

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019年更新版）に準拠して作成

ウイルスワクチン類

生物学的製剤基準

コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン

## コスタイバ<sup>®</sup>筋注用(2人用) KOSTAIVE<sup>®</sup> intramuscular injection

剤形	注射剤（凍結乾燥）
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1バイアル中 SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 15 $\mu$ g
一般名	和名：SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 洋名：
製造販売承認年月日 薬価基準収載・販売開始年月日	製造販売承認年月日：2025年8月28日 薬価基準収載年月日：薬価基準未収載 販売開始年月日：2025年9月26日
製造販売（輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元： <b>Meiji Seika ファルマ株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	Meiji Seikaファルマ株式会社 くすり相談室 TEL (0120) 093-396、(03) 3273-3539 FAX (03) 3272-2438 受付時間：9時～17時 （土、日、祝日、その他当社の休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/">https://www.meiji-seika-pharma.co.jp/medical/</a>

本 IF は 2025 年 9 月改訂（第 2 版）の電子添文の記載に基づき改訂した。  
最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあ

たつては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

## 目次

I. 概要に関する項目	1	6. 製剤の各種条件下における安定性	8
1. 開発の経緯	1	7. 調製法及び溶解後の安定性	8
2. 製品の治療学的特性	2	8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
3. 製品の製剤学的特性	3	9. 溶出性	8
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3	10. 容器・包装	8
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	4	(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特 殊な容器・包装に関する情報	8
(1) 承認条件	4	(2) 包装	8
(2) 流通・使用上の制限事項	4	(3) 予備容量	9
6. RMPの概要	4	(4) 容器の材質	9
II. 名称に関する項目	5	11. 別途提供される資材類	9
1. 販売名	5	12. その他	9
(1) 和名	5	V. 治療に関連する項目	10
(2) 洋名	5	1. 効能又は効果	10
(3) 名称の由来	5	2. 効能又は効果に関連する注意	10
2. 一般名	5	3. 用法及び用量	10
(1) 和名（命名法）	5	(1) 用法及び用量の解説	10
(2) 洋名（命名法）	5	(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	10
(3) ステム（stem）	5	4. 用法及び用量に関連する注意	11
3. 構造式又は示性式	5	5. 臨床成績	12
4. 分子式及び分子量	5	(1) 臨床データパッケージ	12
5. 化学名（命名法）又は本質	5	(2) 臨床薬理試験	16
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5	(3) 用量反応探索試験	16
III. 有効成分に関する項目	6	(4) 検証的試験	23
1. 物理化学的性質	6	(5) 患者・病態別試験	40
(1) 外観・性状	6	(6) 治療的使用	40
(2) 溶解性	6	(7) その他	40
(3) 吸湿性	6	VI. 薬効薬理に関する項目	42
(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点	6	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
(5) 酸塩基解離定数	6	2. 薬理作用	42
(6) 分配係数	6	(1) 作用部位・作用機序	42
(7) その他の主な示性値	6	(2) 薬効を裏付ける試験成績	42
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6	(3) 作用発現時間・持続時間	55
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6	VII. 薬物動態に関する項目	56
IV. 製剤に関する項目	7	1. 血中濃度の推移	56
1. 剤形	7	(1) 治療上有効な血中濃度	56
(1) 剤形の区別	7	(2) 臨床試験で確認された血中濃度	56
(2) 製剤の外観及び性状	7	(3) 中毒域	56
(3) 識別コード	7	(4) 食事・併用薬の影響	56
(4) 製剤の物性	7	2. 薬物速度論的パラメータ	56
(5) その他	7	(1) 解析方法	56
2. 製剤の組成	7	(2) 吸収速度定数	56
(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添 加剤	7	(3) 消失速度定数	56
(2) 電解質等の濃度	7	(4) クリアランス	56
(3) 熱量	7	(5) 分布容積	56
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	(6) その他	56
4. 力価	8	3. 母集団（ポピュレーション）解析	56
5. 混入する可能性のある夾雑物	8	(1) 解析方法	56
		(2) パラメータ変動要因	56

4. 吸収	56	2. 毒性試験	68
5. 分布	57	(1) 単回投与毒性試験	68
(1) 血液-脳関門通過性	57	(2) 反復投与毒性試験	68
(2) 血液-胎盤関門通過性	57	(3) 遺伝毒性試験	68
(3) 乳汁への移行性	57	(4) がん原性試験	69
(4) 髄液への移行性	57	(5) 生殖発生毒性試験	69
(5) その他の組織への移行性	57	(6) 局所刺激性試験	69
(6) 血漿蛋白結合率	59	(7) その他の特殊毒性	69
6. 代謝	59	<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	<b>70</b>
(1) 代謝部位及び代謝経路	59	1. 規制区分	70
(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分 子種、寄与率	60	2. 有効期間	70
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	60	3. 包装状態での貯法	70
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存 在比率	60	4. 取扱い上の注意	70
7. 排泄	60	5. 患者向け資材	70
8. トランスポーターに関する情報	60	6. 同一成分・同効薬	70
9. 透析等による除去率	60	7. 国際誕生年月日	70
10. 特定の背景を有する患者	60	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日	70
11. その他	61	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追 加等の年月日及びその内容	71
<b>VIII. 安全性 (使用上の注意等) に関する項目</b>	<b>62</b>	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	71
1. 警告内容とその理由	62	11. 再審査期間	71
2. 禁忌内容とその理由	62	12. 投薬期間制限に関する情報	71
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	62	13. 各種コード	71
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	62	14. 保険給付上の注意	71
5. 重要な基本的注意とその理由	62	<b>XI. 文献</b>	<b>72</b>
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	63	1. 引用文献	72
(1) 合併症・既往歴等のある患者	63	2. その他の参考文献	73
(2) 腎機能障害患者	64	<b>XII. 参考資料</b>	<b>74</b>
(3) 肝機能障害患者	64	1. 主な外国での発売状況	74
(4) 生殖能を有する者	64	2. 海外における臨床支援情報	74
(5) 妊婦	64	<b>XIII. 備考</b>	<b>75</b>
(6) 授乳婦	64	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行う にあたっての参考情報	75
(7) 小児等	64	(1) 粉碎	75
(8) 高齢者	64	(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブ の通過性	75
7. 相互作用	65	2. その他の関連資料	75
(1) 併用禁忌とその理由	65		
(2) 併用注意とその理由	65		
8. 副作用	65		
(1) 重大な副作用と初期症状	65		
(2) その他の副作用	65		
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	66		
10. 過量投与	66		
11. 適用上の注意	66		
12. その他の注意	67		
(1) 臨床使用に基づく情報	67		
(2) 非臨床試験に基づく情報	67		
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	<b>68</b>		
1. 薬理試験	68		
(1) 薬効薬理試験	68		
(2) 安全性薬理試験	68		
(3) その他の薬理試験	68		

## 略語表

略語	省略しない用語	説明・定義
ACE2	angiotensin-converting enzyme 2	アンジオテンシン変換酵素 2
AE	adverse event	有害事象
ATX	Arcturus Therapeutics novel ionizable lipid	Arcturus Therapeutics 社の新規イオン化脂質
ATX-126	di(pentadecan-8-yl)4,4'-(((3-(dimethylamino)propyl)thio)carbonyl)azanediyldibutyrate	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
CI	confidence interval	信頼区間
COVID-19	coronavirus disease 2019	2019 年に報告された SARS-CoV-2 ウイルス感染による新型コロナウイルス感染症
ELISpot	Enzyme-linked immunospot	酵素結合免疫吸着スポット
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration (United States)	食品医薬品局 (米国)
GD	Gestation day	妊娠日数
GMC	geometric mean concentration	幾何平均濃度
GMFR	geometric mean fold rise	幾何平均上昇倍率
GMT	geometric mean titer	幾何平均抗体価
HR	hazard ratio	ハザード比
IAS	Immunogenicity Analysis Set	免疫原性解析対象集団
ID50	Neutralizing antibody titer (reciprocal serum dilution) that yields 50% inhibition of reporter virus particle cell infection	レポーターウイルス粒子細胞感染を 50%阻害する中和抗体価
IFN- $\gamma$	Interferon gamma	インターフェロンガンマ
IgG	Immunoglobulin G	免疫グロブリン G
ITT	intent to treat	ITT 解析対象集団は、試験ワクチンを何らか接種した全被験者を含む集団
LLOQ	Lower limit of quantification	定量下限
LNP	lipid nanoparticle	脂質ナノ粒子
MAAE	medically attended adverse event	診療を要した有害事象
mITT	modified intent to treat	修正 intent to treat
MN	microneutralization	マイクロ中和活性
MNT	microneutralization test	マイクロ中和試験
mRNA	Messenger ribonucleic acid	メッセンジャーリボ核酸
PBMC	Peripheral blood mononuclear cell	末梢血単核球
PBS	Phosphate-buffered saline	リン酸緩衝生理食塩液
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
RAS	Reactogenicity Analysis Set	反応原性解析対象集団
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RNA	ribonucleic acid	リボ核酸
S	spike (glycoprotein)	スパイク (糖タンパク質)
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAS	Safety Analysis Set	安全性解析対象集団
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2	重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (COVID-19 を引き起こすコロナウイルス株)
SRR	Seroresponse rate	抗体反応率
sVNT	Surrogate virus neutralization test	サロゲートウイルス中和試験
TCID50	Median tissue culture infectious dose	50%組織培養感染量
TEAE	Treatment-Emergent Adverse Event	すべての接種下で発現した有害事象
VE	vaccine efficacy	ワクチンの有効性
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

試験に用いたコストイベ®筋注用製剤（LUNAR-COV19 ワクチン）

製剤	抗原株	承認状況
ARCT-021	1 価：起源株	未承認
1 価（起源）ワクチン（ARCT-154）	1 価：起源株	承認
ARCT-165	1 価：β 変異株	未承認
2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン	2 価：起源株／オミクロン株 BA. 4-5	未承認
1 価（XBB. 1. 5）ワクチン	1 価：オミクロン株 XBB. 1. 5	未承認
1 価（JN. 1）ワクチン	1 価：オミクロン株 JN. 1	承認
1 価（XEC）ワクチン	1 価：オミクロン株 XEC	承認

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

2020年に世界保健機関（WHO）から緊急事態宣言が発出された SARS-CoV-2 感染症は、2023年5月5日に緊急事態の終了が宣言され、日本での SARS-CoV-2 感染症の位置づけは、2023年5月8日に2類相当から5類感染症となった。一方、SARS-CoV-2 は変異を続けており、いまだ流行の収束には至っていない。

SARS-CoV-2 感染症ワクチンは2021年より起源株に対応した1価ワクチンが接種されたが、流行株に対応するために改良され、2022年からは起源株とオミクロン株 BA.1、起源株とオミクロン株 BA.4-5 に対応した2価ワクチンが追加接種された。2023年には、世界的に見て流行株の主流は XBB.1 系統へ移行し、新たな流行株に対応したワクチンでの防御が必要となった。そのため、WHO を始め、米国食品医薬品局（FDA）、欧州医薬品庁（EMA）及び厚生労働省は、2023年秋冬シーズンでは XBB.1 系統を含有するワクチンの使用を推奨し、各社はオミクロン株 XBB.1 系統に対応する1価ワクチンを開発した。2023年末には、流行株の主流は JN.1 系統へ移行し、2024年4月26日に WHO は1価の JN.1 系統に対応するワクチンの使用を推奨した。今後もワクチンによる免疫を回避する可能性のある変異株の出現が想定され、そのような新規の変異株に対応したワクチンを継続して開発する必要がある。

コストイベ®筋注用は Arcturus Therapeutics（以下、Arcturus 社）が開発した国内初の自己増幅型 mRNA COVID-19 ワクチンである。

コストイベ®筋注用は脂質ナノ粒子（LNP）により製剤化されており、ベネズエラウマ脳炎ウイルス（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 mRNA、LNP は4種類の脂質添加剤（イオン化可能なカチオン性脂質 ATX-126、中性脂質 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC）、コレステロール、ポリエチレングリコール-脂質複合体 PEG2000-DMG）で構成されている。

コストイベ®筋注用は同じ LNP、同じレプリカーゼ mRNA を共有し、脂質/mRNA の比率はプラットフォーム間で同じであり、主に発現する SARS CoV-2 の S タンパク質が異なる。これらのワクチンの免疫原性、安全性及び忍容性のプロファイルは、プラットフォーム全体で同様であると考えられている。

コストイベ®筋注用（1価（起源）ワクチン）（ARCT-154<sup>\*1</sup>）は起源株に対応したワクチンとして ARCT-021<sup>\*2</sup> をプロトタイプとして開発された。ARCT-154 の mRNA 配列は、S タンパク質の翻訳効率と免疫原性を向上させるために最適化されている。（参考参照）。

ARCT-154 と ARCT-021 は、高い配列相同性を有しているため、ARCT-154-01 試験（ベトナム人集団で実施）の有効性、免疫原性、安全性データ及び ARCT-021 データ（ARCT-021-04 試験、ARCT-021-01 試験、ARCT-021-02 試験）を用いて、ARCT-154 の初回免疫として申請した。加えて、ARCT-154-J01 試験及び ARCT-165-01 試験の免疫原性及び安全性データを用いて ARCT-154 の追加免疫に対して申請し、コストイベ®筋注用（1価（起源）ワクチン）（ARCT-154）が2023年11月に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」を効能・効果として承認された。

その後、2024年3月に、「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」（令和6年3月6日付 医薬薬審発 0306 第4号、医薬安発 0306 第1号）に基づき用法及び用量が変更された。

流行する変異株に対応したワクチンを迅速に開発するためには、プラットフォーム戦略に基づいた開発が必要となる。2023年5月8日に開催された薬事規制当局国際連携組織（ICMRA）の新型コロナウイルス感染症（COVID-19）変異株ワークショップでは、現在承認されているワクチンについてはプラットフォームとしての対応が適応可能であり、そのような場合は、株変更の際に、品質及び非臨床成績のみの資料提出で良いとの見解がまとめられた<sup>1)</sup>。

これを踏まえ、コストイベ®筋注用について、新規変異株に対応したワクチンを迅速に開発・供給

するため、既に承認が得られた ARCT-154 を親ワクチンとしてプラットフォームの確立を行うこととした。

また、オミクロン株 JN.1 に対応したワクチンとして、コストイベ®筋注用（1 価（JN.1）ワクチン）を開発した。

日本人を対象とした追加免疫試験（ARCT-2301-J01 試験）の有効性、免疫原性、安全性データ及び ARCT-154-J01 試験の安全性データの臨床データに加え、コストイベ®筋注用（1 価（JN.1）ワクチン）を用いた免疫原性試験などの非臨床データを用いて、新規変異株に対応したワクチンを迅速に開発・供給するためのプラットフォーム確立及び 2024 年度秋冬接種用ワクチンに係る製造販売承認事項一部変更承認申請を行い、コストイベ®筋注用（1 価（JN.1）ワクチン）が 2024 年 9 月に承認された。

コストイベ®筋注用は 1 バイアルに 16 回接種分が含まれた 16 ドーズ製剤で、パンデミック時の集団接種や平時における職域接種などに有用である。一方で、新型コロナウイルス感染症が 2023 年 5 月 8 日から 5 類感染症に移行し、現在は定期接種（B 類疾病）として高齢者等を対象とした接種が開始されており、クリニック等を中心とした少人数向け製剤のニーズが高まっていることから、1 バイアルに 2 回接種分が含まれた 2 ドーズ製剤を開発した。2 ドーズ製剤（以下、コストイベ®筋注用（2 人用））は、コストイベ®筋注用と凍結乾燥製剤中の有効成分及び添加剤の配合割合が同一で、1 回の接種量も同一であり、剤形追加医薬品としての製造販売承認申請を行い、2025 年 8 月に承認された。その後、安定性試験の結果に基づき、有効期間を 6 ヶ月から 9 ヶ月に延長した。

2025 年度秋冬接種においては、日本における SARS-CoV-2 の流行株はオミクロン株 XEC 系統が主流となっていることから、オミクロン株 XEC に対応したワクチンとし、コストイベ®筋注用（2 人用）（1 価（XEC）ワクチン）が使用可能である。

（参考）

※1：B.1 変異株にみられる D614G 変異を含む、SARS-CoV-2 S タンパク質の全長をコードする mRNA を成分とするワクチン

※2：SARS-CoV-2 起源株の S タンパク質をコードする mRNA を成分とするワクチン

## 2. 製品の治療学的特性

(1) コスタイベ®筋注用（2 人用）（1 価（XEC）ワクチン）は、レプリカーゼ及び SARS-CoV-2 の S タンパク質（オミクロン株 XEC）をコードする自己増幅型 mRNA を LNP に封入した製剤である。  
（「I.1. 開発の経緯」の項参照）

(2) コスタイベ®筋注用（2 人用）（1 価（XEC）ワクチン）を単回投与したマウスにおいて、投与 28 日後にオミクロン株 XEC に対する中和抗体の産生が認められた。また ARCT-154、コストイベ®筋注用（2 価（起源株/BA.4-5）ワクチン）、コストイベ®筋注用（1 価（XBB.1.5）ワクチン）及びコストイベ®筋注用（1 価（JN.1）ワクチン）を混合して 1 回投与した 49 日後にコストイベ®筋注用（2 人用）（1 価（XEC）ワクチン）を 1 回追加投与したマウスにおいても、追加投与 28 日後にオミクロン株 XEC に対する中和抗体の産生が認められた。  
（「VI.2. (2) 薬効を裏付ける試験成績」の項参照）

(3) 海外第 I / II / III 相試験（ARCT-154-01 試験）第 III b パートにおいて、ワクチン接種歴のない 18 歳以上の健康成人及びリスク保有者を対象とした ARCT-154 の 2 回接種により、初発の SARS-CoV-2 による感染症は 56.6%抑制され、重症の SARS-CoV-2 による感染症は 95.3%抑制された[主要評価項目]（中間報告、検証的な解析結果）。

（「V.5. (4) 検証的試験」の項参照）

(4) 国内第Ⅲ相試験（ARCT-154-J01試験）において、既承認mRNA COVID-19ワクチンを3回接種した成人を対象に、ARCT-154又はトジナメラン筋注（1価：起源株）を1回追加接種した際の起源株に対する免疫原性を評価した結果、中和抗体価の幾何平均抗体価（GMT）及び抗体反応率（SRR）についてARCT-154のトジナメラン筋注（1価：起源株）に対する非劣性が検証された[主要評価項目]（中間報告、検証的な解析結果）。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(5) 国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01試験）において、既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 2～4 回接種後に追加免疫の最終接種としてトジナメラン及びビルトジナメラン筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA. 1）又はトジナメラン及びファムトジナメラン筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA. 4-5）を 1 回接種した成人を対象に、コスタイベ<sup>®</sup>筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）又はトジナメラン及びファムトジナメラン筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA. 4-5）を 1 回追加接種した際の起源株に対する免疫原性を評価した結果、中和抗体価の GMT 及び SRR についてコスタイベ<sup>®</sup>筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）のトジナメラン及びファムトジナメラン筋注（2 価：起源株/オミクロン株 BA. 4-5）に対する非劣性が検証された[主要評価項目]（中間報告、検証的な解析結果）。

（「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照）

(6) 重大な副反応として、ショック・アナフィラキシー、心筋炎・心膜炎が現れることがある。主な副反応（10%以上）として、圧痛（注射部位）、疼痛（注射部位）、倦怠感、頭痛、悪寒、筋肉痛、関節痛、発熱、めまい、腫脹（注射部位）、紅斑（注射部位）、硬結（注射部位）などが報告されている。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

### 3. 製品の製剤学的特性

該当しない

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
医薬品リスク管理計画（RMP）	有	（「I. 6. RMP の概要」の項参照）
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	・医療従事者向け資料（適正使用ガイド） ・被接種者向け資料（コスタイベ筋注用の接種を受ける方へ） （「XⅢ. 2. その他の関連資料」の項参照）
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

（2025年10月現在）

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

#### 21. 承認条件

- 21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
- 21.2 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。
- 21.3 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。
- 21.4 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

設定されていない

## 6. RMPの概要

### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

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)）およ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											
有効性に関する検討事項													
該当なし													
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動											
<table border="1"> <thead> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>・一般使用成績調査</td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td>該当なし</td> </tr> </tbody> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	・一般使用成績調査	有効性に関する調査・試験の計画の概要	該当なし	<table border="1"> <thead> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・医療従事者向け資材の作成及び提供</td> </tr> <tr> <td>・被接種者向け資材の作成及び提供</td> </tr> </tbody> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・医療従事者向け資材の作成及び提供	・被接種者向け資材の作成及び提供
医薬品安全性監視計画の概要													
通常の医薬品安全性監視活動													
追加の医薬品安全性監視活動													
・一般使用成績調査													
有効性に関する調査・試験の計画の概要													
該当なし													
リスク最小化計画の概要													
通常のリスク最小化活動													
追加のリスク最小化活動													
・医療従事者向け資材の作成及び提供													
・被接種者向け資材の作成及び提供													

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

コスタイベ<sup>®</sup>筋注用 (2人用)

(2) 洋名

KOSTAIVE<sup>®</sup> intramuscular injection (以下、販売名の「<sup>®</sup>」は省略する。)

(3) 名称の由来

Stave off COVID (COVID を阻止する)

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン

(2) 洋名 (命名法)

Coronavirus (SARS-CoV-2) RNA Vaccine

(3) ステム (stem)

該当資料なし

### 3. 構造式又は示性式

本剤の有効成分は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス (VEEV) RNA レプリカーゼ (nsP1、nsP2、nsP3、nsP4) 及びオミクロン株 (XEC) にみられる変異を含む SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする自己増幅型 mRNA である。

### 4. 分子式及び分子量

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

本剤の有効成分は、ベネズエラウマ脳炎ウイルス (VEEV) RNA レプリカーゼ (nsP1、nsP2、nsP3、nsP4) 及びオミクロン株 (XEC) にみられる変異を含む SARS-CoV-2 スパイクタンパク質をコードする自己増幅型 mRNA である。

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

(2) 溶解性

該当しない

(3) 吸湿性

該当しない

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当しない

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験*	-60℃以下	気密容器（遮光）	23 ヶ月	規格内

\* 1 価（起源株）製剤の有効成分：ザボメランの試験結果

測定項目：性状、確認試験、pH、5' キャップ化率、ポリ A 鎖、純度試験、含量（紫外可視吸光度測定法）、エンドトキシン、微生物限度、力価

#### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：電気泳動

定量法：紫外可視吸光度測定法

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

注射剤（凍結乾燥）

#### (2) 製剤の外観及び性状

形状	白色の塊または粉末（凍結乾燥品）
pH	7.5～8.5
浸透圧比（生理食塩液対比）	約 1.2

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

「IV. 1. (2) 製剤の外観及び性状」の項参照

#### (5) その他

注射剤の容器中の特殊な気体（窒素置換等）の有無：窒素置換されている。

バイアル内圧：バイアル内は常圧である。

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	コスタイベ筋注用（2人用）
有効成分 （1 バイアル中）	SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 15 µg
添加剤 （1 バイアル中）	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（ATX-126） 316.5 µg 1,2-ジステアロイル-sn-グリセロ-3-ホスホコリン（DSPC） 66 µg コレステロール 124.5 µg 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（PEG2000-DMG） 31.5 µg トロメタモール 363 µg 塩化ナトリウム 438 µg 精製白糖 27000 µg ソルビン酸カリウム 564 µg 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 37.5 µg

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

#### 4. 力価

該当しない

#### 5. 混入する可能性のある夾雑物

目的物質由来不純物

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験*	-20℃±5℃	9 ヶ月	ガラスバイアル	規格内
加速試験*	5℃±3℃		ガラスバイアル	1 ヶ月まで規格内
光安定性試験**	総照度 120 万 lux・hr 以上／総近紫外放射エネルギー200W・h/m <sup>2</sup> 以上、5±3℃		ガラスバイアル	規格外

\* コスタイベ筋注用 (2 人用) の試験結果

\*\* コスタイベ筋注用 (1 価製剤) の試験結果

測定項目：性状、純度試験、mRNA 含量、力価

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

#### 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当資料なし (他の薬剤との配合変化に関する試験は実施していない)

#### 9. 溶出性

該当しない

#### 10. 容器・包装

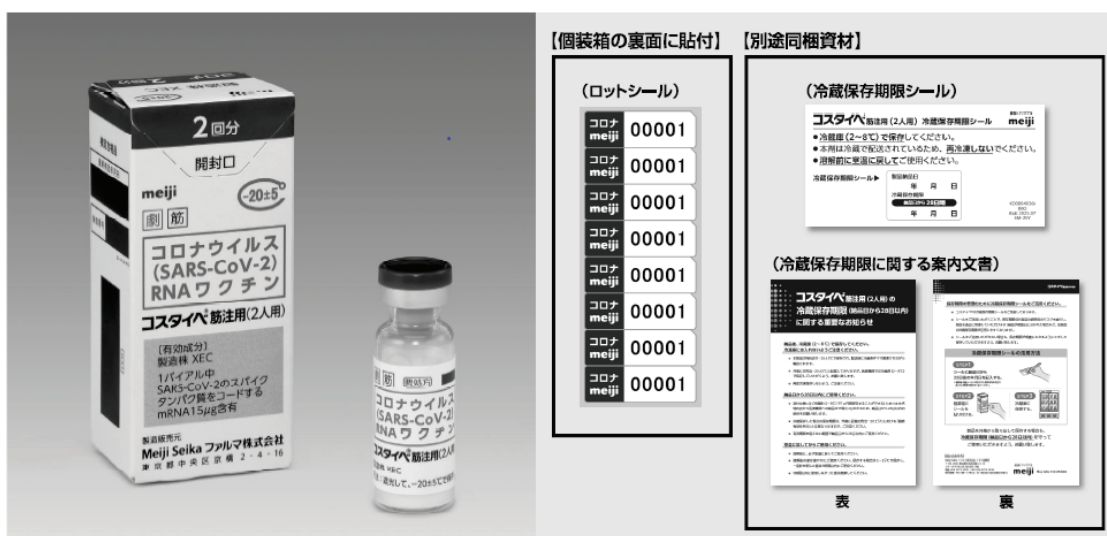
##### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

