

審議結果報告書

令和5年11月28日
医薬局医薬品審査管理課

[販売名] コスタイベ筋注用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNAワクチン
[申請者名] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月28日

[審議結果]

令和5年11月27日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は8年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 現在国内で実施中の本剤に係る臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

審査報告書の修正表

[販売名] コスタイベ筋注用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月28日

令和5年11月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前
18 19 27	21 表 13 表 22	血中 <u>クレアチン</u> ホスホキナーゼ増加	血中 <u>クレアチニン</u> ホスホキナーゼ増加
19	5	偶発的過 <u>量投与</u>	偶発的過 <u>剰摂取</u>
22 31	脚注 33 表 24 脚注 b)	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html	https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions
37	12	コミナティ群では <u>4</u> [2, 15] 日	コミナティ群では <u>1</u> [2, 15] 日
42	12	潜在的なリスクを潜在的なベネフィットが <u>上</u> 回る	潜在的なリスクが潜在的なベネフィットを <u>上</u> 回る
51	21	専門委員から <u>支持</u>	専門委員から <u>指示</u>

(下線部変更)

以上

審査報告書の修正表

[販売名] コスタイベ筋注用
 [一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
 [申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
 [申請年月日] 令和5年4月28日

令和5年11月9日付の上記品目の審査報告書について、下記のとおり修正を行う。この修正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	修正後	修正前																																				
25	7-8	2例以上に認められた事象は、本剤-プラセボ群（高血圧4例、死亡、偶発的死亡各2例）、プラセボ-本剤群（高血圧3例、COVID-19、頻脈各2例）であった。	2例以上に認められた事象は、本剤-プラセボ群（高血圧4例、死亡、偶発的死亡各2例）、プラセボ-本剤群（高血圧3例、COVID-19、頻脈各2例）であった。																																				
36	1	表 30（修正箇所抜粋） <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="3">ARCT-154-J01 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="3">追加1回目</th> </tr> <tr> <th>本剤群 N=420</th> <th colspan="2">コミナティ群 N=408</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th colspan="2">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> </tbody> </table>	ARCT-154-J01 試験			追加1回目			本剤群 N=420	コミナティ群 N=408		n (%)	n (%)		死亡に至った有害事象	0	0	重篤な有害事象	0	1 (0.2)	表 30（修正箇所抜粋） <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th colspan="3">ARCT-154-J01 試験</th> </tr> <tr> <th colspan="3">追加1回目</th> </tr> <tr> <th>本剤群 N=420</th> <th colspan="2">コミナティ群 N=408</th> </tr> <tr> <th>n (%)</th> <th colspan="2">n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>死亡に至った有害事象</td> <td>0</td> <td>1 (0.2)</td> </tr> <tr> <td>重篤な有害事象</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>	ARCT-154-J01 試験			追加1回目			本剤群 N=420	コミナティ群 N=408		n (%)	n (%)		死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)	重篤な有害事象	0	0
ARCT-154-J01 試験																																							
追加1回目																																							
本剤群 N=420	コミナティ群 N=408																																						
n (%)	n (%)																																						
死亡に至った有害事象	0	0																																					
重篤な有害事象	0	1 (0.2)																																					
ARCT-154-J01 試験																																							
追加1回目																																							
本剤群 N=420	コミナティ群 N=408																																						
n (%)	n (%)																																						
死亡に至った有害事象	0	1 (0.2)																																					
重篤な有害事象	0	0																																					
51	1	表 37（修正箇所抜粋） <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>本剤群 [範囲]</th> <th>コミナティ群 n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[2, 9]</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td>[2, 5]</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>[2, 2]</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>[2, 9]</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	本剤群 [範囲]	コミナティ群 n	[2, 9]	176	[2, 5]	16	[2, 2]	2	[2, 9]	100	表 37（修正箇所抜粋） 罫線追加 <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>本剤群 [範囲]</th> <th>コミナティ群 n</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[2, 9]</td> <td>176</td> </tr> <tr> <td>[2, 5]</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>[2, 2]</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>[2, 9]</td> <td>100</td> </tr> </tbody> </table>	本剤群 [範囲]	コミナティ群 n	[2, 9]	176	[2, 5]	16	[2, 2]	2	[2, 9]	100																
本剤群 [範囲]	コミナティ群 n																																						
[2, 9]	176																																						
[2, 5]	16																																						
[2, 2]	2																																						
[2, 9]	100																																						
本剤群 [範囲]	コミナティ群 n																																						
[2, 9]	176																																						
[2, 5]	16																																						
[2, 2]	2																																						
[2, 9]	100																																						

(下線部変更)

以上

審査報告書

令和5年11月9日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] コスタイベ筋注用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月28日
[剤形・含量] 1バイアル中にザポメランを0.10 mg含有する用時溶解注射剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[特記事項] 「新型コロナウイルス感染症の発生に伴う当面の医薬品、医療機器、体外診断用医薬品及び再生医療等製品の承認審査に関する取扱いについて」(令和2年4月13日付け厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課、厚生労働省医薬・生活衛生局医療機器審査管理課事務連絡)に基づく優先審査
医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] ワクチン等審査部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[用法及び用量]

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて溶解する。

初回免疫として、1回 0.5 mL を2回、通常、4週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫として、1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 現在国内で実施中の本剤に係る臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

審査報告 (1)

令和5年10月6日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] コスタイベ筋注用 (COVID-19 Vaccine Meiji Injection (申請時) から変更)
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月28日¹⁾
[剤形・含量] 1バイアル中にザポメランを0.10 mg 含有する用時溶解注射剤

[申請時の効能・効果]

SARS-CoV-2 による感染症の予防

[申請時の用法・用量]¹⁾

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて懸濁する。

初回免疫：1回 0.5 mL を2回、通常、4週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	14
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	15
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	16
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	48
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	48

[略語等一覧]

別記のとおり。

¹⁾ 追加免疫に係る用法・用量は、令和5年6月30日に申請された。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

SARS-CoV-2 は、ニドウイルス目コロナウイルス科に属する一本鎖プラス鎖 RNA ウイルスであり、2019 年に新たにヒトに感染し、病原性を示すコロナウイルスとして同定された (Lancet 2020; 395: 565-74、Nat Microbiol 2020; 5: 536-44 等)。

SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) については、2020 年 1 月に WHO により国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern ; PHEIC)²⁾ に該当するとされ、2023 年 8 月 25 日までに世界で 7.7 億人超が感染した³⁾。COVID-19 の世界的な流行に対して、複数の治療薬や予防ワクチンが開発され、種々の感染対策が講じられること等により、集団免疫が向上し、世界的な死者発生数が減少したこと等を踏まえ、2023 年 5 月 5 日に PHEIC の終結が宣言された⁴⁾。しかし、現在も SARS-CoV-2 の流行は続いており、感染性、伝播性等が変化した変異株の出現や、既感染者であっても再度感染する可能性があること、一部の患者には罹患後症状 (いわゆる後遺症) の報告があることを踏まえると、SARS-CoV-2 の感染症への対応は依然として必要な状況である。また、本邦では、令和 5 年 5 月 8 日付けで、COVID-19 の感染症法上の位置付けが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症へ変更されたが、令和 5 年度中は SARS-CoV-2 ワクチンの特例臨時接種を継続することとされている⁵⁾。2021 年末に出現し、2022 年に世界的に流行を引き起こしたオミクロン株は、その抗原性が起源株とは異なり、2021 年より接種が開始された起源株ワクチンによって誘導された免疫を回避することから、ワクチンの有効性の減弱が報告されている。繰り返される流行やワクチン効果の減弱に対し、これまでに、免疫応答の再賦活化のためのワクチンの追加接種が複数回行われている。2022 年 9 月からオミクロン株に対する免疫原性を高めた 2 価のワクチンによる追加接種が、加えて、2023 年 9 月からは 1 価の XBB.1.5 系統のワクチンの接種が開始されている⁶⁾。なお、2023 年 9 月時点では、XBB.1 系統から派生した EG.5 系統の変異株が多く報告されている。

本邦では、SARS-CoV-2 による感染症の予防を目的とするワクチンとして、2023 年 10 月 1 日時点で、RNA ワクチン (コミナティ、スパイクバックス、ダイチロナ)、組換え S タンパク質ワクチン (ヌバキソピッド) 及びアデノウイルスベクターワクチン (バキスゼブリア) が承認されている。これらのワクチンによる特例臨時接種により、SARS-CoV-2 ワクチンによる初回免疫を完了している者は国民の約 80%、追加免疫 (1 回目) を完了している者は約 70%である⁷⁾。

本剤は、SARS-CoV-2 による感染症 (COVID-19) の予防を目的として米国 Arcturus Therapeutics 社によって開発された自己増幅型 mRNA ワクチンで、脂質ナノ粒子 (LNP) で製剤化されている。

今般、海外第 I / II / III 試験 (ARCT-154-01 試験、ベトナムで実施中) 及び国内第 III 相試験 (ARCT-154-J01 試験) 等において、本剤の初回免疫及び追加免疫による有効性、安全性及び免疫原性が確認されたことから、それぞれ製造販売承認申請¹⁾ された。2023 年 10 月現在、本剤は海外では承認されていない。

2) WHO が定める国際保健規則 (IHR) において次のとおり規定する異常事態をいう。

① 疾病の国際的拡大により他国に公衆衛生リスクの保健上の危険をもたらすと認められる事態

② 潜在的に国際的対策の調整が必要な事態

3) Weekly epidemiological update on COVID-19 - 1 September 2023 <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

4) [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

5) 令和 5 年 9 月 8 日第 55 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会 資料 1

6) 令和 5 年 8 月 4 日厚生労働省健康局予防接種担当参事官室事務連絡「今後の新型コロナワクチン接種について (その 6)」

7) <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/kansensho/vaccine.html> (最終確認日: 2023 年 10 月 3 日)

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬である mRNA-2105 (成分名：ザポメラン) は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス (VEEV) 由来のレプリカーゼタンパク質 (nsP1、nsP2、nsP3 及び nsP4) 及び SARS-CoV-2 (起源株由来) の S タンパク質全長 (S1 及び S2) をコードする自己増幅型 mRNA である。また、mRNA-2105 には、5' 末端のキャップ構造、5' UTR、リーディングフレーム間 UTR、3' UTR 及び 3' 末端のポリ A 鎖が含まれる。

S タンパク質には、免疫原性が向上するように 6 つのアミノ酸置換 (D614G、R682G、R683S、R685S、K986P 及び V987P) が行われている。また、レプリカーゼタンパク質には、1 つのアミノ酸置換 (■ の ■ 及び ■ の ■) が行われている。■ の ■ 変異はレプリカーゼタンパク質の細胞障害作用を減少させ、S タンパク質の発現延長に寄与する。■ の ■ 変異は ■ の恒常的な発現を可能にし、RNA の複製効率を上昇させることで、S タンパク質の発現量増加に寄与する。

2.1.1 細胞基材の調製及び管理

本剤の原材料の 1 つである線状化プラスミド DNA の作製には、大腸菌セルバンクが用いられる。大腸菌セルバンクの MCB は、5' UTR、レプリカーゼタンパク質、リーディングフレーム間 UTR、S タンパク質、3' UTR 及びポリ A 鎖をコードするプラスミド DNA を導入した大腸菌から調製された。なお、WCB は調製していない。

MCB では特性解析試験 (外観、宿主細胞の同一性、■ 否定、■、■、■、■、■、■、■ 並びに ■) 及び純度試験が実施されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造工程は、mRNA 合成、■、■ クロマトグラフィー、■ クロマトグラフィー、■ ろ過 / ■ ろ過・■ ろ過・■ 充填及び包装・表示・試験・保管の工程からなる。

重要工程は ■ とされている。

原薬の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.1.3 外来性感染性物質の安全性評価

原薬の製造工程における mRNA 合成の原料及び ■ 工程において、生物由来原材料が用いられている。mRNA 合成工程で用いられる原料である ■、■、■ 及び ■ は、合成時に動物 (ウサギ及びブタ) 由来の ■ 酵素が使用されるが、当該酵素は生物由来原料基準に適合し、これらの ■ 溶液の調製の際には活性炭処理及びウイルス除去ろ過によりウイルス除去処理がなされている。また、■ 工程で用いられる ■ は、ブタ由来のヘパリンを用いたアフィニティーカラムを用いて製造されるが、当該ヘパリンは生物由来原料基準に適合し、原料供給業者 A 社では塩酸処理、高 pH 処理、熱酸化処理 (過酸化水素) 及び中性 pH 酸化処理 (過酢酸) により、B 社では水酸化ナトリウム処理及び過マンガン酸カリウム処理により、それぞれウイルス不活化処理がなされている。

2.1.4 製造工程の開発の経緯

原薬の開発過程における製造方法は製法 a から製法 b に変更された。主な変更点は製造工程への ■

工程の追加である。

非臨床試験用の原薬は製法 a、臨床試験用の原薬は製法 a 又は製法 b により製造され、申請製剤の原薬は製法 b で製造される。なお、製法変更前後の原薬の規格試験で同等性/同質性が確認されている。

開発候補品 ARCT-021、ARCT-154 (本剤) 及び ARCT-165 (変異株用ワクチン) の原薬 (mRNA-2002、mRNA-2105 及び mRNA-2106) にコードされる S タンパク質の種類と導入された変異は下表のとおりである。

表 1 mRNA と製剤の名称、S タンパク質の種類及び変異

開発原薬	製剤の治験成分記号	コードされる S タンパク質遺伝子の種類及び変異 ^{a)}	主な用途
mRNA-2002	ARCT-021	起源株 (WA1/2020 系統)	品質、非臨床、臨床
mRNA-2105 (ザポメラン)	ARCT-154 (本剤)	起源株 (WA1/2020 系統) に、以下の変異を含む。 ・ D614G (起源株 B1 系統の変異) ・ K986P、V987P、R682G、R683S、R685S	品質、非臨床、臨床
mRNA-2106	ARCT-165	ベータ株 (B1.351 系統) に、以下の変異を含む。 ・ D614G (起源株 B1 系統の変異) ・ K986P、V987P、R682G、R683S、R685S	臨床

a) VEEV レプリカーゼは全て同一のアミノ酸配列

2.1.5 特性

2.1.5.1 構造及び特性

表 2 に示す特性解析が実施された。

表 2 特性解析における評価項目

項目		試験方法
一次構造	RNA 配列	サンガー配列決定法、
	5' キャップ構造、ポリ A 鎖長分布	-HPLC 及び
物理化学的性質	紫外吸収スペクトル	紫外可視吸光度測定法
生物学的性質	In vitro 生物活性 ()	セルベースアッセイ () 及び ()

2.1.5.2 目的物質関連物質/目的物質由来不純物

目的物質由来不純物は不純物A* とされ、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。

なお、目的物質関連物質は特定されていない。

2.1.5.3 製造工程由来不純物

製造工程由来不純物は、残留プラスミド DNA、不純物B*、不純物C* 及び元素不純物とされた。残留プラスミド DNA、不純物B* 及び不純物C* は、原薬の規格及び試験方法により適切に管理されている。元素不純物は、製造工程において十分に除去されることが確認されている。

2.1.6 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、性状、確認試験 (電気泳動及び)、pH、5' キャップ化率 ()、ポリ A 鎖 ()、純度試験 [mRNA (電気泳動)、 ()]、残留プラスミド DNA () 及び ()、含量 (紫外可視吸光度測定法)、エンドトキシン、微生物限度及び力価 () が設定されている。

2.1.7 原薬の安定性

原薬の主な安定性試験の概略は、表 3 のとおりである。

表 3 原薬の主要な安定性試験の概略

試験名	原薬製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 b	3	-60℃以下	18 カ月 ^{a)}	容器及びキャップ

a) 36 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、現時点で提出されている試験項目において、品質特性に明確な変化は認められなかった。なお、表 3 に示す安定性試験において、5' キャップ化率及びポリ A 鎖は実施されていない。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1 ガラスバイアル (12 mL) 当たり、有効成分であるザポメランを 0.10 mg 含有し、生理食塩液 10 mL で溶解して使用するマルチドーズ (1 回 5.0 µg 接種、16 回分) の凍結乾燥製剤である。

製剤には、添加物として、ATX-126、DSPC、コレステロール、PEG2000-DMG、トロメタモール、塩化ナトリウム、精製白糖、ソルビン酸カリウム及びポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコールが含まれる。なお、ATX-126、DSPC、コレステロール及び PEG2000-DMG は原薬を封入する LNP の構成成分である。

2.2.2 製造方法

製剤の製造工程は、溶解、ろ過、ろ過、ろ過、保管、ろ過、充填、及び表示・包装・試験・保管からなる。

重要工程は、ろ過、ろ過、ろ過及びろ過とされている。

製剤の製造工程について、実生産スケールでプロセスバリデーションが実施されている。

2.2.3 製造工程の開発の経緯

製剤の開発過程における製造方法の主な変更点は、表 4 のとおりである。なお、製剤の開発は mRNA-2002 を原薬とした製剤 (ARCT-021) で行われた。ARCT-154 (本剤) と ARCT-021 は、使用する mRNA 原薬のみ異なるが、製造工程は同一である。

非臨床試験及び臨床試験に用いられた製剤は製法 A 及び製法 B により製造され、申請製剤は製法 B により製造される。製法 A から B への変更に伴い、品質特性に関する同等性/同質性評価が実施され、変更前後の製剤の同等性/同質性が確認されている。

表 4 製剤の製造方法の主な変更点

製法	変更点
製法 A から製法 B	<ul style="list-style-type: none"> 組成及びろ過の変更 (ろ過からろ過) ろ過の最適化及びろ過工程追加 ろ過

2.2.4 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、性状、溶状、pH、確認試験 (電気泳動及び液体クロマトグラフィー)、不溶性異物、不溶性微粒子、純度試験 [mRNA (電気泳動)]、水分、封入率 (蛍光光度法)、浸透圧、再溶解時間、粒度 (動的光散乱法)、多分散指数 (動的光散乱法)、残留溶媒 (エタノール)、製剤均一性、脂質含量 (HPLC)、総脂質含量、mRNA 含量 (HPLC)、脂質 : mRNA 比、エンド

トキシシ、無菌及び力価 () が設定されている。

2.2.5 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験の概略は、表 5 のとおりである。

表 5 製剤の主な安定性試験の概略

試験名	製剤製法	ロット数	保存条件	実施期間	保存形態
長期保存試験	製法 B	4	-20±5℃	18 カ月 ^{a)}	ガラスバイアル及び ゴム栓
光安定性試験	製法 B	1	総照度 120 万 lx・h 以上／総近紫外放射エネルギー 200W・h/m ² 以上、5±3℃		

a) 24 カ月まで安定性試験継続中

長期保存試験では、実施期間を通じて品質特性に明確な変化は認められなかった。また、光安定性試験の結果、製剤は光に不安定であった。

以上より、製剤の有効期間は、一次容器としてガラスバイアル及びゴム栓を用い、紙箱で遮光下、-20±5℃で保存するとき、18 カ月とされた。

2.R 機構における審査の概略

機構は、原薬の安定性試験について 5' キャップ化率及びポリ A 鎖の評価を求めている。その審査結果は審査報告 (2) に記載し、有効期間を設定する予定である。

現時点までに提出された資料から、本剤の非臨床試験・臨床試験成績の評価に影響を及ぼすような品質上の問題は認められていないと判断した。

2.R.1 新添加剤について

製剤には、添加剤としての使用前例がない ATX-126、筋肉内投与での使用前例がないソルビン酸カリウムが使用されている。また、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG は「特定の製剤や特定の条件下においてのみ使用が認められた添加物の取扱いについて」(平成 21 年 6 月 23 日付け事務連絡)で特定の製剤でのみ使用が認められているが、本剤の投与経路、一日最大使用量等は、既承認の感染症予防ワクチンの使用前例の範囲内である。機構は以下の検討から、ATX-126、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG は、感染症予防ワクチンにおいて使用されることは許容するが、一般的な添加剤の使用前例としては取り扱わないことが適切であると判断した。

2.R.1.1 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、ATX-126、ソルビン酸カリウム、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG の規格及び試験方法並びに安定性に特段の問題はないと判断した。

2.R.1.2 安全性について

申請者は、ATX-126 及びソルビン酸カリウムの単回投与毒性、反復投与毒性及び生殖発生毒性について、本剤又は ARCT-021 を用いた毒性試験 (CTD 4.2.3.2-02、4.2.3.2-03 及び 4.2.3.5.3-01) の結果に基づき説明している。また、これら新添加剤の遺伝毒性について、投与経路の異なる使用前例、構造活性相関による変異原性評価 (専門的経験に基づくルールベースの方法及び統計ベースの方法) 等により安全性に懸念がないと説明している。

機構は、提出された資料から、本剤の臨床での用法・用量において、ATX-126 及びソルビン酸カリウムに関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG について、本剤の毒性試験から、コレステロール、DSPC 及び PEG2000-DMG に関連する安全性上の問題が生じる可能性は低いと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の効力を裏付ける試験として、マウス、カニクイザル及びアカゲザルを用いた試験が提出された。

3.1 効力を裏付ける試験

提出された主な試験の概略は表 6 のとおりである。

表 6 効力を裏付ける試験の概略

動物種、雌雄	例数	用法・用量 (すべて筋肉内投与、用量は RNA 量として記載)	主な評価項目	CTD
BALB/c マウス、雌	5 例/群	本剤 (2 µg)、ARCT-021 ^{a)} (2 µg) 又はプラセボを 1 回投与	免疫原性	4.2.1.1-01
カニクイザル、雄	2~4 例/群	本剤 (7.5 µg)、ARCT-021 (7.5 µg) 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回投与	免疫原性	4.2.1.1-02
C57BL6 マウス、雌	5 例/群	・ ARCT-021 (0.2、2 又は 10 µg) 又はプラセボを 1 回投与 ・ ARCT-021 (0.2、2 又は 10 µg) 又はプラセボを 1 回投与し、その 30 日後に同量の 2 回目投与	免疫応答	4.2.1.2-02 及び 4.2.1.2-03
K18-hACE2 マウス ^{b)} 、雌	5 例/群	ARCT-021 (2 又は 10 µg) 又はプラセボを 1 回投与 投与の 30 日後に起源株を鼻腔内投与	感染防御効果	4.2.1.2-06
アカゲザル、雌雄	4~5 例/群	・ ARCT-021 (5 又は 20 µg) 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回投与 ・ ARCT-021 (20 又は 40 µg) を 1 回投与 初回投与の 42 日後に起源株を鼻腔内及び気管内に投与	感染防御効果	4.2.1.2-08

プラセボ : PBS

a) コードするタンパク質で本剤と異なる場所は 2.1.4 表 1 参照。S タンパク質の配列は、ARCT-021 が起源株、本剤が D614G 変異を含む起源株に由来する。

b) ヒトアンジオテンシン変換酵素 2 (hACE2) を発現させた C57BL6 トランスジェニックマウス

3.1.1 免疫原性試験 (CTD 4.2.1.1-01 及び 4.2.1.1-02)

- ① BALB/c マウス (雌 5 例/群) に、本剤 (2 µg⁸⁾)、ARCT-021 (2 µg) 又はプラセボを 1 回投与し、投与後 56 日まで複数時点における血清中の抗 S タンパク質抗体及び受容体結合阻害活性が、起源株、アルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統) 及びガンマ株 (P.1 系統) に対し評価された。本剤群及び ARCT-021 群における、抗 S タンパク質抗体及び受容体結合阻害活性の誘導が認められた。
- ② カニクイザル (雄 2~4 例/群) に、本剤 (7.5 µg)、ARCT-021 (7.5 µg) 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回投与し、投与後 56 日まで複数時点における免疫応答 (抗 S タンパク質抗体、受容体結合阻害抗体、中和抗体及び細胞性免疫) が、起源株、アルファ株 (B.1.1.7 系統)、ベータ株 (B.1.351 系統) 及びガンマ株 (P.1 系統) に対し評価された。
 - ・ 抗 S タンパク質抗体、受容体結合阻害活性及び中和抗体について、いずれの株に対しても、本剤群において 1 回目投与後以降、ARCT-021 群において 2 回目投与後以降の明確な誘導が認められた。56 日時点の中和抗体価は、いずれの株に対しても、本剤群が ARCT-021 群よりも高値であった。
 - ・ 細胞性免疫について、いずれの株に対しても ELISpot 法による IFN-γ 産生細胞数測定で、プラセボ群との比較で、本剤群及び ARCT-021 群における誘導が認められた。

⁸⁾ RNA 量、以下特記ない場合は同じ。

3.1.2 細胞性免疫応答及び感染防御応答 (CTD4.2.1.2-02、4.2.1.2-03、4.2.1.2-06 及び 4.2.1.2-08)

