	0.004

表 49 SARS-CoV-2 感染がウイルス学的に確認された初発の COVID-19 の発現に対する国別及び評価時期別のワクチン有効率（全接種有効性解析対象集団、初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Study Time Period	Participants with events, n (%)		VE (%)	95% <sup>a</sup> or 97.5% <sup>b</sup> CI (%)	P- value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
<b>Pooled (COV002 + COV003)</b>					
Post Dose 1	174 / 8265 (2.11)	375 / 8269 (4.54)	54.09	(45.07, 61.63) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 – Dose 2	82 / 8265 (0.99)	141 / 8269 (1.71)	41.90	(23.70, 55.75) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 7 days – Dose 2 <sup>c</sup>	49 / 8224 (0.60)	106 / 8230 (1.29)	54.10	(35.58, 67.29) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 14 days – Dose 2 <sup>c</sup>	30 / 8131 (0.37)	90 / 8136 (1.11)	67.03	(50.17, 78.19) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 21 days – Dose 2 <sup>c</sup>	21 / 8051 (0.26)	65 / 8040 (0.81)	67.99	(47.68, 80.41) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + 28 days – Dose 2 <sup>c</sup>	13 / 7982 (0.16)	43 / 7956 (0.54)	69.94	(44.06, 83.84) <sup>a</sup>	<0.001
Dose 1 + > 12 weeks – Dose 2	0 / 4414 (0)	2 / 4377 (0.05)	100	(-430.60, NE)	0.498
Dose 1 + > 12 weeks (no Dose 2)	12 / 439 (2.73)	13 / 414 (3.14)	15.95	(-84.51, 61.71) <sup>a</sup>	0.665
Dose 2 – Dose 2 + 14 days	20 / 6980 (0.29)	45 / 6947 (0.65)	56.07	(25.60, 74.06) <sup>a</sup>	0.002

<sup>a</sup> VE of AZD1222 versus control, the 95% CI and p value were estimated based on Poisson regression with robust variance including the term of treatment as well as the log of the follow-up time as an offset. VE is defined as 1-(incidence of the infection from the AZD1222 arm / incidence of infection from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

<sup>b</sup> The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on Poisson regression with Exact Conditional Method including the term of treatment. VE is defined as 1-(incidence of the infection from the AZD1222 arm / incidence of infection from the control arm) expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with Exact Conditional Method. The 95% (or 97.5% one-sided) CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% (or 97.5% one-sided) CI of the risk ratio derived from the model. If the maximum likelihood estimate of VE is 100% or negative infinity, the exact 97.5% one-sided CI is reported.

<sup>c</sup> The participants are censored before the second dose of Study Intervention or 12 weeks post the first dose if earlier.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

COVID-19 includes all PCR-confirmed SARS-CoV-2 events with primary symptom or symptoms or WHO grade  $\geq 4$ .

Source: Supplemental Table IEMT 243, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.3.6.2.3.7 初回接種後の COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死に対するワクチン有効率

初回接種後 22 日以降の COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、及び COVID-19 関連死の発現に対するワクチン有効率を表 50 に示す。AZD1222 群では、初回接種後 22 日以降に COVID-19 に関連した入院、重症 COVID-19、COVID-19 に関連した ICU への入院、又は COVID-19 関連死は認められず、AZD1222 の接種による予防効果が支持された。

表 50 初回接種後 22 日以降の各 COVID-19 症例の発現に対するワクチン有効率（初回 SD 血清反応陰性有効性解析対象集団）（COV002 試験及び COV003 試験のみ）

Events	Participants with events		VE (%)	95% CI (%)	P-value
	AZD1222 n / N (%)	Control n / N (%)			
Hospitalisation <sup>a</sup>	0 / 8032 (0)	14 / 8026 (0.17)	100	(69.92, NE)	<0.001
Severe <sup>b</sup>	0 / 8032 (0)	2 / 8026 (0.02)	-	-	-
Requiring ICU <sup>c</sup>	0 / 8032 (0)	1 / 8026 (0.01) <sup>e</sup>	-	-	-
Death <sup>d</sup>	0 / 8032 (0)	1 / 8026 (0.01) <sup>e</sup>	-	-	-

<sup>a</sup> COVID-19 hospital admission is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 4$ .

<sup>b</sup> COVID-19 severe disease is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 6$ .

<sup>c</sup> COVID-19 ICU admission is defined as WHO clinical progression scale  $\geq 7$ .

<sup>d</sup> COVID-19 death is defined as WHO clinical progression scale = 10.

<sup>e</sup> The one patient who had virologically-confirmed COVID-19 requiring ICU is the same patient who died due to COVID-19. This patient is also one of the 2 patients who had severe COVID-19.

The maximum likelihood estimate of VE of AZD1222 versus control, the exact 95% CI (or 97.5% one-sided) and p value were estimated based on stratified Poisson regression with Exact Conditional Method including treatment as factor, study code and age group at screening (18-55 years, 56-69 years, and  $\geq 70$  years) as strata factors as well as the log of total number of participants for each combination of treatment and strata.

VE is defined as  $1 - (\text{incidence from the AZD1222 arm} / \text{incidence from the control arm})$  expressed as a percentage, where the risk ratio is derived from Poisson regression with robust variance. The 95% CI for the VE is obtained by taking 1 minus the 95% CI of the risk ratio derived from the model.

The observation period for the endpoint was 22 days post first dose up to 1 year in study.

COVID-19 events are adjudicated events based on virologically-confirmed results from RT-PCR or other nucleic acid amplification test.

Source: Supplemental Tables IEMT 199.2.1, IEMT 202.1, IEMT 202.2, IEMT 202.3, Module 5.3.5.3.2.

---

第 2 部 CTD の概要

AZD1222

版番号 : ■

---

---

## 2.7.4 臨床的安全性 AZD1222

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	5
臨床的安全性.....	6
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1 緒言.....	7
2.7.4.1.1.2 AZD1222.....	7
2.7.4.1.1.3 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要.....	7
2.7.4.1.1.3.1 AZD1222 の臨床開発プログラム.....	7
2.7.4.1.1.3.2 用法・用量.....	10
2.7.4.1.1.3.3 併合解析.....	10
2.7.4.1.1.3.4 ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験.....	10
2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト.....	16
2.7.4.1.1.4.1 作用機序に基づく影響.....	16
2.7.4.1.1.4.2 注射に伴うリスク.....	16
2.7.4.1.1.4.3 潜在的リスク.....	16
2.7.4.1.1.5 重要な非臨床所見.....	17
2.7.4.1.1.6 安全性の評価項目及び評価方法.....	17
2.7.4.1.1.6.1 統計手法概略.....	19
2.7.4.1.1.7 安全性評価に用いた個々の試験の記述.....	21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	21
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳.....	21
2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況.....	22
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	23
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性.....	23
2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性.....	24
2.7.4.2 有害事象.....	26
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	27
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	27
2.7.4.2.1.1.1 特定有害事象（副反応）.....	27
2.7.4.2.1.1.2 非特定有害事象.....	46
2.7.4.2.1.2 死亡.....	49
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象.....	50
2.7.4.2.1.3.1 治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象.....	51
2.7.4.2.1.4 注目すべき有害事象.....	52
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明.....	55
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	55
2.7.4.3.1 血液学的検査.....	56
2.7.4.3.2 血液生化学検査.....	56

2.7.4.4	バイタルサイン .....	56
2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性 .....	56
2.7.4.5.1	内因性要因 .....	56
2.7.4.5.1.1	年齢の影響 .....	56
2.7.4.5.1.2	リスク因子と考えられる基礎疾患を有する成人 .....	57
2.7.4.5.1.3	ベースライン時の血清反応の影響 .....	57
2.7.4.5.2	外因性要因 .....	58
2.7.4.5.2.1	国の影響 .....	58
2.7.4.5.2.2	アセトアミノフェンの影響 .....	59
2.7.4.5.3	薬物相互作用 .....	61
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用 .....	61
2.7.4.5.5	過量接種 .....	62
2.7.4.5.6	薬物乱用 .....	62
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象 .....	62
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	62
2.7.4.6	市販後データ .....	62
2.7.4.7	添付資料 .....	62
2.7.4.7.1	特定有害事象 .....	62
2.7.4.7.2	注目すべき有害事象 .....	66

## 表目次

表 1	安全性の併合解析に含めた試験の概要 .....	9
表 2	Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験 ...	14
表 3	解析対象集団 .....	18
表 4	安全性評価項目の概要 .....	19
表 5	注目すべき有害事象として扱った医学的概念 .....	20
表 6	併合解析における治験薬の曝露状況（全接種安全性解析対象集団） .....	23
表 7	併合解析における人口統計学的特性（全接種安全性解析対象集団） .....	24
表 8	併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む） （全接種安全性解析対象集団） .....	25
表 9	併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の接種時期別発現状況（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	28
表 10	併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の接種時期別発現状況（初回 LD 安全性解析対象集団） .....	29
表 11	接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性 解析対象集団） .....	31

表 12	接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団） .....	34
表 13	接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	38
表 14	接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団） .....	42
表 15	併合解析による非特定有害事象の接種時期別発現状況（全接種安全性解析対象集団） .....	47
表 16	接種後 28 日間の基本語別の非特定有害事象（いずれかの接種群で 2%以上発現）の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	49
表 17	基本語別の重篤な有害事象（いずれかの接種群で 2 例以上発現）の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	51
表 18	分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	54
表 19	アセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の接種後 2 日間の特定有害事象の発現割合（COV001 試験） .....	60
表 20	COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の全身の特定有害事象（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	61
表 21	各試験における特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語 .....	63
表 22	特定有害事象の併合解析に含めた試験 .....	64
表 23	注目すべき有害事象 .....	66

## 図目次

図 1	併合解析の対象集団における被験者の内訳 .....	22
図 2	併合解析の安全性解析対象集団に含まれる被験者の内訳 .....	22

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	body mass index : 体格指数
ChAd63	chimpanzee adenovirus 63
ChAdOx1	chimpanzee adenovirus ox1 (also known as AdvY25)
ChAdOx1 MERS	chimpanzee adenovirus ox1 with MERS spike antigen : MERS ウイルスのスパイク抗原を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン
ChAdOx1 nCoV-19	name of AZD1222 when initially developed by the University of Oxford : AZD1222 の旧称
COVID-19	coronavirus disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
CT	computed tomography : コンピュータ断層撮影法
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FIH	first-in-human : ヒトに初めて投与する (試験)
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ICH	international council for harmonisation : 医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
LD	low dose : 低用量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
MenACWY	meningococcal group a, c, w-135, and y conjugate vaccine : 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
MERS	Middle East respiratory syndrome : 中東呼吸器症候群
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus : 中東呼吸器症候群コロナウイルス
MRI	magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	standard dose : 標準用量
VAED	vaccine-associated enhanced disease : ワクチンに関連する疾患増強

## 本概要の位置づけ

本申請で提出する「臨床的安全性」は、COVID-19 の予防のためのワクチンとして、AZD1222 を欧州で申請した際の「臨床的安全性」に基づき作成した。評価資料である日本人被験者を対象とした D8111C00002 試験の免疫原性及び安全性の結果、D8111C00002 試験及び海外併合解析との比較結果の概要は、「2.5 臨床に関する概括評価補遺」を参照のこと。

## 臨床的安全性

アストラゼネカ社は、COVID-19の予防のためのワクチンとして、AZD1222を開発中である。AZD1222は、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を発現する非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。

世界的な公衆衛生上の緊急事態において、ワクチンを利用可能とするため迅速なワクチンの開発と意思決定が必要とされる一方で、社会的な信頼を得るためにワクチンの安全性及び有効性の評価における臨床上及び規制上の厳格な基準を維持する必要がある。実施中のAZD1222の複数の臨床試験における有効性、安全性、及び免疫原性の併合データの間接解析により、現在の公衆衛生上の緊急事態における迅速な意思決定のために、有効性、安全性、及び免疫原性を頑健に評価する機会が最速で得られる。

安全性の併合データの間接解析は、本申請におけるAZD1222の安全性の根拠となる。AZD1222の安全性として、複数の用法・用量について評価し、COVID-19による死亡及び重症化のリスクが高い集団（高齢者及び基礎疾患を有する成人）についても評価した。

本概要では、上記の併合データの間接解析の主要な結果及び考察を示す。併合解析の結果については第5部3.5.3.1項を参照のこと。

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1 緒言

今回申請する AZD1222 は、18 歳以上の接種者に対する COVID-19 の予防のための能動免疫の獲得を目的として開発中である。AZD1222 として、0.5 mL ( $5 \times 10^{10}$  vp [表示値]) を 4~12 週間隔で 2 回筋肉内接種する。

本概要では、AZD1222 の安全性プロファイルを記載する。本申請における併合データの間解解析のデータカットオフ日は 2020 年 11 月 4 日である。

#### 2.7.4.1.1.2 AZD1222

AZD1222 (旧称 ChAdOx1 nCoV-19) は、SARS-CoV-2 スパイク表面糖タンパク質をコードする非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。AZD1222 は、スパイク糖タンパク質の発現により、SARS-CoV-2 ウイルスに対する防御免疫反応を誘導することで、効果を発揮することが期待されている。AZD1222 の開発は、Oxford 大学によって開始され、その後の開発はアストラゼネカ社に移管された。

AZD1222 の作製に用いられる ChAdOx1 ウイルスベクターは、チンパンジーアデノウイルス Y25 に由来している。ChAdOx1 ベクターは、ウイルスの複製に必須である E1 遺伝子を欠失しているため、ヒトの体内の細胞では増殖しない。ChAdOx1 ベクターは、E3 遺伝子も欠失している。E3 遺伝子は、ワクチンに対する免疫応答を抑制する免疫調節性タンパク質をコードしている。また、ChAdOx1 ベクターを改変し、Y25 由来の E4 領域の中にコードされるオープンリーディングフレームの 4、6、及び 6/7 遺伝子をヒトアデノウイルス 5 型のものと同置換することで、収率を改善し、E1 遺伝子を補完する細胞内におけるウイルスカパシド測定に利用するヘキソンの発現量を向上させた。ChAdOx1 ベクターは、HEK293 細胞及び T-REx-293 のような誘導細胞等、E1 遺伝子を発現する細胞でのみ増殖する。AZD1222 ワクチン株の構成の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.1.2.1 項を参照のこと。

ChAdOx1 プラットフォームはインフルエンザ、結核、マラリア、チクングニア、ジカ、MERS-CoV、B 型肝炎、及び血清群 B 髄膜炎菌の予防ワクチン候補、並びに前立腺癌及び HIV の治療ワクチン候補の開発で用いられている。現在、これらのワクチンはいずれも臨床開発段階にある。AZD1222 の安全性を支持するデータとして、これら ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床開発プログラムにおける公表された結果が利用可能である (2.7.4.1.1.3.4 項参照)。

#### 2.7.4.1.1.3 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要

##### 2.7.4.1.1.3.1 AZD1222 の臨床開発プログラム

COVID-19 の予防のための AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価する臨床開発プログラムは実施中の 9 試験 (Oxford 大学による 5 試験、アストラゼネカ社による 3 試験、Serum Institute of India 及び Indian Council of Medical Research による 1 試験) で構成されている。

現在の公衆衛生上の緊急事態、並びに英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA)、欧州医薬品庁 (EMA)、及びその他の規制当局との相談内容を考慮し、実施中の臨床試験の併合解析に基づく、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性の迅速かつ頑健な評価方法が計画された。

この計画は、AZD1222 の臨床開発プログラムにおける最初の臨床試験 4 試験（COV001 試験 [第 I/II 相]、COV002 試験 [第 II/III 相]、COV003 試験 [第 III 相]、及び COV005 試験 [第 I/II 相]）のデータを併合するものである。これらの試験はいずれも Oxford 大学が実施中であり、評価項目及び調査方法は試験間で類似しているため、安全性データの併合は妥当と考えられた。

- **COV001 試験（英国、第 I/II 相 [NCT04324606]）**：本試験は、18～55 歳の健康成人 1077 例を対象とした単盲検、実薬対照、ヒトに初めて投与する（FIH）試験である。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV002 試験（英国、第 II/III 相 [NCT04400838]）**：本試験は、18 歳以上の成人約 12390 例を対象とした単盲検、実薬対照試験であり、現在実施中である。被験者は 18～55 歳、56～69 歳、及び 70 歳以上の年齢群に組み入れた。本試験では、医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露されている可能性が高いその他の成人を優先的に組み入れた。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV003 試験（ブラジル、第 III 相 [ISRCTN89951424]）**：本試験は、SARS-CoV-2 に曝露されている可能性が高い 18 歳以上の成人約 10300 例を対象とした単盲検、実薬対照試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY（初回）／生理食塩水によるプラセボ（2 回目）を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV005 試験（南アフリカ、第 I/II 相 [NCT04444674]）**：本試験は、18～65 歳の HIV 感染又は非感染成人約 2070 例を対象とした二重盲検、プラセボ（生理食塩水）対照試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 又はプラセボを 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、HIV の非感染者における AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価すること、並びに少数のコホートである HIV の感染者（100 例）における AZD1222 の安全性及び免疫原性を評価することである。

本概要で示した AZD1222 の安全性の根拠となる Oxford 大学による試験の概要を表 1 に示す。詳細については、臨床試験一覧表 5.2 項及び第 5 部 3.5.1 項の治験実施計画書を参照のこと。COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床開発プログラムに含まれるその他の試験については、臨床的有効性 2.7.3.1.1.3 項に示す。

表 1 安全性の併合解析に含めた試験の概要

試験名 地域	COV001 試験 (NCT04324606) 英国	COV002 試験 (NCT04400838) 英国	COV003 試験 (ISRCTN89951424) ブラジル	COV005 試験 (NCT04444674) 南アフリカ
治験依頼者	Oxford 大学	Oxford 大学	Oxford 大学	Oxford 大学
試験開始日／実施状況（2021 年 1 月時点）	2020 年 4 月／実施中	2020 年 5 月／実施中	2020 年 6 月／実施中	2020 年 6 月／実施中
相	I/II	II/III	III	I/II
デザイン	被験者盲検、無作為化、 対照	被験者盲検、無作為化、 対照	被験者盲検、無作為化、 対照	二重盲検、無作為化、対 照
目標被験者数	約 1090 例 (実際は 1077 例)	約 12390 例	約 10300 例	約 2070 例
併合解析に含めた被験者の年齢	18～55 歳	18 歳以上	18 歳以上	18～65 歳
接種回数（筋肉内）	1～2 回 (試験グループに基づ く)	1～2 回 (試験グループに基づ く)	2 回	2 回
AZD1222 の用量 <sup>a</sup>	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.2 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2 \times 10^{10}$ vp <sup>b</sup>
対照薬	MenACWY	MenACWY	MenACWY（初回）及び プラセボ（生理食塩水） （2 回目）	プラセボ（生理食塩水）
予定接種間隔	4～8 週間	4～6 週間	4～12 週間	4 週間
症例検出方法	受動的	受動的及び能動的（週 1 回の鼻ぬぐい液、 SARS-CoV-2 の PCR）	受動的	受動的及び能動的（来院 による鼻ぬぐい液又は唾 液、SARS-CoV-2 の PCR）
予定追跡期間	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	初回接種後 364 日

<sup>a</sup> AstraZeneca assay of reference, Section P.2.2 of Module 3.2 for additional details.

<sup>b</sup> Estimated administered dose, see Section 2.7.4.1.1.3.2 for additional information.

vp = viral particles; MenACWY = meningococcal a, c, w-135, and y conjugate vaccine.

### 2.7.4.1.1.3.2 用法・用量

併合解析に含めた Oxford 大学による 4 試験では、4 種以上の動物種（マウス、フェレット、ブタ、非ヒト霊長類）から蓄積された知見（Li et al 2017）並びに異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクターワクチン（ChAd63 など）の臨床経験に基づいて用法・用量を設定し、COV002 より後の試験では先行する COV001 試験における AZD1222 の 2 回接種時の安全性および免疫原性データ（Barrett et al 2020、Folegatti et al 2020b）を参考とした。

これらの 4 試験では、1 回又は 2 回接種の評価を実施した。AZD1222 の用量として、標準用量（SD）の約  $5 \times 10^{10}$  vp 及び低用量（LD）の  $2.2 \times 10^{10}$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp を評価した。COV002 試験の被験者は治験実施計画書に基づき初回到  $5 \times 10^{10}$  vp（SD）の AZD1222 を接種される予定であったが、濃度の定量分析方法の違いにより、一部の被験者が実際は  $2.2 \times 10^{10}$  vp（LD）を接種された。COV005 試験の少数の被験者も、受託製造業者による製剤のウイルス粒子の定量分析方法におけるばらつきにより、LD の接種を受けた。これらの分析方法の違いは臨床開発プログラムの初期に発生したものであり、その後はバリデートされたより精度の高い濃度分析法が開発されている。COV002 試験及び COV005 試験における LD の接種の詳細については、第 5 部 3.5.4.1 項を参照のこと。安全性の併合解析に含めた試験における用法・用量及び接種間隔の設定根拠の詳細については、臨床薬理試験 2.7.2.1.3.1 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.3.3 併合解析

AZD1222 の安全性の評価は、Oxford 大学が実施中の 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、COV005 試験）の併合データの間中解析結果に基づいている。これらの試験はいずれも無作為化並行群間試験であり、被験者の選択/除外基準、安全性評価項目、及び評価の頻度は類似しているため、併合解析は妥当であると考えられた。主な選択基準は全試験で類似している（臨床的有効性 2.7.3 項添付資料 6.1 参照）。すべての試験で 18～55 歳の成人を組み入れており、更に COV002 試験（英国、第 II/III 相）及び COV003 試験（ブラジル、第 III 相）では、高齢者の接種群として 56～69 歳の被験者及び 70 歳以上の被験者を組み入れた。COV001 試験では健康成人のみを組み入れたが、その他の試験では基礎疾患を有する被験者の組入れを許容した（重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する被験者、試験の実施又は試験結果の解釈を妨げる可能性のある薬剤を使用している被験者を除く）。全試験において、妊娠中又は授乳中の女性及び免疫抑制又は免疫不全状態の被験者は除外した（HIV 感染者及び免疫抑制剤を常用している被験者は除外した）。COV002 試験及び COV005 試験では試験開始時に HIV に感染していると診断された被験者が含まれているが、これらの被験者は併合解析から除外した（2.7.4.1.1.6 項参照）。中間解析時点では長期の追跡調査データは限られているが、COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験では接種後 1 年間までの安全性評価を予定している。

併合解析における対照群では、実薬対照である MenACWY（COV001 試験及び COV002 試験の初回接種と 2 回目の接種、並びに COV003 試験の初回接種で使用）と生理食塩水によるプラセボ（COV003 試験の 2 回目の接種、並びに COV005 試験の初回接種と 2 回目の接種で使用）を併合した。

### 2.7.4.1.1.3.4 ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験

ChAdOx1 ベクターワクチンは、インフルエンザ、チクングニア、結核、及び MERS 等の複数の病原体並びに前立腺癌からの免疫原を対象とした Oxford 大学による臨床試験において、240 例を超える健康成人に接種されている。また、ChAdOx1 ベクターワクチンを用いて、健康被験者を対象としたマラリア、血清群 B 髄膜炎菌、ジカ、及び B 型肝炎からの免疫原の臨床試験並びに

HIV 感染者を対象とした HIV の治療ワクチンの臨床試験 2 試験が実施中である。これらのワクチンについて、予測される副反応以外の安全性の問題は示唆されていない。ChAdOx1 以外の非増殖型チンパンジーアデノウイルスワクチンの臨床試験では、HIV 感染者における ChAd63 ベクターワクチンの忍容性は良好であることが示された (Fidler et al 2018、Fidler et al 2020、Mothe et al 2019)。

安全性データが公表されている Oxford 大学によって開発中の AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験を表 2 に示す。これらの試験の安全性の結果を以下に示す。

#### Antrobus et al 2014 (Flu004 試験、NCT01623518)

新規の非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスである ChAdOx1 を用いたベクターワクチンの FIH 試験として、A 型インフルエンザ抗原を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンの接種時の有害事象の発現割合及び持続期間が評価された。本試験では、18~50 歳の被験者に ChAdOx1 NP+M1 を 3+3 の用量漸増法 ( $5 \times 10^8$  vp [3 例]、 $5 \times 10^9$  vp [3 例]、 $2.5 \times 10^{10}$  vp [3 例]、 $5 \times 10^{10}$  vp [6 例]) により接種した。最高用量を接種した 6 例中 3 例で発熱 ( $38.2 \sim 38.5^\circ\text{C}$ ) が認められ、これらの 3 例中 2 例では重度の局所及び全身の有害事象も認められた。いずれの用量でも 3 週間以上の調査期間中に重篤な有害事象は認められず、有害事象の大部分は軽度であった。本試験におけるワクチン接種との関連性ありと判断された有害事象のうち、局所の有害事象は 35 件、全身の有害事象は 77 件であった。局所の有害事象には、疼痛、発赤、腫脹、そう痒、及び熱感が含まれた。主な全身の有害事象は、疲労 (67%)、倦怠感 (58%)、及び頭痛 (58%) であった。全身の有害事象の 55% は接種当日又は翌日に発現した。全身の有害事象の 71% は 48 時間以内に回復した。最高用量のみで認められた発熱を除き、用量と有害事象の重症度又は発現割合との間に明らかな関連は認められなかった。

#### Coughlan et al 2018 (Flu005 試験、NCT01818362)

ChAdOx-1 NP+M1 の安全性を評価するため、18~46 歳の被験者 48 例及び 50 歳以上の被験者 24 例を対象とした第 I 相試験が実施された。全被験者 72 例は  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx-1 NP+M1 を 1 回接種し、このうち 60 例は ChAdOx-1 NP+M1 の接種前又は接種後にインフルエンザワクチン MVA-NP+M1 を 1 回接種した。有害事象の調査期間は 50 歳未満の被験者では最長 18 カ月、50 歳以上の被験者では最長 6 カ月であった。いずれの接種群でも、局所及び全身の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、1~2 日以内に無処置で自然回復した。また、試験期間中にワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重症度を問わない局所及び全身の有害事象の発現割合は、18~46 歳の被験者と比較して 50 歳以上の被験者で低かった。

#### Folegatti et al 2019 (CHIK001 試験、NCT03590392)

本試験では、18~45 歳の成人 24 例を対象として、チクングニアウイルスに対する ChAdOx1 ベクターワクチンである ChAdOx1 Chik を 3 用量の漸増法 ( $5 \times 10^9$  vp [6 例]、 $2.5 \times 10^{10}$  vp [9 例]、 $5 \times 10^{10}$  vp [9 例]) により接種した。特定有害事象の大部分は軽度 (70.3%) 又は中等度 (24.3%) であり、いずれも 1~7 日以内に無処置で自然回復した。非特定有害事象として、戦慄/悪寒、不眠症、及び腰痛が認められ、いずれも 3 日以内に回復した。重篤な有害事象 (詳細不明) が 1 件認められ、治験薬との関連性なしと判断された。 $5 \times 10^{10}$  vp の用量で副反応の発現割合が高かったが、ChAdOx1 Chik の安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

#### Wilkie et al 2020 (TB034 試験、NCT01829490)

結核予防のための BCG の接種歴を有する 20~54 歳の健康成人 42 例を対象として、マイコバクテリア抗原 85A を発現する ChAdOx1 85A 及び MVA85A の臨床試験が実施された。すべての

被験者は  $5 \times 10^9$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx1 85A を 1 回接種した。このうち 12 例はその後 MVA85A を 1 回接種し、別の 12 例は ChAdOx1 85A の 2 回目の接種及び MVA85A の 1 回接種を実施した。追跡期間は 24、32、又は 41 週間であった。局所及び全身の有害事象はいずれも予測されるものであり、軽度又は中等度であった。局所の発赤及び腫脹の発現状況はいずれのワクチンでも類似しており、対照ワクチンとの間に大きな差は認められなかった。重度の全身の有害事象が 4 例（疲労、発熱感、及び頭痛が各 1 例、発熱感及び疲労が 1 例）に認められ、いずれも 1 日目の ChAdOx1 85A の接種後に発現した。最長 119 日間の追跡期間中にこれらの症状の持続は認められなかった。ワクチン接種との関連性ありと判断された非特定有害事象（血液学的検査値異常を含む）として、一過性の腋窩リンパ節症が 1 例、軽度のリンパ球減少症が 3 例、軽度又は中等度の好中球減少症が 2 例、軽度の白血球減少症が 1 例、軽度の好酸球増加症が 1 例、軽度の血小板減少症が 1 例に認められた。これらの事象はいずれも完全に回復した。56 日目（28 日目の ChAdOx1 85A 接種後 28 日）に T9 の分節性帯状疱疹が 1 例に認められたが、発現時期及び病歴（組入れの数年前に 2 件の帯状疱疹を発現）からワクチン接種との関連性なしと判断された。試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

#### Cappuccini et al 2020 (VANCE 試験、NCT02390063)

53～77 歳の男性被験者 39 例を対象として、前立腺癌抗原 5T4 を標的とする ChAdOx1-MVA 5T4 ワクチンの安全性を評価する第 I 相試験が実施された。すべての被験者は 0 週目に  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx1.5T4 を接種した。その後、被験者は 4 及び 8 週目又は 1 週目に MVA.5T4 を接種した。安全性の評価期間は 4 週間であった。いずれのワクチンも忍容性は良好であると報告された。ワクチン接種との関連性ありと判断された有害事象の大部分は軽度であり、これらのベクターワクチンの他の臨床試験と類似していた。軽度又は中等度の注射部位疼痛が約 50%の被験者に認められた。全身の有害事象の大部分は軽度であり、主な事象は発熱感（59%）、筋肉痛（70%）、及び疲労（72%）であった。ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 2 件（吐血による入院及び上行大動脈瘤による大動脈手術）認められ、いずれもワクチン接種との関連性なしと判断された。

#### Folegatti et al 2020a (MERS001 試験、NCT03399578)

MERS-CoV のスパイク糖タンパク質のコドンが最適化された塩基配列を発現する ChAdOx1 MERS の安全性を評価する、3 用量、用量漸増、非盲検、非無作為化、非対照、第 I 相試験が実施された。 $5 \times 10^9$  vp（6 例）、 $2.5 \times 10^{10}$  vp（9 例）、又は  $5 \times 10^{10}$  vp（9 例）の ChAdOx1 MERS を 1 回接種した最初のコホートである健康成人 24 例の結果が報告されている。追跡期間はすべての被験者で 6 カ月以上であり、12 カ月時点で 5 例（ $5 \times 10^9$  vp 群 1 例、 $2.5 \times 10^{10}$  vp 群 1 例、 $5 \times 10^{10}$  vp 群 3 例）が追跡不能であった。本試験では、 $5 \times 10^{10}$  vp の用量までの ChAdOx1 MERS の 1 回接種の安全性は良好であり、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は 1 件認められ、ChAdOx1 MERS 接種との関連性なしと判断された。特定有害事象は 124 件認められ、このうち 74%は軽度、25%は中等度であり、いずれも無処置で自然回復した。接種後 28 日間に発現し、ChAdOx1 MERS 接種と関連あるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと判断された非特定有害事象の大部分は軽度であり、いずれも 12 カ月間の追跡期間中に回復した。中等度及び重度の有害事象の発現割合は、 $2.5 \times 10^{10}$  vp 群と比較して  $5 \times 10^{10}$  vp 群で有意に高かった（ $p < 0.0001$ ）。ワクチン接種との関連性ありと判断された臨床検査値の有害事象は無処置で自然回復し、大部分は軽度であった。いずれの用量でも ChAdOx1 MERS の安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

#### Tuthill et al 2020 (ADVANCE 試験、NCT03815942)

早期～進行期の前立腺癌に対する ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験も実施中である。学術会議のポスター発表で公表された結果では、54～82 歳の被験者 23 例が 16 週間かけて  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx1.5T4 の 2 回接種及びウイルスベクターを用いた癌治療ワクチンである MVA.5T4 の 2 回接種を受けた。有害事象の大部分は Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の有害事象は胸部感染 1 件のみであり、ワクチン接種との関連性なしと判断された。主な有害事象は、注射部位疼痛、口内炎、筋肉痛、及び便秘各 4 例 (17%) であった。Grade 4 又は 5 の有害事象は認められなかった。この進行期去勢抵抗性前立腺癌患者の接種群における ChAdOx1-MVA.5T4 の安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

#### まとめ

上記の臨床試験の公表データ (表 2 参照) では、評価したすべての用量で AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの忍容性は良好であり、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。これらの試験の大部分では追跡期間が 24 週間を上回っていた。局所及び全身の有害事象の大部分は無処置で自然回復し、持続期間が短かった。これらのワクチンは 1 回接種後に頑健な免疫原性及び良好な安全性プロファイルを示し、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。これらの結果から、長期の追跡調査後の ChAdOx1 ベクターワクチンの安全性プロファイルは良好であると考えられる。

表 2 Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験

Study	Sponsor/ Country	Vaccine (disease)	Age	ChAdOx1 Treatments	N	Follow-up Duration
<b>Published Studies</b>						
<b>Antrobus et al 2014</b> FLU004 (NCT01623518)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 NP+M1 (Influenza)	18-50	ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^8$ vp)	3	3 weeks
				ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^9$ vp)	3	
				ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	3	
				ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^{10}$ vp)	6	
<b>Coughlan et al 2018</b> FLU005 (NCT01818362)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 NP+M1 (Influenza)	21-45	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W8: MVA-NP+M1 d ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	78 weeks
			19-39	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W52: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	
			20-41	W0: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu) W8: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	13 <sup>a</sup>	
			20-46	W0: MVA-NP M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu) W52: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	
			52-72	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	26 weeks
			50-78	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W8: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	
<b>Folegatti et al 2019</b> CHIK001 (NCT03590392)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 Chik (Chikungunya virus)	18-50	ChAdOx1 Chik ( $5 \times 10^9$ vp)	6	26 weeks
				ChAdOx1 Chik ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	9	
				ChAdOx1 Chik ( $5 \times 10^9$ vp)	9	
<b>Wilkie et al 2020</b> TB034 (NCT01829490)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 85 A (Tuberculosis)	22-54	D0: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp)	6	24 weeks
			20-47	D0: ChAdOx1 85A ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	
			20-51	D0: ChAdOx1 85A ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) D56: MVA85A ( $1 \times 10^8$ pfu)	12 <sup>b</sup>	32 weeks
			20-47	D0: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp) D28: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp) D119: MVA85A ( $1 \times 10^8$ pfu)	12	41 weeks

表 2 Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験

Study	Sponsor/ Country	Vaccine (disease)	Age	ChAdOx1 Treatments	N	Follow-up Duration
<b>Cappuccini et al 2020</b> VANCE (NCT02390063)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1.5T4 <sup>c</sup> (Prostate cancer)	53-73	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu) W8: MVA.5T4	40	48 weeks
			50-77	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W1: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)	16 29 <sup>d</sup>	
<b>Folegatti et al 2020a</b> MERS001 (NCT03399578, 2017-003472-31)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 MERS (MERS-CoV)	19-37	W0: ChAdOx1 MERS ( $5 \times 10^9$ vp)	6	52 weeks
			23-43	W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	9	
			20-47	W0: ChAdOx1 MERS ( $5 \times 10^{10}$ vp)	9	
			18-50	W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W26: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	6-12	
W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	6-12					
<b>Tuthill et al 2020</b> ADVANCE (NCT03815942, 2017-001992-22)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1.5T4 (Prostate cancer)	$\geq 18$	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W1: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)	36	52 weeks
				W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu) W12: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W16: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)		

<sup>a</sup> One participant withdrew soon after receiving the first vaccination.

<sup>b</sup> One of which was from the previous group and had received ChAdOx1 85A at a dose of  $2.5 \times 10^{10}$  vp.

<sup>c</sup> A comparator group received only MVA.5T4 vaccine, at W0, W4, and W8.

<sup>d</sup> One participant did not receive allocated intervention.

MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus; MVA-NP+M1 = modified vaccinia Ankara influenza vaccine; MVA85A = modified vaccinia Ankara tuberculosis vaccine; MVA.5T4 = modified vaccinia Ankara tumor-associated antigen 5T4 vaccine; pfu = plaque-forming units; vp = viral particles.