「VIII. 11. 適用上の注意」の項参照

##### (2) 包装

1 バイアル：ロットシール 8 枚 (1 シート) を個装箱裏面に添付

冷蔵保存期限シール 1 枚及び冷蔵保存期限に関する案内文書を添付



・ロットシール 1 シート (8 枚) は個装箱裏面に貼付しております。接種済証にご使用ください。

・冷蔵保存期限シール及び冷蔵保存期限に関する案内文書を別途添付しております。

・冷蔵保存期限シールは冷蔵保存 (2-8℃) する際に個装箱に貼付しご使用ください。

### (3) 予備容量

該当資料なし

### (4) 容器の材質

バイアル：ガラス

ゴム栓：ゴム（ラテックスフリー）

キャップ：アルミニウム

キャップカバー：ポリプロピレン

## 11. 別途提供される資材類

該当しない

## 12. その他

製法の概要

SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質及び VEEV 由来レプリカーゼのアミノ酸配列をコードする DNA を鋳型として転写した mRNA を精製し、脂質ナノ粒子に封入する。本剤は、mRNA の原材料及び本剤における製造工程で、動物（ブタ、ウサギ）由来成分を用いて製した酵素を使用している。

抗原として用いる株（抗原株）は下表のとおり。

抗原株	SARS-CoV-2 オミクロン株 XEC
-----	-----------------------

## V. 治療に関連する項目

### 1. 効能又は効果

#### SARS-CoV-2 による感染症の予防

(解説)

コストイベ筋注用 (1 価 (起源) ワクチン) の効能・効果について、SARS-CoV-2 ワクチン未接種の 18 歳以上の健康成人を対象に ARCT-154 を 28 日間隔で 2 回接種したときの有効性及び安全性を検討することを目的とした海外第 I / II / III 相試験 (ARCT-154-01 試験) 第 III b パート (初回免疫)、過去に既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目にトジナメラン筋注 (1 価: 起源株) (有効成分としてトジナメラン 30  $\mu$ g を含む製剤、以下トジナメラン) を接種して少なくとも 3 カ月以上経過した 18 歳以上 (65 歳以上も含む) の健康成人を対象に、ARCT-154 又はトジナメランを 1 回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価した国内第 III 相試験 (ARCT-154-J01 試験) (追加免疫) の成績に基づき、「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定した。

コストイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) の効能・効果について、コストイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) の非臨床試験及び既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 カ月以上前に 3~5 回接種されている 18 歳以上の者を対象にコストイベ筋注用 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) を 1 回追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした国内第 III 相試験 (ARCT-2301-J01 試験) の成績に基づき、コストイベ筋注用 (1 価 (起源) ワクチン) の初回承認時の効能・効果と同様に「SARS-CoV-2 による感染症の予防」と設定した。

コストイベ筋注用 (2 人用) は、コストイベ筋注用と同様に、効能・効果を設定した。

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能・効果に関連する注意

##### 5.1 本剤の予防効果の持続期間は確立していない。

(解説)

現時点で本剤の発症予防効果及び抗体価の持続期間を考察するための十分なデータが得られていないことから設定した。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

本剤を日局生理食塩液 1.5mL にて溶解する。

1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

(解説)

コストイベ筋注用 (1 価 (起源) ワクチン) の用法・用量について、ARCT-154 のプロトタイプである ARCT-021 を健康成人に接種したときの安全性及び免疫原性を検討することを目的とした海外第 I / II 相試験 (ARCT-021-01 試験) において、ARCT-021 の mRNA 量として 7.5  $\mu$ g 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、mRNA 量として 10  $\mu$ g の用量では Grade3 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 を健康成人に接種したときの安全性及び免疫原性の検討することを目的とした海外第 II 相試験 (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、mRNA 量として 5  $\mu$ g と 7.5  $\mu$ g において同程度であったこと、Grade2 以上の特定有害事象は、mRNA 量として 7.5  $\mu$ g が高い傾向にあったことから、初回免疫として 1 回 mRNA 量として 5  $\mu$ g、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 ARCT-154 を 1 回 mRNA 量として 5 $\mu$ g (0.5mL) を 28 日間隔で 2 回筋肉内に接種し、コストイベ筋注用 (1 価 (起源) ワクチン) 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 COVID-19 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目にトジナメラン筋注 (1 価: 起源株) (有効成分としてトジナメラン 30 $\mu$ g を含む製剤、以下トジナメラン) 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 ARCT-154 1 回 mRNA 量として 5 $\mu$ g (0.5mL) を 1 回筋肉内に接種した。その結果、ARCT-154 の追加免疫において、免疫原性に関してトジナメラン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、1 回の用量を 0.5mL (mRNA 量で 5 $\mu$ g) 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。

新型コロナワクチンの「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和 6 年 3 月 6 日付医薬審発 0306 第 4 号、医薬安発 0306 第 1 号) により、乳幼児以外 (5 歳以上) の者を対象とした新型コロナワクチンの「用法及び用量」については、現行の追加免疫としての記載を主たる「用法及び用量」とした記載に改めることとされ、承認時の追加免疫の用法・用量である「1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」に記載整備した。

コストイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) の用法・用量について、既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 カ月以上前に 3~5 回接種されている 18 歳以上の者を対象にコストイベ筋注用 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) を 1 回追加接種した際の安全性及び免疫原性を検討することを目的とした国内第Ⅲ相試験 (ARCT-2301-J01 試験) において、免疫原性に関してトジナメラン及びファムトジナメラン筋注 (2 価: 起源株/オミクロン株 BA.4-5) に対する非劣性が検証されたことより、「1 回 0.5mL を筋肉内に接種する。」を設定した。

コストイベ筋注用 (2 人用) の用法・用量は、コストイベ筋注用と同様に設定した。1 回の用量はコストイベ筋注用と同一であり、溶解液の量については、溶解後の有効成分濃度がコストイベ筋注用と同一となるように変更した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

##### 7.1 接種対象者

18 歳以上の者

##### 7.2 接種時期

通常、前回の SARS-CoV-2 ワクチンの接種から少なくとも 3 カ月経過した後に接種することができる。

##### 7.3 接種回数

過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者には、およそ 4 週間の間隔において 2 回目接種を行うことができる。[8.8 参照]

##### 7.4 同時接種

医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができる。[14.2.3 参照]

(解説)

7.1 18 歳以上を対象として臨床試験を実施したため設定した。

7.2 前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種から少なくとも 3 カ月以上経過した被接種者を対象として国内臨床試験を行い、効果が確認された。この結果に基づき、前回の SARS-CoV-2 ワクチン接種から少なくとも 3 カ月経過した者に接種するよう設定した。

7.3 「新型コロナワクチンの用法及び用量に係る記載整備について」(令和 6 年 3 月 6 日付医薬審発 0306 第 4 号、医薬安発 0306 第 1 号) に基づき、過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する 2 回接種の用法・用量について設定した。

7.4 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

コストイベ筋注用 初回承認時 (2023年11月)

試験番号 実施地域	相; 試験デザイン	投与経路、用量、投与時期	被験者数 (割付例数/完了例数) 年齢 中央値(範囲)	試験の目的
ARCT-154-01 ベトナム (評価資料)	第 1/2/3a 相、 18歳以上の成人(リスク を有する <sup>a</sup> 成人を含む) を対象とした無作為化 割付、プラセボ対照、 観察者盲検試験	ARCT-154 : 5.0 $\mu$ g、筋肉内接種 (IM) プラセボ : 0.9%生理食塩液、IM 2回接種 series : 合計4回 ・ 1st series : Days 1, 29 ・ 2nd series : Days 92, 120 <u>Phase 1 :</u> ・ ARCT-154 5 $\mu$ g IM(1st series) ; プラセボ IM(2nd series) ・ プラセボ IM(1st series) ; ARCT-154 5 $\mu$ g IM(2nd series) <u>Phase 2 and 3a :</u> ・ ARCT-154 5 $\mu$ g IM(1st series) : Day 92 で ARCT-154 5 $\mu$ g IM 又はプラセボ IM、その後 Day 120 でプラセボ IM ・ プラセボ IM(1st series) : ARCT-154 5 $\mu$ g IM(2nd series)	1,002/844 <sup>b</sup> 41.0 歳(18-76)	免疫原性、 安全性
	第 3b 相、 18 歳以上の成人(リスク を有する <sup>a</sup> 成人を含む) を対象とした無作為化 割付、プラセボ対照、 観察者盲検試験	ARCT-154 : 5.0 $\mu$ g、IM プラセボ : 0.9%生理食塩液、IM 2回接種 series : 合計4回 ・ 1st series : Days 1, 29 ・ 2nd series : Days 92, 120 <u>Phase 3b :</u> ・ ARCT-154 5 $\mu$ g IM(1st series) ; プラセボ IM(2nd series) ・ プラセボ IM(1st series) ; ARCT-154 5 $\mu$ g IM(2nd series)	16,120/11,954 <sup>b</sup> 48.0 歳(18-89)	有効性、 安全性
ARCT-154-J01 日本 (評価資料)	第 3 相、 過去に既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目 にトジナメラン筋注 (1 価 : 起源株、以下トジ ナメラン) を接種して 少なくとも 3 ヶ月以上 経過した 18 歳以上の者 を対象とした、無作為 化割付、実薬対照、二 重盲検比較試験	ARCT-154 : 5.0 $\mu$ g、IM トジナメラン : 30 $\mu$ g、IM 1回接種	828/825 48.0 歳(18-77)	免疫原性、 安全性

試験番号 実施地域	相; 試験デザイン	投与経路、用量、投与時期	被験者数 (割付例数/完了例数) 年齢 中央値(範囲)	試験の目的
ARCT-021-04 米国、シンガ ポール (参考資料)	第2相、 18歳以上の成人を対象 とした無作為化割付、 プラセボ対照、観察者 盲検試験	初回免疫： <ul style="list-style-type: none"> <li>Group 1：ARCT-021 7.5 μg IM (Day 0)、プラセボ IM (Day 28)</li> <li>Group 2：ARCT-021 5.0 μg IM (Day 0)、ARCT-021 5.0 μg IM (Day 28)</li> <li>Group 3：ARCT-021 7.5 μg IM (Day 0)、ARCT-021 7.5 μg IM (Day 28)</li> <li>Group 4：プラセボ IM (Day 0、Day 28)</li> </ul> 2回目接種180日後 (Day 206) に3 回目接種： <ul style="list-style-type: none"> <li>ARCT-021 5.0 μg IM</li> <li>ARCT-154 5.0 μg IM</li> <li>ARCT-165 5.0 μg IM</li> <li>プラセボ IM (Groups 1、2、3 のみ)</li> </ul>	580/0 <sup>d</sup> 53.0歳(18-86)	用量選択、 安全性
ARCT-165-01 米国、シンガ ポール、南ア フリカ (参考資料)	第1/2相、 過去に SARS-CoV-2 に対 するワクチン接種を受 けた、あるいは受けて いない21歳以上65歳 以下の成人を対象とし た無作為化割付、実薬 対照、観察者盲検試験	初回免疫：28日間隔で2回接種 SARS-CoV-2抗体陰性の被験者 <ul style="list-style-type: none"> <li>ARCT-154 5 μg IM n=4</li> <li>ARCT-165 5 μg IM n=4</li> <li>ARCT-021 5 μg IM n=4</li> </ul> SARS-CoV-2抗体陽性の被験者 <ul style="list-style-type: none"> <li>ARCT-154 5 μg IM n=18</li> <li>ARCT-021 5 μg IM n=6</li> </ul> 追加接種：トジナメランで2回の 初回免疫を終えた者で2回目接種 の約5ヵ月後に1回接種 <ul style="list-style-type: none"> <li>ARCT-154 5 μg IM n=12</li> <li>ARCT-165 5 μg IM n=12</li> <li>ARCT-021 5 μg IM n=12</li> </ul>	Cohort B： 36/33 45.9歳(22-65)	免疫原性、 安全性
ARCT-021-01 シンガポール (参考資料)	第1/2相、 21歳以上80歳以下の成 人を対象とした無作為 化割付、プラセボ対 照、二重盲検試験 第1相： Cohorts A、B、C、D1、 D2 第2相： Cohorts E、F、G、H <u>Younger Adults(21-55歳)</u> ： Cohorts A、B、C、D1、 E、F <u>Older Adults(56-80歳)</u> ： Cohorts D2、G、H	ARCT-021：1、3、5、7.5、10 μg IM Placebo：0.9%生理食塩液 IM <u>9 cohorts</u> ： Cohort A：ARCT-021 1 μg 又はプ ラセボを1回 IM Cohort B：ARCT-021 5 μg 又はプ ラセボを1回 IM Cohort C：ARCT-021 10 μg 又はプ ラセボを1回 IM Cohort D1：ARCT-021 7.5 μg 又はプ ラセボを1回 IM Cohort D2：ARCT-021 7.5 μg 又はプ ラセボを1回 IM Cohort E、G：ARCT-021 5 μg 又は プラセボを2回 IM Cohort F、H：ARCT-021 3 μg 又は プラセボを2回 IM	ARCT-021： 78/78 47.0歳(21-70) プラセボ： 28/28 45.5歳(21-71)	用量選択、 安全性

試験番号 実施地域	相; 試験デザイン	投与経路、用量、投与時期	被験者数 (割付例数/完了例数) 年齢 中央値(範囲)	試験の目的
ARCT-021-02 シンガポール (参考資料)	第2a相、 オープン、ARCT-021-01 試験延長試験 Cohort 1a : ARCT-021- 01 試験でプラセボを接 種された被験者 Cohort 1b : ARCT-021- 01 試験で ARCT-021 を 1 回接種され、かつ、 ARCT-021-02 試験前に抗 体陰性の被験者 Cohort 2 : ARCT-021-01 試験で ARCT-021 を 2 回 接種された被験者及び ARCT-021-01 試験で ARCT-021 を 1 回接種さ れたが、ARCT-021-02 試 験前に抗体陽性の被験 者	Cohorts 1a、1b : ARCT-021 7.5 $\mu$ g、 1回 IM Cohort 2 : 接種なし(長期の安全性 及び免疫原性の観察のみ)	Cohort 1a : 12/0 <sup>d</sup> 42.5 歳(23-68) Cohort 1b : 12/0 <sup>d</sup> 47.0 歳(25-71) Cohort 2 : 41/0 <sup>d</sup> Younger adult 21-55 歳 : 38.0 歳(25-55) Older adult 56-80 歳 : 64.0 歳(58-71)	安全性

- a “リスクを有する”は重度の COVID-19 を発症するリスクが高いと考えられる基礎疾患を有すると定義した。  
注) 第1相には60歳未満の健康な(リスクがない)被験者のみを含む。
- b Day 92 まで完了
- c プラセボを接種された被験者は再登録され、ARCT-021、ARCT-154 又は ARCT-165 のいずれかに割り付けられた。
- d 試験は治験依頼者及び被験者の脱落等の理由により中止された。ARCT-021-04 試験及び ARCT-021-02 試験のすべての被験者は試験ワクチンの最終接種後それぞれ少なくとも56日及び少なくとも7ヵ月間 follow-up された。

コストイベ筋注用 一部変更承認時 (2024年9月)

試験番号 実施地域	相; 試験デザイン	投与経路、用量、投与時期	被験者数 (割付例数/完了例数) 年齢 中央値(範囲)	試験の目的
ARCT-2301- J01 日本 (評価資料)	第3相、 過去に既承認 mRNA COVID-19ワクチンを3回 から5回接種した者で、 最後に接種するワクチ ンがトジナメラン及び リルトジナメラン筋注 (2価: 起源株/オミク ロン株BA.1、以下トジ ナメラン及びリルトジ ナメラン) あるいはト ジナメラン及びファム トジナメラン筋注 (2 価: 起源株/オミク ロン株BA.4-5、以下トジ ナメラン及びファムト ジナメラン) であり、最 後の接種から少なくと も3ヵ月以上経過した18 歳以上の被験者を対象 とした無作為化割付、 実薬対照、二重盲検比 較試験	コストイベ筋注用 (2 価 (起源/ BA.4-5) ワクチン) : 5.0 $\mu$ g、IM トジナメラン及びファムトジナメ ラン : 30 $\mu$ g、IM 1 回接種	930/927 52.0 歳(19-80)	免疫原性、 安全性

試験番号 実施地域	相; 試験デザイン	投与経路、用量、投与時期	被験者数 (割付例数/完了例数) 年齢 中央値(範囲)	試験の目的
ARCT-154-J01 日本 (参考資料)	第3相、 過去に既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを3 回接種した者で、3回目 にトジナメラン筋注(1 価:起源株、以下トジ ナメラン)を接種して 少なくとも3ヵ月以上 経過した18歳以上の者 を対象とした、無作為 化割付、実薬対照、二 重盲検比較試験	ARCT-154: 5.0 $\mu$ g、IM トジナメラン: 30 $\mu$ g、IM 1回接種	828/825 48.0歳(18-77)	免疫原性、 安全性

プラットフォーム確立以降、株変更に対応したワクチンの承認申請において臨床試験の実施は求められていない。(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

#### 有害事象(AE)の分類、定義

	ARCT-154-01試験、ARCT-021-04試験、 ARCT-165-01試験、ARCT-021-01試験、 ARCT-021-02試験	ARCT-2301-J01試験、ARCT-154-J01試験
特定AE (反応原性)	特定AEとは、各接種から7日以内に出現した反応原性事象であり、症状日誌に被験者が評価した重症度とともに記録された。特定AEは、さらに局所反応と全身反応に分類した。	特定AEとは、各接種から7日以内に出現した反応原性事象であり、症状日誌に被験者が評価した重症度とともに記録された。特定AEは、さらに局所反応と全身反応に分類した。
特定外AE	特定外AEは、自然発生的に報告又は発見され、Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs (MedDRA)でコーディングされたAEである。AEがSAE、MAAE、又は試験中止・脱落に至ったAEと分類されるかどうか、特定外AEの重症度を軽度、中等度又は重度にGrade分類した。特定外AEを評価し、SAE、MAAE又は中止/脱落に至ったAEに分類されるか否かを判定するとともに、試験ワクチンとの関連性の有無を治験責任医師が判断した。	特定外AEとは、AEのうち、特定AEに該当しないものと定義した。
重篤なAE (SAE)	SAEとは、治験責任医師等又は治験依頼者によって以下の基準に該当すると判断されたAEと定義した。 ①死に至るもの ②生命を脅かすもの、すなわち当該事象の発現時に被験者が直ちに死の危険にさらされていた場合 ③入院又は入院期間の延長を必要とするもの ④永続的若しくは顕著な障害又は日常生活における機能が大幅に損なわれるもの ⑤被験者からの出生児の先天異常又は先天性欠損を来すもの(被験者の性別は問わない)	SAEとは、試験ワクチンとの因果関係の有無にかかわらず、以下の基準に合致する事象と定義した。 ①死に至るもの ②生命を脅かすもの* *「生命を脅かす」とは、その事象が起こった際に患者が死の危険にさらされていたという意味であり、その事象がもっと重症なものであったなら死に至っていたかもしれないという仮定的な意味ではない。 ③治療のため入院又は入院期間の延長*が必要なもの *入院とは、医療機関に一泊以上(over stay)することであり、外来での点滴治療が長引いた場合は含まない。また、救急外来での治療行為自体は原則的に入院とはみなさない。ただし、被験者が救急外来で長時間を過ごした場合などには、その状況を考慮してそれが入院とみなせるかどうかを治験責任医師又は治験分担医師が判断する。入院期間の延長とは、有害事象、有害

		<p>事象に対する治療、治療の合併症などが原因で予想した以上に入院が長引いたことを意味する。</p> <p>④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの</p> <p>⑤先天異常・先天性欠損を来すもの</p> <p>⑥その他の医学的に重要な状態と判断される事象又は反応</p>
医学的に重要な AE		<p>以下の疾患を医学的に重要な AE と定義した。</p> <p>急性呼吸不全／急性呼吸窮迫症候群、トルサード・ド・ポワンツ心房細動／心室頻拍、悪性高血圧、痙攣発作、無顆粒球症、再生不良性貧血、中毒性表皮壊死融解症／スティーブンス・ジョンソン症候群、肝壊死、急性肝不全、アナフィラキシーショック、急性腎不全、肺高血圧症、肺線維症、悪性症候群／悪性高熱症、自然流産・死産・胎児死亡、医薬品による感染性病原体の伝播及び疑い、エンドトキシンショック及びその疑い</p>
診療を要した AE (MAAE)	MAAE とは、医療従事者 (healthcare provider; HCP) (例：看護師、ナース・プラクティショナー、医師助手又は医師) の予定外の受診 (オンライン受診を含む) に至った AE と定義した。	

## (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

## (3) 用量反応探索試験

### 1) 海外第 I / II 相試験 (ARCT-021-01 試験) <sup>2)</sup>

目的	ARCT-021 を健康成人に接種したときの安全性、忍容性 (主要目的) 及び免疫原性 (副次目的) を評価する。
試験デザイン	無作為化、プラセボ対照、二重盲検、用量漸増試験
対象	<p>ワクチン接種歴がない健康成人被験者</p> <p>合計 106 例を ARCT-021 (78 例、73.6%) 又はプラセボ (28 例、26.4%) に無作為に割り付けた。全例で安全性及び免疫原性の解析を行っており、試験ワクチン接種を中止又は試験を早期に終了した被験者はいなかった。</p>
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>年齢が 21～55 歳 (コホート A～C、D1、E、F) 又は 56～80 歳 (コホート D2、G、H) の健康な男性又は女性</li> <li>肥満指数 (BMI) が 18～35kg/m<sup>2</sup></li> <li>スクリーニング時点及び Day 1 の接種前評価時点で、体温が 99.3° F/37.4°C 未満である者</li> <li>ワクチン接種歴がない者 等</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>SARS (重症急性呼吸器症候群)、MARS (中東呼吸器症候群) 又は SARS-CoV-2 の感染歴がある者</li> <li>病歴又は身体的診察において臨床的に重大な異常を有する者</li> <li>スクリーニング臨床検査結果、又は被験者として不適格とみなされる他の臨床的に重大なスクリーニング臨床検査値異常を有する者</li> <li>慢性肝疾患の既往を有する者</li> <li>食事のみ又は食事と抗糖尿病薬によって適切にコントロールされていないと治験責任医師が判断した糖尿病を有する者</li> <li>米国自己免疫疾患協会が規定する自己免疫疾患のいずれかの既往を有する者</li> <li>何らかの原因による免疫不全症を有する者</li> <li>他の SARS-CoV-2 ワクチン又は他の未承認コロナウイルスワクチンを試験前のいずれかの時点で接種したか又は試験期間中に接種を予定している者</li> </ul> <p style="text-align: right;">等</p>
試験方法 <sup>注)</sup>	試験ワクチン (ARCT-021 又はプラセボ) を筋肉内接種した。試験は重複する 2 つのパートからなる。第 1 相パートでは、若年成人 (21～55 歳) で漸増用量 (1、5 及び

	<p>10 <math>\mu</math>g) の単回接種を順次評価した (コホート A~C)。  その後、7.5 <math>\mu</math>g の単回接種を若年成人コホート (コホート D1、21~55 歳) 及び高齢成人コホート (コホート D2、56~80 歳) で評価した。  第 2 相パートでは、2 段階の用量 (5 及び 3 <math>\mu</math>g) の 2 回接種を若年成人コホート (コホート E 及び F、21~55 歳) 及び高齢成人コホート (コホート G 及び H、56~80 歳) で評価した。2 回目は Day 29 に接種した。  治験実施計画書 (第 5 版) では、別の用量をコホート D (7.5 <math>\mu</math>g)、コホート F 及び H (3 <math>\mu</math>g) に設定した。また、同一用量で高齢成人と若年成人の比較データを得るため、コホート D (単回接種若年成人コホート) と同じ用量レベルの単回接種高齢成人コホート (コホート D2) を追加した。コホート D の名称をコホート D1 に変更した。</p>
評価項目	<p>安全性</p> <p>主要評価項目：</p> <p>特定局所 AE (注射部位反応など) 及び特定全身 AE (発熱、疲労、頭痛、悪寒、悪心、嘔吐、下痢、筋肉痛の新規発症又は悪化、関節痛の新規発症又は悪化)、その他の特定外 AE、心電図 (ECG) の変化、バイタルサインの変化、臨床検査値の変化の発現割合、重症度及び接種との因果関係を用量別に判定することにより、ARCT-021 の安全性及び忍容性を評価した。</p> <p>特定 AE は以下の通り、定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 特定局所 AE：注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位圧痛</li> <li>- 特定全身 AE：発熱 (体温測定によって分類)、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、嘔吐</li> </ul> <p>これら特定 AE が発現した場合、それぞれワクチン関連の AE とみなした。</p>