- ① C57BL6 マウス (雌 5 例/群) に ARCT-021 (0.2、2 又は 10 µg) 又はプラセボを投与し、その 30 日後に同量の 2 回目投与を行った。1 回投与から 7 日後のマウス及び 2 回投与から 20 日後のマウス脾臓内 T 細胞の分布 (CD4+、CD8+ 及びそれらの亜集団) について、IgG サブクラスをフローサイトメトリーで、IFN-γ 産生細胞数を ELISpot 法で解析した。結果から、ARCT-021 投与による Th1/Th2 比では Th1 優性な免疫応答が確認された。
- ② K18-hACE2 マウス (雌 5 例/群) に ARCT-021 (2 又は 10 µg) 又はプラセボを 1 回投与し、30 日後に、起源株を鼻腔内投与 (5×10^4 TCID₅₀ 又は 5×10^5 TCID₅₀) した。 5×10^5 TCID₅₀ 接種 5 日後ないし 14 日後までの臨床症状、ウイルス量 (脳及び肺、プラーク法) 及び肺組織像、並びに 5×10^4 TCID₅₀ 接種 5 日後のウイルス量 (肺及び脳、プラーク法及び RNA 量) が評価され、ARCT-021 群における臨床症状の抑制効果及びウイルス増殖抑制効果が確認された。
- ③ アカゲザル (雌/雄 4~5 例/群) に、ARCT-021 (5 又は 20 µg) 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回、若しくは ARCT-021 (20 又は 40 µg) を 1 回、筋肉内投与し、初回投与 42 日後に起源株を鼻腔内及び気管内に投与 (それぞれ 1×10^6 TCID₅₀ 及び 0.5×10^6 TCID₅₀) した。投与後の臨床症状、ウイルス量 (鼻咽頭スワブ及び気管支肺胞洗浄液、プラーク法)、中和抗体価 (受容体結合阻害活性、マイクロ中和法)、血清中のサイトカイン等の量、及び T 細胞内サイトカイン発現等が評価され、ARC-021 群における臨床症状の抑制効果及びウイルス増殖抑制効果が確認された。

申請者は、以上の ARCT-021 に対する試験結果について、発現する S タンパク質の類似する本剤の評価に適用可能と考察している。

3.2 安全性薬理試験

本剤を用いた独立した安全性薬理試験は実施されていない。申請者は、ウサギを用いた反復投与毒性試験における評価から、本剤の投与による心血管系、呼吸器系、中枢神経系への影響は認められなかった旨を説明している (CTD4.2.3.2)。

3.R 機構における審査の概略

機構は、提示された効力を裏付ける試験の結果から、本剤の感染防御効果は期待できるものとする。また、提示された安全性薬理試験の結果から、本剤の安全性について特に懸念事項はないものとする。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤を用いた非臨床薬物動態試験は実施されていない。本剤の薬物動態に関する資料として、mRNA-2002 を原薬とする LNP 製剤 (ARCT-021) を用いたマウス及びウサギの生体内分布試験成績等が提出された。

マウス及びウサギの血漿及び組織中の mRNA-2002 濃度は、サンドイッチ核酸ハイブリダイゼーションとシグナル増幅用分岐 DNA 技術を用いた化学発光分析法⁹⁾により測定された。マウス及びウサギの血漿及び組織中の ATX-126 は、液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (LC-MS/MS) 法¹⁰⁾によ

⁹⁾ 定量下限はマウス血漿で 0.49 pg/mL、マウス組織で 3.0 pg/mL、ウサギ血漿で 0.49 pg/mL、ウサギ組織で 3.91 pg/mL。

¹⁰⁾ 定量下限はマウス及びウサギの血漿で 25.0 ng/mL、マウス及びウサギの組織で 250~500 ng/g。

り、マウスの血漿及び組織中の S タンパク質は、Jess シンプルウエスタンブロット法¹¹⁾により測定された。

なお、特に記載のない限り、mRNA-2002、ATX-126 及び S タンパク質の濃度は、平均値±標準偏差で示す。

4.1 吸収

本剤はワクチンであるため、吸収に関する試験は実施されなかった。mRNA-2002、ATX-126 及び S タンパク質の血漿中薬物動態は、ARCT-021 のマウス単回投与生体内分布試験において評価された。結果は、4.2.1 に示す。

4.2 分布

4.2.1 マウス単回筋肉内投与における生体内分布 (CTD4.2.2.3-02、参考)

雌雄マウス (各時点雌雄各 6 匹) に、25 又は 50 µg の ARCT-021 が単回筋肉内投与された。投与後 31 日目までの計 8 時点で、血漿、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、大腿直筋 (投与部位)、リンパ節 (鼠径及び膝窩)、精巣及び卵巣¹²⁾ が採取され、mRNA-2002、ATX-126 及び S タンパク質が測定された。

<mRNA-2002>

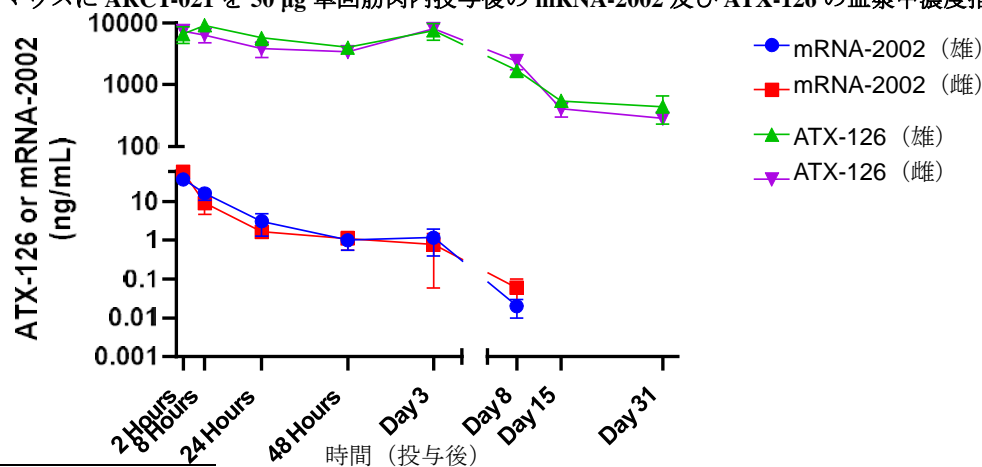
mRNA-2002 は、ARCT-021 の投与 2 時間後の時点で血漿及び全ての組織で検出された。投与後 31 日目に検出された 25 µg 投与群の筋肉 (雄 11.29 pg/mg (5 検体中 4 検体で定量下限未満 (BLOQ))¹³⁾、雌 17.09±22.65 pg/mg (5 検体中 3 検体で BLOQ))、並びに 50 µg 投与群の筋肉 (雄 27.78 pg/mg (5 検体中 4 検体で BLOQ)¹³⁾、雌 14.29±11.56 pg/mg (5 検体中 2 検体で BLOQ)) 及び鼠径リンパ節 (雌雄 1.39 pg/mg¹²⁾) を除き、投与後 31 日目までに血漿及び全ての組織から消失した (

図 1 及び図 2)。

筋肉における mRNA-2002 の雌雄平均半減期は、25 及び 50 µg 投与群でそれぞれ 46 及び 70 時間であった。

申請者は、mRNA-2002 は血漿で検出されていることから、リンパ節や脾臓への分布は全身曝露の可能性と、投与部位 (筋肉) の免疫細胞に取り込まれたのち運ばれた可能性を示すと説明している。

図 1 マウスに ARCT-021 を 50 µg 単回筋肉内投与後の mRNA-2002 及び ATX-126 の血漿中濃度推移



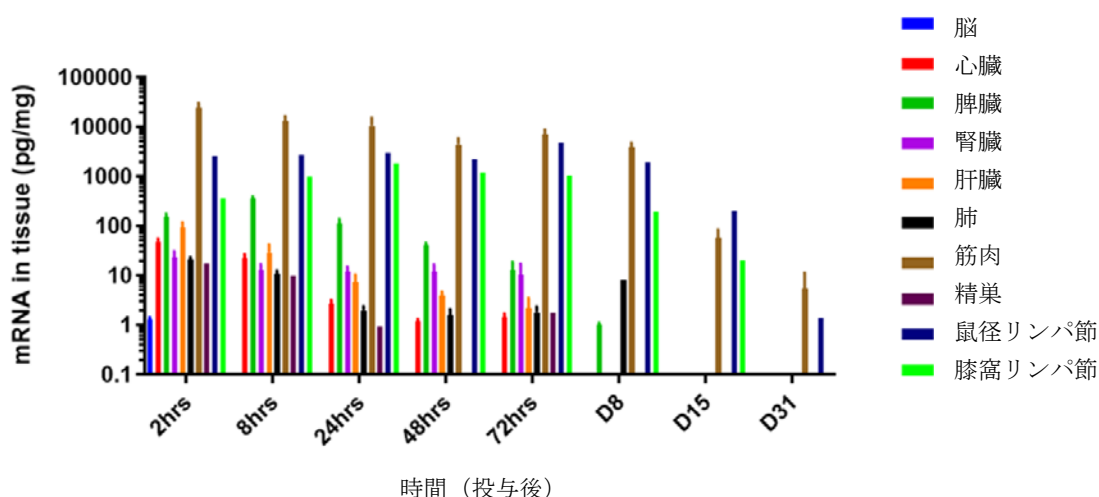
11) 定量下限は血漿で 48 pg/mL、組織で 12 pg/mL。

12) 試料のサイズが小さいため、リンパ節、精巣及び卵巣はプールして測定。各時点で 1 測定値しか得られないため正確には平均値ではない。

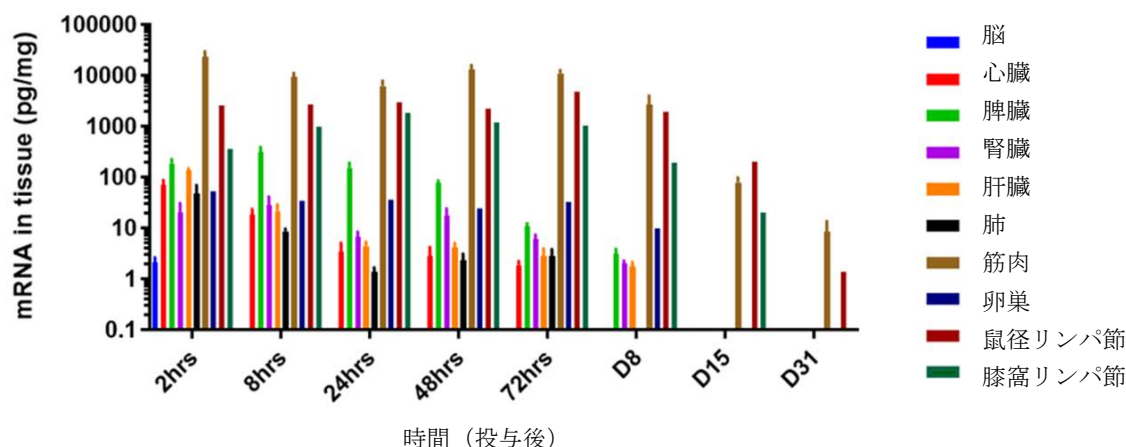
13) 1 測定値のみ利用可能だったため正確には平均値ではない。

図2 マウスに ARCT-021 を 50 µg 単回筋肉内投与後の mRNA-2002 の組織中濃度

<雄>



<雌>



<ATX-126>

ATX-126 は、ARCT-021 の投与 2 時間後の時点で、25 及び 50 µg 投与群の脳¹⁴⁾ 並びに 25 µg 投与群の精巣を除き、血漿及び全ての組織で検出された (血漿は図 1)。最も高い濃度は筋肉 (50 µg 投与群の雄 $997.2 \pm 386.5 \mu\text{g/g}$ 、雌 $659.8 \pm 157.2 \mu\text{g/g}$) 及び鼠径リンパ節 (50 µg 投与群の雄雌 $190.0 \mu\text{g/g}$ ¹²⁾) で、次いで膝窩リンパ節で認められた。その他の組織では、高い濃度で検出された組織と比較すると、1/10~1/300 と低い濃度を示した。投与後 31 日目では両投与群とも、ほとんどの組織で投与量の 1% 未満であったが、肝臓及び筋肉ではそれぞれ平均で投与量の 4% 及び 3% が検出された。

筋肉における ATX-126 の雌雄平均半減期は、25 及び 50 µg 投与群でそれぞれ 32 及び 64 日¹⁵⁾ であった。

<S タンパク質>

S タンパク質は、25 µg 投与群では筋肉、肺、リンパ節及び卵巣、50 µg 投与群では筋肉、リンパ節及び卵巣並びに血漿で検出され、他の組織では検出されなかった。組織のうち最も高い濃度で認められた

¹⁴⁾ 50 µg 投与群では 20 試料中 1 試料に非常に低い濃度で検出。

¹⁵⁾ 雄は算出できず、雌のみの平均値。

筋肉では、いずれの投与群でも概ね投与後 48 時間から検出され、投与後 72 時間又 8 日をピーク (50 µg 投与群では雄 12.22±12.84 ng/g、雌 96.92±43.69 ng/g¹⁶⁾) に投与後 15 日で検出されなくなった。リンパ節は、25 µg 投与群では 1 時点で認められたのみだったが、50 µg 投与群では投与後 2 時間から検出され、明確なピークは示さず投与後 31 日目 (鼠径リンパ節:雌雄 13.71 ng/g¹²⁾、膝窩リンパ節:雌雄 17.73 ng/g¹²⁾) でも検出された。血漿は同じく 50 µg 投与群で、投与後 24 時間から検出され、投与後 72 時間又 8 日をピーク (雄 27.10±23.81 ng/mL¹⁶⁾、雌 40.48±32.81 ng/mL¹⁶⁾) として投与後 31 日目 (雄 8.20±2.84 ng/mL¹⁶⁾、雌 12.57±19.86 ng/mL¹⁶⁾) でも検出された。肺及び卵巣は投与後 2 時間から検出され、肺は投与後 8 日で検出されなくなり、卵巣は時間経過に伴い減少していき、投与後 31 日目で 0.1 ng/g¹²⁾ となった。

4.2.2 ウサギ反復筋肉投与における生体内分布 (CTD4.2.3.2-02)

ウサギ (主試験群:雌雄各 5 例、休薬群:雌雄各 2 例) に、PBS 及び RNA 量として 20 又は 40 µg の ARCT-021 が、隔週で 3 回筋肉内投与された (5.2 参照)。1 回目投与後 31 日目 (主試験群:最終投与後 48 時間) と 57 日目 (休薬群:最終投与後 28 日目) の剖検時に血漿及び組織¹⁷⁾ が採取され、mRNA-2002 及び ATX-126 の濃度が測定された。

<mRNA-2002>

1 回目投与後 31 日目:mRNA-2002 は筋肉 (投与部位) では 1 例 (40 µg 投与群の雌 1.31 pg/mg) のみに認められ、脾臓では投与量に依存して低い濃度 (40 µg 投与群の雄 1.58±0.82 pg/mg、雌 1.37±0.72 pg/mg) で検出された。その他の組織からは検出されなかった。

1 回目投与後 57 日目:mRNA-2002 は血漿及び全ての組織で検出されなかった。

<ATX-126>

ATX-126 は、血漿、筋肉、腸間膜リンパ節、肝臓、脾臓及び卵巣で検出され、その他の組織からは検出されなかった。40 µg 投与群の結果を表 7 に示す。

57 日目に肝臓、脾臓、筋肉及び卵巣で検出されたが、いずれの組織においても毒性学的意義のある病理組織学的所見はみられなかった。

¹⁶⁾ 1 つ以上の検体で定量下限未満。

¹⁷⁾ mRNA-2002 については、肺、肝臓、脾臓、筋肉 (投与部位)、腸間膜リンパ節及び卵巣、ATX-126 については、血漿、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、筋肉 (投与部位)、腸間膜リンパ節、精巣及び卵巣。なお、精巣はマウスの組織分布試験において低濃度しか検出されなかったため、mRNA-2002 の評価は行わなかった。筋肉では 4 カ所の投与部位があるが、それらのうち 2 カ所を mRNA-2002 及び ATX-126 の分析に用いた。

表7 ウサギに ARCT-021 を 40 µg 反復筋肉内投与後の ATX-126 の血漿及び組織中濃度

組織	雌雄	ATX-126 濃度 (平均値±標準偏差) (血漿: ng/mL、組織 ng/g)	
		1 回目投与後 31 日目	1 回目投与後 57 日目
		血漿	雄 47.2±13.5 ^{a)}
	雌 114.1±51.6	BLOQ	
筋肉 (投与部位 2) ^{b)}	雄 1060 ^{a)}	BLOQ	
	雌 2000 ^{a)}	722 ^{a)}	
筋肉 (投与部位 3) ^{b)}	雄 22200.0±3111.3 ^{a)}	BLOQ	
	雌 875 ^{a)}	BLOQ	
腸間膜リンパ節	雄 BLOQ	BLOQ	
	雌 357 ^{a)}	BLOQ	
肝臓	雄 3448.0±288.3	5160.0±1909.2	
	雌 4476.0±895.8	3280.0±537.4	
脾臓	雄 5426.0±3074.7	5060.0±919.2	
	雌 4166.0±1616.7	3255±1237.4	
卵巣	雌 455.0±171.7 ^{a)}	442.0±168.3	

イタリック: 1 測定値のみ利用可能だったため正確には平均値ではない。

a) 1 つ以上の検体で定量下限未滿。

b) 本剤 3 回投与のうち、投与部位 2 は 1 回目と 3 回目の、投与部位 3 は 2 回目の投与部位。

4.3 代謝 (CTD4.2.2.4-01~4.2.2.4-03、参考)

mRNA-2002 及び S タンパク質の代謝を評価する試験は実施されていないが、mRNA-2002 は小さなオリゴマー及びモノヌクレオチドに、S タンパク質はペプチド及びアミノ酸に分解されると予想される。また、LNP の構成成分である DSPC、コレステロール及び PEG2000-DMG は、既承認薬で使用実績があることから、これら添加物の代謝を評価する試験は実施されていない。

LNP の構成成分のうち、新規の脂質 ATX-126 の代謝は、マウス、ウサギ、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞、ラット、ウサギ及びヒトの肝 S9、並びにウサギ血漿とインキュベーションすることにより *in vitro* で評価し、マウスの血漿、尿、胆汁及び肝臓試料を用いて *in vivo* でも評価した。主な試験の概要を以下に示す。

ATX-126 をヒトの肝ミクロソーム、肝 S9 及び肝細胞とインキュベーションしたとき、酸化及び脱水素化による 2 種類の代謝物が生成した。ヒト試料とのインキュベーションで同定された全ての代謝物は、マウス及びサルのインキュベーションでも検出されたが、ラットでは検出されなかった。これらの *in vitro* 試験では、親化合物の ATX-126 はいずれの種でも最も豊富な化合物関連成分として検出され、ATX-126 のターンオーバーは非常に低いことが示された。また、マウスに ATX-126 と siRNA を含む LNP 製剤 (ATX-LNP siRNA¹⁸⁾ を単回静脈内投与し、投与後 24 時間に採取した血漿、尿、胆汁及び肝臓試料を用いて、ATX-126 の *in vivo* 代謝を検討したところ、エステル加水分解、酸化、N-脱メチル化又は脱水素化による 7 種類の代謝物が同定された。7 種類全ての代謝物が尿中に排泄され、血漿、胆汁又は肝臓で同定された 4 種類全ての代謝物は、血漿で 5~20% であった代謝物 1 種を除き、5% 未滿であった。

4.4 排泄

排泄に関する試験は実施されていない。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された試験成績及び以下の検討より、本剤に関する非臨床薬物動態に特段の問題はないと判断した。

¹⁸⁾ 非標的 siRNA を含む LNP 製剤、LNP の成分は本剤と同じ。

4.R.1 本剤の非臨床薬物動態について

申請者は、本剤の自己増幅とその制御及び非臨床薬物動態について、以下のように説明した。

mRNA-2105 のレプリコンは VEEV に由来する。VEEV では構造タンパク質をコードする配列を、mRNA-2105 では S タンパク質をコードする配列に置換している。そのため、本剤投与で感染性ウイルス粒子は産生されず、また逆転写酵素を欠くため、宿主細胞 DNA に mRNA-2105 の配列が挿入されることはない。本剤は mRNA-2105 を LNP 製剤化したものであり、筋肉内投与後、主に投与部位の筋細胞及び抗原提示細胞（樹状細胞など）にエンドサイトーシスにより取り込まれると予想される（Vaccines (Basel) 2019; 7(4): 122、Vaccines (Basel) 2021; 9(2):147 等）。LNP から細胞質内に放出された mRNA-2105 は、VEEV レプリカーゼの複製機構により増幅し¹⁹⁾、細胞内リボソームによって S タンパク質抗原が翻訳される結果、期待される効果が得られると考える。細胞内で増幅した mRNA 及び翻訳タンパク質については、細胞内ヌクレアーゼ及び細胞内プロテアーゼによって分解・除去されると考えられる（Vaccines (Basel) 2021;9(2):97）。

通常、投与された mRNA は、生体内の核酸と同様に速やかに代謝されるが、LNP に封入することで mRNA が代謝されることなく細胞内に取り込まれる。そのため、LNP に封入した mRNA の体内動態は、封入される mRNA ではなく、主に LNP の組成や粒子の大きさに依存する（Mol Ther Nucleic Acids 2019; 15: 1-11、Nanomedicine (Lond) 2016; 11: 673-92）。本剤及び ARCT-021 の成分は類似しており、LNP の組成及び LNP : mRNA 比は同じであるため、ARCT-021 の成分の組織分布及び消失の結果（4.1 及び 4.2）は、本剤に外挿可能であると考ええる。

代謝については、両ワクチンで新規のイオン化脂質である ATX-126 について実施し、結果は 4.3 のとおりであった。

本剤の胎盤移行性については、ARCT-021 のウサギ受胎能、胚・胎児及び発生後の発生毒性試験（CTD4.2.3.5.3-01）から考察した。mRNA-2002 は、10 µg 投与群の 20 検体中 1 検体の胎児の血漿（8.19 pg/mL）を除き、いずれの投与群においても胎盤及び胎児の組織で検出されなかった。また、ATX-126 は、胎盤では 10 及び 20 µg 投与群で検出されたが（10 µg 投与群：275.0±33.9 ng/g、20 µg 投与群：387.6±117.8 ng/g）、いずれの投与群においても胎児の血漿及び組織で検出されなかった。以上の結果から、ARCT-021 は母動物から胎児へほとんど移行しないと考えられ、本剤も同様と考えられる。

機構は、以下のとおり考える。

主に ARCT-021 の試験成績から、本剤の分布・消失に係る薬物動態を説明することは許容可能であり、申請者の説明及び提出された非臨床動態試験成績（4.1～4.3）から、本剤の薬物動態特性について一定の把握は可能と判断する。従来の非自己増幅型 mRNA と比べると、自己増幅型 mRNA は生体内で長く維持される可能性もあるが、mRNA について蓄積などの特段の懸念を示す結果は得られておらず、投与後は時間経過に伴い生体内から消失していくことが示されている。S タンパク質は、マウス生体内分布試験で主に投与部位の筋肉、リンパ節及び血漿で検出されており mRNA と分布域に相違はない。また、時間経過とともに減少する傾向が示されていることから、最終的には残存しないと推察できる。なお、脂質の ATX-126 については、半減期が長く、長期にわたって残存する可能性が高いものの、ウサギ反復投

¹⁹⁾ 細胞質に放出された mRNA-2105 からレプリカーゼ（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ含む）が発現し、そのレプリカーゼにより mRNA-2105 に相補的なマイナス鎖 RNA が生じる。マイナス鎖 RNA からレプリカーゼにより mRNA-2105 が再び合成される際に、S タンパク質の mRNA も同時に合成される（J Gen Virol 2015;96(9):2483-2500、Gene Ther 2021;28(3-4):117-129）。

与毒性試験において有害な病理組織学的所見は認められていない (5.2 参照)。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の毒性に関する試験として、本剤を用いた反復投与毒性試験の他、本剤とは異なるアミノ酸配列を有する S タンパク質をコードした mRNA を、本剤と同じ組成の LNP に封入した ARCT-021 を用いた反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、ARCT-021 投与では、マウス及びカニクイザルにおいて S タンパク質に対する IgG 及び SARS-CoV-2 に対する中和抗体の産生が認められ (3.1.1 参照)、本剤の安全性評価に利用できると判断されている。

5.1 単回投与毒性試験

本剤を用いた単回投与毒性試験は実施されていないが、本剤の単回投与時の毒性 (急性毒性) は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験 (CTD4.2.3.2-03) の初回投与後の結果から評価された。本剤投与による死亡はなく、一過性の軽度な体温上昇が認められた。

5.2 反復投与毒性試験

本剤及び ARCT-021 を用いたウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験が実施された (表 8)。主な所見は、投与部位における炎症性変化であった。