#### 2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト

##### 2.7.4.1.1.4.1 作用機序に基づく影響

AZD1222 の作用機序から予測される安全性の問題はない (2.7.4.1.1.2 項参照)。AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験については 2.7.4.1.1.3.4 項を参照のこと。

##### 2.7.4.1.1.4.2 注射に伴うリスク

ワクチン全般の注射に関連する可能性がある既知のリスクを以下に示す。

###### 注射部位反応

局所の注射部位反応 (注射部位圧痛、疼痛、熱感、紅斑 [発赤]、そう痒症 [そう痒]、及び腫脹) は、筋肉内注射後に高頻度に認められ、概して軽度又は中等度で、無処置で自然回復することが予測される。

###### 一般的な全身症状

一般的な全身症状 (頭痛、悪心、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、発熱、及び悪寒等) は、ワクチン全般の主なクラスエフェクトであり、いずれも重症度は低く、無処置で自然回復する傾向がある。これらのリスクは非重篤であることが予測され、臨床的影響は限定的である。

###### 重篤な過敏症 (アナフィラキシー反応)

過敏症のリスクは特異体質性と考えられ、多くのワクチンと関連している。ワクチン全般の接種後の急性の過敏症反応の頻度は低くないが、重篤な急性のアナフィラキシー反応又は重篤な遅発性の T 細胞介在性の全身性反応の頻度は極めて低い (ワクチン全般で 100 万回の接種後のアナフィラキシーのリスクは 1.31 [95%信頼区間: 0.90~1.84] と推定されている)。また、過敏症反応の大部分は無処置で自然回復する局所の有害事象である (McNeil et al 2018)。過敏症のリスクは医療従事者に広く周知されており、標準的な予防接種の実施基準ではすべての重症度の過敏症反応の管理方法が体系化されている。したがって、AZD1222 を接種した被験者における過敏症の発現状況をより詳細に調査する必要性は低いと考えられる。また、薬物又は添加物に対する過敏症の既往を有する個人に対する AZD1222 の接種は禁忌であるため、感受性が高い個人における過敏症反応のリスクは最小化されていると考えられる。

##### 2.7.4.1.1.4.3 潜在的リスク

###### 免疫介在性の神経学的兆候

ワクチン接種後の神経系の副反応の病態生理を説明するため、複数の生物学的機序の仮説が提唱されており、その大部分では自己免疫及びワクチンの免疫刺激作用による異常な免疫反応が関与していると考えられている (Stratton et al 1994)。ワクチンと横断性脊髄炎等の急性の脱髄性疾患との関連性は、さまざまな研究及び専門家の調査で評価されており、このうち米国における約 6400 万回のワクチン接種を対象とした集団ベースの研究では、横断性脊髄炎とワクチンの関連性がある場合、発現割合は帯状疱疹ワクチン及び弱毒化インフルエンザワクチンでは 100 万回の接種あたり 2 件未満、その他のワクチンでは 100 万回の接種あたり 1 件未満と判断されている (Baxter et al 2016)。また、脱髄性疾患はワクチン接種よりも感染症とともに発現するが多い (Miravalle et al 2010)。以上より、ワクチン接種と同時期に発現した急性の脱髄性疾患との関連性は立証されていない (Principi and Esposito 2020、Mouchet et al 2018、Phillips et al 2018)。

## ワクチンに関連する疾患増強 (VAED)

SARS-CoV-2 と VAED の関連性は不明であり、非臨床試験では疾患増強の一貫した機序又は免疫反応を示す所見は認められなかったと報告されている (Haynes et al 2020)。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種による VAED として、COVID-19 が重症化する可能性が理論上懸念されている。VAED は、呼吸器合胞体ウイルス及び麻疹ウイルスのホルマリン不活化ワクチンを接種した小児に認められた (Haynes et al 2020)。SARS-CoV 及び MERS-CoV 感染モデルの所見から、特定の条件下における VAED の可能性が示唆されている (FDA 2020)。

### 2.7.4.1.1.5 重要な非臨床所見

AZD1222 の臨床試験における安全性評価に影響を及ぼす非臨床所見に基づく潜在的リスクはない。

AZD1222 の非臨床開発プログラムの詳細については第 4 部を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.6 安全性の評価項目及び評価方法

安全性の解析は、実際に接種した治験薬 (AZD1222 又は対照薬) に基づき、全接種安全性解析対象集団、初回 SD 安全性解析対象集団、及び初回 LD 安全性解析対象集団を対象に実施した (表 3)。用法・用量の詳細については 2.7.4.1.1.3.2 項を参照のこと。

表 3 の定義を満たした場合でも、以下の条件に該当する試験グループ及び被験者は、すべての解析対象集団から除外した。

- COV001 試験及び COV002 試験における無作為化されていない試験グループの被験者
- COV002 試験における ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴を有する試験グループの被験者
- COV002 試験及び COV005 試験における試験開始時に HIV に感染していると診断された試験グループの被験者
- 18 歳未満の被験者

表 3 解析対象集団

集団	説明
全被験者集団 (All Participants Analysis Set)	スクリーニングを受けたすべての被験者。本集団は被験者の内訳及びスクリーニング脱落の集計で用いた。
全接種安全性解析対象集団 (Any Dose for Safety)	無作為割付けされ、治験薬 (AZD1222 又は対照薬) の接種を 1 回以上受けたすべての被験者。 試験参加の同意を撤回した被験者では、試験中止日までのデータを含めた。接種過誤 (例: 治験薬 A に無作為割付けされたが、実際には治験薬 B を接種) のあった被験者は、実際に接種した治験薬に基づいて集計した。AZD1222 の接種を 1 回以上受けた被験者は、AZD1222 接種例として集計した。本集団は安全性の解析で用いた。
初回 SD 安全性解析対象集団 (Dose 1 SD for Safety)	全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種で AZD1222 の SD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。 本集団は安全性の解析で用いた。
初回 LD 安全性解析対象集団 (Dose 1 LD for Safety)	全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種で AZD1222 の LD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。 本集団は安全性の解析で用いた。

LD = low dose; SD = standard dose.

本概要における安全性評価項目の概要を表 4 に示す。

表 4 安全性評価項目の概要

Safety parameters	COV001, COV002, COV003, COV005			
	All Participants Analysis Set	Any Dose for Safety Analysis Set	Dose 1 SD for Safety Analysis Set	Dose 1 LD for Safety Analysis Set
Participant Disposition	X			
Participant Randomization		X		
Demographics		X		
Baseline Characteristics		X		
Exposure		X		
Solicited AEs <sup>a</sup>		X	X	X
Unsolicited AEs		X	X	X
SAEs		X	X	X
AESI <sup>a</sup>		X	X	X
Deaths		X		
Clinical Laboratory Results <sup>b</sup>		X	X	X
Subgroups		X	X	X

<sup>a</sup> Solicited AEs are defined in 2.7.4.7.1. AESIs are defined in Section 2.7.4.7.2.

<sup>b</sup> Clinical laboratory results will be pooled for Studies COV001, COV002, and COV005 (Group 1 and 3 only) only.

AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; LD = low dose; SAE = Serious adverse event; SD = standard dose.

いずれの試験でも、安全性の評価項目として、ワクチン接種と一般的に関連する特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象（死亡を含む）、及び注目すべき有害事象を評価した。COV001 試験、COV002 試験、及び COV005 試験の一部の被験者を対象に臨床検査値（血液生化学検査値及び血液学的検査値）の評価も実施した。安全性の解析方法の概要を以下に示す。中間解析で用いた統計手法の詳細については第 5 部 3.5.3.1 項統計解析計画書第 版を参照のこと。

#### 2.7.4.1.1.6.1 統計手法概略

すべての連続変数は記述統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を用いて要約した。適切な場合、最小値及び最大値は測定値と同じ桁数、平均値、及び中央値は測定値より 1 つ多い桁数、標準偏差は測定値より 2 つ多い桁数で表示した。

離散変数又はカテゴリー変数については割合（%）を表示したが、計数が 0 の場合は表示しなかった。集計表における脱落又は欠測値は、必要に応じて「欠測（Missing）」の項目に集計した。

#### 有害事象

一部の被験者における接種後 1 週間（COV005 試験では 0 日目から 6 日目まで、その他の試験では 0 日目から 7 日目まで）に発現した局所及び全身の特定有害事象（ワクチン接種と関連することが知られている有害事象）を被験者日誌で収集した。各接種後 0～7 日間、初回接種後 0～7 日間及び 2 回目接種後 0～7 日間の期間に発現した特定有害事象を接種群ごとに集計した。

特定有害事象の収集方法及び治験実施計画書で規定した重症度の判定方法の大部分は、解析対象とした4試験の間で類似しているが、相違点も存在する。COV001試験及びCOV002試験では、治験実施計画書で規定した特定有害事象の定義は同一である。COV003試験では、特定有害事象の用語にCOV001試験及びCOV002試験の用語の同義語を用いた。COV005試験では、12項目の特定有害事象で同一の用語又は同義語を用いた。特定有害事象の用語の試験間の比較については表21を参照のこと。試験間の特定有害事象の用語の併合方法の詳細については、第5部3.5.3.1項統計解析計画書第■版付録Bを参照のこと。

評価した特定有害事象の用語の違いにより、治験実施計画書で規定した特定有害事象の重症度の判定方法も試験間でわずかに異なっている。併合した事象の重症度を均一に判定するため、共通の重症度の判定方法を作成し、すべての特定有害事象の重症度の判定で用いた（第5部3.5.3.1項統計解析計画書第■版付録Bを参照）。重症度の判定方法の違いが大きい試験は、該当する用語の併合解析から除外した。特定有害事象の併合解析に含めた試験を用語別に表22に示す。

すべての被験者における各接種後28日間（接種日及びその翌日以降の28日）に発現した非特定有害事象も集計した。非特定有害事象は、各接種後28日間に発現した特定有害事象以外のすべての有害事象とした。各接種後7日間及び各接種後8日以降に発現した非特定有害事象も集計した。

すべての被験者における試験期間中（最終接種後364日まで）の重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を集計した。安全性の併合解析におけるAZD1222の注目すべき有害事象を事前に規定するため、まず、Brighton Collaboration case definitions (SPEAC 2020)、臨床経験、及び科学的関心に基づき、COVID-19を標的とするワクチンに関する重要な医学的概念を特定した。選択した医学的概念を表5に示す。その後、注目すべき有害事象の特定に用いるため、これらの医学的概念に分類されるMedDRAの基本語を選択した。すべての基本語の一覧については2.7.4.7.2項を参照のこと。

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した。これらの安全性評価項目について、無作為割付け時の年齢、国、ベースライン時の基礎疾患、及びベースライン時の血清反応（簡易検査による抗SARS-CoV-2 IgG抗体の有無判定）による部分集団別の評価も実施した。

申請用法・用量に対応する解析として、初回SD安全性解析対象集団（初回接種でAZD1222のSD又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者）における特定有害事象及び非特定有害事象を集計し、発現割合を算出した。

表5 注目すべき有害事象として扱った医学的概念

アナフィラキシー	免疫介在性の可能性がある神経炎症性障害
全身痙攣	免疫介在性の可能性がある皮膚障害
その他の神経学的兆候	免疫介在性の可能性がある血管炎性障害
免疫介在性の可能性がある胃腸障害	その他の免疫介在性の可能性がある兆候
免疫介在性の可能性がある肝障害	血小板減少症
免疫介在性の可能性がある代謝障害	血栓性、血栓塞栓性、及び神経血管性障害
免疫介在性の可能性がある筋骨格障害	ワクチンに関連する呼吸器疾患の増悪

## 死亡

死因を問わないすべての死亡を集計した。すべての死亡の叙述については第 5 部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

## 臨床検査結果

臨床検査値については、FDA の Toxicity grading scale を用いてすべてのデータの重症度を判定し（第 5 部 3.5.3.1 項統計解析計画書第 ■ 版付録 B 参照）、接種後 28 日間の最も重症度が高い結果を集計した。被験者は実際に接種した治験薬に基づき集計した。なお、COV003 試験（第 III 相）では定期的な臨床検査を計画しなかったため、併合解析に含めなかった。

## 部分集団解析

選択した安全性の評価項目について、以下の部分集団ごとに集計した。

- スクリーニング時の年齢（18～64 歳、65 歳以上）
- ベースライン時の基礎疾患（BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、心血管障害、呼吸器疾患、又は糖尿病のうち少なくとも 1 つ）の有無
- 国（英国 [COV001 試験及び COV002 試験]、ブラジル [COV003 試験]、南アフリカ [COV005 試験]）
- ベースライン時の血清反応（簡易検査による抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の有無判定に基づく）

### 2.7.4.1.1.7 安全性評価に用いた個々の試験の記述

安全性の併合解析に含めた Oxford 大学による試験の記述については、臨床的有効性 2.7.3.1.1.4 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

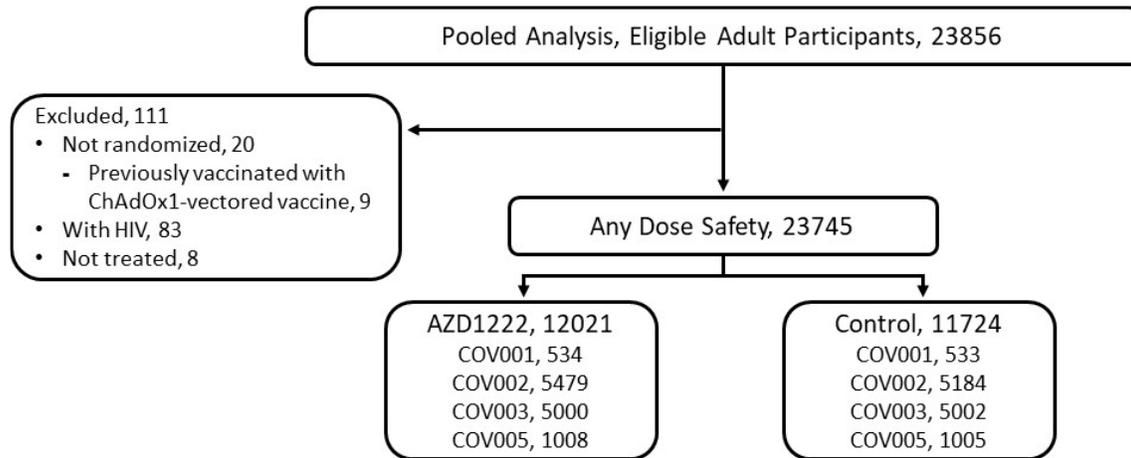
#### 2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

併合データの間接解析のデータカットオフ時点（2020 年 11 月 4 日）では、計 23753 例が Oxford 大学による 4 試験（英国、ブラジル、及び南アフリカで実施）のいずれかで無作為割付けされた。このうち、計 23745 例（AZD1222 群 12021 例、対照群 11724 例）が治験薬の接種を 1 回以上受け、全接種安全性解析対象集団に含まれた。データカットオフ時点で全接種安全性解析対象集団の 99.4%（AZD1222 群 11956 例、対照群 11656 例）が試験を継続していた。

AZD1222 の安全性の評価では、全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種で AZD1222 の SD（又はそれに対応する対照薬）の接種を受けた被験者の集団である初回 SD 安全性解析対象集団（計 19971 例）と、初回接種で AZD1222 の LD（又はそれに対応する対照薬）の接種を受けた被験者の集団である初回 LD 安全性解析対象集団（計 3769 例）を別々に解析した。

安全性の併合解析の対象集団（定義は表 3 参照）における被験者の内訳を図 1、図 2、及び第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.1.1.1 に示す。各解析対象集団における被験者の割合及び各解析対象集団からの除外理由は AZD1222 群と対照群で類似していた。

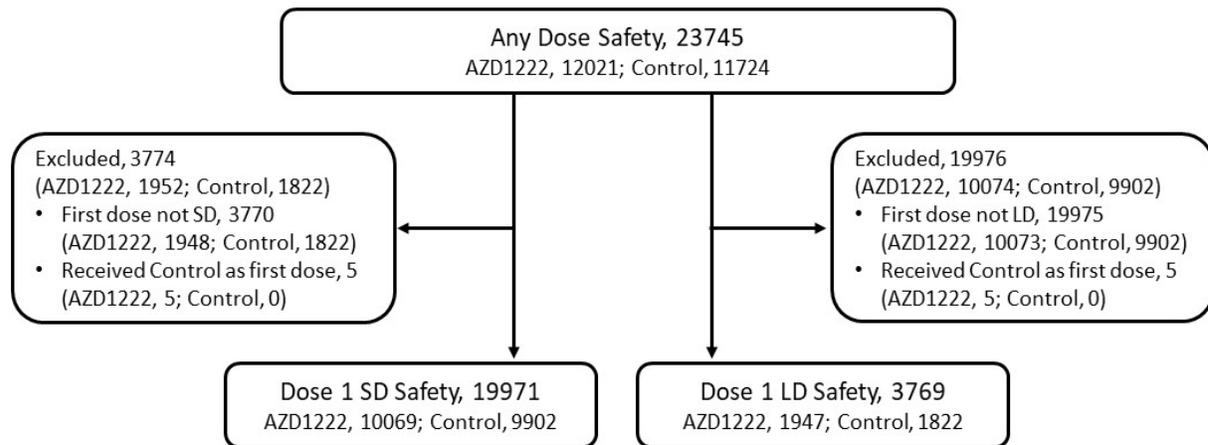
図 1 併合解析の対象集団における被験者の内訳



Eligible participants included participants who signed informed consent and were not screen failures.  
ChAdOx1 = chimpanzee adenovirus ox1; HIV = human immunodeficiency virus.

Source: Main Safety Tables 1.1.1.1 and 1.1.2.1, Module 5.3.5.3.1

図 2 併合解析の安全性解析対象集団に含まれる被験者の内訳



Reasons for exclusion may not be mutually exclusive.

LD = low dose; SD = standard dose.

Source: Main Safety Table 1.1.1.1, Module 5.3.5.3.1

### 2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況

全接種安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況を第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.2.1.1 に示す。各試験における用量、ロット及び製造元の詳細については AZ Assay of Reference (第 3 部 2.P.2.2 項) を参照のこと。

データカットオフ時点で被験者の約 3 分の 2 (AZD1222 群 68.8%、対照群 68.7%) が治験薬の 2 回接種を受けた。いずれの接種群でも、過半数の被験者が SDSD の 2 回接種 (AZD1222 群

54.6%、対照群 55.2%) 又はデータカットオフ時点で SD の 1 回接種のみ (AZD1222 群 28.7%、対照群 28.9%) であった (表 6)。接種間隔は 6 週間未満、6~11 週間、及び 12 週間以上がそれぞれ被験者の約 3 分の 1 を占めた。

全接種安全性解析対象集団では、追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 105.0 日、対照群 104.0 日と同程度であった。初回 SD 安全性解析対象集団では、追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 90.0 日、対照群 89.0 日であった (第 5 部 3.5.3.1 項 Supplemental Table IEMT 44.1、Table IEMT 44.2 参照)。

表 6 併合解析における治験薬の曝露状況 (全接種安全性解析対象集団)

Parameter		AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)
Dose level <sup>a</sup> , n (%)	LD/SD	1516 (12.6)	1472 (12.6)
	LD/LD	127 (1.1)	69 (0.6)
	SD/SD	6568 (54.6)	6472 (55.2)
	SD/LD	55 (0.5)	36 (0.3)
	LD	305 (2.5)	281 (2.4)
	SD	3450 (28.7)	3394 (28.9)
	Total	12021	11724
Number of doses	1	3755 (31.2)	3675 (31.3)
	2	8266 (68.8)	8049 (68.7)
	Total	12021	11724
Dose Schedule	< 6 weeks	3412 (41.3)	3234 (40.2)
	6 – 8 weeks	680 (8.2)	604 (7.5)
	9 – 11 weeks	1558 (18.8)	1550 (19.3)
	12+ weeks	2616 (31.6)	2661 (33.1)
	Total	8266	8049

<sup>a</sup> Dose level of control group was decided by the dose level of corresponding vaccine group.

Total row included the number of Participants with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

LD = Low dose; SD = Standard dose.

Source: Main Safety Table 1.2.1.1, Module 5.3.5.3.1

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

安全性の全解析対象集団では、被験者の大部分は 18~64 歳 (91.1%) であり、65 歳以上の被験者の割合は 8.9% であった。女性の割合は 55.8%、男性の割合は 44.1%、白人の割合は 75.7%、黒人の割合は 10.2%、混血の割合は 4.1%、アジア人の割合は 3.4%、その他の人種の割合は 6.5% であった (第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.1.3.1 参照)。人口統計学的特性は AZD1222 群と対照群で概して類似していた (表 7)。

表 7 併合解析における人口統計学的特性（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N=12021)	Control (N=11724)
Age (years) at Screening	n	12021	11723
	Mean	42.07	41.54
	SD	14.71	14.18
	Median	40.00	40.00
	Min	18.0	18.0
	Max	87.0	88.0
Age group at Screening, n (%)	18 to 64 years	10852 (90.3)	10783 (92.0)
	≥ 65 years	1169 (9.7)	940 (8.0)
	18 to 55 years	9802 (81.5)	9788 (83.5)
	56 to 69 years	1398 (11.6)	1296 (11.1)
	≥ 70 years	821 (6.8)	639 (5.5)
Sex, n (%)	Female	6711 (55.8)	6550 (55.9)
	Male	5310 (44.2)	5171 (44.1)
	Transgender	0	1 (< 0.1)
	Missing	0	2 (< 0.1)
Race <sup>a</sup> , n (%)	White	9081 (75.5)	8887 (75.8)
	Asian	425 (3.5)	371 (3.2)
	Black	1211 (10.1)	1210 (10.3)
	Other	798 (6.6)	752 (6.4)
	Mixed	489 (4.1)	483 (4.1)
	Unknown	16 (0.1)	17 (0.1)
	Missing	1 (< 0.1)	4 (< 0.1)

<sup>a</sup> Each race category counted participants who selected that category. Arab is counted under white.

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation.

Source: Main Safety Table 1.1.3.1, Module 5.3.5.3.1

#### 2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性

BMI の平均値は AZD1222 群で 25.40 kg/m<sup>2</sup>、対照群で 26.39 kg/m<sup>2</sup> であり、BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の被験者の割合は AZD1222 群で 19.2%、対照群で 19.8%であった。0 日目の血清反応は大部分の被験者で陰性（両接種群で 95%以上）であった。

3 分の 1 を超える被験者（AZD1222 群 35.7%、対照群 36.0%）がベースライン時に基礎疾患を有しており、心血管障害、呼吸器疾患、及び糖尿病を有する被験者の割合は、各接種群でそれぞれ 12%、10%、及び 2%であった。喫煙者の割合は各接種群で約 8%、元喫煙者の割合は各接種群で約 15%であった。

ベースライン時の特性は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（表 8）。

表 8 併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む）（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	11613	11316
	Mean	26.28	26.39
	SD	5.152	5.105
	Median	25.40	25.50
BMI category, n (%)	< 30 kg/m <sup>2</sup>	9305 (77.4)	8997 (76.7)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2308 (19.2)	2318 (19.8)
	Missing	408 (3.4)	408 (3.5)
Serostatus at Day 0, n (%)	Negative	11445 (95.2)	11139 (95.0)
	Positive	345 (2.9)	373 (3.2)
	Missing	231 (1.9)	212 (1.8)
Comorbidity at baseline <sup>a</sup> , n (%)	Yes	4293 (35.7)	4217 (36.0)
	No	6977 (58.0)	6764 (57.7)
	Missing	751 (6.2)	743 (6.3)
Cardiovascular disorders, n (%)	Yes	1540 (12.8)	1435 (12.2)
	No	10477 (87.2)	10287 (87.7)
	Missing	4 (< 0.1)	2 (< 0.1)
Chronic heart failure	Yes	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
Ischaemic heart disease (including angina)	Yes	39 (0.3)	24 (0.2)
Atrial fibrillation	Yes	22 (0.2)	26 (0.2)
Peripheral vascular disease	Yes	12 (0.1)	12 (0.1)
Valvular heart disease	Yes	20 (0.2)	32 (0.3)
Hypertension	Yes	767 (6.4)	714 (6.1)
Myocardial infarction	Yes	19 (0.2)	15 (0.1)
Other	Yes	288 (2.4)	253 (2.2)
Cardiovascular disorder with missing subcategory	Yes	355 (3.0)	333 (2.8)
Cardiovascular disorder subcategory not collected <sup>a</sup>	Yes	16 (0.1)	25 (0.2)
Respiratory disease, n (%)	Yes	1253 (10.4)	1229 (10.5)
	No	10764 (89.5)	10493 (89.5)
	Missing	4 (< 0.1)	2 (< 0.1)
COPD (including chronic bronchitis and emphysema)	Yes	19 (0.2)	20 (0.2)
Bronchiectasis	Yes	9 (0.1)	9 (0.1)
Asthma	Yes	702 (5.8)	716 (6.1)
Other	Yes	184 (1.5)	147 (1.3)
Respiratory disease with missing subcategory	Yes	289 (2.4)	287 (2.4)
Respiratory disease subcategory not collected <sup>a</sup>	Yes	50 (0.4)	50 (0.4)

表 8 併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む）（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)
Diabetes <sup>a</sup> , n (%)	Yes	339 (2.8)	290 (2.5)
	No	11142 (92.7)	10898 (93.0)
	Not collected	534 (4.4)	533 (4.5)
	Missing	6 (<0.1)	3 (<0.1)
Type 1 diabetes	Yes	16 (0.1)	16 (0.1)
Type 2 diabetes not using insulin	Yes	156 (1.3)	114 (1.0)
Type 2 diabetes using insulin	Yes	18 (0.1)	15 (0.1)
Other	Yes	59 (0.5)	67 (0.6)
Diabetes with missing subcategory		90 (0.7)	78 (0.7)
Current smoker, n (%)	Yes	991 (8.2)	1034 (8.8)
	No	11026 (91.7)	10682 (91.1)
	Missing	4 (<0.1)	8 (0.1)
Former smoker <sup>a</sup> , n (%)	Yes	1889 (15.7)	1795 (15.3)
	No	8075 (67.2)	7810 (66.6)
	Not collected <sup>a, c</sup>	1542 (12.8)	1538 (13.1)
	Missing	515 (4.3)	581 (5.0)

<sup>a</sup> COV001 does not collect this information; participants were counted in the category of “Not collected”.

<sup>b</sup> Co-morbidities at baseline = Yes if any co-morbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease, or diabetes) is Yes.

<sup>c</sup> COV005 does not collect this information; participants were counted in category “Not collected”.

BMI = body mass index; COPD = Chronic obstructive pulmonary disease.

Source: Main Safety Table 1.1.4.1, Module 5.3.5.3.1

## 2.7.4.2 有害事象

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した。これらの安全性評価項目について、無作為割付け時の年齢、国、ベースライン時の基礎疾患、及びベースライン時の血清反応による部分集団別の評価も実施した。

申請用法・用量に対応する解析として、初回 SD 安全性解析対象集団（初回接種で AZD1222 の SD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者）における特定有害事象及び非特定有害事象を集計し、発現割合を算出した。

## 2.7.4.2.1 有害事象の解析

### 2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

#### 2.7.4.2.1.1.1 特定有害事象（副反応）

##### 2.7.4.2.1.1.1.1 概要

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象の分類別発現状況を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety UPD Table 1.5.1.1.1 に示す。全接種安全性解析対象集団における日別の特定有害事象の発現状況を第5部 3.5.3.1 項 Safety UPD Table 1.5.1.4.2 及び Table 1.5.1.5.2 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団（AZD1222 群 2648 例、対照群 2497 例）における1回又は2回目の接種後7日間の特定有害事象を評価した。1回又は2回目の接種後7日間の局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合は、AZD1222 群ではそれぞれ73.4%及び73.0%、対照群ではそれぞれ47.7%及び59.6%であった（表9）。

AZD1222 群における局所及び全身の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3 以上の局所及び全身の特定有害事象の発現割合はそれぞれ1.7%及び8.3%であった。AZD1222 群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後（それぞれ70.1%及び70.4%）と比較して2回目の接種後（それぞれ45.5%及び44.6%）で低かった（第5部 3.5.3.1 項 Main Safety UPD Table 1.5.1.1.2 参照）。副反応の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して2回目の接種後で低かった。

AZD1222 群における1回又は2回目の接種後7日間の副反応の発現割合は1日目が最も高く、局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合は1日目がそれぞれ63.0%及び60.8%、2日目がそれぞれ53.8%及び38.4%であった（第5部 3.5.3.1 項 Safety UPD Table 1.5.1.4.2 及び Table 1.5.1.5.2 参照）。7日目の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、それぞれ3.7%及び13.4%であった。局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の基本語別の発現割合は、大部分が5～7日目までに2%以下に低下し、これらの事象は無処置で自然回復し、持続期間は短かったことが示唆された。7日目に認められた事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であった。

AZD1222 群における接種間隔別の副反応の発現割合は、接種間隔が6週間以上の被験者と比較して6週間未満の被験者で低かった。接種間隔が6週間未満の被験者では、2回目の接種後の局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合はそれぞれ36.2%及び37.6%であった。接種間隔が6週間以上の被験者では、2回目の接種後の局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合の範囲はそれぞれ58.3%～74.3%及び49.2%～67.1%であった。対照群でも同様の結果が認められ、副反応の発現割合は接種間隔が6週間以上の被験者と比較して6週間未満の被験者で低かった。AZD1222 の接種間隔の違いによる安全性の問題は特定されなかった（第5部 3.5.3.1 項 Supplemental UPD Table IEMT 54.1.2、UPD Table IEMT 54.2.2、Table IEMT 54.3.2 参照）。

初回 LD 安全性解析対象集団における接種後7日間の特定有害事象の接種時期別発現状況を表10に示す。初回 LD 安全性解析対象集団における局所及び全身の特定有害事象の発現割合（それぞれ79.4%及び77.4%）は、初回 SD 安全性解析対象集団（それぞれ73.4%及び73.0%）と概して類似していた。

表 9 併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の接種時期別発現状況（初回 SD 安全性解析対象集団）

	Days 0 to 7 After Any Vaccination		Days 0 to 7 After First Vaccination		Days 0 to 7 After Second Vaccination	
	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)
Evaluated for solicited AEs, n	2648	2497	2580	2425	1662	1526
Any solicited AE, n (%)	2261 (85.4)	1766 (70.7)	2148 (83.3)	1605 (66.2)	1010 (60.8)	712 (46.7)
Any solicited local AE, n (%)	1944 (73.4)	1192 (47.7)	1808 (70.1)	1056 (43.5)	756 (45.5)	435 (28.5)
Any ≥ Grade 3 severity solicited local AE, n (%)	46 (1.7)	18 (0.7)	34 (1.3)	13 (0.5)	16 (1.0)	7 (0.5)
Any solicited systemic AE, n (%)	1932 (73.0)	1488 (59.6)	1817 (70.4)	1320 (54.4)	741 (44.6)	545 (35.7)
Any ≥ Grade 3 severity solicited systemic AE, n (%)	221 (8.3)	63 (2.5)	192 (7.4)	41 (1.7)	37 (2.2)	27 (1.8)

Participants with multiple events in the same category were counted once in that category. Participants with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

Denominators used in the percentage calculations were the number of participants “evaluated for solicited AEs”.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth, Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Induration did not include COV005 as the grading scale was not compatible. Feverishness and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Redness, Swelling and Fever severity grading was derived based on reported value. Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; SD = standard dose.

Source: Main Safety UPD Table 1.5.1.1.2, Module 5.3.5.3.1

表 10 併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の接種時期別発現状況（初回 LD 安全性解析対象集団）

	Days 0 to 7 After Any Vaccination		Days 0 to 7 After First Vaccination		Days 0 to 7 After Second Vaccination	
	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)
Evaluated for solicited AEs, n	553	437	552	432	447	360
Any solicited AE, n (%)	502 (90.8)	376 (86.0)	485 (87.9)	346 (80.1)	339 (75.8)	264 (73.3)
Any local solicited AE, n (%)	439 (79.4)	312 (71.4)	406 (73.6)	271 (62.7)	272 (60.9)	216 (60.0)
Any ≥ Grade 3 severity solicited local AE, n (%)	2 (0.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
Any solicited systemic AE, n (%)	428 (77.4)	321 (73.5)	386 (69.9)	288 (66.7)	254 (56.8)	186 (51.7)
Any ≥ Grade 3 severity solicited systemic AE, n (%)	16 (2.9)	11 (2.5)	8 (1.4)	7 (1.6)	9 (2.0)	5 (1.4)

Participants with multiple events in the same category were counted once in that category. Participants with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

Denominators used in the percentage calculations were the number of participants “evaluated for solicited AEs”.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth, Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Induration did not include COV005 as the grading scale was not compatible. Feverishness and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Redness, Swelling and Fever severity grading was derived based on reported value. Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; LD = low dose.

Source: Main Safety UPD Table 1.5.1.1.3, Module 5.3.5.3.1

#### 2.7.4.2.1.1.1.2 重症度別の局所の特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における重症度別の局所の特定有害事象を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety UPD Table 1.5.1.2.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団では、AZD1222 群における1回又は2回目の接種後7日間の主な局所（注射部位）の特定有害事象は圧痛（63.7%、対照群 39.5%）及び疼痛（54.2%、対照群 36.7%）であり、その他の AZD1222 群で発現割合が10%以上の局所（注射部位）の特定有害事象は熱感（17.7%、対照群 14.5%）、挫傷（17.3%、対照群 6.7%）及びそう痒（12.7%、対照群 7.5%）であった（表 11）。Grade 3 の局所の特定有害事象の発現割合は低かった。1回又は2回目の接種後7日間の Grade 3 以上の局所の特定有害事象の発現割合は、いずれも2%未満であった。Grade 4 の局所の特定有害事象は認められなかった。

AZD1222 群では、いずれの局所の特定有害事象の発現割合も初回接種後と比較して2回目の接種後で低かった。2回目の接種後では、重度の局所の特定有害事象の発現割合は同程度であった。

初回 LD 安全性解析対象集団における接種後7日間の局所の特定有害事象を表 12 に示す。初回 LD 安全性解析対象集団における局所の特定有害事象の重症度（全体及び事象別）は、初回 SD 安全性解析対象集団と比較してわずかに低かった。

表 11 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
Participants with any solicited local AE, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2578	2423	1646	1518
	Any Severity	1944 (73.4)	1192 (47.7)	1808 (70.1)	1056 (43.6)	756 (45.9)	435 (28.7)
	1: Mild	1516 (57.3)	1025 (41.0)	1428 (55.4)	936 (38.6)	657 (39.9)	372 (24.5)
	2: Moderate	382 (14.4)	149 (6.0)	346 (13.4)	107 (4.4)	83 (5.0)	56 (3.7)
	3: Severe	46 (1.7)	18 (0.7)	34 (1.3)	13 (0.5)	16 (1.0)	7 (0.5)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	941 (54.2)	586 (36.7)	889 (51.6)	512 (32.4)	221 (26.9)	169 (23.9)
	1: Mild	776 (44.7)	522 (32.7)	729 (42.3)	463 (29.3)	212 (25.8)	150 (21.2)
	2: Moderate	156 (9.0)	61 (3.8)	151 (8.8)	47 (3.0)	9 (1.1)	18 (2.5)
	3: Severe	9 (0.5)	3 (0.2)	9 (0.5)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2577	2423	1644	1516
	Any Severity	1688 (63.7)	987 (39.5)	1555 (60.3)	866 (35.7)	638 (38.8)	361 (23.8)
	1: Mild	1398 (52.8)	902 (36.1)	1308 (50.8)	810 (33.4)	559 (34.0)	325 (21.4)
	2: Moderate	258 (9.7)	78 (3.1)	225 (8.7)	52 (2.1)	66 (4.0)	32 (2.1)
	3: Severe	32 (1.2)	7 (0.3)	22 (0.9)	4 (0.2)	13 (0.8)	4 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤, n (%)	Total participants evaluated	2626	2480	2547	2394	1603	1471
	Any Severity	82 (3.1)	34 (1.4)	62 (2.4)	30 (1.3)	22 (1.4)	5 (0.3)
	1: 2.5 - 5 cm	64 (2.4)	17 (0.7)	47 (1.8)	14 (0.6)	19 (1.2)	4 (0.3)
	2: 5.1 - 10 cm	16 (0.6)	14 (0.6)	13 (0.5)	14 (0.6)	3 (0.2)	0 (0.0)
	3: > 10 cm	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0 (0.0)	1 (0.1)
	4: Necrosis or ED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 11 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
熱感, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	308 (17.7)	232 (14.5)	272 (15.8)	199 (12.6)	71 (8.6)	64 (9.1)
	1: Mild	301 (17.3)	223 (14.0)	266 (15.4)	193 (12.2)	70 (8.5)	61 (8.6)
	2: Moderate	7 (0.4)	9 (0.6)	6 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.4)
	3: Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2577	2422	1644	1516
	Any Severity	335 (12.7)	187 (7.5)	267 (10.4)	141 (5.8)	139 (8.5)	67 (4.4)
	1: Mild	272 (10.3)	156 (6.2)	221 (8.6)	121 (5.0)	114 (6.9)	54 (3.6)
	2: Moderate	53 (2.0)	26 (1.0)	40 (1.6)	16 (0.7)	19 (1.2)	12 (0.8)
	3: Severe	10 (0.4)	5 (0.2)	6 (0.2)	4 (0.2)	6 (0.4)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹, n (%)	Total participants evaluated	2626	2481	2547	2394	1602	1472
	Any Severity	90 (3.4)	40 (1.6)	73 (2.9)	34 (1.4)	24 (1.5)	9 (0.6)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	71 (2.7)	24 (1.0)	55 (2.2)	21 (0.9)	23 (1.4)	5 (0.3)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	17 (0.6)	16 (0.6)	16 (0.6)	13 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.3)
	3: > 10 cm or PDA	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: Necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	49 (2.8)	34 (2.1)	45 (2.6)	28 (1.8)	5 (0.6)	11 (1.6)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	41 (2.4)	26 (1.6)	37 (2.1)	21 (1.3)	5 (0.6)	9 (1.3)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	6 (0.3)	8 (0.5)	6 (0.3)	7 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
	3: > 10 cm or PDA	2 (0.1)	0 (0.0)	2 (0.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: Necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 11 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
挫傷, n (%)	Total participants evaluated	912	901	855	844	821	809
	Any Severity	158 (17.3)	60 (6.7)	114 (13.3)	39 (4.6)	75 (9.1)	30 (3.7)
	1: <10 mm	123 (13.5)	48 (5.3)	88 (10.3)	30 (3.6)	59 (7.2)	26 (3.2)
	2: 10 - 25 mm	28 (3.1)	8 (0.9)	23 (2.7)	5 (0.6)	12 (1.5)	3 (0.4)
	3: > 25 mm	7 (0.8)	4 (0.4)	3 (0.4)	4 (0.5)	4 (0.5)	1 (0.1)

Total participants evaluated was used as the denominator in the percentage calculations.

If a participant reported more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity was included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth were not assessed for COV005. Induration did not include events from COV005 as the grading scale was not compatible.

For Redness and Swelling, severity grading was derived based on reported value. Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; ED = exfoliative dermatitis; ER = emergency department; IwA = interfere with activity; PDA = prevent daily activity; SD = standard dose.