※免疫原性の結果については、統計解析していないため記載していない。

## 結果

### 安全性

#### < 主要評価項目 >

特定AEの発現者数 (発現割合) は、プラセボコホートで16例 (57.1%) に対し、ARCT-021コホートで74例 (94.9%) であり、ARCT-021 コホートの主な局所の特定AEは注射部位圧痛 (73.1%) 及び注射部位疼痛 (60.3%) であった。さらに、全身性の特定AEの発現割合は、プラセボコホートで46.4%に対し、ARCT-021コホートで62.8%であり、主な全身AEは疲労 (50.0%)、頭痛 (34.6%)、筋肉痛 (28.2%)、悪寒 (25.6%) 及び発熱 (14.1%) であった。すべての接種コホートで、ARCT-021を1回又は2回接種した被験者の78.2%、プラセボを1回又は2回接種した被験者の50.0%から特定外AEが報告された。ARCT-021コホートの主な特定外のすべての治療下で発現した有害事象 (TEAE) は、リンパ球減少症 (35.9%)、好中球減少症 (16.7%)、めまい (7.7%)、頭痛 (6.4%)、クレアチンホスホキナーゼ増加 (6.4%)、疲労 (5.1%)、血尿 (5.1%)、下痢、鼻閉、筋肉痛、トランスアミナーゼ上昇及び嘔吐 (各 3.8%) であった。重度の特定外TEAEが5件 (特定外TEAE 全体の3.4%) 報告され、これらは主に10  $\mu$ g若年成人単回接種コホート (コホートC) で発現した。

臨床的に重大でワクチンに関連したECG、身体的診察、バイタルサイン、尿検査又は血液化学検査の異常に特に傾向はみられなかった。

TEAEは全事象の96.6%が軽度/Grade1 (78.2%) 又は中等度/Grade2 (18.4%) であった。ARCT-021接種被験者でSAE又はGrade4のAEは発現しなかった。試験ワクチンの中止に至った特定外AE、死亡例の報告はなかった。

Grade3 の特定 AE は 12 件 (3.4%) で、多くは全身性であり、発現したのは主に 10  $\mu$ g の若年成人単回接種コホート (コホート C : 頭痛が 3 例、関節痛及び筋肉痛が各 2 例、疲労、嘔吐及び注射部位疼痛が各 1 例) であった。7.5  $\mu$ g 以下の用量で ARCT-021 の忍容性が認められた。

注) 本剤の用法・用量は、1回の用量を0.5mL (mRNA量で5  $\mu$ g) で設定している。本剤の承認された用法・用量は「本剤を日局生理食塩液1.5mLにて溶解する。1回0.5mLを筋肉内に接種する。」である。

2) 海外第Ⅱ相試験 (ARCT-021-04 試験)<sup>3)</sup>

目的	初回免疫でのワクチン接種で、ARCT-021 の安全性、反応原性及び中和抗体応答をプラセボと比較評価するとともに、成人を対象とした第 3 相試験で使用する用量及びスケジュールを設定する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検試験
対象	ワクチン接種歴がない健康成人被験者 合計 580 例 (99.8%) の被験者が 1 回目のワクチン接種を受けた。545 例 (93.8%) の被験者が 2 回目のワクチン接種を受け、170 例 (29.3%) の被験者が追加ワクチン接種を受けた。
主な選択基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・年齢が 18 歳以上 56 歳未満 (シンガポールでは 21 歳以上 56 歳未満) 又は 56 歳以上の成人男性又は女性</li> <li>・治験責任医師の判断により、試験期間内の入院が予想されず治験実施計画書に規定される追跡が終了するまで試験に参加し続ける可能性が高いと思われる、医学的に安定した状態の者</li> <li>・ワクチン接種歴がない者</li> </ul>
試験方法 <sup>注)</sup>	Day 0 に、被験者を年齢で層別化し、次の 4 つの群のうち 1 つに無作為に割り付け、28 日間隔で試験ワクチンを 2 回、筋肉内接種した： ARCT-021 7.5 μg に続いてプラセボ (0.9%滅菌生理食塩液) を接種 (A 群)、ARCT-021 5 μg を 2 回接種 (B 群)、ARCT-021 7.5 μg を 2 回接種 (C 群)、又はプラセボを 2 回接種 (D 群)。また、208 日目の来院時に、試験ワクチンの追加接種を禁忌としなかった被験者を、ARCT-021、ARCT-154、ARCT-165 又はプラセボに無作為に割り付け、2 回目の試験ワクチン接種から 180 日後 (Day 208) に試験ワクチンを 3 回目 (追加) 接種した。
評価項目	<p>安全性</p> <p>特定 AE (局所注射部位及び全身)、特定外 AE、MAAE、SAE、及び接種中止/中止に至った AE の被験者数 (%) を提示した。特定外 AE は全体及び試験ワクチンとの関連ある AE で示した。</p> <p>特定 AE は以下の通り、定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 特定局所 AE：注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹 (硬結)、注射部位圧痛</li> <li>- 特定全身 AE：発熱 (体温測定によって分類)、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、めまい、嘔吐</li> </ul> <p>これら特定 AE が発現した場合、それぞれワクチン関連の AE とみなした。</p>
解析方法	<p>安全性</p> <p>本試験では、無作為割り付けは年齢コホートに基づいた。さらに、試験参加中の SARS-CoV-2 感染の有無、性別、年齢別 (18 歳以上 56 歳未満又は 56 歳以上)、ARCT-021 接種回数 (1 回又は 2 回)、及び国別のサブグループ解析を事前に計画し実施した。</p>

※ARCT-021の第3相試験を開始する前に、ARCT-154の開発が優先され、ARCT-021の開発が終了したため、その後、ARCT-021の第3相試験は実施されなかった。

※※免疫原性の結果については、統計解析していないため記載していない。

結果

被験者の背景は表 V-1 の通りであった。581 例 (100.0%) が試験を早期に中止した。主な中止理由は、治験依頼者による中止 [190 例 (32.7%) ]、被験者の脱落 [164 例 (28.2%) ]、98 日目から 198 日目までの被験者の「盲検解除」 (すなわち、再無作為化) [106 例 (18.2%) ] であった。

表V-1 初回免疫期の人口統計学的特性 (SAS)

	Group A (N=145)	Group B (N=144)	Group C (N=145)	Group D (N=146)	合計 (N=580)
性別, n (%)					
男性	75 (51.7)	73 (50.7)	85 (58.6)	81 (55.5)	314 (54.1)
女性	70 (48.3)	71 (49.3)	60 (41.4)	65 (44.5)	266 (45.9)
年齢 (歳)					
平均値 (SD)	48.9 (16.15)	49.9 (15.16)	48.2 (17.08)	48.2 (15.59)	48.8 (15.99)
最小値, 最大値	18, 86	19, 81	19, 81	18, 77	18, 86
≥18 to <56 (歳)の被験者数, n (%)	82 (56.6)	80 (55.6)	81 (55.9)	81 (55.5)	324 (55.9)
≥56 (歳)の被験者数, n (%)	63 (43.4)	64 (44.4)	64 (44.1)	65 (44.5)	256 (44.1)
民族, n (%)					
白人	108 (74.5)	107 (74.3)	109 (75.2)	105 (71.9)	429 (74.0)
黒人又はアフリカ系アメリカ人	4 (2.8)	7 (4.9)	8 (5.5)	15 (10.3)	34 (5.9)
アジア人	28 (19.3)	23 (16.0)	19 (13.1)	23 (15.8)	93 (16.0)
アメリカ・インディアン又はアラスカ・ネイティブ	0	2 (1.4)	0	1 (0.7)	3 (0.5)
混血	1 (0.7)	2 (1.4)	3 (2.1)	1 (0.7)	7 (1.2)
不明	4 (2.8)	3 (2.1)	6 (4.1)	1 (0.7)	14 (2.4)
国, n (%)					
シンガポール	19 (13.1)	16 (11.1)	16 (11.0)	15 (10.3)	66 (11.4)
米国	126 (86.9)	128 (88.9)	129 (89.0)	131 (89.7)	514 (88.6)

#### 安全性

1回目接種後7日以内におけるGrade 1以上の特定AEの発現割合は、A群、B群及びC群でそれぞれ91.5%、88.0%及び91.7%であり、D群で50.0%であった。1回目接種後(7日以内)の特定AEの大多数は重症度がGrade 1又は2であり(全被験者のそれぞれ31.2%及び44.1%)、Grade 3又は4の特定AEの発現者数(発現割合)はそれぞれ27例(4.7%)及び1例(0.2%)であった。2回目接種後7日以内にGrade 1以上の特定AEが1件以上報告された被験者の割合は、A群、B群、C群及びD群でそれぞれ34.6%、76.9%、84.7%及び43.7%であった。2回目接種後(7日以内)の特定AEの大多数は、重症度がGrade 1又は2であり(全被験者のそれぞれ30.1%及び26.8%)、Grade 3又は4の特定AEの発現者数(発現割合)はそれぞれ18例(3.4%)及び0例であった。

1回目接種後(7日以内)にGrade 1以上の局所の特定AEが1件以上報告された被験者の割合は、D群で24.0%に対し、B群で83.1%、A群及びC群でそれぞれ85.9%及び88.9%であった。2回目接種後(7日以内)にGrade 1以上の局所の特定AEが1件以上報告された被験者の割合は、A群及びD群で18.1%及び17.0%であったのに対し、B群及びC群でそれぞれ70.8%及び81.0%であった。

1回目接種後(7日以内)にGrade 1以上の全身性の特定AEが1件以上報告された被験者の割合は、D群で40.4%に対し、B群で63.4%、A群及びC群でそれぞれ72.5%及び67.4%であった。2回目接種後(7日以内)にGrade 1以上の全身性の特定AEが1件以上報告された被験者の割合は、A群及びD群で26.8%及び39.3%であったのに対し、B群及びC群でそれぞれ52.3%及び65.7%であった。民族及び国別の特定AEにおいて、明らかな傾向は認められなかった。

1回目接種から28日後までにSAEは報告されなかった。2回目接種から追加接種前までに、B群で3例にSAE(胆嚢炎、小腸閉塞、心房細動、各1例)が発現し、C群で1例に慢性リンパ性白血病のSAEが発現し、D群で3例にSAE(偶発的過量接種、薬物乱用、深部静脈血栓症、肺静脈血栓症、虚血性脳卒中)が発現した。これらの事象は試験ワクチンとは無関係であると考えられた。

1 回目及び 2 回目のワクチン接種後に中止又は中止に至った TEAE を報告したのは、それぞれ 0%及び 0.2%（下痢、1 例）であった。追加接種後に中止又は中止に至った TEAE は、Early Termination まで認められなかった。試験期間中に死亡例は認められなかった。

注) 本剤の用法・用量は、1回の用量を0.5mL（mRNA量で5 $\mu$ g）で設定している。承認された用法・用量は「本剤を日局生理食塩液1.5mLにて溶解する。1回0.5mLを筋肉内に接種する。」である。

### 3) 海外第 I / II / III 相試験（ARCT-154-01 試験）（1 価：起源株）<sup>4)</sup>

#### 第 1/2/3a 相

本情報は、データカットオフ日（2023 年 1 月 12 日）時点のデータに基づき作成した。

目的	ARCT-154 の安全性及び反応原性をプラセボと比較評価する。 ARCT-154 に対する中和抗体反応を評価する [57 日目のサロゲートウイルス中和試験 (sVNT)]。
試験デザイン	多施設共同試験、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検
対象	第1相: ワクチン接種歴のない18歳以上60歳未満の健康成人被験者 第2相及び第3a相: ワクチン接種歴のない18歳以上の健康被験者とリスクがある（60歳以上又は重症のCOVID-19を発症するリスクが高くなるとみなされる基礎疾患を有する）成人被験者 第1/2/3a相: 1,001例（ARCT-154群748例、プラセボ群253例） 第1/2/3a相RAS: 1,001例（ARCT-154群748例、プラセボ群253例） 第1/2/3a相SAS: 1,001例（ARCT-154群748例、プラセボ群253例） 第1/2/3a相IAS: 966例（ARCT-154群724例、プラセボ群242例）
主な選択基準	1) 被験者又は代諾者から自由な治験参加の同意が得られること。 2) 全ての試験来院及び手順（血液及び鼻腔スワブのサンプリング、日誌の記入、施設からの電話の受領、予定外来院のための利用の意思を含む）を遵守することに同意する者。 3) 第1相及び第2相の被験者は、電子日記（eDiary）へのアクセスを有し、かつeDiaryを使用することができる者。 4) 性的に活発な妊娠の可能性のある者は、避妊法の要件を遵守する意思があること。 5) 成人女性は、同意取得時に18歳以上であること。 6) 治験責任医師の意見として、作業又は生活環境により COVID-19 のリスクがあると考えられる者。
主な除外基準	第1相: 60歳以上、又はリスクがある（重症のCOVID-19を発症するリスクが高くなるとみなされる基礎疾患を有する）者
試験方法	本試験は第1相、第2相、第3a相、第3b相及び第3c相の5つのパートに分割された。 第1相、第2相及び第3a相の被験者を、Day 1とDay 29に28日間隔で2回、ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) 又はプラセボ（生理食塩液）のいずれかのワクチン接種（筋肉内）を受ける試験群に無作為に（3:1の比で）割り付けた。 第1相の被験者は、Day 92とDay 120に対照となる試験ワクチンの接種（「スイッチオーバー」接種と呼ぶ）を受けた。すなわち、最初に ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) の接種を2回受けた試験群はスイッチオーバーでプラセボの接種を2回受け、最初にプラセボの接種を2回受けた試験群はスイッチオーバーで ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) の接種を2回受けた。 第2相及び第3a相の被験者のうち、最初の2回接種で ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) の接種を受けた者を更に Day 92 に（3:1の比で）無作為化し、ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) 又はプラセボのいずれかを接種し（「追加試験ワクチン」と呼ぶ）、その後、Day 120 にプラセボを接種した。これらの相の被験者のうち、初回免疫でプラセボの接種を受けた者はスイッチオーバーで、Day 92とDay 120に ARCT-154 0.5mL (5.0 $\mu$ g) の接種を受けた。

<p>評価項目</p>	<p>安全性</p> <p>各試験ワクチン接種後28日以内に発現したあらゆる特定外AE（重症度及び試験ワクチンとの関連性別）</p> <p>MAAE、SAE、又は210日目までの接種中止/中止に至ったAE（試験ワクチンとの関連性別）</p> <p>各ワクチン接種後の反応原性：</p> <p>毒性Grade別にみた各試験ワクチン接種後7日以内に発現した局所又は全身の特定AE等</p> <p>特定AEは以下の通り、定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 特定局所AE：注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹（硬結）、注射部位圧痛</li> <li>- 特定全身AE：発熱（体温測定によって分類）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、めまい、嘔吐</li> </ul> <p>これら特定AEが発現した場合、それぞれワクチン関連のAEとみなした。</p> <p>有効性</p> <p>主要評価項目：</p> <p>Day57時点のD614Gに対する中和抗体陽転（ベースラインからの抗体濃度の4倍の上昇と定義）率</p> <p>主な副次評価項目：</p> <p>Day57時点のD614Gに対する中和抗体価のGMC及びGMFR</p>
<p>解析方法</p>	<p>安全性</p> <p>特定AEは反応原性解析対象集団（RAS）、特定外AEは安全性解析対象集団（SAS）を対象に解析を実施した。</p> <p>有効性</p> <p>主要評価項目：</p> <p>第1/2/3a相の免疫原性解析対象集団（IAS）を対象とした。免疫原性の主要目的である抗体陽転率について、帰無仮説は、ARCT-154群の抗体陽転率（SC<sup>154</sup>）の95%CIの下限が、プラセボ群の抗体陽転率（SC<sup>Placebo</sup>）以下であることとした。したがって、SC<sup>154</sup>の95%CIの下限がSC<sup>Placebo</sup>を上回るとき、第1/2/3a相試験は主要な免疫原性の目的を達成したとみなす。95%CIはClopper-Pearson法で算出した。</p> <p>副次評価項目：</p> <p>Day57時点のD614Gに対する中和抗体価のGMCは、各治療群の全ての被験者の抗体濃度の幾何平均（95%CI）、GMFRはベースラインからのGMCの比例的増加の幾何平均（95%CI）を算出した。</p>

IAS: 治験実施計画書で規定された試験ワクチン（ARCT-154又はプラセボ）の接種をすべて評価時点まで受け、Day1でSARS-CoV-2感染のエビデンスがなく、ワクチン接種後の免疫原性試験の結果が1回以上ある全被験者

RAS: 試験ワクチン（ARCT-154又はプラセボ）の何らかの接種をされ、少なくとも1つの反応原性日誌の報告書を提出した全被験者

SAS: 試験ワクチン（ARCT-154又はプラセボ）を何らか接種した全被験者

## 結果

### 安全性

第1/2/3a相において、各接種後7日間以内の特定AE（副反応）（RAS）はARCT-154群で94.3%（705/748例）及びプラセボ群で66.8%（169/253例）であった。特定局所AE（副反応）は、ARCT-154群で84.5%（632/748例）及びプラセボ群で24.9%（63/253例）であった。特定全身AE（副反応）は、ARCT-154群で86.5%（647/748例）及びプラセボ群で60.5%（153/253例）であった。

主な特定AE（副反応）の発現割合を表V-2に示す。

1回目及び2回目の各接種後28日間の特定外AEの発現割合（SAS）は、ARCT-154群で23.7%（177/748例）、16.9%（124/732例）、プラセボ群で28.1%（71/253例）、18.4%（45/245例）であった。

Day 1～92に、ARCT-154群の748例中14例で1件以上のSAEが報告され、主なSAEはCOVID-19が11例であった。

Day 1～92に、プラセボ群の2例で試験ワクチンの中止に至ったAE（心房細動、蕁麻疹、各1例）が報告された。ARCT-154群で試験ワクチンの中止に至った事象はなかった。また、Day 92～210では、試験ワクチンの早期中止に至ったAEの報告はなかった。

1回目の接種からDay 92までに死亡の報告はなかった。

表V-2 1回目及び2回目接種後7日以内の特定AE（副反応）（第1/2/3a相RAS）

	1回目接種		2回目接種	
	ARCT-154群 (N=748)	プラセボ群 (N=253)	ARCT-154群 (N=732)	プラセボ群 (N=245)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定AE	670 (89.6)	136 (53.8)	582 (79.5)	104 (42.4)
特定局所AE	586 (78.3)	51 (20.2)	452 (61.7)	28 (11.4)
注射部位圧痛	550 (73.5)	42 (16.6)	417 (57.0)	25 (10.2)
注射部位疼痛	485 (64.8)	34 (13.4)	359 (49.0)	16 (6.5)
注射部位紅斑	6 (0.8)	0 (0.0)	2 (0.3)	0 (0.0)
注射部位硬結/腫脹	25 (3.3)	1 (0.4)	13 (1.8)	0 (0.0)
特定全身AE	557 (74.5)	120 (47.4)	506 (69.1)	93 (38.0)
めまい	163 (21.8)	38 (15.0)	128 (17.5)	23 (9.4)
疲労	404 (54.0)	72 (28.5)	391 (53.4)	59 (24.1)
頭痛	271 (36.2)	56 (22.1)	271 (37.0)	45 (18.4)
筋肉痛	322 (43.0)	42 (16.6)	243 (33.2)	28 (11.4)
悪心	37 (4.9)	5 (2.0)	36 (4.9)	5 (2.0)
関節痛	222 (29.7)	35 (13.8)	204 (27.9)	22 (9.0)
悪寒	190 (25.4)	26 (10.3)	229 (31.3)	20 (8.2)
嘔吐	9 (1.2)	2 (0.8)	12 (1.6)	3 (1.2)
下痢	48 (6.4)	16 (6.3)	31 (4.2)	9 (3.7)
発熱 (≧38℃)	65 (8.7)	3 (1.2)	77 (10.5)	5 (2.0)

(DHHS 2007)

### 免疫原性

#### < 主要評価項目 >

SARS-CoV-2 マイクロ中和抗体アッセイ（VAC62、D614G MNT）は、D614G 変異を保有する祖先 S タンパク質を発現する SARS-CoV-2 レポーターウイルス粒子による 293T-ACE2 細胞の感染を SARS-CoV-2 中和抗体が抑制する能力を明らかにするようデザイン、バリデートされた測定系である。

Day 57 時点での抗体陽転率（95% CI）は、ARCT-154 群では 95.9%（93.4-97.6）、プラセボ群では 2.3%（0.5-6.5）であった。

表 V-3 Day 57 時点の D614G に対する中和抗体陽転率  
[第 1/2/3a 相 IAS (2 回接種スケジュール)]

	ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=724) <sup>b</sup>	プラセボ群 <sup>a</sup> (N=242) <sup>b</sup>
データ入手可能な被験者数	391	131
陽転, n (%) <sup>c,d</sup>	375 (95.9)	3 (2.3)
95% CI <sup>e</sup>	93.4-97.6	0.5-6.5

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b N: 第 1/2/3a 相の IAS の被験者の総数、D614 MNT は第 1/2/3a 相の IAS で実施された。

c 陽転は 1 日目から 4 倍以上の上昇として定義。

d %はデータ入手可能な被験者数に基づく。

e 95% CI は Clopper-Pearson 法を使用して算出。

< 副次評価項目 >

Day 57 の GMFR は、ARCT-154 群 20.9 (95% CI: 19.2-22.9)、プラセボ群 1.2 (95% CI: 1.1-1.3) であった。

表 V-4 Day 57 時点の D614G に対する中和抗体価の GMC 及び GMFR  
[第 1/2/3a 相 IAS (2 回接種スケジュール)]

		ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=724) <sup>b</sup>	プラセボ群 <sup>a</sup> (N=242) <sup>b</sup>
Day 1	GMC のデータを入手可能な被験者数	403	134
	GMC (95% CI) <sup>c</sup>	7.0 (6.6-7.5)	6.5 (5.8-7.3)
Day 57	GMC のデータを入手可能な被験者数	392	131
	GMC (95% CI) <sup>c</sup>	145.7 (135.1-157.2)	7.7 (6.9-8.7)
Day 57	GMFR のデータを入手可能な被験者数	391	131
	GMFR (95% CI) <sup>c</sup>	20.9 (19.2-22.9)	1.2 (1.1-1.3)

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b N: 第 1/2/3a 相の IAS の被験者の総数、D614 MNT は第 1/2/3a 相の IAS で実施された。

c 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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

< 初回免疫 >

海外第 I / II / III 相試験 (ARCT-154-01 試験) (1 価: 起源株)<sup>5)</sup>

第 3b 相

目的	ARCT-154 の安全性及び反応原性をプラセボと比較評価する。 ウイルス学的に確認された COVID-19 の予防に対する ARCT-154 の有効性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、プラセボ対照、観察者盲検試験
対象	ワクチン接種歴のない 18 歳以上の健康成人被験者とリスクがある (60 歳以上又は重症の COVID-19 を発症するリスクが高くなるとみなされる基礎疾患を有する) 成人被験者 第 3b 相: 16,100 例 (ARCT-154 群 8,059 例、プラセボ群 8,041 例) 第 3b 相 mITT: 15,510 例 (ARCT-154 群 7,787 例、プラセボ群 7,723 例) 第 3b 相 ITT: 16,099 例 (ARCT-154 群 8,056 例、プラセボ群 8,043 例) 第 3b 相 RAS: 15,813 例 (ARCT-154 群 7,927 例、プラセボ 7,886 例) 第 3b 相 SAS: 16,100 例 (ARCT-154 群 8,059 例、プラセボ群 8,041 例)
主な選択基準	1) 被験者又は代諾者から自由な治験参加の同意が得られること。 2) 全ての試験来院及び手順 (血液及び鼻腔スワブのサンプリング、日誌の記入、施設からの電話の受領、予定外来院のための利用の意思を含む) を遵守することに同意する者。 3) 第 1 相及び第 2 相の被験者は、eDiary へのアクセスを有し、かつ eDiary を使用することができる者。 4) 性的に活発な妊娠の可能性のある者は、避妊法の要件を遵守する意思があること。 5) 成人女性は、同意取得時に 18 歳以上であること。 6) 治験責任医師の意見として、作業又は生活環境により COVID-19 のリスクがあると

	考えられる者。
主な除外基準	該当資料なし
試験方法	<p>本試験は第 1 相、第 2 相、第 3a 相、第 3b 相及び第 3c 相の 5 つのパートに分割された。第 3b 相では被験者を ARCT-154 0.5mL (5.0 <math>\mu</math>g) 又はプラセボ (生理食塩液) のいずれかのワクチン接種 (筋肉内) を受ける試験群に無作為に (1:1 の比で) 割り付けた。被験者は、Day 1 と Day 29 の初回接種シリーズと、Day 92 (2 回目の接種から 2 ヶ月後) と Day 120 に比較ワクチンを用いた追加の接種シリーズを受けた。最初に ARCT-154 0.5mL (5.0 <math>\mu</math>g) を 2 回接種された試験群被験者はスイッチオーバーでプラセボを 2 回接種され、最初にプラセボを接種された試験群被験者はスイッチオーバーで ARCT-154 0.5mL (5.0 <math>\mu</math>g) を 2 回接種された。</p> <p style="text-align: center;">     Day1    Day29                      Day92    Day120                                      Day394        Days -10    無作為化 1:1                                      スイッチオーバー   </p>
評価項目	<p><b>有効性</b>      主要評価項目 (検証的な解析項目) :      Day36からDay92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定の初発のCOVID-19に対するワクチンの有効性      主な副次評価項目 :      ①Day36からDay92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定の初発の重症COVID-19に対するワクチンの有効性      ②Day1からDay92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定の初発のCOVID-19に対するワクチンの有効性      主なその他の副次評価項目 :      Day36からDay92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定のCOVID-19による死亡に対するワクチンの有効性</p> <p><b>安全性</b>      ・各試験ワクチン接種後 28 日以内に発現したあらゆる特定外 AE (重症度及び試験ワクチンとの関連性別)      ・Day210 までに発現した MAAE、SAE、中止/脱落に至った AE (試験ワクチンとの関連性別)      ・各ワクチン接種後の反応原性 :</p> <p><b>毒性</b> Grade 別にみた各試験ワクチン接種後 7 日以内に発現した局所又は全身の特定 AE</p> <p style="text-align: right;">等</p> <div style="border: 1px dashed black; padding: 5px;"> <p>特定 AE は以下の通り、定義した。          - 特定局所 AE : 注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹 (硬結)、注射部位圧痛          - 特定全身 AE : 発熱 (体温測定によって分類)、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、めまい、嘔吐          これら特定 AE が発現した場合、それぞれワクチン関連の AE とみなした。</p> </div>
解析方法	<p><b>有効性</b>      主要評価項目 :      ワクチンの有効性 (VE) の主要解析は、盲検下で独立判定委員会により判定された、ウイルス学的に確認された COVID-19 症例を用いて実施した。VE の解析は、第 3b 相 mITT 解析対象集団を対象とした。      VEは1-ハザード比 (HR) で示され、HR及び95%CIは調整済みCox比例ハザード回帰により測定し、p値を算出した。共変量にはリスク群と治験実施医療機関の地域を含めた。VEの95%CIの下限が30%を超えた場合、有効性の主要目的を達成するとした。また、VEに関するリスク集団及び性別ごとのサブグループ解析を事前に計画し実施した。      主な副次評価項目 :      副次評価項目①は第3b相mITT解析対象集団を対象とし、副次評価項目②は第3b相ITT解析対象集団で、最初のワクチン接種シリーズで何らかの試験ワクチン接種を受けており、ワクチン接種前に感染のエビデンスが認められなかった全例を対象とした。VEは主要評価項目と同様に算出した。多重性の調整のため、副次評価項目の①及び②</p>