表 8 本剤及び ARCT-021 を用いた主な反復投与毒性試験

被験物質	試験系	投与経路	投与期間	用量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	主な所見	無毒性量 ($\mu\text{g RNA/body}$)	CTD
本剤	雌雄ウサギ (NZW)	筋肉内	4 週間 (3 回 ^{a) b) c)} + 休薬 4 週間	0 ^{d)} , 16.75, 25.1 又は 33.55	≥ 16.75 : 投与部位における骨格筋の変性・炎症、皮下組織の炎症、赤血球パラメータ (赤血球等)・血小板数の減少、好中球数・単球数・フィブリノゲンの増加、IP-10・IL-6・MCP-1 の増加 回復性: あり	33.55	4.2.3.2-03
ARCT-021			4 週間 (3 回 ^{a) d) e)} + 休薬 4 週間	0 ^{e)} , 20 又は 40	≥ 20 : 投与部位における骨格筋の変性・炎症、皮下組織の炎症、赤血球パラメータ (赤血球等) の減少、フィブリノゲン・CRP の増加、IP-10・IL-6・MCP-1 の増加 回復性: あり	40	4.2.3.2-02

a) 試験開始 1、15 及び 29 日目に、背部又は腰部 (1 又は 2 カ所) に投与

b) 試験開始 31 日目に S タンパク質に対する IgG 産生が認められている。

c) 容量: 0.5 mL/body、d) 試験開始 15、29、31 及び 57 日目に S タンパク質に対する IgG 産生が認められている。

e) 容量: 0.4 mL/body (20 $\mu\text{g RNA/body}$ 群) 又は 0.8 mL/body (0 又は 40 $\mu\text{g RNA/body}$ 群)、f) 溶媒: 生理食塩液

g) 溶媒: PBS

5.3 遺伝毒性試験

本剤に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成され、新添加剤 (ATX-126、コレステロール、PEG2000-DMG 及び DSPC) にも遺伝毒性の懸念がないことから (2.R.1.2 参照)、本剤を用いた遺伝毒性試験は実施されていない。

5.4 がん原性試験

本剤は臨床での使用が 6 カ月以上継続される医薬品ではないことから、本剤を用いたがん原性試験は実施されていない。

5.5 生殖発生毒性試験

ARCT-021を用いたウサギにおける生殖発生毒性試験が実施された(表9)。ARCT-021投与により、親動物で体重増加量の低値が認められたが、次世代への影響は認められなかった。なお、親動物に対する無毒性量(10 µg RNA/body)における安全域は、臨床推奨用量投与時と比較して体重換算用量比で30倍であった。以上を踏まえ、本剤投与による安全性上の懸念は低いと判断されている。

表9 ARCT-021を用いた生殖発生毒性試験

試験の種類	試験系	投与経路	投与期間	用量 (µg RNA/body)	主な所見	無毒性量 (µg RNA/body)	CTD
受胎能及び着床までの初期胚発生、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能試験	雌ウサギ(NZW)	筋肉内	雌：交配前28日～妊娠28日(計5回 ^{a)})	0 ^{b)} 、10 ^{c)} 、20 ^{c)}	母動物 ^{d)} 20：体重増加量の低値 胚・胎児 10、20 ^{d)} ：なし F1出生児 10、20 ^{d)} ：なし	母動物(一般毒性、生殖能)：10 胚・胎児：20 F1出生児：20	4.2.3.5.3-01

a) 交配開始前28及び14日、妊娠0、14及び28日目に、背部又は腰部1カ所に投与、b) 溶媒：PBS、c) ARCT-021(20 µL/µg RNA)

d) 20µg RNA群では、交配開始前15日、交配後29日目(帝王切開時)及び分娩後27日における母動物、妊娠29日目(帝王切開時)の胎児、及び分娩後27日目のF1出生児においてSタンパク質に対するIgG産生が確認されている。

5.6 局所刺激性試験

本剤の局所刺激性は、ウサギにおける反復筋肉内投与毒性試験(CTD4.2.3.2-03)のドレイズスコア及び病理組織学的検査結果から評価され、本剤の投与部位に毒性学的意義のある所見は認められなかった。

5.R 機構における審査の概略

提出された資料より、機構は、本剤の毒性に特段の問題はないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請において、臨床薬理試験は実施されていない。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性に関する評価資料として、表 10 に示す 4 試験が提出された。

表 10 臨床試験一覧

試験名 (実施国)	相	対象 (すべて健康成人)	登録例数	用法・用量の概略 ^{a) b)}	試験の 目的
海外					
ARCT-021-04 (米国、シンガポール)	II	18 歳以上	初回免疫パート 581 例 A 群 146 例 B 群 145 例 C 群 145 例 D 群 145 例	A 群：ARCT-021 7.5 μ g を 1 回接種 28 日後に プラセボを接種 B 群：ARCT-021 5 μ g を 28 日間隔で 2 回接種 C 群：ARCT-021 7.5 μ g を 28 日間隔で 2 回接種 D 群：プラセボを 28 日間隔で 2 回接種	免疫原性 安全性
			追加免疫パート 228 例 ²⁰⁾ ARCT-021 群 44 例 本剤群 41 例 ARCT-165 群 42 例 プラセボ群 99 例	初回免疫の 2 回目接種 ^{c)} から 6 カ月後に本剤 5 μ g、ARCT-021 5 μ g、ARCT-165 5 μ g 又は プラセボを 1 回接種。	免疫原性 安全性
ARCT-154-01 (ベトナム)	I/II /III	パート 1 18 歳以上 60 歳未満	パート 1：100 例 本剤群 75 例 プラセボ群 25 例 パート 2：302 例 本剤群 226 例 プラセボ群 75 例 パート 3a：600 例 本剤群 448 例 プラセボ群 152 例	パート 1： 本剤 5 μ g 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回 接種。2 回目接種 2 カ月後に、本剤群は プラセボを、プラセボ群は本剤 5 μ g をそれ ぞれ 28 日間隔で 2 回接種。 パート 2 及びパート 3a： 本剤 5 μ g 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回 接種。2 回目接種 2 カ月後に、プラセボ群 には本剤 5 μ g を 28 日間隔で 2 回接種。 本剤群は、本剤又はプラセボに 3:1 で再割 り付けし、本剤 5 μ g 1 回及びその 28 日後 プラセボ 1 回接種、又はプラセボ 2 回接種	免疫原性 安全性
		パート 3b 18 歳以上	16107 例 本剤群 8059 例 プラセボ群 8048 例	本剤 5 μ g 又はプラセボを 28 日間隔で 2 回 接種。2 回目接種 2 カ月後に本剤群はプラセボ を、プラセボ群は本剤 5 μ g をそれぞれ 28 日 間隔で 2 回接種。	有効性 安全性
ARCT-165-01 (シンガポール、米国、南アフリカ)	I/II	コリナティ 2 回接種し、 5 カ月以上経過した 21 歳以上 65 歳以下の人	コホート B ²¹⁾ 36 例 本剤群 12 例 ARCT-021 群 12 例 ARCT-165 群 12 例	本剤 5 μ g、ARCT-021 5 μ g 又は ARCT-165 5 μ g を 1 回接種	免疫原性 安全性
国内					
ARCT-154-J01 (日本)	III	初回免疫を実施し、追加 免疫を 3 カ月以上前に 実施した 18 歳以上の人	828 例 本剤群 420 例 コリナティ群 408 例	本剤 5 μ g 又はコリナティ (トジナメランとし て 30 μ g) を 1 回接種	免疫原性 安全性

- a) 用量 (μ g) は特記ない場合、各製剤の RNA 量。接種経路は全て筋肉内注射。プラセボは生理食塩液。
b) ARCT-021 は起源株、本剤 (ARCT-154) は B1 系統 (D614G) 等の変異を含む起源株、ARCT-165 は、ベータ (B.1.351) 変異株の S タンパク質をそれぞれコードする (2.1.4 表 1 参照)
c) 初回免疫パートで A、B、C 群に割り当てられた被験者を 1:1:1:1 で ARCT-021、本剤 (ARCT-154)、ARCT-165 又はプラセボに割り付け

主な臨床試験の概略について、以下に記載する。

- ²⁰⁾ 初回免疫パートでプラセボ群に割り当てられた被験者の 2 例 (ARCT-021 及び本剤接種各 1 例) が合計人数に含まれる。
²¹⁾ ARCT-165-01 試験は、SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴がないコホート A、SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴があるコホート B が設定されていたが、本申請にはコホート B のみ提出された。

7.1 第Ⅱ相試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD 5.3.5.1-03 : ARCT-021-04 試験、実施期間 : 2021 年 1 月～2022 年 3 月)

ARCT-021-04 試験は、初回免疫として ARCT-021 接種における安全性及び免疫原性を検討することを目的とした初回免疫パート、初回免疫パートで ARCT-021 又はプラセボを筋肉内接種された被験者に対し、6 カ月後に ARCT-021、本剤、ARCT-165 又はプラセボ (初回免疫パートでプラセボのみを接種された被験者は、ARCT-021、本剤又は ARCT-165 のいずれかを接種) を筋肉内接種する追加免疫パートで構成された²²⁾。以下に初回免疫パートについて記載する。

18 歳以上の SARS-CoV-2 感染歴のない²³⁾ 健康成人を対象 (目標例数 : 600 例 (18 歳～55 歳 300 例、56 歳以上 300 例とし、A 群、B 群、C 群及び D 群各 150 例)) に、ARCT-021 の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検²⁴⁾ プラセボ対照並行群間比較試験が米国及びシンガポールの 15 施設で実施された。被験者は、年齢 (18～55 歳、56 歳以上) で層別され、無作為化された。各群の用法・用量は、以下のとおりであった。

A 群 : ARCT-021 7.5 µg を 1 回接種 28 日後にプラセボ (生理食塩液) を接種

B 群 : ARCT-021 5 µg を 28 日間隔で 2 回接種

C 群 : ARCT-021 7.5 µg を 28 日間隔で 2 回接種

D 群 : プラセボを 28 日間隔で 2 回接種

本試験に組み入れられて無作為化された 581 例のうち、580 例 (A 群 146 例、B 群 145 例、C 群 144 例、D 群 145 例) に 1 回以上治験薬が接種され、ITT 及び安全性解析対象集団とされた。また、ITTのうち、治験薬接種前後で免疫原性のデータが利用可能な 577 例 (A 群 143 例、B 群 145 例、C 群 144 例、D 群 145 例) が mITT とされ、免疫原性の解析対象集団とされた。

免疫原性の主な評価項目の結果は表 11 のとおりであった。

表 11 起源株に対する血清中和抗体反応 (mITT)

		A 群 (N=143)	B 群 (N=145)	C 群 (N=144)	D 群 (N=145)
ベース ライン	n	131	140	134	141
	GMC (IU/mL) ^{a)}	4.40 [4.03, 4.80]	5.14 [4.47, 5.90]	5.31 [4.57, 6.18]	4.75 [4.30, 5.25]
1 回目接種 28 日後	N	126	130	129	133
	GMC (IU/mL) ^{a)}	6.42 [5.44, 7.59]	6.84 [5.74, 8.14]	7.61 [6.20, 9.33]	4.53 [4.13, 4.96]
	GMFR ^{a)}	1.5 [1.2, 1.8]	1.4 [1.1, 1.7]	1.5 [1.2, 1.8]	1.0 [0.9, 1.1]
	抗体反応例数 ^{b)}	16	14	24	4
	SRR (%) ^{c)}	12.7 [7.4, 19.8]	10.8 [6.0, 17.4]	18.6 [12.3, 26.4]	3.0 [0.8, 7.5]
2 回目接種 28 日後	N	114	116	117	116
	GMC (IU/mL) ^{a)}	5.47 [4.61, 6.48]	13.37 [10.65, 16.79]	15.31 [11.89, 19.72]	4.21 [3.89, 4.57]
	GMFR ^{a)}	1.3 [1.1, 1.6]	2.7 [2.2, 3.5]	2.9 [2.2, 3.7]	0.9 [0.8, 1.0]
	抗体反応例数 ^{b)}	10	50	50	1
	SRR (%) ^{c)}	8.8 [4.3, 15.5]	43.1 [33.9, 52.6]	42.7 [33.6, 52.2]	0.9 [0.0, 4.7]

N=解析対象例数、n=評価時点で欠測データがない例数、[] 内の数値は両側 95%CI

抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられ、抗体価が ULOQ より大きく実測値が入手できない場合、解析には ULOQ の値が用いられた (定量範囲 (LLOQ～ULOQ) : 7.84～215.69 (起源株))

a) 両側 95%CI は抗体濃度の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差について t 分布を仮定し算出

b) 抗体反応の定義 (初回免疫前の抗体濃度 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数。

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

²²⁾ 本試験の主目的は、初回免疫における ARCT-021 の安全性、免疫原性をプラセボと比較評価し、第Ⅲ相試験で使用する用量及びスケジュールを設定することであった。

²³⁾ SARS-CoV-2 検査で陽性歴がある者、又は臨床的に COVID-19 感染症と診断された者は除外された。

²⁴⁾ 治験責任医師、実施医療機関の担当者、被験者及び試験実施を監視した機関の担当者が盲検とされた。

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象²⁵⁾ (局所性 (疼痛、紅斑 (発赤)、腫脹 (硬結)、注射部位圧痛) 及び全身性 (発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、めまい、嘔吐)) : 治験薬接種後 7 日間 (被験者日誌により収集)
- 特定外有害事象 (治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象 : 治験薬接種から治験終了まで

特定有害事象を表 12 に示す。

表 12 各回接種後における特定有害事象 (ITT)

MedDRA PT	1 回目				2 回目			
	A 群 N=142	B 群 N=142	C 群 N=144	D 群 N=146	A 群 N=127	B 群 N=130	C 群 N=137	D 群 N=135
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体)	122 (85.9)	122 (85.9)	128 (88.9)	40 (27.4)	28 (22.0)	95 (73.1)	111 (81.0)	31 (23.0) ^{d)}
疼痛	75 (52.8)	69 (48.6)	83 (57.6)	12 (8.2)	10 (7.9)	43 (33.1)	61 (44.5)	8 (5.9) ^{d)}
紅斑 (発赤)	21 (14.8)	28 (19.7)	16 (11.1)	11 (7.5)	9 (7.1)	19 (14.6)	11 (8.0)	12 (8.9) ^{d)}
腫脹 (硬結)	16 (11.3)	22 (15.5)	13 (9.0)	8 (5.5)	6 (4.7)	15 (11.5)	6 (4.4)	4 (3.0) ^{d)}
注射部位圧痛	113 (79.6)	107 (75.4)	120 (83.3)	29 (19.9)	19 (15.0)	88 (67.7)	103 (75.2)	21 (15.6) ^{d)}
全身性 (全体)	142 (100.0)	142 (100.0)	143 (99.3)	143 (97.9) ^{b)}	123 (96.9)	129 (99.2)	133 (97.1) ^{e)}	134 (99.3)
発熱 ^{a)}	6 (4.2)	3 (2.1)	4 (2.8) ^{c)}	0 ^{c)}	1 (0.8) ^{f)}	4 (3.1) ^{g)}	9 (6.6) ^{h)}	0 ^{d)}
頭痛	61 (43.0)	49 (34.5)	57 (39.6)	28 (19.2) ^{b)}	16 (12.6)	39 (30.0)	56 (40.9) ^{e)}	22 (16.3)
疲労	67 (47.2)	52 (36.6)	58 (40.3)	30 (20.5) ^{b)}	18 (14.2)	43 (33.1)	61 (44.5) ^{e)}	29 (21.5)
筋肉痛	63 (44.4)	41 (28.9)	57 (39.6)	12 (8.2) ^{b)}	8 (6.3)	45 (34.6)	45 (32.8) ^{e)}	19 (14.1)
関節痛	30 (21.1)	22 (15.5)	25 (17.4)	12 (8.2) ^{b)}	4 (3.1)	22 (16.9)	33 (24.1) ^{e)}	13 (9.6)
悪心	15 (10.6)	12 (8.5)	9 (6.3)	11 (7.5) ^{b)}	7 (5.5)	9 (6.9)	12 (8.8) ^{e)}	7 (5.2)
悪寒	41 (28.9)	24 (16.9)	33 (22.9)	3 (2.1) ^{b)}	3 (2.4)	17 (13.1)	31 (22.6) ^{e)}	7 (5.2)
下痢	17 (12.0)	18 (12.7)	23 (16.0)	14 (9.6) ^{b)}	9 (7.1)	13 (10.0)	15 (10.9) ^{e)}	17 (12.6)
めまい	11 (7.7)	14 (9.9)	13 (9.0)	13 (8.9) ^{b)}	9 (7.1)	6 (4.6)	24 (12.4) ^{e)}	9 (6.7)
嘔吐	2 (1.4)	0	0	0 ^{b)}	0	0	0 ^{e)}	1 (0.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) 38°C以上 (口腔内体温)

b) N=145、c) N=143、d) N=134、e) N=136、f) N=123、g) N=129、h) N=131

Grade 3 以上の局所性有害事象は、1 回目 A 群 9 例 (6.3%)、B 群 3 例 (2.1%)、C 群 6 例 (4.2%)、2 回目 C 群 4 例 (2.9%)、Grade 3 以上の全身性有害事象は 1 回目 A 群 9 例 (6.3%)、B 群 2 例 (1.4%)、C 群 1 例 (0.7%)、D 群 1 例 (0.7%) 例、2 回目 A 群 2 例 (1.6%)、B 群 2 例 (1.5%)、C 群 8 例 (5.8%)、D 群 3 例 (2.2%) に認められた。

いずれかの群に 2% 以上に認められた特定外有害事象及び副反応は表 13 のとおりであった。Grade3 以上の特定外有害事象は A 群 4 例 (2.8%)、B 群 6 例 (4.2%)、C 群 2 例 (1.4%)、D 群 5 例 (3.4%)、各コホートで 2 例以上に認められた Grade3 以上の有害事象は、A 群の高カリウム血症 2 例 (1.4%)、B 群の血圧上昇 2 例 (1.4%)、D 群の血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2 例 (1.4%) であった。Grade3 以上の特定外副反応は、A 群 2 例 (1.4%)、B 群 1 例 (0.7%)、C 群 1 例 (0.7%)、D 群 1 例 (0.7%) であり、複数例に認められた特定外副反応は認められなかった。

²⁵⁾ 有害事象の重症度は FDA のガイダンス (Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価されたが、加えて Grade 1 に満たない紅斑/発赤 (2.5cm 未満)、腫脹/硬結 (2.5cm 未満) 及び発熱 (37.5~37.9°C) について、Grade 0 として評価した。

表 13 いずれかの群に 2%以上認められた特定有害事象及びその副反応 (ITT)

MedDRA PT	A 群 N=144	B 群 N=145	C 群 N=145	D 群 N=146
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
有害事象				
全体	48 (33.1)	49 (34.0)	35 (24.1)	53 (36.3)
下痢	5 (3.4)	1 (0.7)	4 (2.8)	6 (4.1)
頭痛	4 (2.8)	3 (2.1)	2 (1.4)	3 (2.1)
疲労	3 (2.1)	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (2.1)
高カリウム血症	3 (2.1)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)
蕁麻疹	3 (2.1)	0	0	1 (0.7)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.4)	3 (2.1)	2 (1.4)	2 (1.4)
COVID-19	2 (1.4)	1 (0.7)	1 (0.7)	3 (2.1)
副反応				
全体	12 (8.3)	15 (10.4)	13 (9.0)	15 (10.3)
蕁麻疹	3 (2.1)	0	0	1 (0.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

重篤な有害事象は、初回ワクチン接種から Day208 までに B 群 3 例（小腸閉塞、心房細動、胆嚢炎各 1 例）、C 群 1 例（慢性リンパ性白血病）、D 群 3 例 5 件（虚血性脳卒中、偶発的過量投与、薬物乱用、深部静脈血栓症、肺静脈血栓症各 1 件）に認められ、いずれも因果関係は否定された。

治験中止に至った有害事象は、C 群 1 例（下痢）であり、2 回接種後に認められ、治験薬との因果関係が否定されなかった。

死亡に至った有害事象は認められなかった。

7.2 第Ⅲ相試験

7.2.1 海外第 I / II / III 相試験 (CTD 5.3.5.1-01 : ARCT-154-01 試験、実施期間 : 2021 年 8 月～実施中、データカットオフ日 : 2023 年 1 月 12 日)

ARCT-154-01 試験は、初回免疫として本剤接種における有効性、安全性及び免疫原性を検討することを目的として実施された。パート 1、2、3a ではプラセボ対照として本剤の免疫原性及び安全性が評価され、パート 3b ではプラセボ対照として本剤の有効性及び安全性が評価された²⁶⁾。

7.2.1.1 ARCT-154-01 試験パート 1、2、3a

18 歳以上の健康成人を対象²⁷⁾（目標例数 : パート 1 100 例、パート 2 300 例、パート 3a 600 例、各パートで本剤群又はプラセボ群の割合は 3 : 1）に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検²⁸⁾ プラセボ対照並行群間比較試験がベトナムの 16 施設で実施された。

用法・用量及び割り付けは、パート 1 では、本剤 5 µg 又はプラセボ（生理食塩液）に 3 : 1 で無作為割り付けとし、28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。また、2 回目接種から 2 カ月後（Day 92）に、プラセボ群には本剤を、本剤群にはプラセボを 28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。パート 2 及び 3a では、本剤 5 µg 又はプラセボに 3 : 1 で無作為割り付け²⁹⁾ し、28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。2 回目接種

²⁶⁾ 本申請には 3c パート（バクシゼブリアを対照とした免疫原性及び安全性の検討）の成績は提出されなかった。

²⁷⁾ パート 1 は 18 歳以上 60 歳未満の健康成人が対象

²⁸⁾ 治験責任医師、実施医療機関の担当者、被験者、試験実施を監視した機関の担当者及び試験を直接監視する治験依頼者の代表者が盲検とされた。

²⁹⁾ 年齢（18～60 歳未満、60 歳以上）及び COVID-19 の重症化リスク因子の有無（60 歳未満の場合）により層別割付された。

から2カ月後 (Day 92) に、初回割り付け時に本剤を接種された被験者は、本剤 5 µg 又はプラセボに 3 : 1 で無作為に割り付けられて1回筋肉内接種、さらに28日後にプラセボを筋肉内接種し、初回割り付け時にプラセボを接種された被験者は本剤 5 µg を28日間隔で2回接種された。

パート1、2及び3aにおいて³⁰⁾、無作為化された1002例のうち、1001例 (本剤群749例、プラセボ群252例) に1回以上治験薬が接種され、ITTとされた。また実際に接種された治験薬に基づき1001例 (本剤群748例、プラセボ群253例) が安全性解析対象集団とされた。治験薬を接種され、反応原性日誌を提出した被験者 (1回目接種後1001例 (本剤群748例、プラセボ群253例)、2回目接種後977例 (本剤群732例、プラセボ群245例)) が反応原性解析対象集団とされた。ITTのうち、治験実施計画書で規定された治験薬の接種をすべて評価時点まで受け、1日目にSARS-CoV-2感染症のエビデンスがなく、1回以上ワクチン接種後の免疫原性試験の結果が得られている本剤群724例、プラセボ群242例が免疫原性対象集団とされ、起源株に対する免疫原性の評価は、探索的に537例で実施された³¹⁾。

免疫原性の主要評価項目は、2回目接種28日後のSRRとされ、副次評価項目を含む免疫原性の結果は表14のとおりであった。

表14 起源株に対する血清中和抗体反応 (ARCT-154-01 試験パート1/2/3a、免疫原性対象集団)

		本剤群 (N=724)	プラセボ群 (N=242)
ベースライン	n	403	134
	GMC (IU/mL) ^{a)}	7.0 [6.6, 7.5]	6.5 [5.8, 7.3]
2回目接種28日後	n	392	131
	GMC (IU/mL) ^{a)}	145.7 [135.1, 157.2]	7.7 [6.9, 8.7]
	GMC比 (IU/mL) ^{a)}	18.9 [16.3, 21.9]	
	n	391	131
SRR	GMFR ^{a)}	20.9 [19.2, 22.9]	1.2 [1.1, 1.3]
	N1	391	131
	n1 ^{b)}	375	3
	SRR (%) ^{c)}	95.9 [93.4, 97.6]	2.3 [0.5, 6.5]