Source: Main Safety UPD Table 1.5.1.2.2, Module 5.3.5.3.1

表 12 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)
Participants with any solicited local AE, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	439 (79.4)	312 (71.4)	406 (73.6)	271 (62.7)	272 (60.9)	216 (60.0)
	1: Mild	386 (69.8)	262 (60.0)	367 (66.5)	233 (53.9)	249 (55.7)	195 (54.2)
	2: Moderate	51 (9.2)	46 (10.5)	38 (6.9)	35 (8.1)	21 (4.7)	20 (5.6)
	3: Severe	2 (0.4)	4 (0.9)	1 (0.2)	3 (0.7)	2 (0.4)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
疼痛, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	253 (47.5)	207 (49.6)	210 (39.5)	163 (39.5)	126 (29.4)	122 (35.7)
	1: Mild	225 (42.2)	172 (41.2)	190 (35.7)	137 (33.2)	114 (26.6)	107 (31.3)
	2: Moderate	27 (5.1)	33 (7.9)	20 (3.8)	24 (5.8)	11 (2.6)	15 (4.4)
	3: Severe	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	1 (0.2)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
圧痛, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	411 (74.3)	291 (66.6)	372 (67.4)	252 (58.3)	248 (55.5)	197 (54.7)
	1: Mild	377 (68.2)	265 (60.6)	349 (63.2)	231 (53.5)	232 (51.9)	189 (52.5)
	2: Moderate	33 (6.0)	24 (5.5)	22 (4.0)	20 (4.6)	15 (3.4)	7 (1.9)
	3: Severe	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発赤, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	12 (2.2)	19 (4.3)	8 (1.4)	13 (3.0)	5 (1.1)	11 (3.1)
	1: 2.5 - 5 cm	11 (2.0)	11 (2.5)	7 (1.3)	8 (1.9)	5 (1.1)	5 (1.4)
	2: 5.1 - 10 cm	1 (0.2)	7 (1.6)	1 (0.2)	4 (0.9)	0 (0.0)	6 (1.7)
	3: > 10 cm	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: Necrosis or ED	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 12 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)
熱感, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	82 (15.4)	79 (18.9)	67 (12.6)	66 (16.0)	30 (7.0)	32 (9.4)
	1: Mild	80 (15.0)	72 (17.3)	66 (12.4)	61 (14.8)	29 (6.8)	30 (8.8)
	2: Moderate	2 (0.4)	7 (1.7)	1 (0.2)	5 (1.2)	1 (0.2)	2 (0.6)
	3: Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	48 (8.7)	42 (9.6)	37 (6.7)	37 (8.6)	17 (3.8)	12 (3.3)
	1: Mild	46 (8.3)	40 (9.2)	36 (6.5)	36 (8.3)	16 (3.6)	11 (3.1)
	2: Moderate	2 (0.4)	2 (0.5)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
	3: Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腫脹, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	12 (2.2)	15 (3.4)	8 (1.4)	11 (2.5)	6 (1.3)	8 (2.2)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	10 (1.8)	10 (2.3)	6 (1.1)	7 (1.6)	6 (1.3)	6 (1.7)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	2 (0.4)	5 (1.1)	2 (0.4)	4 (0.9)	0 (0.0)	2 (0.6)
	3: > 10 cm or PDA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: Necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬結, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	12 (2.3)	14 (3.4)	7 (1.3)	11 (2.7)	7 (1.6)	8 (2.3)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	10 (1.9)	9 (2.2)	6 (1.1)	8 (1.9)	6 (1.4)	6 (1.8)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	2 (0.4)	5 (1.2)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.2)	2 (0.6)
	3: > 10 cm or PDA	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	4: Necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 12 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)	AZD1222 (N = 1947)	Control (N = 1822)
挫傷, n (%)	Total participants evaluated	20	20	20	19	18	18
	Any Severity	7 (35.0)	0 (0.0)	3 (15.0)	0 (0.0)	7 (38.9)	0 (0.0)
	1: <10 mm	4 (20.0)	0 (0.0)	2 (10.0)	0 (0.0)	4 (22.2)	0 (0.0)
	2: 10 - 25 mm	3 (15.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)	3 (16.7)	0 (0.0)
	3: > 25 mm	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

Total participants evaluated was used as the denominator in the percentage calculations.

If a participant reported more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity was included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth were not assessed for COV005. Induration did not include events from COV005 as the grading scale was not compatible. For Redness and Swelling, severity grading was derived based on reported value (mm). Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; ED = exfoliative dermatitis; ER = Emergency department; IwA = interfere with activity; LD = low dose; PDA = prevent daily activity.

Source: Main Safety UPD Table 1.5.1.2.3, Module 5.3.5.3.1

### 2.7.4.2.1.1.1.3 重症度別の全身の特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における重症度別の全身の特定有害事象を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.1.3.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団では、AZD1222 群における1回又は2回目の接種後7日間の主な全身の特定有害事象は疲労（53.1%、対照群 38.2%）及び頭痛（52.6%、対照群 39.0%）であり、その他の発現割合が高かった全身の特定有害事象は筋肉痛（44.0%、対照群 21.6%）、倦怠感（44.2%、対照群 20.2%）、発熱感（33.6%、対照群 10.7%）、悪寒（31.9%、対照群 8.3%）、関節痛（26.4%、対照群 12.4%）、悪心（21.9%、対照群 13.1%）、及び発熱（7.9%、対照群 1.2%）であった（表 13）。Grade 3 の全身の特定有害事象の発現割合は低かった。AZD1222 群における発現割合が2%以上の1回又は2回目の接種後7日間の Grade 3 以上の全身の特定有害事象は、倦怠感（3.8%）、発熱感（3.5%）、悪寒（3.5%）、疲労（3.2%）、及び頭痛（2.7%）であった。Grade 4 の全身の特定有害事象は AZD1222 群で1例（発熱）に認められた。

AZD1222 群では、いずれの全身の特定有害事象の発現割合も初回接種後と比較して2回目の接種後で低かった。2回目の接種後では、重度の全身の特定有害事象の発現割合が概して低下した。

初回 LD 安全性解析対象集団における接種後7日間の全身の特定有害事象を表 14 に示す。初回 LD 安全性解析対象集団における全身の特定有害事象の重症度（全体及び事象別）は、初回 SD 安全性解析対象集団と比較してわずかに低かった。

表 13 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
Participants with any systemic solicited AE, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2580	2424	1661	1526
	Any Severity	1932 (73.0)	1488 (59.6)	1817 (70.4)	1320 (54.5)	741 (44.6)	545 (35.7)
	1: Mild	973 (36.7)	1022 (40.9)	961 (37.2)	951 (39.2)	525 (31.6)	383 (25.1)
	2: Moderate	738 (27.9)	403 (16.1)	664 (25.7)	328 (13.5)	179 (10.8)	135 (8.8)
	3: Severe	220 (8.3)	63 (2.5)	191 (7.4)	41 (1.7)	37 (2.2)	27 (1.8)
	4: ER or hospitalisation	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱, n (%) <sup>a</sup>	Total participants evaluated	2644	2493	2558	2403	1644	1516
	Any Severity	208 (7.9)	31 (1.2)	189 (7.4)	21 (0.9)	21 (1.3)	13 (0.9)
	1: 38.0 - 38.4°C	122 (4.6)	18 (0.7)	113 (4.4)	12 (0.5)	11 (0.7)	8 (0.5)
	2: 38.5 - 38.9°C	67 (2.5)	6 (0.2)	59 (2.3)	5 (0.2)	8 (0.5)	2 (0.1)
	3: 39.0 - 40°C	18 (0.7)	7 (0.3)	16 (0.6)	4 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.2)
	4: > 40°C	1 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱感, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	583 (33.6)	171 (10.7)	546 (31.7)	139 (8.8)	79 (9.6)	40 (5.7)
	1: Mild	270 (15.6)	153 (9.6)	246 (14.3)	127 (8.0)	62 (7.5)	33 (4.7)
	2: Moderate	252 (14.5)	16 (1.0)	241 (14.0)	11 (0.7)	15 (1.8)	6 (0.8)
	3: Severe	61 (3.5)	2 (0.1)	59 (3.4)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 13 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪寒, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	554 (31.9)	132 (8.3)	535 (31.1)	108 (6.8)	42 (5.1)	32 (4.5)
	1: Mild	278 (16.0)	115 (7.2)	265 (15.4)	95 (6.0)	32 (3.9)	26 (3.7)
	2: Moderate	216 (12.4)	17 (1.1)	212 (12.3)	13 (0.8)	8 (1.0)	6 (0.8)
	3: Severe	60 (3.5)	0 (0.0)	58 (3.4)	0 (0.0)	2 (0.2)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛, n (%)	Total participants evaluated	2648	2496	2577	2421	1645	1515
	Any Severity	698 (26.4)	310 (12.4)	619 (24.0)	234 (9.7)	168 (10.2)	109 (7.2)
	1: Mild	492 (18.6)	250 (10.0)	440 (17.1)	191 (7.9)	127 (7.7)	89 (5.9)
	2: Moderate	176 (6.6)	48 (1.9)	154 (6.0)	36 (1.5)	35 (2.1)	15 (1.0)
	3: Severe	30 (1.1)	12 (0.5)	25 (1.0)	7 (0.3)	6 (0.4)	5 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛, n (%)	Total participants evaluated	2648	2496	2577	2422	1645	1515
	Any Severity	1164 (44.0)	540 (21.6)	1048 (40.7)	448 (18.5)	318 (19.3)	162 (10.7)
	1: Mild	797 (30.1)	452 (18.1)	732 (28.4)	389 (16.1)	250 (15.2)	130 (8.6)
	2: Moderate	317 (12.0)	79 (3.2)	275 (10.7)	53 (2.2)	59 (3.6)	29 (1.9)
	3: Severe	50 (1.9)	9 (0.4)	41 (1.6)	6 (0.2)	9 (0.5)	3 (0.2)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 13 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
疲労, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2577	2423	1646	1517
	Any Severity	1407 (53.1)	955 (38.2)	1295 (50.3)	821 (33.9)	457 (27.8)	308 (20.3)
	1: Mild	856 (32.3)	704 (28.2)	812 (31.5)	618 (25.5)	331 (20.1)	234 (15.4)
	2: Moderate	466 (17.6)	224 (9.0)	414 (16.1)	184 (7.6)	108 (6.6)	65 (4.3)
	3: Severe	85 (3.2)	27 (1.1)	69 (2.7)	19 (0.8)	18 (1.1)	9 (0.6)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛, n (%)	Total participants evaluated	2648	2497	2577	2423	1646	1517
	Any Severity	1394 (52.6)	975 (39.0)	1270 (49.3)	828 (34.2)	443 (26.9)	324 (21.4)
	1: Mild	901 (34.0)	743 (29.8)	842 (32.7)	665 (27.4)	343 (20.8)	235 (15.5)
	2: Moderate	422 (15.9)	209 (8.4)	368 (14.3)	149 (6.1)	85 (5.2)	77 (5.1)
	3: Severe	71 (2.7)	23 (0.9)	60 (2.3)	14 (0.6)	15 (0.9)	12 (0.8)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	768 (44.2)	323 (20.2)	703 (40.8)	265 (16.8)	147 (17.9)	80 (11.3)
	1: Mild	417 (24.0)	252 (15.8)	375 (21.8)	215 (13.6)	108 (13.1)	57 (8.1)
	2: Moderate	285 (16.4)	64 (4.0)	268 (15.6)	46 (2.9)	32 (3.9)	20 (2.8)
	3: Severe	66 (3.8)	7 (0.4)	60 (3.5)	4 (0.3)	7 (0.9)	3 (0.4)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 13 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪心, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	380 (21.9)	209 (13.1)	348 (20.2)	174 (11.0)	69 (8.4)	56 (7.9)
	1: Mild	291 (16.8)	173 (10.8)	264 (15.3)	150 (9.5)	60 (7.3)	44 (6.2)
	2: Moderate	74 (4.3)	34 (2.1)	72 (4.2)	23 (1.5)	6 (0.7)	11 (1.6)
	3: Severe	15 (0.9)	2 (0.1)	12 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.4)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐, n (%)	Total participants evaluated	1736	1596	1722	1578	823	707
	Any Severity	29 (1.7)	14 (0.9)	24 (1.4)	12 (0.8)	5 (0.6)	3 (0.4)
	1: Mild	14 (0.8)	8 (0.5)	11 (0.6)	7 (0.4)	3 (0.4)	2 (0.3)
	2: Moderate	9 (0.5)	4 (0.3)	9 (0.5)	4 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
	3: Severe	6 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<sup>a</sup> For fever, Studies COV001, COV002, and COV003 specified the use of the US FDA DMID scale for vaccine studies while Study COV005 specified the use of the US NIH DAIDS grading scale.

Total participants evaluated was used the denominator in the percentage calculations.

If a participant reported more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity was included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies via e-diary or diary card.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Feverish and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Fever, severity grading was derived based on reported value.

AE = adverse events; ER = emergency department; SD = standard dose.

Source: Main Safety Table 1.5.1.3.2, Module 5.3.5.3.1

表 14 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
Participants with any systemic solicited AE, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	428 (77.4)	321 (73.5)	386 (69.9)	288 (66.7)	254 (56.8)	186 (51.7)
	1: Mild	258 (46.7)	207 (47.4)	263 (47.6)	202 (46.8)	169 (37.8)	134 (37.2)
	2: Moderate	154 (27.8)	103 (23.6)	115 (20.8)	79 (18.3)	76 (17.0)	47 (13.1)
	3: Severe	16 (2.9)	10 (2.3)	8 (1.4)	6 (1.4)	9 (2.0)	5 (1.4)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱, n (%) <sup>a</sup>	Total participants evaluated	553	437	551	431	447	360
	Any Severity	16 (2.9)	6 (1.4)	10 (1.8)	3 (0.7)	6 (1.3)	3 (0.8)
	1: 38.0 - 38.4°C	10 (1.8)	5 (1.1)	7 (1.3)	2 (0.5)	3 (0.7)	3 (0.8)
	2: 38.5 - 38.9°C	4 (0.7)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
	3: 39.0 - 40°C	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)
	4: > 40°C	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱感, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	120 (22.5)	51 (12.2)	92 (17.3)	40 (9.7)	43 (10.0)	18 (5.3)
	1: Mild	87 (16.3)	39 (9.4)	70 (13.2)	30 (7.3)	29 (6.8)	14 (4.1)
	2: Moderate	31 (5.8)	10 (2.4)	22 (4.1)	9 (2.2)	12 (2.8)	3 (0.9)
	3: Severe	2 (0.4)	2 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 14 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪寒, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	91 (17.1)	54 (12.9)	61 (11.5)	44 (10.7)	39 (9.1)	20 (5.8)
	1: Mild	66 (12.4)	47 (11.3)	48 (9.0)	39 (9.4)	25 (5.8)	17 (5.0)
	2: Moderate	24 (4.5)	7 (1.7)	13 (2.4)	5 (1.2)	13 (3.0)	3 (0.9)
	3: Severe	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	109 (19.7)	53 (12.1)	74 (13.4)	44 (10.2)	49 (11.0)	17 (4.7)
	1: Mild	92 (16.6)	41 (9.4)	64 (11.6)	34 (7.9)	41 (9.2)	12 (3.3)
	2: Moderate	17 (3.1)	11 (2.5)	10 (1.8)	9 (2.1)	8 (1.8)	4 (1.1)
	3: Severe	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋肉痛, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	203 (36.7)	135 (30.9)	160 (29.0)	107 (24.8)	94 (21.0)	69 (19.2)
	1: Mild	167 (30.2)	115 (26.3)	139 (25.2)	91 (21.1)	75 (16.8)	60 (16.7)
	2: Moderate	34 (6.1)	19 (4.3)	20 (3.6)	16 (3.7)	18 (4.0)	8 (2.2)
	3: Severe	2 (0.4)	1 (0.2)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 14 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
疲労, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	331 (59.9)	251 (57.4)	281 (50.9)	215 (49.8)	171 (38.3)	124 (34.4)
	1: Mild	216 (39.1)	182 (41.6)	195 (35.3)	166 (38.4)	123 (27.5)	94 (26.1)
	2: Moderate	109 (19.7)	67 (15.3)	83 (15.0)	48 (11.1)	45 (10.1)	29 (8.1)
	3: Severe	6 (1.1)	2 (0.5)	3 (0.5)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛, n (%)	Total participants evaluated	553	437	552	432	447	360
	Any Severity	268 (48.5)	190 (43.5)	209 (37.9)	160 (37.0)	139 (31.1)	98 (27.2)
	1: Mild	199 (36.0)	141 (32.3)	166 (30.1)	127 (29.4)	104 (23.3)	76 (21.1)
	2: Moderate	62 (11.2)	47 (10.8)	39 (7.1)	32 (7.4)	32 (7.2)	21 (5.8)
	3: Severe	7 (1.3)	2 (0.5)	4 (0.7)	1 (0.2)	3 (0.7)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	171 (32.1)	101 (24.2)	116 (21.8)	74 (17.9)	88 (20.5)	42 (12.3)
	1: Mild	116 (21.8)	76 (18.2)	79 (14.8)	61 (14.8)	65 (15.2)	29 (8.5)
	2: Moderate	51 (9.6)	20 (4.8)	35 (6.6)	11 (2.7)	21 (4.9)	10 (2.9)
	3: Severe	4 (0.8)	4 (1.0)	2 (0.4)	1 (0.2)	2 (0.5)	3 (0.9)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)

表 14 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 LD 安全性解析対象集団）

		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪心, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	103 (19.3)	78 (18.7)	80 (15.0)	64 (15.5)	35 (8.2)	23 (6.7)
	1: Mild	87 (16.3)	65 (15.6)	69 (13.0)	56 (13.6)	29 (6.8)	18 (5.3)
	2: Moderate	11 (2.1)	10 (2.4)	7 (1.3)	6 (1.5)	5 (1.2)	4 (1.2)
	3: Severe	5 (0.9)	2 (0.5)	4 (0.8)	1 (0.2)	1 (0.2)	1 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐, n (%)	Total participants evaluated	533	417	532	413	429	342
	Any Severity	7 (1.3)	10 (2.4)	3 (0.6)	7 (1.7)	4 (0.9)	3 (0.9)
	1: Mild	1 (0.2)	7 (1.7)	0 (0.0)	6 (1.5)	1 (0.2)	1 (0.3)
	2: Moderate	2 (0.4)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.5)	0 (0.0)
	3: Severe	4 (0.8)	2 (0.5)	3 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.2)	2 (0.6)
	4: ER or hospitalisation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

<sup>a</sup> For fever, Studies COV001, COV002, and COV003 specified the use of the US FDA DMID scale for vaccine studies while Study COV005 specified the use of the US NIH DAIDS grading scale.

Total participants evaluated was used the denominator in the percentage calculations.

If a participant reports more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity is included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies via e-diary or diary card.

No grade 4 severity option for events collected in COV005. Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Feverish and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Fever, severity grading was derived based on reported value.

AE = adverse events; LD = low dose.

Source: Main Safety Table 1.5.1.3.3, Module 5.3.5.3.1

## 2.7.4.2.1.1.2 非特定有害事象

### 2.7.4.2.1.1.2.1 概要

全接種安全性解析対象集団では、1回又は2回の接種後28日間の非特定有害事象の発現割合はAZD1222群で37.8%、対照群で27.9%であった(表15)。AZD1222群では、初回接種後28日間の非特定有害事象の発現割合は32.1%、2回目の接種後28日間の非特定有害事象の発現割合は11.2%であった。非特定有害事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3以上の非特定有害事象の発現割合はAZD1222群で1.9%、対照群で1.5%であった(第5部3.5.3.1項 Main Safety Table 1.5.2.1.1 参照)。AZD1222群では、Grade 3以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後28日間で1.4%、2回目の接種後28日間で0.6%であった。

AZD1222群では、1回又は2回目の接種後7日間の非特定有害事象の発現割合は32.2%(対照群21.6%)、1回又は2回目の接種後8日以降の非特定有害事象の発現割合は9.4%(対照群9.0%)であった(第5部3.5.3.1項 Main Safety Table 1.5.2.6.1、Table 1.5.2.11.1 参照)。

1回又は2回目の接種後28日間の治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された非特定有害事象の発現割合は、AZD1222群で29.7%、対照群で18.5%であった。AZD1222群では、治験薬との関連性ありと判断された非特定有害事象の発現割合は、初回接種後28日間で26.6%、2回目の接種後28日間で6.7%であった。

重篤な有害事象の発現割合はAZD1222群で0.7%、対照群で0.8%であった。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも0.1%未満であった。データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は6例(AZD1222群2例、対照群4例)に認められた。注目すべき有害事象の発現割合はAZD1222群で0.8%、対照群で1.1%であった。

初回SD安全性解析対象集団及び初回LD安全性解析対象集団における非特定有害事象の接種時期別発現状況をそれぞれ第5部3.5.3.1項 Main Safety Table 1.5.2.1.2 及び Table 1.5.2.1.3 に示す。

表 15 併合解析による非特定有害事象の接種時期別発現状況（全接種安全性解析対象集団）

	Number (%) of Participants					
	After Any Vaccination		After First Vaccination		After Second Vaccination	
	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)
Participants with at least one vaccination <sup>a</sup>						
<b>Within 28 days after any vaccination</b>						
Unsolicited AE	4539 (37.8)	3266 (27.9)	3859 (32.1)	2573 (21.9)	1351 (11.2)	1080 (9.2)
IP-related unsolicited AE	3570 (29.7)	2172 (18.5)	3193 (26.6)	1859 (15.9)	803 (6.7)	484 (4.1)
Unsolicited AE by maximum severity						
≥ Grade 3 severity <sup>b</sup>	234 (1.9)	178 (1.5)	170 (1.4)	117 (1.0)	67 (0.6)	64 (0.5)
<b>From Day 0 through last dose +364 days</b>						
Any AE with outcome of death	2 (<0.1)	4 (<0.1)	NC	NC	NC	NC
Serious <sup>c</sup> AE	79 (0.7)	89 (0.8)	NC	NC	NC	NC
Serious <sup>c</sup> and/or ≥ Grade 3 severity <sup>b</sup>	330 (2.7)	299 (2.6)	NC	NC	NC	NC
IP-related serious <sup>c</sup> AE	3 (<0.1)	2 (<0.1)	NC	NC	NC	NC
AESI	95 (0.8)	126 (1.1)	NC	NC	NC	NC
IP-related AESI	30 (0.2)	44 (0.4)	NC	NC	NC	NC

<sup>a</sup> Participants with multiple events in the same category were counted once in that category. Participants with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

<sup>b</sup> Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: death. Grade 5 only collected for COV005.

<sup>c</sup> SAE criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the participant).

Unsolicited AEs collected from the start of each dose through 28 days. SAE and AESI were collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; NC = not calculated; Related = Probably or Definitely related according to the Investigator; SAE = serious adverse event.

Source: Main Safety Table 1.5.2.1.1, Module 5.3.5.3.1

#### 2.7.4.2.1.1.2.2 主な非特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における非特定有害事象を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 及び Table 1.5.2.3.1 に示す。全接種安全性解析対象集団における接種後7日間及び接種後8日以降の発現割合が2%以上の非特定有害事象をそれぞれ第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.8.1 及び Table 1.5.2.13.1 に示す。

初回SD安全性解析対象集団では、1回又は2回目の接種後28日間の器官別大分類別の主な非特定有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態（AZD1222群 27.8%、対照群 16.5%）、筋骨格系および結合組織障害（AZD1222群 11.3%、対照群 5.6%）、及び神経系障害（AZD1222群 12.7%、対照群 8.6%）であった（第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.2.2 参照）。神経系の有害事象（免疫介在性の可能性がある神経学的兆候を含む）の詳細については2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

初回SD安全性解析対象集団では、主な非特定有害事象は一般的なワクチン接種時に共通して認められる事象と一致していた（表16）。AZD1222群と対照群のいずれでも、最も発現割合が高かった有害事象はワクチン接種部位疼痛であった。発現割合の高い主な非特定有害事象の発現割合は、対照群と比較してAZD1222群で数値的に高かったが、これは対照群には生理食塩水によるプラセボを接種した被験者が含まれていることが影響していると考えられた。ワクチン接種と一般的に関連がないと考えられる事象（基本語）について、明らかな不均衡は認められなかった。発現割合の高い主な非特定有害事象の大部分は1回又は2回目の接種後7日以内に発現しており、その後は発現割合が2%以上の事象は認められなかった（第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.8.2、Table 1.5.2.13.2 参照）。1回又は2回目の接種後7日間の発現割合が2%未満の非特定有害事象を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.12.2 に示す。

初回LD安全性解析対象集団における非特定有害事象を第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.2.3 及び Table 1.5.2.3.3 に示す。初回LD安全性解析対象集団における接種後7日間及び接種後8日以降の発現割合が2%以上の非特定有害事象をそれぞれ第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.8.3 及び Table 1.5.2.13.3 に示す。

表 16 接種後 28 日間の基本語別の非特定有害事象（いずれかの接種群で 2%以上発現）の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 10069)	Control (N = 9902)
ワクチン接種部位疼痛	1197 (11.9)	733 (7.4)
頭痛	1051 (10.4)	685 (6.9)
発熱	852 (8.5)	210 (2.1)
筋肉痛	852 (8.5)	345 (3.5)
疲労	487 (4.8)	290 (2.9)
悪寒	392 (3.9)	100 (1.0)
無力症	262 (2.6)	123 (1.2)
倦怠感	243 (2.4)	138 (1.4)
悪心	211 (2.1)	117 (1.2)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted in decreasing frequency for PT of AZD1222 group. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT are counted once in each of those PT.

Unsolicited AEs collected from the start of each dose through 28 days, SAE and AESI collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard dose.

Source: Main Safety Table 1.5.2.3.2, Module 5.3.5.3.1

### 2.7.4.2.1.1.2.3 重症度別の非特定有害事象

全接種安全性解析対象集団では、非特定有害事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であった。Grade 3 及び Grade 4 の非特定有害事象の発現割合は、AZD1222 群でそれぞれ 1.6%及び 0.3%、対照群でそれぞれ 1.3%及び 0.2%であった。器官別大分類別又は基本語別の非特定有害事象の重症度について、AZD1222 群と対照群の間で不均衡は認められなかった（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.4.1 参照）。

初回 SD 安全性解析対象集団及び初回 LD 安全性解析対象集団における重症度別の非特定有害事象をそれぞれ第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.4.2 及び Table 1.5.2.4.3 に示す。

### 2.7.4.2.1.2 死亡

すべての死亡の叙述については第 5 部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は 6 例（AZD1222 群 2 例、対照群 4 例）に認められた（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.5.1 参照）。AZD1222 群では、真菌性肺炎による死亡が 1 例（試験開始後に HIV に感染していると診断された被験者 [アストラゼネカ社内資料]）、データカットオフ後の悪性新生物による死亡が 1 例で認められた。対照群における死亡に至った重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎、頭蓋脳損傷、損傷、及び殺人が各 1 例であった。AZD1222 群及び対照群における死亡に至った重篤な有害事象は治験担当医師によりいずれも治験薬接種との関連性なしと判断された。

### 2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

全接種安全性解析対象集団では、重篤な有害事象の発現割合は1%未満（AZD1222 群 0.7%、対照群 0.8%）であった（第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照）。治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（5例）（2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

COVID-19 と関連する重篤な有害事象の発現割合が AZD1222 群で低かったことを除き、器官別大分類別又は基本語別の重篤な有害事象の発現割合について、AZD1222 群と対照群の間に臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。AZD1222 群及び対照群における器官別大分類別の主な重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症（AZD1222 群 0.1% [18 例]、対照群 0.2% [27 例]）、及び傷害、中毒および処置合併症（AZD1222 群 0.1%未満 [10 例]、対照群 0.1% [13 例]）であった。

AZD1222 群で認められた、基本語別の主な重篤な有害事象は虫垂炎、椎間板突出、狭心症、及び腎盂腎炎であり、その他の事象の発現例数はいずれも2例以下であった（表17）。評価不能の事象として記録された重篤な有害事象が1例に認められ、追跡調査により当該事象は前腕骨折と確認された。

初回 SD 安全性解析対象集団及び初回 LD 安全性解析対象集団における重篤な有害事象をそれぞれ第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.1.2 及び Table 1.5.3.1.3 に示す。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象及び COVID-19 による重篤な有害事象の叙述については、第5部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

表 17 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの接種群で2例以上発現）の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

PT (MedDRA version 23.1)	No. (%) of participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 12021)	Control (N = 11724)
虫垂炎	6 (<0.1)	5 (<0.1)
椎間板突出	4 (<0.1)	0
狭心症	3 (<0.1)	0
腎盂腎炎	3 (<0.1)	0
COVID-19	2 (<0.1)	11 (<0.1)
腎仙痛	2 (<0.1)	2 (<0.1)
胸痛	2 (<0.1)	0
憩室炎	2 (<0.1)	0
子宮内膜症	2 (<0.1)	0
腸の軸捻転	2 (<0.1)	0
嘔吐	1 (<0.1)	2 (<0.1)
COVID-19 肺炎	0	2 (<0.1)
企図的過量投与	0	2 (<0.1)
腎結石症	0	2 (<0.1)
心膜炎	0	2 (<0.1)
毛巣嚢胞	0	2 (<0.1)
交通事故	0	2 (<0.1)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted on decreasing frequency for PT of the AZD1222 group. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT were counted once in each of those PT.

SAEs collected from the first vaccination to 364 days after the last vaccination were summarised.

AE = adverse event; PT = preferred term; SAE = serious adverse event.

Source: Main Safety Table 1.5.3.3.1, Module 5.3.5.3.1

#### 2.7.4.2.1.3.1 治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象

AZD1222 群における治験担当医師により治験薬接種との関連性ありと判断された基本語別の重篤な有害事象は、発熱、C-反応性蛋白増加、及び横断性脊髄炎であった（第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.2.1 参照）。対照群における治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、自己免疫性溶血性貧血及び脊髄炎であった。データカットオフ後に C-反応性蛋白増加の因果関係は、治験担当医師により治験薬接種との関連性なしに変更された。

初回 SD 安全性解析対象集団及び初回 LD 安全性解析対象集団における治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象をそれぞれ第5部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.2.2 及び Table 1.5.3.2.3 に示す。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の叙述については、第5部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

#### 2.7.4.2.1.4 注目すべき有害事象

事前に規定した AZD1222 の注目すべき有害事象には、神経系、血管系、血液学的検査、及び免疫系の有害事象が含まれた。AZD1222 の注目すべき有害事象の一覧を 2.7.4.7.2 項に示す。治験薬との関連性ありと判断された Grade 3 以上の注目すべき有害事象の叙述については、第 5 部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

全接種安全性解析対象集団では、注目すべき有害事象の発現割合は低かった (AZD1222 群 0.8%、対照群 1.1%)。いずれの注目すべき有害事象についても、分類別又は基本語別の発現割合には臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。分類別及び基本語別の注目すべき有害事象を表 18 に示す。

#### 神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候

神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候のうち、基本語別の主な事象 (AZD1222 群で 5 例以上に発現) は、錯感覚 (AZD1222 群 0.3% [37 例]、対照群 0.4% [48 例])、感覚鈍麻 (AZD1222 群 0.1% [13 例]、対照群 0.2% [19 例])、及び筋力低下 (AZD1222 群 0.1% [7 例]、対照群 0.1% [9 例]) であった (第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.4.1 参照)。非重篤な顔面麻痺が AZD1222 群で 3 例 (詳細は下記参照)、対照群で 3 例に認められた。対照群では、非重篤な会陰の錯感覚が 1 例に認められ、治験担当医師により急性の感覚性多発神経根症の可能性があると判断された。

重篤な有害事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候が 3 例に認められ、内訳は AZD1222 群が 2 例 (0.1%未満)、対照群が 1 例 (0.1%未満) であった (第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照)。AZD1222 群の 2 例は横断性脊髄炎及び多発性硬化症、対照群の 1 例は脊髄炎であった。これらの事象の詳細を以下に示す。これらの事象の叙述については第 5 部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

横断性脊髄炎は、AZD1222 群の 3 歳女性に発現した。被験者はシャルコー・マリー・トゥース病 1a 型の家族歴 (母親及び兄弟) を有していた。被験者は治験薬を 77 日間隔で 2 回接種した。2 回目の接種 2 週間後、感覚変化及び巧緻運動障害 (MedDRA 基本語: 不器用) が発現した。MRI の結果、横断性脊髄炎又は前部脊髄梗塞と一致する病変が認められた。特発性の短い椎間の脊髄の脱髄の診断が示唆された。

多発性硬化症は、AZD1222 群の 3 歳女性に発現した。初回接種後 (接種は 1 回のみ) 10 日に感覚障害が発現し、3 週間持続した。脊椎及び脳の MRI の結果、急性の脊椎の病変及び古い脳病変が認められ、以前から存在したが、認識されていなかった多発性硬化症と診断された。

脊髄炎は、対照群 (MenACWY) の 4 歳男性に発現した。治験薬の初回接種の約 2 カ月後に亜急性の下肢錯感覚を伴う脊髄炎が発現した。被験者は治験薬の 2 回目の接種を受けなかった。90 日目の追跡調査のための来院では、被験者の症状は軽快していた。定期的な脳脊髄液分析の結果は正常範囲内であり、感染による免疫介在性の脊髄炎の可能性は低かった。病歴及び放射線検査所見では、T5/T6 における急性の単独の脊髄炎症性脱髄性病変が強く示唆され、当該病変は軽快していた。より広範囲の炎症性の中樞神経系障害を示す所見は認められなかった。

AZD1222 群では、初回接種のみを受けた 3 例に顔面麻痺が認められた (アストラゼネカ社社内資料)。

- 3 歳男性。初回接種の約 3 カ月後にベル麻痺を発現した。被験者は感音性難聴及び耳鳴を伴う中耳炎を発現し、抗生物質及びステロイドの経口投与による治療を受けた。CT スキャン及び MRI の結果、乳様突起炎が認められた。被験者は外来で抗生物質及びス

ステロイドの経口投与による治療を受けた。その後、被験者は急性中耳炎に続発した左顔面麻痺を発現した。MRIの結果、5.5 mmの管内性の前庭神経鞘腫が認められた。被験者はベル麻痺の家族歴も有していた。

- 4歳女性。初回接種の約80日後に頭痛、右顔面／口のピリピリ感、及び右顔面のしびれ感を発現した。CTスキャンの結果、頭蓋内病変は認められなかった。被験者の症状は持続し、ベル麻痺と診断され、プレドニゾロンが処方された。ステロイドによる治療の完了後、脱力はほぼ完全に回復した。
- 2歳男性。初回接種後2日にGrade 3の末梢性左顔面麻痺を発現した。プレドニゾロンによる治療が開始され、症状は改善した。15日目の頭部MRIの結果は正常であり、抗B型肝炎表面抗体、単純ヘルペスウイルスIgG、SARS-CoV-2免疫グロブリンM、SARS-CoV-2 IgG、エプスタイン・バーウイルスIgGはいずれも陽性であった。

対照群で3例に認められた非重篤な顔面麻痺の内訳は、5歳女性におけるベル麻痺、連続性の両側顔面麻痺の既往を有する4歳女性における無処置で自然回復した右顔面麻痺及び4歳女性における口唇麻痺であった（アストラゼネカ社社内資料）。

### 免疫反応

AZD1222群では、接種後63日に非重篤なアナフィラキシー反応が1件認められた（アストラゼネカ社社内資料）。事象発現時、抗生物質による扁桃炎の治療を実施中であった。被験者は発疹及び息切れを発現し、アドレナリン及びクロルフェニラミンの筋肉内投与による治療を受けた。低血圧又は気道の問題は認められず、肥満細胞のトリプターゼの上昇も認められなかった。

AZD1222群では、接種後8日に血管浮腫が1件認められた。事前に規定した注目すべき有害事象には含まれていないが、血管浮腫は臨床的に注目すべき事象である可能性がある。血管浮腫は非重篤で、カニを摂取した後に発現した（アストラゼネカ社社内資料）。

### ワクチンに関連する疾患増強（VAED）

COVID-19の有害事象と関連のある基本語の発現割合は、対照群（23例 [0.2%]）と比較してAZD1222群（12例 [0.1%]）で数値的に低く、AZD1222接種との関連性は認められなかった（表18）。AZD1222群ではCOVID-19による重篤な有害事象が2例に認められ、対照群ではCOVID-19による重篤な有害事象又はCOVID-19肺炎が13例に認められた（第5部3.5.3.1項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照）。

初回SD安全性解析対象集団及び初回LD安全性解析対象集団における注目すべき有害事象をそれぞれ第5部3.5.3.1項 Main Safety Table 1.5.4.2 及び Table 1.5.4.3 に示す。

表 18 分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

Category PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants	
	AZD1222 (N=12021)	Control (N=11724)
<b>Participants with any AESI</b>	95 (0.8)	126 (1.1)
<b>神経系の有害事象（免疫介在性の可能性がある神経学的兆候を含む）</b>		
錯感覚	37 (0.3)	48 (0.4)
感覚鈍麻	13 (0.1)	19 (0.2)
筋力低下	7 (0.1)	9 (0.1)
異常感覚	4 (< 0.1)	1 (< 0.1)
顔面麻痺	3 (< 0.1)	3 (< 0.1)
感覚消失	3 (< 0.1)	3 (< 0.1)
視力障害	3 (< 0.1)	6 (0.1)
神経痛	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
感覚障害	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
多発性硬化症	1 (< 0.1)	0
横断性脊髄炎	1 (< 0.1)	0
歩行障害	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
知覚過敏	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
神経炎	1 (< 0.1)	0
末梢性ニューロパチー	1 (< 0.1)	0
強直性痙攣	1 (< 0.1)	0
痙攣発作	0	1 (< 0.1)
脊髄炎	0	1 (< 0.1)
<b>アナフィラキシー</b>		
アナフィラキシー反応	1 (< 0.1)	0
<b>免疫介在性の可能性がある兆候（神経系の有害事象以外）</b>		
セリアック病	1 (< 0.1)	0
潰瘍性大腸炎	0	2 (< 0.1)
クローン病	0	1 (< 0.1)
強直性脊椎炎	1 (< 0.1)	0
反応性関節炎	0	1 (< 0.1)
円形脱毛症	0	1 (< 0.1)
乾癬	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
酒さ	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
尋常性白斑	1 (< 0.1)	0
血管炎性皮疹	0	1 (< 0.1)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (< 0.1)
レイノー現象	1 (< 0.1)	0
ぶどう膜炎	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)

表 18 分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

Category PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants	
	AZD1222 (N=12021)	Control (N=11724)
<b>血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性障害</b>		
一過性失明	0	1 (< 0.1)
冠動脈閉塞	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
深部静脈血栓症	0	1 (< 0.1)
不全片麻痺	0	1 (< 0.1)
虚血性脳卒中	1 (< 0.1)	0
不全単麻痺	0	1 (< 0.1)
肺塞栓症	1 (< 0.1)	0
血栓性静脈炎	0	1 (< 0.1)
血栓症	1 (< 0.1)	0
一過性脳虚血発作	0	2 (< 0.1)
<b>VAERD</b>		
COVID-19	10 (0.1)	21 (0.2)
COVID-19 肺炎	0	2 (< 0.1)
COVID-19 の疑い	2 (< 0.1)	0

<sup>a</sup> Number (%) of Participants with AEs. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT were counted once in each of those PT.