	<p>は、階層的な方法で評価された。すなわち、副次評価項目①は、本試験の主要目的が達成された場合のみ仮説検定で評価され、副次評価項目②は副次評価項目①の帰無仮説が棄却された場合のみ仮説検定で評価された。</p> <p>その他の副次評価項目もVEは主要評価項目と同様に算出し、名目上とみなされる統計的有意性を用いて記述的に評価した。</p> <p>安全性</p> <p>特定AEはRAS、特定外AEはSASを対象に解析を実施した。主な副反応の発現状況について、年齢層別のサブグループ解析を事前に計画し実施した。</p>
--	--

ITT解析対象集団:試験ワクチン (ARCT-154又はプラセボ) を何らか接種した全被験者

mITT解析対象集団:治験実施計画書で規定された試験ワクチン (ARCT-154又はプラセボ) のすべての接種を評価時点まで受け、1日目又は2回目の試験ワクチン接種後7日目までにSARS-CoV-2感染のエビデンスが認められなかった全被験者

RAS:試験ワクチン (ARCT-154又はプラセボ) の何らかの接種をされ、少なくとも1つの反応原性日誌の報告書を提出した全被験者

SAS:試験ワクチン (ARCT-154又はプラセボ) を何らか接種した全被験者

## 結果

被験者の背景は表V-5の通りであった。

表V-5 人口統計学的特性 (第3b相SAS)

	ARCT-154 群 (N=8, 059)		プラセボ群 (N=8, 041)	
年齢, 歳, 中央値 (範囲)	48.0	(18-89)	48.0	(18-86)
年齢カテゴリー, n (%)				
≥18 to <60	6, 656	(82.6)	6, 643	(82.6)
≥60	1, 403	(17.4)	1, 398	(17.4)
リスク集団, n (%)				
≥18 to <60, “健康”	3, 841	(47.7)	3, 835	(47.7)
≥18 to <60, “リスクあり”	2, 815	(34.9)	2, 808	(34.9)
≥60	1, 403	(17.4)	1, 398	(17.4)
女性, n (%)	4, 100	(50.9)	4, 086	(50.8)
身長, cm, 中央値 (範囲)	158.0	(134-190)	158.0	(128-190)
体重, kg, 中央値 (範囲)	56.0	(30.0-110.0)	56.0	(29.0-136.0)
BMI, kg/m <sup>2</sup> , 中央値 (範囲)	22.58	(13.8-42.4)	22.52	(13.3-47.6)

## 有効性

<主要評価項目> [検証的な解析結果]

Day 1 と Day 29 に ARCT-154 を 2 回接種した場合、Day 36 から Day 92 の期間におけるすべての COVID-19 予防の有効性は、プラセボと比較して 56.6% (95% CI: 48.7-63.3) (p<0.0001、Cox 比例ハザード回帰) であった。95% CI の下限は 0.30 を超えており、VE≤30%という帰無仮説の棄却が可能であったため、本試験は主要評価項目を満たした。

表V-6 Day 36 から Day 92 までのウイルス学的に確認された  
治験実施計画書規定の初発の COVID-19 に対するワクチンの有効性 (第3b相mITT)

接種群	解析対象例数	総観測時間 (人-年) <sup>b</sup>	COVID-19 確定例数	% VE <sup>c</sup> (95% CI)
ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=7, 787)	7, 587	1, 131.7	200	56.6 (48.7-63.3)
プラセボ群 <sup>a</sup> (N=7, 723)	7, 283	1, 100.6	440	

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b 累積追跡期間は、各評価項目におけるリスク人-年。

c VE (1-HR) は、リスク集団 [18~59 歳かつ重症化リスク因子なし、18~59 歳かつ重症化リスク因子あり、60 歳以上] と治験実施医療機関の地域で調整した Cox 回帰による HR で算出した。

サブグループ解析

COVID-19 感染防御のための VE に関するリスク集団及び性別ごとのサブグループ解析は以下の通りであった。

表 V-7 Day36からDay92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定の初発COVID-19に対するワクチン有効性のサブグループ解析（第3b相mITT）

サブグループ	ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=7, 787)			プラセボ群 <sup>a</sup> (N=7, 723)			% VE <sup>c</sup> (95% CI)
	解析対象 例数	COVID-19 確定例数	総観測時間 (人-年) <sup>b</sup>	解析対象 例数	COVID-19 確定例数	総観測時間 (人-年) <sup>b</sup>	
合計	7, 787	200	1, 131. 7	7, 723	440	1, 100. 6	56. 6 (48. 7-63. 3)
リスク集団							
年齢 18～60 歳未満かつ 健康	3, 704	119	535. 4	3, 701	235	526. 4	50. 8 (38. 7-60. 6)
年齢 18～60 歳未満かつ リスクあり	2, 719	53	396. 4	2, 690	148	383. 6	66. 5 (54. 2-75. 5)
年齢 60 歳以上	1, 364	28	199. 8	1, 332	57	190. 5	54. 3 (28. 2-70. 9)
性別							
男性	3, 817	85	560. 4	3, 793	206	543. 6	61. 1 (49. 9-69. 8)
女性	3, 970	115	571. 2	3, 930	234	557. 0	53. 3 (41. 6-62. 6)

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b 累積追跡期間は、各評価項目におけるリスク人-年。

c VE (1-HR) は、リスク集団と治験実施医療期間の地域で調整した Cox 回帰による HR で算出した。

< 主な副次評価項目 >

(i) 主要評価項目が達成されたため、副次評価項目①の階層的な検定を実施した。重症 COVID-19 に対する ARCT-154 の 2 回接種の有効性は、2 回目接種の 7 日後 (Day36) から Day 92 まででプラセボと比較して 95. 3% (95% CI: 80. 5-98. 9) であった。したがって、帰無仮説を棄却し、副次評価項目①は達成された。

表 V-8 Day 36 から Day 92 までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定の初発の重症 COVID-19 に対するワクチンの有効性 (第 3b 相 mITT)

接種群	解析対象例数	総観測時間 (人-年) <sup>b</sup>	COVID-19 確定例数	% VE <sup>c</sup> (95% CI)
ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=7, 787)	7, 785	1, 148. 2	2	95. 3 (80. 5-98. 9)
プラセボ群 <sup>a</sup> (N=7, 723)	7, 682	1, 134. 8	41	

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b 累積追跡期間は、各評価項目におけるリスク人-年。

c VE (1-HR) は、リスク集団と治験実施医療機関の地域で調整した Cox 回帰による HR で算出した。

(ii) 副次評価項目①が達成されたため、副次評価項目②の階層的な検定を実施した。1 回目接種後の任意の時点 (Day 1 から Day 92 まで) での COVID-19 に対する ARCT-154 の有効性は、プラセボと比較して 56. 6% (95% CI: 49. 0-63. 1) であった。したがって、帰無仮説を棄却し、副次評価項目②は達成された。

表V-9 Day 1 から Day 92 までのウイルス学的に確認された  
治験実施計画書規定の初発の COVID-19 に対するワクチンの有効性  
(ワクチン接種前に感染の証拠が認められなかった第 3b 相 ITT)

接種群	解析対象例数	総観測時間 (人-年) <sup>b</sup>	COVID-19 確定例数	% VE <sup>c</sup> (95% CI)
ARCT-154 群 <sup>a</sup> (N=8, 056)	7, 841	1, 942. 3	215	56. 6 (49. 0-63. 1)
プラセボ群 <sup>a</sup> (N=8, 043)	7, 566	1, 911. 5	477	

a 接種群は、試験開始時の無作為化の接種群。

b 累積追跡期間は、各評価項目におけるリスク人-年。

c VE (1-HR) は、リスク集団と治験実施医療機関の地域で調整した Cox 回帰による HR で算出した。

<その他の副次評価項目>

Day36からDay 92までのウイルス学的に確認された治験実施計画書規定のCOVID-19による死亡に対するARCT-154 2回接種の有効性 (% VE\*) は、86. 5% (95% CI: -7. 4-98. 3) であった (第 3b相mITT)。

\*VE (1-HR) は、リスク集団と治験実施医療機関の地域で調整した Cox 回帰による HR で算出した。

安全性

第 3b 相では、1 回目接種及び 2 回目接種後 7 日以内の特定 AE (副反応) の発現割合 (RAS) は、ARCT-154 群では 59. 7% (4, 732/7, 927 例) 及び 49. 8% (3, 833/7, 702 例) (1 回目接種及び 2 回目接種)、プラセボ群では 35. 1% (2, 768/7, 886 例) 及び 26. 3% (2, 006/7, 638 例) (1 回目接種及び 2 回目接種) であった。

表V-10 1 回目及び 2 回目接種後 7 日以内の副反応 (第 3b 相 RAS)

	発現例数 (発現割合 (%))							
	1 回目				2 回目			
	ARCT-154 接種群 (N=7, 927)		プラセボ接種群 (N=7, 886)		ARCT-154 接種群 (N=7, 702)		プラセボ接種群 (N=7, 638)	
	全体	Grade3以上 <sup>a</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a</sup>
注射部位 圧痛	3, 003 (37. 9)	32 (0. 4)	659 (8. 4)	0 (0. 0)	2, 043 (26. 5)	7 (0. 1)	429 (5. 6)	1 (0. 0)
注射部位 疼痛	3, 029 (38. 2)	29 (0. 4)	676 (8. 6)	0 (0. 0)	2, 063 (26. 8)	7 (0. 1)	467 (6. 1)	0 (0. 0)
注射部位 硬結/腫脹	224 (2. 8)	2 (0. 0)	29 (0. 4)	0 (0. 0)	80 (1. 0)	1 (0. 0)	10 (0. 1)	0 (0. 0)
注射部位 紅斑	79 (1. 0)	1 (0. 0)	18 (0. 2)	0 (0. 0)	37 (0. 5)	0 (0. 0)	9 (0. 1)	0 (0. 0)
頭痛	1, 925 (24. 3)	19 (0. 2)	1, 235 (15. 7)	7 (0. 1)	1, 649 (21. 4)	24 (0. 3)	836 (10. 9)	3 (0. 0)
めまい	1, 050 (13. 2)	10 (0. 1)	720 (9. 1)	6 (0. 1)	848 (11. 0)	8 (0. 1)	445 (5. 8)	0 (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)
悪心	247 (3. 1)	0 (0. 0)	171 (2. 2)	1 (0. 0)	195 (2. 5)	1 (0. 0)	108 (1. 4)	0 (0. 0)
嘔吐	94 (1. 2)	0 (0. 0)	54 (0. 7)	1 (0. 0)	73 (0. 9)	1 (0. 0)	32 (0. 4)	0 (0. 0)
筋肉痛	1, 615 (20. 4)	13 (0. 2)	692 (8. 8)	3 (0. 0)	1, 196 (15. 5)	7 (0. 1)	550 (7. 2)	2 (0. 0)
関節痛	1, 431 (18. 1)	23 (0. 3)	910 (11. 5)	4 (0. 1)	1, 171 (15. 2)	17 (0. 2)	679 (8. 9)	4 (0. 1)
疲労	2, 344 (29. 6)	27 (0. 3)	1307 (16. 6)	9 (0. 1)	1, 926 (25. 0)	27 (0. 4)	901 (11. 8)	4 (0. 1)
悪寒	1, 491 (18. 8)	19 (0. 2)	558 (7. 1)	4 (0. 1)	1, 344 (17. 5)	17 (0. 2)	386 (5. 1)	1 (0. 0)

発熱 <sup>b)</sup>	417 (5.3)	53 (0.7)	101 (1.3)	12 (0.2)	505 (6.6)	63 (0.8)	92 (1.2)	11 (0.1)
------------------	--------------	-------------	--------------	-------------	--------------	-------------	-------------	-------------

(DHHS 2007)

N=解析対象例数 (日誌により評価した例数)

a) 重症度が「重度 (日常生活を妨げる)」以上として報告された事象

b) 体温が 38℃以上。39℃以上を Grade3 以上とした。

1回目及び2回目接種後28日以内の特定外AEの発現割合 (SAS) は、ARCT-154群で14.0% (1,125/8,059例)、13.9% (1,096/7,867例)、プラセボ群で13.7% (1,001/8,041例)、15.9% (1,241/7,822例)であった。1回目及び2回目接種後28日以内の特定外AE (副反応) の発現割合 (SAS) は、ARCT-154群で2.5% (202/8,059例)、1.7% (130/7,867例)、プラセボ群で2.3% (184/8,041例)、1.4% (107/7,822例)であった。

ARCT-154群の8,059例中118例、プラセボ群の8,041例中201例で1件以上のSAEが報告された。主なSAEは、COVID-19がARCT-154群39例、プラセボ群127例で報告された。

Day1~92に、合計でARCT-154群の1.1% (91/8,059例) 及びプラセボ群の0.8% (63/8,041例) が、試験ワクチンに関連すると評価されたMAAEを示した。最も多かった試験ワクチン関連MAAEは、SOCの血管障害 (ARCT-154群0.4%、プラセボ群0.3%)、筋骨格系および結合組織障害 (各群0.2%)、一般・全身障害および接種部位の状態 (各群0.2%)、神経系障害 (ARCT-154群0.2%、プラセボ群0.1%) であった。Day 92~210のMAAEのパターン及び頻度は、Day1~92のMAAEと同様であった。

中止に至ったAEは、ARCT-154群では8,059例中14例、プラセボ群では8,041例中25例の被験者から報告された。ARCT-154群で報告されたAE14件のうち2件は治験責任医師により試験ワクチンとの因果関係ありと判定された (IV型過敏反応及び蕁麻疹)。

死亡は、ARCT-154群では3回目、4回目にプラセボを接種された被験者で7,458例中9例、プラセボ群では3回目、4回目にARCT-154を接種された被験者で7,349例中4例で報告された。試験ワクチンとの因果関係が否定できないとされた死亡例はなかった。

ワクチン接種後7日以内に報告された年齢層別 (60歳未満、60歳以上) の主な特定AE (副反応) の発現状況は以下の通りであった。

表V-11 主な副反応の発現状況 (18歳以上60歳未満, 第3b相RAS) (サブグループ解析)

	発現例数 (発現割合, %)					
	ARCT-154群			プラセボ群		
	1回目 (n=6,547)	2回目 (n=6,351)	全体 (n=6,547)	1回目 (n=6,522)	2回目 (n=6,312)	全体 (n=6,522)
注射部位圧痛	2,671 (40.8)	1,809 (28.5)	3,212 (49.1)	585 (9.0)	378 (6.0)	799 (12.3)
注射部位疼痛	2,687 (41.0)	1,806 (28.4)	3,253 (49.7)	586 (9.0)	405 (6.4)	857 (13.1)
注射部位紅斑	67 (1.0)	32 (0.5)	86 (1.3)	17 (0.3)	8 (0.1)	22 (0.3)
注射部位 硬結/腫脹	197 (3.0)	76 (1.2)	240 (3.7)	28 (0.4)	9 (0.1)	36 (0.6)
頭痛	1,737 (26.5)	1,451 (22.8)	2,378 (36.3)	1,074 (16.5)	718 (11.4)	1,442 (22.1)
めまい	917 (14.0)	738 (11.6)	1,323 (20.2)	622 (9.5)	388 (6.1)	840 (12.9)
悪心	227 (3.5)	174 (2.7)	358 (5.5)	152 (2.3)	98 (1.6)	231 (3.5)
嘔吐	86 (1.3)	64 (1.0)	142 (2.2)	48 (0.7)	29 (0.5)	74 (1.1)
下痢	277 (4.2)	147 (2.3)	386 (5.9)	221 (3.4)	116 (1.8)	305 (4.7)
筋肉痛	1,460 (22.3)	1,043 (16.4)	1,957 (29.9)	597 (9.2)	475 (7.5)	906 (13.9)
関節痛	1,230 (18.8)	988 (15.6)	1,748 (26.7)	759 (11.6)	569 (9.0)	1,081 (16.6)
疲労	2,079 (31.8)	1,684 (26.5)	2,749 (42.0)	1,132 (17.4)	770 (12.2)	1,505 (23.1)
悪寒	1,373 (21.0)	1,229 (19.4)	1,971 (30.1)	503 (7.7)	340 (5.4)	727 (11.1)
発熱 (≥38℃)	377 (5.8)	454 (7.1)	733 (11.2)	84 (1.3)	79 (1.3)	159 (2.4)

(DHHS 2007)

n: 投与後の反応カテゴリーに対する回答が得られた被験者数

表V-12 主な副反応の発現状況（60歳以上，第3b相RAS）（サブグループ解析）

	発現例数（発現割合，%）					
	ARCT-154群			プラセボ群		
	1回目 (n=1,380)	2回目 (n=1,351)	全体 (n=1,380)	1回目 (n=1,364)	2回目 (n=1,326)	全体 (n=1,364)
注射部位圧痛	332 (24.1)	234 (17.3)	440 (31.9)	74 (5.4)	51 (3.8)	104 (7.6)
注射部位疼痛	342 (24.8)	257 (19.0)	470 (34.1)	90 (6.6)	62 (4.7)	136 (10.0)
注射部位紅斑	12 (0.9)	5 (0.4)	16 (1.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
注射部位 硬結/腫脹	27 (2.0)	4 (0.3)	29 (2.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.1)
頭痛	188 (13.6)	198 (14.7)	313 (22.7)	161 (11.8)	118 (8.9)	223 (16.3)
めまい	133 (9.6)	110 (8.1)	198 (14.3)	98 (7.2)	57 (4.3)	128 (9.4)
悪心	20 (1.4)	21 (1.6)	36 (2.6)	19 (1.4)	10 (0.8)	27 (2.0)
嘔吐	8 (0.6)	9 (0.7)	16 (1.2)	6 (0.4)	3 (0.2)	9 (0.7)
下痢	41 (3.0)	18 (1.3)	53 (3.8)	21 (1.5)	18 (1.4)	35 (2.6)
筋肉痛	155 (11.2)	153 (11.3)	261 (18.9)	95 (7.0)	75 (5.7)	152 (11.1)
関節痛	201 (14.6)	183 (13.5)	301 (21.8)	151 (11.1)	110 (8.3)	224 (16.4)
疲労	265 (19.2)	242 (17.9)	395 (28.6)	175 (12.8)	131 (9.9)	253 (18.5)
悪寒	118 (8.6)	115 (8.5)	190 (13.8)	55 (4.0)	46 (3.5)	90 (6.6)
発熱(≥38℃)	40 (2.9)	51 (3.8)	85 (6.2)	17 (1.2)	13 (1.0)	29 (2.1)

(DHHS 2007)

n：投与後の反応カテゴリーに対する回答が得られた被験者数

<追加免疫>

国内第Ⅲ相試験（ARCT-154-J01試験）（1価：起源株）（中間報告）<sup>6,7,8)</sup>

本情報は、データカットオフ日時点のデータ（Day181までに収集されたデータ）に基づき作成した。

目的	既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを3ヵ月以上前に3回接種されている18歳以上の者を対象にARCT-154を1回追加接種した際の安全性及び免疫原性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	健康成人被験者 828例（ARCT-154群：420例、トジナメラン筋注（1価：起源株、以下トジナメラン）群：408例） PPS-1：759例（ARCT-154群：385例、トジナメラン群：374例） SAS：828例（ARCT-154群：420例、トジナメラン群：408例）
主な選択基準	1) スクリーニング時の年齢が18歳以上の健康な日本人（性別を問わず） 2) 文書による同意が得られた者 3) 過去に既承認mRNA COVID-19ワクチンの接種を受け、以下を満たす者 ・ 既承認mRNA COVID-19ワクチンで3回の接種が完了し、3回目にトジナメランを接種し、スクリーニング時点で最終接種から3ヵ月以上経過している者 ・ 接種歴が文書等で証明できる者 4) 治験計画で規定した来院や手順（採血、鼻咽頭拭い液採取、日誌記録、治験実施医療機関からの電話連絡対応、規定外来院を含む）を遵守できる者 5) 試験ワクチン接種前28日間及び治験期間中避妊に協力できる者 6) 治験参加期間中、献血を控えることができる者
主な除外基準	1) スクリーニングの1日前から急性疾患や37.5℃以上の発熱があった者（回復後に治験に参加することは可能とする） 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ヵ月以内に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 4) ARCT-154、トジナメランの成分及び添加物によってアナフィラキシー、蕁麻疹、その他重篤な副反応を呈したことがあることが明らかな者 5) 心筋炎、心膜炎、心筋症の既往歴のある者 6) スクリーニング時に安静時平均収縮期血圧140mmHg以上又は安静時平均拡張期血圧90mmHg以上の高血圧症の者 7) ギラン・バレー症候群、脳脊髄炎、横断性脊髄炎の既往がある者 8) 重大な血液学的疾患（鎌形赤血球症、ベータサラセミア、筋肉内ワクチン接種に支

	<p>障がある凝固障害) 又は血小板減少症を伴う血栓症の既往のある者 9) 先天性又は後天性免疫不全の既往がある者</p>
試験方法	<p>過去に既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 回接種した者で、3 回目にトジナメランを接種して少なくとも 3 ヶ月以上経過した 18 歳以上の被験者 (65 歳以上を含む) に ARCT-154 を 1 回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。</p> <p>既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種からの期間、性別、年齢、治験実施医療機関を割付因子として、被験者を ARCT-154 群又はトジナメラン群に 1 : 1 の比で無作為に割り付け、ARCT-154 0.5mL (5 <math>\mu</math>g) 又はトジナメラン 0.3mL (30 <math>\mu</math>g) を 1 回筋肉内接種した。</p> <p>被験者は、各試験ワクチン接種後、臨床的に安定するまで少なくとも 30 分間観察した。接種後発現した特定 AE、特定外 AE を収集した。免疫原性評価のため採血し、抗体価を測定した。</p>
評価項目	<p>免疫原性</p> <p>主要評価項目 (検証的な解析項目) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 29 時点の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の GMT</li> <li>Day 29 時点の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体反応率 (SRR) ※</li> </ul> <p>※試験ワクチン接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が、Day 1 の値の 4 倍以上に上昇した被験者の割合。なお、Day 1 が抗体陰性であれば、定量下限の 1/2 値に対して 4 倍以上上昇とする。</p> <p>副次評価項目 (検証的な解析項目) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 29 時点の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の GMT 及び SRR</li> </ul> <p>その他の副次評価項目 :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Day 29、Day 91 及び Day181 における SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の GMT 及び SRR 等</li> </ul> <p>安全性</p> <p>Day 1 から Day 181 までに発現したすべての AE、AE による死亡、死亡以外の SAE、重症度の高い (Grade 3 以上) AE、注目すべき AE、医学的に重要な AE の発現件数、発現割合及び試験ワクチンとの因果関係 等</p> <p>特定 AE は以下の通り、定義した。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>特定局所 AE : 注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位圧痛、注射部位疼痛</li> <li>特定全身 AE : 発熱、関節痛、悪寒、下痢、めまい、頭痛、倦怠感、吐き気、嘔吐、筋肉痛</li> </ul> <p>特定局所 AE が発現した場合、試験ワクチン関連の AE とみなした。</p>
解析方法	<p>免疫原性</p> <p>主要評価項目 :</p> <p>本試験は、PPS-1 を対象に、Day 29 での SARS-CoV-2 (起源株) に対する GMT 及び SRR のいずれでも ARCT-154 群のトジナメラン群に対する非劣性が検証された場合に、試験の成功とした。</p> <p>1) GMT</p> <p>PPS-1 を対象に、Day 29 での SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価を対数変換し、試験ワクチンを因子、割付因子 (性別、年齢、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種日からの期間) を共変量とする共分散分析を用いて解析した。このモデルを用いて算出した、トジナメラン群と比較したときの ARCT-154 群の Day 29 での SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の幾何平均比及びその 95%CI を逆変換し、95%CI の下限が 0.67 を上回った場合に、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する非劣性が検証されたとした。</p> <p>2) SRR</p> <p>PPS-1 を対象に、ARCT-154 群とトジナメラン群の Day 29 での SARS-CoV-2 (起源株) に対する SRR の差及びその 95%CI を、Miettinen-Nurminen 法により算出した。調整因子として割付因子 (性別、年齢、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン既承認最終接種日からの期間) を指定した。95%CI の下限が -10% を上回った場合に、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する非劣性が検証されたとした。</p> <p>副次評価項目 :</p> <p>Day 29 での SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の GMT についても、主要評価項目と同様に、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する非劣性の検証</p>