[] 内の数値は両側95%CI

N=解析対象例数、n=評価時点で欠測データがない例数、N1=SRRが評価可能であった例数、n1=抗体反応例数
抗体価がLLOQ未満の場合、解析には0.5×LLOQの値が用いられた (定量範囲 (LLOQ~ULOQ) : 10~111433 AU/mL (起源株)、1 IU/mL=1.275 AU/mL)

a) 両側95%CIは抗体値の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差についてt分布に基づき算出。

b) 抗体反応の定義 (初回免疫前の抗体濃度 (LLOQ未満の場合はLLOQの1/2) から4倍以上の上昇) を満たした例数。

c) 両側95%CIはClopper-Pearson法に基づき算出

安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象²⁵⁾ (局所性 (疼痛、紅斑 (発赤)、腫脹 (硬結)、注射部位圧痛) 及び全身性 (発熱、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、めまい、嘔吐)) : 治験薬接種後7日間 (被験者日誌により収集)
- 特定外有害事象 (治験薬接種後7日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後28日間
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象及び治験中止に至った有害事象 : 治験薬接種からDay210まで (本剤群、プラセボ群の有害事象は、2回目接種から2カ月後 (Day 92) までにに基づき集計)

³⁰⁾ パート1、2、3aは、2回目接種2カ月後 (Day 92、3回目接種の前) までは同じ用法、用量である。安全性及び免疫原性については各パートを併合して検討することが計画されていたことから、併合データで記載する。

³¹⁾ 539例の測定を計画し、541例の検体をマイクロ中和抗体価測定法 (バリデーション評価済) で測定。Day 1の検体欠落又はDay 1~Day 57期間にCOVID感染した4例を除く免疫原性対象集団537例について、探索的に解析した。

パート 1/2/3a で認められた特定有害事象を表 15 に示す。

表 15 各回接種後における特定有害事象 (パート 1/2/3a : 反応原性解析対象集団)

MedDRA PT	1 回目				2 回目			
	本剤群 N=748		プラセボ群 N=253		本剤群 N=732		プラセボ群 N=245	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	586 (78.3)	27 (3.6)	51 (20.2)	1 (0.4)	452 (61.7)	18 (2.5)	28 (11.4)	0
疼痛	485 (64.8)	6 (0.8)	34 (13.4)	1 (0.4)	359 (49.0)	4 (0.5)	16 (6.5)	0
紅斑 (発赤)	6 (0.8)	0	0	0	2 (0.3)	0	0	0
腫脹 (硬結)	25 (3.3)	0	1 (0.4)	0	13 (1.8)	0	0	0
注射部位圧痛	550 (73.5)	26 (3.5)	42 (16.6)	0	417 (57.0)	17 (2.3)	25 (10.2)	0
全身性 (全体)	557 (74.5)	21 (2.8)	120 (47.4)	2 (0.8)	506 (69.1)	36 (4.9)	93 (38.0)	1 (0.4)
発熱 ^{b)}	65 (8.7)	3 (0.4)	3 (1.2)	0	77 (10.5)	10 (1.4)	5 (2.0)	0
頭痛	271 (36.2)	6 (0.8)	56 (22.1)	1 (0.4)	271 (37.0)	14 (1.9)	45 (18.4)	1 (0.4)
疲労	404 (54.0)	8 (1.1)	72 (28.5)	1 (0.4)	391 (53.4)	18 (2.5)	59 (24.1)	0
筋肉痛	322 (43.0)	5 (0.7)	42 (16.6)	1 (0.4)	243 (33.2)	9 (1.2)	28 (11.4)	0
関節痛	222 (29.7)	9 (1.2)	35 (13.8)	1 (0.4)	204 (27.9)	10 (1.4)	22 (9.0)	0
悪心	37 (4.9)	0	5 (2.0)	0	36 (4.9)	0	5 (2.0)	0
悪寒	190 (25.4)	5 (0.7)	26 (10.3)	0	229 (31.3)	7 (1.0)	20 (8.2)	0
下痢	48 (6.4)	0	16 (6.3)	0	31 (4.2)	0	9 (3.7)	0
めまい	163 (21.8)	5 (0.7)	38 (15.0)	2 (0.8)	128 (17.5)	6 (0.8)	23 (9.4)	1 (0.4)
嘔吐	9 (1.2)	0	2 (0.8)	0	12 (1.6)	0	3 (1.2)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 1 以上の例数、b) 38°C以上、Grade 3 以上は 39°C以上

いずれかの群に 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応は表 16 のとおりであった。Grade 3 以上の特定外有害事象は本剤群 1 例 (歯痛) のみに認められ、因果関係は否定された。

表 16 いずれかの群に 1%以上認められた有害事象及び副反応 (安全性解析対象集団)

MedDRA PT	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=748)	プラセボ群 (N=253)	本剤群 (N=748)	プラセボ群 (N=253)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	245 (32.8)	92 (36.4)	44 (5.9)	14 (5.5)
頭痛	40 (5.3)	17 (6.7)	3 (0.4)	2 (0.8)
適用部位血種	24 (3.2)	11 (4.3)	0	0
高血圧	20 (2.7)	4 (1.6)	14 (1.9)	2 (0.8)
インフルエンザ	17 (2.3)	6 (2.4)	0	0
下痢	16 (2.1)	2 (0.8)	2 (0.3)	0
咳嗽	13 (1.7)	3 (1.2)	0	0
口腔咽頭痛	13 (1.7)	2 (0.8)	0	0
関節痛	10 (1.3)	5 (2.0)	0	1 (0.4)
咽頭炎	9 (1.2)	5 (2.0)	0	0
疲労	8 (1.1)	1 (0.4)	4 (0.5)	1 (0.4)
注射部位血腫	8 (1.1)	2 (0.8)	0	0
鼻漏	8 (1.1)	1 (0.4)	0	0
背部痛	7 (0.9)	3 (1.2)	0	0
歯痛	7 (0.9)	4 (1.6)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

重篤な有害事象は、本剤群 14 例 (1.9% : COVID-19 11 例、上気道感染、足骨折、皮膚囊腫各 1 例)、プラセボ群 16 例 (6.3% : COVID-19 12 例、心房細動、蕁麻疹、筋損傷、頭位性回転性めまい各 1 例) に認められた。そのうち、プラセボ群の心房細動及び蕁麻疹 1 例の因果関係は否定されなかった。

治験中止に至った有害事象は、本剤群 0 例、プラセボ群 2 例 (0.8% : 心房細動、蕁麻疹各 1 例) に認

められ、プラセボ群 2 例はいずれも因果関係が否定されなかった。

死亡例は認められなかった。

7.2.1.2 ARCT-154-01 試験パート 3b

18 歳以上の健康成人を対象（目標例数：16000 例³²⁾（本剤群 8000 例、プラセボ群 8000 例）に、本剤の有効性及び安全性の検討を目的とした無作為化観察者盲検プラセボ対照並行群間比較試験がベトナムの 16 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 5 µg 又はプラセボ（生理食塩液）に 1 : 1 で無作為割り付けし、28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。また、2 回目接種から 2 カ月後（Day 92）に、本剤群にはプラセボを、プラセボ群には本剤を、28 日間隔で 2 回筋肉内接種された。

被験者は、年齢（18～60 歳未満、60 歳以上）及び COVID-19 の重症化リスク因子³³⁾の有無（60 歳未満の場合）により層別割付された。

無作為化された 16107 例のうち、16100 例（本剤群 8056 例、プラセボ群 8044 例）に 1 回以上治験薬が接種され、ITT とされた。また実際に接種された治験薬に基づき 16100 例（本剤群 8059 例、プラセボ群 8041 例）が安全性解析対象集団とされた。治験薬を接種され、反応原性日誌を提出した被験者（1 回目接種後 15813 例（本剤群 7927 例、プラセボ群 7886 例）、2 回目接種後 15340 例（本剤群 7702 例、プラセボ群 7638 例））が反応原性解析対象集団とされた。ITT のうち、治験実施計画書通りの治験薬を 2 回接種され、治験薬接種 1 回目から 2 回目接種後 7 日までに SARS-CoV-2 感染歴がない本剤群 7787 例、プラセボ群 7723 例が mITT とされ、有効性の主要な解析対象集団とされた。2 回目接種から 2 カ月後（Day92）に治験薬（本剤又はプラセボ）を、3 回目及び 4 回目として接種された被験者は、本剤-プラセボ群 7462 例及び 6961 例、プラセボ-本剤群 7353 例及び 6790 例であった。

主要評価項目は、COVID-19 確定例（2 回目接種終了後 7 日以降 2 カ月後までの期間の COVID-19 発症）に基づく VE とされた（ $VE=1-\text{本剤群のプラセボ群に対するハザード比}$ ）。

COVID-19 確定例は、COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス³⁴⁾に基づき、以下の二つを満たすことと定義された。

- 鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者
- 以下の症状のうち、少なくとも一つの所見の新たな出現又は悪化
発熱又は悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、倦怠感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、新たな味覚又は嗅覚の消失、悪寒、咽喉痛、鼻閉又は鼻汁、嘔気又は嘔吐、下痢

有効性の評価基準は、FDA ガイダンス³⁴⁾に基づき VE の両側 95%CI 下限が 30%を上回ることで設定した。主要評価項目である COVID-19 発症率に基づいた VE [両側 95%CI] は、56.6 [48.7, 63.3] %であり（表 17）、両側 95%CI の下限は事前に規定された基準 30%を上回った。

³²⁾ 本剤群のプラセボ群に対する VE の想定値を 50%、帰無仮説の VE を 30%以下、有意水準片側 0.025 とすると、検出力 90%以上を確保した上で帰無仮説を棄却するために必要な COVID-19 確定例は 372 例となる。各群 8000 例確保すれば、治験薬 2 回目接種終了後 7 日から 2 カ月後までに COVID-19 確定例の必要例数を十分に集積可能であり、かつ、安全性について、0.1%の発現割合の有害事象を 99.9%超の確率で少なくとも 1 件検出可能であるとされた。

³³⁾ CDC で指摘されている COVID-19 重症化リスク（<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>）。

³⁴⁾ Guidance for Industry : Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19（<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/development-and-licensure-vaccines-prevent-covid-19>）

表 17 2回目接種後7日以降2カ月後までのCOVID-19発症に対するVE (ARCT-154-01試験パート3b: mITT)

	N	T	n	VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
本剤群	7787	1131.7	200	56.6 [48.7, 63.3]
プラセボ群	7723	1100.6	440	

N=解析対象例数、T=総追跡期間 (人年)、n=COVID-19 確定例数

a) 年齢・COVID-19 重症化リスク (18~59 歳 (重症化リスク因子なし)、18~59 歳 (重症化リスク因子あり)、60 歳以上) 及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

COVID-19 確定例 643 例のうち 537 例 (治験外で COVID-19 ワクチン接種を受けた被験者 3 例含むが、解析からは除外) で SARS-CoV-2 の遺伝的特性が評価され、482 例で SARS-CoV-2 系統に関するデータが得られた。得られた症例の多くがデルタ株 477 例 (本剤群 164 例、プラセボ群 313 例) であり、アルファ株はプラセボ群 2 例、ベータ株はプラセボ群 1 例、オミクロン株は 2 例 (各群 1 例) で認められた。

安全性について、観察項目及び期間はパート 1、2、3a と同様であった。パート 3b で認められた特定有害事象を表 18 に示す。

表 18 各回接種後における特定有害事象 (ARCT-154-01 試験パート 3b: 反応原性解析対象集団)

MedDRA PT	1 回目				2 回目			
	本剤群 (N=7927)		プラセボ群 (N=7886)		本剤群 (N=7702)		プラセボ群 (N=7638)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	3474 (43.8)	40 (0.5)	858 (10.9)	0	2401 (31.2)	10 (0.1)	585 (7.7)	1 (0.0)
疼痛	3029 (38.2)	29 (0.4)	676 (8.6)	0	2063 (26.8)	7 (0.1)	467 (6.1)	0
紅斑 (発赤)	79 (1.0)	1 (0.0)	18 (0.2)	0	37 (0.5)	0	9 (0.1)	0
腫脹 (硬結)	224 (2.8)	2 (0.0)	29 (0.4)	0	80 (1.0)	1 (0.0)	10 (0.1)	0
注射部位圧痛	3003 (37.9)	32 (0.4)	659 (8.4)	0	2043 (26.5)	7 (0.1)	429 (5.6)	1 (0.0)
全身性 (全体)	3816 (48.1)	115 (1.5)	2499 (31.7)	35 (0.4)	3214 (41.7)	113 (1.5)	1796 (23.5)	23 (0.3)
発熱 ^{b)}	417 (5.3)	53 (0.7)	101 (1.3)	12 (0.2)	505 (6.6)	63 (0.8)	92 (1.2)	11 (0.1)
頭痛	1925 (24.3)	19 (0.2)	1235 (15.7)	7 (0.1)	1649 (21.4)	24 (0.3)	836 (10.9)	3 (0.0)
疲労	2344 (29.6)	27 (0.3)	1307 (16.6)	9 (0.1)	1926 (25.0)	27 (0.4)	901 (11.8)	4 (0.1)
筋肉痛	1615 (20.4)	13 (0.2)	692 (8.8)	3 (0.0)	1196 (15.5)	7 (0.1)	550 (7.2)	2 (0.0)
関節痛	1431 (18.1)	23 (0.3)	910 (11.5)	4 (0.1)	1171 (15.2)	17 (0.2)	679 (8.9)	4 (0.1)
悪心	247 (3.1)	0	171 (2.2)	1 (0.0)	195 (2.5)	1 (0.0)	108 (1.4)	0
悪寒	1491 (18.8)	19 (0.2)	558 (7.1)	4 (0.1)	1344 (17.5)	17 (0.2)	386 (5.1)	1 (0.0)
下痢	318 (4.0)	2 (0.0)	242 (3.1)	3 (0.0)	165 (2.1)	2 (0.0)	134 (1.8)	1 (0.0)
めまい	1050 (13.2)	10 (0.1)	720 (9.1)	6 (0.1)	848 (11.0)	8 (0.1)	445 (5.8)	0
嘔吐	94 (1.2)	0	54 (0.7)	1 (0.0)	73 (0.9)	1 (0.0)	32 (0.4)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 1 以上の例数、b) 38℃以上、Grade 3 以上は 39℃以上

いずれかの群に 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応は表 19 のとおりであった。Grade 3 以上の特定外有害事象は、本剤群 23 例 (0.3%)、プラセボ群 35 例 (0.4%) に認められた。いずれかの群に 0.1%以上に認められた有害事象は高血圧で、本剤群 5 例 (0.1%)、プラセボ群 3 例 (0.1%未満) であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 19 いずれかの群に 1%以上認められた特定有害事象及びその副反応 (ARCT-154-01 試験パート 3b : 安全性解析対象集団)

MedDRA PT	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=8059)	プラセボ群 (N=8041)	本剤群 (N=8059)	プラセボ群 (N=8041)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	1982 (24.6)	2076 (25.8)	323 (4.0)	276 (3.4)
高血圧	333 (4.1)	314 (3.9)	141 (1.7)	132 (1.6)
頭痛	241 (3.0)	264 (3.3)	23 (0.3)	16 (0.2)
インフルエンザ	181 (2.2)	177 (2.2)	0	1 (0.0)
咳嗽	116 (1.4)	138 (1.7)	0	0
関節痛	110 (1.4)	121 (1.5)	46 (0.6)	40 (0.5)
頻脈	110 (1.4)	95 (1.2)	27 (0.3)	16 (0.2)
咽頭炎	89 (1.1)	102 (1.3)	0	0
COVID-19	74 (0.9)	180 (2.2)	0	0
口腔咽頭痛	52 (0.6)	87 (1.1)	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

Day 92 以降に治験薬 (本剤又はプラセボ) を交互に接種したため、期間別 (Day 1~Day 92 及び Day 92~Day 210) で集計を行った。Day92~Day210 における集計は、1、2 回目本剤群、3、4 回目プラセボ群は、本剤-プラセボ群、1、2 回目プラセボ群、3、4 回目本剤群をプラセボ-本剤群とした。

Day1~Day92 における死亡例は、本剤群 5/8059 例 (0.1%、低血糖、肺炎、肺の悪性新生物、咽頭癌転移、COVID-19 各 1 例)、プラセボ群 16/8041 例 (0.2%、COVID-19 9 例、リンパ節腫脹、肝硬変、肝癌、大動脈解離、肺炎、アシネトバクター性肺炎、敗血症性ショック各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。Day92~Day210 における死亡例は、本剤-プラセボ群 9/7458 例 (0.1%、事故死、他の特定できない死亡各 2 例、急性心筋梗塞、敗血症性ショック、外傷、口唇がん/口腔がん、悪性肺新生物各 1 例)、プラセボ-本剤群 4/7349 例 (0.1%、COVID-19 2 例、頭蓋脳損傷、脳血管発作各 1 例) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

Day1~Day92 における重篤な有害事象は、本剤群 118/8059 例 (1.5%)、プラセボ群 201/8041 例 (2.5%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤群で COVID-19 39 例、虫垂炎、高血圧クリーゼ各 4 例、前庭障害、脳梗塞各 3 例、心筋虚血、胃炎、4 型過敏症、肺炎、尿路感染、肺の悪性新生物、高血圧各 2 例、プラセボ群で COVID-19 127 例、胃炎 6 例、前庭障害 5 例、肺炎 4 例、胃潰瘍、痔核、頭蓋脳損傷、虫垂炎、気管支炎、変形性脊椎炎、外傷性脊椎症、顔面不全麻痺、高血圧クリーゼ各 2 例であった。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本剤群 11 例 (高血圧クリーゼ、4 型過敏症各 2 例、注射部位反応、接触皮膚炎、過敏症、蕁麻疹、頭痛、深部静脈血栓症³⁵⁾、高血圧各 1 例)、プラセボ群 5 例 (高血圧クリーゼ 2 例、前庭障害、接種関連反応、脳血管障害各 1 例) であり、転帰はいずれも回復であった。Day92~Day210 における重篤な有害事象は、本剤-プラセボ群 88/7462 例 (1.2%)、プラセボ-本剤群 91/7353 例 (1.2%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤-プラセボ群 (COVID-19 10 例、前庭障害、脳血管発作 3 例、胃炎、胃食道逆流性疾患、腸管穿孔、死亡、胆石症、肺炎、敗血症性ショック、偶発的死亡 (事故死)、損傷、四肢損傷、乳癌 2 例)、プラセボ-本剤群 (COVID-19 13 例、虫垂炎 6 例、心筋虚血、肺炎、腎結石症、3 例、前庭障害、白内障、痔核、肺炎、頭蓋脳損傷、変形性関節症、坐骨神経痛、乳癌、脂肪腫、卵巣嚢胞、慢性閉塞性肺疾患、脳血管不全 2 例) であ

³⁵⁾ 71 歳の女性。既往歴は下肢の表在血管の血栓性静脈炎 (20 年)、本態性高血圧症 (20 年)、甲状腺機能亢進症であった。本剤を 1 回接種され、接種 15 日後に膝窩静脈の塞栓症及び血栓症 (PT:深部静脈血栓症) を発症した。治験担当医師の判断では、本剤との因果関係は否定されなかったものの、治験依頼者は、被験者の年齢、血栓性静脈炎及び高血圧の重要な病歴を考慮し、当該事象は本剤との因果関係なしと評価した。

った。因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は認められなかった。

Day1～Day92における治験中止に至った有害事象は、本剤群 14/8059 例 (0.2%)、プラセボ群 25/8041 例 (0.3%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤群 (頻脈、肺の悪性新生物各 2 例)、プラセボ群 (COVID-19 9 例、上気道感染、高血圧各 2 例) であった。因果関係が否定されなかった治験中止に至った事象は本剤群 2 例 (4 型過敏症、蕁麻疹各 1 例) のみであった。Day92～Day210 における治験中止に至った有害事象は、本剤群 16/7462 例 (0.2%)、プラセボ群 10/7353 例 (0.1%) に認められた。2 例以上に認められた事象は、本剤-プラセボ群 (高血圧 4 例、死亡、偶発的死亡各 2 例)、プラセボ-本剤群 (高血圧 3 例、COVID-19、頻脈各 2 例) であった。因果関係が否定されなかった治験中止に至った事象は本剤-プラセボ群 3 例 (高血圧 2 例、頻脈 1 例)、プラセボ-本剤群 (頻脈、アナフィラキシー反応各 1 例) であり、転帰はプラセボ-本剤群の頻脈 (未回復) を除き、回復であった。

7.2.2 国内第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-04 : ARCT-154-J01 試験、実施期間 : 2022 年 11 月～実施中、データカットオフ日 : 2023 年 3 月 27 日)

SARS-CoV-2 ワクチン (コミナティ又はスパイクバックス、いずれも一価 (起源株)) を初回免疫として 2 回接種し、追加免疫としてコミナティ (一価 (起源株)、以下特記ない場合は同じ) を 3 カ月以上前に接種した 18 歳以上の健康成人³⁶⁾ (目標例数 : 780 例³⁷⁾ (本剤群 390 例、コミナティ群 390 例) に、本剤の安全性及び免疫原性の検討を目的とした無作為化観察者盲検³⁸⁾ 実薬対照並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 5 µg 又はコミナティ 0.3 mL³⁹⁾ を 1 回筋肉内接種とされた。

無作為化された 828 例⁴⁰⁾ (本剤群 420 例、コミナティ群 408 例) 全例に 1 回以上治験薬が接種され、安全性解析対象集団とされた。このうち、SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価データがない被験者を除いた本剤群 417 例、コミナティ群 408 例が FAS とされた。FAS のうち、治験薬接種前の SARS-CoV-2 のヌクレオカプシドに対する抗体が陽性の被験者及び治験実施計画書からの重要な逸脱があった被験者を除いた本剤群 385 例、コミナティ群 374 例が PPS-1、治験実施計画書からの重要な逸脱があった被験者を除いた本剤群 413 例、コミナティ群 400 例が PPS-2 とされた。

免疫原性の主要評価項目は、PPS-1 集団における治験薬接種 28 日後における起源株に対する中和抗体の GMT 及び SRR (追加免疫前の中和抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上上昇した被験者の割合) とされ、各項目について本剤群のコミナティ群に対する非劣性が評価された。本剤群のコミナティ群に対する、GMT 比 (本剤群/コミナティ群) の非劣性マージンは 0.67、SRR の差の非劣性マージンは -10% と設定された。

³⁶⁾ COVID-19 感染に関連した以下の患者は除外された。①スクリーニングの 1 日前から急性疾患や 37.5°C 以上の発熱があった者、②スクリーニング時の SARS-CoV-2 抗原検査で陽性の者、③過去 4 カ月以内に SARS-CoV-2 に感染したことが明らかな者又は後遺症を伴う COVID-19 罹患歴のある者。

³⁷⁾ 免疫原性について GMR を 1.0、中和抗体価の標準偏差を 0.400、各接種群の SRR をいずれも 85% と仮定。コミナティに対する本剤の GMT 及び SRR の非劣性 (GMT の非劣性マージン=0.67、SRR の非劣性マージン=-10%、有意水準=片側 2.5%) を 90% 以上の確率で検証するためには、解析対象例数は 270 例/群が必要になる。割付症例の 10% 程度が脱落し、20% 程度の被験者が接種前感染例として主要解析対象集団から除外されると仮定し、本試験における割付症例を 780 例 (390 例/群) と設定した。

³⁸⁾ 治験責任医師、実施医療機関の担当者、被験者、試験実施を監視した機関の担当者及び治験依頼者が盲検とされた。

³⁹⁾ コミナティ 0.3 mL は、トジナメランの RNA 量として 30 µg。

⁴⁰⁾ 既接種ワクチン最終接種からの期間 (5 カ月未満/以上)、性別、年齢 (65 歳未満/以上)、実施医療機関を層別因子とした無作為化が実施された。

治験薬接種 28 日後における免疫原性の主要評価項目の結果は表 20 のとおりであった。起源株に対する中和抗体の GMR 及び SRR の差の両側 95%CI の下限値は、非劣性の限界値とされた 0.67 及び -10% を上回り、事前に規定された非劣性の成功基準が達成された。

表 20 治験薬接種 28 日後における起源株に対する中和抗体価の比較 (ARCT-154-J01 試験 : PPS-1 集団)

	中和抗体価			中和抗体反応率			
	N	GMT ^{a)}	GMR ^{a)}	N	n	SRR (%) ^{b)}	SRR の差 ^{c)}
本剤群	385	5640.7 [4321.2, 7363.2]	1.43 [1.26, 1.63]	385	251	65.2 [60.2, 69.9]	13.6 [6.8, 20.5]
コミナティ群	374	3933.6 [2993.4, 5169.1]		374	193	51.6 [46.4, 56.8]	

[] は両側 95%CI、N=解析対象例数

n=抗体反応例数。抗体反応の定義は、追加接種前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。(LLOQ~ULOQ : 40~89947 (起源株))

a) 対数変換した中和抗体価について、接種群を因子、割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢 (連続変数)) を共変量とした共分散分析に基づき算出

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

c) 割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢) を調整因子とした Miettinen-Nurminen 法に基づき算出
安全性について、観察期間は以下のとおりとされた。