AESI collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

Table includes PTs from AESI categories ‘Generalized convulsions’, ‘Potential Immune Mediated Conditions – Neuroinflammatory disorders’, and ‘Neurologic events – Other’.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; PT = preferred term; VAERD = vaccine-associated enhanced respiratory disease.

Source: Main Safety Table 1.5.4.1, Module 5.3.5.3.1

### 2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象、COVID-19 による重篤な有害事象、治験薬との関連性ありと判断された Grade 3 以上の注目すべき有害事象、中止に至った有害事象、及び死亡の叙述については、第 5 部 3.5.3.1 項安全性の叙述を参照のこと。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査のための採血は、一部の被験者で各接種後の種々時点（各接種後 3、7、14、又は 28 日）に実施された。臨床検査値が上昇又は低下した被験者の割合を評価するため、COV005 試験（一部の被験者）、COV001 試験、及び COV002 試験の来院時の臨床検査データを併合して解析した。

### 2.7.4.3.1 血液学的検査

臨床検査の評価を実施した一部の被験者では、血液学的検査の結果は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.6.1.1 参照）。白血球数の減少、好中球数の減少、及び血小板数の減少が認められた被験者の割合は対照群と比較して AZD1222 群でわずかに高かったが、その他の血液学的検査値は接種群間で類似していた。AZD1222 群と対照群のいずれでも、血液学的検査と関連する有害事象及び Grade 3 以上の血液学的検査値異常の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 参照）。

### 2.7.4.3.2 血液生化学検査

臨床検査の評価を実施した一部の被験者では、血液生化学検査の結果は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.6.2.1 参照）。Grade 1～2 の血液生化学検査値異常の発現割合に AZD1222 群と対照群の間でわずかな差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。Grade 3 以上の血液生化学検査値異常の発現割合は接種群間で均衡であり、血液生化学検査と関連する有害事象の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 参照）。治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象として、C-反応性蛋白増加が AZD1222 群で 1 例に認められた（第 5 部 3.5.3.1 項 Main Safety Table 1.5.3.2.1 参照）。

### 2.7.4.4 バイタルサイン

COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験では規定の来院時に定期的なバイタルサインの測定を実施したが、併合解析ではバイタルサインを安全性の評価項目としなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1 年齢の影響

全被験者のうち、65 歳以上の被験者の割合は 8.9%、70 歳以上の被験者の割合は 6.1%であった。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、いずれの年齢の部分集団でも AZD1222 群と対照群で全体的に類似していた。18～64 歳の被験者の 73.9%、65 歳以上の被験者の 93.6%は白人であった（第 5 部 3.5.3.1 項 Age Safety Table 4.1.3.1.a、Table 4.1.3.1.b、Table 4.1.4.1.a、Table 4.1.4.1.b 参照）。

年齢別の AZD1222 の副反応プロファイルでは、局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、18～64 歳の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で低かった。いずれの年齢の部分集団でも特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目の接種後で低かった（第 5 部 3.5.3.1 項 Age Safety UPD Table 4.5.1.1.2.a、UPD Table 4.5.1.1.2.b、UPD Table 4.5.1.2.2.a、UPD Table 4.5.1.2.2.b、Table 4.5.1.3.2.a、Table 4.5.1.3.2.b 参照）。

AZD1222 のいずれの接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合も、18～64 歳の被験者（41.8%）と比較して 65 歳以上の被験者（25.1%）で低かった。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合は 65 歳以上の被験者（1.1%）と 18

～64歳の被験者（2.0%）のいずれでも低かった（第5部 3.5.3.1項 Age Safety Table 4.5.2.1.1.a、Table 4.5.2.1.1.b 参照）。

重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの年齢の部分集団でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、18～64歳の被験者では AZD1222 群で 0.6%（68例）、対照群で 0.8%（86例）、65歳以上の被験者では AZD1222 群で 0.5%（11例）、対照群で 0.3%（3例）であった（第5部 3.5.3.1項 Age Safety Table 4.5.3.1.1.a、Table 4.5.3.1.1.b、Table 4.5.4.1.a、Table 4.5.4.1.b 参照）。

臨床検査結果は年齢の部分集団の間で類似していた（第5部 3.5.3.1項 Age Safety Table 4.6.1.1.a、Table 4.6.1.1.b、Table 4.6.2.1.a、Table 4.6.2.1.b 参照）。

以上より、AZD1222の安全性プロファイルは、65歳以上の被験者と18～64歳の被験者で全体的に類似しており、65歳以上の被験者では副反応の発現割合が低かった。

### 2.7.4.5.1.2 リスク因子と考えられる基礎疾患を有する成人

3分の1を超える被験者（AZD1222群 35.7%、対照群 36.0%）がベースライン時に COVID-19 のリスク因子と考えられる基礎疾患を有していた。主な基礎疾患は、肥満（54.4%）、高血圧（17.4%）、及び喘息（16.7%）であった。これらの集団における基礎疾患の詳細については、第5部 3.5.3.1項 Comorbidity Safety Table 2.1.4.1.aを参照のこと。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は基礎疾患の部分集団の間で類似していた（第5部 3.5.3.1項 Comorbidity Safety Table 2.1.3.1.a、Table 2.1.3.1.b、Table 2.1.4.1.b 参照）。

ベースライン時に基礎疾患を有さない被験者と比較して基礎疾患を有する被験者で、特定有害事象の発現割合の上昇は認められず、いずれの部分集団でも AZD1222 の忍容性は良好であった。特定有害事象の発現割合及び重症度は、ベースライン時に基礎疾患を有する被験者と有さない被験者で類似していた（第5部 3.5.3.1項 Comorbidity Safety UPD Table 2.5.1.1.2.a、UPD Table 2.5.1.1.2.b、UPD Table 2.5.1.2.2.a、UPD Table 2.5.1.2.2.b、Table 2.5.1.3.2.a、Table 2.5.1.3.2.b 参照）。

非特定有害事象の基本語、発現割合及び重症度は、ベースライン時の基礎疾患の状態にかかわらず概して類似していた。ベースライン時に基礎疾患を有する被験者では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの基礎疾患の部分集団でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった（第5部 3.5.3.1項 Comorbidity Safety Table 2.5.2.1.1.a、Table 2.5.2.1.1.b、Table 2.5.2.2.a、Table 2.5.2.2.b、Table 2.5.3.5.1a、Table 2.5.3.1.1.a、Table 2.5.3.1.1.b、Table 2.5.4.1.a、Table 2.5.4.1.b 参照）。

臨床検査結果は基礎疾患の部分集団の間で類似していた（第5部 3.5.3.1項 Comorbidity Safety Table 2.6.1.1.a、Table 2.6.1.1.b、Table 2.6.2.1.a、Table 2.6.2.1.b 参照）。

以上より、AZD1222の安全性プロファイルは、ベースライン時に基礎疾患を有する被験者と有さない被験者で概して類似していた。

### 2.7.4.5.1.3 ベースライン時の血清反応の影響

全接種安全性解析対象集団では、大部分の被験者（95.1%）でベースライン時の血清反応は陰性であった（第5部 3.5.3.1項 Main Safety Table 1.1.4.1 参照）。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、人種を除いて血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で概して類似していた（第5部 3.5.3.1項 Serostatus Safety Table 5.1.3.1.a、Table 5.1.3.1.b 参照）。AZD1222 群では、血清反応が陰性の被験者の大部分は白人（77.2%）であったが、血清反応が陽性の被験者の大部分は

白人 (43.0%) 又は黒人 (44.6%) であった。血清反応が陽性の被験者数は少ないため (AZD1222 群 345 例、対照群 373 例)、データの解釈には注意が必要であると考えられた。

副反応プロファイルについて、ベースライン時の血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった (第 5 部 3.5.3.1 項 Serostatus Safety UPD Table 5.5.1.1.2.a、UPD Table 5.5.1.1.2.b、UPD Table 5.5.1.2.2.a、UPD Table 5.5.1.2.2.b、Table 5.5.1.3.2.a、Table 5.5.1.3.2.b 参照)。非特定有害事象のプロファイルも血清反応の部分集団の間で概して類似していた (第 5 部 3.5.3.1 項 Serostatus Safety Table 5.5.2.1.1.a、Table 5.5.2.1.1.b、Table 5.5.2.2.2.a、Table 5.5.2.2.2.b 参照)。AZD1222 群における Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合について、ベースライン時の血清反応が陰性の被験者 (2.1%) と陽性の被験者 (1.2%) の間で差は認められなかった (第 5 部 3.5.3.1 項 Serostatus Safety Table 5.5.2.1.2.a、Table 5.5.2.1.2.b 参照)。

重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの血清反応の部分集団でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった (第 5 部 3.5.3.1 項 Serostatus Safety Table 5.5.3.1.1.a、Table 5.5.3.1.1.b、Table 5.5.4.1.a、Table 5.5.4.1.b 参照)。

血清反応別の臨床検査結果は全体集団と類似していた (第 5 部 3.5.3.1 項 Serostatus Safety Table 5.6.1.1.a、Table 5.6.1.1.b、Table 5.6.2.1.a、Table 5.6.2.1.b 参照)。

以上より、AZD1222 の安全性プロファイルについて、血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で臨床的に意味のある差は認められず、血清反応が陽性の被験者における AZD1222 の安全性プロファイルに安全性の問題は特定されなかった。

## 2.7.4.5.2 外因性要因

### 2.7.4.5.2.1 国の影響

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、年齢を除いて各国の間で概して類似していた。英国における一般大衆の平均年齢はブラジル及び南アフリカと比較して高いが、試験に参加した被験者の平均年齢もブラジル及び南アフリカと比較して高かった。65 歳以上の被験者の割合は、英国で 12.6%、ブラジルで 6.3%、南アフリカで 0.1% であった (第 5 部 3.5.3.1 項 Country Safety Table 3.1.3.1.a、Table 3.1.3.1.b、Table 3.1.3.1.c 参照)。

AZD1222 の副反応プロファイルについて、各国の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。いずれの特定有害事象の発現割合及び重症度についても、各国の間で明らかな不均衡は認められなかった (第 5 部 3.5.3.1 項 Country Safety UPD Table 3.5.1.1.2.a、UPD Table 3.5.1.1.2.b、UPD Table 3.5.1.1.2.c、UPD Table 3.5.1.2.2.a、UPD Table 3.5.1.2.2.b、UPD Table 3.5.1.2.2.c、Table 3.5.1.3.2.a、Table 3.5.1.3.2.b、Table 3.5.1.3.2.c 参照)。

AZD1222 群では、非特定有害事象の発現割合が英国 (28.0%) 及び南アフリカ (26.9%) と比較してブラジル (52.5%) で高い傾向が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。対照群でも、非特定有害事象の発現割合は英国 (21.1%) 及び南アフリカ (25.4%) と比較してブラジル (36.1%) で高かった (第 5 部 3.5.3.1 項 Country Safety Table 3.5.2.1.1.a、Table 3.5.2.1.1.b、Table 3.5.2.1.1.c、Table 3.5.2.2.1.a、Table 3.5.2.2.1b、Table 3.5.2.2.1.c 参照)。

重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの国でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった (第 5 部 3.5.3.1 項 Country Safety Table 3.5.3.1.1.a、Table 3.5.3.1.1.b、Table 3.5.3.1.1.c、Table 3.5.4.1.a、Table 3.5.4.1.b、Table 3.5.4.1.c 参照)。

国別の臨床検査結果は全体集団と類似していた（第5部 3.5.3.1項 Country Safety Table 3.6.1.1.a、Table 3.6.1.1.b、Table 3.6.1.1.c、Table 3.6.2.1.a、Table 3.6.2.1.b、Table 3.6.2.1c 参照）。

以上より、AZD1222の安全性プロファイルについて、各国の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.2.2 アセトアミノフェンの影響

ワクチン接種と関連する特定有害事象に対するアセトアミノフェンの予防投与の影響について、COV001試験における結果が得られている（Folegatti et al 2020b）。第I相試験であるCOV001試験では、ワクチン接種と関連する有害事象のリスクを減少させるため、治験実施計画書の改訂により、5施設中2施設でワクチン接種前のアセトアミノフェンの予防投与を可能とし、接種後も24時間に6時間ごとのアセトアミノフェン1000mgの投与を継続することを被験者に指示した。アセトアミノフェンの予防投与を可能とした被験者は、AZD1222群又は対照群に均等に無作為割付けされた。アセトアミノフェンの予防投与の影響を評価するため、接種後2日間の特定有害事象の発現割合を解析した。

アセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者は、AZD1222群で56例、対照群で57例であった（表19）。AZD1222群における疼痛、発熱感、悪寒、筋肉痛、頭痛、及び倦怠感の発現割合は、アセトアミノフェンの予防投与を受けなかった被験者と比較してアセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者で数値的に低かった。対照群でも、アセトアミノフェンの予防投与を受けなかった被験者と比較してアセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者で同様の事象の発現割合の低下が認められた。AZD1222の接種後2日間の重症度を問わない特定有害事象に対するアセトアミノフェンの予防投与の影響を解析した結果、アセトアミノフェンの予防投与により注射部位疼痛、熱感、悪寒、筋肉痛、頭痛、及び倦怠感の発現割合は大きく低下した（Folegatti et al 2020b）。この解析結果に基づくと、アセトアミノフェンの予防投与によりAZD1222による副反応を減少させることが可能と考えられる。

表 19 アセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の接種後 2 日間の特定有害事象の発現割合（COV001 試験）

	Number (%) of Participants			
	AZD1222		MenACWY Control	
	No Paracetamol N=487	Paracetamol N=56	No Paracetamol N=477	Paracetamol N=57
<b>Solicited Local Adverse Events</b>				
疼痛	302 (62.0)	24 (42.9)	148 (31.0)	12 (21.1)
圧痛	382 (78.4)	42 (75.0)	243 (50.9)	20 (35.1)
発赤	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
熱感	83 (17.0)	8 (14.3)	53 (11.1)	6 (10.5)
そう痒	7 (1.4)	1 (1.8)	7 (1.5)	1 (1.8)
腫脹	9 (1.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	2 (3.5)
硬結	7 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (3.5)
<b>Solicited Systemic Adverse Events</b>				
発熱	84 (17.2)	9 (16.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
発熱感	244 (50.1)	19 (33.9)	22 (4.6)	5 (8.8)
悪寒	265 (54.4)	15 (26.8)	30 (6.3)	3 (5.3)
関節痛	142 (29.2)	14 (25.0)	24 (5.0)	2 (3.5)
筋肉痛	283 (58.1)	24 (42.9)	74 (15.5)	10 (17.5)
疲労	310 (63.7)	33 (58.9)	157 (32.9)	15 (26.3)
頭痛	312 (64.1)	27 (48.2)	116 (24.3)	11 (19.3)
倦怠感	285 (58.5)	25 (44.6)	45 (9.4)	3 (5.3)
悪心	111 (22.8)	14 (25.0)	27 (5.7)	5 (8.8)

Source: Folegatti et al 2020b

**COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェンの予防投与の可能性の解析**

COV002 試験及び COV003 試験ではアセトアミノフェンの予防投与を推奨し、予防投与を実施した場合は被験者自身が被験者日誌に記録することとした。ただし、これらのデータは、以下に述べるように、アセトアミノフェンの服薬順守状況やアセトアミノフェンの予防投与に関する不正確な患者報告（症状に対してアセトアミノフェンを服用したが予防投与と報告している等）による交絡を受けている可能性があるため、解釈にあたっては注意が必要であると考えられる。

COV002 試験及び COV003 試験では、20665 例中 3181 例（15.4%）で被験者日誌のデータが得られたが、これらの 3181 例中 1658 例（52%）ではアセトアミノフェンの予防投与の有無は不明（中間解析時点でデータは欠測）であった。COV003 試験では被験者日誌の回答率がよく（197 例中 195 例）、欠測データの大部分は COV002 試験のものであった。これらのデータの欠測理由は現時点では不明である。

その結果、解析対象例数は少ないが、AZD1222 群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、アセトアミノフェンの投与を受けなかった被験者（それぞれ 77.6%及び 60.7%）と比較

して、アセトアミノフェンの投与を受けた被験者（それぞれ 86.4%及び 77.6%）で数値的に高い傾向が認められた。

さらに、AZD1222 群における基本語別の全身の特定有害事象を評価した結果、アセトアミノフェンの投与を受けた被験者とアセトアミノフェンの投与を受けなかった被験者の発現割合の違い（表 20）は、嘔吐を除き、すべての有害事象で認められた傾向と一致していた。

表 20 COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の全身の特定有害事象（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Event	AZD1222		Control	
	No Paracetamol N = 107	Paracetamol N = 469	No Paracetamol N = 143	Paracetamol N = 405
発熱	4 (3.7)	38 (8.1)	0 (0.0)	2 (0.5)
発熱感	19 (17.8)	161 (34.3)	11 (7.7)	39 (9.6)
悪寒	15 (14.0)	136 (29.0)	3 (2.1)	23 (5.7)
関節痛	21 (19.6)	114 (24.3)	8 (5.6)	22 (5.4)
筋肉痛	39 (36.4)	214 (45.6)	21 (14.7)	72 (17.8)
疲労	44 (41.1)	254 (54.2)	50 (35.0)	135 (33.3)
頭痛	38 (35.5)	239 (51.0)	33 (23.1)	112 (27.7)
倦怠感	29 (27.1)	186 (39.7)	18 (12.6)	48 (11.9)
悪心	8 (7.5)	104 (22.2)	6 (4.2)	39 (9.6)
嘔吐	2 (1.9)	4 (0.9)	0 (0.0)	3 (0.7)

Source: Table IEMT 10.2.3.2, Module 5.3.5.3.1

これらの有害事象のデータの解釈には注意が必要であると考えられた。アセトアミノフェンの予防投与が推奨されていたにもかかわらず、アセトアミノフェンは一貫して予防として投与されたわけではなかったため、COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェンの使用は、服薬順守状況と交絡している可能性がある。アセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者で特定有害事象の発現割合が高かったことは、アセトアミノフェンは症状に対する対症療法として投与され、実際の予防投与の割合は低かったことが示唆される。

以上、COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェンの予防投与について確固たる結論を出すことはできないと考えられる。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

AZD1222 と他のワクチンの併用時の安全性、免疫原性、及び有効性の評価は実施しなかった。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

Oxford 大学による 4 試験では、いずれも妊娠中、授乳中、又は妊娠を希望する女性は除外し、妊娠可能な女性は有効性の高い避妊法を継続して使用することを必須とした。

併合解析のデータカットオフ時点（2020 年 11 月 4 日）では、妊娠が 17 例（AZD1222 群 10 例、対照群 7 例）に認められた。AZD1222 群では、妊娠中絶が 1 例、自然流産が 1 例に認められた。対照群では、妊娠中絶が 2 例、自然流産が 2 例に認められた。

上記の被験者に加えて、安全性データベースでは COV005 試験で妊娠が 4 例に認められた。これらの被験者には妊娠中の曝露 2 例（AZD1222 群 1 例、対照群 1 例）が含まれており、転帰は不明である。自然流産（AZD1222 群 1 例、対照群 1 例）が 2 例に認められた。これらの妊娠は初回接種の約 4～6 週後に認められた。

すべての妊娠について、転帰が確認されるまで追跡調査を実施する予定である。妊娠中の女性、接種後に妊娠した女性、及び授乳中の女性における AZD1222 の使用データは限られている。

#### 2.7.4.5.5 過量接種

過量接種のデータは限られている。AZD1222 の過量接種に対する特別な治療法はない。過量接種の際には、接種者を詳細に観察し、必要に応じて対症療法を実施すべきである。

#### 2.7.4.5.6 薬物乱用

該当せず。

#### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当せず。

#### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

AZD1222 の自動車運転及び機械操作に対する影響はほぼ存在しないが、一部の有害事象（2.7.4.2.1.1.1 項参照）は自動車運転及び機械操作に対して一時的に影響する可能性がある。

#### 2.7.4.6 市販後データ

海外において AZD1222 の市販後の使用は 2021 年 1 月に開始された。2021 年 1 月 8 日時点では、安全性において潜在的な兆候は特定されていない。

#### 2.7.4.7 添付資料

##### 2.7.4.7.1 特定有害事象

特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語を表 21 に示す。COV001 試験及び COV002 試験では、治験実施計画書と被験者日誌で同一の用語を用いた。COV003 試験では、COV001 試験及び COV002 試験の用語の同義語を用いた。COV005 試験では、12 項目の特定有害事象で同一の用語又は同義語を用いたが、治験実施計画書で規定した一部の用語（疼痛、熱感、倦怠感、悪心、嘔吐）は被験者日誌では収集せず、治験実施計画書で規定しなかった用語である挫傷を被験者日誌で収集した。特定有害事象の併合解析に含めた試験用語別に表 22 に示す。

表 21 各試験における特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語

Adverse Event	Clinical Study Protocol Terms			Patient Diary Terms		
	COV001, COV002	COV003	COV005	COV001, COV002	COV003	COV005
Pain	Pain/ Pain at injection site	Pain/ Injection site pain	Pain/ Pain at injection site	Pain	Pain	-
Tenderness	Tenderness	Sensitivity	Tenderness	Tenderness	Sensitivity	Tenderness
Redness	Erythema at injection site	Redness/ Injection site erythema	Redness	Redness	Redness	Redness
Warmth	Warmth	Heat	Warmth	Warmth	Local heat	-
Itch	Itch	Itching	Itch	Itching	Itch	Itching
Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling
Induration	Induration	Local hardening	Induration	Hardness	Local hardening	Hardness
Fever	Fever	Fever	Fever	Temperature	Temperature	Temperature
Feverishness	Feverishness	Feeling feverish	Feverishness	Feverishness	Feeling feverish	Feeling feverishness
Chills	Chills	Chills	Chills	Chills	Chills	Rigors
Joint pain	Joint pains	Joint pain	Joint pains	Joint pain	Joint pain	Joint pain
Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue	More tired than usual	Fatigue	Weakness/Tiredness
Muscle pain	Muscle pains	Muscle ache	Muscle pain	Aching muscles	Muscle pain	Muscle pain
Headache	Headache	Headache	Headache	Headache	Headache	Headache
Malaise	Malaise	Malaise	Malaise	Generally unwell	Malaise	-
Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	-
Vomiting	Vomiting	Vomiting	-	Vomiting	Vomiting	-
Bruising	-	-	Bruising	-	-	Bruising

表 22 特定有害事象の併合解析に含めた試験

	Data included in the pooling by study				Comments
	COV001	COV002	COV003	COV005	
Solicited local adverse events					
Pain	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Tenderness	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Redness	X	X	X	X	Grade based upon common objective grading criteria (diameter)
Warmth	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Itch	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Swelling	X	X	X	X	Grade based upon common objective grading criteria (diameter)
Induration	X	X	X	-	Grade based upon the common objective grading criteria. Study COV005 grading scale not compatible.
Bruising	NA	NA	NA	X	Included despite recorded in only one study so that all available data are included.
Solicited systemic adverse events					
Fever	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002/COV003 grading criteria.
Feverishness	X	X	X	-	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 has no severity grading
Chills	X	X	X	-	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 has no severity grading.
Joint pain	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Muscle pain	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Fatigue	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Headache	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4

表 22 特定有害事象の併合解析に含めた試験

	Data included in the pooling by study				Comments
	COV001	COV002	COV003	COV005	
Malaise	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Nausea	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Vomiting	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.

NA = not available.

### 2.7.4.7.2 注目すべき有害事象

表 23 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
Neurologic	Generalized convulsion: Seizures are episodes of neuronal hyperactivity most commonly resulting in sudden, involuntary muscular contractions. They may also manifest as sensory disturbances, autonomic dysfunction and behavioral abnormalities, and impairment or loss of consciousness.
	Other neurologic events: These events would include new onset event (acute or subacute) motor and sensory disturbances (eg, weakness, numbness, paresthesias, hypoesthesia, hyperesthesia, dysesthesias), bowel/bladder dysfunction, gait impairment, or visual disturbance, or other sudden neurological deficit.
Vascular	Thrombotic, thromboembolic, and neurovascular events: These are events that can manifest as transient or permanent vision problems, dizziness, trouble understanding, facial droop, slurred speech, unilateral weakness, deep vein thrombosis with swollen, warm or painful leg, pulmonary embolism with shortness of breath, chest pain or irregular heart rate
Hematologic	Thrombocytopenia: Thrombocytopenia is a disorder in which there is an abnormally low platelet count; a normal platelet count ranges from 150 000 to 450 000 platelets per $\mu$ L.
Immunologic	Vasculitides: Vasculitides are a group of related disorders characterized by inflammation of blood vessels (vasculitis) leading to tissue or end-organ injury.
	Anaphylaxis: Anaphylaxis an acute hypersensitivity reaction with multi-organ-system involvement that can present as, or rapidly progress to, a severe life-threatening reaction requiring immediate medical attention.
	Vaccine-associated enhanced respiratory disease: The pathogenicity of VAERD has been linked to a vaccine immune response characterized by induction of non-neutralizing antibodies, and a T-cell response of the Th2 type with hypereosinophilia (Lambert et al 2020). VAERD may manifest as a severe form of respiratory disease with prolonged fever, and diverse clinical manifestations of disease severity and pathological changes marked by increased areas of lung consolidation, broncho-interstitial pneumonia, and necrotizing bronchiolitis (Rajao et al 2016).
	Potential immune-mediated conditions: These conditions are a group of autoimmune inflammatory disorders characterized by an alteration in cellular homeostasis, which may or may not have an autoimmune aetiology. A list of events is provided below <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gastrointestinal disorders <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Celiac disease</li> <li>○ Crohn’s disease</li> <li>○ Ulcerative colitis</li> <li>○ Ulcerative proctitis</li> </ul> </li> </ul>

表 23 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Autoimmune cholangitis</li> <li>○ Autoimmune hepatitis</li> <li>○ Primary biliary cirrhosis</li> <li>○ Primary sclerosing cholangitis</li> </ul> </li>   <li>• Metabolic diseases                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Addison's disease</li> <li>○ Autoimmune thyroiditis (including Hashimoto thyroiditis)</li> <li>○ Diabetes mellitus type I</li> <li>○ Grave's or Basedow's disease</li> </ul> </li>   <li>• Musculoskeletal disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antisynthetase syndrome</li> <li>○ Dermatomyositis</li> <li>○ Juvenile chronic arthritis (including Still's disease)</li> <li>○ Mixed connective tissue disorder</li> <li>○ Polymyalgia rheumatic</li> <li>○ Polymyositis</li> <li>○ Psoriatic arthropathy</li> <li>○ Relapsing polychondritis</li> <li>○ Rheumatoid arthritis</li> <li>○ Scleroderma, including diffuse systemic form and CREST syndrome</li> <li>○ Spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, reactive arthritis (Reiter's Syndrome) and undifferentiated spondyloarthritis</li> <li>○ Systemic lupus erythematosus</li> <li>○ Systemic sclerosis</li> </ul> </li> </ul>

表 23 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroinflammatory disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acute disseminated encephalomyelitis, including site specific variants (eg, non-infectious encephalitis, encephalomyelitis, myelitis, radiculomyelitis)</li> <li>○ Cranial nerve disorders, including paralyses/paresis (eg, Bell’s palsy)</li> <li>○ Guillain-Barré syndrome, including Miller Fisher syndrome and other variants</li> <li>○ Immune-mediated peripheral neuropathies and plexopathies, including chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy and polyneuropathies associated with monoclonal gammopathy</li> <li>○ Multiple sclerosis</li> <li>○ Neuromyelitis optica spectrum disorder</li> <li>○ Narcolepsy</li> <li>○ Optic neuritis</li> <li>○ Transverse myelitis</li> <li>○ Myasthenia gravis, including Eaton-Lambert syndrome</li> </ul> </li>   <li>• Skin disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopecia areata</li> <li>○ Autoimmune bullous skin diseases, including pemphigus, pemphigoid and dermatitis herpetiformis</li> <li>○ Cutaneous lupus erythematosus</li> <li>○ Erythema nodosum</li> <li>○ Morphoea</li> <li>○ Lichen planus</li> <li>○ Psoriasis</li> <li>○ Rosacea</li> <li>○ Sweet’s syndrome</li> <li>○ Vitiligo</li> </ul> </li> </ul>

表 23 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitides                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large vessels vasculitis including: giant cell arteritis such as Takayasu's arteritis and temporal arteritis</li> <li>○ Medium sized and/or small vessels vasculitis including: polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Churg– Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis), Buerger's disease, thromboangiitis obliterans, necrotizing vasculitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive vasculitis (type unspecified), Henoch-Schonlein purpura, Behcet's syndrome, leukocytoclastic vasculitis</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antiphospholipid syndrome</li> <li>○ Autoimmune hemolytic anemia</li> <li>○ Autoimmune glomerulonephritis (including IgA nephropathy, glomerulonephritis rapidly progressive, membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, and mesangioproliferative glomerulonephritis)</li> <li>○ Autoimmune myocarditis/cardiomyopathy</li> <li>○ Autoimmune thrombocytopenia</li> <li>○ Goodpasture syndrome</li> <li>○ Idiopathic pulmonary fibrosis</li> <li>○ Pernicious anemia</li> <li>○ Raynaud's phenomenon</li> <li>○ Sarcoidosis</li> <li>○ Sjögren's syndrome</li> <li>○ Stevens-Johnson syndrome</li> <li>○ Uveitis</li> </ul> </li> </ul>

AESI = adverse event of special interest; VAERD = vaccine-associated enhanced respiratory disease.

---

第 2 部 CTD の概要

AZD1222

版番号 : ■

---

---

2.7.4 臨床的安全性 2  
AZD1222

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 目次

標題ページ.....	1
目次.....	2
略語及び専門用語一覧表.....	5
臨床的安全性.....	6
2.7.4.1 医薬品への曝露.....	7
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....	7
2.7.4.1.1.1 緒言.....	7
2.7.4.1.1.2 AZD1222.....	7
2.7.4.1.1.3 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要.....	7
2.7.4.1.1.3.1 AZD1222 の臨床開発プログラム.....	7
2.7.4.1.1.3.2 用法・用量.....	10
2.7.4.1.1.3.3 併合解析.....	10
2.7.4.1.1.3.4 ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験.....	10
2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト.....	16
2.7.4.1.1.4.1 作用機序に基づく影響.....	16
2.7.4.1.1.4.2 注射に伴うリスク.....	16
2.7.4.1.1.4.3 潜在的リスク.....	16
2.7.4.1.1.5 重要な非臨床所見.....	17
2.7.4.1.1.6 安全性の評価項目及び評価方法.....	17
2.7.4.1.1.6.1 統計手法概略.....	19
2.7.4.1.1.7 安全性評価に用いた個々の試験の記述.....	21
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況.....	21
2.7.4.1.2.1 被験者の内訳.....	21
2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況.....	23
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性.....	24
2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性.....	24
2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性.....	24
2.7.4.2 有害事象.....	27
2.7.4.2.1 有害事象の解析.....	27
2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象.....	27
2.7.4.2.1.1.1 特定有害事象（副反応）.....	27
2.7.4.2.1.1.2 非特定有害事象.....	39
2.7.4.2.1.2 死亡.....	44
2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象.....	44
2.7.4.2.1.3.1 治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象.....	47
2.7.4.2.1.4 注目すべき有害事象.....	47
2.7.4.3 臨床検査値の評価.....	52
2.7.4.3.1 血液学的検査.....	52
2.7.4.3.2 血液生化学検査.....	52
2.7.4.4 バイタルサイン.....	52

2.7.4.5	特別な患者集団及び状況下における安全性 .....	52
2.7.4.5.1	内因性要因 .....	52
2.7.4.5.1.1	年齢の影響 .....	52
2.7.4.5.1.2	リスク因子と考えられる基礎疾患を有する成人 .....	53
2.7.4.5.1.3	ベースライン時の血清反応の影響 .....	53
2.7.4.5.2	外因性要因 .....	54
2.7.4.5.2.1	国の影響 .....	54
2.7.4.5.2.2	アセトアミノフェンの影響 .....	55
2.7.4.5.3	薬物相互作用 .....	57
2.7.4.5.4	妊娠及び授乳時の使用 .....	57
2.7.4.5.5	過量接種 .....	57
2.7.4.5.6	薬物乱用 .....	57
2.7.4.5.7	離脱症状及び反跳現象 .....	57
2.7.4.5.8	自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 .....	57
2.7.4.6	市販後データ .....	57
2.7.4.6.1	ショック・アナフィラキシー等を含む重篤な過敏症 .....	57
2.7.4.6.2	神経学的事象 .....	58
2.7.4.6.3	血栓塞栓症 .....	58
2.7.4.7	添付資料 .....	60
2.7.4.7.1	特定有害事象 .....	60
2.7.4.7.2	注目すべき有害事象 .....	64

## 表目次

表 1	安全性の併合解析に含めた試験の概要 .....	9
表 2	Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験 ...	14
表 3	解析対象集団 .....	18
表 4	安全性評価項目の概要 .....	19
表 5	注目すべき有害事象として扱った医学的概念 .....	20
表 6	併合解析における治験薬の曝露状況（全接種安全性解析対象集団） .....	23
表 7	併合解析における人口統計学的特性（全接種安全性解析対象集団） .....	24
表 8	併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む） （全接種安全性解析対象集団） .....	26
表 9	併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況（初回 SD 安全性解 析対象集団） .....	29
表 10	接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性 解析対象集団） .....	31

表 11	接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	35
表 12	併合解析による非特定有害事象の接種時期別発現状況（全接種安全性解析対象集団） .....	40
表 13	接種後 28 日間の基本語別の非特定有害事象（いずれかの接種群で 2%以上発現）の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	41
表 14	AZD1222 と関連する可能性がある有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団） .....	42
表 15	接種後 7 日間の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 3 例以上）の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	43
表 16	接種後 8 日以降の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 4 例以上）の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	44
表 17	基本語別の重篤な有害事象（いずれかの接種群で 2 例以上発現）の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	46
表 18	分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団） .....	50
表 19	アセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の接種後 2 日間の特定有害事象の発現割合（COV001 試験） .....	56
表 20	各試験における特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語 .....	61
表 21	特定有害事象の併合解析に含めた試験 .....	62
表 22	注目すべき有害事象.....	64

## 図目次

図 1	併合解析の対象集団における被験者の内訳 .....	22
図 2	併合解析の安全性解析対象集団に含まれる被験者の内訳 .....	22

## 略語及び専門用語一覧表

本概要で使用する略語及び専門用語を以下に示す。

略語及び専門用語	用語の説明
BMI	body mass index : 体格指数
ChAd63	chimpanzee adenovirus 63
ChAdOx1	chimpanzee adenovirus ox1 (also known as AdvY25)
ChAdOx1 MERS	chimpanzee adenovirus ox1 with MERS spike antigen : MERS ウイルスのスパイク抗原を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン
ChAdOx1 nCoV-19	name of AZD1222 when initially developed by the University of Oxford : AZD1222 の旧称
COVID-19	coronavirus disease 2019 : 新型コロナウイルス感染症
CT	computed tomography : コンピュータ断層撮影法
DCO1	Data cut-off 1, 04 November 2020 : 1 回目のデータカットオフ (2020 年 11 月 4 日)
DCO2	Data cut-off 2, 07 December 2020 : 2 回目のデータカットオフ (2020 年 12 月 7 日)
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品局
FIH	first-in-human : ヒトに初めて投与する (試験)
HIV	human immunodeficiency virus : ヒト免疫不全ウイルス
ICH	international council for harmonisation : 医薬品規制調和国際会議
IgG	immunoglobulin G : 免疫グロブリン G
LD	low dose : 低用量
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities : ICH 国際医薬用語集
MenACWY	meningococcal group a, c, w-135, and y conjugate vaccine : 4 価髄膜炎菌結合型ワクチン
MERS	Middle East respiratory syndrome : 中東呼吸器症候群
MERS-CoV	Middle East respiratory syndrome coronavirus : 中東呼吸器症候群コロナウイルス
MRI	magnetic resonance imaging : 磁気共鳴画像
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 : 重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
SD	standard dose : 標準用量
VAED	vaccine-associated enhanced disease : ワクチンに関連する疾患増強

## 本概要の位置づけ

本申請で提出する「臨床的安全性 2」は、欧州で提出した「臨床的安全性 (主要解析)」に基づき作成した。評価資料である日本人被験者を対象とした D8111C00002 試験の免疫原性及び安全性の結果、D8111C00002 試験及び海外併合解析との比較結果の概要は、「2.5 臨床に関する概括評価補遺」を参照のこと。

## 臨床的安全性

アストラゼネカ社は、COVID-19の予防のためのワクチンとして、AZD1222を開発中である。AZD1222は、SARS-CoV-2スパイク糖タンパク質を発現する非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。

世界的な公衆衛生上の緊急事態において、ワクチンを利用可能とするため迅速なワクチンの開発と意思決定が必要とされる一方で、社会的な信頼を得るためにワクチンの安全性及び有効性の評価における臨床上及び規制上の厳格な基準を維持する必要がある。実施中のAZD1222の複数の臨床試験における有効性、安全性、及び免疫原性の併合データの主要解析により、現在の公衆衛生上の緊急事態における迅速な意思決定のために、有効性、安全性、及び免疫原性の頑健な評価が可能となる。

併合データの間接解析（1回目のデータカットオフ [DCO1]：2020年11月4日）における安全性の結果は臨床的安全性2.7.4項に提示した。本概要2では、併合データの主要解析（2回目のデータカットオフ [DCO2]：2020年12月7日）における主な安全性の結果及び考察を示す。併合解析の結果は第5部3.5.3.2項に示す。安全性の併合データの主要解析の結果は、本申請におけるAZD1222の安全性の根拠を追加するものである。AZD1222の安全性として、複数の用法・用量及び国別の結果を評価し、COVID-19による死亡及び重症化のリスクが高い集団（高齢者及び基礎疾患を有する成人）についても評価した。