	<p>を行った。非劣性が検証された場合には、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する優越性を検証した。95%CI を逆変換し、95%CI の下限が 1 を上回った場合に ARCT-154 群のトジナメラン群に対する優越性が検証されたとした。</p> <p>Day 29 での SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の SRR についても、主要評価項目と同様に、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する非劣性の検証を行った。非劣性が検証された場合には、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する優越性を検証した。SRR の差の 95%CI の下限が 0%を上回った場合に、ARCT-154 群のトジナメラン群に対する優越性が検証されたとした。</p> <p>その他の副次評価項目： Day 29、Day 91 及び Day 181 における SARS-CoV-2 (起源株及びオミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価 の GMT 及び SRR について、PPS-1 を対象に解析した。</p> <p>安全性 SAS を対象に解析を実施した。</p>
--	---

FAS: 試験ワクチンを接種された被験者のうち、試験ワクチン接種後の SARS-CoV-2 に対するすべての中和抗体価データがない被験者又は治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団

PPS-1 (non-infection) : FAS から、試験ワクチン接種前の 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重要な逸脱をした被験者を除いた集団

SAS: 試験ワクチンを接種された被験者のうち、接種後の安全性に関するデータが全くない被験者又は治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団

## 結果

被験者の背景は表 V-13 の通りであった。

表 V-13 人口統計学的特性及び他の基準値の概要 (SAS)

項目	レベル/統計	ARCT-154 群	トジナメラン群	合計
分析セットの被験者		420	408	828
年齢 (歳)	N	420	408	828
	平均値	45.1	46.2	45.6
	SD	12.0	11.6	11.8
	最小値	18	18	18
	中央値	47.5	49.0	48.0
	最大値	77	76	77
	< 65 歳	408 (97.1)	400 (98.0)	808 (97.6)
	≥ 65 歳	12 (2.9)	8 (2.0)	20 (2.4)
	18 - 29 歳	60 (14.3)	49 (12.0)	109 (13.2)
	30 - 45 歳	127 (30.2)	113 (27.7)	240 (29.0)
	46 - 64 歳	221 (52.6)	238 (58.3)	459 (55.4)
65 - 80 歳	12 (2.9)	8 (2.0)	20 (2.4)	
≥ 81 歳	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
性別	男性	172 (41.0)	169 (41.4)	341 (41.2)
	女性	248 (59.0)	239 (58.6)	487 (58.8)
3 回目のワクチンからの期間	< 5 ヶ月	11 (2.6)	4 (1.0)	15 (1.8)
	≥ 5 ヶ月	409 (97.4)	404 (99.0)	813 (98.2)
ワクチン接種に注意が必要な被験者	非該当	268 (63.8)	269 (65.9)	537 (64.9)
	該当	152 (36.2)	139 (34.1)	291 (35.1)
(1) 併存疾患	無	348 (82.9)	346 (84.8)	694 (83.8)
	有	72 (17.1)	62 (15.2)	134 (16.2)
(2) 過去にワクチン接種後 2 日以内の発熱、又は過去にアレルギーが疑われる症状	無	330 (78.6)	320 (78.4)	650 (78.5)
	有	90 (21.4)	88 (21.6)	178 (21.5)
(3) 痙攣の既往	無	414 (98.6)	407 (99.8)	821 (99.2)
	有	6 (1.4)	1 (0.2)	7 (0.8)
(4) 先天性免疫不全の近親者	無	420 (100.0)	408 (100.0)	828 (100.0)
	有	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

(5) 試験ワクチンの成分にアレルギーを持っている可能性	無	420(100.0)	408(100.0)	828(100.0)
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
試験ワクチン接種前の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価	N	420	408	828
	幾何平均	916.6	951.3	933.6
	幾何SD	3.8	3.9	3.8
	最小値	20	20	20
	中央値	907.0	941.5	912.0
	最大値	22987	32074	32074
	陰性	5(1.2)	3(0.7)	8(1.0)
	陽性	415(98.8)	405(99.3)	820(99.0)
試験ワクチン接種前の SARS-CoV-2 (オミクロン株BA.4-5) に対する中和抗体価	N	420	408	828
	幾何平均	333.4	343.3	338.2
	幾何SD	7.6	8.2	7.9
	最小値	20	20	20
	中央値	318.0	301.5	310.5
	最大値	43004	35866	43004
	陰性	86(20.5)	87(21.3)	173(20.9)
	陽性	334(79.5)	321(78.7)	655(79.1)
過去に投与されたワクチンの種類 C: トジナメラン S: アンデュソメラン/エラソメラン/エラソメラン及びイムエラソメラン/エラソメラン及びダベソメラン	C+C+C	331(78.8)	329(80.6)	660(79.7)
	S+S+C	88(21.0)	79(19.4)	167(20.2)
	S+C+C	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
	C+S+C	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
試験ワクチン接種前のヌクレオカプシド抗体	陰性	391(93.1)	381(93.4)	772(93.2)
	陽性	29(6.9)	27(6.6)	56(6.8)

n (%)

## 免疫原性

### < 主要評価項目 >

#### ① GMT (起源株) [検証的な解析結果]

Day 29 での ARCT-154 群の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の GMT は 5640.7 (95% CI: 4321.2-7363.2) であり、トジナメラン群における GMT 3933.6 (95% CI: 2993.4-5169.1) に対する GMT 比は 1.434 (95% CI: 1.265-1.626) で 95% CI の下限が 0.67 を上回っており、非劣性が検証された。

表 V-14 Day 29 時点の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価の GMT (PPS-1)

	例数	GMT [95%CI]	GMT 比 [95%CI]
ARCT-154 群	385	5,640.7 [4,321.2-7,363.2]	1.434 [1.265-1.626] <sup>a</sup>
トジナメラン群	374	3,933.6 [2,993.4-5,169.1]	-

ANCOVA [試験ワクチンを因子、割付因子 (性別、年齢、既承認ワクチン最終接種日からの期間) を共変量とした]

a 非劣性の成功基準: GMT 比の 95%CI 下限 > 0.67

#### ② SRR (起源株) [検証的な解析結果]

Day 29 での ARCT-154 群は 65.2% (95% CI: 60.2-69.9)、トジナメラン群は 51.6% (95% CI: 46.4-56.8) で、SRR の差 13.6% (95% CI: 6.8-20.5) の 95% CI の下限は -10% を上回り、非劣性が検証された。

表V-15 Day 29 時点の SARS-CoV-2（起源株）に対する中和抗体価の SRR（PPS-1）

	例数	抗体反応例数	SRR（%） [95%CI] <sup>b</sup>	SRR 差 [95%CI] <sup>c</sup>
ARCT-154 群	385	251	65.2 [60.2-69.9]	13.6 [6.8-20.5] <sup>a</sup>
トジナメラン群	374	193	51.6 [46.4-56.8]	-

a 非劣性の成功基準：SRR の差の 95%CI 下限 > -10%

b 95% CI は Clopper-Pearson 法を使用して算出。

c Miettinen-Nurminen 法 [割付因子（性別、年齢、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種日からの期間）を調整因子とした]

< 副次評価項目 >

GMT 及び SRR（オミクロン株 BA.4-5） [検証的な解析結果]

Day 29 の ARCT-154 群の トジナメラン群 に対する 中和抗体価の GMT 比は 1.303（95%CI：1.072-1.583）で 95%CI の 下限が 0.67 を 上回っており、非劣性が 検証された。また、GMT 比の 95% CI の 下限は 優越性の 限界値とされた 1 を 上回り、事前に 規定された 優越性が 検証された。

SRR においても Day 29 で ARCT-154 群の トジナメラン群 に対する SRR の 差 11.6%（95% CI：4.9-18.3）の 95% CI の 下限は -10% を 上回り、事前に 定めた 非劣性基準を 達成した。また、トジナメラン群 に対する SRR の 差の 95% CI の 下限は 0% を 上回り、ARCT-154 の トジナメラン群 に対する 優越性が 検証された。

表V-16 Day 29 時点の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.4-5）に対する中和抗体価の GMT（PPS-1）

	例数	GMT [95%CI]	GMT 比 [95%CI]
ARCT-154 群	385	2,551.1 [1,686.5-3,858.9]	1.303 [1.072-1.583] <sup>a</sup>
トジナメラン群	374	1,958.3 [1,281.3-2,993.0]	-

ANCOVA [試験ワクチンを因子、割付因子（性別、年齢、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種日からの期間）を共変量とした]

a 非劣性の成功基準：GMT 比の 95%CI 下限 > 0.67

表V-17 Day 29 時点の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.4-5）に対する中和抗体価の SRR（PPS-1）

	例数	抗体反応例数	SRR（%） [95%CI] <sup>b</sup>	SRR 差 [95%CI] <sup>c</sup>
ARCT-154 群	385	269	69.9 [65.0-74.4]	11.6 [4.9-18.3] <sup>a</sup>
トジナメラン群	374	217	58.0 [52.8-63.1]	-

a 非劣性の成功基準：SRR の差の 95%CI 下限 > -10%

b 95% CI は Clopper-Pearson 法を使用して算出。

c Miettinen-Nurminen 法 [割付因子（性別、年齢、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種日からの期間）を調整因子とした]

< その他の副次評価項目 >

ARCT-154 群の追加接種 6 ヶ月後までの免疫原性の結果は、以下の通りであった。

Day 29、Day 91 及び Day 181 における SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株 BA.4-5）に対する中和抗体価の GMT

・ SARS-CoV-2（起源株）

中和抗体価の GMT はベースライン、Day 29、Day 91 及び Day181 時点で、813.1（95%CI：715.6, 924.0；N = 385）、5390.4（95%CI：4899.3, 5930.6；N1 = 378）、5927.9（95%CI：5413.8, 6490.9；N1 = 369）及び 4118.7（95%CI：3722.7, 4556.8；N1 = 332）であった（両側 95%CI は t 分布を仮定し算出）。

・ SARS-CoV-2（オミクロン株 BA.4-5）

中和抗体価の GMT はベースライン、Day 29、Day 91 及び Day181 時点で、275.4（95%CI：226.7, 334.5；N = 385）、2124.9（95%CI：1840.9, 2452.8；N1 = 378）、1891.7（95%CI：1645.5, 2174.8；N1 = 369）及び 1119.1（95%CI：959.9, 1304.6；N1 = 332）であった（両側 95%CI は t 分布を仮定し算出）。

N=解析対象例数、N1=免疫原性データが得られた例数

Day 29、Day 91 及び Day 181 における SARS-CoV-2（起源株及びオミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価の SRR

・SARS-CoV-2（起源株）

中和抗体価の SRR（%）は Day 29、Day 91 及び Day 181 時点で、66.1 %（95%CI：61.1%，70.9 %；N1 = 378）、66.7 %（95%CI：61.6%，71.5 %；N1 = 369）、54.8 %（95%CI：49.3%，60.3 %；N1 = 332）であった（両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出）。

・SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）

中和抗体価の SRR（%）は Day 29、Day 91 及び Day 181 時点で、70.9 %（95%CI：66.0%，75.4 %；N1 = 378）、65.0 %（95%CI：59.9%，69.9 %；N1 = 369）、46.7 %（95%CI：41.2%，52.2 %；N1 = 332）であった（両側 95%CI は Clopper-Pearson 法に基づき算出）。

N=解析対象例数、N1=免疫原性データが得られた例数

#### 安全性

本試験における副反応の発現割合を表V-18に示す。

接種後7日以内の特定局所AE（副反応）の発現割合は、ARCT-154群で94.8%（398/420例）、トジナメラン群で96.8%（395/408例）、特定全身AE（副反応）の発現割合は、ARCT-154群で65.7%（276/420例）、トジナメラン群で62.5%（255/408例）であった。

表V-18 接種後7日以内の全体及びGrade3以上の副反応（SAS）

	ARCT-154群 (N=420)		トジナメラン群 (N=408)	
	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>	全体	Grade3以上 <sup>a)</sup>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定局所 AE	398 (94.8)	3 (0.7)	395 (96.8)	4 (1.0)
注射部位圧痛	388 (92.4)	1 (0.2)	391 (95.8)	1 (0.2)
注射部位疼痛	352 (83.8)	1 (0.2)	358 (87.7)	0 (0.0)
注射部位腫脹	59 (14.0)	1 (0.2)	97 (23.8)	1 (0.2)
注射部位硬結	52 (12.4)	1 (0.2)	81 (19.9)	0 (0.0)
注射部位紅斑	52 (12.4)	0 (0.0)	85 (20.8)	3 (0.7)
特定全身 AE	276 (65.7)	6 (1.4)	255 (62.5)	7 (1.7)
頭痛	164 (39.0)	3 (0.7)	123 (30.1)	3 (0.7)
めまい	25 (6.0)	0 (0.0)	13 (3.2)	1 (0.2)
下痢	27 (6.4)	0 (0.0)	15 (3.7)	0 (0.0)
悪心	21 (5.0)	0 (0.0)	15 (3.7)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.5)	0 (0.0)	2 (0.5)	0 (0.0)
筋肉痛	121 (28.8)	2 (0.5)	99 (24.3)	3 (0.7)
関節痛	112 (26.7)	1 (0.2)	113 (27.7)	2 (0.5)
倦怠感	188 (44.8)	3 (0.7)	176 (43.1)	4 (1.0)
悪寒	126 (30.0)	2 (0.5)	103 (25.2)	4 (1.0)
発熱 <sup>b)</sup>	84 (20.0)	2 (0.5)	76 (18.6)	2 (0.5)

特定局所 AE：DHHS2007

特定全身 AE：MedDRA/J Ver26.0

N=解析対象例数（日誌により評価した例数）

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 体温が 37.5℃以上。39℃以上を Grade3 以上とした

Day 181までに報告された特定外AEのうち、治験責任医師により試験ワクチンと関連があると判断された特定外AEの発現割合は、ARCT-154群で13.1%（55/420例）、トジナメラン群で16.7%（68/408例）であった。

Grade3以上の特定外AEは、ARCT-154群0.2%（1/420例）、トジナメラン群1.5%（6/408例）に認められた。ARCT-154群のGrade3以上の特定外AEは肝機能異常（1例）であり、治験責任医師により試験ワクチンとの関連ありと判断された。

SAEはDay 181までにARCT-154群で1.2%（5/420例）、トジナメラン群で1.0%（4/408例）に発現し、いずれも治験責任医師により試験ワクチンとの関連なしと判断された。

Day 181までに心筋炎、心膜炎、心筋症や医学的に重要なAE、及び死亡は認められなかった。

<追加免疫>

国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01 試験）（2 価：起源株／オミクロン株 BA. 4-5）（中間報告）<sup>9)</sup>

本情報は、データカットオフ日時点のデータ（Day29 までに収集されたデータ）に基づき作成した。

目的	既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 3 ヶ月以上前に 3～5 回接種されている 18 歳以上の者を対象にコストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）を 1 回追加接種した際の安全性及び免疫原性を評価する。
試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検比較試験
対象	健康成人被験者 930 例 [コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群：465 例、トジナメラン及びファミトジナメラン筋注（2 価：起源株／オミクロン株 BA. 4-5、以下トジナメラン及びファミトジナメラン）群：465 例] FAS 922 例 [コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群：460 例、トジナメラン及びファミトジナメラン群：462 例] PPS-1：803 例 [コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群：398 例、トジナメラン及びファミトジナメラン群：405 例] SAS：927 例 [コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群：463 例、トジナメラン及びファミトジナメラン群：464 例]
選択基準	1) スクリーニング時の年齢が 18 歳以上の健康な者（性別を問わず） 2) 文書による同意が得られた者 3) 過去の COVID-19 ワクチン接種歴が既承認 mRNA COVID-19 ワクチンのみである者のうち、以下を満たす者 ・既承認 mRNA COVID-19 ワクチンで 2～4 回の接種が完了し、追加免疫の最終接種でトジナメラン及びビルトジナメラン（2 価：起源株／オミクロン株 BA. 1、以下トジナメラン及びビルトジナメラン）あるいはトジナメラン及びファミトジナメランを 1 回接種している者 ・スクリーニング時点で最終接種から 3 ヶ月以上経過している者 ・接種歴が文書等で証明できる者 4) 治験計画で規定した来院や手順（採血、鼻咽頭拭い液採取、日誌記録、治験実施医療機関からの電話連絡対応、規定外来院含む）を遵守できる者 5) 試験ワクチン接種前 28 日間及び治験期間中避妊に協力できる者 6) 治験参加期間中、献血を控えることができる者
主な除外基準	1) スクリーニングの 1 日前から急性疾患や 37.5℃ 以上の発熱があった者（回復後に治験に参加することは可能とする） 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 6 ヶ月以内に 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 4) コスタイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）、トジナメラン及びファミトジナメランの成分及び添加物によってアナフィラキシー、蕁麻疹、その他重篤な副作用を呈したことがあることが明らかな者 5) スクリーニング時の妊娠検査で陽性の者。試験ワクチン接種後から Day 181 の観察までの間に妊娠・授乳を希望する者 6) 心筋炎、心膜炎、心筋症の既往歴のある者 7) ギラン・バレー症候群、脳脊髄炎、横断性脊髄炎の既往がある者 8) 先天性又は後天性免疫不全の既往がある者
試験方法	過去に既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを 2～4 回接種した者で、追加免疫の最終接種としてトジナメラン及びビルトジナメランあるいはトジナメラン及びファミトジナメランを 1 回接種してから少なくとも 3 ヶ月以上経過した 18 歳以上の被験者にコストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）を 1 回筋肉内接種した際の安全性及び免疫原性を評価した。性別、年齢、2 価ワクチンの種類、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種からの期間を割付因子として、被験者をコストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群又はトジナメラン及びファミトジナメラン群に 1：1 の比で割り付け、コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）0.5mL（5 $\mu$ g）又はトジナメラン及びファミトジナメラン 0.3mL（30 $\mu$ g）を 1 回筋肉内接種した。接種後発現した特定 AE、特定外 AE を収集した。免疫原性評価のため採血し、抗体価を測定した。
評価項目	免疫原性 主要評価項目（検証的な解析項目）： ・ Day 29 時点の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価の幾何平均抗体価（GMT） ・ Day 29 時点の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体反応率（SRR）※

	<p>※試験ワクチン接種後の SARS-CoV-2 に対する中和抗体価が、Day 1 の値の 4 倍以上に上昇した被験者の割合。なお、Day 1 が抗体陰性であれば、定量下限の 1/2 値に対して 4 倍以上上昇とする。</p> <p>安全性 Day 1～Day 7 までに発現した特定 AE、Day 1～Day 29 までに発現した特定外 AE、Day 1～Day 7 までに発現した懸念する症状、Day 1～Day 181 までに発現した死亡以外の重篤な AE、AE による死亡、医学的に重要な AE、注目すべき AE の発現件数、発現割合及び試験ワクチンとの因果関係等</p> <p>特定 AE は以下の通り、定義した。  - 特定局所 AE：注射部位紅斑、注射部位腫脹、注射部位硬結、注射部位圧痛、注射部位疼痛  - 特定全身 AE：発熱、関節痛、悪寒、下痢、めまい、頭痛、倦怠感、吐き気、嘔吐、筋肉痛  これら特定局所 AE が発現した場合、試験ワクチン関連の AE とみなした。</p>
解析方法	<p>免疫原性 主要評価項目（検証的な解析項目）： 本試験は、PPS-1 を対象に、Day 29 での SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価の GMT 及び SRR のいずれでもコストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5））ワクチンのトジナメラン及びファムトジナメランに対する非劣性が検証された場合に、試験の成功とした</p> <p>1) GMT PPS-1 を対象に、Day 29 における SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価を対数変換し、試験ワクチンを因子、割付因子（性別、年齢、2 価ワクチンの種類、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種からの期間）を共変量とする共分散分析（ANCOVA）を用いて解析した。このモデルにより算出した、トジナメラン及びファムトジナメランと比較したときのコストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5））ワクチンの Day 29 における SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価の GMT 比及びその 95%CI を逆変換し、95%CI の下限が 0.67 を上回った場合に、2 価（起源／BA. 4-5）ワクチンのトジナメラン及びファムトジナメランに対する非劣性が検証されたとした。</p> <p>2) SRR PPS-1 を対象に、コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5））ワクチンとトジナメラン及びファムトジナメランの Day 29 における SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する SRR の差及びその 95%CI を、Miettinen-Nurminen 法により算出した。調整因子として割付因子（性別、年齢、2 価ワクチンの種類、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種からの期間）を指定した。95%CI の下限が -10% を上回った場合に、コストイベ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5））ワクチンのトジナメラン及びファムトジナメランに対する非劣性が検証されたとした。</p> <p>安全性 SAS を対象に解析を実施した。</p>

FAS: 試験ワクチンを接種された被験者のうち、試験ワクチン接種後の SARS-CoV-2 に対するすべての中和抗体価データがない被験者又は治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団

PPS-1 (non-infection) : FAS から、試験ワクチン接種前の 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重要な逸脱をした被験者を除いた集団

SAS: 試験ワクチンを接種された被験者のうち、接種後の安全性に関するデータが全くない被験者又は治験実施計画書から重要な逸脱をした被験者を除いた集団

## 結果

被験者の背景は表 V-19 の通りであった。

表 V-19 人口統計学的特性及び他の基準値の概要（SAS）

項目	レベル／統計	コストイベ筋注用 (2 価 (起源/ BA. 4-5) ワクチ ン) 群	トジナメラン及びフ ァムトジナメラン群	合計
分析セットの被験者		463	464	927
年齢 (歳)	N	463	464	927

	平均値	50.6	50.3	50.5
	SD	11.9	11.7	11.8
	最小値	19	19	19
	中央値	52.0	52.0	52.0
	最大値	74	80	80
	< 65 歳	429(92.7)	430(92.7)	859(92.7)
	≥65 歳	34(7.3)	34(7.3)	68(7.3)
	18 - 29 歳	39(8.4)	35(7.5)	74(8.0)
	30 - 45 歳	82(17.7)	89(19.2)	171(18.4)
	46 - 64 歳	308(66.5)	306(65.9)	614(66.2)
	65 - 80 歳	34(7.3)	34(7.3)	68(7.3)
	≥81 歳	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
性別	男性	223(48.2)	225(48.5)	448(48.3)
	女性	240(51.8)	239(51.5)	479(51.7)
最終 (3~5 回目) ワクチン接種からの期間	< 5 ヶ月	1(0.2)	2(0.4)	3(0.3)
	≥5 ヶ月	462(99.8)	462(99.6)	924(99.7)
ワクチン接種における注意が必要な被験者	非該当	289(62.4)	300(64.7)	589(63.5)
	該当	174(37.6)	164(35.3)	338(36.5)
(1) 併存疾患	無	358(77.3)	377(81.3)	735(79.3)
	有	105(22.7)	87(18.8)	192(20.7)
(2) 過去にワクチン接種後 2 日以内の発熱、又は過去にアレルギーが疑われる症状	無	384(82.9)	370(79.7)	754(81.3)
	有	79(17.1)	94(20.3)	173(18.7)
(3) 痙攣の既往	無	462(99.8)	463(99.8)	925(99.8)
	有	1(0.2)	1(0.2)	2(0.2)
(4) 先天性免疫不全の近親者	無	463(100.0)	464(100.0)	927(100.0)
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
(5) 試験ワクチンの成分にアレルギーを持っている可能性	無	463(100.0)	464(100.0)	927(100.0)
	有	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
試験ワクチン接種前の SARS-CoV-2 (起源株) に対する中和抗体価	N	463	464	927
	幾何平均	2326.6	2280.6	2303.4
	幾何 SD	3.1	3.4	3.2
	最小値	20	73	20
	中央値	2633.0	2714.5	2661.0
	最大値	31598	64222	64222
	陰性	1(0.2)	0(0.0)	1(0.1)
	陽性	462(99.8)	464(100.0)	926(99.9)
試験ワクチン接種前の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA.4-5) に対する中和抗体価	N	463	464	927
	幾何平均	1032.6	964.7	998.0
	幾何 SD	5.1	5.7	5.4
	最小値	20	20	20
	中央値	1368.0	1268.0	1342.0
	最大値	22118	63733	63733
	陰性	25(5.4)	29(6.3)	54(5.8)
	陽性	438(94.6)	435(93.8)	873(94.2)
試験ワクチン接種前の SARS-CoV-2 (オミクロン株 XBB.1.5) に対する中和抗体価	N	463	464	927
	幾何平均	137.7	128.6	133.1
	幾何 SD	5.0	5.2	5.1
	最小値	20	20	20
	中央値	144.0	127.0	134.0
	最大値	7842	18839	18839
	陰性	143(30.9)	155(33.4)	298(32.1)
	陽性	320(69.1)	309(66.6)	629(67.9)
過去の COVID-19 ワクチン接種回数	3 回	54(11.7)	58(12.5)	112(12.1)
	4 回	324(70.0)	330(71.1)	654(70.6)
	5 回	85(18.4)	76(16.4)	161(17.4)