- 特定有害事象⁴⁾ (局所性 (紅斑、腫脹、硬結、圧痛、疼痛) 及び全身性 (発熱、関節痛、悪寒、下痢、めまい、頭痛、倦怠感、嘔気、嘔吐、筋肉痛)) : 治験薬接種後 7 日間 (被験者日誌により収集)
- 特定外有害事象 (治験薬接種後 7 日間における特定有害事象を除く) : 治験薬接種後 28 日間
- 重篤な有害事象、注目すべき有害事象 : 治験薬接種から 361 日目まで
特定有害事象を表 21 に示す。

表 21 特定有害事象 (ARCT-154-J01 試験 : 安全性解析対象集団)

MedDRA PT	本剤群 (N=420)		コミナティ群 (N=408)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	398 (94.8)	3 (0.7)	395 (96.8)	4 (1.0)
紅斑	52 (12.4)	0	85 (20.8)	3 (0.7)
腫脹	59 (14.0)	1 (0.2)	97 (23.8)	1 (0.2)
硬結	52 (12.4)	1 (0.2)	81 (19.9)	0
圧痛	388 (92.4)	1 (0.2)	391 (95.8)	1 (0.2)
疼痛	352 (83.8)	1 (0.2)	358 (87.7)	0
全身性 (全体) ^{a)}	276 (65.7)	6 (1.4)	255 (62.5)	7 (1.7)
発熱 ^{b)}	84 (20.0)	2 (0.5)	76 (18.6)	2 (0.5)
関節痛	112 (26.7)	1 (0.2)	113 (27.7)	2 (0.5)
悪寒	126 (30.0)	2 (0.5)	103 (25.2)	4 (1.0)
下痢	28 (6.7)	0	17 (4.2)	0
めまい	25 (6.0)	0	13 (3.2)	1 (0.2)
頭痛	165 (39.3)	3 (0.7)	125 (30.6)	3 (0.7)
倦怠感	188 (44.8)	3 (0.7)	176 (43.1)	4 (1.0)
悪心	21 (5.0)	0	16 (3.9)	0
嘔吐	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
筋肉痛	123 (29.3)	2 (0.5)	100 (24.5)	3 (0.7)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 0 以上の例数。Grade 0 は、紅斑、腫脹及び硬結 (2.5cm 未満) 並びに発熱 (37.5~37.9°C)) でのみ設定された。

b) 37.5°C以上 (腋窩体温)

いずれかの群に 1%以上に認められた特定外有害事象及びその副反応は表 22 のとおりであった。

Grade 3 以上の特定外有害事象は、本剤群 1 例 (0.2%)、コミナティ群 6 例 (1.5%) に認められた。本

4) 有害事象の重症度は FDA のガイダンス (Guidance for Industry: Toxicity Grading Scale for Healthy Adult and Adolescent Volunteers Enrolled in Preventive Vaccine Clinical Trials, 2007 年 9 月) に基づき評価された。

剤群では肝機能異常 1 例、コミナティ群では上咽頭炎 3 例、発熱、足関節部骨折、足の変形各 1 例であり、そのうち副反応は本剤群の肝機能異常 1 例であった。

表 22 いずれかの群に 1%以上認められた特定外有害事象及び副反応 (ARCT-154-J01 試験：安全性解析対象集団)

MedDRA PT	有害事象		副反応	
	本剤群 (N=420)	コミナティ群 (N=408)	本剤群 (N=420)	コミナティ群 (N=408)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
全体	81 (19.3)	111 (27.2)	55 (13.1)	68 (16.7)
注射部位そう痒感	19 (4.5)	33 (8.1)	19 (4.5)	33 (8.1)
上咽頭炎	5 (1.2)	7 (1.7)	0	0
鼻漏	5 (1.2)	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)
軟便	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	0
背部痛	4 (1.0)	11 (2.7)	2 (0.5)	5 (1.2)
感覚鈍麻	4 (1.0)	1 (0.2)	4 (1.0)	1 (0.2)
上腹部痛	3 (0.7)	4 (1.0)	3 (0.7)	2 (0.5)
血中クリアチンホスホキナーゼ増加	3 (0.7)	4 (1.0)	0	0
腹痛	2 (0.5)	4 (1.0)	2 (0.5)	1 (0.2)
リンパ節症	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)
腋窩痛	0	4 (1.0)	0	4 (1.0)

N=解析対象例数、n=発現例数

重篤な有害事象は、コミナティ群 1 例 (足の変形) のみに認められ、因果関係は否定された。転帰は回復であった。死亡例は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床データパッケージ及び審査の方針について

申請者は、臨床データパッケージについて、以下のように説明している。

2020 年に宣言された SARS-CoV-2 パンデミック後、SARS-CoV-2 に対するワクチンは複数開発され、流通したが、2023 年現在においても SARS-CoV-2 の流行は継続している。また、ワクチンによる免疫を回避する可能性のある変異株が出現し、ワクチンの効力が弱められることで、疾患のコントロールは難しくなっている。

COVID-19 に対するワクチンとして、ARCT-021、本剤 (ARCT-154) 及び ARCT-165 の 3 つの RNA ワクチンを創出した (2.1.4 項、表 1 参照)。ARCT-021、本剤及び ARCT-165 は、いずれも VEEV 由来のレプリカーゼと SARS-CoV-2 の S タンパク質をコードする自己増幅型 mRNA ワクチンで、3 者は S タンパク質の配列の一部のみに差異がある。ARCT-021 は、起源株の S タンパク質をコードした開発候補のワクチンであり、本剤及び ARCT-165 は、ARCT-021 に免疫原性の向上を目的とした変更 (開発時点の流行株の変異と、抗原の構造保持と分解防止のための変異を導入) を加えている。

このように本剤と ARCT-021、ARCT-165 は、組成が同じ LNP 製剤であり、主な相違は SARS-CoV-2 の S タンパク質の配列の一部のみであることから、WHO ガイダンス⁴²⁾及び FDA ガイダンス³⁴⁾を踏まえ、ARCT-021 及び ARCT-165 のデータも本剤の臨床開発に利用した。

初回免疫については、本剤の有効性、安全性及び免疫原性を検討した海外第 I / II / III 相試験 (ARCT-154-01 試験) を主要な試験とし、ARCT-021 の臨床試験 (ARCT-021-04 試験、ARCT-021-01 試験及び ARCT-021-02 試験) の用量設定及び安全性データを用いて、本剤の初回免疫として承認申請した。なお、海外

⁴²⁾ Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (Annex 3, WHO Technical Report Series No.1039)

第 I/II/III 相試験 (ARCT-154-01 試験) では、ベトナム人が対象とされたが、既承認 RNA ワクチンであるコミナティとスパイクバックスでは、人種や民族によるサブグループ分析で臨床的に意味のある有効性及び安全性の差は確認されていない⁴³⁾。したがって、ベトナム人における本剤の有効性、安全性及び免疫原性の臨床試験成績は、多様な集団における本剤の潜在的な性能を予測しようとする。

追加免疫について、既承認の SARS-CoV-2 ワクチン接種による血中抗 SARS-CoV-2 中和抗体価が COVID-19 発症予防効果と相関性を示すことが徐々に明らかとなってきたこと (Vaccine 2021; 39: 4423-8, Nat Med 2021; 27: 1205-11) を踏まえ、「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方 (補遺 3) 免疫原性に基づく新型コロナウイルスワクチンの評価の考え方」(医薬品医療機器総合機構、令和 3 年 10 月 22 日付け) (以下、「考え方 (補遺 3)」) では、発症予防効果が示されている既承認の SARS-CoV-2 ワクチンを対照薬として、免疫原性を指標とした有効性評価を行う免疫ブリッジングの活用が可能とされている。したがって、ARCT-154-J01 試験では、18 歳以上の日本人を対象として、既承認 SARS-CoV-2 ワクチン (コミナティ又はスパイクバックス) で初回免疫、3 回目はコミナティを接種し、少なくとも 3 カ月以上経過した被験者を対象とし、免疫原性に基づく評価指標を用いて、コミナティに対する非劣性を検証した。また、コミナティで初回免疫を 5 カ月以上前に完了した 21~65 歳の健康成人被験者を対象として ARCT-154 を 1 回追加接種した際の免疫原性及び安全性を評価した ARCT-165-01 試験コホート B についても追加免疫のデータパッケージとした。

機構は、以下のように考える。

機構の発出した一連の「新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) ワクチンの評価に関する考え方」に基づき、申請者が構築した臨床データパッケージは受入れ可能である。本剤の有効性及び安全性については、本剤を初回免疫した際の、発症予防効果 (VE) が評価された海外の検証的試験 (ARCT-154-01 試験) の成績を主要な試験成績として評価する。日本人に対する初回免疫の臨床試験成績はないものの、ARCT-154-01 試験開始時点において、本邦で RNA ワクチン (コミナティ及びスパイクバックス) が承認されておりこれらのワクチンの接種が一定程度普及していたこと等を踏まえると、本邦での初回免疫に係る開発は困難であったと考えられ、追加免疫において日本人を対象とした臨床試験を実施したことは理解可能である。また、以下の状況から、国内において COVID-19 発症を指標として VE を評価する試験の実施可能性は乏しく、「考え方 (補遺 3)」に基づき、既承認ワクチンを比較対照とし免疫原性を評価する申請者の方針は受入れ可能である。

- 追加免疫に係る国内第 III 相試験 (ARCT-154-J01 試験) 開始時には既承認ワクチンが複数存在したと。
- 既承認ワクチンを対照とする臨床試験において、COVID-19 発症を指標とする非劣性検証を行うためには、プラセボを対照とする場合より多くの被験者数及び試験期間を要するとの報告があること (Clin Trials 2021; 18: 335-42)。
- 免疫ブリッジングを活用した試験を検討する必要性についてコンセンサスが得られていたこと (ICMRA COVID-19 Virus Variants Workshop. 24 June 2021)。

安全性については、本剤の試験 (ARCT-154-01 及び ARCT-154-J01 試験) の他に、評価資料及び参考資料として提出された臨床試験 (ARCT-021-01 試験、ARCT-021-04 試験及び ARCT-165-01 試験) 成績も併

⁴³⁾ コミナティ筋注：令和 3 年 2 月 8 日付け特例承認に係る報告書、COVID-19 ワクチンモデルナ筋注：令和 3 年 5 月 17 日付け特例承認に係る報告書

せて確認する。

7.R.2 有効性について

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、初回免疫における主要評価項目の設定について以下のように説明している。

本剤の有効性を評価するための主要な臨床試験である ARCT-154-01 試験では、有効性の主要評価項目は、ベースライン時に SARS-CoV-2 が血清学的に陰性の被験者において 2 回目接種終了後 7 日以降 2 カ月後までの期間に認められた COVID-19 確定例に基づき VE を推定した。

COVID-19 確定例は、COVID-19 予防ワクチン開発に関する FDA ガイダンス³⁴⁾に基づき、以下の二つを満たすことと定義された。

- 鼻腔スワブでの核酸増幅検査により SARS-CoV-2 陽性が確認された被験者
- 以下の症状のうち、少なくとも一つの所見の新たな出現又は悪化
発熱又は悪寒、咳嗽、息切れ又は呼吸困難、倦怠感、筋肉痛又は体の痛み、頭痛、新たな味覚又は嗅覚の消失、悪寒、咽喉痛、鼻閉又は鼻汁、嘔気又は嘔吐、下痢

VE を検討する評価期間は、2 回目接種終了後 7 日以降 2 カ月後までとした。2 回目接種から 2 カ月後に予定された 3 回目接種 (Day 92) 以降は、治験薬を交互に (本剤群にはプラセボ、プラセボ群には本剤を) 接種した。SARS-CoV-2 にナイーブな者に COVID-19 に対する強力な免疫応答を誘導するには 2 回接種の初回免疫が必要である。ワクチン接種後の抗体価のピークは通常、2 回接種 14~28 日後で現れるが、発症防御に関与する抗体レベルは、通常 2 回目接種 1~2 週間後の早い段階で現れる (Sci Rep 2022; 12: 21232, N Engl J Med 2021; 384:403-416)。2021 年夏には COVID-19 ワクチンのベトナムでの使用が認可され、2021 年 9 月に集団接種キャンペーンを開始し、2022 年 3 月までに約 8000 万人に接種することが可能となった。COVID-19 ワクチンが集団予防接種キャンペーンによって入手可能になった状況で、高齢者や COVID-19 の重症化リスクが高い合併症を持つ被験者を含むプラセボ対照臨床試験の長期追跡調査を実施することは倫理的に問題があった。以上より、有効性サーベイランスの期間を 2 カ月に制限し、試験参加者全員に治験薬 (本剤又はプラセボ) を交互に接種することを決定した。

機構は、申請者の説明に加えて、現在までに得られている RNA ワクチンの VE について、比較的早期に効果が得られていることを考慮すると (N Engl J Med.2020; 383: 2603-15、N Engl J Med.2021; 384: 403-16)、有効性評価期間を 2 カ月とし、その期間までにおける本剤の COVID-19 の VE を評価することは可能と考える。

7.R.2.2 COVID-19 に対する有効性及び免疫原性について

本剤の COVID-19 に対する有効性について、申請者は以下のように説明している。

(1) 初回免疫について

海外 ARCT-154-01 試験パート 3b において、主要評価項目である mITT における VE [両側 95%CI] は、56.6 [48.7, 63.3] %であり、両側 95%CI の下限は事前に規定された有効性の基準である 30%を上回った (7.2.1.2 表 17 参照)。

副次評価項目とされた治験薬を 1 回以上接種された ITT における治験薬 1 回目接種以降の発症について、VE を表 23、COVID-19 の累積発症確率を図 3 に示す。

これらの結果、2回接種により本剤の COVID-19 発症予防効果が期待できると考える。

表 23 COVID-19 発症に対する VE (ARCT-154-01 試験パート 3b : ITT)

	N	T	n	VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
本剤群	8056	1942.3	215	56.6 [49.0, 63.1]
プラセボ群	8043	1911.5	477	

N=解析対象例数、T=総追跡期間 (人年)、n=COVID-19 確定例数

a) 年齢・COVID-19 重症化リスク (18~59 歳 (重症化リスク因子なし)、18~59 歳 (重症化リスク因子あり)、60 歳以上) 及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

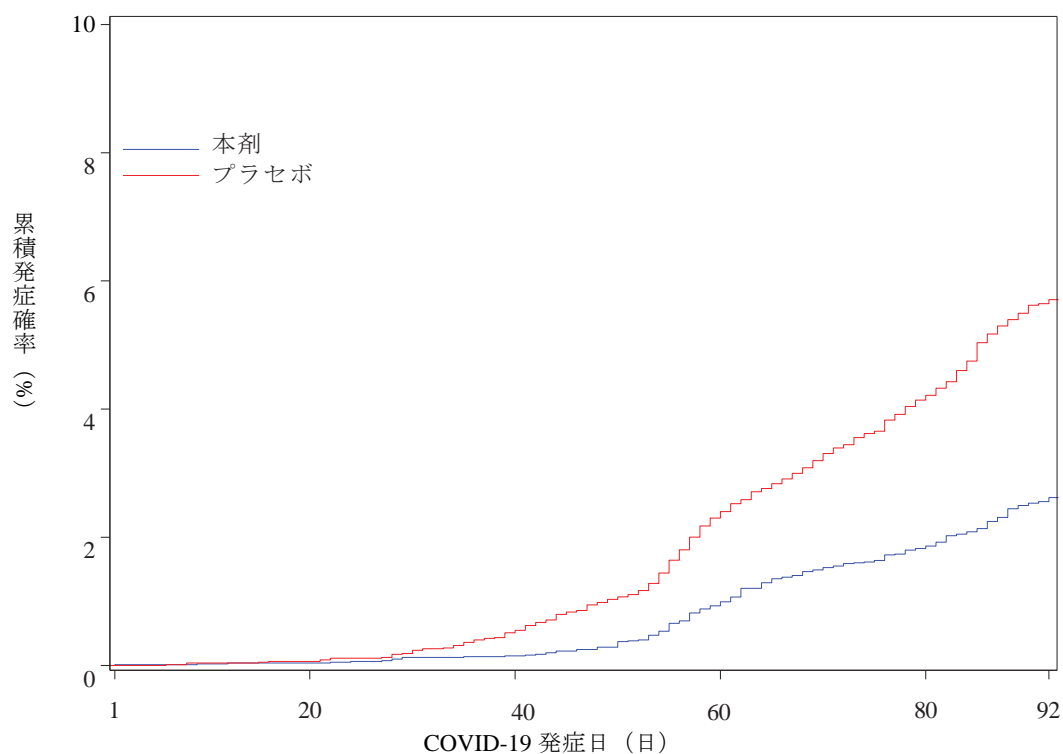


図 3 主要評価項目の初発 COVID-19 イベント累積発症確率 (ARCT-154-01 試験パート 3b : ITT)

海外 ARCT-154-01 試験パート 3b の主要評価項目の部分集団 (年齢、リスク因子、性別) 別の有効性は表 24 のとおりである。COVID-19 の重症化リスクが高いと考えられる被験者に対する有効性を検討するために、18~59 歳ではリスクの有無別、60 歳以上で検討を行った。リスクの有無別 (18~59 歳)、60 歳以上の部分集団の解析において、明確な差異は認められず結果は同様であった。

表 24 治験薬 2 回目接種後 7 日以降の 2 カ月後までの COVID-19 発症に対するワクチンの有効性・部分集団解析
(ARCT-154-01 試験パート 3b : mITT)

	本剤群			プラセボ群			VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
	N (%)	T	n	N (%)	T	n	
全体	7787 (100)	1131.7	200	7723 (100)	1100.6	440	56.6 [48.7, 63.3]
年齢・リスク ^{b)}							
18-59 歳、リスク因子なし	3704 (47.6)	535.4	119	3701 (47.9)	526.4	235	50.8 [38.7, 60.6]
18-59 歳、リスク因子あり	2719 (34.9)	396.4	53	2690 (34.8)	383.6	148	66.5 [54.2, 75.5]
60 歳以上	1364 (17.5)	199.8	28	1332 (17.2)	190.5	57	54.3 [28.2, 70.9]
性別							
男性	3817 (49.0)	560.4	85	3793 (49.1)	543.6	206	61.1 [49.9, 69.8]
女性	3970 (51.0)	571.2	115	3930 (50.9)	557.0	234	53.3 [41.6, 62.6]

N=解析対象例数、T=総追跡期間 (人年)、n=COVID-19 確定例数

a) Cox 比例ハザードモデル

b) CDC (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/underlyingconditions.html>) で指摘されている COVID-19 重症化リスク

免疫原性については、海外 ARCT-154-01 試験パート 1/2/3a で検討され、プラセボ群と比較し、本剤群で高い SRR 及び GMT が認められた (7.2.1.1 参照)。なお、ARCT-154-01 試験パート 1/2/3a は限られた規模ではあるものの有効性についても探索的に検討した結果、2 回目接種後 7 日以降 2 カ月後までの COVID-19 発症に対する VE [両側 95%CI] は 56.3 [18.3, 76.7] % であり、ARCT-154-01 試験パート 3b と同様に本剤の有効性が示唆された。

(2) 追加免疫について

ARCT-154-J01 試験では、RNA ワクチン (コミナティ又はスパイクバックス) を接種した健康成人を対象に、本剤又は対照薬 (コミナティ) を追加接種し、接種 28 日後の SARS-CoV-2 (起源株) に対する免疫原性を比較した。その結果、接種 28 日後の血中 SARS-CoV-2 (起源株) 中和抗体価の GMT 及び SRR について、対照薬に対する本剤の非劣性が検証された (7.2.2 参照)。

また、年齢層別の有効性について免疫原性を検討した結果、表 25 のとおりであり、65 歳以上の被験者数が非常に限られているため解釈には限界があると考えるが、年齢層間の結果に明確な差異は認められなかった。

表 25 年齢層別 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び SRR (ARCT-154-J01 試験 : PPS-1 集団)

	全体		65 歳未満		65 歳以上	
	本剤群 N=385	コミナティ群 N=374	本剤群 N=374	コミナティ群 N=366	本剤群 N=11	コミナティ群 N=8
ベースライン						
GMT ^{a)}	813.1 [715.6, 924.0]	865.6 [754.8, 992.7]	822.5 [722.9, 935.9]	866.6 [754.1, 995.8]	550.7 [207.5, 1461.1]	821.3 [300.3, 2246.3]
治験薬接種 28 日後						
GMT ^{b)}	5640.7 [4321.2, 7363.2]	3933.6 [2993.4, 5169.1]	5628.2 [4310.3, 7349.1]	3953.0 [3006.8, 5197.0]	6818.2 [4054.9, 11464.4]	3218.2 [1684.4, 6148.7]
GMFR ^{a)}	6.70 [5.97, 7.53]	4.37 [3.98, 4.80]	6.59 [5.86, 7.41]	4.36 [3.97, 4.80]	11.65 [5.26, 25.78]	4.85 [2.62, 8.96]
GMR ^{b)}	1.43 [1.26, 1.63]		1.42 [1.25, 1.62]		2.12 [0.92, 4.87]	
抗体反応率						
例数 (n)	251	193	244	188	7	5
SRR (%) ^{c)}	65.2 [60.2, 69.9]	51.6 [46.4, 56.8]	65.2 [60.2, 70.1]	51.4 [46.1, 56.6]	63.6 [30.8, 89.1]	62.5 [24.5, 91.5]
SRR の差 ^{d)}	13.6 [6.8, 20.5]		13.9 [6.8, 20.8]		1.1 [-39.7, 43.3]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI、PPS-1 集団は感染歴あり被験者 (抗 N 抗体陽性) を除く (7.2.2 参照)
n=抗体反応例数。抗体反応例は、追加接種前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇を満たした例と定義。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。なお、定量範囲 (LLOQ~ULOQ) は 40~89947 (起源株)。

- a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差について t 分布を仮定し算出
b) 対数変換した中和抗体価について、接種群を因子、割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢 (連続変数)) を共変量とした共分散分析。年齢層別の部分集団においては年齢を共変量から外した。
c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
d) 割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢) を調整因子とした Miettinen-Nurminen 法に基づき算出。年齢層別の部分集団においては年齢を調整因子から外した。

感染歴の有無別の有効性について免疫原性を検討した結果、表 26 のとおりであり、感染歴がある被験者も例数が非常に限られているため、比較は困難であると考え、感染歴がある被験者のほうが抗体価が高値であるものの、同様に抗体価の上昇が認められ、全体集団と同様の反応が認められた。

表 26 感染歴別 SARS-CoV-2 中和抗体価の GMT、GMFR 及び SRR (ARCT-154-J01 試験 : PPS-2 集団)

	全体		感染歴なし		感染歴あり	
	本剤群 N=413	コミナティ群 N=400	本剤群 N=385	コミナティ群 N=374	本剤群 N=28	コミナティ群 N=26
ベースライン						
GMT ^{a)}	919.5 [808.8, 1045.4]	950.9 [830.9, 1088.2]	813.1 [715.6, 924.0]	865.6 [754.8, 992.7]	4988.0 [3745.2, 6643.2]	3675.0 [2496.9, 5408.9]
治験薬接種 28 日後						
GMT ^{b)}	5898.9 [4654.9, 7475.4]	4148.1 [3245.1, 5302.5]	5640.7 [4321.2, 7363.2]	3933.6 [2993.4, 5169.1]	9073.4 [5777.1, 14250.4]	6928.9 [4097.8, 11716.0]
GMFR ^{a)}	6.15 [5.49, 6.89]	4.15 [3.79, 4.55]	6.70 [5.97, 7.53]	4.37 [3.98, 4.80]	1.88 [1.46, 2.42]	1.95 [1.55, 2.45]
GMR ^{b)}	1.42 [1.26, 1.61]		1.43 [1.26, 1.63]		1.31 [0.87, 1.96]	
抗体反応率						
応答例数 (n)	254	195	251	193	3	2
SRR (%) ^{c)}	61.5 [56.6, 66.2]	48.8 [43.8, 53.8]	65.2 [60.2, 69.9]	51.6 [46.4, 56.8]	10.7 [2.3, 28.2]	7.7 [0.9, 25.1]
SRR の差 ^{d)}	13.0 [6.3, 19.7]		13.6 [6.6, 20.5]		3.0 [-15.3, 21.1]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI、n=抗体反応の定義 (追加接種前の抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇) を満たした例数。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。なお、定量範囲 (LLOQ~ULOQ) は 40~89947 (起源株)。

- a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差について t 分布を仮定し算出
b) 対数変換した中和抗体価について、接種群を因子、割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢 (連続変数)) を共変量とした共分散分析。
c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
d) 割付因子 (既接種ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢) を調整因子とした Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

機構は、7.R.1 のとおり、海外の検証的試験（ARCT-154-01 試験パート 3b）の成績に基づき本剤の有効性を評価し、それに加えて国内臨床試験（ARCT-154-J01 試験）の成績から日本人の免疫原性を確認することで、日本人における有効性を評価した。