## 2.7.4.1 医薬品への曝露

### 2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

#### 2.7.4.1.1.1 緒言

今回申請する AZD1222 は、18 歳以上の接種者に対する COVID-19 の予防のための能動免疫の獲得を目的として開発中である。AZD1222 として、0.5 mL ( $5 \times 10^{10}$  vp [表示値]) を 4~12 週間隔で 2 回筋肉内接種する。

本概要では、AZD1222 の安全性プロファイルを記載する。本申請における併合データの主要解析のデータカットオフ日は 2020 年 12 月 7 日である。

#### 2.7.4.1.1.2 AZD1222

AZD1222 (旧称 ChAdOx1 nCoV-19) は、SARS-CoV-2 スパイク表面糖タンパク質をコードする非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスベクターワクチンである。AZD1222 は、スパイク糖タンパク質の発現により、SARS-CoV-2 ウイルスに対する防御免疫反応を誘導することで、効果を発揮することが期待されている。AZD1222 の開発は、Oxford 大学によって開始され、その後の開発はアストラゼネカ社に移管された。

AZD1222 の作製に用いられる ChAdOx1 ウイルスベクターは、チンパンジーアデノウイルス Y25 に由来している。ChAdOx1 ベクターは、ウイルスの複製に必須である E1 遺伝子を欠失しているため、ヒトの体内の細胞では増殖しない。ChAdOx1 ベクターは、E3 遺伝子も欠失している。E3 遺伝子は、ワクチンに対する免疫応答を抑制する免疫調節性タンパク質をコードしている。また、ChAdOx1 ベクターを改変し、Y25 由来の E4 領域の中にコードされるオープンリーディングフレームの 4、6、及び 6/7 遺伝子をヒトアデノウイルス 5 型のものと同置換することで、収率を改善し、E1 遺伝子を補完する細胞内におけるウイルスカパシド測定に利用するヘキソンの発現量を向上させた。ChAdOx1 ベクターは、HEK293 細胞及び T-REx-293 のような誘導細胞等、E1 遺伝子を発現する細胞でのみ増殖する。AZD1222 ワクチン株の構成の詳細については、生物薬剤学試験及び関連する分析法 2 の 2.7.1.1.2.1 項を参照のこと。

ChAdOx1 プラットフォームはインフルエンザ、結核、マラリア、チクングニア、ジカ、MERS-CoV、B 型肝炎、及び血清群 B 髄膜炎菌の予防ワクチン候補、並びに前立腺癌及び HIV の治療ワクチン候補の開発で用いられている。現在、これらのワクチンはいずれも臨床開発段階にある。AZD1222 の安全性を支持するデータとして、これら ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床開発プログラムにおける公表された結果が利用可能である (2.7.4.1.1.3.4 項参照)。

#### 2.7.4.1.1.3 安全性評価に用いた試験及び併合解析の概要

##### 2.7.4.1.1.3.1 AZD1222 の臨床開発プログラム

COVID-19 の予防のための AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価する臨床開発プログラムは実施中の 9 試験 (Oxford 大学による 5 試験、アストラゼネカ社による 3 試験、Serum Institute of India 及び Indian Council of Medical Research による 1 試験) で構成されている。

現在の公衆衛生上の緊急事態、並びに英国医薬品・医療製品規制庁 (MHRA)、欧州医薬品庁 (EMA)、及びその他の規制当局との相談内容を考慮し、実施中の臨床試験の併合解析に基づく、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性の迅速かつ頑健な評価方法が計画された。

この計画は、AZD1222 の臨床開発プログラムにおける最初の臨床試験 4 試験（COV001 試験 [第 I/II 相]、COV002 試験 [第 II/III 相]、COV003 試験 [第 III 相]、及び COV005 試験 [第 I/II 相]）のデータを併合するものである。これらの試験はいずれも Oxford 大学が実施中であり、評価項目及び調査方法は試験間で類似しているため、安全性データの併合は妥当と考えられた。

- **COV001 試験（英国、第 I/II 相 [NCT04324606]）**：本試験は、18～55 歳の健康成人 1077 例を対象とした単盲検、実薬対照、ヒトに初めて投与する（FIH）試験である。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV002 試験（英国、第 II/III 相 [NCT04400838]）**：本試験は、18 歳以上の成人約 12390 例を対象とした単盲検、実薬対照試験であり、現在実施中である。被験者は 18～55 歳、56～69 歳、及び 70 歳以上の年齢群に組み入れた。本試験では、医療従事者及び SARS-CoV-2 に曝露されている可能性が高いその他の成人を優先的に組み入れた。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV003 試験（ブラジル、第 III 相 [ISRCTN89951424]）**：本試験は、SARS-CoV-2 に曝露されている可能性が高い 18 歳以上の成人約 10300 例を対象とした単盲検、実薬対照試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 又は MenACWY（初回）／生理食塩水によるプラセボ（2 回目）を 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価することである。
- **COV005 試験（南アフリカ、第 I/II 相 [NCT04444674]）**：本試験は、18～65 歳の HIV 感染又は非感染成人約 2070 例を対象とした二重盲検、プラセボ（生理食塩水）対照試験であり、現在実施中である。被験者は割付けに従って AZD1222 又はプラセボを 1～2 回接種する。主要及び副次目的は、HIV の非感染者における AZD1222 の有効性、安全性、及び免疫原性を評価すること、並びに少数のコホートである HIV の感染者（100 例）における AZD1222 の安全性及び免疫原性を評価することである。

本概要で示した AZD1222 の安全性の根拠となる Oxford 大学による試験の概要を表 1 に示す。詳細については、臨床試験一覧表 5.2 項及び第 5 部 3.5.1 項の治験実施計画書を参照のこと。COVID-19 の予防のための AZD1222 の臨床開発プログラムに含まれるその他の試験については、臨床的安全性 2 の 2.7.3.1.1.3 項に示す。

表 1 安全性の併合解析に含めた試験の概要

試験名 地域	COV001 試験 (NCT04324606) 英国	COV002 試験 (NCT04400838) 英国	COV003 試験 (ISRCTN89951424) ブラジル	COV005 試験 (NCT04444674) 南アフリカ
治験依頼者	Oxford 大学	Oxford 大学	Oxford 大学	Oxford 大学
試験開始日／実施状況	2020 年 4 月／実施中	2020 年 5 月／実施中	2020 年 6 月／実施中	2020 年 6 月／実施中
相	I/II	II/III	III	I/II
デザイン	被験者盲検、無作為化、 対照	被験者盲検、無作為化、 対照	被験者盲検、無作為化、 対照	二重盲検、無作為化、対 照
目標被験者数（実際の被験者 数）	約 1090 例（1077 例）	約 12390 例（10812 例）	約 10300 例（10414 例）	約 2070 例（2125 例）
併合解析に含めた被験者の年齢	18～55 歳	18 歳以上	18 歳以上	18～65 歳
接種回数（筋肉内）	1～2 回 (試験グループに基づ く)	1～2 回 (試験グループに基づ く)	2 回	2 回
AZD1222 の用量 <sup>a</sup>	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2.2 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp	SD : $5 \times 10^{10}$ vp LD : $2 \times 10^{10}$ vp <sup>b</sup>
対照薬	MenACWY	MenACWY	MenACWY（初回）及び プラセボ（生理食塩水） （2 回目）	プラセボ（生理食塩水）
予定接種間隔	4～8 週間	4～6 週間	4～12 週間	4 週間
症例検出方法	受動的	受動的及び能動的（週 1 回の鼻ぬぐい液、 SARS-CoV-2 の PCR）	受動的	受動的及び能動的（来院 による鼻ぬぐい液又は唾 液、SARS-CoV-2 の PCR）
予定追跡期間	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	最終接種後 364 日	初回接種後 364 日

2021 年 2 月時点

<sup>a</sup> AstraZeneca assay of reference, Section P.2.2 of Module 3.2 for additional details.<sup>b</sup> Estimated administered dose, see Section 2.7.4.1.1.3.2 for additional information.

vp = viral particles; MenACWY = meningococcal group a, c, w-135, and y conjugate vaccine.

### 2.7.4.1.1.3.2 用法・用量

併合解析に含めた Oxford 大学による 4 試験では、4 種以上の動物種（マウス、フェレット、ブタ、非ヒト霊長類）から蓄積された知見（Li et al 2017）並びに異なる導入遺伝子を発現する ChAdOx1 ベクターワクチン及び他の類似のアデノウイルスベクターワクチン（ChAd63 など）の臨床経験に基づいて用法・用量を設定し、COV002 より後の試験では先行する COV001 試験における AZD1222 の 2 回接種時の安全性及び免疫原性データ（Barrett et al 2020、Folegatti et al 2020b）を参考とした。

これらの 4 試験では、1 回又は 2 回接種の評価を実施した。AZD1222 の用量として、標準用量（SD）の約  $5 \times 10^{10}$  vp 及び低用量（LD）の  $2.2 \times 10^{10}$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp を評価した。

### 2.7.4.1.1.3.3 併合解析

AZD1222 の安全性の評価は、Oxford 大学が実施中の 4 試験（COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、COV005 試験）の併合データの主要解析結果に基づいている。これらの試験はいずれも無作為化並行群間試験であり、被験者の選択／除外基準、安全性評価項目、及び評価の頻度は類似しているため、併合解析は妥当であると考えられた。主な選択基準は全試験で類似している（2.7.3 臨床的有効性 2 の付録 6.1 項参照）。すべての試験で 18～55 歳の成人を組み入れており、更に COV002 試験（英国、第 II/III 相）及び COV003 試験（ブラジル、第 III 相）では、高齢者の接種群として 56～69 歳の被験者及び 70 歳以上の被験者を組み入れた。COV001 試験では健康成人のみを組み入れたが、その他の試験では基礎疾患を有する被験者の組入れを許容した（重度又はコントロール不良の基礎疾患を有する被験者、試験の実施又は試験結果の解釈を妨げる可能性のある薬剤を使用している被験者を除く）。全試験において、妊娠中又は授乳中の女性及び免疫抑制又は免疫不全状態の被験者は除外した（HIV 感染者及び免疫抑制剤を常用している被験者は除外した）。COV002 試験及び COV005 試験では試験開始時に HIV に感染していると診断された被験者が含まれているが、これらの被験者は併合解析から除外した（2.7.4.1.1.6 項参照）。主要解析時点では長期の追跡調査データは限られているが、COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験では接種後 1 年間までの安全性評価を予定している。

併合解析における対照群では、実薬対照である MenACWY（COV001 試験及び COV002 試験の初回接種と 2 回目の接種、並びに COV003 試験の初回接種で使用）と生理食塩水によるプラセボ（COV003 試験の 2 回目の接種、並びに COV005 試験の初回接種と 2 回目の接種で使用）を併合した。

### 2.7.4.1.1.3.4 ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験

ChAdOx1 ベクターワクチンは、インフルエンザ、チクングニア、結核、及び MERS 等の複数の病原体並びに前立腺癌からの免疫原を対象とした Oxford 大学による臨床試験において、240 例を超える健康成人に接種されている。また、ChAdOx1 ベクターワクチンを用いて、健康被験者を対象としたマラリア、血清群 B 髄膜炎菌、ジカ、及び B 型肝炎からの免疫原の臨床試験並びに HIV 感染者を対象とした HIV の治療ワクチンの臨床試験 2 試験が実施中である。これらのワクチンについて、予測される副反応以外の安全性の問題は示唆されていない。ChAdOx1 以外の非増殖型チンパンジーアデノウイルスワクチンの臨床試験では、HIV 感染者における ChAd63 ベクターワクチンの忍容性は良好であることが示された（Fidler et al 2018、Fidler et al 2020、Mothe et al 2019）。

安全性データが公表されている Oxford 大学によって開発中の AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験を表 2 に示す。これらの試験の安全性の結果を以下に示す。

#### Antrobus et al 2014 (Flu004 試験、NCT01623518)

新規の非増殖型遺伝子組換えチンパンジーアデノウイルスである ChAdOx1 を用いたベクターワクチンの FIH 試験として、A 型インフルエンザ抗原を発現する ChAdOx1 ベクターワクチンの接種時の有害事象の発現割合及び持続期間が評価された。本試験では、18～50 歳の被験者に ChAdOx1 NP+M1 を 3+3 の用量漸増法 ( $5 \times 10^8$  vp [3 例]、 $5 \times 10^9$  vp [3 例]、 $2.5 \times 10^{10}$  vp [3 例]、 $5 \times 10^{10}$  vp [6 例]) により接種した。最高用量を接種した 6 例中 3 例で発熱 ( $38.2 \sim 38.5^\circ\text{C}$ ) が認められ、これらの 3 例中 2 例では重度の局所及び全身の有害事象も認められた。いずれの用量でも 3 週間以上の調査期間中に重篤な有害事象は認められず、有害事象の大部分は軽度であった。本試験におけるワクチン接種との関連性ありと判断された有害事象のうち、局所の有害事象は 35 件、全身の有害事象は 77 件であった。局所の有害事象には、疼痛、発赤、腫脹、そう痒、及び熱感が含まれた。主な全身の有害事象は、疲労 (67%)、倦怠感 (58%)、及び頭痛 (58%) であった。全身の有害事象の 55% は接種当日又は翌日に発現した。全身の有害事象の 71% は 48 時間以内に回復した。最高用量のみで認められた発熱を除き、用量と有害事象の重症度又は発現割合との間に明らかな関連は認められなかった。

#### Coughlan et al 2018 (Flu005 試験、NCT01818362)

ChAdOx-1 NP+M1 の安全性を評価するため、18～46 歳の被験者 48 例及び 50 歳以上の被験者 24 例を対象とした第 I 相試験が実施された。全被験者 72 例は  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx-1 NP+M1 を 1 回接種し、このうち 60 例は ChAdOx-1 NP+M1 の接種前又は接種後にインフルエンザワクチン MVA-NP+M1 を 1 回接種した。有害事象の調査期間は 50 歳未満の被験者では最長 18 カ月、50 歳以上の被験者では最長 6 カ月であった。いずれの接種群でも、局所及び全身の有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、1～2 日以内に無処置で自然回復した。また、試験期間中にワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重症度を問わない局所及び全身の有害事象の発現割合は、18～46 歳の被験者と比較して 50 歳以上の被験者で低かった。

#### Folegatti et al 2019 (CHIK001 試験、NCT03590392)

本試験では、18～45 歳の成人 24 例を対象として、チクングニアウイルスに対する ChAdOx1 ベクターワクチンである ChAdOx1 Chik を 3 用量の漸増法 ( $5 \times 10^9$  vp [6 例]、 $2.5 \times 10^{10}$  vp [9 例]、 $5 \times 10^{10}$  vp [9 例]) により接種した。特定有害事象の大部分は軽度 (70.3%) 又は中等度 (24.3%) であり、いずれも 1～7 日以内に無処置で自然回復した。非特定有害事象として、戦慄／悪寒、不眠症、及び腰痛が認められ、いずれも 3 日以内に回復した。重篤な有害事象 (詳細不明) が 1 件認められ、治験薬との関連性なしと判断された。 $5 \times 10^{10}$  vp の用量で副反応の発現割合が高かったが、ChAdOx1 Chik の安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

#### Wilkie et al 2020 (TB034 試験、NCT01829490)

結核予防のための BCG の接種歴を有する 20～54 歳の健康成人 42 例を対象として、マイコバクテリア抗原 85A を発現する ChAdOx1 85A 及び MVA85A の臨床試験が実施された。すべての被験者は  $5 \times 10^9$  vp 又は  $2.5 \times 10^{10}$  vp の ChAdOx1 85A を 1 回接種した。このうち 12 例はその後 MVA85A を 1 回接種し、別の 12 例は ChAdOx1 85A の 2 回目の接種及び MVA85A の 1 回接種を実施した。追跡期間は 24、32、又は 41 週間であった。局所及び全身の有害事象はいずれも予測されるものであり、軽度又は中等度であった。局所の発赤及び腫脹の発現状況はいずれのワクチンでも類似しており、対照ワクチンとの間に大きな差は認められなかった。重度の全身の有害事象が 4 例 (疲労、発熱感、及び頭痛が各 1 例、発熱感及び疲労が 1 例) に認められ、いずれも 1 日目の ChAdOx1 85A の接種後に発現した。最長 119 日間の追跡期間中にこれらの症状の持続は認められなかった。ワクチン接種との関連性ありと判断された非特定有害事象 (血液学的検査値

異常を含む)として、一過性の腋窩リンパ節症が1例、軽度のリンパ球減少症が3例、軽度又は中等度の好中球減少症が2例、軽度の白血球減少症が1例、軽度の好酸球増加症が1例、軽度の血小板減少症が1例に認められた。これらの事象はいずれも完全に回復した。56日目(28日目のChAdOx1 85A接種後28日)にT9の分節性帯状疱疹が1例に認められたが、発現時期及び病歴(組入れの数年前に2件の帯状疱疹を発現)からワクチン接種との関連性なしと判断された。試験期間中に重篤な有害事象は認められなかった。

#### Cappuccini et al 2020 (VANCE 試験、NCT02390063)

53~77歳の男性被験者39例を対象として、前立腺癌抗原5T4を標的とするChAdOx1-MVA 5T4ワクチンの安全性を評価する第I相試験が実施された。すべての被験者は0週目に $2.5 \times 10^{10}$  vpのChAdOx1.5T4を接種した。その後、被験者は4及び8週目又は1週目にMVA.5T4を接種した。安全性の評価期間は4週間であった。いずれのワクチンも忍容性は良好であると報告された。ワクチン接種との関連性ありと判断された有害事象の大部分は軽度であり、これらのベクターワクチンの他の臨床試験と類似していた。軽度又は中等度の注射部位疼痛が約50%の被験者に認められた。全身の有害事象の大部分は軽度であり、主な事象は発熱感(59%)、筋肉痛(70%)、及び疲労(72%)であった。ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は2件(吐血による入院及び上行大動脈瘤による大動脈手術)認められ、いずれもワクチン接種との関連性なしと判断された。

#### Folegatti et al 2020a (MERS001 試験、NCT03399578)

MERS-CoVのスパイク糖タンパク質のコドンが最適化された塩基配列を発現するChAdOx1 MERSの安全性を評価する、3用量、用量漸増、非盲検、非無作為化、非対照、第I相試験が実施された。 $5 \times 10^9$  vp(6例)、 $2.5 \times 10^{10}$  vp(9例)、又は $5 \times 10^{10}$  vp(9例)のChAdOx1 MERSを1回接種した最初のコホートである健康成人24例の結果が報告されている。追跡期間はすべての被験者で6カ月以上であり、12カ月時点で5例( $5 \times 10^9$  vp群1例、 $2.5 \times 10^{10}$  vp群1例、 $5 \times 10^{10}$  vp群3例)が追跡不能であった。本試験では、 $5 \times 10^{10}$  vpの用量までのChAdOx1 MERSの1回接種の安全性は良好であり、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。重篤な有害事象は1件認められ、ChAdOx1 MERS接種との関連性なしと判断された。特定有害事象は124件認められ、このうち74%は軽度、25%は中等度であり、いずれも無処置で自然回復した。接種後28日間に発現し、ChAdOx1 MERS接種と関連あるかもしれない、おそらく関連あり又は明らかに関連ありと判断された非特定有害事象の大部分は軽度であり、いずれも12カ月間の追跡期間中に回復した。中等度及び重度の有害事象の発現割合は、 $2.5 \times 10^{10}$  vp群と比較して $5 \times 10^{10}$  vp群で有意に高かった( $p < 0.0001$ )。ワクチン接種との関連性ありと判断された臨床検査値の有害事象は無処置で自然回復し、大部分は軽度であった。いずれの用量でもChAdOx1 MERSの安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

#### Tuthill et al 2020 (ADVANCE 試験、NCT03815942)

早期~進行期の前立腺癌に対するChAdOx1ベクターワクチンの臨床試験も実施中である。学会のポスター発表で公表された結果では、54~82歳の被験者23例が16週間かけて $2.5 \times 10^{10}$  vpのChAdOx1.5T4の2回接種及びウイルスベクターを用いた癌治療ワクチンであるMVA.5T4の2回接種を受けた。有害事象の大部分はGrade 1又は2であった。Grade 3の有害事象は胸部感染1件のみであり、ワクチン接種との関連性なしと判断された。主な有害事象は、注射部位疼痛、口内炎、筋肉痛、及び便秘各4例(17%)であった。Grade 4又は5の有害事象は認められなかった。この進行期去勢抵抗性前立腺癌患者の接種群におけるChAdOx1-MVA.5T4の安全性及び忍容性は良好と結論付けられた。

## まとめ

上記の臨床試験の公表データ（表 2 参照）では、評価したすべての用量で AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの忍容性は良好であり、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。これらの試験の大部分では追跡期間が 24 週間を上回っていた。局所及び全身の有害事象の大部分は無処置で自然回復し、持続期間が短かった。これらのワクチンは 1 回接種後に頑健な免疫原性及び良好な安全性プロファイルを示し、ワクチン接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は認められなかった。これらの結果から、長期の追跡調査後の ChAdOx1 ベクターワクチンの安全性プロファイルは良好であると考えられる。

表 2 Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験

Study	Sponsor/ Country	Vaccine (disease)	Age	ChAdOx1 Treatments	N	Follow-up Duration
<b>Published Studies</b>						
<b>Antrobus et al 2014</b> FLU004 (NCT01623518)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 NP+M1 (Influenza)	18-50	ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^8$ vp)	3	3 weeks
				ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^9$ vp)	3	
				ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	3	
				ChAdOx1 NP+M1 ( $5 \times 10^{10}$ vp)	6	
<b>Coughlan et al 2018</b> FLU005 (NCT01818362)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 NP+M1 (Influenza)	21-45	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W8: MVA-NP+M1 d ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	78 weeks
			19-39	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W52: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	
			20-41	W0: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu) W8: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	13 <sup>a</sup>	
			20-46	W0: MVA-NP M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu) W52: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	
			52-72	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	26 weeks
			50-78	W0: ChAdOx1 NP+M1 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W8: MVA-NP+M1 ( $1.5 \times 10^8$ pfu)	12	
<b>Folegatti et al 2019</b> CHIK001 (NCT03590392)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 Chik (Chikungunya virus)	18-50	ChAdOx1 Chik ( $5 \times 10^9$ vp)	6	26 weeks
				ChAdOx1 Chik ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	9	
				ChAdOx1 Chik ( $5 \times 10^9$ vp)	9	
<b>Wilkie et al 2020</b> TB034 (NCT01829490)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 85 A (Tuberculosis)	22-54	D0: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp)	6	24 weeks
			20-47	D0: ChAdOx1 85A ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	12	
			20-51	D0: ChAdOx1 85A ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) D56: MVA85A ( $1 \times 10^8$ pfu)	12 <sup>b</sup>	32 weeks
			20-47	D0: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp) D28: ChAdOx1 85A ( $5 \times 10^9$ vp) D119: MVA85A ( $1 \times 10^8$ pfu)	12	41 weeks

表 2 Oxford 大学による AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床試験

Study	Sponsor/ Country	Vaccine (disease)	Age	ChAdOx1 Treatments	N	Follow-up Duration
<b>Cappuccini et al 2020</b> VANCE (NCT02390063)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1.5T4 <sup>c</sup> (Prostate cancer)	53-73	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu) W8: MVA.5T4	40	48 weeks
			50-77	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W1: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)	16 29 <sup>d</sup>	
<b>Folegatti et al 2020a</b> MERS001 (NCT03399578, 2017-003472-31)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1 MERS (MERS-CoV)	19-37	W0: ChAdOx1 MERS ( $5 \times 10^9$ vp)	6	52 weeks
			23-43	W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	9	
			20-47	W0: ChAdOx1 MERS ( $5 \times 10^{10}$ vp)	9	
			18-50	W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W26: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	6-12	
W0: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: ChAdOx1 MERS ( $2.5 \times 10^{10}$ vp)	6-12					
<b>Tuthill et al 2020</b> ADVANCE (NCT03815942, 2017-001992-22)	University of Oxford/ United Kingdom	ChAdOx1.5T4 (Prostate cancer)	$\geq 18$	W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W1: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)	36	52 weeks
				W0: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W4: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu) W12: ChAdOx1.5T4 ( $2.5 \times 10^{10}$ vp) W16: MVA.5T4 ( $1.2 \times 10^8$ pfu)		

<sup>a</sup> One participant withdrew soon after receiving the first vaccination.

<sup>b</sup> One of which was from the previous group and had received ChAdOx1 85A at a dose of  $2.5 \times 10^{10}$  vp.

<sup>c</sup> A comparator group received only MVA.5T4 vaccine, at W0, W4, and W8.

<sup>d</sup> One participant did not receive allocated intervention.

MERS-CoV = Middle East respiratory syndrome coronavirus; MVA-NP+M1 = modified vaccinia Ankara influenza vaccine; MVA85A = modified vaccinia Ankara tuberculosis vaccine; MVA.5T4 = modified vaccinia Ankara tumor-associated antigen 5T4 vaccine; pfu = plaque-forming units; vp = viral particles.

#### 2.7.4.1.1.4 クラスエフェクト

##### 2.7.4.1.1.4.1 作用機序に基づく影響

AZD1222 の作用機序から予測される安全性の問題はない (2.7.4.1.1.2 項参照)。AZD1222 以外の ChAdOx1 ベクターワクチンの臨床経験については 2.7.4.1.1.3.4 項を参照のこと。

##### 2.7.4.1.1.4.2 注射に伴うリスク

ワクチン全般の注射に関連する可能性がある既知のリスクを以下に示す。

###### 注射部位反応

局所の注射部位反応 (注射部位圧痛、疼痛、熱感、紅斑 [発赤]、そう痒症 [そう痒]、及び腫脹) は、筋肉内注射後に高頻度に認められ、概して軽度又は中等度で、無処置で自然回復することが予測される。

###### 一般的な全身症状

一般的な全身症状 (頭痛、悪心、筋肉痛、関節痛、疲労、倦怠感、発熱、及び悪寒等) は、ワクチン全般の主なクラスエフェクトであり、いずれも重症度は低く、無処置で自然回復する傾向がある。これらのリスクは非重篤であることが予測され、臨床的影響は限定的である。

###### 重篤な過敏症 (アナフィラキシー反応)

過敏症のリスクは特異体質性と考えられ、多くのワクチンと関連している。ワクチン全般の接種後の急性の過敏症反応の頻度は低くないが、重篤な急性のアナフィラキシー反応又は重篤な遅発性の T 細胞介在性の全身性反応の頻度は極めて低い (ワクチン全般で 100 万回の接種後のアナフィラキシーのリスクは 1.31 [95%信頼区間: 0.90~1.84] と推定されている)。また、過敏症反応の大部分は無処置で自然回復する局所の有害事象である (McNeil et al 2018)。過敏症のリスクは医療従事者に広く周知されており、標準的な予防接種の実施基準ではすべての重症度の過敏症反応の管理方法が体系化されている。したがって、AZD1222 を接種した被験者における過敏症の発現状況をより詳細に調査する必要性は低いと考えられる。また、薬物又は添加物に対する過敏症の既往を有する個人に対する AZD1222 の接種は禁忌であるため、感受性が高い個人における過敏症反応のリスクは最小化されていると考えられる。

##### 2.7.4.1.1.4.3 潜在的リスク

###### 免疫介在性の神経学的兆候

ワクチン接種後の神経系の副反応の病態生理を説明するため、複数の生物学的機序の仮説が提唱されており、その大部分では自己免疫及びワクチンの免疫刺激作用による異常な免疫反応が関与していると考えられている (Stratton et al 1994)。ワクチンと横断性脊髄炎等の急性の脱髄性疾患との関連性は、さまざまな研究及び専門家の調査で評価されており、このうち米国における約 6400 万回のワクチン接種を対象とした集団ベースの研究では、横断性脊髄炎とワクチンの関連性がある場合、発現割合は帯状疱疹ワクチン及び弱毒化インフルエンザワクチンでは 100 万回の接種あたり 2 件未満、その他のワクチンでは 100 万回の接種あたり 1 件未満と判断されている (Baxter et al 2016)。また、脱髄性疾患はワクチン接種よりも感染症とともに発現するが多い (Miravalle et al 2010)。以上より、ワクチン接種と同時期に発現した急性の脱髄性疾患との関連性は立証されていない (Principi and Esposito 2020、Mouchet et al 2018、Phillips et al 2018)。

## ワクチンに関連する疾患増強 (VAED)

SARS-CoV-2 と VAED の関連性は不明であり、非臨床試験では疾患増強の一貫した機序又は免疫反応を示す所見は認められなかったと報告されている (Haynes et al 2020)。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種による VAED として、COVID-19 が重症化する可能性が理論上懸念されている。VAED は、呼吸器合胞体ウイルス及び麻疹ウイルスのホルマリン不活化ワクチンを接種した小児に認められた (Haynes et al 2020)。SARS-CoV 及び MERS-CoV 感染モデルの所見から、特定の条件下における VAED の可能性が示唆されている (FDA 2020)。

### 2.7.4.1.1.5 重要な非臨床所見

AZD1222 の臨床試験における安全性評価に影響を及ぼす非臨床所見に基づく潜在的リスクはない。

AZD1222 の非臨床開発プログラムの詳細については第 4 部を参照のこと。

### 2.7.4.1.1.6 安全性の評価項目及び評価方法

安全性の解析は、実際に接種した治験薬 (AZD1222 又は対照薬) に基づき、全接種安全性解析対象集団及び初回 SD 安全性解析対象集団を対象に実施した (表 3)。用法・用量の詳細については 2.7.4.1.1.3.2 項を参照のこと。

表 3 の定義を満たした場合でも、以下の条件に該当する試験グループ及び被験者は、すべての解析対象集団から除外した。

- COV001 試験及び COV002 試験における無作為化されていない試験グループの被験者
- COV002 試験における ChAdOx1 ベクターワクチンの接種歴を有する試験グループの被験者
- COV002 試験及び COV005 試験における試験開始時に HIV に感染していると診断された試験グループの被験者
- 18 歳未満の被験者

表 3 解析対象集団

集団	説明
全被験者集団 (All Participants Analysis Set)	スクリーニングを受けたすべての被験者。本集団は被験者の内訳及びスクリーニング脱落の集計で用いた。
全接種安全性解析対象集団 (Any Dose for Safety)	無作為割付けされ、治験薬 (AZD1222 又は対照薬) の接種を 1 回以上受けたすべての被験者。 試験参加の同意を撤回した被験者では、試験中止日までのデータを含めた。接種過誤 (例: 治験薬 A に無作為割付けされたが、実際には治験薬 B を接種) のあった被験者は、実際に接種した治験薬に基づいて集計した。AZD1222 の接種を 1 回以上受けた被験者は、AZD1222 接種例として集計した。本集団は安全性の解析で用いた。
初回 SD 安全性解析対象集団 (Dose 1 SD for Safety)	全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種で AZD1222 の SD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者。接種群への振り分けは全接種安全性解析対象集団と同様の方法で実施した。 本集団は安全性の解析で用いた。

SD = standard dose.

本概要における安全性評価項目の概要を表 4 に示す。

表 4 安全性評価項目の概要

Safety parameters	COV001, COV002, COV003, COV005		
	All Participants Analysis Set	Any Dose for Safety Analysis Set	Dose 1 SD for Safety Analysis Set
Participant Disposition	X		
Participant Randomization		X	
Demographics		X	
Baseline Characteristics		X	
Exposure		X	
Solicited AEs <sup>a</sup>		X	X
Unsolicited AEs		X	X
SAEs		X	X
AESI <sup>a</sup>		X	X
Deaths		X	
Clinical Laboratory Results <sup>b</sup>		X	X
Subgroups		X	X

<sup>a</sup> Solicited AEs are defined in 2.7.4.7.1. AESIs are defined in Section 2.7.4.7.2.

<sup>b</sup> Clinical laboratory results will be pooled for Studies COV001, COV002, and COV005 (Group 1 and 3 only) only.

AE = adverse event; AESI = adverse events of special interest; IP = investigational product; SAE = Serious adverse event; SD = standard dose.

いずれの試験でも、安全性の評価項目として、ワクチン接種と一般的に関連する特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象（死亡を含む）、及び注目すべき有害事象を評価した。COV001 試験、COV002 試験、及び COV005 試験の一部の被験者を対象に臨床検査値（血液生化学検査値及び血液学的検査値）の評価も実施した。安全性の解析方法の概要を以下に示す。主要解析で用いた統計手法の詳細については第 5 部 3.5.3.2 項統計解析計画書第 版を参照のこと。

#### 2.7.4.1.1.6.1 統計手法概略

すべての連続変数は記述統計量（例数、平均値、標準偏差、中央値、最小値、及び最大値）を用いて要約した。適切な場合、最小値及び最大値は測定値と同じ桁数、平均値、及び中央値は測定値より 1 つ多い桁数、標準偏差は測定値より 2 つ多い桁数で表示した。

離散変数又はカテゴリー変数については割合（%）を表示したが、計数が 0 の場合は表示しなかった。集計表における脱落又は欠測値は、必要に応じて「欠測（Missing）」の項目に集計した。

#### 有害事象

一部の被験者における接種後 1 週間（COV005 試験では 0 日目から 6 日目まで、その他の試験では 0 日目から 7 日目まで）に発現した局所及び全身の特定有害事象（ワクチン接種と関連することが知られている有害事象）を被験者日誌で収集した。各接種後 0~7 日間、初回接種後 0~7

日間及び2回目接種後0～7日間の期間に発現した特定有害事象を接種群ごとに集計した。なお、併合解析に用いた4試験の治験実施計画書では初回接種日を0日目（Day 0）とし、日本人被験者を対象としたD8111C00002試験の治験実施計画書では初回接種日を1日目（Day 1）とした。

特定有害事象の収集方法及び治験実施計画書で規定した重症度の判定方法の大部分は、解析対象とした4試験の間で類似しているが、相違点も存在する。COV001試験及びCOV002試験では、治験実施計画書で規定した特定有害事象の定義は同一である。COV003試験では、特定有害事象の用語にCOV001試験及びCOV002試験の用語の同義語を用いた。COV005試験では、12項目の特定有害事象で同一の用語又は同義語を用いた。特定有害事象の用語の試験間の比較については表20を参照のこと。試験間の特定有害事象の用語の併合方法の詳細については、第5部3.5.3.2項統計解析計画書第■版付録Bを参照のこと。

評価した特定有害事象の用語の違いにより、治験実施計画書で規定した特定有害事象の重症度の判定方法も試験間でわずかに異なっている。併合した事象の重症度を均一に判定するため、共通の重症度の判定方法を作成し、すべての特定有害事象の重症度の判定で用いた（第5部3.5.3.2項統計解析計画書第■版付録Bを参照）。重症度の判定方法の違いが大きい試験は、該当する用語の併合解析から除外した。特定有害事象の併合解析に含めた試験を用語別に表21に示す。

すべての被験者における各接種後28日間（接種日及びその翌日以降の28日）に発現した非特定有害事象も集計した。非特定有害事象は、各接種後28日間に発現した特定有害事象以外のすべての有害事象とした。各接種後7日間及び各接種後8日以降に発現した非特定有害事象も集計した。

すべての被験者における試験期間中（最終接種後364日まで）の重篤な有害事象及び注目すべき有害事象を集計した。安全性の併合解析におけるAZD1222の注目すべき有害事象を事前に規定するため、まず、Brighton Collaboration case definitions (SPEAC 2020)、臨床経験、及び科学的関心に基づき、COVID-19を標的とするワクチンに関する重要な医学的概念を特定した。選択した医学的概念を表5に示す。その後、注目すべき有害事象の特定に用いるため、これらの医学的概念に分類されるMedDRAの基本語を選択した。すべての基本語の一覧については2.7.4.7.2項を参照のこと。

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した。これらの安全性評価項目について、無作為割付け時の年齢、国、ベースライン時の基礎疾患、及びベースライン時の血清反応（簡易検査による抗SARS-CoV-2 IgG抗体の有無判定）による部分集団別の評価も実施した。

申請用法・用量に対応する解析として、初回SD安全性解析対象集団（初回接種でAZD1222のSD又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者）における特定有害事象及び非特定有害事象を集計し、発現割合を算出した。

表5 注目すべき有害事象として扱った医学的概念

アナフィラキシー	免疫介在性の可能性がある神経炎症性障害
全身痙攣	免疫介在性の可能性がある皮膚障害
その他の神経学的兆候	免疫介在性の可能性がある血管炎性障害
免疫介在性の可能性がある胃腸障害	その他の免疫介在性の可能性がある兆候
免疫介在性の可能性がある肝障害	血小板減少症
免疫介在性の可能性がある代謝障害	血栓性、血栓塞栓性、及び神経血管性障害
免疫介在性の可能性がある筋骨格障害	ワクチンに関連する呼吸器疾患の増悪

## 死亡

死因を問わないすべての死亡を集計した。すべての死亡の叙述については第 5 部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

## 臨床検査結果

臨床検査値については、FDA の Toxicity grading scale を用いてすべてのデータの重症度を判定し（第 5 部 3.5.3.2 項統計解析計画書第 版付録 B 参照）、接種後 28 日間の最も重症度が高い結果を集計した。被験者は実際に接種した治験薬に基づき集計した。なお、COV003 試験（第 III 相）では定期的な臨床検査を計画しなかったため、併合解析に含めなかった。

## 部分集団解析

選択した安全性の評価項目について、以下の部分集団ごとに集計した。

- スクリーニング時の年齢（18～64 歳、65 歳以上）
- ベースライン時の基礎疾患（BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上、心血管障害、呼吸器疾患、又は糖尿病のうち少なくとも 1 つ）の有無
- 国（英国 [COV001 試験及び COV002 試験]、ブラジル [COV003 試験]、南アフリカ [COV005 試験]）
- ベースライン時の血清反応（簡易検査による抗 SARS-CoV-2 IgG 抗体の有無判定に基づく）