最後に接種された COVID-19 ワクチンの種類	トジナメラン及びリルトジナメラン	118 (25.5)	119 (25.6)	237 (25.6)
	トジナメラン及びファムトジナメラン	345 (74.5)	345 (74.4)	690 (74.4)
COVID-19 ワクチン接種回数と最後に接種されたワクチンの種類の組み合わせ	3回-トジナメラン及びリルトジナメラン	21 (4.5)	18 (3.9)	39 (4.2)
	3回-トジナメラン及びファムトジナメラン	33 (7.1)	40 (8.6)	73 (7.9)
	4回-トジナメラン及びリルトジナメラン	97 (21.0)	99 (21.3)	196 (21.1)
	4回-トジナメラン及びファムトジナメラン	227 (49.0)	231 (49.8)	458 (49.4)
	5回-トジナメラン及びリルトジナメラン	0 (0.0)	2 (0.4)	2 (0.2)
	5回-トジナメラン及びファムトジナメラン	85 (18.4)	74 (15.9)	159 (17.2)
試験ワクチン接種前のスクレオカプシド抗体	陰性	405 (87.5)	410 (88.4)	815 (87.9)
	陽性	58 (12.5)	54 (11.6)	112 (12.1)
6ヵ月以前の SARS-CoV-2 感染歴	無	330 (71.3)	333 (71.8)	663 (71.5)
	有	133 (28.7)	131 (28.2)	264 (28.5)
COVID-19 重症化リスク因子の保有	無	361 (78.0)	381 (82.1)	742 (80.0)
	有	102 (22.0)	83 (17.9)	185 (20.0)

n (%)

## 免疫原性

### <主要評価項目>

#### ① GMT (オミクロン株 BA. 4-5) [非劣性に関する検証的な解析結果]

Day 29 におけるコスタイベ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) 群の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の GMT は 6489.4 (95% CI: 2787.9-15105.5) であり、トジナメラン及びファムトジナメラン群における GMT 4357.5 (95% CI: 1871.2-10147.5) に対する GMT 比 1.49 (95% CI: 1.26-1.76) の 95% CI の下限が 0.67 を上回ったことから、コスタイベ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) のトジナメラン及びファムトジナメランに対する非劣性が検証された。

表 V-20 Day 29 時点の SARS-CoV-2 (オミクロン株 BA. 4-5) に対する中和抗体価の GMT (PPS-1)

	例数	GMT [95%CI] <sup>a</sup>	GMT 比 [95%CI] <sup>a</sup>
コスタイベ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) 群	398	6489.4 [2787.9-15105.5]	1.49 [1.26-1.76] <sup>b</sup>
トジナメラン及びファムトジナメラン群	405	4357.5 [1871.2-10147.5]	-

a ANCOVA [試験ワクチンを因子、割付因子 (性別、年齢、2価ワクチンの種類、既承認 mRNA COVID-19 ワクチン最終接種からの期間) を共変量とした]、95%CI は ANCOVA に基づく t 分布を仮定して算出。

b 非劣性の成功基準: GMT 比の 95%CI 下限 > 0.67

②SRR（オミクロン株 BA. 4-5）〔非劣性に関する検証的な解析結果〕

Day 29 における SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する中和抗体価の SRR は、コストタイプ（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群で 62.8%（95% CI： 57.9-67.6）、トジナメラン及びファミトジナメラン群で 55.6%（95% CI： 50.6-60.5）であり、SRR の差 7.2%（95% CI： 0.6-13.7）の 95% CI の下限は-10%を上回ったことから、コストタイプ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）のトジナメラン及びファミトジナメランに対する非劣性が検証された。

表 V-21 Day 29 時点の SARS-CoV-2（オミクロン株 BA. 4-5）に対する  
中和抗体価の SRR（PPS-1）

	例数	抗体反応例数	SRR（%） [95%CI] <sup>a</sup>	SRR 差 [95%CI] <sup>b</sup>
コストタイプ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群	398	250	62.8 [57.9-67.6]	7.2 [0.6-13.7] <sup>c</sup>
トジナメラン及びファミトジナメラン群	405	225	55.6 [50.6-60.5]	-

a 95% CI は Clopper-Pearson 法を使用して算出。

b SRR 差と 95%CI は Miettinen-Nurminen 法〔割付因子（性別、年齢、2 価ワクチンの種類、ワクチン最終接種からの期間）を調整因子とした〕を使用して算出。

c 非劣性の成功基準：SRR 差の 95%CI 下限 > -10%

安全性

本試験における副反応の発現割合を表 V-22 に示す。

接種後 7 日以内の特定局所 AE（副反応）の発現割合は、コストタイプ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群で 94.8%（439/463 例）、トジナメラン及びファミトジナメラン群で 95.0%（441/464 例）、特定全身 AE（副反応）の発現割合はコストタイプ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群で 56.6%（262/463 例）、トジナメラン及びファミトジナメラン群で 51.5%（239/464 例）であった。

表 V-22 接種後 7 日以内の全体及び Grade3 以上の副反応（SAS）

	コストタイプ筋注用（2 価（起源／BA. 4-5）ワクチン）群（N=463）		トジナメラン及びファミトジナメラン群（N=464）	
	全体	Grade3 以上 <sup>a)</sup>	全体	Grade3 以上 <sup>a)</sup>
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
特定局所 AE	439 (94.8)	0 (0.0)	441 (95.0)	2 (0.4)
注射部位圧痛	430 (92.9)	0 (0.0)	427 (92.0)	0 (0.0)
注射部位疼痛	379 (81.9)	0 (0.0)	378 (81.5)	0 (0.0)
注射部位腫脹	56 (12.1)	0 (0.0)	68 (14.7)	2 (0.4)
注射部位紅斑	47 (10.2)	0 (0.0)	52 (11.2)	0 (0.0)
注射部位硬結	45 (9.7)	0 (0.0)	78 (16.8)	0 (0.0)
特定全身 AE	262 (56.6)	5 (1.1)	239 (51.5)	6 (1.3)
頭痛	117 (25.3)	3 (0.6)	107 (23.1)	1 (0.2)
めまい	8 (1.7)	0 (0.0)	8 (1.7)	1 (0.2)
下痢	16 (3.5)	0 (0.0)	11 (2.4)	0 (0.0)
悪心	14 (3.0)	1 (0.2)	8 (1.7)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.4)	0 (0.0)
筋肉痛	88 (19.0)	0 (0.0)	95 (20.5)	1 (0.2)
関節痛	82 (17.7)	0 (0.0)	72 (15.5)	0 (0.0)
倦怠感	177 (38.2)	2 (0.4)	157 (33.8)	2 (0.4)
悪寒	69 (14.9)	0 (0.0)	58 (12.5)	0 (0.0)
発熱 <sup>b)</sup>	93 (20.1)	1 (0.2)	72 (15.5)	5 (1.1)

特定局所 AE：DHHS2007

特定全身 AE：MedDRA/J Ver26.0

N=解析対象例数（日誌により評価した例数）

a) 重症度が「重度（日常生活を妨げる）」以上として報告された事象

b) 体温が 37.5℃以上。39℃以上を Grade3 以上とした

Day 29までに発現し試験ワクチンと関連があると判断された特定外AEの発現割合は、コストイベ筋注用（2価（起源/BA. 4-5）ワクチン）群で7.3%（34/463例）、トジナメラン及びファミトジナメラン群で8.8%（41/464例）であった。

Grade3以上の特定外AEは、コストイベ筋注用（2価（起源/BA. 4-5）ワクチン）群1.1%（5/463例）、トジナメラン及びファミトジナメラン群0.2%（1/464例）に認められ、いずれもGrade3であった。

Day 29までにSAE、心筋炎、心膜炎、心筋症や医学的に重要なAE、死亡の報告はなかった。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

一般使用成績調査（実施中）

試験の目的	製造販売後の使用実態下におけるコストイベ筋注用の安全性を検討する。
実施期間	2024年10月から2026年7月まで
目標症例数	1500例
実施方法	中央登録方式

製造販売後臨床試験（ARCT-154-J01試験<sup>※</sup>）（終了）

試験の目的	既承認 mRNA COVID-19 ワクチンを3ヵ月以上前に3回接種されている18歳以上の者を対象にARCT-154を1回追加接種した際の安全性及び免疫原性を評価する。
実施期間	承認日～2024年4月
目標症例数	目標症例数：780例（ARCT-154群：390例、トジナメラン群：390例）
実施方法	中央登録方式

※コストイベ筋注用（1価（起源）ワクチン）の製造販売承認日以降は、「ARCT-154（自己増幅型 mRNA COVID-19 ワクチン）を成人被験者に追加免疫したときの安全性及び免疫原性を評価する第Ⅲ相無作為化多施設共同二重盲検実薬対照比較試験（ARCT-154-J01試験）」を「製造販売後臨床試験」に切り替え継続実施した。

### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

## (7) その他

海外第Ⅱa相試験（ARCT-021-02試験）の安全性<sup>10)</sup>

ARCT-021の安全性及び長期免疫原性を評価するための非盲検延長試験である、ARCT-021-02試験において、ARCT-021接種（ARCT-021 7.5μgを1回筋肉内注射）を受けた被験者（コホート1a及び1b）における特定AE\*の発現者数（発現割合）は23例/24例（95.8%）であった。3件の重度/Grade 3の特定AE（頭痛、疲労、注射部位疼痛）が2例（高齢者1例及び非高齢者1例）に発現した。その他の発現した特定AEは軽度/Grade 1又は中等度/Grade 2であった。Grade 4の特定AEは認められなかった。

非盲検延長試験では、接種後28日間に、ARCT-021を1回接種（コホート1a）した3例（25.0%）が試験接種下で発現した特定外AEを示した。前回の親試験での来院から非盲検延長試験でのARCT-021接種までに、コホート1bの2例（16.7%）が特定外AEを示した。

試験ワクチンの中止又は被験者の接種中止に至ったAEは認められなかった。死亡例はなかった。

コホート1a：ARCT-021-01試験でプラセボを接種された被験者

コホート1b：ARCT-021-01試験でARCT-021を1回接種され、かつARCT-021-02試験前に抗体陰性の被験者

\* 特定 AE は以下の通り、定義した。

- 特定局所 AE：注射部位紅斑、注射部位疼痛、注射部位腫脹、注射部位圧痛
- 特定全身 AE：発熱（体温測定によって分類）、頭痛、疲労、筋肉痛、関節痛、悪心、悪寒、下痢、嘔吐

これら特定 AE が発現した場合、それぞれワクチン関連の AE とみなした。

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の電子添文を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は脂質ナノ粒子に封入された自己増幅型メッセンジャーRNA (mRNA) を含有する。脂質ナノ粒子により mRNA は宿主細胞内へ送達され、レプリカーゼ及び SARS-CoV-2 完全長スパイクタンパク質が一過性に発現する。これにより、SARS-CoV-2 特異的な免疫応答が誘導されることで、SARS-CoV-2 による感染症の予防に寄与すると考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウスを用いたコストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) の単回接種及び追加接種における免疫原性<sup>11)</sup>

コストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) の単回接種及び追加接種が免疫原性に及ぼす影響を評価した。

単回接種試験では、雌性 BALB/c マウス (各群 n=10) に、0 日目に PBS を初回接種し、初回接種後 49 日目に mRNA 量として 2 $\mu$ g のコストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) を単回接種し、単回接種後 28 日目に血清を採取した。

追加接種試験では、雌性 BALB/c マウス (各群 n=10) に、0 日目に ARCT-154、コストイベ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン)、コストイベ筋注用 (1 価 (XBB. 1.5) ワクチン) 及びコストイベ筋注用 (1 価 (JN. 1) ワクチン) をそれぞれ mRNA 量として 0.05 $\mu$ g、0.05 $\mu$ g、0.1 $\mu$ g 及び 0.1 $\mu$ g 混合したものを初回接種し、初回接種後 49 日目に mRNA 量として 2 $\mu$ g のコストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) を追加接種し、追加接種後 28 日目に血清を採取した。

これらの血清を用いて中和抗体価の測定を行った。

本試験の図ではマウスに接種したワクチン名として、以下を用いる。

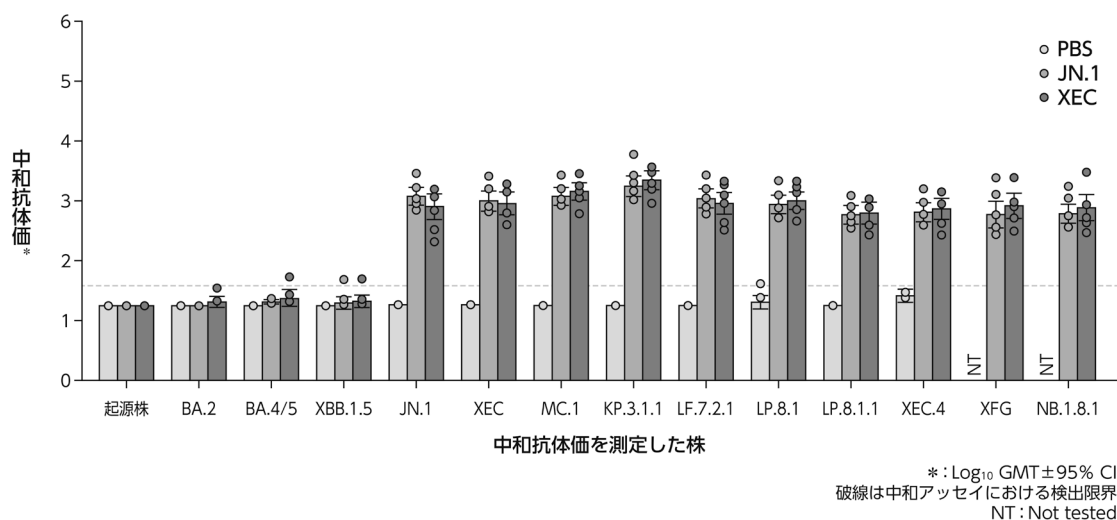
XEC : コスタイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン)

JN.1 : コスタイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン)

#### ① 単回接種

コストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) を単回接種したマウスからの血清試料について、起源株、BA. 2、BA. 4/5、XBB. 1.5、JN. 1、XEC、MC. 1、KP. 3.1.1、LF. 7.2.1、LP. 8.1、LP. 8.1.1、XEC. 4、XFG 及び NB. 1.8.1 株に対する中和抗体価をマイクロ MN アッセイにより評価した。

コストイベ筋注用 (2 人用) (1 価 (XEC) ワクチン) を単回接種したマウスでは、JN. 1、XEC、MC. 1、KP. 3.1.1、LF. 7.2.1、LP. 8.1、LP. 8.1.1、XEC. 4、XFG 及び NB. 1.8.1 株に対する中和抗体の産生が認められた (図VI-1)。

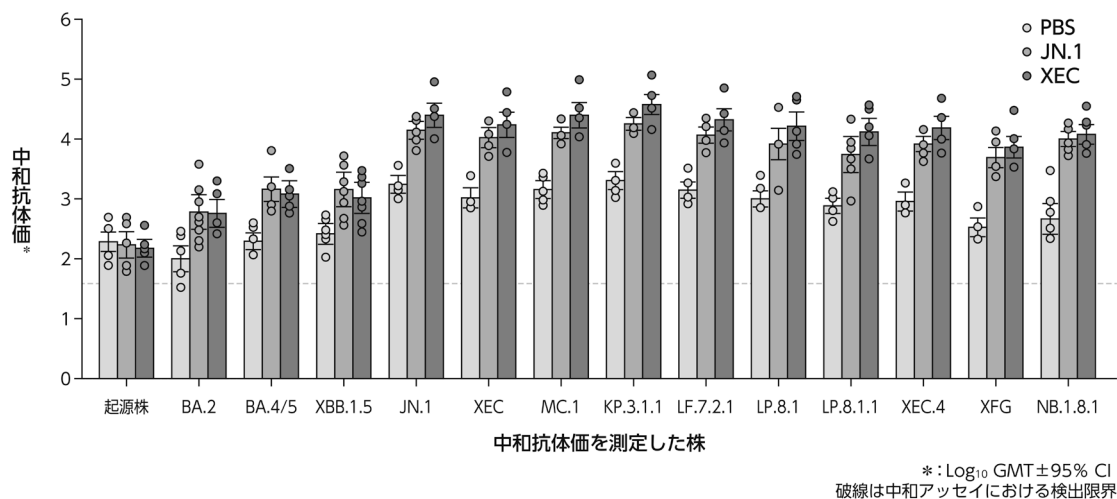


図VI-1 コスタイベ筋注用（2人用）（1価（XEC）ワクチン）及びコスタイベ筋注用（1価（JN.1）ワクチン）を単回接種したマウスの各変異株に対する中和抗体価

②追加接種

コスタイベ筋注用（2人用）（1価（XEC）ワクチン）を追加接種したマウスからの血清試料について、起源株、BA.2、BA.4/5、XBB.1.5、JN.1、XEC、MC.1、KP.3.1.1、LF.7.2.1、LP.8.1、LP.8.1.1、XEC.4、XFG及びNB.1.8.1株に対する中和抗体価をマイクロ MN アッセイにより評価した。

コスタイベ筋注用（2人用）（1価（XEC）ワクチン）を追加接種したマウスでは、JN.1、XEC、MC.1、KP.3.1.1、LF.7.2.1、LP.8.1、LP.8.1.1、XEC.4、XFG及びNB.1.8.1株に対する中和抗体の上昇が認められた（図VI-2）。



図VI-2 コスタイベ筋注用（2人用）（1価（XEC）ワクチン）及びコスタイベ筋注用（1価（JN.1）ワクチン）を追加接種したマウスの各変異株に対する中和抗体価

2) マウスを用いた ARCT-154、コスタイベ筋注用（2価（起源/BA.4-5）ワクチン）及びコスタイベ筋注用（1価（XBB.1.5）ワクチン）の単回接種における免疫原性の比較<sup>12)</sup>

ARCT-154、コスタイベ筋注用（2価（起源/BA.4-5）ワクチン）及びコスタイベ筋注用（1価（XBB.1.5）ワクチン）の単回接種が免疫原性に与える影響を評価するために、雌性 BALB/c マウス（各群 n=5）に、ARCT-154、コスタイベ筋注用（2価（起源/BA.4-5）ワクチン）又はコスタイベ筋注用（1価（XBB.1.5）ワクチン）を mRNA 量として 2µg で単回接種し、接種前（0日目）、接種後 14日目、28日目、42日目及び56日目に血清を採取した。

この血清を用いて①中和抗体価及び②IgG 抗体価の測定を行った。

本試験の図ではマウスに接種したワクチン名として、以下を用いる。

XBB. 1. 5 : コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン)

起源/BA. 4-5 : コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン)

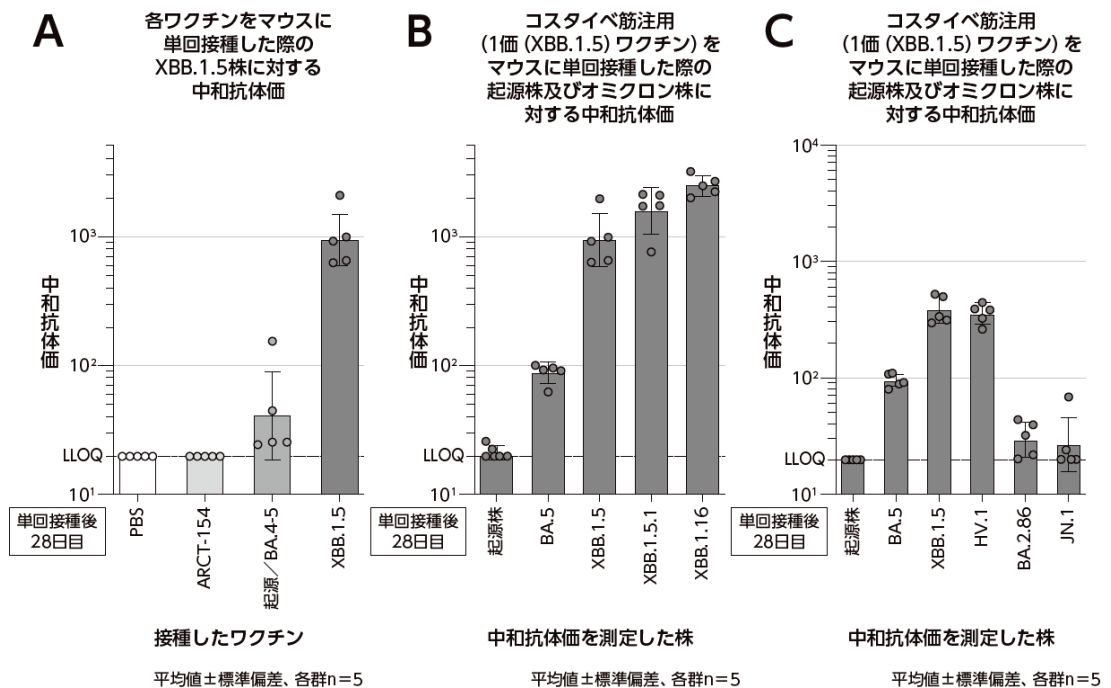
### ①中和抗体価

ARCT-154、コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) 又はコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) を単回接種後 28 日目の血清試料について、XBB. 1. 5 に対する中和抗体価をマイクロ中和活性試験により中和抗体価を評価した。

コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) を単回接種したマウスの XBB. 1. 5 に対する中和抗体価は、ARCT-154 又はコスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) を接種したマウスより高く、有意差が認められた (ARCT-154 vs コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン),  $p < 0.0001$ ; コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) vs コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン),  $p = 0.0001$ , 1-way-ANOVA) (図VI-3-A)。

コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) 単回接種後 28 日目における XBB. 1. 5. 1 に対する中和抗体価は XBB. 1. 5 と同等 ( $p = 0.0686$ , 2-way-ANOVA、混合効果モデル) であったが、XBB. 1. 16 に対する中和抗体価は XBB. 1. 5 に対する中和抗体価より高く、有意差が認められた ( $p < 0.0001$ , 2-way-ANOVA、混合効果モデル) (図VI-3-B)。

追加試験として、コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) を単回接種したマウスの血清試料を用いて、オミクロン株 (HV. 1, BA. 2. 86 及び JN. 1) に対するマイクロ中和活性試験評価を実施した。XBB. 1. 5 及び HV. 1 に対する中和抗体価は起源株に対する中和抗体価より高く、有意差が認められた (XBB. 1. 5 vs 起源株,  $p = 0.0023$ ; HV. 1 vs 起源株,  $p = 0.0035$ , 1-way-ANOVA、Kruskal-Wallis 検定) (図VI-3-C)。



図VI-3 ARCT-154、コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) 及びコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) を単回接種したマウスの中和抗体価の比較

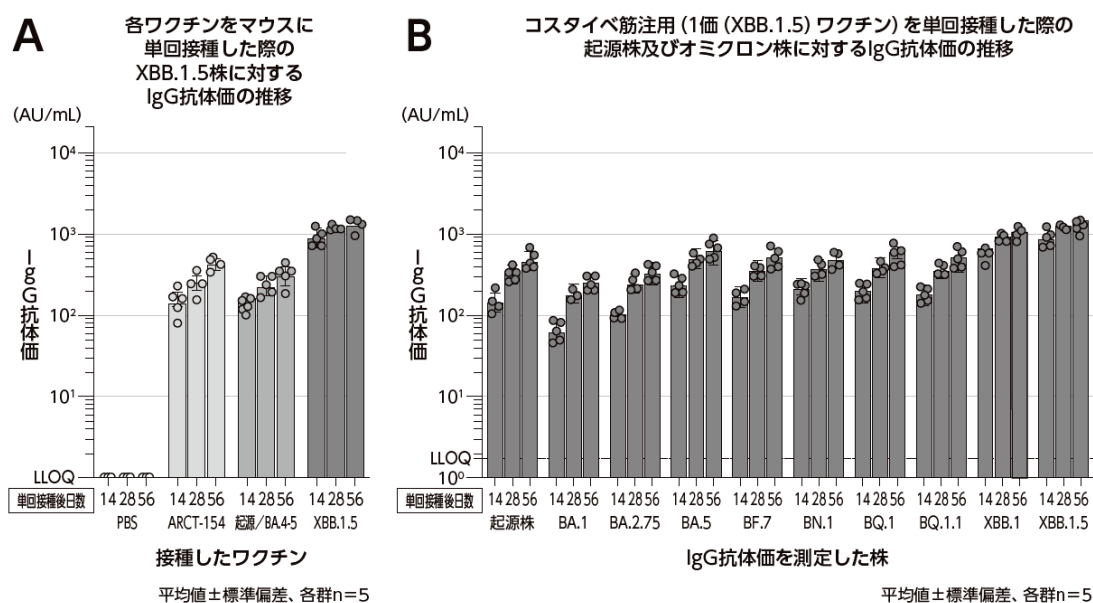
### ②IgG 抗体価

起源株及びオミクロン株 (BA. 1, BA. 2. 75, BA. 5, BF. 7, BN. 1, BQ. 1, BQ. 1. 1, XBB. 1 及び XBB. 1. 5) の IgG 抗体価を総抗スパイク IgG アッセイで測定した。

ARCT-154、コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA. 4-5) ワクチン) 及びコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB. 1. 5) ワクチン) を単回接種したマウスの XBB. 1. 5 に対する IgG 抗体価は、以下の

通りであり、コストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）は ARCT-154 又はコストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）と比べて、XBB. 1. 5 に対する IgG 結合抗体価が上昇した（図VI-4-A）。

コストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を単回接種したマウスの起源株及び様々なオミクロン株に対する IgG 抗体価は、以下の通りであった（図VI-4-B）。



図VI-4 ARCT-154、コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）及びコストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を単回接種したマウスの IgG 抗体価の推移

- 3) マウスを用いた ARCT-154、コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）及びコストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）の追加接種における免疫原性の比較<sup>13)</sup>

ARCT-154、コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）及びコストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）の追加接種が免疫原性に与える影響を評価するために、雌性 BALB/c マウス（各群 n=5）に SARS-CoV-2 D614G (B. 1) 株の従来型 mRNA ワクチン（非自己増幅型、起源株）を 0 日目に mRNA 量として 2 μg 単回接種し、48 日目に ARCT-154、コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）及びコストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を mRNA 量として 2 μg 追加接種した。単回接種前（0 日目）、追加接種前（48 日目）、追加接種後 14 日目、28 日目、42 日目及び 56 日目に血清を採取し、この血清を用いて①中和抗体価及び②IgG 抗体価の測定を行った。