機構は、本申請で提出された資料から以下を確認し、本剤は日本人の初回免疫に対しても有効性が期待できると判断した。

- ARCT-154-01 試験のパート 3b の COVID-19 発症に基づく VE [両側 95%CI] は、56.6 [48.7, 63.3] % で、両側 95%CI の下限は基準 30%を上回り、本剤の発症予防効果は示されていること（7.2.1.2 表 17）。
- ARCT-154-01 試験のパート 3b における、年齢及びリスク別の有効性について、明確な差異は認められず、リスクの有無や年齢によらず本剤の有効性は期待されること。
- 対象集団がパート 3b と同様であった ARCT-154-01 試験のパート 1、2、3a の免疫原性の検討において、SARS-CoV-2（起源株）に対する 2 回接種後 28 日時点の GMC [両側 95%CI] は、本剤群 145.7 [135.1, 157.2] IU/mL、プラセボ群 7.7 [6.9, 8.7] IU/mL、SRR [両側 95%CI] は、本剤群 95.9 [93.4, 97.6] %、プラセボ群 2.3 [0.5, 6.5] % であり、プラセボ群と比較し、本剤群での免疫反応が認められていること（7.2.1.1 表 14 参照）。
- 日本人に対する追加免疫を検討した ARCT-154-J01 試験において、主要評価項目とされた GMT 及び SRR について、実薬対照のコミナティに対して本剤の非劣性が検証されたこと（7.2.2 表 20 参照）。

7.R.2.3 COVID-19 の重症化抑制効果について

本剤の COVID-19 の重症化抑制効果について、申請者は以下のように説明している。

本剤の COVID-19 の重症化抑制効果を評価するため、海外 ARCT-154-01 試験のパート 3b で、2 回目接種後 7 日以降の 2 カ月後までの COVID-19 確定例のうち、重症例の発生状況を副次評価として検討した。重症例は、FDA ガイダンス³⁴⁾の基準に従い、以下のうち一つ以上の状態が認められることと規定した。

- 重度全身性疾患を示唆する安静時の臨床的徴候（呼吸数 30 回/分以上、心拍数 125 回/分以上、SpO₂ 93%以下又は PaO₂/FiO₂ 300 mmHg 未満）
- 呼吸不全（高流量酸素療法、非侵襲性換気、機械換気又は ECMO による治療が必要）
- ショック（収縮期血圧 90 mmHg 未満、拡張期血圧 60 mmHg 未満、又は昇圧剤の投与が必要）
- 急性腎機能障害、肝機能障害又は神経系機能障害
- 集中治療室への入室
- 死亡

mITT における COVID-19 の重症例に対する VE は、表 27 のとおりであり、発現イベント数が少ないため解釈には留意する必要があるものの、示された成績からは本剤の COVID-19 の重症化抑制効果が示唆された。

表 27 2 回目接種後 7 日以降 2 カ月後までの重症 COVID-19 に対する VE (ARCT-154-01 試験パート 3b : mITT)

	N	T	n	VE [両側 95%CI] (%) ^{a)}
本剤群	7787	1148.2	2	95.3 [80.5, 98.9]
プラセボ群	7723	1134.8	41	

N=解析対象例数、T=総追跡期間（人年）、n=COVID-19 重症例数

a) 年齢・COVID-19 重症化リスク（18～59 歳（重症化リスク因子なし）、18～59 歳（重症化リスク因子あり）、60 歳以上）及び地域を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

機構は、以下のように考える。

重症化抑制効果の VE について、臨床的に意義がある結果が示唆されている。ただし、SARS-CoV-2 は流行株の変化が早いため、本剤や既承認ワクチン（変異株対応ワクチンを含む）の COVID-19 重症化抑制効果に関する新たな知見が得られた場合には、情報提供の要否を検討する等、適切に対応する必要がある。

7.R.2.4 変異株に対する免疫原性について

変異株に対する免疫原性について、申請者は以下のように説明している。

初回免疫を行った ARCT-154-01 試験におけるオミクロン株（探索的評価：BA.1 系統）に対する免疫原性の結果は表 28 のとおりであった。

表 28 初回免疫後のオミクロン株（BA.1 系統）に対する中和抗体価（ARCT-154-01 試験 1/2/3a：免疫原性対象集団）

	中和抗体価			中和抗体反応率			
	N	GMC ^{a)}	GMR ^{a)}	N	n	SRR (%) ^{b)}	SRR の差 ^{c)}
本剤群	216	7.7 [7.3, 8.3]	1.0 [0.9, 1.2]	215	5	2.3 [0.8, 5.3]	2.3 [-3.3, 5.5]
プラセボ群	73	7.8 [6.6, 9.2]		73	0	0.0 [0.0, 4.9]	

[] 内の数値は両側 95%CI

N=解析対象例数、n=抗体反応例数。抗体反応、初回免疫前の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ）から 4 倍以上の上昇と定義。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

a) 両側 95%CI は抗体値の対数変換値又は対数変換値の差について t 分布に基づき算出

b) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出、c) Fisher の正確な信頼区間を算出

追加免疫を行った ARCT-154-J01 試験におけるオミクロン株（副次評価：BA.4-5 系統、探索的評価：XBB.1.5.6 系統）に対する免疫原性の結果は表 29 のとおりであった。

表 29 追加免疫後のオミクロン株に対する中和抗体価の比較（ARCT-154-J01 試験：PPS-1 集団）

	中和抗体価			中和抗体反応率		
	N	GMT ^{a)}	GMR ^{b)}	n	SRR (%) ^{c)}	SRR の差 ^{d)}
BA.4-5 系統 (Day 29) ^{e)}						
本剤群	385	2193.3 [1901.1, 2530.5]	1.30 [1.07, 1.58]	269	69.9 [65.0, 74.4]	11.6 [4.9, 18.3]
コミナティ群	374	1654.6 [1447.0, 1891.9]		217	58.0 [52.8, 63.1]	
BA.4-5 系統 (Day 91) ^{e)}						
本剤群	379	1958.2 [1705.4, 2248.5]	—	243	64.1 [59.1, 69.0]	—
コミナティ群	366	921.2 [794.3, 1068.5]		147	40.2 [35.1, 45.4]	
XBB.1.5.6 系統 (Day 29) ^{f)}						
本剤群	359	145.8 [128.0, 166.1]	1.17 [0.98, 1.41]	213	59.3 [54.1, 64.5]	9.1 [1.9, 16.3]
コミナティ群	349	121.7 [106.3, 139.2]		174	49.9 [44.5, 55.2]	

[] 内の数値は両側 95%CI、—：算出せず

N=解析対象例数、n=抗体反応例数。抗体反応、追加接種前の抗体価（LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2）から 4 倍以上の上昇と定義。抗体価が LLOQ 未満の場合、解析には 0.5×LLOQ の値が用いられた。

a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値について t 分布を仮定し算出、b) 共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出、d) Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

e) シュードウイルス中和抗体アッセイ、f) マイクロ中和抗体アッセイ

本剤の追加接種により、オミクロン株（BA.4-5 及び XBB.1.5 系統）など広範囲の変異株に対する中和抗体が誘導することが示された。また、BA.4-5 系統の Day 91 の GMT 及び SRR は、コミナティ群は Day 29 に比べ低下していたが、本剤群では Day 29 と同レベルであった。

機構は、以下のように考える。

初回免疫後のオミクロン株に対する中和抗体の GMC 及び SRR は低く (表 28)、初回免疫のみでは変異株に対する有効性は期待できない。追加免疫後 (表 29) には、対照とした既承認 RNA ワクチン (コミナティ、起源株用) と同程度の中和抗体が誘導されたことから、コミナティ (起源株用) と同様に、オミクロン株にも一定の効果は期待できる。ただし、オミクロン株 XBB.1.5.6 系統に対する中和体価は、BA.4-5 系統より低値であることから、今後、XBB.1 系統に対応した製剤の開発等が必要になる (7.R.4 参照)。

免疫原性の持続について、ARCT-154-J01 試験の測定結果は Day 91 までと短期間の情報に限られているため、群間比較には限界がある。Day 91 の中和抗体価がコミナティより高い傾向であることが、本剤の有効性 (発症予防効果等) の持続にも影響するかは現時点では不明である。

7.R.2.5 細胞性免疫について

申請者は、ARCT-154-J01 試験において、探索的に追加免疫前後の細胞性免疫について検討した。本剤群及びコミナティ群ともに Th-1 優勢な細胞性免疫が観察され、両群ともに接種前後で起源株 S タンパクに対する IFN- γ +CD4+反応性 T 細胞及び IFN- γ +CD8+反応性 T 細胞の応答には目立った変化は観察されなかった。また、ARCT-165-01 試験においても探索的に細胞性免疫反応を検討した。NK 細胞活性化を惹起するスパイク特異的抗体をルシフェラーゼアッセイによって測定した Fc エフェクター機能は、本剤群で多くの変異株 (ベータ株、デルタ株、オミクロン株 B.1.1.529) に対して Day 29 で増加し、細胞性免疫反応は Th-1 優位であった。

機構は、細胞性免疫応答については情報が限られており、応答の程度と有効性との関連を評価することは困難であると考え、今後も情報収集に努め、保健衛生上影響を与える新たな知見が得られた場合は、医療現場に情報提供することが適切であると判断した。

7.R.3 安全性について

7.R.3.1 安全性プロファイルについて

機構は、初回免疫については ARCT-154-01 試験パート 3b、追加免疫については ARCT-154-J01 試験を主要な試験として検討を行った。ARCT-154-01 試験パート 3b 及び ARCT-154-J01 試験における有害事象の発現状況の概要は、表 30 のとおりであった。

表 30 ARCT-154-01 試験パート 3b 及び ARCT-154-J01 試験における有害事象発現状況の概要 (安全性解析対象集団)

	ARCT-154-01 試験				ARCT-154-J01 試験	
	初回 1 回目		初回 2 回目		追加 1 回目	
	本剤群 N=8059	プラセボ群 N=8041	本剤群 N=8059	プラセボ群 N=8041	本剤群 N=420	コミナティ群 N=408
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所の特定有害事象 ^{a)}	3474 (43.8)	858 (10.9)	2401 (31.2)	585 (7.7)	398 (94.8)	395 (96.8)
Grade 3 以上	40 (0.5)	0	10 (0.1)	1 (0.0)	3 (0.7)	4 (1.0)
全身の特定有害事象 ^{b)}	3816 (48.1)	2499 (31.7)	3214 (41.7)	1796 (23.5)	276 (65.7)	255 (62.5)
Grade 3 以上	115 (1.5)	35 (0.4)	113 (1.5)	23 (0.3)	6 (1.4)	7 (1.7)
特定外有害事象	1125 (14.0)	1001 (13.7)	1096 (13.9)	1241 (15.9)	81 (19.3)	111 (27.2)
Grade 3 以上	10 (0.1)	18 (0.2)	13 (0.2)	17 (0.2)	1 (0.2)	6 (1.5)
死亡に至った有害事象	2 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0	0	0
重篤な有害事象	38 (0.5)	48 (0.6)	40 (0.5)	61 (0.8)	0	1 (0.2)
中止に至った有害事象	3 (0.0)	5 (0.1)	4 (0.1)	0	—	—

N=解析対象例数、n=発現例数

a) ARCT-154-01 試験は Grade 1 以上の例数、ARCT-154-J01 試験 Grade 0 以上の例数。Grade 0 は、紅斑、腫脹及び硬結 (2.5cm 未満) でのみ設定された。

b) ARCT-154-01 試験は 38°C 以上 (測定部位の規定なし)、ARCT-154-J01 試験は 37.5°C 以上 (腋窩体温) とされた。

(1) 初回免疫について

1) 特定有害事象

特定有害事象 (7 日間まで観察) の発現状況は表 18 (7.2.1.2 参照) のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。

ARCT-154-01 試験パート 3b における特定有害事象の発現時期と持続期間を評価した。局所の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群及びプラセボ群ともに 1 日であった。また、持続期間の中央値は、本剤群では 1~2 日、プラセボ群では 1~3 日であった。1 回目接種後と 2 回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。全身性の特定有害事象の発現時期の中央値は、本剤群及びプラセボ群ともに 1~2 日であり、持続期間の中央値は本剤群では 1~2 日、プラセボ群では 1~3 日であった。発現時期、持続期間の範囲 [最大値, 最小値] はいずれも [1, 7] 日であった。本剤群について 1 回目接種後と 2 回目接種後で発現時期及び持続期間について大きな違いはなかった。なお、7 日目以降も持続した特定有害事象⁴⁴⁾ は、本剤群 1 回目 58 例 (0.8%)、2 回目 72 例 (0.9%)、プラセボ群 1 回目 66 例 (0.8%)、2 回目 72 例 (0.9%) であり、発現率は非常に低く、プラセボ群と明確な差は認められなかった。

2) 特定外有害事象及び重篤な有害事象

特定外有害事象の発現状況は表 19 (7.2.1.2 参照) のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。重篤な有害事象について、7.2.1.2 項に記載のとおり、治験薬との因果関係は否定されなかった事象が数件認められたものの、いずれも転帰は回復であり、本剤接種により特段懸念すべき状況は認められなかった。

3) 年齢別の有害事象

年齢別の特定有害事象 (全体及び Grade 3 以上) は、表 31 のとおりであった。高齢者では非高齢者と比較して、1 回目、2 回目ともに特定有害事象発現割合が低い傾向が認められた。

⁴⁴⁾ 特定有害事象 (治験薬接種後から 7 日間と定義) の持続期間については、7 日まで検討したが、その後も認められた場合は、特定外有害事象に分類された。局所及び全身性の特定外有害事象とされた事象について、割合を検討した。

表 31 年齢部分集団別の各回接種後の特定有害事象 (ARCT-154-01 試験パート 3b : 反応原性解析対象集団)

MedDRA PT	1 回目				2 回目			
	本剤群		プラセボ群		本剤群		プラセボ群	
	18~59 歳	60 歳以上	18~59 歳	60 歳以上	18~59 歳	60 歳以上	18~59 歳	60 歳以上
	N=6547	N=1380	N=6522	N=1364	N=6351	N=1351	N=6312	N=1326
局所性 (全体) a)	3076 (47.0)	398 (28.8)	750 (11.5)	108 (7.9)	2099 (33.0)	302 (22.4)	510 (8.1)	75 (5.7)
Grade 3 以上	38 (0.6)	2 (0.1)	0	0	10 (0.2)	0	1 (0.0)	0
疼痛	2687 (41.0)	342 (24.8)	586 (9.0)	90 (6.6)	1806 (28.4)	257 (19.0)	405 (6.4)	62 (4.7)
Grade 3 以上	28 (0.4)	1 (0.1)	0	0	7 (0.1)	0	0	0
紅斑 (発赤)	67 (1.0)	12 (0.9)	17 (0.3)	1 (0.1)	32 (0.5)	5 (0.4)	8 (0.1)	1 (0.1)
Grade 3 以上	0	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0
腫脹 (硬結)	197 (3.0)	27 (2.0)	28 (0.4)	1 (0.1)	76 (1.2)	4 (0.3)	9 (0.1)	1 (0.1)
Grade 3 以上	2 (0.0)	0	0	0	1 (0.0)	0	0	0
注射部位圧痛	2671 (40.8)	332 (24.1)	585 (9.0)	74 (5.4)	1809 (28.5)	234 (17.3)	378 (6.0)	51 (3.8)
Grade 3 以上	31 (0.5)	1 (0.1)	0	0	7 (0.1)	0	1 (0.0)	0
全身性 (全体)	3354 (51.2)	462 (33.5)	2124 (32.6)	375 (27.5)	2762 (43.5)	452 (33.5)	1514 (24.0)	282 (21.3)
Grade 3 以上	106 (1.6)	9 (0.7)	27 (0.4)	8 (0.6)	106 (1.7)	7 (0.5)	21 (0.3)	2 (0.2)
発熱 b)	377 (5.8)	40 (2.9)	84 (1.3)	17 (1.2)	454 (7.1)	51 (3.8)	79 (1.3)	13 (1.0)
Grade 3 以上	4 (0.7)	4 (0.3)	10 (0.2)	2 (0.1)	60 (0.9)	3 (0.2)	10 (0.2)	1 (0.1)
頭痛	1737 (26.5)	188 (13.6)	1074 (16.5)	161 (11.8)	1451 (22.8)	198 (14.7)	718 (11.4)	118 (8.9)
Grade 3 以上	18 (0.3)	1 (0.1)	5 (0.1)	2 (0.1)	23 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.0)	0
疲労	2079 (31.8)	265 (19.2)	1132 (17.4)	175 (12.8)	1684 (26.5)	242 (17.9)	770 (12.2)	131 (9.9)
Grade 3 以上	25 (0.4)	2 (0.1)	7 (0.1)	2 (0.1)	26 (0.4)	1 (0.1)	3 (0.0)	1 (0.1)
筋肉痛	1460 (22.3)	155 (11.2)	597 (9.2)	95 (7.0)	1043 (16.4)	153 (11.3)	475 (7.5)	75 (5.7)
Grade 3 以上	12 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.0)	1 (0.1)	7 (0.1)	0	1 (0.0)	1 (0.1)
関節痛	1230 (18.8)	201 (14.6)	759 (11.6)	151 (11.1)	988 (15.6)	183 (13.5)	569 (9.0)	110 (8.3)
Grade 3 以上	22 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.1)	0	16 (0.3)	1 (0.1)	4 (0.1)	0
悪心	227 (3.5)	20 (1.4)	152 (2.3)	19 (1.4)	174 (2.7)	21 (1.6)	98 (1.6)	10 (0.8)
Grade 3 以上	0	0	1 (0.0)	0	1 (0.0)	0	0	0
悪寒	1373 (21.0)	118 (8.6)	503 (7.7)	55 (4.0)	1229 (19.4)	115 (8.5)	340 (5.4)	46 (3.5)
Grade 3 以上	16 (0.2)	3 (0.2)	2 (0.0)	2 (0.1)	17 (0.3)	0	1 (0.0)	0
下痢	277 (4.2)	41 (3.0)	221 (3.4)	21 (1.5)	147 (2.3)	18 (1.3)	116 (1.8)	18 (1.4)
Grade 3 以上	2 (0.0)	0	2 (0.0)	1 (0.1)	0	2 (0.1)	1 (0.0)	0
めまい	917 (14.0)	133 (9.6)	622 (9.5)	98 (7.2)	738 (11.6)	110 (8.1)	388 (6.1)	57 (4.3)
Grade 3 以上	9 (0.1)	1 (0.1)	5 (0.1)	1 (0.1)	8 (0.1)	0	0	0
嘔吐	86 (1.3)	8 (0.6)	48 (0.7)	6 (0.4)	64 (1.0)	9 (0.7)	29 (0.5)	3 (0.2)
Grade 3 以上	0	0	0	1 (0.1)	1 (0.0)	0	0	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 1 以上の例数

b) 38℃以上、Grade 3 以上は 39℃以上

(2) 追加免疫について

1) 特定有害事象

特定有害事象の発現状況は表 21 (7.2.2 参照) のとおりであり、多くが軽度又は中等症の有害事象であった。

ARCT-154-J01 試験の特定有害事象の発現時期と持続期間について評価した。局所の特定有害事象の発現時期の中央値 [範囲] は本剤群では 1 [1,4] 日、コミナティ群では 1 [1,3] 日であった。また、持続期間の中央値 [範囲] は本剤群では 4 [1, 29] 日⁴⁵⁾、コミナティ群では 4 [2, 15] 日であった。全身性の特定有害事象について、発現時期の中央値 [範囲] は本剤群では 2 [1,7] 日、コミナティ群では 2 [1, 5] 日であり、持続期間の中央値 [範囲] は本剤群では 3 [1,9] 日、コミナティ群では 2 [2,12] 日であ

⁴⁵⁾ 本剤群の特定有害事象の圧痛のみ持続期間の最大値が 29 日であり、その他の最大は紅斑 17 日、腫脹 6 日、硬結 8 日、疼痛 10 日であり、コミナティ群と同様であった。

った。

2) 特定外有害事象及び重篤な有害事象

特定外有害事象（表 22、7.2.2 参照）については、本剤群とコミナティ群の安全性プロファイルに大きな差異はなく、重篤な有害事象について、7.2.2 項に記載のとおり、本剤群では認められておらず、本剤接種により特段懸念すべき状況は認められなかった。

3) 年齢別の有害事象

年齢別の特定有害事象（全体及び Grade 3 以上）は、表 32 のとおりであった。高齢者の例数が非常に限られていることから、比較は困難であるが、明確な差異は認められなかった。

表 32 年齢別の特定有害事象（ARCT-154-J01 試験パート：安全性解析対象集団）

MedDRA PT	全 Grade				Grade 3 以上			
	本剤群		コミナティ群		本剤群		コミナティ群	
	65 歳未満 N=408 n (%)	65 歳以上 N=12 n (%)	65 歳未満 N=400 n (%)	65 歳以上 N=8 n (%)	65 歳未満 N=408 n (%)	65 歳以上 N=12 n (%)	65 歳未満 N=400 n (%)	65 歳以上 N=8 n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	389 (95.3)	9 (75.0)	387 (96.8)	8 (100.0)	3 (0.7)	0	4 (1.0)	0
紅斑	52 (12.7)	0	84 (21.0)	1 (12.5)	0	0	3 (0.8)	0
腫脹	59 (14.5)	0	95 (23.8)	2 (25.0)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0
硬結	52 (12.7)	0	79 (19.8)	2 (25.0)	1 (0.2)	0	0	0
圧痛	380 (93.1)	8 (66.7)	383 (95.8)	8 (100.0)	1 (0.2)	0	1 (0.3)	0
疼痛	346 (84.8)	6 (50.0)	351 (87.8)	7 (87.5)	1 (0.2)	0	0	0
全身性 (全体) ^{a)}	274 (67.2)	2 (16.7)	250 (62.5)	5 (62.5)	6 (1.5)	0	7 (1.8)	0
発熱 ^{b)}	83 (20.3)	1 (8.3)	76 (19.0)	0	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0
関節痛	111 (27.2)	1 (8.3)	111 (27.8)	2 (25.0)	1 (0.2)	0	2 (0.5)	0
悪寒	126 (30.9)	0	102 (25.5)	1 (12.5)	2 (0.5)	0	4 (1.0)	0
下痢	27 (6.6)	1 (8.3)	17 (4.3)	0	0	0	0	0
めまい	25 (6.1)	0	13 (3.3)	0	0	0	1 (0.3)	0
頭痛	164 (40.2)	1 (8.3)	124 (31.0)	1 (12.5)	3 (0.7)	0	3 (0.8)	0
倦怠感	187 (45.8)	1 (8.3)	172 (43.0)	4 (50.0)	3 (0.7)	0	4 (1.0)	0
悪心	21 (5.1)	0	16 (4.0)	0	0	0	0	0
嘔吐	2 (0.5)	0	2 (0.5)	0	0	0	0	0
筋肉痛	122 (29.9)	1 (8.3)	97 (24.3)	3 (37.5)	2 (0.5)	0	3 (0.8)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 0 以上の例数。Grade 0 は、紅斑、腫脹及び硬結（2.5cm 未満）並びに発熱（37.5～37.9℃）でのみ設定された。

b) 37.5℃以上（腋窩体温）

7.R.3.2 注目すべき有害事象について

機構は、他の RNA ワクチンで注目すべき有害事象・副反応として懸念されているショック・アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎、VAED・VAERD 及びギラン・バレー症候群について提出された臨床試験における発現状況について検討を行った。申請者は、以下のように説明している。

(1) ショック・アナフィラキシー

ARCT-154-01 試験でアナフィラキシー反応の重篤な有害事象は 2 例報告されたが、2 例とも Brighton Collaboration のアナフィラキシーの定義を満たしていなかった。1 例は、4 歳女性、プラセボ本剤群の症例であり、本剤接種 1 日後に熱と下痢に加えて、疲労、全身の発赤、蕁麻疹、紅斑、両側性に大腿と上腕の掻痒と丘疹を発症した。その後に被験者は COVID-19 と診断された。経過から、アナフィラキシーではなく、過敏症反応と一致しており、COVID-19 感染とも関連している可能性があると考えられる。もう 1 例は、4 歳女性、プラセボ本剤群の症例であり、2 回日本剤接種から 190 日後にワクチン接種

後アナフィラキシーとされたが、アナフィラキシーと報告された同日にバキスゼブリアの接種を受けていたことから、バキスゼブリアによる事象と考える。

ARCT-154-J01 試験及び ARCT-021 関連試験すべてで、ショック・アナフィラキシー事象の報告はなかった。

(2) 心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群、VAED・VAERD

提出されたいずれの試験においても、心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAED・VAERD に関連する有害事象の発現は認められなかった。