### 2.7.4.1.1.7 安全性評価に用いた個々の試験の記述

安全性の併合解析に含めた Oxford 大学による試験の記述については、臨床的有効性 2 の 2.7.3.1.1.4 項を参照のこと。

### 2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

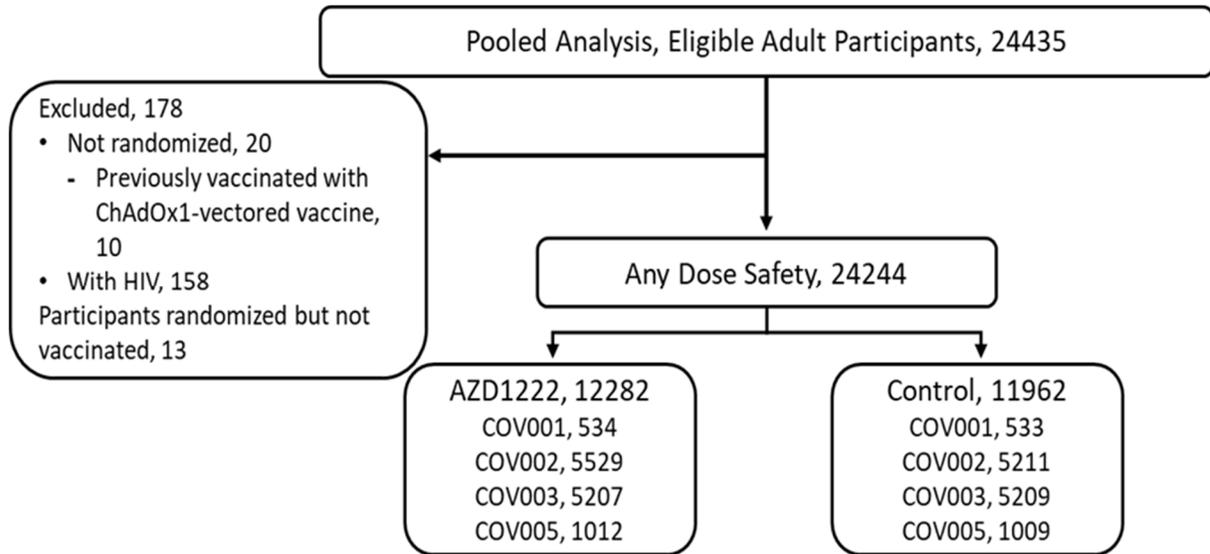
#### 2.7.4.1.2.1 被験者の内訳

併合データの主要解析のデータカットオフ時点（2020 年 12 月 7 日）では、計 24257 例が Oxford 大学による 4 試験（英国、ブラジル、及び南アフリカで実施）のいずれかで無作為割付けされた。このうち、計 24244 例（AZD1222 群 12282 例、対照群 11962 例）が治験薬の接種を 1 回以上受け、全接種安全性解析対象集団に含まれた。データカットオフ時点で全接種安全性解析対象集団の 99.2%（AZD1222 群 12190 例、対照群 11870 例）が試験を継続していた。

AZD1222 の安全性の評価では、全接種安全性解析対象集団のうち、初回接種で AZD1222 の SD（又はそれに対応する対照薬）の接種を受けた被験者の集団である初回 SD 安全性解析対象集団（計 20458 例）と、初回接種で AZD1222 の LD（又はそれに対応する対照薬）の接種を受けた被験者の集団（計 3780 例）を別々に解析した。

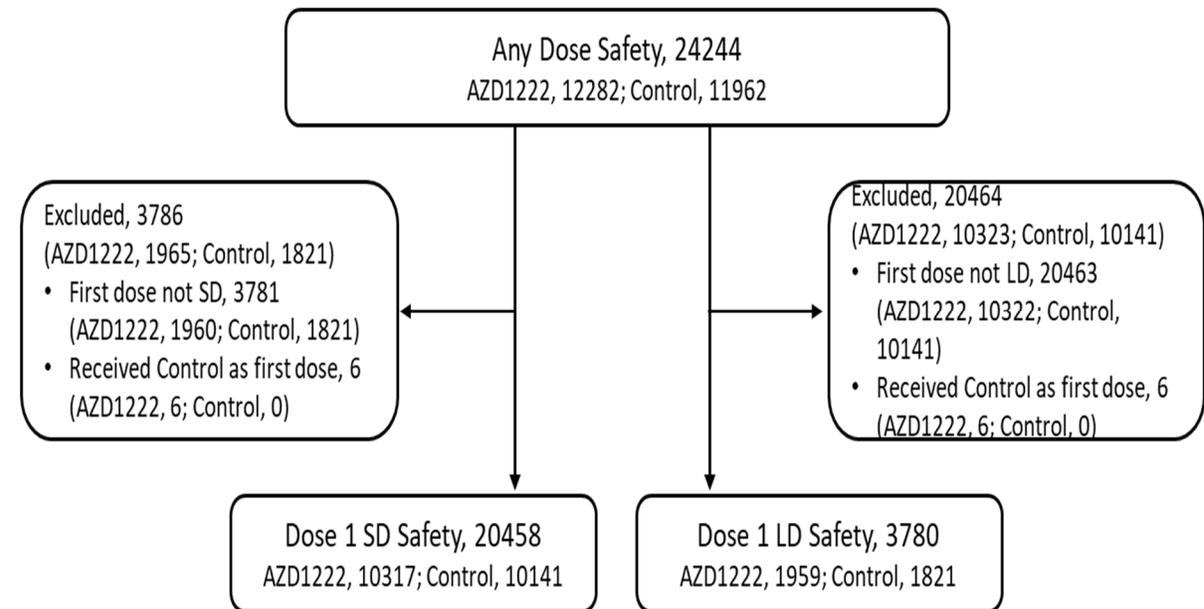
安全性の併合解析の対象集団（定義は表 3 参照）における被験者の内訳を図 1、図 2、及び第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.1.1 に示す。各解析対象集団における被験者の割合及び各解析対象集団からの除外理由は AZD1222 群と対照群で類似していた。

図 1 併合解析の対象集団における被験者の内訳



Eligible participants included participants who signed informed consent and were not screen failures.  
ChAdOx1 = chimpanzee adenovirus ox1; HIV = human immunodeficiency virus.  
Source: Main Safety Tables 1.1.1.1 and 1.1.2.1, Module 5.3.5.3.2.

図 2 併合解析の安全性解析対象集団に含まれる被験者の内訳



Reasons for exclusion may not be mutually exclusive.  
LD = low dose; SD = standard dose.  
Source: Main Safety Table 1.1.1.1, Module 5.3.5.3.2.

## 2.7.4.1.2.2 治験薬の曝露状況

全接種安全性解析対象集団における治験薬の曝露状況を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.2.1.1 に示す。各試験における用量、ロット及び製造元の詳細については AZ Assay of Reference (第 3 部 2.P.2.2 項) を参照のこと。

データカットオフ時点で大部分の被験者 (AZD1222 群 85.1%、対照群 85.3%) が治験薬の 2 回接種を受けた。また、両接種群で、70.0%を超える被験者が SDSD の 2 回接種 (AZD1222 群 70.9%、対照群 71.9%)、又は SD の 1 回のみ (AZD1222 群 12.7%、対照群 12.6%) の接種を受けていた (表 6)。両接種群で、接種間隔が 6 週間未満の被験者の割合は約 50%、6~11 週間では約 28%、12 週間以上では約 22.0%であった。

全接種安全性解析対象集団では、初回接種後の追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 140.0 日、対照群 139.0 日、2 回目の接種後の追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 80 日、対照群 79 日であった。初回 SD 安全性解析対象集団では、初回接種後の追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 119 日、対照群 118 日、2 回目の接種後の追跡期間 (日) の中央値は AZD1222 群 74 日、対照群 74 日であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Supplemental Table IEMT 204.1.1a、Table IEMT 204.1.2a 参照)。

表 6 併合解析における治験薬の曝露状況 (全接種安全性解析対象集団)

Parameter		AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
Dose level <sup>a</sup> , n (%)	LD/SD	1561 (12.7)	1496 (12.5)
	LD/LD	127 (1.0)	69 (0.6)
	SD/SD	8705 (70.9)	8599 (71.9)
	SD/LD	55 (0.4)	36 (0.3)
	LD	272 (2.2)	256 (2.1)
	SD	1562 (12.7)	1506 (12.6)
	Total	12282	11962
Number of doses	1	1834 (14.9)	1762 (14.7)
	2	10448 (85.1)	10200 (85.3)
	Total	12282	11962
Dose Schedule	< 6 weeks	5292 (50.7)	5122 (50.2)
	6 – 8 weeks	1321 (12.6)	1180 (11.6)
	9 – 11 weeks	1583 (15.2)	1650 (16.2)
	12+ weeks	2252 (21.6)	2248 (22.0)
	Total	10448	10200

<sup>a</sup> Dose level of control group was decided by the dose level of corresponding vaccine group.

Total row included the number of Participants with non-missing data for the corresponding characteristic and was used as the denominator for calculating percentages for all categories.

LD = Low dose; SD = Standard dose

Source: Main Safety Table 1.2.1.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

#### 2.7.4.1.3.1 人口統計学的特性

安全性の全解析対象集団では、被験者の大部分は 18～64 歳（90.6%）であり、65 歳以上の被験者の割合は 9.4%であった。女性の割合は 55.7%、男性の割合は 44.3%、白人の割合は 75.6%、黒人の割合は 9.9%、混血の割合は 4.4%、アジア人の割合は 3.5%、その他の人種の割合は 6.5%であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.3.1 参照）。人口統計学的特性は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（表 7）。

表 7 併合解析における人口統計学的特性（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N=12282)	Control (N=11962)
Age (years) at Screening	n	12282	11962
	Mean	42.29	41.79
	SD	14.86	14.35
	Median	40.00	40.00
	Min	18.0	18.0
	Max	88.0	88.0
Age group at Screening, n (%)	18 to 64 years	11026 (89.8)	10944 (91.5)
	≥ 65 years	1256 (10.2)	1018 (8.5)
	18 to 55 years	9924 (80.8)	9889 (82.7)
	56 to 69 years	1486 (12.1)	1386 (11.6)
	≥ 70 years	872 (7.1)	687 (5.7)
Sex, n (%)	Female	6850 (55.8)	6664 (55.7)
	Male	5432 (44.2)	5298 (44.3)
	Transgender	0	0
Race <sup>a</sup> , n (%)	White	9275 (75.5)	9064 (75.8)
	Asian	449 (3.7)	391 (3.3)
	Black	1201 (9.8)	1203 (10.1)
	Other	807 (6.6)	757 (6.3)
	Mixed	533 (4.3)	528 (4.4)
	Unknown	16 (0.1)	16 (0.1)
	Missing	1 (<0.1)	3 (<0.1)

<sup>a</sup> Each race category counted participants who selected that category. Arab is counted under white.

Max = maximum; Min = minimum; SD = standard deviation

Source: Main Safety Table 1.1.3.1, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.4.1.3.2 ベースライン時の特性

BMI の平均値は AZD1222 群で 26.28 kg/m<sup>2</sup>、対照群で 26.42 kg/m<sup>2</sup> であり、BMI が 30 kg/m<sup>2</sup> 以上の被験者の割合は AZD1222 群で 19.9%、対照群で 20.6%であった。0 日目の血清反応は大部分の被験者で陰性（両接種群で 95%以上）であった。

3 分の 1 を超える被験者（AZD1222 群 36.5%、対照群 36.7%）がベースライン時に基礎疾患を有しており、心血管障害、呼吸器疾患、及び糖尿病を有する被験者の割合は、各接種群でそれぞれ

れ約 13%、約 10%、及び約 3%であった。喫煙者の割合は各接種群で約 8%、元喫煙者の割合は各接種群で約 15%であった。

ベースライン時の特性は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（表 8）。

表 8 併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む）（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	n	12218	11897
	Mean	26.28	26.42
	SD	4.966	5.067
	Median	25.50	25.50
BMI category, n (%)	< 30 kg/m <sup>2</sup>	9779 (79.6)	9438 (78.9)
	≥ 30 kg/m <sup>2</sup>	2439 (19.9)	2459 (20.6)
	Missing	64 (0.5)	65 (0.5)
Serostatus at Day 0, n (%)	Negative	11779 (95.9)	11475 (95.9)
	Positive	366 (3.0)	387 (3.2)
	Missing	137 (1.1)	100 (0.8)
Comorbidity at baseline <sup>a</sup> ; n (%)	Yes	4477 (36.5)	4393 (36.7)
	No	7328 (59.7)	7102 (59.4)
	Missing	477 (3.9)	467 (3.9)
Cardiovascular disorders, n (%)	Yes	1609 (13.1)	1517 (12.7)
	No	10670 (86.9)	10442 (87.3)
	Missing	3 (<0.1)	3 (<0.1)
Chronic heart failure	Yes	2 (<0.1)	2 (<0.1)
Ischaemic heart disease (including angina)	Yes	41 (0.3)	32 (0.3)
Atrial fibrillation	Yes	26 (0.2)	33 (0.3)
Peripheral vascular disease	Yes	15 (0.1)	13 (0.1)
Valvular heart disease	Yes	21 (0.2)	33 (0.3)
Hypertension	Yes	1141 (9.3)	1063 (8.9)
Myocardial infarction	Yes	18 (0.1)	15 (0.1)
Other	Yes	325 (2.6)	298 (2.5)
Cardiovascular disorder with missing subcategory		4 (<0.1)	3 (<0.1)
Cardiovascular disorder subcategory not collected <sup>b</sup>		16 (0.1)	25 (0.2)
Respiratory disease; n (%)	Yes	1288 (10.5)	1245 (10.4)
	No	10994 (89.5)	10717 (89.6)
COPD (including chronic bronchitis and emphysema)	Yes	21 (0.2)	25 (0.2)
Bronchiectasis	Yes	12 (0.1)	10 (0.1)
Asthma	Yes	842 (6.9)	851 (7.1)
Other	Yes	359 (2.9)	308 (2.6)
Respiratory disease with missing subcategory		4 (<0.1)	1 (<0.1)
Respiratory disease subcategory not collected <sup>b</sup>		50 (0.4)	50 (0.4)
Diabetes <sup>b</sup> ; n (%)	Yes	369 (3.0)	310 (2.6)
	No	11379 (92.6)	11119 (93.0)
	Not collected	534 (4.3)	533 (4.5)
Type 1 diabetes	Yes	27 (0.2)	23 (0.2)
Type 2 diabetes not using insulin	Yes	243 (2.0)	178 (1.5)
Type 2 diabetes using insulin	Yes	24 (0.2)	28 (0.2)

表 8 併合解析におけるベースライン時の特性（基礎疾患及び血清反応を含む）（全接種安全性解析対象集団）

Characteristic	Statistics	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
Other	Yes	75 (0.6)	81 (0.7)
Current smoker; n (%)	Yes	1017 (8.3)	1058 (8.8)
	No	11265 (91.7)	10904 (91.2)
Former smoker <sup>b,c</sup> ; n (%)	Yes	1963 (16.0)	1856 (15.5)
	No	8238 (67.1)	7968 (66.6)
	Not collected	1546 (12.6)	1542 (12.9)
	Missing	535 (4.4)	596 (5.0)

<sup>a</sup> Co-morbidities at baseline = Yes if any comorbidity (BMI  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> at baseline, cardiovascular disorder, respiratory disease, or diabetes) is Yes.

<sup>b</sup> COV001 does not collect this information; participants were counted in the category of “Not collected”.

<sup>c</sup> COV005 does not collect this information; participants were counted in category “Not collected”.

BMI = body mass index; COPD = Chronic obstructive pulmonary disease; Max = maximum; Min = minimum

Source: Main Safety Table 1.1.4.1, Module 5.3.5.3.2.

## 2.7.4.2 有害事象

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象、非特定有害事象、重篤な有害事象、及び注目すべき有害事象を評価した。これらの安全性評価項目について、無作為割付け時の年齢、国、ベースライン時の基礎疾患、及びベースライン時の血清反応による部分集団別の評価も実施した。

申請用法・用量に対応する解析として、初回 SD 安全性解析対象集団（初回接種で AZD1222 の SD 又はそれに対応する対照薬の接種を受けた被験者）における特定有害事象及び非特定有害事象を集計し、発現割合を算出した。

### 2.7.4.2.1 有害事象の解析

#### 2.7.4.2.1.1 比較的良好に見られる有害事象

##### 2.7.4.2.1.1.1 特定有害事象（副反応）

###### 2.7.4.2.1.1.1.1 概要

全接種安全性解析対象集団における特定有害事象の分類別発現状況を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.1.1.1 に示す。全接種安全性解析対象集団における日別の局所及び全身の特定有害事象の発現状況を第 5 部 3.5.3.2 項 Safety Table 1.5.1.4.1 及び Table 1.5.1.5.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団（AZD1222 群 2725 例、対照群 2573 例）における 1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の特定有害事象を評価した。1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合は、AZD1222 群ではそれぞれ 73.5%及び 73.1%、対照群ではそれぞれ 48.3%及び 60.2%であった（表 9）。

AZD1222 群における局所及び全身の特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3 以上の局所及び全身の特定有害事象の発現割合はそれぞれ 1.9%及び 8.4%であった。AZD1222 群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、初回接種後（それぞれ 69.3%及び 69.5%）と比較して 2 回目の接種後（それぞれ 46.0%及び 44.4%）で低かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.1.1.2 参照）。副反応の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目の接種後で低かった。

AZD1222 群における 1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の副反応の発現割合は 1 日目が最も高く、局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の発現割合は 1 日目がそれぞれ 63.4%及び 60.8%、2 日目がそれぞれ 53.8%及び 38.7%であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Safety Table 1.5.1.4.2 及び Table 1.5.1.5.2 参照）。7 日目の局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、それぞれ 3.8%及び 13.9%であった。局所（注射部位）及び全身の特定有害事象の基本語別の発現割合は、大部分が 5～7 日目までに 2%以下に低下し、これらの事象は無処置で自然回復し、持続期間は短かったことが示唆された。7 日目に認められた事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であった。

表 9 併合解析による接種後 7 日間の特定有害事象の発現状況（初回 SD 安全性解析対象集団）

	Days 0 to 7 After Any Vaccination		Days 0 to 7 After First Vaccination		Days 0 to 7 After Second Vaccination	
	AZD1222 (N = 10317)	Control (N = 10141)	AZD1222 (N = 10317)	Control (N = 10141)	AZD1222 (N = 10317)	Control (N = 10141)
Evaluated for solicited AEs, n	2725	2573	2664	2503	1926	1799
Any solicited AE, n (%)	2332 (85.6)	1835 (71.3)	2199 (82.5)	1642 (65.6)	1177 (61.1)	847 (47.1)
Any solicited local AE, n (%)	2002 (73.5)	1244 (48.3)	1845 (69.3)	1094 (43.7)	886 (46.0)	498 (27.7)
Any $\geq$ Grade 3 severity solicited local AE, n (%)	52 (1.9)	19 (0.7)	38 (1.4)	14 (0.6)	18 (0.9)	7 (0.4)
Any solicited systemic AE, n (%)	1991 (73.1)	1548 (60.2)	1851 (69.5)	1342 (53.6)	855 (44.4)	648 (36.0)
Any $\geq$ Grade 3 severity solicited systemic AE, n (%)	229 (8.4)	67 (2.6)	197 (7.4)	41 (1.6)	40 (2.1)	32 (1.8)

Participants with multiple events in the same category were counted once in that category. Participants with events in more than 1 category were counted once in each of those categories. Denominators used in the percentage calculations were the number of participants “evaluated for solicited AEs”.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies via e-diary or diary card.

No Grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth, Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Induration did not include COV005 as the grading scale was not compatible. Feverishness and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Redness, Swelling and Fever severity grading was derived based on reported value. Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; NC = not calculated; SD = standard dose

Source: Main Safety Table 1.5.1.1.2, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.4.2.1.1.1.2 重症度別の局所の特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における重症度別の局所の特定有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.1.2.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団では、AZD1222 群における 1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の主な局所（注射部位）の特定有害事象は圧痛（63.8%、対照群 40.1%）及び疼痛（54.3%、対照群 37.5%）であり、その他の AZD1222 群で発現割合が 10%以上の局所（注射部位）の特定有害事象は熱感（17.9%、対照群 15.2%）、そう痒（13.1%、対照群 7.8%）及び挫傷（17.9%、対照群 6.7%）であった（表 10）。Grade 3 の局所の特定有害事象の発現割合は低かった。Grade 4 の局所の特定有害事象は認められなかった。

AZD1222 群では、いずれの局所の特定有害事象の発現割合も初回接種後と比較して 2 回目の接種後で低かった。2 回目の接種後では、重度の局所の特定有害事象の発現割合は概して低下した。

表 10 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
Participants with any solicited local AE, n (%)	Total participants evaluated	2725	2571	2656	2496	1922	1796
	Any Severity	2002 (73.5)	1244 (48.4)	1845 (69.5)	1094 (43.8)	886 (46.1)	498 (27.7)
	1: Mild	1562 (57.3)	1071 (41.7)	1460 (55.0)	969 (38.8)	774 (40.3)	434 (24.2)
	2: Moderate	388 (14.2)	154 (6.0)	347 (13.1)	111 (4.4)	94 (4.9)	57 (3.2)
	3: Severe	52 (1.9)	19 (0.7)	38 (1.4)	14 (0.6)	18 (0.9)	7 (0.4)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
疼痛, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	957 (54.3)	605 (37.5)	893 (51.2)	521 (32.7)	273 (27.0)	190 (21.2)
	1: Mild	792 (44.9)	540 (33.5)	735 (42.1)	471 (29.6)	261 (25.8)	171 (19.1)
	2: Moderate	156 (8.9)	62 (3.8)	149 (8.5)	48 (3.0)	12 (1.2)	18 (2.0)
	3: Severe	9 (0.5)	3 (0.2)	9 (0.5)	2 (0.1)	0	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
圧痛, n (%)	Total participants evaluated	2725	2571	2655	2496	1920	1794
	Any Severity	1739 (63.8)	1030 (40.1)	1587 (59.8)	892 (35.7)	732 (38.1)	411 (22.9)
	1: Mild	1437 (52.7)	943 (36.7)	1334 (50.2)	834 (33.4)	646 (33.6)	375 (20.9)
	2: Moderate	266 (9.8)	80 (3.1)	228 (8.6)	54 (2.2)	72 (3.8)	32 (1.8)
	3: Severe	36 (1.3)	7 (0.3)	25 (0.9)	4 (0.2)	14 (0.7)	4 (0.2)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
発赤, n (%)	Total participants evaluated	2704	2555	2623	2466	1877	1744
	Any Severity	84 (3.1)	35 (1.4)	63 (2.4)	30 (1.2)	23 (1.2)	6 (0.3)
	1: 2.5 - 5 cm	66 (2.4)	18 (0.7)	48 (1.8)	14 (0.6)	20 (1.1)	5 (0.3)
	2: 5.1 - 10 cm	16 (0.6)	14 (0.5)	13 (0.5)	14 (0.6)	3 (0.2)	0
	3: > 10 cm	2 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)	2 (0.1)	0	1 (0.1)
	4: Necrosis or ED	0	0	0	0	0	0

表 10 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
熱感, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	315 (17.9)	245 (15.2)	274 (15.7)	207 (13.0)	78 (7.7)	75 (8.4)
	1: Mild	308 (17.5)	236 (14.6)	268 (15.4)	201 (12.6)	77 (7.6)	72 (8.0)
	2: Moderate	7 (0.4)	9 (0.6)	6 (0.3)	6 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.3)
	3: Severe	0	0	0	0	0	0
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
そう痒, n (%)	Total participants evaluated	2725	2571	2655	2495	1920	1794
	Any Severity	356 (13.1)	201 (7.8)	278 (10.5)	150 (6.0)	161 (8.4)	78 (4.3)
	1: Mild	288 (10.6)	168 (6.5)	229 (8.6)	128 (5.1)	131 (6.8)	65 (3.6)
	2: Moderate	55 (2.0)	27 (1.1)	41 (1.5)	17 (0.7)	23 (1.2)	12 (0.7)
	3: Severe	13 (0.5)	6 (0.2)	8 (0.3)	5 (0.2)	7 (0.4)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
腫脹, n (%)	Total participants evaluated	2704	2556	2622	2466	1876	1745
	Any Severity	93 (3.4)	41 (1.6)	73 (2.8)	34 (1.4)	27 (1.4)	10 (0.6)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	74 (2.7)	25 (1.0)	55 (2.1)	21 (0.9)	26 (1.4)	6 (0.3)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	17 (0.6)	16 (0.6)	16 (0.6)	13 (0.5)	1 (0.1)	4 (0.2)
	3: > 10 cm or PDA	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0
	4: Necrosis	0	0	0	0	0	0
硬結, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	51 (2.9)	35 (2.2)	45 (2.6)	28 (1.8)	7 (0.7)	12 (1.3)
	1: 2.5 - 5 cm and no IwA	43 (2.4)	27 (1.7)	37 (2.1)	21 (1.3)	7 (0.7)	10 (1.1)
	2: 5.1 - 10 cm or IwA	6 (0.3)	8 (0.5)	6 (0.3)	7 (0.4)	0	2 (0.2)
	3: > 10 cm or PDA	2 (0.1)	0	2 (0.1)	0	0	0
	4: Necrosis	0	0	0	0	0	0

表 10 接種後 7 日間の重症度別の局所の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Local AEs/ Severity		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
挫傷, n (%)	Total participants evaluated	963	957	910	902	909	899
	Any Severity	172 (17.9)	64 (6.7)	124 (13.6)	41 (4.5)	85 (9.4)	33 (3.7)
	1: <10 mm	131 (13.6)	51 (5.3)	94 (10.3)	32 (3.5)	66 (7.3)	28 (3.1)
	2: 10 - 25 mm	33 (3.4)	9 (0.9)	26 (2.9)	5 (0.6)	15 (1.7)	4 (0.4)
	3: > 25 mm	8 (0.8)	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)	4 (0.4)	1 (0.1)

Total participants used was used as the denominator in the percentage calculations.

If a participant reported more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity was included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies via e-diary or diary card.

No Grade 4 severity option for events collected in COV005. Pain and Warmth were not assessed for COV005. Induration did not include events from COV005 as the grading scale was not compatible.

For Redness and Swelling, severity grading was derived based on reported value. Bruising only collected for COV005.

AE = adverse event; ED = exfoliative dermatitis; ER = emergency department; IwA = interfere with activity; PDA = prevent daily activity; SD = standard dose

Source: Main Safety Table 1.5.1.2.2, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.4.2.1.1.1.3 重症度別の全身の特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における重症度別の全身の特定有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.1.3.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団では、AZD1222 群における 1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の主な全身の特定有害事象は疲労 (53.0%、対照群 38.6%) 及び頭痛 (52.7%、対照群 39.8%) であり、その他の発現割合が高かった全身の特定有害事象は筋肉痛 (43.9%、対照群 22.3%)、倦怠感 (44.4%、対照群 21.0%)、発熱感 (33.5%、対照群 11.0%)、悪寒 (32.2%、対照群 8.4%)、関節痛 (26.6%、対照群 13.0%)、悪心 (22.2%、対照群 13.4%)、及び発熱 (7.6%、対照群 1.5%) であった (表 11)。Grade 3 の全身の特定有害事象の発現割合は低かった。AZD1222 群における発現割合が 2%以上の 1 回又は 2 回目の接種後 7 日間の Grade 3 以上の全身の特定有害事象は、倦怠感 (3.9%)、発熱感 (3.6%)、悪寒 (3.6%)、疲労 (3.3%)、及び頭痛 (2.8%) であった。Grade 4 の全身の特定有害事象は初回接種後に AZD1222 群で 1 例 (発熱) に認められた。

AZD1222 群では、いずれの全身の特定有害事象の発現割合も初回接種後と比較して 2 回目の接種後で低かった。2 回目の接種後では、重度の全身の特定有害事象の発現割合が概して低下した。

表 11 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Systemic AEs/ Severity		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
Participants with any systemic solicited AE, n (%)	Total participants evaluated	2725	2573	2664	2502	1925	1799
	Any Severity	1991 (73.1)	1548 (60.2)	1851 (69.5)	1342 (53.6)	855 (44.4)	648 (36.0)
	1: Mild	999 (36.7)	1057 (41.1)	978 (36.7)	965 (38.6)	611 (31.7)	462 (25.7)
	2: Moderate	763 (28.0)	424 (16.5)	676 (25.4)	336 (13.4)	204 (10.6)	154 (8.6)
	3: Severe	228 (8.4)	67 (2.6)	196 (7.4)	41 (1.6)	40 (2.1)	32 (1.8)
	4: ER or hospitalisation	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0
発熱, n (%) <sup>a</sup>	Total participants evaluated	2695	2533	2588	2422	1873	1765
	Any Severity	205 (7.6)	37 (1.5)	184 (7.1)	22 (0.9)	23 (1.2)	19 (1.1)
	1: 38.0 - 38.4°C	121 (4.5)	22 (0.9)	110 (4.3)	13 (0.5)	13 (0.7)	12 (0.7)
	2: 38.5 - 38.9°C	65 (2.4)	8 (0.3)	57 (2.2)	5 (0.2)	8 (0.4)	4 (0.2)
	3: 39.0 - 40°C	18 (0.7)	7 (0.3)	16 (0.6)	4 (0.2)	2 (0.1)	3 (0.2)
	4: > 40°C	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0
発熱感, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	591 (33.5)	177 (11.0)	546 (31.3)	141 (8.9)	94 (9.3)	46 (5.1)
	1: Mild	275 (15.6)	157 (9.7)	244 (14.0)	128 (8.0)	75 (7.4)	38 (4.2)
	2: Moderate	253 (14.4)	18 (1.1)	241 (13.8)	12 (0.8)	17 (1.7)	7 (0.8)
	3: Severe	63 (3.6)	2 (0.1)	61 (3.5)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0

表 11 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Systemic AEs/ Severity		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪寒, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	568 (32.2)	135 (8.4)	544 (31.2)	107 (6.7)	54 (5.3)	37 (4.1)
	1: Mild	286 (16.2)	117 (7.2)	269 (15.4)	94 (5.9)	43 (4.3)	30 (3.4)
	2: Moderate	219 (12.4)	18 (1.1)	214 (12.3)	13 (0.8)	9 (0.9)	7 (0.8)
	3: Severe	63 (3.6)	0	61 (3.5)	0	2 (0.2)	0
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
関節痛, n (%)	Total participants evaluated	2725	2570	2655	2494	1921	1794
	Any Severity	724 (26.6)	335 (13.0)	634 (23.9)	242 (9.7)	195 (10.2)	134 (7.5)
	1: Mild	506 (18.6)	271 (10.5)	449 (16.9)	198 (7.9)	144 (7.5)	110 (6.1)
	2: Moderate	184 (6.8)	51 (2.0)	157 (5.9)	37 (1.5)	44 (2.3)	17 (0.9)
	3: Severe	34 (1.2)	13 (0.5)	28 (1.1)	7 (0.3)	7 (0.4)	7 (0.4)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
筋肉痛, n (%)	Total participants evaluated	2725	2570	2655	2495	1921	1794
	Any Severity	1197 (43.9)	574 (22.3)	1071 (40.3)	463 (18.6)	364 (18.9)	193 (10.8)
	1: Mild	814 (29.9)	482 (18.8)	744 (28.0)	402 (16.1)	288 (15.0)	158 (8.8)
	2: Moderate	330 (12.1)	82 (3.2)	284 (10.7)	55 (2.2)	66 (3.4)	30 (1.7)
	3: Severe	53 (1.9)	10 (0.4)	43 (1.6)	6 (0.2)	10 (0.5)	5 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0

表 11 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Systemic AEs/ Severity		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
疲労, n (%)	Total participants evaluated	2725	2571	2655	2496	1922	1796
	Any Severity	1445 (53.0)	992 (38.6)	1317 (49.6)	834 (33.4)	515 (26.8)	360 (20.0)
	1: Mild	879 (32.3)	730 (28.4)	826 (31.1)	626 (25.1)	381 (19.8)	277 (15.4)
	2: Moderate	477 (17.5)	234 (9.1)	420 (15.8)	190 (7.6)	114 (5.9)	72 (4.0)
	3: Severe	89 (3.3)	28 (1.1)	71 (2.7)	18 (0.7)	20 (1.0)	11 (0.6)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
頭痛, n (%)	Total participants evaluated	2725	2571	2655	2496	1922	1796
	Any Severity	1435 (52.7)	1024 (39.8)	1291 (48.6)	844 (33.8)	514 (26.7)	381 (21.2)
	1: Mild	923 (33.9)	779 (30.3)	854 (32.2)	680 (27.2)	399 (20.8)	280 (15.6)
	2: Moderate	437 (16.0)	218 (8.5)	374 (14.1)	149 (6.0)	99 (5.2)	85 (4.7)
	3: Severe	75 (2.8)	27 (1.1)	63 (2.4)	15 (0.6)	16 (0.8)	16 (0.9)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
倦怠感, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	783 (44.4)	339 (21.0)	711 (40.7)	267 (16.8)	172 (17.0)	100 (11.2)
	1: Mild	425 (24.1)	265 (16.4)	379 (21.7)	217 (13.6)	129 (12.8)	74 (8.3)
	2: Moderate	290 (16.5)	67 (4.2)	270 (15.5)	46 (2.9)	36 (3.6)	23 (2.6)
	3: Severe	68 (3.9)	7 (0.4)	62 (3.6)	4 (0.3)	7 (0.7)	3 (0.3)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0

表 11 接種後 7 日間の重症度別の全身の特定有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

Solicited Systemic AEs/ Severity		Number (%) of Participants					
		Days 0-7 After Any Vaccination		Days 0-7 After First Vaccination		Days 0-7 After Second Vaccination	
		AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)	AZD1222 n (%)	Control n (%)
悪心, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	391 (22.2)	216 (13.4)	353 (20.2)	176 (11.0)	83 (8.2)	64 (7.2)
	1: Mild	300 (17.0)	179 (11.1)	267 (15.3)	152 (9.5)	74 (7.3)	51 (5.7)
	2: Moderate	76 (4.3)	35 (2.2)	74 (4.2)	23 (1.4)	6 (0.6)	12 (1.3)
	3: Severe	15 (0.9)	2 (0.1)	12 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.3)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0
嘔吐, n (%)	Total participants evaluated	1762	1614	1745	1593	1011	895
	Any Severity	31 (1.8)	15 (0.9)	24 (1.4)	13 (0.8)	7 (0.7)	3 (0.3)
	1: Mild	15 (0.9)	9 (0.6)	10 (0.6)	8 (0.5)	5 (0.5)	2 (0.2)
	2: Moderate	10 (0.6)	4 (0.2)	10 (0.6)	4 (0.3)	0	0
	3: Severe	6 (0.3)	2 (0.1)	4 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)
	4: ER or hospitalisation	0	0	0	0	0	0

<sup>a</sup> For fever, Studies COV001, COV002, and COV003 specified the use of the US FDA DMID scale for vaccine studies while Study COV005 specified the use of the US NIH DAIDS grading scale.

Total participants evaluated was used the denominator in the percentage calculations.

If a participant reported more than one occurrence of the same event, the event of greatest intensity was included in the analysis.

Solicited AEs were assessed daily after vaccination for Day 0 to Day 6 for COV005 and to Day 7 for rest of studies via e-diary or diary card.

No Grade 4 severity option for events collected in COV005. Malaise, Nausea and Vomiting were not assessed for COV005. Feverish and Chills did not include COV005 since no severity grading collected. For Fever, severity grading was derived based on reported value.

AE = adverse events; ER = emergency department; SD = standard dose

Source: Main Safety Table 1.5.1.3.2, Module 5.3.5.3.2.

## 2.7.4.2.1.1.2 非特定有害事象

### 2.7.4.2.1.1.2.1 概要

全接種安全性解析対象集団では、1回又は2回の接種後28日間の非特定有害事象の発現割合はAZD1222群で41.8%、対照群で31.6%であった（表12）。AZD1222群では、初回接種後28日間の非特定有害事象の発現割合は35.1%、2回目の接種後28日間の非特定有害事象の発現割合は13.8%であった。非特定有害事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3以上の非特定有害事象の発現割合はAZD1222群で2.1%、対照群で1.7%であった（第5部3.5.3.2項 Main Safety Table 1.5.2.1.1 参照）。AZD1222群では、Grade 3以上の非特定有害事象の発現割合は、初回接種後28日間で1.5%、2回目の接種後28日間で0.6%であった。

AZD1222群では、1回又は2回目の接種後7日間の非特定有害事象の発現割合は35.5%（対照群24.2%）、1回又は2回目の接種後8日以降の非特定有害事象の発現割合は11.4%（対照群10.9%）であった（第5部3.5.3.2項 Main Safety Table 1.5.2.6.1、Table 1.5.2.11.1 参照）。

1回又は2回目の接種後28日間の治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された非特定有害事象の発現割合は、AZD1222群で33.1%、対照群で21.1%であった。AZD1222群では、治験薬との関連性ありと判断された非特定有害事象の発現割合は、初回接種後28日間で29.4%、2回目の接種後28日間で8.1%であった。

重篤な有害事象の発現割合はAZD1222群で0.9%、対照群で1.1%であった。治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の発現割合は、いずれの接種群でも0.1%未満であった。データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は7例（AZD1222群2例、対照群5例）に認められた。注目すべき有害事象の発現割合はAZD1222群で0.9%、対照群で1.3%であった。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象、COVID-19による重篤な有害事象、治験薬との関連性ありと判断されたGrade 3以上の注目すべき有害事象、中止に至った有害事象、及び死亡の叙述については、第5部3.5.3.2項安全性の叙述を参照のこと。

初回SD安全性解析対象集団における非特定有害事象の接種時期別発現状況をそれぞれ第5部3.5.3.2項 Main Safety Table 1.5.2.1.2 に示す。

表 12 併合解析による非特定有害事象の接種時期別発現状況（全接種安全性解析対象集団）

	Number (%) of Participants					
	After Any Vaccination		After First Vaccination		After Second Vaccination	
	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
Participants with at least one vaccination <sup>a</sup>						
<b>Within 28 days after any vaccination</b>						
Unsolicited AE	5137 (41.8)	3778 (31.6)	4315 (35.1)	2937 (24.6)	1694 (13.8)	1364 (11.4)
IP-related unsolicited AE	4060 (33.1)	2527 (21.1)	3609 (29.4)	2123 (17.7)	997 (8.1)	629 (5.3)
Unsolicited AE by maximum severity						
≥ Grade 3 severity <sup>b</sup>	259 (2.1)	200 (1.7)	183 (1.5)	130 (1.1)	79 (0.6)	73 (0.6)
<b>From Day 0 through last dose +364 days</b>						
Any AE with outcome of death	2 (<0.1)	5 (<0.1)	NC	NC	NC	NC
Serious <sup>c</sup> AE	108 (0.9)	127 (1.1)	NC	NC	NC	NC
Serious <sup>c</sup> and/or ≥ Grade 3 severity	408 (3.3)	392 (3.3)	NC	NC	NC	NC
IP-related serious <sup>c</sup> AE	2 (<0.1)	2 (<0.1)	NC	NC	NC	NC
AESI	115 (0.9)	155 (1.3)	NC	NC	NC	NC
IP-related AESI	34 (0.3)	50 (0.4)	NC	NC	NC	NC

<sup>a</sup> Participants with multiple events in the same category were counted once in that category. Participants with events in more than 1 category were counted once in each of those categories.