本試験の図ではマウスに接種したワクチン名として、以下を用いる。  
 XBB. 1. 5 : コストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）  
 起源/BA. 4-5 : コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）

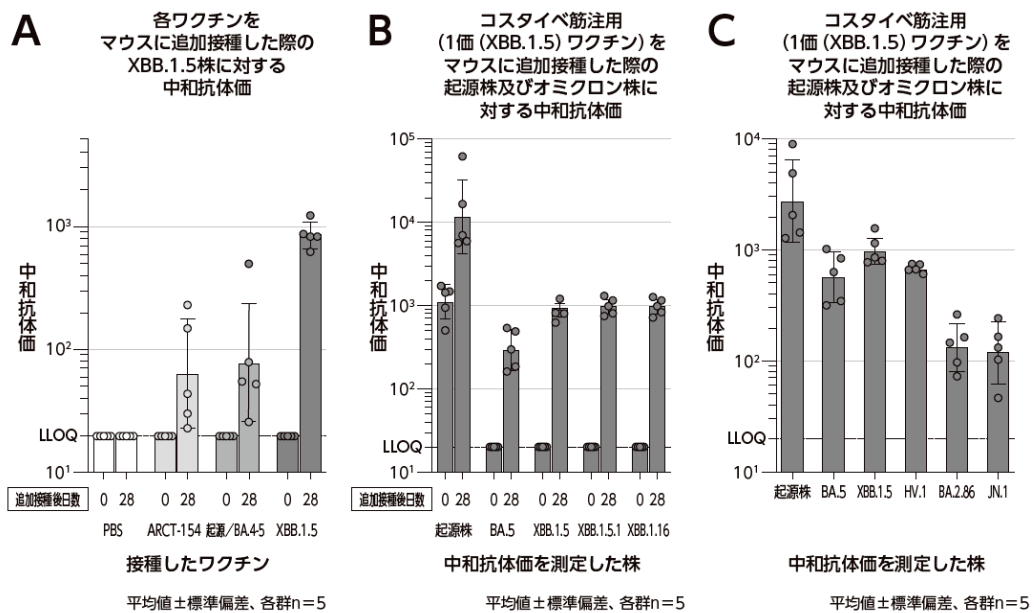
①中和抗体価

ARCT-154、コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）又はコストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を追加接種後 28 日目の血清試料について、XBB. 1. 5 に対する中和抗体価をマイクロ中和活性試験により中和抗体価を評価した。

コストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を追加接種したマウスの XBB. 1. 5 に対する中和抗体価は、ARCT-154 又はコストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）を追加接種したマウスより有意に高かった（ARCT-154、 $p < 0.0001$ ；コストイベ筋注用（2 価（起源/BA. 4-5）ワクチン）、 $p < 0.0001$ 、2-way-ANOVA、混合効果モデル）（図VI-5-A）。

コストイベ筋注用（1 価（XBB. 1. 5）ワクチン）を追加接種した後の起源株に対する中和抗体価は他のオミクロン株（BA. 5、XBB. 1. 5、XBB. 1. 5. 1 及び XBB. 1. 16）に対する中和抗体価より高く、有意差が認められた（起源株 vs BA. 5、 $p = 0.0012$ ；起源株 vs XBB. 1. 5、

p=0.0016；起源株 vs XBB.1.5.1、p=0.0017；起源株 vs XBB.1.16、p=0.0017、2-way-ANOVA、混合効果モデル)。中和抗体価の上昇率ではオミクロン株 (BA.5、XBB.1.5、XBB.1.5.1 及び XBB.1.16) のほうが起源株より高値であった (追加接種後の上昇率：起源株：10.7 倍；BA.5：15.0 倍；XBB.1.5：42.6 倍；XBB.1.5.1：49.9 倍；XBB.1.16：50.0 倍) (図VI-5-B)。追加試験として、コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB.1.5) ワクチン) を追加接種したマウスの血清試料を用いて、オミクロン株 (HV.1、BA.2.86 及び JN.1) に対するマイクロ中和活性試験評価を実施した。その結果、起源株に対する中和抗体価は最も高値を示したが、XBB.1.5 に対する中和抗体価と有意差はなく、同等であった。BA.2.86 及び JN.1 に対する中和抗体価は起源株と比べると低く、有意差が認められた。(起源株 vs BA.2.86、p=0.0012；起源株 vs JN.1、p=0.001、1-way-ANOVA、Kruskal-Wallis 検定)、XBB.1.5 に対する中和抗体価と比較しても低く、有意差が認められた (XBB.1.5 vs BA.2.86：p=0.043；XBB.1.5 vs JN.1 p=0.0382、1-way-ANOVA、Kruskal-Wallis 検定) (図VI-5-C)。



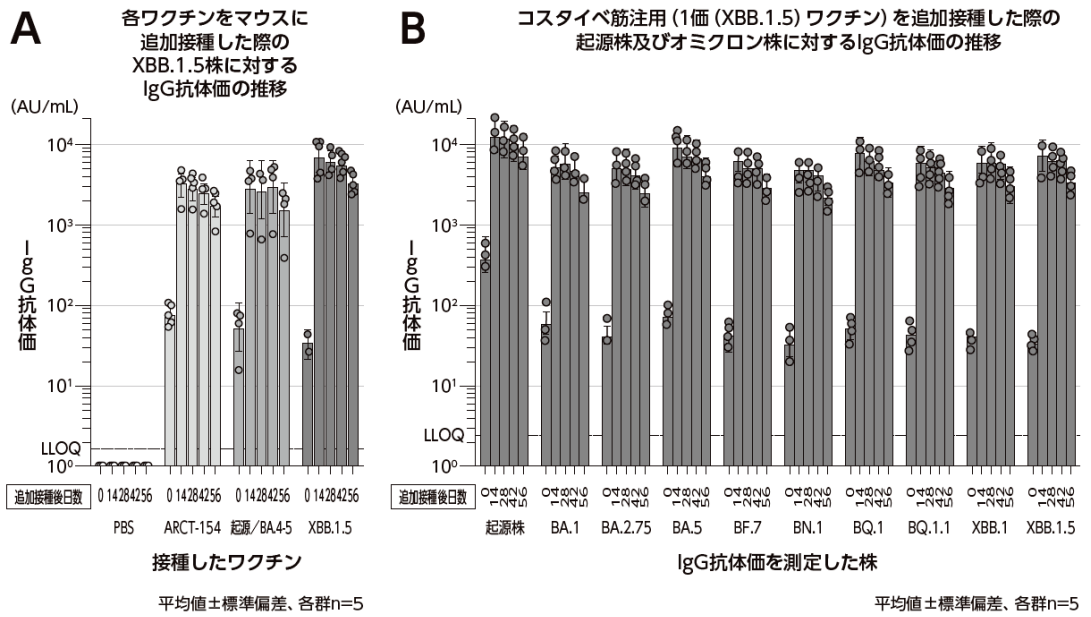
図VI-5 ARCT-154、コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) 及びコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB.1.5) ワクチン) を追加接種したマウスの中和抗体価の比較

②IgG 抗体価

起源株及びオミクロン株 (BA.1、BA.2.75、BA.5、BF.7、BN.1、BQ.1、BQ.1.1、XBB.1 及び XBB.1.5) の IgG 抗体価を総抗スパイク IgG アッセイで測定した。

ARCT-154、コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) 及びコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB.1.5) ワクチン) を追加接種したマウスの XBB.1.5 に対する IgG 抗体価は、以下の通りであった。ARCT-154 と比べて、追加接種後 28 日目及び 42 日目において、XBB.1.5 に対する IgG 抗体価は上昇した。コスタイペ筋注用 (2 価 (起源/BA.4-5) ワクチン) とコスタイペ筋注用 (1 価 (XBB.1.5) ワクチン) の抗体価は同等であった。(図VI-6-A)。

コスタイペ筋注用 (1 価 (XBB.1.5) ワクチン) を追加接種したマウスの起源株及び様々なオミクロン株に対する IgG 抗体価は、以下の通りであった (図VI-6-B)。



図VI-6 ARCT-154、コスタイベ筋注用(2価(起源/BA.4-5)ワクチン)及びコスタイベ筋注用(1価(XBB.1.5)ワクチン)を追加接種したマウスのIgG抗体価の推移

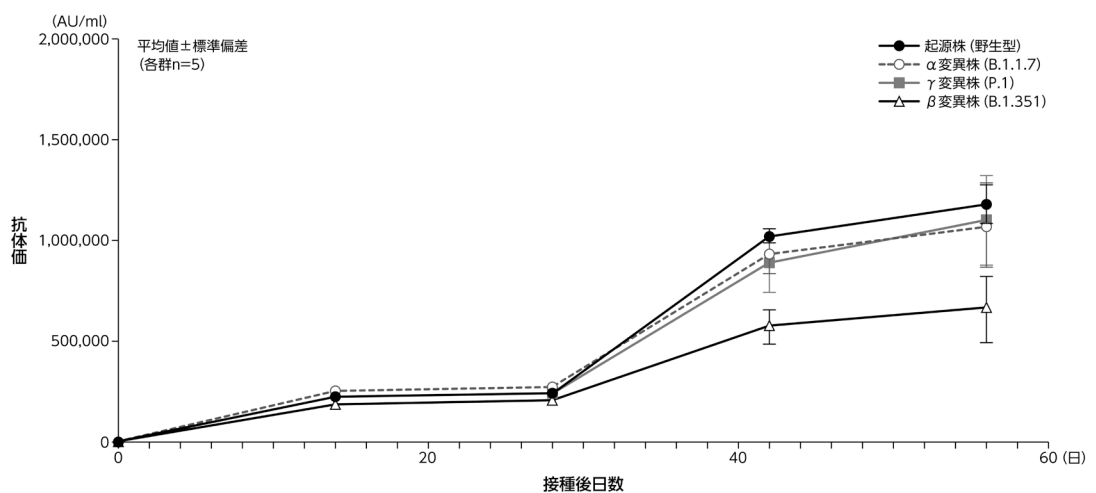
4) マウスを用いたARCT-154及びARCT-021の免疫原性<sup>14)</sup>

ARCT-154及びARCT-021による単回接種が抗体産生に及ぼす影響を評価するために、雌性BALB/cマウス(各群n=5)に、ARCT-154又はARCT-021を2μgで単回筋肉内接種し、接種前(0日目)、接種後14日目、28日目、42日目及び56日目に血清を採取した。この血清を用いて①IgG抗体価及び②ACE2受容体結合阻害活性の測定を行った。

①IgG抗体価

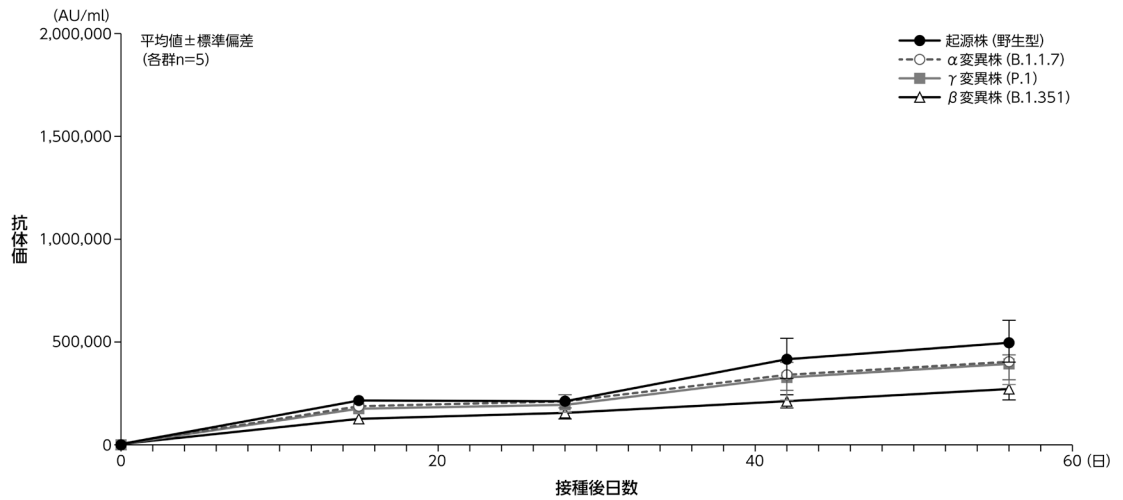
起源株及び変異株(α、β、γ)に対するIgG抗体価を総抗スパイクIgGアッセイで測定した。

ARCT-154を単回接種したマウスでは、起源株に対するIgG抗体価(平均値)は、14日目: 229,774、28日目: 246,570、42日目: 1,028,048及び56日目: 1,186,177であった。起源株及び変異株(α、β、γ)に対するIgG抗体価の推移は図VI-7の通りであった。



図VI-7 ARCT-154単回接種マウスにおけるIgG抗体価の推移

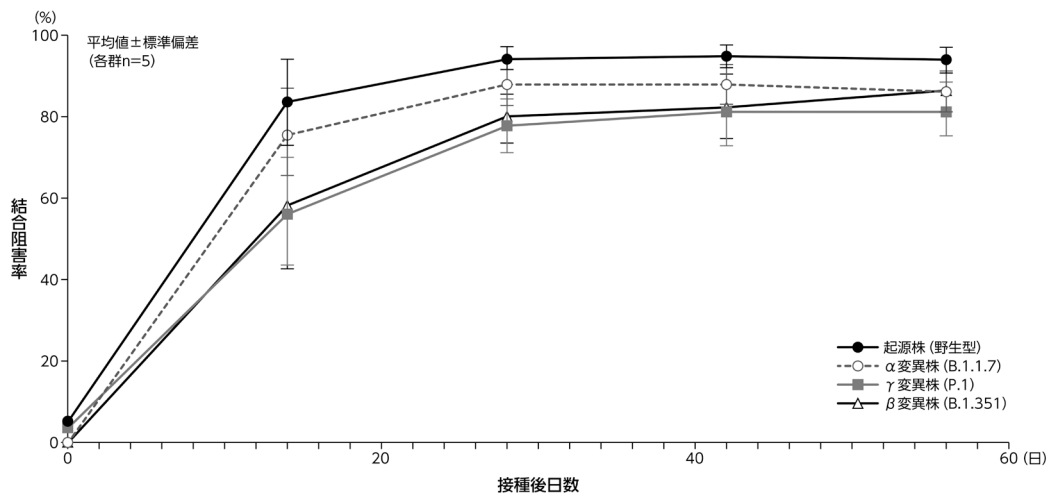
ARCT-021を単回接種したマウスでは、起源株に対するIgG抗体価(平均値)は、14日目: 210,175、28日目: 211,960、42日目: 415,189及び56日目: 493,887であった。起源株及び変異株(α、β、γ)に対するIgG抗体価の推移は図VI-8の通りであった。



図VI-8 ARCT-021 単回接種マウスにおける IgG 抗体価の推移

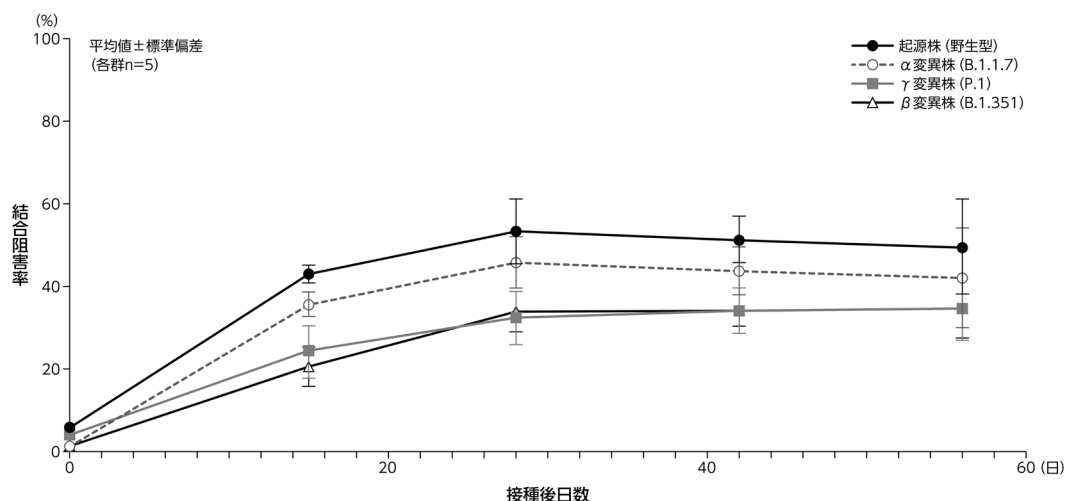
②ACE2 受容体結合阻害活性

起源株及び変異株 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) に対する ACE2 受容体結合阻害活性をサロゲートウイルス中和検定 (sVNT) アッセイで測定した。ARCT-154 を単回接種したマウスでは、28 日目における起源株に対する ACE2 受容体結合阻害活性 (平均値) は 95%、 $\alpha$  変異株に対して 88%、 $\beta$  変異株及び  $\gamma$  変異株に対して 78~80%であった。起源株及び変異株 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) に対する ACE2 受容体結合阻害活性の推移は図VI-9 の通りであった。



図VI-9 ARCT-154 単回接種マウスにおける ACE2 受容体結合阻害活性の推移

ARCT-021 を単回接種したマウスでは、28 日目における起源株に対する ACE2 受容体結合阻害活性 (平均値) は 53%、 $\alpha$  変異株に対して 45%、 $\beta$  変異株及び  $\gamma$  変異株に対して、32~34%であった。起源株及び変異株 ( $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ) に対する ACE2 受容体結合阻害活性の推移は図VI-10 の通りであった。



図VI-10 ARCT-021 単回接種マウスにおける ACE2 受容体結合阻害活性の推移

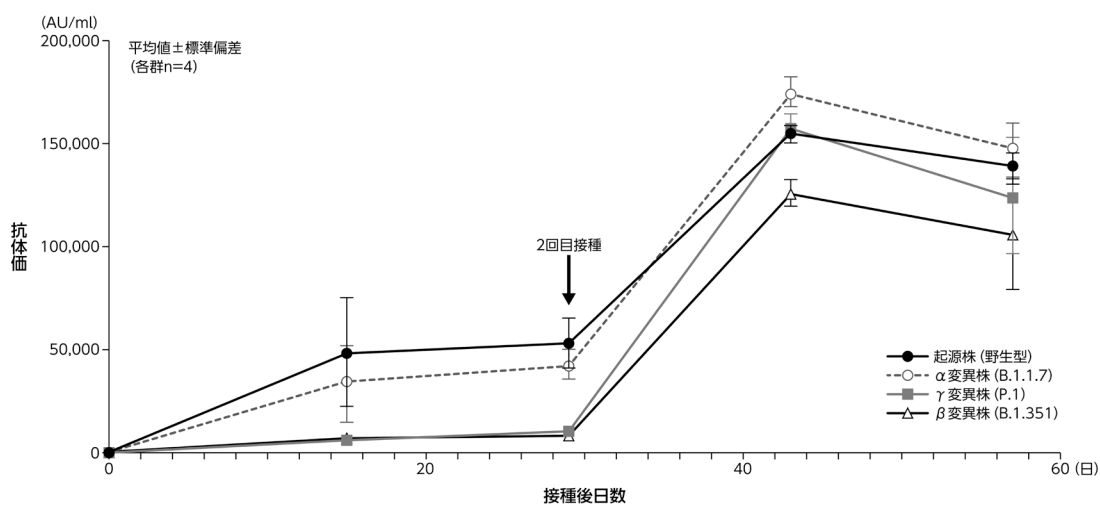
5) カニクイザルを用いた ARCT-154 及び ARCT-021 の免疫原性<sup>15)</sup>

ARCT-154 による接種が免疫原性に及ぼす影響を評価するために、カニクイザル (各群 n=2~4) に 7.5 μg の ARCT-154 を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種し、初回接種前 (0 日目)、初回接種後 15 日目、29 日目、43 日目 (2 回目接種 14 日目) 及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) に血清を採取した。この血清を用いて①IgG 抗体価、②ACE2 受容体結合阻害活性、③中和抗体価の測定を行った。また、PBMC を採取して④細胞性免疫応答を評価した。

①IgG 抗体価

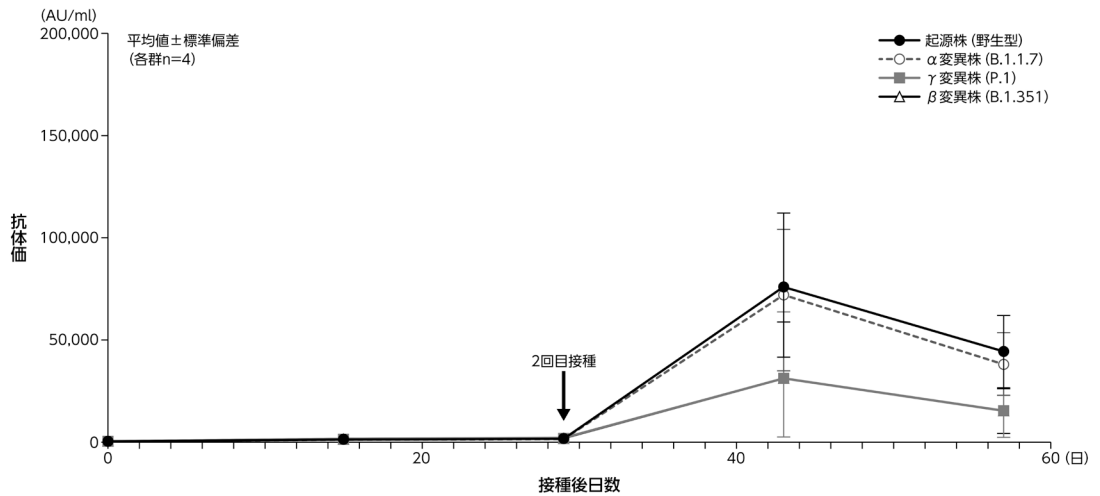
起源株及び変異株 (α、β、γ) に対する IgG 抗体価を総抗スパイク IgG アッセイで測定した。

ARCT-154 を接種したカニクイザルの起源株に対する IgG 抗体価 (平均値) は、15 日目 : 48,398、29 日目 : 53,133、43 日目 (2 回目接種 14 日目) : 155,474 及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) : 138,611 であった。同様に α 変異株に対する IgG 抗体価 (平均値) は 33,310、42,736、175,883、148,081、β 変異株に対する IgG 抗体価 (平均値) は 6,539、8,147、127,001、105,308、γ 変異株に対する IgG 抗体価 (平均値) は 5,735、10,218、158,563、125,134 であった。起源株及び変異株 (α、β、γ) に対する IgG 抗体価の推移は図VI-11 の通りであった。



図VI-11 ARCT-154 接種カニクイザルにおける IgG 抗体価の推移

ARCT-021 を接種したカニクイザルの起源株に対する IgG 抗体価（平均値）は、15 日目：898、29 日目：1,164、43 日目（2 回目接種 14 日目）：76,330 及び 57 日目（2 回目接種 28 日目）：43,295 であった。起源株及び変異株（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）に対する IgG 抗体価の推移は図VI-12 の通りであった。

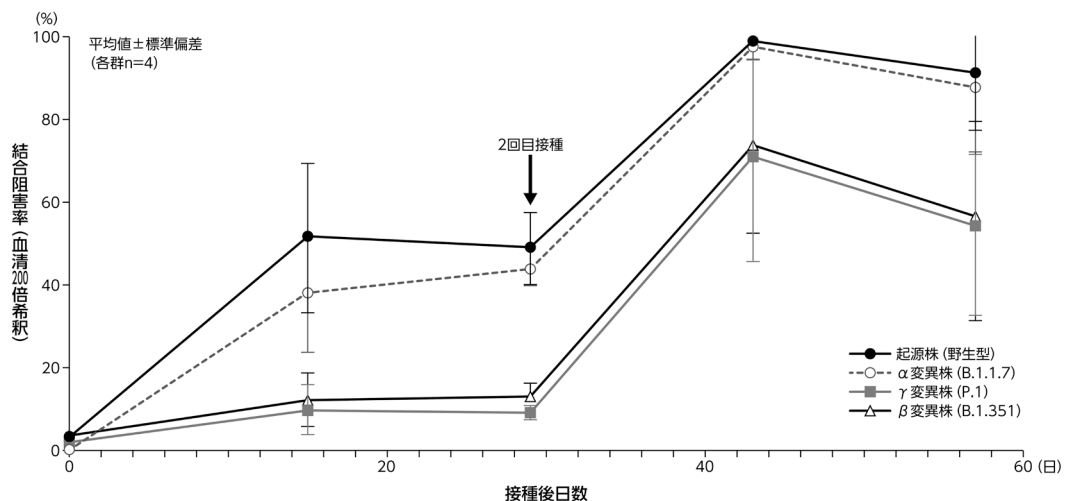


図VI-12 ARCT-021 接種カニクイザルにおける IgG 抗体価の推移

②ACE2 受容体結合阻害活性

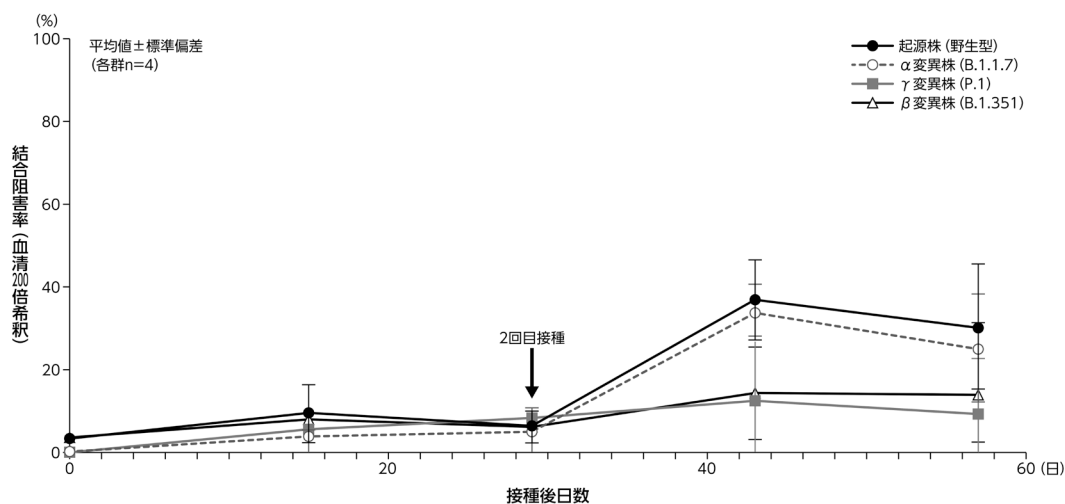
起源株及び変異株（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）に対する ACE2 受容体結合阻害活性をサロゲートウイルス中和検定（sVNT）アッセイで測定した。