7.R.3.1 及び 7.R.3.2 の内容より、本剤接種時の安全性について以下のように考える。

本剤の初回免疫及び追加接種時の安全性プロファイルは、年齢（成人及び高齢者）によらず、明確な差異は認められなかった。また、本剤の追加接種時の安全性プロファイルは、コミナティの追加接種時と比較して明確な差異は認められず、忍容可能であった。発現した有害事象の多くが軽度又は中等度かつ一過性のものであり、Grade 3 以上の有害事象も、多くが無治療又は治療によって回復し、一過性のものであった。RNA ワクチンで注意喚起されているショック・アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAED・VAERD について、ショック・アナフィラキシー関連有害事象以外は、本剤の臨床試験では認められていないが、類薬の RNA ワクチンと同様のモダリティであると考えられることから、これらの有害事象の発現リスクについては類薬と同様に注意する必要がある。

以上より、臨床試験において発現が認められた有害事象及び類薬での有害事象の発現状況を踏まえた適切な注意喚起等が必要であるが、初回免疫及び追加免疫について 18 歳以上の者に対して本剤は忍容可能である。

機構は、以下のように考える。

初回免疫の臨床試験において本剤群で認められた有害事象は、既承認 RNA ワクチンと概ね同様であり、追加免疫の臨床試験における対照薬コミナティとの比較では、有害事象の種類及び発現割合に大きな差異は認められていない。また、多くが軽度又は中等度の有害事象であったこと、年齢による安全性プロファイルの差異は認められなかったこと等から、18 歳以上の者における本剤の安全性については忍容可能と判断した。

注目すべき有害事象のうち、本剤接種後に発現が認められたショック・アナフィラキシー関連有害事象については、いずれも軽度又は中等度の過敏症であり、忍容可能である。本剤はレプリコンを含む RNA ワクチンであるが、有害事象の発現時期及び持続期間について、対照に比し遷延する等の明確な差異は認められていない。その他、既承認 RNA ワクチンで注目すべき有害事象とされている心筋炎・心膜炎、ギラン・バレー症候群及び VAED・VAERD について、①これらの有害事象は発現頻度が低く、臨床試験成績のみから明確なリスク評価を行うことは困難と考えること、及び②本剤が既承認 RNA ワクチンと同様の RNA ワクチンであることを踏まえると、製造販売後にこれらの事象が発現する可能性は否定できないことから、いずれも注意が必要であり、申請者の説明どおり、注意喚起等を行うことは適当と判断した。

7.R.3.3 特別な背景を有する集団における安全性について

申請者は、COVID-19 重症化リスク因子を有する者及び妊婦及び授乳婦に対する本剤の安全性について

ては以下のとおり説明している。

(1) COVID-19 重症化リスク因子を有する者

COVID-19 の重症化リスクが高い基礎疾患として、第 44 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会予防接種基本方針部会（令和 3 年 3 月 18 日）で提示された疾患及び新型コロナウイルス感染症（COVID-19）診療の手引き・第 9.0 版（2023 年 2 月 10 日）に重症化リスク因子として記載がある疾患を有する被験者について、ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験における安全性を検討した。

1) ARCT-154-01 試験（各パート 1、2、3a、3b のクロスオーバー前までの併合）

基礎疾患を有する被験者は、安全性解析対象集団の 4056/17101 例（23.7%）（本剤群 2103/8807 例（23.9%）、プラセボ群 1953/8294 例（23.5%））が該当した。疾患の内訳は、呼吸器疾患（本剤群 88 例、プラセボ群 88 例）、心疾患（本剤群 890 例、プラセボ群 813 例）、腎疾患（本剤群 190 例、プラセボ群 168 例）、肝疾患（本剤群 308 例、プラセボ群 274 例）、糖尿病（本剤群 229 例、プラセボ群 233 例）、血液疾患（鉄欠乏性貧血は除く）（本剤群 3 例、プラセボ群 2 例）、悪性腫瘍（本剤群 75 例、プラセボ群 59 例）、神経又は神経筋疾患（本剤群 12 例、プラセボ群 5 例）、重度の精神及び身体障害又は知的障害（本剤群 1 例、プラセボ群 6 例）、及び BMI 30 以上を満たす肥満（本剤群 216 例、プラセボ群 179 例）であった。

表 33 各回接種後における特定有害事象（ARCT-154-01 試験：反応原性解析対象集団のうち、基礎疾患を有する被験者）

MedDRA PT	1 回目				2 回目			
	本剤群 N=2072		プラセボ群 N=1911		本剤群 N=2034		プラセボ群 N=1863	
	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)	全 Grade n (%)	Grade 3 以上 n (%)
局所性（全体） ^{a)}	889 (42.9)	15 (0.7)	186 (9.7)	0	642 (31.6)	6 (0.3)	149 (8.0)	0
疼痛	774 (37.4)	8 (0.4)	148 (7.7)	0	537 (26.4)	4 (0.2)	117 (6.3)	0
紅斑（発赤）	17 (0.8)	0	4 (0.2)	0	11 (0.5)	0	2 (0.1)	0
腫脹（硬結）	59 (2.8)	1 (0.0)	5 (0.3)	0	23 (1.1)	0	2 (0.1)	0
注射部位圧痛	755 (36.4)	14 (0.7)	138 (7.2)	0	524 (25.8)	6 (0.3)	103 (5.5)	0
全身性（全体）	990 (47.8)	34 (1.6)	603 (31.6)	12 (0.6)	887 (43.6)	27 (1.3)	480 (25.8)	4 (0.2)
発熱 ^{b)}	90 (4.3)	9 (0.4)	26 (1.4)	4 (0.2)	104 (5.1)	8 (0.4)	22 (1.2)	2 (0.1)
頭痛	470 (22.7)	8 (0.4)	288 (15.1)	3 (0.2)	425 (20.9)	9 (0.4)	214 (11.5)	0
疲労	617 (29.8)	10 (0.5)	305 (16.0)	4 (0.2)	544 (26.7)	11 (0.5)	240 (12.9)	1 (0.1)
筋肉痛	408 (19.7)	6 (0.3)	172 (9.0)	1 (0.1)	338 (16.6)	6 (0.3)	158 (8.5)	1 (0.1)
関節痛	419 (20.2)	12 (0.6)	223 (11.7)	2 (0.1)	338 (16.6)	8 (0.4)	187 (10.0)	1 (0.1)
悪心	56 (2.7)	0	37 (1.9)	0	47 (2.3)	1 (0.0)	25 (1.3)	0
悪寒	367 (17.7)	8 (0.4)	132 (6.9)	3 (0.2)	346 (17.0)	2 (0.1)	106 (5.7)	0
下痢	88 (4.2)	0	61 (3.2)	1 (0.1)	49 (2.4)	2 (0.1)	39 (2.1)	0
めまい	278 (13.4)	7 (0.3)	187 (9.8)	3 (0.2)	220 (10.8)	1 (0.0)	122 (6.5)	0
嘔吐	24 (1.2)	0	10 (0.5)	1 (0.1)	27 (1.3)	1 (0.0)	9 (0.5)	0

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 1 以上の例数

b) 38°C以上、Grade 3 以上は 39°C以上

基礎疾患を有する被験者における特定外有害事象は、本剤群 729/2103 例（37.7%）、プラセボ群 783/1953 例（40.1%）、特定外副反応は本剤群 109/2103 例（5.2%）、プラセボ群 85/1953 例（4.4%）であった。治験薬の中止に至った有害事象は本剤群 3/2103 例（0.1%）、プラセボ群 18/1953 例（0.9%）、重篤な有害事象は本剤群 58/2103 例（2.8%）、プラセボ群 92/1953 例（4.7%）、死亡に至った有害事象は本剤群 2/2103 例（0.1%）、プラセボ群 14/1953 例（0.7%）であった。このうち、治験薬の早期中止に至った有害事象の

プラセボ群 1/1953 例 (0.1%)、重篤な有害事象の本剤群 5/2103 例 (0.2%)、プラセボ群 3/1953 例 (0.2%) は治験薬との因果関係が否定されなかった。

2) ARCT-154-J01 試験

基礎疾患を有する被験者は、安全性解析対象集団の 111/828 例 (13.4%) (本剤群 63/420 例 (15.0%)、コミナティ群 48/408 例 (11.8%)) が該当した。疾患の内訳は、呼吸器疾患 (本剤群 14 例、コミナティ群 8 例)、心疾患 (本剤群 23 例、コミナティ群 21 例)、腎疾患 (本剤群 2 例)、肝疾患 (本剤群 19 例、コミナティ群 6 例)、糖尿病 (本剤群 9 例、コミナティ群 12 例)、血液疾患 (鉄欠乏性貧血は除く) (本剤群 2 例、コミナティ群 1 例)、悪性腫瘍 (本剤群 2 例、コミナティ群 4 例)、神経又は神経筋疾患 (本剤群 1 例)、睡眠時無呼吸症候群 (本剤群 1 例、コミナティ群 3 例)、重度の精神疾患又は知的障害 (本剤群 1 例、コミナティ群 3 例) 及び BMI 30 以上を満たす肥満 (本剤群 1 例、コミナティ群 1 例) であった。

表 34 特定有害事象 (ARCT-154-J01 試験: 安全性解析対象集団のうち、基礎疾患を有する被験者)

MedDRA PT	本剤群 (N=63)		コミナティ群 (N=48)	
	全 Grade	Grade 3 以上	全 Grade	Grade 3 以上
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
局所性 (全体) ^{a)}	59 (93.7)	0	48 (100.0)	1 (2.1)
紅斑	7 (11.1)	0	12 (25.0)	1 (2.1)
腫脹	3 (4.8)	0	13 (27.1)	1 (2.1)
硬結	2 (3.2)	0	13 (27.1)	0
圧痛	57 (90.5)	0	48 (100.0)	0
疼痛	52 (82.5)	0	44 (91.7)	0
全身性 (全体) ^{a)}	40 (63.5)	1 (1.6)	32 (66.7)	2 (4.2)
発熱 ^{b)}	7 (11.1)	1 (1.6)	9 (18.8)	1 (2.1)
関節痛	22 (34.9)	0	12 (25.0)	0
悪寒	15 (23.8)	0	12 (25.0)	0
下痢	6 (9.5)	0	2 (4.2)	0
めまい	2 (3.2)	0	1 (2.1)	0
頭痛	21 (33.3)	0	10 (20.8)	0
倦怠感	27 (42.9)	0	18 (37.5)	0
悪心	6 (9.5)	0	2 (4.2)	0
嘔吐	2 (3.2)	0	0	0
筋肉痛	23 (36.5)	0	10 (20.8)	1 (2.1)

N=解析対象例数、n=発現例数

a) Grade 0 以上の例数。Grade 0 は、紅斑、腫脹及び硬結 (2.5cm 未満) 並びに発熱 (37.5~37.9°C) でのみ設定された。

b) 37.5°C 以上 (腋窩体温)

基礎疾患を有する被験者における特定外有害事象は、本剤群 11/63 例 (17.5%)、コミナティ群 13/48 例 (27.1%)、特定外副反応は本剤群 9/63 例 (14.3%)、コミナティ群 8/48 例 (16.7%) であった。重篤な有害事象及び死亡に至った有害事象は認められなかった。

ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験で基礎疾患の有無別の特定有害事象及び全ての有害事象の発現割合は、個別の事象の発現割合を踏まえても基礎疾患の有無による安全性の明確な差異は認められなかった。これらの成績からは、基礎疾患のある者に対する本剤の接種で、有害事象の発現割合や重症度が増加する懸念はないと考える。しかしながら、基礎疾患のある者への接種実績は限られていること、「新型コロナウイルス感染症に係る臨時的予防接種実施要領」(厚生労働省、令和 4 年 8 月 1 日版) で接種要注者にも該当することから、類薬と同様の注意喚起が必要と考える。

(2) 妊婦・授乳婦について

以下の点を踏まえ、妊婦、授乳婦について、添付文書で注意喚起を設定することが適切であると判断した。

• 妊婦について

ARCT-154-01 試験において、1 回目治験薬接種からクロスオーバー (Day1~Day92) までに、本剤群 19 例、プラセボ群 22 例、クロスオーバー後 (Day92 以降) のプラセボ-本剤群 11 例、本剤-プラセボ群 14 例で妊娠症例が認められた。本剤群 1 例、プラセボ群 2 例及びプラセボ-本剤群 1 例で自然流産が認められた。本剤接種後に自然流産が認められた 2 例は本剤との因果関係は否定された。本剤と同じプラットフォームワクチンである ARCT-021 で実施された動物実験では、受胎可能性、胚・胎児の発育、分娩、出生後の発育に関して直接的または間接的な有害作用は認められていない。しかしながら、妊娠中の本剤の使用に関する安全性データは限られているため、妊婦に対する安全性は確立していないと考える。妊娠中の本剤の接種は、母体及び胎児に対する潜在的なリスクを潜在的なベネフィットが上回る場合にのみ考慮されるべきと考える。

• 授乳婦について

授乳中の女性は本剤の臨床試験には含まれなかった。本剤がヒト母乳中に排泄されるかどうかは不明である。授乳中の女性に対する本剤の臨床的な必要性和、本剤による母乳育児への潜在的な影響を考慮して本剤を接種すべきと考える。

機構は、以下のように考える。

ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験において、基礎疾患を有する被験者で全体集団と比較して特に注意を要する安全性上の懸念は認められないことを確認しており、現時点において基礎疾患を有する者に対して特段の注意喚起が必要な状況にはない。ただし、基礎疾患を有する者に対する本剤の接種経験は限られており、接種時にはより注意を要すると考えることから、類薬と同様に注意喚起することが適切と判断した。

非臨床試験では本剤接種による親動物及び次世代への安全性上の懸念は認められていないものの (5.5 項)、妊婦及び授乳婦に対する接種経験はないこと、及び本剤の乳汁中移行性は検討されておらず不明であることから、申請者の説明は理解可能であり、妊婦及び授乳婦に対する注意喚起は本邦における既承認 RNA ワクチンと同様の設定とすることが適切と判断した。

臨床試験で組入れから除外された特殊な背景を有する集団を含め、製造販売後には様々な背景を有する者への接種が想定されることから、これらの被接種者を含め、本剤の安全性情報を広く収集し、得られた情報に基づき、適時適切に追加の安全対策措置の要否を検討する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について

予定する効能・効果は「SARS-CoV-2 による感染症の予防」とされている。

申請者は、本剤の位置付けについて、以下のように説明している。

本剤の初回免疫での有効性、免疫原性及び安全性を評価した ARCT-154-01 試験の成績から、COVID-19 及び重症 COVID-19 の発症予防効果が示され、SARS-CoV-2 の起源株に対する免疫応答及び良好な安全性プロファイルが確認された (7.2.1 参照)。また、本剤の追加接種での免疫原性及び安全性を評価した ARCT-154-J01 試験の成績から、SARS-CoV-2 の起源株に対して強力な免疫応答を誘導した (7.2.2 参照)。加えて、オミクロン系統を含む SARS-CoV-2 変異株に対する中和抗体を誘導した (7.R.2.4 参照)。

以上より、本剤は、日本で特に初回免疫を完了していない若年成人に対して、重症 COVID-19 の発症予防を目的とした初回免疫用ワクチンとして新たな選択肢の一つとなりうるとともに、最近のオミクロン系統を含む広範囲の SARS-CoV-2 変異株による感染症の予防を目的とした追加免疫用の 1 価ワクチンとして有用と考える。また、本剤で初回免疫及び追加免疫の適用を国内で取得することで、将来 SARS-CoV-2 の新たな変異株によるパンデミックが発生した際に、本剤の mRNA プラットフォームを通じて、新たな株に対応した初回免疫用又は追加免疫用のワクチンを迅速に国内で開発・供給することが可能となることから、臨床的に有用である。変異株に対するワクチンについても臨床試験を実施しており、今後申請を予定している。なお、乳児から小児に対しても臨床試験の実施含む開発を予定している。

機構は、以下のように考える。

WHO は COVID-19 に係る国際的に懸念される公衆衛生上の緊急事態 (Public Health Emergency of International Concern) の宣言を終了した⁴⁶⁾。本邦においても、令和 5 年 5 月 8 日に COVID-19 の感染症法上の位置づけが新型インフルエンザ等感染症から 5 類感染症へ変更されたが、SARS-CoV-2 ワクチン接種は引き続き予防接種法に基づき特例臨時接種として実施されている。複数のワクチンが実用化され、ワクチン接種済み人口は国際的に広がっているものの、既存ワクチンの予防効果について時間経過に伴う減弱が指摘されるようになり、予防効果を維持するためにはワクチンの追加接種が必要とされている (Lancet 2021; 398: 1377-80)。

ICMRA において、SARS-CoV-2 変異株に対してワクチンの組成を更新する必要があると、2023 年秋以降ワクチン接種では、1 価 XBB 含有ワクチンが合理的な選択肢と見なされる可能性があることが議論された⁴⁷⁾。また、WHO は、XBB 系統に対しては、既承認のオミクロン対応ワクチンでも効果が低下することが懸念されており、XBB 系統に対応するワクチンの接種を推奨する声明を発表した⁴⁸⁾。これらの議論や本邦での流行状況を踏まえ、本邦で 2023 年秋冬の接種に用いるワクチンは、オミクロン株 XBB.1.5 対応 1 価ワクチンが基本とされている⁴⁹⁾。以上のような状況に鑑みると、起源株に対するワクチンである本剤の臨床的位置付けは不明と言わざるを得ない。しかし、今後、新たな変異株に対応したワクチンを迅速に開発する上で、本剤の製造販売承認に意義はある。

以上を踏まえ、本剤の効能・効果は、既承認の SARS-CoV-2 ワクチンと同様に、申請効能・効果のとおり、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定することが適切と判断した。

7.R.5 用法・用量について

申請時の用法・用量は、以下のように設定されている。

<用法・用量> (申請時)

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて懸濁する。

初回免疫：1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔において、筋肉内に接種する。

追加免疫：1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

⁴⁶⁾ [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)

⁴⁷⁾ ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop (<https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023>)

⁴⁸⁾ Statement on the antigen composition of COVID-19 vaccines (<https://www.who.int/news/item/18-05-2023-statement-on-the-antigen-composition-of-covid-19-vaccines>)

⁴⁹⁾ 第 51 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会 (2023 (令和 5) 年 9 月 19 日、資料 1)

また、用法・用量に関連する注意には、以下の内容が設定されている。

- 接種対象者：18歳以上の者
- 初回免疫について、原則として、他の SARS-CoV-2 に対するワクチンと混同することなく 2 回接種するよう注意し、1 回目の接種から 4 週間を超えた場合には、できる限り速やかに 2 回目の接種を実施すること。
- 追加免疫について、前回接種後、少なくとも 3 カ月以上の間隔を空けること。
- コロナウイルス修飾ウリジン RNA ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に追加免疫として本剤を接種した際の有効性及び安全性は確立していない。

機構は、「7.R.2 有効性について」及び「7.R.3 安全性について」の検討、本剤の臨床的位置付け及び既承認の SARS-CoV-2 ワクチン及び他の感染症予防ワクチンの用法・用量を踏まえて、以下のように用法・用量は記載整備し、接種対象年齢及び追加接種の時期については申請者の提案のとおり用法・用量に関連する注意に記載することが適切であると判断した。

<用法・用量>（下線部変更）

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて 溶解 する。

初回免疫 として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫 として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

7.R.5.1 初回免疫及び追加免疫における用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤のプロトタイプである ARCT-021 を用いた ARCT-021-01 試験において、ARCT-021 の 7.5 µg までの用量で良好な安全性プロファイルが確認されたが、10 µg の用量では Grade 3 の事象を含む全身性の有害事象が報告されたため、より低い用量とした。同様に ARCT-021 を用いた ARCT-021-04 試験において、初回免疫の接種回数は、1 回よりも 2 回の方が高い免疫原性を示し、2 回接種による初回免疫の免疫原性は、5 µg と 7.5 µg において同程度であったこと、Grade 2 以上の特定有害事象は、7.5 µg が高い傾向にあったことから、初回免疫として 1 回 5 µg、2 回接種の用法・用量を選択し、ARCT-154-01 試験を実施した。ARCT-154-01 試験において、初回免疫として 18 歳以上の健康成人を対象に本剤 1 回 5 µg (0.5 mL) を 28 日間隔で 2 回筋肉内に接種し、本剤の初回免疫における COVID-19 に対する有効性及び安全性が確認された。

ARCT-154-J01 試験では、過去に既承認 mRNA SARS-CoV-2 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目にコミナティを接種して少なくとも 3 カ月以上経過した 18 歳以上の健康成人を対象に、追加免疫として本剤 1 回 5 µg (0.5 mL) を 1 回筋肉内接種した。その結果、本剤の追加免疫において、免疫原性に関してコミナティに対する非劣性が検証され、安全性が確認された。

以上から、本剤の用法・用量について、1 回の用量を 0.5 mL (RNA 量で 5 µg) とし、初回免疫では、2 回 (4 週間隔)、追加免疫では 1 回と設定した。

7.R.5.2 接種対象について

申請者は、本剤の接種対象に関して、以下のように説明している。

(1) 接種対象年齢について

本剤の初回免疫及び追加免疫の対象年齢について、ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験の対象年齢を踏まえ 18 歳以上とし、用法・用量に関連する注意に設定した。

(2) 本剤接種前のワクチン接種歴について

ARCT-154-J01 試験では、初回免疫（2 回接種）及び追加免疫 1 回接種を完了した被験者における、2 回目の追加免疫（以下、4 回目接種）について、ARCT-165-01 試験では、初回免疫（2 回接種）を完了した被験者における追加免疫 1 回目（以下、3 回目接種）について、有効性（免疫原性）及び安全性を検討した。

ARCT-154-J01 試験及び ARCT-165-01 試験において、治験薬接種 28 日後における起源株に対する GMR 及び SRR は同様であった。また、安全性についても、各試験の接種 1 カ月後までの安全性データから、両試験で本剤の安全性プロファイルに大きな違いはなかった。これらの臨床試験において、試験前の SARS-CoV-2 ワクチン接種回数の違いによらず、免疫原性及び安全性は同様であったこと、類薬である既承認 RNA ワクチンの知見を踏まえると（JAMA 2023; 6:e232598、MMWR 2022;71:971-76.）、本剤接種前の SARS-CoV-2 ワクチン接種回数に特段の制限を設けることなく、本剤を追加接種することは可能と考える。また、接種したワクチンの種類について、RNA ワクチン（コミナティ又はスパイクボックス）以外の SARS-CoV-2 ワクチンを接種した者に対する本剤の接種に関するデータはない。英国の大規模研究において、コミナティやスパイクボックスでは、接種歴についてワクチンの種類を問わず、SARS-CoV-2 に対する中和抗体反応及び細胞性免疫反応を誘導したとの報告がある（Lancet 2021; 398: 2258-76.）。これらの既承認 RNA ワクチンにおけるデータより、本剤においても同様に接種済みワクチンの種類によらず、本剤の追加接種による有効性及び安全性が期待できると考えるものの、RNA ワクチン以外の SARS-CoV-2 ワクチン接種歴がある者に対する本剤の接種に関するデータを有していないことから、その旨を添付文書で注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明はいずれも了承可能である。現時点における本邦での SARS-CoV-2 ワクチンの接種状況に照らすと接種回数は年齢や職種等によっても異なっており一律ではないこと等から、SARS-CoV-2 ワクチンの初回免疫完了例であれば、それ以降の接種回数を制限することなく本剤の追加接種を使用可能とすることには一定の意義があると判断した。

7.R.5.3 追加免疫時の接種間隔について

申請者は、ARCT-154-J01 試験において、追加接種時の最終接種からの接種間隔別の免疫原性及び安全性について検討した。ARCT-154-J01 試験では、既承認のコミナティの 3 回目接種から 3 カ月以上経過した者を対象としており、主要解析対象集団（PPS-1）における接種間隔（3 回目接種から治験薬接種までの期間）の中央値〔範囲〕は 9.7 [4.2, 14.0] カ月であった。PPS-1 における接種間隔別の免疫原性の結果は表 35 のとおりであった。

表 35 接種間隔別 SARS-CoV-2 中和抗体価 (ARCT-154-J01 試験 : PPS-1 集団)