<sup>b</sup> Grade 3: Severe, Grade 4: Life-threatening, Grade 5: death. Grade 5 only collected for COV005.

<sup>c</sup> SAE criteria: death, life-threatening, required inpatient hospitalization, prolongation of existing hospitalization, persistent or significant disability/incapacity, important medical event, congenital anomaly/birth defect (in the offspring of the participant).

Unsolicited AEs collected from the start of each dose through 28 days. SAE and AESI were collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; IP = investigational product; NC = not calculated; Related = Probably or Definitely related according to the Investigator; SAE = serious adverse event; SD = standard dose

Source: Main Safety Table 1.5.2.1.1, Module 5.3.5.3.2.

## 2.7.4.2.1.1.2.2 主な非特定有害事象

全接種安全性解析対象集団における非特定有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 及び Table 1.5.2.3.1 に示す。

初回 SD 安全性解析対象集団では、1 回又は 2 回目の接種後 28 日間の器官別大分類別の主な非特定有害事象は、一般・全身障害および投与部位の状態 (AZD1222 群 31.2%、対照群 18.6%)、筋骨格系および結合組織障害 (AZD1222 群 13.2%、対照群 6.6%)、及び神経系障害 (AZD1222 群 14.9%、対照群 10.6%) であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.2.2 参照)。神経系の有害事象 (免疫介在性の可能性がある神経学的兆候を含む) の詳細については 2.7.4.2.1.4 項を参照のこと。

初回 SD 安全性解析対象集団では、主な非特定有害事象は一般的なワクチン接種時に共通して認められる事象と一致していた (表 13)。AZD1222 群と対照群のいずれでも、最も発現割合が高かった有害事象はワクチン接種部位疼痛であった。発現割合の高い主な非特定有害事象の発現割合は、対照群と比較して AZD1222 群で数値的に高かったが、これは対照群には生理食塩水によるプラセボを接種した被験者が含まれていることが影響していると考えられた。接種後 7 日間及び接種後 8 日以降の非特定有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.6.1、Table 1.5.2.7.1、Table 1.5.2.11.1、Table 1.5.2.12.1 に示す。

表 13 接種後 28 日間の基本語別の非特定有害事象 (いずれかの接種群で 2%以上発現) の併合解析 (初回 SD 安全性解析対象集団)

PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 10317)	Control (N = 10141)
ワクチン接種部位疼痛	1471 (14.3)	902 (8.9)
頭痛	1278 (12.4)	872 (8.6)
筋肉痛	1031 (10.0)	425 (4.2)
発熱	982 (9.5)	246 (2.4)
疲労	565 (5.5)	352 (3.5)
悪寒	470 (4.6)	119 (1.2)
無力症	315 (3.1)	172 (1.7)
倦怠感	302 (2.9)	167 (1.6)
悪心	236 (2.3)	149 (1.5)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted in decreasing frequency for PT of AZD1222 group. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT are counted once in each of those PT.

Unsolicited AEs collected from the start of each dose through 28 days, SAE and AESI collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard dose.

Source: Main Safety Table 1.5.2.3.2, Module 5.3.5.3.2.

いずれかの接種群で 2%以上発現した非特定有害事象 (表 13) に加えて、臨床試験の併合データ全体及び承認後のデータに基づき、AZD1222 と関連する可能性があると考えられた事象を集計

した（表 14）。これらの事象の発現割合は対照群と比較して AZD1222 群で高いか、接種群間で同程度であり、発現割合が接種群間で同程度の事象は対照群で接種した MenACWY の副反応と考えられた（2.7.4.6 項も参照のこと）。

表 14 AZD1222 と関連する可能性がある有害事象の併合解析（初回 SD 安全性解析対象集団）

PT	Number (%) of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 10317)	Control (N = 10141)
嘔吐 <sup>b,c,d</sup>	31 (1.8)	15 (0.9)
下痢 <sup>b,c</sup>	160 (1.6)	148 (1.5)
四肢痛 <sup>c</sup>	131 (1.3)	86 (0.8)
インフルエンザ様疾患	109 (1.1)	71 (0.7)
浮動性めまい <sup>b,c</sup>	77 (0.7)	72 (0.7)
腹痛	66 (0.6)	39 (0.4)
傾眠 <sup>b,c</sup>	47 (0.5)	35 (0.3)
多汗症	42 (0.4)	20 (0.2)
そう痒症 <sup>b,c</sup>	35 (0.3)	33 (0.3)
リンパ節症 <sup>b</sup>	29 (0.3)	28 (0.3)
発疹 <sup>b,c</sup>	25 (0.2)	33 (0.3)
蕁麻疹	7 (0.1)	6 (0.1)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs sorted in decreasing frequency for PT of AZD1222 group.

<sup>b</sup> Listed in Menveo (EU SmPC)

<sup>c</sup> Listed in Nimenrix (EU SmPC)

<sup>d</sup> Incidence for PT of Vomiting presented from Main Safety Table 1.5.1.3.2, Module 5.3.5.3.2 (Summary of Systemic Solicited Adverse Events)

Source: Main Safety Tables 1.5.1.3.2 and 1.5.2.2.2. Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.4.2.1.1.2.2.1 器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象

初回 SD 安全性解析対象集団では、器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象で最も発現割合が高かったものは頭痛（AZD1222 群 1278 例 [12.4%]、対照群 872 例 [8.6%]）であり、頭痛の大部分は治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.2.2、Table 1.5.2.5.2 参照）。発現割合が 0.1% 超の器官別大分類の神経系障害に分類されるその他の非特定有害事象は、浮動性めまい（AZD1222 群 77 例 [0.7%]、対照群 72 例 [0.7%]、以下同順）、嗜眠（33 例 [0.3%]、22 例 [0.2%]）、片頭痛（35 例 [0.3%]、28 例 [0.3%]）、傾眠（47 例 [0.5%]、35 例 [0.3%]）、錯感覚（27 例 [0.3%]、30 例 [0.3%]）、味覚消失（31 例 [0.3%]、35 例 [0.3%]）、及び無嗅覚（28 例 [0.3%]、31 例 [0.3%]）であった。これらの事象の発現割合は AZD1222 群と対照群で概して類似していた。

## 接種後 7 日間の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象

接種後 7 日間の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 3 例以上）のうち、接種群間で発現割合の差が大きかった事象は頭痛、浮動性めまい、及び傾眠であった（表 15）。

表 15 接種後 7 日間の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 3 例以上）の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 23.1)	Number of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
神経系障害	1413 (11.5)	888 (7.4)
頭痛	1180 (9.6)	716 (6.0)
浮動性めまい	69 (0.6)	47 (0.4)
傾眠	48 (0.4)	29 (0.2)
嗜眠	42 (0.3)	24 (0.2)
片頭痛	31 (0.3)	19 (0.2)
錯感覚	24 (0.2)	28 (0.2)
味覚不全	7 (0.1)	12 (0.1)
頭部不快感	7 (0.1)	2 (<0.1)
振戦	13 (0.1)	3 (<0.1)
感覚鈍麻	6 (<0.1)	14 (0.1)
嗅覚錯誤	4 (<0.1)	1 (<0.1)
失神寸前の状態	4 (<0.1)	8 (0.1)

AE = adverse event

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term. Participants with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Participants with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

Source: Main Safety Table 1.5.2.7.1, Module 5.3.5.3.2.

## 接種後 8 日以降の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象

接種後 8 日以降の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象の発現割合は両接種群ともに 2.6%であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.12.1 参照）。接種後 8 日以降の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 4 例以上）を表 16 に示す。

表 16 接種後 8 日以降の器官別大分類の神経系障害に分類される非特定有害事象（発現例数の接種群間の差が 4 例以上）の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term (MedDRA version 23.1)	Number of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N =12282)	Control (N =11962)
神経系障害	323 (2.6)	312 (2.6)
浮動性めまい	21 (0.2)	30 (0.3)
頭痛	216 (1.8)	226 (1.9)
感覚鈍麻	6 (<0.1)	2 (<0.1)
片頭痛	14 (0.1)	18 (0.2)
錯感覚	12 (0.1)	8 (0.1)
傾眠	1 (<0.1)	7 (0.1)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted on international order for system organ class and alphabetical order for preferred term. Participants with multiple events in the same preferred term are counted only once in each of those preferred term. Participants with events in more than 1 preferred term are counted once in each of those preferred term.

Source: Main Safety Table 1.5.2.12.1, Module 5.3.5.3.2.

#### 2.7.4.2.1.1.2.3 重症度別の非特定有害事象

全接種安全性解析対象集団では、非特定有害事象の重症度の大部分は軽度又は中等度であった。Grade 3 及び Grade 4 の非特定有害事象の発現割合は、AZD1222 群でそれぞれ 1.7%及び 0.4%、対照群でそれぞれ 1.4%及び 0.3%であった。器官別大分類別又は基本語別の非特定有害事象の重症度について、AZD1222 群と対照群の間で不均衡は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.4.1 参照）。

初回 SD 安全性解析対象集団における重症度別の非特定有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.4.2 に示す。

#### 2.7.4.2.1.2 死亡

すべての死亡の叙述については第 5 部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

データカットオフ時点で死亡に至った重篤な有害事象は 7 例（AZD1222 群 2 例、対照群 5 例）に認められた（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.5.1 参照）。AZD1222 群では、気管支肺真菌症（基本語：真菌性気道感染）による死亡が 1 例（試験開始後に HIV に感染していると診断された被験者 [アストラゼネカ社社内資料]）、遠隔転移を伴う新生物による死亡が 1 例で認められた。対照群 5 例における死亡に至った重篤な有害事象は、COVID-19 肺炎、頭蓋脳損傷、損傷、殺人、及び血液学的悪性疾患が各 1 例であった。AZD1222 群及び対照群における死亡に至った重篤な有害事象は治験担当医師によりいずれも治験薬接種との関連性なしと判断された。

#### 2.7.4.2.1.3 重篤な有害事象

全接種安全性解析対象集団では、重篤な有害事象の発現割合は 2%未満（AZD1222 群 0.9%、対照群 1.1%）であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照）。治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象を発現した被験者は少なかった（4 例）（2.7.4.2.1.3.1 項参照）。

重篤な COVID-19 及び COVID-19 肺炎の発現割合が AZD1222 群で低かったことを除き、器官別大分類別又は基本語別の重篤な有害事象の発現割合について、AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。AZD1222 群における器官別大分類別の主な重篤な有害事象は、感染症および寄生虫症（AZD1222 群 0.2% [23 例]、対照群 0.3% [41 例]）、胃腸障害（AZD1222 群 0.1% [15 例]、対照群 0.1% [13 例]）、及び傷害、中毒および処置合併症（AZD1222 群 0.1% [15 例]、対照群 0.1% [17 例]）であった。

AZD1222 群で認められた、基本語別の主な重篤な有害事象は虫垂炎、憩室炎、及び脾炎であり、その他の事象の発現例数はいずれも 2 例以下であった（表 17）。

初回 SD 安全性解析対象集団における重篤な有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.1.2 に示す。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象及び COVID-19 による重篤な有害事象の叙述については、第 5 部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

表 17 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの接種群で2例以上発現）の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

PT (MedDRA version 23.1)	No. (%) of participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
虫垂炎	6 (<0.1)	7 (<0.1)
憩室炎	3 (<0.1)	0
睪炎	3 (<0.1)	0
子宮付属器捻転	2 (<0.1)	0
狭心症	2 (<0.1)	0
子宮内膜症	2 (<0.1)	0
出血性卵巣嚢胞	2 (<0.1)	0
椎間板突出	2 (<0.1)	0
半月板損傷	2 (<0.1)	0
腎盂腎炎	2 (<0.1)	0
発熱	2 (<0.1)	0
腸の軸捻転	2 (<0.1)	0
腹痛	2 (<0.1)	1 (<0.1)
自然流産	2 (<0.1)	1 (<0.1)
尿路結石	2 (<0.1)	2 (<0.1)
COVID-19	2 (<0.1)	17 (0.1)
腎結石症	1 (<0.1)	2 (<0.1)
心膜炎	1 (<0.1)	2 (<0.1)
急性心筋梗塞	0	2 (<0.1)
胆石症	0	2 (<0.1)
企図的過量投与	0	2 (<0.1)
毛嚢嚢胞	0	2 (<0.1)
交通事故	0	2 (<0.1)
敗血症	0	2 (<0.1)
小腸閉塞	0	2 (<0.1)
くも膜下出血	0	2 (<0.1)
失神	0	2 (<0.1)
上肢骨折	0	2 (<0.1)
尿管結石症	0	2 (<0.1)
手首関節骨折	0	2 (<0.1)
一過性脳虚血発作	0	3 (<0.1)

表 17 基本語別の重篤な有害事象（いずれかの接種群で 2 例以上発現）の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

PT (MedDRA version 23.1)	No. (%) of participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N = 12282)	Control (N = 11962)
COVID-19 肺炎	0	4(<0.1)

<sup>a</sup> Number (%) of participants with AEs, sorted on decreasing frequency for PT of the AZD1222 group. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT were counted once in each of those PT.

SAEs collected from the first vaccination to 364 days after the last vaccination were summarised.

AE = adverse event; PT = preferred term; SAE = serious adverse event; SD = standard dose; SOC = system organ class

Source: Main Safety Table 1.5.3.3.1, Module 5.3.5.3.2.

### 2.7.4.2.1.3.1 治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象

全接種安全性解析対象集団では、AZD1222 群における治験担当医師により治験薬接種との関連性ありと判断された基本語別の重篤な有害事象は、発熱及び横断性脊髄炎であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.2.1 参照）。対照群における治験薬接種との関連性ありと判断された重篤な有害事象は、自己免疫性溶血性貧血及び脊髄炎であった。

初回 SD 安全性解析対象集団における治験担当医師により治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.2.2 に示す。

治験薬との関連性ありと判断された重篤な有害事象の叙述については、第 5 部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

### 2.7.4.2.1.4 注目すべき有害事象

事前に規定した AZD1222 の注目すべき有害事象には、神経系、血管系、血液学的検査、及び免疫系の有害事象が含まれた。AZD1222 の注目すべき有害事象の一覧を 2.7.4.7.2 項に示す。治験薬との関連性ありと判断された Grade 3 以上の注目すべき有害事象の叙述については、第 5 部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

全接種安全性解析対象集団では、注目すべき有害事象の発現割合は低かった（AZD1222 群 0.9%、対照群 1.3%）。いずれの注目すべき有害事象についても、分類別又は基本語別の発現割合には臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。分類別及び基本語別の注目すべき有害事象を表 18 に示す。

#### 神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候

神経系の有害事象及び免疫介在性の可能性がある神経学的兆候のうち、基本語別の主な事象（AZD1222 群で 5 例以上に発現）は、錯感覚（AZD1222 群 0.3% [42 例]、対照群 0.4% [51 例]）、感覚鈍麻（AZD1222 群 0.1% [15 例]、対照群 0.2% [20 例]）、及び筋力低下（AZD1222 群 0.1% [7 例]、対照群 0.1% [9 例]）であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.4.1 参照）。非重篤な顔面麻痺が AZD1222 群で 4 例（詳細は下記参照）、対照群で 3 例に認められた。

重篤な有害事象として報告された免疫介在性の可能性がある神経学的兆候（脱髄性疾患）が3例に認められた（第5部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照）。AZD1222 群の2例は横断性脊髄炎及び多発性硬化症、対照群の1例は脊髄炎であった。これらの事象の詳細を以下に示す。これらの事象の叙述については第5部 3.5.3.2 項安全性の叙述を参照のこと。

横断性脊髄炎は、AZD1222 群の3歳女性に発現した。被験者はシャルコー・マリー・トゥース病 1a 型の家族歴（母親及び兄弟）を有していた。被験者は治験薬を77日間隔で2回接種した。2回目の接種2週間後、感覚変化及び巧緻運動障害（MedDRA 基本語：不器用）が発現した。MRIの結果、横断性脊髄炎又は前部脊髄梗塞と一致する病変が認められた。特発性の短い椎間の脊髄の脱髄の診断が示唆された。

多発性硬化症は、AZD1222 群の3歳女性に発現した。初回接種後（接種は1回のみ）10日に感覚障害が発現し、3週間持続した。脊椎及び脳のMRIの結果、急性の脊椎の病変及び古い脳病変が認められ、以前から存在したが、認識されていなかった多発性硬化症と診断された。

脊髄炎は、対照群（MenACWY）の4歳男性に発現した。治験薬の初回接種の約2カ月後に亜急性の下肢錯感覚を伴う脊髄炎が発現した。被験者は治験薬の2回目の接種を受けなかった。90日目の追跡調査のための来院では、被験者の症状は軽快していた。定期的な脳脊髄液分析の結果は正常範囲内であり、感染による免疫介在性の脊髄炎の可能性は低かった。病歴及び放射線検査所見では、T5/T6における急性の単独の脊髄炎症性脱髄性病変が強く示唆され、当該病変は軽快していた。より広範囲の炎症性の中樞神経系障害を示す所見は認められなかった。

顔面麻痺が AZD1222 群で4例、対照群で3例に認められた。AZD1222 群の4例中3例では初回接種のみを受けた後に事象が発現し、1例では初回接種の約51日後（2回目の接種後21日）にベル麻痺を発現した（アストラゼネカ社社内資料）。これらの4例の叙述を以下に示す。

- 3歳男性。初回接種の約3カ月後にベル麻痺を発現した。被験者は感音性難聴及び耳鳴を伴う中耳炎を発現し、抗生物質及びステロイドの経口投与による治療を受けた。CT スキャン及びMRIの結果、乳様突起炎が認められた。被験者は外来で抗生物質及びステロイドの経口投与による治療を受けた。その後、被験者は急性中耳炎に続発した左顔面麻痺を発現した。MRIの結果、5.5 mmの管内性の前庭神経鞘腫が認められた。被験者はベル麻痺の家族歴も有していた。
- 4歳女性。初回接種の約80日後に頭痛、右顔面／口のピリピリ感、及び右顔面のしびれ感を発現した。CT スキャンの結果、頭蓋内病変は認められなかった。被験者の症状は持続し、ベル麻痺と診断され、プレドニゾロンが処方された。ステロイドによる治療の完了後、脱力はほぼ完全に回復した。
- 2歳男性。初回接種後2日に Grade 3 の末梢性左顔面麻痺を発現した。プレドニゾロンによる治療が開始され、症状は改善した。15日目の頭部MRIの結果は正常であった。
- 7歳男性。初回接種の約51日後（2回目の接種後21日）にベル麻痺を発現した。四肢脱力、感覚異常、発熱又は最近の鼻炎症状は認めなかった。被験者は重度の回転性めまい（Grade 3）に、悪心及び嘔吐も発現し、プロクロルペラジン及びシクリジンによる治療を受け、症状は軽快した。画像診断は実施しなかった。被験者は治験薬の接種前に降圧薬による回転性めまいの既往があったが、CT 検査の結果は正常であった。

対照群（MenACWY）で3例に認められた非重篤な顔面麻痺の内訳は、5歳女性におけるベル麻痺、連続性の両側顔面麻痺の既往を有する4歳女性における無処置で自然回復した右顔面麻痺及び4歳女性における口唇麻痺であった（アストラゼネカ社社内資料）。

注目すべき有害事象として第 6 脳神経麻痺が AZD1222 群で 1 例に認められ、治験担当医師により重篤な有害事象と判断された（アストラゼネカ社社内資料）。

- 41 歳女性。初回接種の 5 カ月以上後（2 回目の接種の約 3 カ月後）に重篤な第 6 脳神経麻痺（Grade 3）を発現した。被験者は両眼複視を新たに発現し、眼科の検査により左第 6 脳神経麻痺と診断された。他に神経学的病巣又は関連する特徴は認められず、本事象は微小血管性と推定された。造影 MRI では脳実質の占拠性病変又は異常信号は認められず、血栓性素因のスクリーニング及び自己抗体の血液検査の結果は正常であった。肝機能検査異常も認められたが、再検査の結果は正常であり、肝超音波検査の結果は正常であった。

### 免疫反応

AZD1222 群では、接種後 63 日に非重篤なアナフィラキシー反応が 1 件認められた（アストラゼネカ社社内資料）。事象発現時、抗生物質による扁桃炎の治療を実施中であった。被験者は発疹及び息切れを発現し、アドレナリン及びクロルフェニラミンの筋肉内投与による治療を受けた。低血圧又は気道の問題は認められず、肥満細胞のトリプターゼの上昇も認められなかった。

AZD1222 群では、接種後 8 日に血管浮腫が 1 件認められた。事前に規定した注目すべき有害事象には含まれていないが、血管浮腫は臨床的に注目すべき事象である可能性がある。血管浮腫は非重篤で、カニを摂取した後に発現した（アストラゼネカ社社内資料）。

### ワクチンに関連する疾患増強（VAED）

COVID-19 の有害事象と関連のある基本語の発現割合は、対照群（36 例 [0.3%]）と比較して AZD1222 群（15 例 [0.1%]）で数値的に低く、AZD1222 接種との関連性は認められなかった（表 18）。AZD1222 群では重篤な COVID-19 が 2 例に認められ、対照群では重篤な COVID-19 が 17 例、重篤な COVID-19 肺炎が 4 例に認められた（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.3.1.1 参照）。

初回 SD 安全性解析対象集団における注目すべき有害事象を第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.4.2 に示す。

表 18 分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

Category PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N=12282)	Control (N=11962)
<b>Participants with any AESI</b>	115 (0.9)	155 (1.3)
<b>神経系の有害事象（免疫介在性の可能性がある神経学的兆候を含む）</b>		
錯感覚	42 (0.3)	51 (0.4)
感覚鈍麻	15 (0.1)	20 (0.2)
筋力低下	7 (0.1)	9 (0.1)
異常感覚	4 (< 0.1)	1 (< 0.1)
顔面麻痺	4 (< 0.1)	3 (< 0.1)
感覚消失	3 (< 0.1)	4 (< 0.1)
視力障害	3 (< 0.1)	7 (0.1)
知覚過敏	2 (< 0.1)	2 (< 0.1)
神経痛	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
感覚障害	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
末梢性ニューロパチー	2 (< 0.1)	0
多発性硬化症	1 (< 0.1)	0
横断性脊髄炎	1 (< 0.1)	0
歩行障害	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
神経炎	1 (< 0.1)	0
強直性痙攣	1 (< 0.1)	0
第6脳神経麻痺	1 (< 0.1)	0
痙攣発作	0	1 (< 0.1)
脊髄炎	0	1 (< 0.1)
<b>アナフィラキシー</b>		
アナフィラキシー反応	1 (< 0.1)	0
<b>免疫介在性の可能性がある兆候（神経系の有害事象以外）</b>		
セリアック病	2 (< 0.1)	1 (< 0.1)
潰瘍性大腸炎	0	2 (< 0.1)
クローン病	0	1 (< 0.1)
アジソン病	1 (< 0.1)	0
強直性脊椎炎	1 (< 0.1)	0
反応性関節炎	0	1 (< 0.1)
リウマチ性多発筋痛	1 (< 0.1)	0
円形脱毛症	0	1 (< 0.1)
乾癬	1 (< 0.1)	2 (< 0.1)
酒さ	1 (< 0.1)	1 (< 0.1)
尋常性白斑	1 (< 0.1)	0
血管炎性皮疹	0	1 (< 0.1)

表 18 分類別及び基本語別の注目すべき有害事象の併合解析（全接種安全性解析対象集団）

Category PT (MedDRA version 23.1)	Number (%) of Participants <sup>a</sup>	
	AZD1222 (N=12282)	Control (N=11962)
自己免疫性溶血性貧血	0	1 (<0.1)
レイノー現象	1 (<0.1)	0
ぶどう膜炎	2 (<0.1)	2 (<0.1)
<b>血栓性、血栓塞栓性及び神経血管性障害</b>		
一過性失明	1 (<0.1)	1 (<0.1)
急性心筋梗塞	0	2 (<0.1)
一過性黒内障	0	1 (<0.1)
冠動脈閉塞	1 (<0.1)	1 (<0.1)
深部静脈血栓症	0	2 (<0.1)
不全片麻痺	0	1 (<0.1)
虚血性脳卒中	1 (<0.1)	0
腸間膜静脈血栓症	0	1 (<0.1)
不全単麻痺	0	1 (<0.1)
心筋梗塞	1 (<0.1)	1 (<0.1)
肺塞栓症	1 (<0.1)	1 (<0.1)
血栓性静脈炎	0	2 (<0.1)
表在性血栓性静脈炎	0	1 (<0.1)
血栓症	1 (<0.1)	0
一過性脳虚血発作	1 (<0.1)	4 (<0.1)
<b>VAERD</b>		
COVID-19	13 (0.1)	32 (0.3)
COVID-19 肺炎	0	4 (<0.1)
COVID-19 の疑い	2 (<0.1)	0

<sup>a</sup> Number (%) of Participants with AEs. Participants with multiple events in the same PT were counted only once in each of those PT. Participants with events in more than 1 PT were counted once in each of those PT.

AESI were collected from first dose to 364 days after the last vaccination were summarized.

Table includes PTs from AESI categories ‘Generalized convulsions’, ‘Potential Immune Mediated Conditions – Neuroinflammatory disorders’, and ‘Neurologic events – Other’.

AE = adverse event; AESI = adverse event of special interest; PT = preferred term; VAERD = vaccine-associated enhanced respiratory disease

Source: Main Safety Table 1.5.4.1, Module 5.3.5.3.2.

なお、海外使用許可後に報告された注目すべき有害事象を含む安全性データについては、2.7.4.6 項に記載した。

### 2.7.4.3 臨床検査値の評価

臨床検査のための採血は、一部の被験者で各接種後の種々時点（各接種後 3、7、14、又は 28 日）に実施された。臨床検査値が上昇又は低下した被験者の割合を評価するため、COV005 試験（一部の被験者）、COV001 試験、及び COV002 試験の来院時の臨床検査データを併合して解析した。

#### 2.7.4.3.1 血液学的検査

臨床検査の評価を実施した一部の被験者では、血液学的検査の結果は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.6.1.1 参照）。白血球数の減少、好中球数の減少、及び血小板数の減少が認められた被験者の割合は対照群と比較して AZD1222 群でわずかに高かったが、その他の血液学的検査値は接種群間で類似していた。AZD1222 群と対照群のいずれでも、血液学的検査と関連する有害事象及び Grade 3 以上の血液学的検査値異常の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 参照）。

#### 2.7.4.3.2 血液生化学検査

臨床検査の評価を実施した一部の被験者では、血液生化学検査の結果は AZD1222 群と対照群で概して類似していた（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.6.2.1 参照）。Grade 1～2 の血液生化学検査値異常の発現割合に AZD1222 群と対照群の間でわずかな差が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。Grade 3 以上の血液生化学検査値異常の発現割合は接種群間で均衡であり、血液生化学検査と関連する有害事象の発現割合は低かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.5.2.2.1 参照）。

### 2.7.4.4 バイタルサイン

COV001 試験、COV002 試験、COV003 試験、及び COV005 試験では規定の来院時に定期的なバイタルサインの測定を実施したが、併合解析ではバイタルサインを安全性の評価項目としなかった。

### 2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

#### 2.7.4.5.1 内因性要因

##### 2.7.4.5.1.1 年齢の影響

全被験者のうち、65 歳以上の被験者の割合は 9.4%、70 歳以上の被験者の割合は 6.4%であった。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、いずれの年齢の部分集団でも AZD1222 群と対照群で全体的に類似していた。18～64 歳の被験者の 73.8%、65 歳以上の被験者の 93.4%は白人であった（第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.1.3.1.a、Table 4.1.3.1.b 参照）。

年齢別の AZD1222 の副反応プロファイルでは、局所及び全身の特定有害事象の重症度及び発現割合は、18～64 歳の被験者と比較して 65 歳以上の被験者で低かった。いずれの年齢の部分集団でも特定有害事象の重症度及び発現割合は、初回接種後と比較して 2 回目の接種後で低かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.5.1.1.2.a、Table 4.5.1.1.2.b、Table 4.5.1.2.2.a、Table 4.5.1.2.2.b、Table 4.5.1.3.2.a、Table 4.5.1.3.2.b 参照）。

AZD1222 のいずれの接種後 28 日間の非特定有害事象の発現割合も、18～64 歳の被験者 (43.3%) と比較して 65 歳以上の被験者 (29.1%) で低かった。非特定有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合は 65 歳以上の被験者 (1.7%) と 18～64 歳の被験者 (2.2%) のいずれでも低かった (第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.5.2.1.1.a、Table 4.5.2.1.1.b 参照)。

重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの年齢の部分集団でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、18～64 歳の被験者では AZD1222 群で 0.8% (90 例)、対照群で 1.0% (114 例)、65 歳以上の被験者では AZD1222 群で 1.4% (18 例)、対照群で 1.3% (13 例) であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Age Safety Table 4.5.3.1.1.a、Table 4.5.3.1.1.b、Table 4.5.4.1.a、Table 4.5.4.1.b 参照)。

以上より、AZD1222 の安全性プロファイルは、65 歳以上の被験者と 18～64 歳の被験者で全体的に類似しており、65 歳以上の被験者では副反応の発現割合が低かった。

### 2.7.4.5.1.2 リスク因子と考えられる基礎疾患を有する成人

3 分の 1 を超える被験者 (AZD1222 群 36.5%、対照群 36.7%) がベースライン時に COVID-19 のリスク因子と考えられる基礎疾患を有していた (第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.4.1 参照)。ベースライン時に基礎疾患を有する被験者における主な基礎疾患は、肥満 (54.5%)、高血圧 (25.5%)、及び喘息 (18.8%) であった。これらの集団における基礎疾患の詳細については、第 5 部 3.5.3.2 項 Comorbidity Safety Table 2.1.4.1.a を参照のこと。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は基礎疾患の部分集団の間で類似していた (第 5 部 3.5.3.2 項 Comorbidity Safety Table 2.1.3.1.a、Table 2.1.3.1.b、Table 2.1.4.1.a、Table 2.1.4.1.b 参照)。

ベースライン時に基礎疾患を有さない被験者と比較して基礎疾患を有する被験者で、特定有害事象の発現割合の上昇は認められず、いずれの部分集団でも AZD1222 の忍容性は良好であった。特定有害事象の発現割合及び重症度は、ベースライン時に基礎疾患を有する被験者と有さない被験者で類似していた (第 5 部 3.5.3.2 項 Comorbidity Safety Table 2.5.1.1.2.a、Table 2.5.1.1.2.b、Table 2.5.1.2.2.a、Table 2.5.1.2.2.b、Table 2.5.1.3.2.a、Table 2.5.1.3.2.b 参照)。

非特定有害事象の基本語、発現割合及び重症度は、ベースライン時の基礎疾患の状態にかかわらず概して類似していた。ベースライン時に基礎疾患を有する被験者では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの基礎疾患の部分集団でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった (第 5 部 3.5.3.2 項 Comorbidity Safety Table 2.5.2.1.1.a、Table 2.5.2.1.1.b、Table 2.5.2.2.1.a、Table 2.5.2.2.1.b、Table 2.5.3.1.1.a、Table 2.5.3.1.1.b、Table 2.5.4.1.a、Table 2.5.4.1.b 参照)。

以上より、AZD1222 の安全性プロファイルは、ベースライン時に基礎疾患を有する被験者と有さない被験者で概して類似していた。

### 2.7.4.5.1.3 ベースライン時の血清反応の影響

全接種安全性解析対象集団では、95.9%の被験者でベースライン時の血清反応は陰性であった (第 5 部 3.5.3.2 項 Main Safety Table 1.1.4.1 参照)。人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、人種を除いて血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で概して類似していた (第 5 部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.1.3.1.a、Table 5.1.3.1.b 参照)。AZD1222 群では、血清反応が陰性の被験者の大部分は白人 (76.4%) であったが、血清反応が陽性の被験者の大部分は白人 (45.4%) 又は黒人 (39.9%) であった。血清反応が陽性の被験者数は少ないため (AZD1222 群 366 例、対照群 387 例)、データの解釈には注意が必要であると考えられた。

副反応プロファイルについて、ベースライン時の血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で臨床的に意味のある差は認められなかった（第5部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.5.1.1.1.a、Table 5.5.1.1.1.b、Table 5.5.1.1.2.a、Table 5.5.1.1.2.b、Table 5.5.1.2.2.a、Table 5.5.1.2.2.b、Table 5.5.1.3.2.a、Table 5.5.1.3.2.b、Table 5.5.1.4.2.a、Table 5.5.1.4.2.b、Table 5.5.1.5.2.a、Table 5.5.1.5.2.b 参照）。非特定有害事象のプロファイルも血清反応の部分集団の間で概して類似していた（第5部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.5.2.1.1.a、Table 5.5.2.1.1.b、Table 5.5.2.1.2.a、Table 5.5.2.1.2.b、Table 5.5.2.2.1.a、Table 5.5.2.2.1.b、Table 5.5.2.2.2.a、Table 5.5.2.2.2.b 参照）。AZD1222 群における Grade 3 以上の非特定有害事象の発現割合について、ベースライン時の血清反応が陰性の被験者（2.1%）と陽性の被験者（1.4%）の間で差は認められなかった（第5部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.5.2.1.1.a、Table 5.5.2.1.1.b 参照）。

注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の発現割合について、ベースライン時の血清反応の部分集団の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった（第5部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.5.4.2.a、Table 5.5.4.2.b、Table 5.5.3.1.1.a、Table 5.5.3.1.1.b 参照）。AZD1222 群における注目すべき有害事象及び重篤な有害事象の発現割合は、ベースライン時の血清反応が陰性の被験者ではいずれも 0.9%、ベースライン時の血清反応が陽性の被験者ではそれぞれ 0.5%及び 0.3%であった（第5部 3.5.3.2 項 Serostatus Safety Table 5.5.2.1.1.a、Table 5.5.2.1.1.b 参照）。

以上より、AZD1222 の安全性プロファイルについて、血清反応が陰性の被験者と陽性の被験者の間で臨床的に意味のある差は認められず、血清反応が陽性の被験者における AZD1222 の安全性プロファイルに安全性の問題は特定されなかった。

## 2.7.4.5.2 外因性要因

### 2.7.4.5.2.1 国の影響

人口統計学的特性及びベースライン時の特性は、年齢及び人種を除いて各国の間で概して類似していた。英国における一般大衆の平均年齢はブラジル及び南アフリカと比較して高いが、試験に参加した被験者の平均年齢もブラジル及び南アフリカと比較して高かった。65 歳以上の被験者の割合は、英国で 12.6%、ブラジルで 6.3%、南アフリカで 0.1%であった（第5部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.1.3.1.a、Table 3.1.3.1.b、Table 3.1.3.1.c 参照）。英国及びブラジルでは大部分の被験者が白人（それぞれ 92.2%及び 69.1%）であったが、南アフリカでは大部分の被験者が黒人（70.3%）であった。

AZD1222 の副反応プロファイルについて、各国の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかったが、特定有害事象の発現割合及び重症度については、各国の間で明らかな不均衡が認められた（第5部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.5.1.1.2.a、Table 3.5.1.1.2.b、Table 3.5.1.1.2.c、Table 3.5.1.2.2.a、Table 3.5.1.2.2.b、Table 3.5.1.2.2.c、Table 3.5.1.3.2.a、Table 3.5.1.3.2.b、Table 3.5.1.3.2.c 参照）。

初回 SD 安全性解析対象集団では、AZD1222 群における特定有害事象の発現割合は南アフリカ（68.8%）と比較して英国（94.9%）及びブラジル（92.0%）で高く、不均衡が認められた。南アフリカの試験では、被験者日誌に記録した特定有害事象の種類及び特定有害事象の収集日数が異なっていた（第5部 3.5.3.2 項統計解析計画書第 ■ 版付録 B を参照）。

対照群における局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、南アフリカ（それぞれ 22.5%及び 43.5%）と比較して英国（それぞれ 63.9%及び 70.4%）及びブラジル（それぞれ 60%及び 65%）で高かった。AZD1222 群における Grade 3 以上の局所の特定有害事象の発現割合は、英国（0.8%）及びブラジル（1.0%）と比較して南アフリカ（3.9%）で高かった。Grade 3 以上の全身

の特定有害事象の発現割合は各国の間で類似していた（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.5.1.1.2.a、Table 3.5.1.1.2.b、Table 3.5.1.1.2.c、Table 3.5.1.2.2.a、Table 3.5.1.2.2.b、Table 3.5.1.2.2.c、Table 3.5.1.3.2.a、Table 3.5.1.3.2.b、Table 3.5.1.3.2.c 参照）。

AZD1222 群では、非特定有害事象の発現割合が英国（28.0%）及び南アフリカ（27.8%）と比較してブラジル（60.7%）で高い傾向が認められたが、臨床的に意味のある差ではないと考えられた。対照群でも、非特定有害事象の発現割合は英国（21.6%）及び南アフリカ（26.8%）と比較してブラジル（43.5%）が高かった（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.5.2.1.1.a、Table 3.5.2.1.1.b、Table 3.5.2.1.1.c、Table 3.5.2.2.1.a、Table 3.5.2.2.1.b、Table 3.5.2.2.1.c 参照）。