	10 カ月未満		10 カ月以上	
	本剤群 (N=228)	コミナティ群 (N=200)	本剤群 (N=157)	コミナティ群 (N=174)
ベースライン				
GMT ^{a)}	901.1 [776.8, 1045.4]	869.4 [722.5, 1046.2]	700.4 [558.0, 879.2]	861.2 [701.1, 1057.7]
治験薬接種 28 日後				
GMT ^{b)}	5870.1 [4484.2, 7684.4]	3677.2 [2772.8, 4876.6]	5195.9 [4511.6, 5984.1]	4139.3 [3625.1, 4726.5]
GMFR ^{a)}	6.36 [5.50, 7.36]	4.08 [3.59, 4.63]	7.23 [5.96, 8.76]	4.74 [4.12, 5.45]
GMR ^{b)}	1.60 [1.35, 1.89]		1.26 [1.04, 1.52]	
SRR				
n	147	101	104	92
SRR (%) ^{c)}	64.5 [57.9, 70.7]	50.5 [43.4, 57.6]	66.2 [58.3, 73.6]	52.9 [45.2, 60.5]
SRR の差 ^{d)}	14.0 [4.6, 23.1]		13.4 [2.8, 23.6]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI

n=抗体反応例数。抗体反応例は、追加接種前の中和抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇を満たした例と定義する。

- a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差について t 分布を仮定し算出
b) 年齢を共変量とし、性別と 3 回目ワクチンからの期間 (5 カ月未満、5 カ月以上) を因子とした共分散分析
c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出
d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

有害事象は、10 カ月未満では本剤群 236/245 例 (96.3%)、コミナティ群 209/215 例 (97.2%)、10 カ月以上では本剤群 166/175 例 (94.9%)、コミナティ群 190/193 例 (98.4%) であった。

局所性の特定有害事象は、10 カ月未満では本剤群 232/245 例 (94.7%)、コミナティ群 206/215 例 (95.8%)、10 カ月以上では本剤群 166/175 例 (94.9%)、コミナティ群 189/193 例 (97.9%) であった。Grade 3 以上の局所性の特定有害事象は、10 カ月未満では本剤群 1/245 例 (0.4%)、コミナティ群 2/215 例 (0.9%)、10 カ月以上では本剤群 2/175 例 (1.1%)、コミナティ群 2/193 例 (1.0%) であった。

全身性の特定有害事象は、10 カ月未満では本剤群 160/245 例 (65.3%)、コミナティ群 130/215 例 (60.5%)、10 カ月以上では本剤群 116/175 例 (66.3%)、コミナティ群 125/193 例 (64.8%) であった。Grade 3 以上の全身性特定有害事象は、10 カ月未満では本剤群 3/245 例 (1.2%)、コミナティ群 3/215 例 (1.4%)、10 カ月以上では本剤群 3/175 例 (1.7%)、コミナティ群 4/193 例 (2.1%) であった。

なお、5 カ月を区切りとした接種間隔別の解析結果も確認している (表 36)。5 カ月未満の部分集団の被験者が少なく解釈に注意を要するが、中和抗体 (GMT 及び SRR) は同程度であった。

表 36 接種間隔別 SARS-CoV-2 中和抗体価 (ARCT-154-J01 試験 : PPS-1 集団)

	5 カ月未満		5 カ月以上	
	本剤群 (N=8)	コミナティ群 (N=3)	本剤群 (N=377)	コミナティ群 (N=371)
治験薬接種 28 日後				
GMT ^{b)}	5499.9 [2150.0, 14069.4]	5303.8 [1143.5, 24600.1]	5485.4 [5016.2, 5998.4]	3801.0 [3474.5, 4158.0]
GMR ^{b)}	1.04 [0.16, 6.64]		1.44 [1.27, 1.64]	
SRR				
n	3	0	248	193
SRR (%) ^{c)}	37.5 [8.5, 75.5]	0.0 [0.0, 70.8]	65.8 [60.8, 70.6]	52.0 [46.8, 57.2]
SRR の差 ^{d)}	37.5 [-29.3, 70.6]		13.8 [6.7, 20.7]	

N=解析対象例数、[] 内の数値は両側 95%CI

n=抗体反応例数。抗体反応例は、追加接種前の中和抗体価 (LLOQ 未満の場合は LLOQ の 1/2) から 4 倍以上の上昇を満たした例と定義する。

a) 両側 95%CI は抗体価の対数変換値又は抗体価増加倍率の対数変換値の差について t 分布を仮定し算出

b) 年齢を共変量とし、性別と 3 回目ワクチンからの期間 (5 カ月未満、5 カ月以上) を因子とした共分散分析

c) 両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出

d) 両側 95%CI は Miettinen-Nurminen 法に基づき算出

また、ARCT-154-01 試験の一部の集団 (パート 2 及び 3a) では、本剤 2 回接種から 2 カ月後 (Day 92) に、本剤の 3 回目接種が行われた (7.2.1.1 参照)。3 回目接種 28 日後 (Day 120) に中和抗体が測定され、3 回目接種前 (Day 92) との比較による SRR [両側 95%CI] は 76.2 [69.0, 82.5] %、GMFR は 6.4 [5.5, 7.5] であった。

以上より、最終接種からの接種間隔の別による、免疫原性及び安全性に明確な差異は認められていないと考える。

機構は、以下のように考える。

本邦における SARS-CoV-2 感染状況⁵⁰⁾において 3 カ月毎の接種が必須とまではいえないものの、ARCT-154-J01 試験において前回接種から 3 カ月以上の者が対象とされ、接種間隔による免疫原性及び安全性に明確な差異はなかった。また、既承認の RNA ワクチンは 3 カ月以上の接種間隔で接種できる状態であることも考慮すると、本剤の接種間隔を申請者が設定したとおり 3 カ月以上と設定することは適切と判断した。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の製造販売後調査等について、以下のように説明している。

初回免疫及び追加免疫として本剤を接種した際の、使用実態下における安全性の確認を目的とした一般使用成績調査 (調査予定例数 : 1250 例、観察期間 : 最終接種 12 週間後まで) を実施予定である。調査予定例数は、追加免疫に係る国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) で認められた事象 (発現割合 0.24% (1/420 例)) を検出できる例数を設定したが、初回免疫及び追加免疫の安全性プロファイルは同様であることから、初回免疫後に発現する事象も収集可能と考える。なお、本邦では既に約 8 割が初回免疫接種済みというワクチン接種状況を踏まえると、初回免疫の調査例数は限られることが想定される。

令和 5 年秋接種開始の SARS-CoV-2 ワクチンはオミクロン株 XBB.1.5 系統に対応するワクチンを用いるとの国の方針が示されていること等から、起源株を抗原とする本剤について供給予定はない。したがって、本剤を親ワクチンとして開発中のオミクロン株対応の製剤が供給可能になった際に、調査を実施する予定である。

⁵⁰⁾ 新型コロナウイルス感染症の直近の感染状況等 (国立感染症研究所、<http://www.niid.go.jp/niid/ja/diseases/ka/coronavirus/covid-19.html>、最終確認日 : 2023 年 8 月 4 日)

機構は、製造販売後調査等の計画について、以下のように考える。

本剤の臨床試験は、初回免疫については一定の規模で実施されているものの、追加免疫について得られている安全性及び免疫原性のデータは限定的である。また、製造販売後には、臨床試験に組み入れられなかった多様な背景を有する者に対する接種も想定されること等を踏まえると（7.R.3 項参照）、本剤の製造販売後に使用実態下における安全性を調査する方針は適切である。

本剤の安全性検討事項として、ショック、アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎等の発現頻度の低い有害事象を予定される調査例数で検討することに限界はあるが、調査において関連する症状の発現状況や、背景因子による安全性プロファイルの異同を評価することも可能であり、製造販売後の安全性監視活動として計画された調査に一定の意義はある。

なお、本剤（起源株用）の臨床使用は想定されないため（7.R.4 参照）、申請者の説明のとおり一般使用成績調査は、変異株に対応した製剤の供給開始後に実施されることとなる。今後も、COVID-19 流行状況や変異株、接種対象者の背景（SARS-CoV-2 ワクチン接種歴、COVID-19 の罹患歴の有無の割合等）の変化が想定されることから、最新情報に基づき、調査予定例数、観察期間を含む調査計画の適切性については再検討する必要がある。

また、製造販売後調査以外にも、通常の医薬品安全性監視活動として、国内外の本剤に関する情報収集、収集された情報に基づく評価も重要と考える。本剤の製造販売後の検討事項及び調査等の計画については、専門協議も踏まえた上で最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の SARS-CoV-2 による感染症の予防に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は、既承認のコロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチンと同様に、SARS-CoV-2 による感染症の予防における選択肢の 1 つを提供するものであると考える。また、起源株用の本剤の製造販売承認に基づき、今後開発される変異株に対応するワクチンの臨床試験成績等を以って、本申請とは別途、本剤の臨床的意義を検討する必要はあると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和5年11月8日

申請品目

[販売名] コスタイベ筋注用
[一般名] コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン
[申請者] Meiji Seika ファルマ株式会社
[申請年月日] 令和5年4月28日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成20年12月25日付け 20達第8号)の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告(1)に記載した論点(「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的位置付け及び効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」)に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

審査報告(1)の「7.R.3 安全性について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。また、専門委員から以下の意見が出された。

- 本剤は、レプリコンを含む RNA を有効成分とする医薬品として初めて実用化される品目である。そのため、作用機序や、生体内で残存する可能性はないのか、被接種者及び医療従事者に丁寧に情報提供することが望ましい。
- レプリコンを含むことで、長期的な安全性への影響や、有効性の持続等、既承認薬に比べ臨床的な特徴が出ているのか否か、説明が必要と考える。

機構は、情報提供資材等に本剤の作用機序や、レプリコンについての基礎的な説明も含めるよう申請者に求め、申請者は了解した。

また、機構は、レプリコンの作用機序及び生体内での残存等について、提出された資料から以下を確認した。

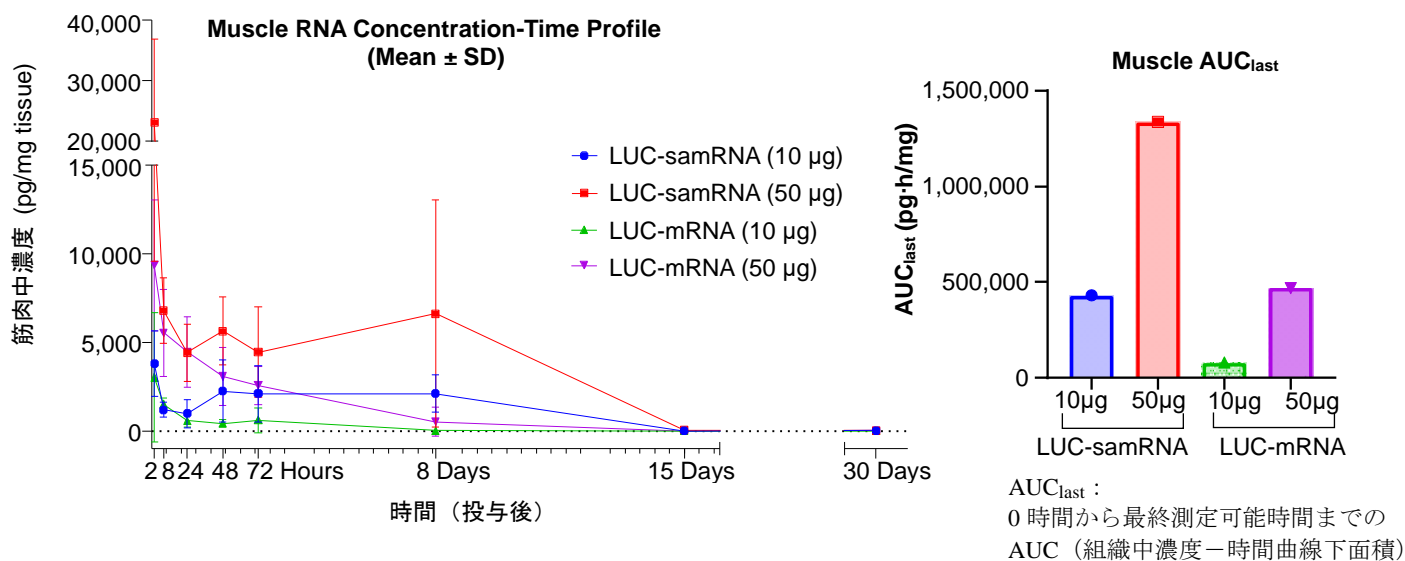
薬物動態の参考資料として、マウスに、レプリカーゼとルシフェラーゼをコードする mRNA (LUC-samRNA) 及びルシフェラーゼのみをコードする mRNA (LUC-mRNA) を LNP⁵¹⁾ に封入して投与した際

⁵¹⁾ 使用された LNP は ARCT-021 及び ARCT-154 ワクチンで使用されたものと同様の LNP である。

の残存性を評価した非臨床薬物動態試験が提出されている (CTD 4.2.2.3-03)。

筋肉内投与後、投与部位における両 RNA の濃度は経時的に減少した (図 4)。10 μg 又は 50 μg いずれの投与量でも LUC-mRNA と比較して LUC-samRNA の方が投与後 8 日目まで高い濃度を維持していた。投与 8 日目以降は両 RNA とともに筋肉内濃度は減少し、15~30 日目はわずかに検出されるのみとなった (50 μg 投与の投与 30 日目で、LUC-mRNA : 19.54 \pm 16.64 pg/mg、LUC-mRNA : 18.83 \pm 18.24 pg/mg、数例の動物では BLOQ)。

図 4 雌 BALB/c マウスに LUC-samRNA 又は LUC-mRNA を単回筋肉内投与後の筋肉 (投与部位) 中濃度及び AUC_{last}



機構は、図 4 及び本剤の薬物動態試験成績 (マウス単回筋肉内投与における生体内分布、審査報告 (1) 4.2.1 図 1~図 2) から、以下のように考える。

筋肉内投与後、数日程度の短期間においては、レプリコンを含む samRNA は、レプリコンを含まない場合に比べ組織中濃度が高く維持されている。一方、投与後 2 週間~1 カ月程度経過後には組織中 RNA 濃度はレプリコンの有無によらず著しく低下しており、レプリコンをコードすることで生体内での残存期間がレプリコンを含まない RNA よりも顕著に延長することはないと考える。

国内第 III 相試験 (ARCT-154-J01 試験) で用いられた実薬対照 (コミナティ) は、レプリコンを含まない RNA ワクチンである。1 回接種あたりの RNA 量 (本剤 5 μg 、コミナティ 30 μg) が異なるため、非臨床試験のように厳密な RNA 接種量をそろえたレプリコンの有無別での比較はできないが、特定有害事象の持続期間は表 37 のとおりであった。

表 37 国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) における特定有害事象の持続期間 (安全性解析対象集団)

		本剤群 N=420			コミナティ群 N=408		
		n	中央値	[範囲]	n	中央値	[範囲]
局所	紅斑	52	5.0	[2, 17]	85	3.0	[2, 14]
	腫脹	59	3.0	[2, 6]	97	3.0	[2, 14]
	硬結	52	3.0	[2, 8]	81	3.0	[2, 15]
	圧痛	388	4.0	[1, 29]	391	4.0	[2, 15]
	疼痛	352	3.0	[2, 10]	358	3.0	[2, 9]
全身性	発熱	84	2.0	[1, 3]	76	2.0	[1, 4]
	関節痛	112	2.0	[2, 9]	113	2.0	[2, 12]
	悪寒	126	2.0	[2, 7]	103	2.0	[1, 4]
	下痢	28	2.0	[2, 6]	17	2.0	[2, 11]
	めまい	25	2.0	[2, 6]	13	2.0	[2, 6]
	頭痛	165	2.0	[1, 9]	125	2.0	[2, 9]
	倦怠感	188	2.0	[2, 9]	176	2.0	[2, 12]
	悪心	21	2.0	[2, 5]	16	2.0	[1, 10]
	嘔吐	2	2.0	[2, 2]	2	2.0	[2, 2]
	筋肉痛	123	2.0	[2, 9]	100	3.0	[2, 12]

N=解析対象例数、n=発現例数

臨床試験の特定有害事象の持続期間について、本剤とコミナティの群間に明らかな差は認められていない。この結果から機構は、本剤がレプリコンを含むことで、副反応の症状が既承認 RNA ワクチンと比較して著しく持続又は延長する可能性は低いと考える。

特定局所有害事象の紅斑、腫脹、硬結など一部の事象については、本剤群の発現割合がコミナティ群より低い値を示している (審査報告 (1) 7.2.2 表 21 参照)。しかしながら、重症 (Grade 3 以上) での割合には特段の差は認められておらず、臨床的な意義がある差とまではいえない。本剤の RNA 接種量は既承認ワクチンより少量であるが、提出された臨床試験成績は、既承認 RNA ワクチンに比し安全性が向上したことを示す成績ではないと考える。

有効性について、ARCT-154-J01 試験の Day 91 の免疫原性 (審査報告 (1) 7.R.2.4 表 29) では、中和抗体価がコミナティより高い傾向が認められた。また、実施中の国内外の第Ⅲ相試験 (ARCT-154-01 試験及び ARCT-154-J01 試験) は約 12 カ月間まで実施し免疫原性も評価される計画である。しかしながら、現時点において、中和抗体価について予防に必要な閾値等は明確になっておらず、抗体価の差異から VE がどの程度向上するかを推測することは難しいと機構は考える。したがって、今後得られる臨床試験成績において、抗体価に群間差が認められる場合であっても、その解釈には限界があることに留意する必要があると考える。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画 (案) について、表 38 に示す安全性検討事項を設定すること、並びに表 39 及び表 40 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。

表 38 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・ショック、アナフィラキシー	・心筋炎・心膜炎 ・ワクチン接種に伴う疾患増強（Vaccine-associated enhanced disease (VAED)）及びワクチン関連の呼吸器疾患増強（Vaccine-associated enhanced respiratory disease (VAERD)） ・ギラン・バレー症候群	・妊婦及び授乳婦への接種における安全性

表 39 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・一般使用成績調査 ・製造販売後臨床試験（ARCT-154-J01 試験）	・市販直後調査による情報提供 ・医療従事者向け資料の作成及び提供 ・被接種者向け資料の作成及び提供 ・副反応発現状況の定期的な公表

表 40 一般使用成績調査計画の骨子（案）

目的	製造販売後の使用実態下における本剤の初回免疫（1回目接種及び2回目接種）又は追加免疫における安全性を検討する。
調査方法	中央登録方式
対象患者	18歳以上で本剤の接種（初回免疫、追加免疫）を受ける者
観察期間	12週間
予定症例数	安全性解析対象症例として1250例
主な調査項目	被接種者の背景、本剤の接種状況、併用薬剤、有害事象・副反応の発現状況、COVID-19罹患状況

1.3 原薬の有効期間について

原薬の安定性試験成績について、5' キャップ化率及びポリ A 鎖の 23 カ月時点の長期保存試験成績が提出された。申請者は、23 カ月までの時点において、5' キャップ化率及びポリ A 鎖を含む全ての試験項目に明確な変化が認められず、規格に適合していたこと確認した。この結果から申請者は、原薬の有効期間は、XXXXXXXXXX 容器及び XXXXXXXXXX キャップを用いて -60℃以下で保存するとき、23 カ月と設定すると説明した。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して適合性書面調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD5.3.5.1-01、CTD5.3.5.1-04）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品である

ことから再審査期間は8年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬と判断する。

[効能・効果]

SARS-CoV-2による感染症の予防

[用法・用量] (下線部変更)

本剤を日局生理食塩液 10 mL にて 溶解 する。

初回免疫 として、1 回 0.5 mL を 2 回、通常、4 週間の間隔をおいて、筋肉内に接種する。

追加免疫 として、1 回 0.5 mL を筋肉内に接種する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 現時点での知見が限られていることから、製造販売後、副反応情報等の本剤の安全性に関するデータを、あらかじめ定めた計画に基づき早期に収集するとともに、独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
3. 現在国内で実施中の本剤に係る臨床試験の成績が得られた際には、速やかに当該成績を独立行政法人医薬品医療機器総合機構に提出するとともに、本剤の有効性及び安全性に係る最新の情報を、医療従事者及び被接種者が容易に入手可能となるよう必要な措置を講じること。
4. 本剤の接種に際し、本剤の有効性及び安全性については今後も情報が集積されることを踏まえ、あらかじめ被接種者又は代諾者に最新の有効性及び安全性に関する情報が文書をもって説明され、予診票等で文書による同意を得てから接種されるよう、医師に対して適切に説明すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ATX-126	di(pentadecan-8-yl)4,4'-(((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyl)dibutyrate	ジ(ペンタデカン-8-イル)4,4'-[({[3-(ジメチルアミノ)プロピル]チオ}カルボニル)アザンジイル]ジブチレート
ARCT-021	—	mRNA-2002 を原薬とした製剤
ARCT-154	—	mRNA-2105 (成分名: ザボメラン) を原薬とした製剤 (本剤)
ARCT-165	—	mRNA-2106 を原薬とした製剤
BLOQ	Below limit of quantification	定量下限未満
BMI	Body mass index	体格指数
CI	Confidence interval	信頼区間
COVID-19	Coronavirus disease	SARS-CoV-2 による感染症
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
DNA	Deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DSPC	1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholine	1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン
ECMO	Extracorporeal membrane oxygenation	体外式膜型人工肺
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
ELISpot	Enzyme-linked immunospot assay	酵素結合免疫吸着スポットアッセイ
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
Fc	Fragment crystallizable region	結晶化可能フラグメント (抗体の Fc 領域)
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GMC	Geometric mean concentration	幾何平均抗体濃度
GMFR	Geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMR	Ratio of Geometric mean titers	幾何平均抗体価の比
GMT	Geometric mean titer	幾何平均抗体価
ICMRA	International Coalition of Medicines Regulatory Authorities	薬事規制当局国際連携組織
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
IL-6	Interleukin-6	インターロイキン-6
IFN- γ	Interferon-gamma	インターフェロン γ
-HPLC		高速液体クロマトグラフィー
IP-10	Interferon gamma-induced protein 10	インターフェロン γ 誘導性サイトカイン
ITT	Intention-to-treat	—
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LNP	Lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子

略語	英語	日本語
MCB	Master cell bank	マスターセルバンク
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1	単球走化性タンパク質 1
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
mITT	Modified intention-to-treat	—
mRNA	Messenger RNA	メッセンジャーRNA
mRNA-2002	—	VEEV 非構造タンパク質、及び起源株 S タンパク質の配列をコードする RNA
mRNA-2105	—	VEEV 非構造タンパク質、及び D614G 変異を有する起源株 S タンパク質の配列をコードする RNA
mRNA-2106	—	VEEV 非構造タンパク質、及び D614G 変異を有するベータ株 S タンパク質の配列をコードする RNA
NE	Not evaluable	評価不可能
nsP	Non-structural protein	非構造タンパク質
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種 (ウサギ)
PaO ₂ / FiO ₂	Partial pressure of arterial oxygen/ Fraction of inspiratory oxygen	動脈血酸素分圧/ 吸入酸素濃度
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝食塩水
PCR	Polymerase chain reaction	ポリメラーゼ連鎖反応
PEG2000-DMG	1,2-dimyristoyl-rac-glycero-3-methylpolyoxyethylene	1, 2-ジミリストイル-rac-グリセロ-3-メチルポリオキシエチレン
PPS	Per protocol set	治験実施計画書を遵守した集団
PT	Preferred term	基本語
RNA	Ribonucleic acid	リボ核酸
-HPLC		高速液体クロマトグラフィー
samRNA	Self-amplifying mRNA	自己増幅型 mRNA
SARS	Severe acute respiratory syndrome	重症急性呼吸器症候群
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Corona Virus-2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2
siRNA	Small interfering RNA	単鎖干渉 RNA
SpO ₂	Saturation of percutaneous oxygen	経皮的酸素飽和度
SRR	Seroresponse rate	抗体反応率
S タンパク質	Spike protein	SARS-CoV-2 スパイク糖タンパク質
TCID ₅₀	Median tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
Th1/Th2	T helper type 1/T helper type 2	1 型ヘルパーT 細胞/2 型ヘルパーT 細胞
ULOQ	Upper limit of quantification	定量上限
UTR	Untranslated region	非翻訳領域
VAED	Vaccine-associated enhanced disease	ワクチン接種に関連する疾患増強
VAERD	Vaccine-associated enhanced respiratory disease	ワクチン接種に関連する呼吸器疾患増強
VE	Vaccine efficacy	ワクチンの発症予防効果
VEEV	Venezuelan equine encephalitis virus	ベネズエラウマ脳炎ウイルス
WHO	World Health Organization	世界保健機関
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

略語	英語	日本語
コミナティ	—	コミナティ筋注他（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）ファイザー株式会社
スパイクボックス	—	スパイクボックス筋注他（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）モデルナ・ジャパン株式会社
ダイチロナ	—	ダイチロナ筋注（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）第一三共株式会社
ヌバキソビッド	—	ヌバキソビッド筋注（一般的名称：組換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン）武田薬品工業株式会社
バキスゼブリア	—	バキスゼブリア筋注（一般的名称：コロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン（遺伝子組換えサルアデノウイルスベクター））アストラゼネカ株式会社
本剤	—	コスタイベ筋注用（治験成分記号：ARCT-154）