重篤な有害事象又は注目すべき有害事象の発現割合について、いずれの国でも AZD1222 群と対照群の間で臨床的に意味のある不均衡は認められなかった（第 5 部 3.5.3.2 項 Country Safety Table 3.5.3.1.1.a、Table 3.5.3.1.1.b、Table 3.5.3.1.1.c、Table 3.5.4.1.a、Table 3.5.4.1.b、Table 3.5.4.1.c 参照）。

以上より、AZD1222 の安全性プロファイルについて、各国の間で臨床的に意味のある差は認められなかった。

#### 2.7.4.5.2.2 アセトアミノフェンの影響

ワクチン接種と関連する特定有害事象に対するアセトアミノフェンの予防投与の影響について、COV001 試験における結果が得られている（Folegatti et al 2020b）。第 I 相試験である COV001 試験では、治験実施計画書の改訂により、5 施設中 2 施設でワクチン接種前のアセトアミノフェンの予防投与を可能とした。アセトアミノフェンの予防投与の影響を評価するため、接種後 2 日間の特定有害事象の発現割合を評価した。

アセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者は、AZD1222 群で 56 例、対照群で 57 例であった（表 19）。AZD1222 群と対照群のいずれにおいても、局所及び全身の特定有害事象の発現割合は、アセトアミノフェンの予防投与を受けなかった被験者と比較してアセトアミノフェンの予防投与を受けた被験者で数値的に低かった。AZD1222 の接種後 2 日間の重症度を問わない特定有害事象に対するアセトアミノフェンの予防投与の影響を解析した結果、アセトアミノフェンの予防投与により注射部位疼痛、熱感、悪寒、筋肉痛、頭痛、及び倦怠感の発現割合は大きく低下した（Folegatti et al 2020b）。この解析結果に基づくと、アセトアミノフェンの予防投与により AZD1222 による副反応（疼痛、発熱感、悪寒、筋肉痛、頭痛、及び倦怠感）は減少した。

表 19 アセトアミノフェン（Paracetamol）の予防投与の有無別の接種後 2 日間の特定有害事象の発現割合（COV001 試験）

	Number (%) of Participants			
	AZD1222		MenACWY Control	
	No Paracetamol N=487	Paracetamol N=56	No Paracetamol N=477	Paracetamol N=57
<b>Solicited Local Adverse Events</b>				
疼痛	302 (62.0)	24 (42.9)	148 (31.0)	12 (21.1)
圧痛	382 (78.4)	42 (75.0)	243 (50.9)	20 (35.1)
発赤	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
熱感	83 (17.0)	8 (14.3)	53 (11.1)	6 (10.5)
そう痒	7 (1.4)	1 (1.8)	7 (1.5)	1 (1.8)
腫脹	9 (1.8)	0 (0.0)	7 (1.5)	2 (3.5)
硬結	7 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.6)	2 (3.5)
<b>Solicited Systemic Adverse Events</b>				
発熱	84 (17.2)	9 (16.1)	2 (0.4)	0 (0.0)
発熱感	244 (50.1)	19 (33.9)	22 (4.6)	5 (8.8)
悪寒	265 (54.4)	15 (26.8)	30 (6.3)	3 (5.3)
関節痛	142 (29.2)	14 (25.0)	24 (5.0)	2 (3.5)
筋肉痛	283 (58.1)	24 (42.9)	74 (15.5)	10 (17.5)
疲労	310 (63.7)	33 (58.9)	157 (32.9)	15 (26.3)
頭痛	312 (64.1)	27 (48.2)	116 (24.3)	11 (19.3)
倦怠感	285 (58.5)	25 (44.6)	45 (9.4)	3 (5.3)
悪心	111 (22.8)	14 (25.0)	27 (5.7)	5 (8.8)

Source: Folegatti et al 2020b

**COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェンの予防投与の可能性の解析**

COV002 試験及び COV003 試験ではアセトアミノフェンの予防投与を推奨し、使用状況を被験者自身が被験者日誌に記録することとした。解析対象例数は少ないが、AZD1222 群における特定有害事象の発現割合は、アセトアミノフェンの投与を受けなかった被験者と比較して、アセトアミノフェンの投与を受けた被験者で数値的に高い傾向が認められた。

さらに、AZD1222 群における全身の特定有害事象を評価した結果、アセトアミノフェンの投与を受けた被験者とアセトアミノフェンの投与を受けなかった被験者の発現割合の違いは、すべての有害事象で認められた傾向と概して一致していた。

アセトアミノフェンの予防投与が推奨されていたにもかかわらず、アセトアミノフェンは一貫して予防として投与されたわけではなかったため、COV002 試験及び COV003 試験におけるアセトアミノフェンの使用は、服薬順守状況と交絡している可能性がある。被験者日誌でアセトアミノフェンの使用が報告された被験者において、特定有害事象の発現割合が高かったことは、アセトアミノフェンは症状に対する対症療法として投与され、実際の予防投与の割合は予測よりも低かったことが示唆される。

### 2.7.4.5.3 薬物相互作用

AZD1222 と他のワクチンの併用時の安全性、免疫原性、及び有効性の評価は実施しなかった。

### 2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

Oxford 大学による 4 試験では、いずれも妊娠中、授乳中、又は妊娠を希望する女性は除外し、妊娠可能な女性は有効性の高い避妊法を継続して使用することを必須とした。

DCO2 時点では、妊娠が 40 例 (AZD1222 群 24 例、対照群 16 例) に認められた (第 5 部 3.5.3.2 項 Listing IEMT 221.1 参照)。AZD1222 群では、妊娠中絶が 4 例、自然流産が 4 例に認められた。対照群では、妊娠中絶が 3 例、自然流産が 3 例に認められた。妊娠中の曝露の報告書を評価した結果、安全性の問題は認められなかった。

すべての妊娠について、転帰が確認されるまで追跡調査を実施する予定である。妊娠中の女性、接種後に妊娠した女性、及び授乳中の女性における AZD1222 の使用データは限られており、データの解釈は困難である。

### 2.7.4.5.5 過量接種

過量接種のデータは限られている。AZD1222 の過量接種に対する特別な治療法はない。過量接種の際には、接種者を詳細に観察し、必要に応じて対症療法を実施すべきである。

### 2.7.4.5.6 薬物乱用

該当せず。

### 2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

該当せず。

### 2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

AZD1222 の自動車運転及び機械操作に対する影響はほぼ存在しないが、一部の有害事象 (2.7.4.2.1.1.1 項参照) は自動車運転及び機械操作に対して一時的に影響する可能性がある。

## 2.7.4.6 市販後データ

海外での使用許可後 (国際誕生日: 2020 年 12 月 29 日 [英国]) における AZD1222 の安全性データを評価した。海外使用許可後から 2021 年 2 月 28 日までに自発報告 (non-interventional post-marketing study を含む) として収集された有害事象は 53,023 件、うち重篤な有害事象は 41,121 件であった。AZD1222 の出荷数量に基づく累積接種数は、全世界で 116,952,960 回 (欧州連合: 11,085,600 回、英国: 12,622,320 回、その他: 93,245,040 回) であった。以下に特に注目すべき事象に関する詳細を示す。

### 2.7.4.6.1 ショック・アナフィラキシー等を含む重篤な過敏症

アナフィラキシーは注目すべき有害事象として監視しており、アナフィラキシーを含む過敏症のシグナルが検出され、詳細なレビューを行った。本剤 3,708,571 回の接種のうち、2021 年 2 月 5 日までに市販後においてアナフィラキシーは 14 例 (アナフィラキシーの Sampson 基準に合致した症例は 7 例)、血管浮腫又は限局性浮腫/腫脹は 33 例が報告された。レビューに利用可能

なデータを評価した結果、アストラゼネカ社は、本ワクチンとアナフィラキシー／アナフィラキシー反応を含む重篤な過敏症との因果関係に合理的な可能性がある」と結論付けた。そのため、Core Data Sheet の 4.4 項及び 4.8 項に、本ワクチンに関連する副反応としてアナフィラキシー／アナフィラキシー反応及び血管性浮腫に関する情報を追記する改訂を行い、日本の添付文書においても「11.1 重大な副反応」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。

### 2.7.4.6.2 神経学的事象

免疫介在性神経学的事象、重症筋無力症、ベル麻痺、痙攣発作、ナルコレプシーは注目すべき有害事象として監視しており、海外での使用許可後、免疫介在性神経学的事象は 2021 年 2 月 28 日までに 257 件（医学的確認あり 81 件、医学的確認なし 176 件）報告された。免疫介在性神経学的事象、重症筋無力症、ベル麻痺、痙攣発作、ナルコレプシーに含まれる多くのイベントの実測値と期待値の分析において、イベントの期待値は予測値よりも有意に低く、現時点で注意喚起は不要と考えるものの、今後も監視を続ける予定である。

### 2.7.4.6.3 血栓塞栓症

2021 年 3 月 8 日時点で、MedDRA 標準検索式（SMQ）「塞栓及び血栓性イベント」（MedDRA version 23.1）に包含される基本語を対象にアストラゼネカ社のグローバル安全性データベースを検索した結果、海外市販後において 267 例 294 件の報告があり、うち 287 件が重篤、7 件が非重篤であった。本検索を行った後、2021 年 3 月 10 日に新たに 2 例 2 件の肺塞栓症の報告があり、合計 269 例 296 件について詳細なレビューを行った。

国別の報告数は、英国（246 例）、インド（8 例）、オーストラリア（3 例）、フランス（2 例）、ドイツ（2 例）、ポーランド（2 例）、バングラディッシュ（1 例）、フィンランド（1 例）、アイルランド（1 例）、ラトビア（1 例）、ノルウェー（1 例）、スウェーデン（1 例）であった。269 例中 166 例が女性、95 例が男性、8 例の性別は報告されなかった。269 例中 102 例が医学的に確認された症例であった。症例の転帰は、未回復 75 例、回復 44 例、軽快 73 例、回復するも後遺症あり 13 例、不明 24 例、死亡 40 例であった。

さらに、肺塞栓症（PE）22 例及び深部静脈血栓症（DVT）15 例の症例を評価した結果、一定の発現傾向やリスク因子は検出されず、いずれのバッチ（ABV5300 を含む）においても特定の傾向は認められなかった。さらに、Observed vs expected analysis の結果、PE/DVT 症例の報告数（observed）は、予測数（expected）を下回っていた。

2021 年 3 月 18 日、EMA のファーマコビジランス・リスク評価委員会（Pharmacovigilance Risk Assessment Committee : PRAC）は以下のように発表した。それ自体が凝固異常を引き起こし、時に致死的となる COVID-19 が、依然として蔓延するという脅威に立ち向かう局面においてワクチンのベネフィットは副反応のリスクを上回るものである。被接種者において、血栓（血栓塞栓性イベント）の全般的なリスクの増加とワクチンの関連性は認められなかった。また、ワクチンの特定のバッチや特定の製造所に関する問題を示唆する証拠は認められなかった。しかしながら、ワクチンが血小板減少症に関連する血栓発症の非常に稀な症例に関連する可能性はある。それはすなわち、出血の有無を問わず（凝固を助長する血液成分である）血小板の低値であり、その中には脳から血液を排出する血管内血栓の稀な症例（脳静脈洞血栓症 [CVST]）も含まれる。

2021 年 4 月 6～9 日に開催された EMA の安全性委員会（PRAC）は、血小板減少症を伴う血栓について本剤の非常に稀な副作用として欧州の添付文書に記載されるべきであると結論づけた。

アストラゼネカ社では「塞栓および血栓（SMQ narrow）」と同時に「血小板減少症（HLT）」及び「造血障害による血小板減少症（SMQ narrow）」が報告されている事象についてグローバル

安全性データベースの検索を実施した（2021年4月8日時点の情報）。血小板減少症を伴う血栓塞栓事象は269例（全て重篤）で、そのうち医学的に確認された症例は188例、医学的に確認されていない症例は81例であった。269例中170例は女性で、91例は男性、性別不明は8例であった。269例中154例は英国からの報告であり、その他はドイツ38例、ノルウェー13例、スペイン11例、フランス10例、イタリア9例、オーストリア5例、フィンランド、オランダ各4例、ベルギー、スウェーデン、デンマーク各3例、ギリシャ、オーストラリア、インド各2例、エストニア、ポーランド、ブルガリア、ブラジル、クロアチア、ハンガリー各1例であった。転帰死亡と報告された症例は67例であった。269例中180例は本剤接種後14日以内に血小板減少症を伴う血栓塞栓事象を発現していた。14日以内に発現した血小板減少症を伴う血栓塞栓事象の報告数（observed）は、予測数（expected）を下回っていた。

269例の血栓塞栓事象のうち、「脳静脈および静脈洞血栓症（HLT）」による基本語の検索では、CVSTの99例のサブセットが特定された。99例のうち70例は本剤接種後14日以内の発現であった。Observed vs expected analysisの結果、14日以内に発現した血小板減少症を伴うCVSTの報告数（observed）は予測数（expected）を上回っていた。

2021年3月31日までに報告された血小板減少症を伴う血栓塞栓事象180例について病歴及び併用薬のレビューが実施された。多くの症例は情報が不足していた。180例のうち10例は痙攣発作関連事象、8例は四肢痛、2例は錯乱状態が報告されていた。180例中133例は本剤接種後5～20日に発症しており、このうち18例は高血圧/脂質異常症の病歴又は併用薬による治療、2例は糖尿病の病歴を有していた。さらに6例は癌の病歴を有し、1例はCOVID-19陽性、1例はCOVID-19陽性疑いであった。また1例はアルコール乱用、1例は薬物性肝障害の病歴があり、1例は肥満や多剤併用の症例であった。133例のうち48例は血小板減少症を伴う血栓塞栓事象の潜在的な可能性がある既往歴又は併用薬による治療を有していた。また133例のうち28例には血小板減少症を伴うCVSTの潜在的な可能性がある病歴や併用薬が含まれていた。

2021年4月8日時点、欧州及び英国での接種回数は3,910万回と推定された。英国/欧州以外での接種回数を推定することは困難であるが、1億回を超える可能性がある。血小板減少症を伴う血栓塞栓事象は、2021年4月8日の時点で269例特定されており、英国/欧州での推定接種回数3,910万回を考慮すると、血小板減少症を伴う血栓塞栓事象の発生率は1/100,000未満と推定される。

2021年4月23日に開催されたEMAの医薬品委員会（CHMP）は、入手可能なデータをさらに分析し、これらの非常に稀な血栓のリスクと、異なる年齢層、及び異なる感染率におけるワクチンのベネフィットとの関連について検討を行った。本ワクチン接種のベネフィットは、年齢と感染率の増加とともに増加することが示された。性別に関しては、ベネフィット・リスクを検討するにはデータが不十分であった。本結果は新たなデータが利用可能になると変更になる可能性があるが、欧州連合加盟国が感染率とワクチン接種が必要な人々の年齢に応じたワクチン接種戦略を調整する際の参考になる可能性があるとしている。

アストラゼネカ社は、現在入手可能な情報の定量的及び定性的評価に基づきレビューを行った結果、2021年4月、企業中核データシート（CCDS）に血小板減少症を伴う血栓症を追記し、日本の添付文書においても「11.1 重大な副反応」の項に追記し、注意喚起を行うこととした。現時点で更なる注意喚起は不要と考えるが、今後も監視を続ける予定である。

## 2.7.4.7 添付資料

### 2.7.4.7.1 特定有害事象

特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語を表 20 に示す。COV001 試験及び COV002 試験では、治験実施計画書と被験者日誌で同一の用語を用いた。COV003 試験では、COV001 試験及び COV002 試験の用語の同義語を用いた。COV005 試験では、12 項目の特定有害事象で同一の用語又は同義語を用いたが、治験実施計画書で規定した一部の用語（疼痛、熱感、倦怠感、悪心、嘔吐）は被験者日誌では収集せず、治験実施計画書で規定しなかった用語である挫傷を被験者日誌で収集した。特定有害事象の併合解析に含めた試験を用語別に表 21 に示す。

表 20 各試験における特定有害事象の治験実施計画書で規定した用語及び被験者日誌で用いた用語

Adverse Event	Clinical Study Protocol Terms			Patient Diary Terms		
	COV001, COV002	COV003	COV005	COV001, COV002	COV003	COV005
Pain	Pain/ Pain at injection site	Pain/ Injection site pain	Pain/ Pain at injection site	Pain	Pain	-
Tenderness	Tenderness	Sensitivity	Tenderness	Tenderness	Sensitivity	Tenderness
Redness	Erythema at injection site	Redness/ Injection site erythema	Redness	Redness	Redness	Redness
Warmth	Warmth	Heat	Warmth	Warmth	Local heat	-
Itch	Itch	Itching	Itch	Itching	Itch	Itching
Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling	Swelling
Induration	Induration	Local hardening	Induration	Hardness	Local hardening	Hardness
Fever	Fever	Fever	Fever	Temperature	Temperature	Temperature
Feverishness	Feverishness	Feeling feverish	Feverishness	Feverishness	Feeling feverish	Feeling feverishness
Chills	Chills	Chills	Chills	Chills	Chills	Rigors
Joint pain	Joint pains	Joint pain	Joint pains	Joint pain	Joint pain	Joint pain
Fatigue	Fatigue	Fatigue	Fatigue	More tired than usual	Fatigue	Weakness/Tiredness
Muscle pain	Muscle pains	Muscle ache	Muscle pain	Aching muscles	Muscle pain	Muscle pain
Headache	Headache	Headache	Headache	Headache	Headache	Headache
Malaise	Malaise	Malaise	Malaise	Generally unwell	Malaise	-
Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	Nausea	-
Vomiting	Vomiting	Vomiting	-	Vomiting	Vomiting	-
Bruising	-	-	Bruising	-	-	Bruising

表 21 特定有害事象の併合解析に含めた試験

	Data included in the pooling by study				Comments
	COV001	COV002	COV003	COV005	
Solicited local adverse events					
Pain	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Tenderness	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Redness	X	X	X	X	Grade based upon common objective grading criteria (diameter)
Warmth	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Itch	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Swelling	X	X	X	X	Grade based upon common objective grading criteria (diameter)
Induration	X	X	X	-	Grade based upon the common objective grading criteria. Study COV005 grading scale not compatible.
Bruising	NA	NA	NA	X	Included despite recorded in only one study so that all available data are included.
Solicited systemic adverse events					
Fever	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002/COV003 grading criteria.
Feverishness	X	X	X	-	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 has no severity grading
Chills	X	X	X	-	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 has no severity grading.
Joint pain	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Muscle pain	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Fatigue	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4
Headache	X	X	X	X	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. Study COV005 scale lacks Grade 4

表 21 特定有害事象の併合解析に含めた試験

	Data included in the pooling by study				Comments
	COV001	COV002	COV003	COV005	
Malaise	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Nausea	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.
Vomiting	X	X	X	NA	Grade based upon Studies COV001/COV002 grading criteria. No data from Study COV005.

NA = not available.

### 2.7.4.7.2 注目すべき有害事象

表 22 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
Neurologic	Generalized convulsion: Seizures are episodes of neuronal hyperactivity most commonly resulting in sudden, involuntary muscular contractions. They may also manifest as sensory disturbances, autonomic dysfunction and behavioral abnormalities, and impairment or loss of consciousness.
	Other neurologic events: These events would include new onset event (acute or subacute) motor and sensory disturbances (eg, weakness, numbness, paresthesias, hypoesthesia, hyperesthesia, dysesthesias), bowel/bladder dysfunction, gait impairment, or visual disturbance, or other sudden neurological deficit.
Vascular	Thrombotic, thromboembolic, and neurovascular events: These are events that can manifest as transient or permanent vision problems, dizziness, trouble understanding, facial droop, slurred speech, unilateral weakness, deep vein thrombosis with swollen, warm or painful leg, pulmonary embolism with shortness of breath, chest pain or irregular heart rate
Hematologic	Thrombocytopenia: Thrombocytopenia is a disorder in which there is an abnormally low platelet count; a normal platelet count ranges from 150 000 to 450 000 platelets per $\mu$ L.
Immunologic	Vasculitides: Vasculitides are a group of related disorders characterized by inflammation of blood vessels (vasculitis) leading to tissue or end-organ injury.
	Anaphylaxis: Anaphylaxis an acute hypersensitivity reaction with multi-organ-system involvement that can present as, or rapidly progress to, a severe life-threatening reaction requiring immediate medical attention.
	Vaccine-associated enhanced respiratory disease: The pathogenicity of VAERD has been linked to a vaccine immune response characterized by induction of non-neutralizing antibodies, and a T-cell response of the Th2 type with hypereosinophilia (Lambert et al 2020). VAERD may manifest as a severe form of respiratory disease with prolonged fever, and diverse clinical manifestations of disease severity and pathological changes marked by increased areas of lung consolidation, broncho-interstitial pneumonia, and necrotizing bronchiolitis (Rajao et al 2016).
	Potential immune-mediated conditions: These conditions are a group of autoimmune inflammatory disorders characterized by an alteration in cellular homeostasis, which may or may not have an autoimmune aetiology. A list of events is provided below <ul style="list-style-type: none"> <li>● Gastrointestinal disorders <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Celiac disease</li> <li>○ Crohn’s disease</li> <li>○ Ulcerative colitis</li> <li>○ Ulcerative proctitis</li> </ul> </li> </ul>

表 22 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liver disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Autoimmune cholangitis</li> <li>○ Autoimmune hepatitis</li> <li>○ Primary biliary cirrhosis</li> <li>○ Primary sclerosing cholangitis</li> </ul> </li>   <li>• Metabolic diseases                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Addison's disease</li> <li>○ Autoimmune thyroiditis (including Hashimoto thyroiditis)</li> <li>○ Diabetes mellitus type I</li> <li>○ Grave's or Basedow's disease</li> </ul> </li>   <li>• Musculoskeletal disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antisynthetase syndrome</li> <li>○ Dermatomyositis</li> <li>○ Juvenile chronic arthritis (including Still's disease)</li> <li>○ Mixed connective tissue disorder</li> <li>○ Polymyalgia rheumatic</li> <li>○ Polymyositis</li> <li>○ Psoriatic arthropathy</li> <li>○ Relapsing polychondritis</li> <li>○ Rheumatoid arthritis</li> <li>○ Scleroderma, including diffuse systemic form and CREST syndrome</li> <li>○ Spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis, reactive arthritis (Reiter's Syndrome) and undifferentiated spondyloarthritis</li> <li>○ Systemic lupus erythematosus</li> <li>○ Systemic sclerosis</li> </ul> </li> </ul>

表 22 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neuroinflammatory disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Acute disseminated encephalomyelitis, including site specific variants (eg, non-infectious encephalitis, encephalomyelitis, myelitis, radiculomyelitis)</li> <li>○ Cranial nerve disorders, including paralyses/paresis (eg, Bell’s palsy)</li> <li>○ Guillain-Barré syndrome, including Miller Fisher syndrome and other variants</li> <li>○ Immune-mediated peripheral neuropathies and plexopathies, including chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, multifocal motor neuropathy and polyneuropathies associated with monoclonal gammopathy</li> <li>○ Multiple sclerosis</li> <li>○ Neuromyelitis optica spectrum disorder</li> <li>○ Narcolepsy</li> <li>○ Optic neuritis</li> <li>○ Transverse myelitis</li> <li>○ Myasthenia gravis, including Eaton-Lambert syndrome</li> </ul> </li>   <li>• Skin disorders                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Alopecia areata</li> <li>○ Autoimmune bullous skin diseases, including pemphigus, pemphigoid and dermatitis herpetiformis</li> <li>○ Cutaneous lupus erythematosus</li> <li>○ Erythema nodosum</li> <li>○ Morphoea</li> <li>○ Lichen planus</li> <li>○ Psoriasis</li> <li>○ Rosacea</li> <li>○ Sweet’s syndrome</li> <li>○ Vitiligo</li> </ul> </li> </ul>

表 22 注目すべき有害事象

AESI	Medical Concept
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vasculitides                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large vessels vasculitis including: giant cell arteritis such as Takayasu's arteritis and temporal arteritis</li> <li>○ Medium sized and/or small vessels vasculitis including: polyarteritis nodosa, Kawasaki's disease, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, Churg– Strauss syndrome (allergic granulomatous angiitis), Buerger's disease, thromboangiitis obliterans, necrotizing vasculitis and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) positive vasculitis (type unspecified), Henoch-Schonlein purpura, Behcet's syndrome, leukocytoclastic vasculitis</li> </ul> </li> </ul> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Antiphospholipid syndrome</li> <li>○ Autoimmune hemolytic anemia</li> <li>○ Autoimmune glomerulonephritis (including IgA nephropathy, glomerulonephritis rapidly progressive, membranous glomerulonephritis, membranoproliferative glomerulonephritis, and mesangioproliferative glomerulonephritis)</li> <li>○ Autoimmune myocarditis/cardiomyopathy</li> <li>○ Autoimmune thrombocytopenia</li> <li>○ Goodpasture syndrome</li> <li>○ Idiopathic pulmonary fibrosis</li> <li>○ Pernicious anemia</li> <li>○ Raynaud's phenomenon</li> <li>○ Sarcoidosis</li> <li>○ Sjögren's syndrome</li> <li>○ Stevens-Johnson syndrome</li> <li>○ Uveitis</li> </ul> </li> </ul>

AESI = adverse event of special interest; VAERD = vaccine-associated enhanced respiratory disease.

---

第2部 CTDの概要

AZD1222

版番号：■

---

---

2.7.5 参考文献  
AZD1222

---

本資料に記載された情報に係る権利はアストラゼネカ株式会社に帰属します。弊社の事前の承諾なく本資料の内容を他に開示することは禁じられています。

## 参考文献

### Antrobus et al 2014

Antrobus RD, Coughlan L, Berthoud TK, Dicks MD, Hill AV, Lambe T, et al. Clinical assessment of a novel recombinant simian adenovirus ChAdOx1 as a vectored vaccine expressing conserved Influenza A antigens. *Mol Ther*. 2014;22(3):668-74.

### Arentz et al 2020

Arentz M, Yim E, Klaff L, Lokhandwala S, Riedo FX, Chong M, et al. Characteristics and Outcomes of 21 Critically Ill Patients With COVID-19 in Washington State. *JAMA*. 2020;323(16):1612-4.

### Atyeo et al 2020

Atyeo C, Fischinger S, Zohar T, Slein MD, Burke J, Loos C, et al. Distinct early serological signatures track with SARS-CoV-2 survival. *Immunity*. 2020;53(3):524-32.e4.

### Ayres 2020

Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020;2(7):572-85.

### Barouch et al 2018

Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F, Stieh DJ, Alter G, Robb ML, et al. Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet*. 2018;392(10143):232-43.

### Barrett et al 2020

Barrett JR, Belij-Rammerstorfer S, Dold C, Ewer KJ, Folegatti PM, Gilbride C, et al. Phase 1/2 trial of SARS-CoV-2 vaccine ChAdOx1 nCoV-19 with a booster dose induces multifunctional antibody responses. *Nat Med*. 2020 Dec 17. doi: 10.1038/s41591-020-01179-4.

### Baxter et al 2016

Baxter R, Lewis E, Goddard K, Fireman B, Bakshi N, DeStefano F, et al. Acute Demyelinating Events Following Vaccines: A Case-Centered Analysis. *Clin Infect Dis*. 2016;63(11):1456-62.  
<https://academic.oup.com/cid/article/63/11/1456/2526239>

### Billeskov et al 2017

Billeskov R, Wang Y, Solaymani-Mohammadi S, Frey B, Kulkarni S, Andersen P, et al. Low Antigen Dose in Adjuvant-Based Vaccination Selectively Induces CD4 T Cells with Enhanced Functional Avidity and Protective Efficacy. *J Immunol*. 2017;198(9):3494-506.

### Cappuccini et al 2020

Cappuccini F, Bryant R, Pollock E, Carter L, Verrill C, Hollidge J, et al. Safety and immunogenicity of novel 5T4 viral vectored vaccination regimens in early stage prostate cancer: a phase I clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000928.

### Centers for Disease Control and Prevention 2020

Centers for Disease Control and Prevention. Severe Outcomes Among Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) — United States, February 12–March 16, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(12):343-6.

#### Coughlan et al 2018

Coughlan L, Sridhar S, Payne R, Edmans M, Milicic A, Venkatraman N, et al. Heterologous Two-Dose Vaccination with Simian Adenovirus and Poxvirus Vectors Elicits Long-Lasting Cellular Immunity to Influenza Virus A in Healthy Adults. *EBioMedicine*. 2018 Mar;29:146-54. doi: 10.1016/j.ebiom.2018.02.011. Epub 2018 Feb 15. Erratum in: *EBioMedicine*. 2018 May 5.

#### Dicks et al 2012

Dicks MD, Spencer AJ, Edwards NJ, Wadell G, Bojang K, Gilbert SC, et al. A novel chimpanzee adenovirus vector with low human seroprevalence: improved systems for vector derivation and comparative immunogenicity. *PloS One*. 2012;7(7):e40385.

#### Dudareva et al 2009

Dudareva M, Andrews L, Gilbert SC, Bejon P, Marsh K, Mwacharo J, et al. Prevalence of serum neutralizing antibodies against chimpanzee adenovirus 63 and human adenovirus 5 in Kenyan children, in the context of vaccine vector efficacy. *Vaccine*. 2009;27(27):3501-4.

#### Ewer et al 2020

Ewer, K.J., Barrett, J.R., Belij-Rammerstorfer, S. et al. T cell and antibody responses induced by a single dose of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine in a phase 1/2 clinical trial. *Nat Med*. 2020 Dec 17. doi: 10.1038/s41591-020-01194-5.

#### FDA 2020

Food and Drug Administration. Guidance for Industry – Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19 –June 2020. Available at <https://www.fda.gov/media/139638/download>. Accessed on 03 December 2020.

#### Fidler et al 2018

Fidler S, Stöhr W, Pace M, et al. A randomised controlled trial comparing the impact of antiretroviral therapy (ART) with a 'Kick-and-Kill' approach to ART alone on HIV reservoirs in individuals with primary HIV infection (PHI); RIVER trial. *J Int AIDS Soc*. 2018;21:155.

#### Fidler et al 2020

Fidler S, Stöhr W, Pace M, Dorrell L, Lever A, Pett S, et al. Antiretroviral therapy alone versus antiretroviral therapy with a kick and kill approach, on measures of the HIV reservoir in participants with recent HIV infection (the RIVER trial): a phase 2, randomised trial. *Lancet*. 2020;395(10227):888-98.

#### Folegatti et al 2019

Folegatti PM, Harrison K, Lopez FR, Tilley MW, Lopez-Camacho C, Kim YC, et al. Safety and immunogenicity of a replication deficient simian adenoviral vectored chikungunya vaccine: A phase I, first-in-human, dose escalation trial. Abstract 59. American Society of Tropical Medicine and Hygiene Annual Meeting. 2019;101(Suppl 5):19.

#### Folegatti et al 2020a

Folegatti PM, Bittaye M, Flaxman A, Lopez FR, Bellamy D, Kupke A, et al. Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jul;20(7):816-26. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30160-2. Epub 2020 Apr 21. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. Epub 2020 May 12; Erratum in: *Lancet Infect Dis*. Epub 2020 Jun 8.

#### Folegatti et al 2020b

Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):467-78. Epub 2020 Jul 20. Erratum in: *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):466. Erratum in: *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1884.

#### Grasselli et al 2020

Grasselli G, Greco M, Zanella A, Albano G, Antonelli M, Bellani G, et al. Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *JAMA Intern Med*. 2020;180(10):1345-55.

#### Guan et al 2020

Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-20.

#### Guzik et al 2020

Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666-87.

#### Hassan et al 2020

Hassan AO, Kafai NM, Dmitriev IP, Fox JM, Smith BK, Harvey IB, et al. A Single-Dose Intranasal ChAd Vaccine Protects Upper and Lower Respiratory Tracts against SARS-CoV-2. *Cell*. 2020 Oct 1;183(1):169-84.e13.

#### Haynes et al 2020

Haynes BF, Corey L, Fernandes P, Gilbert PB, Hotez PJ, Rao S, et al. Prospects for a safe COVID-19 vaccine. *Sci Transl Med*. 2020 Nov 4;12(568):eabe0948. Epub 2020 Oct 19.

#### Lambert et al 2020

Lambert P-H, Ambrosino DM, Andersen SR, Baric RS, Black SB, Chen RT, et al. Consensus summary report for CEPI/BC March 12–13, 2020 meeting: Assessment of risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. *Vaccine*. 2020;38(31):4783-91.

#### Li 2016

Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-61.

#### Li et al 2017

Li JX, Hou LH, Meng FY, Wu SP, Hu YM, Liang Q, et al. Immunity duration of a recombinant adenovirus type-5 vector-based Ebola vaccine and a homologous prime-boost immunisation in healthy adults in China: final report of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Glob Health*. 2017 Mar;5(3):e324-e334. doi: 10.1016/S2214-109X(16)30367-9. Epub 2016 Dec 23.

#### Lu et al 2020

Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-74.

**Madjid et al 2020**

Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):831-40.

**McMahan et al 2020**

McMahan K, Yu J, Mercado NB, Loos C, Tostanoski LH, Chandrashekar A, et al. Correlates of protection against SARS-CoV-2 in rhesus macaques. *Nature.* 2020 Dec 4. doi: 10.1038/s41586-020-03041-6.

**McNeil et al 2018**

McNeil MM, DeStefano F. Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Feb;141(2):463-72.

**Miravalle et al 2010**

Miravalle A, Biller J, Schnitzler E, Bonwit A. Neurological complications following vaccinations. *Neurol Res.* 2010;32(3):285-92.

**Moscola et al 2020**

Moscola J, Sembajwe G, Jarrett M, Farber B, Chang T, McGinn T, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 Antibodies in Health Care Personnel in the New York City Area. *JAMA.* 2020;324(9):893-5.

**Mothe et al 2019**

Mothe B, Manzardo C, Sanchez-Bernabeu A, Coll P, Morón-López S, Puertas MC, et al. Therapeutic vaccination refocuses T-cell responses towards conserved regions of HIV-1 in early treated individuals (BCN 01 study). *EClinicalMedicine.* 2019;11:65-80.

**Mouchet et al 2018**

Mouchet J, Salvo, F, Raschi E, Poluzzi E, Antonazzo IC, De Ponti F, et al. Hepatitis B vaccination and the putative risk of central demyelinating diseases – a systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2018;36:1548–55.

**Petropoulos et al 2000**

Petropoulos CJ, Parkin NT, Limoli KL, Lie YS, Wrin T, Huang W, et al. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Apr;44(4):920-8.

**Phillips et al 2018**

Phillips A, Patel C, Pillsbury A, Brotherton J, Macartney K. Safety of Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Drug Saf.* 2018;41:329–46.

**Principi and Esposito 2020**

Principi N and Esposito S. Do Vaccines have a role as a cause of autoimmune neurological syndromes? *Front Public Health.* 2020;8:361. doi: 10.3389/fpubh.2020.00361

**Ramasamy et al 2020**

Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, Flaxman AL, Folegatti PM, Owens DR, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): a single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2021;396(10267):1979-93. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32466-1. Epub 2020 Nov 19.

#### Rajao et al 2016

Rajão DS, Chen H, Perez DR, Sandbulte MR, Gauger PC, Loving CL, et al. Vaccine-associated enhanced respiratory disease is influenced by haemagglutinin and neuraminidase in whole inactivated influenza virus vaccines. *J Gen Virol.* 2016;97(7):1489-99.

#### Richman et al 2003

Richman DD, Wrin T, Little SJ, Petropoulos CJ. Rapid evolution of the neutralizing antibody response to HIV type 1 infection. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Apr 1;100(7):4144-9. doi: 10.1073/pnas.0630530100. Epub 2003 Mar 18.

#### SPEAC 2020

SPEAC. (Safety Platform for Emergency vACcines) D2.3 Priority list of adverse events of special interest: COVID-19. Work Package: WP2 Standards and Tools. v1.1. 05 March 2020. [https://media.tghn.org/articles/COVID-19\\_AESIs\\_SPEAC\\_V1.1\\_5Mar2020.pdf](https://media.tghn.org/articles/COVID-19_AESIs_SPEAC_V1.1_5Mar2020.pdf). Published 2020. Accessed 14 June 2020.

#### Stratton et al 1994

Stratton KR, Howe CJ, Johnston RB Jr., editors. Adverse Events Associated with Childhood Vaccines: Evidence Bearing on Causality. Washington (DC): National Academies Press (US); 1994. 3, Neurologic Disorders.

#### Tatsis et al 2007

Tatsis N, Blejer A, Lasaro MO, Hensley SE, Cun A, Tesema L, et al. A CD46-binding chimpanzee adenovirus vector as a vaccine carrier. *Mol Ther.* 2007;15(3):608-17.

#### Tuthill et al 2020

Tuthill M, Cappuccini M, Carter L, Pollock E, Poulton I, Verrill C, et al. (2020) Results from ADVANCE, a Phase I/II open-label non-randomised safety and efficacy study of the viral vectored ChAdOx1-MVA 5T4 (VTP-800) vaccine in combination with PD-1 checkpoint blockade in metastatic prostate cancer. *Ann Oncol* 31: S543

#### Voysey et al 2020

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx, LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397(10269):99-111. Epub 2020 Dec 20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1.

#### WHO 2020

WHO. (World Health Organization) WHO Corona Virus Disease (COVID 19) Dashboard. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Accessed 14 December 2020.

#### WHO et al 2020

WHO, Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, et al. Working Group on the Clinical Characterisation and Management of COVID-19 Infection. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(8):e192-7.

**Wilkie et al 2020**

Wilkie M, Satti I, Minhinnick A, Harris S, Riste M, Ramon RL, et al. A phase I trial evaluating the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccination regimen, ChAdOx1 85A prime - MVA85A boost in healthy UK adults. *Vaccine*. 2020 Jan 22;38(4):779-89.

**Williamson et al 2020**

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584:430-6.

**Zabdeno EPAR 2020**

Zabdeno: EPAR - Public assessment report. EMA/323670/2020. 28 May 2020. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zabdeno-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zabdeno-epar-public-assessment-report_en.pdf). Accessed 10 December 2020.

**Zhou et al 2020**

Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-3.

**Zhu et al 2020**

Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 Aug 15;396(10249):479-88.

**Zou 2004**

Zou G. A modified poisson regression approach to prospective studies with binary data. *Am J Epidemiol*. 2004 Apr 1;159(7):702-6.