ARCT-154 を接種したカニクイザルの起源株に対する ACE2 受容体結合阻害活性（平均値）は 15 日目：51%、29 日目：48%、43 日目（2 回目接種 14 日目）：99%及び 57 日目（2 回目接種 28 日目）：91%であった。同様に  $\alpha$  変異株に対する ACE2 受容体結合阻害活性（平均値）は 38%、44%、98%、88%、 $\beta$  変異株に対する ACE2 受容体結合阻害活性（平均値）は 12%、12%、74%、56%、 $\gamma$  変異株に対する ACE2 受容体結合阻害活性（平均値）は 10%、9%、70%、54%であった。起源株及び変異株（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）に対する ACE2 受容体結合阻害活性の推移は図VI-13 の通りであった。



図VI-13 ARCT-154 接種カニクイザルにおける ACE2 受容体結合阻害活性の推移

ARCT-021 を接種したカニクイザルの起源株に対する ACE2 受容体結合阻害活性（平均値）は 43 日目（2 回目接種 14 日目）で 36%であった。起源株及び変異株（ $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ ）に対する ACE2 受容体結合阻害活性の推移は図VI-14 の通りであった。



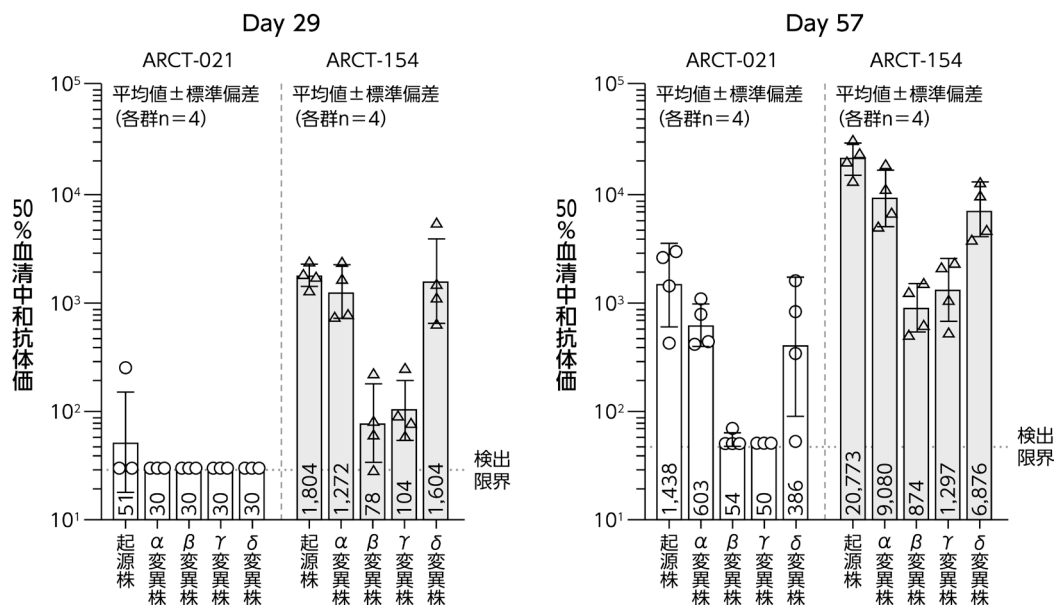
図VI-14 ARCT-021 接種カニクイザルにおける ACE2 受容体結合阻害活性の推移

③中和抗体価

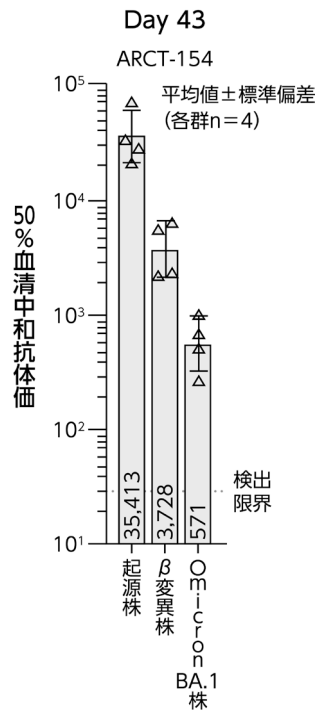
ARCT-154 及び ARCT-021 による接種が中和抗体産生に及ぼす影響を評価するために、29 日目及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) の血清中の起源株及び変異株 (α、β、γ、δ) に対する中和抗体価をマイクロ中和活性 (MN) アッセイで測定した。別アッセイとして 43 日目 (2 回目接種 14 日目) の血清中の起源株、β 変異株及びオミクロン BA.1 株に対する中和抗体価を MN アッセイで測定した。

ARCT-154 接種後 29 日目及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) とともに、起源株、α 変異株、β 変異株、γ 変異株及び δ 変異株に対する中和抗体価が認められた。ARCT-021 は ARCT-154 に比べて 29 日目及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) の起源株に対する中和抗体価は低値であり、29 日目では変異株に対する中和抗体価は認められなかった。57 日目 (2 回目接種 28 日目) においても ARCT-154 に比べて、α 変異株及び δ 変異株に対する中和抗体価は低く、β 変異株及び γ 変異株に対する中和抗体価は認められなかった。

接種後 43 日目 (2 回目接種 14 日目) の血清中の起源株、β 変異株及びオミクロン BA.1 株に対する中和抗体価を評価した。起源株や β 変異株に対する中和抗体価に比べてオミクロン BA.1 株に対する中和抗体価は低値であった。



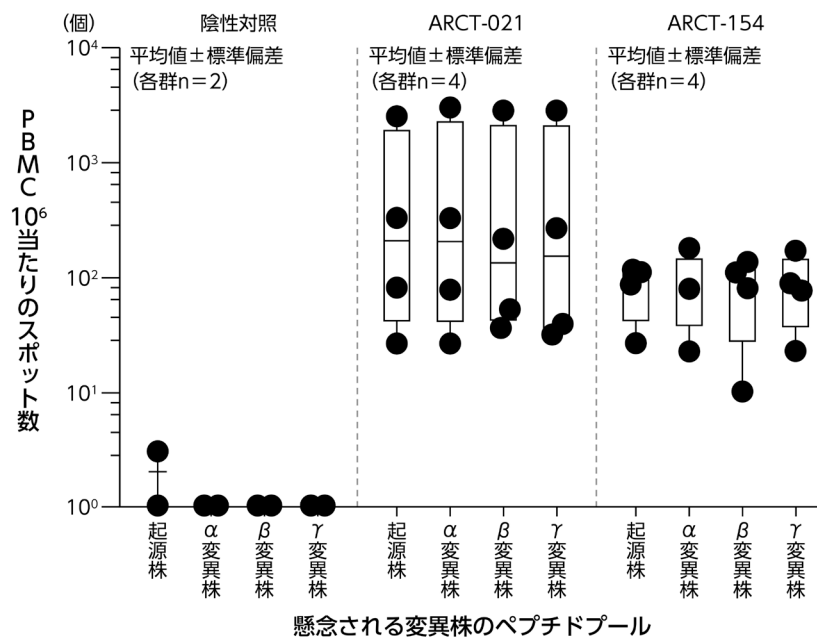
図VI-15 ARCT-154 又は ARCT-021 を接種したカニクイザルの接種後 29 日目及び 57 日目 (2 回目接種 28 日目) における起源株及び変異株 (α、β、γ、δ) に対する中和抗体価



図VI-16 ARCT-154 を接種したカニクイザルの接種後 43 日目（2 回目接種 14 日目）における起源株、β 変異株及びオミクロン BA.1 株に対する中和抗体価

④細胞性免疫応答

ARCT-154 及び ARCT-021 による接種が細胞性免疫に及ぼす影響を評価するために、カニクイザル（各群 n=4）に 7.5 μg の ARCT-154 又は ARCT-021 を、対照群として PBS を 28 日間隔で 2 回筋肉内接種した。初回接種後 57 日目（2 回目接種 28 日目）に PBMC を採取し、起源株及び変異株（α、β、γ）の各スパイク糖タンパクからなるペプチドプールで PBMC を刺激した時の IFN-γ 産生細胞数を ELISpot アッセイで測定した。陰性対照の IFN-γ 産生細胞数と比較すると、ARCT-154 及び ARCT-021 は細胞性免疫を誘導した。また各株のスパイク糖タンパク質に対する細胞性免疫応答は図VI-17 の通りであった。



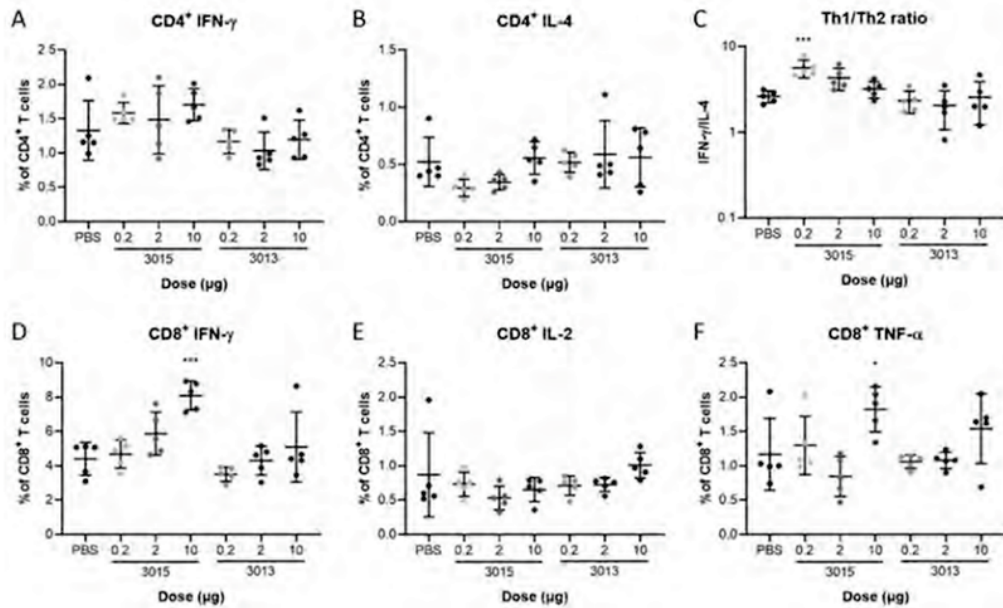
図VI-17 ARCT-154 又は ARCT-021 を接種した接種後 57 日目（2 回目接種 28 日目）におけるカニクイザルの細胞性免疫応答

6) ARCT-021 又は従来型 mRNA ワクチンを接種した C57BL/6 マウスの T 細胞応答 〈参考情報〉<sup>16)</sup>  
 ARCT-021 又は従来型 mRNA (非自己増幅型 mRNA) ワクチン接種後の Th1 及び Th2 応答を評価した。

①単回接種

C57BL/6 マウス (各群 n=5) に ARCT-021 又は従来型 mRNA を 0.2  $\mu$ g、2  $\mu$ g、10  $\mu$ g で単回接種した。接種後 7 日目に脾臓を摘出し、脾細胞における CD4 陽性 T 細胞及び CD8 陽性 T 細胞の各サブセットをフローサイトメトリーにより、また IFN- $\gamma$  産生 T 細胞数を ELISpot アッセイにより評価した。

接種量に依存した T 細胞応答は認められなかった。従来型 mRNA を接種したマウスと比較して、ARCT-021 を接種したマウスでは、検討したすべての接種量で、より高い応答が確認された。

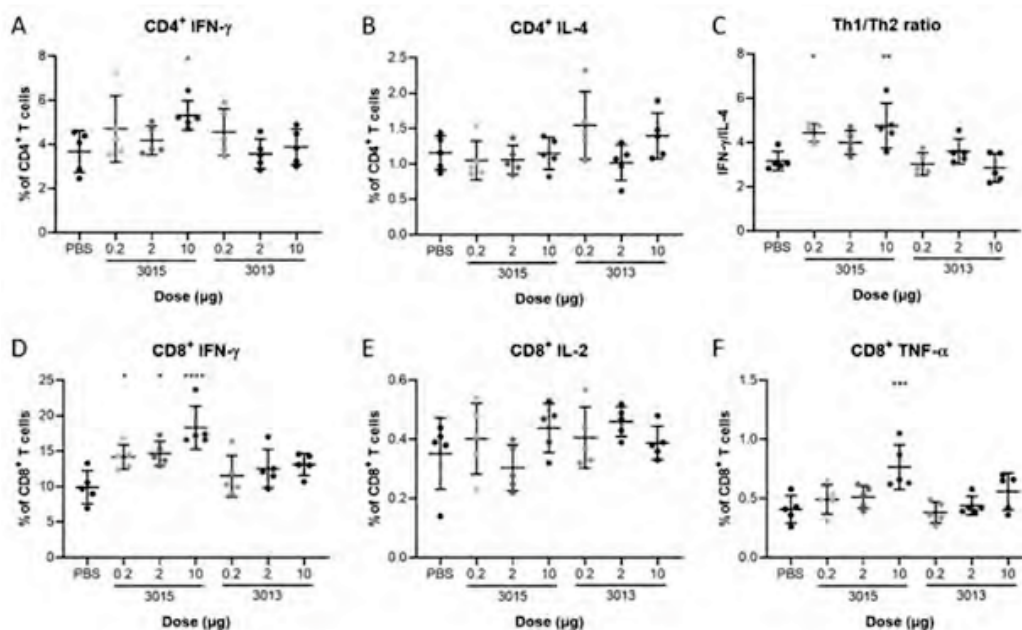


図VI-18 ARCT-021又は従来型mRNAを単回接種したマウスのCD4陽性及びCD8陽性T細胞の割合並びにTh1/Th2比

②2回接種

ARCT-021又は従来型 mRNAを0.2  $\mu$ g、2  $\mu$ g、10  $\mu$ g (各群n=5) を2回接種した (0日目、初回接種後30日目)。2回目接種後20日目 (初回接種後50日目) に脾臓を摘出し、脾細胞におけるCD4陽性T細胞及びCD8陽性T細胞の各サブセットをフローサイトメトリーにより、またIFN- $\gamma$  産生T細胞数をELISpotアッセイにより評価した。

①単回接種のT細胞応答と比較して、2回接種はT細胞応答を増強した。ARCT-021又は従来型 mRNAを2回接種したすべての投与群のマウスで、IL-4の産生はバックグラウンドレベルであり、Th2型免疫応答が優位に傾くことはなかった。



図VI-19 ARCT-021又は従来型mRNAを2回接種したマウスのCD4陽性及びCD8陽性T細胞の割合並びにTh1/Th2比

- 7) ARCT-021 を接種したマウスの SARS-CoV-2 に対する感染防御能 (参考情報)<sup>17)</sup>  
 SARS-CoV-2 に対する感染防御能を評価するために、6~8 週齢の雌性 B6;SJL-Tg (K18-hACE2) 2Pr1mn/J マウス (各群 n=5) に、ARCT-021 を 2 μg 又は 10 μg、対照群として PBS を接種した。接種後 30 日目に SARS-CoV-2 (BetaCoV/Singapore/2/2020) を鼻腔内に曝露し、体重、臨床スコア、中和抗体価 (PRNT) 及び生存率 (ウイルス曝露後 14 日間) を測定した。ARCT-021 (2 μg 又は 10 μg) を接種したマウスではウイルス曝露後の観察期間中、体重を維持し、一般症状も認められなかった。PBS を接種したマウス (対照群) は、ウイルス曝露後 7 日目までにすべて死亡したが、ARCT-021 (2 μg 又は 10 μg) を接種したマウスは、総観察期間 (14 日間) において、全例生存した。  
 感染性ウイルスに対する防御効果を評価するために、肺及び脳内の感染性ウイルス量をプラークアッセイにより測定した。ARCT-021 (2 μg 又は 10 μg) を接種したマウスは、ウイルス曝露後 5 日目に、肺及び脳から感染性ウイルスは検出されなかった。PBS を接種したマウス (対照群) は、気道及び脳に感染性ウイルスが検出された。  
 SARS-CoV-2 を感染させた対照群は肺組織において、多巣性から融合性の間質性肺炎が肺実質に認められた。ARCT-021 (2 μg 又は 10 μg) を接種したマウスではウイルス曝露後 5 日目に組織学的に、血管周囲/細気管支周囲に軽微から軽度の細胞浸潤が認められた。ARCT-021 の 2 μg 接種群及び 10 μg 接種群における組織学的変化は両群間で同様であった。
- 8) ARCT-021 を接種したアカゲザルの SARS-CoV-2 に対する感染防御能 (参考情報)<sup>18)</sup>  
 アカゲザル (雌雄 3~6 歳齢) (各群 n=5) に ARCT-021 を 20 μg 1 回接種、20 μg 2 回接種、40 μg 1 回接種又は 5 μg 2 回、対照群として PBS を 2 回接種した。2 回目接種は 1 回目接種後 28 日目に実施した。1 回目接種後 42 日目 (2 回目接種後 14 日目) にウイルス (USA-WA1/2020 分離株) を曝露し、体重、臨床スコア、ウイルス量及び中和抗体価を測定した。接種及びウイルス曝露による予期していない死亡は発生しなかった。接種後の体重は維持又は軽度に増加し、ウイルス曝露後の体重減少は軽微であった。ウイルス曝露後に、ARCT-021 を接種したアカゲザル 4 例 (20 μg 1 回接種アカゲザル 2 例、20 μg 2 回接種アカゲザル 1 例、5 μg 2 回接種アカゲザル 1 例) が発熱した。  
 鼻腔ぬぐい液及び気管支肺胞洗浄液試料において、ARCT-021 を接種したアカゲザルでは 49 日目 (ウイルス曝露後 1 週間) に 20 例中 19 例においてウイルスゲノムコピー数が陰性であった。感染性ウイルス量はいずれの試験日の気管支肺胞洗浄液試料において、いずれの ARCT-021 接種群の間にも相違は認められなかった (Tukey-adjusted ANOVA)。

ARCT-021 を接種したすべてのアカゲザルの接種後 49 日目及び 56 日目の血清中における ACE2 受容体結合阻害活性の平均値は PBS を接種した対照群に対して有意差が認められた (Tukey-adjusted ANOVA、 $p < 0.0001 \sim p = 0.0221$ )。

ARCT-021 を接種後及びウイルス曝露後の中和抗体価の推移を評価するために、マイクロ中和活性 (MN) アッセイを実施した。ウイルス曝露後 7 日目で、ARCT-021 を接種したアカゲザル 20 例中 19 例に中和抗体が認められた。ウイルス曝露後 14 日目では、ARCT-021 の接種量にかかわらず、接種したすべてのアカゲザル (20 例中 20 例) に中和抗体が認められた。

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

- (1) 治療上有効な血中濃度  
該当資料なし
- (2) 臨床試験で確認された血中濃度  
該当資料なし
- (3) 中毒域  
該当資料なし
- (4) 食事・併用薬の影響  
該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) 吸収速度定数  
該当資料なし
- (3) 消失速度定数  
該当資料なし
- (4) クリアランス  
該当資料なし
- (5) 分布容積  
該当資料なし
- (6) その他  
該当資料なし

### 3. 母集団（ポピュレーション）解析

- (1) 解析方法  
該当資料なし
- (2) パラメータ変動要因  
該当資料なし

### 4. 吸収

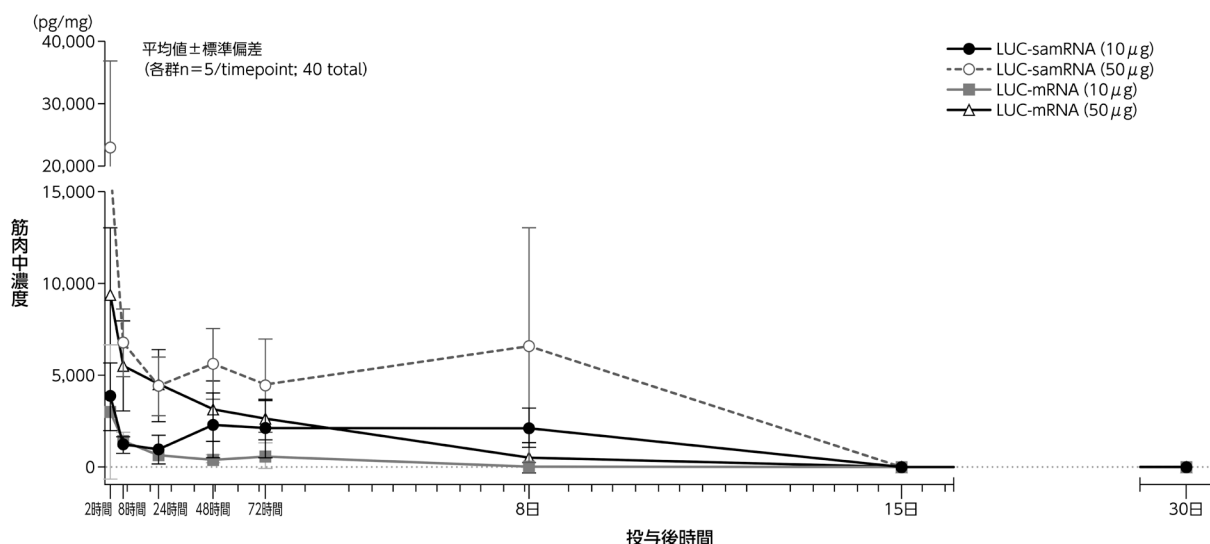
該当資料なし

<参考>

マウスを用いた LUC-samRNA 及び LUC-mRNA の単回投与組織分布試験（マウス）<sup>19)</sup>

雌 BALB/c マウスにホタル・ルシフェラーゼをコードする samRNA（自己増幅型 mRNA、LUC-

samRNA) とホタル・ルシフェラーゼをコードする従来の mRNA (LUC-mRNA) を LNP-mRNA として 10 及び 50  $\mu\text{g}$  の投与量 (RNA としての投与量) で単回筋肉内投与したときの残存性を比較した。筋肉内投与後、両 mRNA は筋肉中に検出され、両 mRNA 濃度は時間の経過とともに減少した。10 及び 50  $\mu\text{g}$  の投与量では、筋肉中 mRNA 濃度の  $C_{\text{max}}$  はともに投与後 2 時間に認められた (10  $\mu\text{g}$  投与 : LUC-samRNA 3,804pg/mg、LUC-mRNA 3,030pg/mg、50  $\mu\text{g}$  投与 : LUC-samRNA 23,188pg/mg、LUC-mRNA 9,348pg/mg)。10  $\mu\text{g}$  投与量では、LUC-samRNA は投与後 48 時間~8 日目まで比較的安定して高い濃度を維持した。両 mRNA とも投与後 8 日目以降著しく減少し、投与後 15 日目では LUC-mRNA : 0.34pg/mg 及び 30 日目では LUC-samRNA :  $19.37 \pm 12.14\text{pg/mg}$  が検出された。50  $\mu\text{g}$  の投与量では、筋肉中濃度はほぼ全ての時点で LUC-mRNA と比較して LUC-samRNA の方が高かった。LUC-samRNA の  $C_{\text{max}}$  は投与後 2 時間に認められ (23,188pg/mg)、投与後 8 日目まで比較的高い濃度を維持した。LUC-mRNA の濃度は LUC-samRNA と比較して低く、 $C_{\text{max}}$  は投与後 2 時間に認められ (9,348pg/mg)、投与後 8 日目以降著しく減少した。高い投与量から予想されるように、両 mRNA の筋肉内濃度はともに 10  $\mu\text{g}$  投与群と比較して 50  $\mu\text{g}$  投与群の方がおおむね高かった。また、両 mRNA とも投与後 8 日目以降著しく減少し、投与後 30 日目には LUC-samRNA では  $19.54 \pm 16.64\text{pg/mg}$ 、LUC-mRNA では  $18.83 \pm 18.24\text{pg/mg}$  となった。筋肉中  $\text{AUC}_{\text{last}}$  に基づく LUC-mRNA に対する LUC-samRNA の曝露比は、10 及び 50  $\mu\text{g}$  の投与量でそれぞれ約 5.48 及び 2.85 であった。



図VII-1 雌 BALB/c マウスに LUC-samRNA 又は LUC-mRNA を 10 又は 50  $\mu\text{g}$  の投与量で単回筋肉内投与後の筋肉 (投与部位) 中濃度

## 5. 分布

### (1) 血液-脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

### (2) 血液-胎盤関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」、「IX. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

### (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

## <参考>

コスタイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) 及び ARCT-154 と LUNAR-COV19 ワクチンの製剤 (ARCT-021) の成分は類似しており、LNP の組成及び LNP : mRNA 比は同一のため、ARCT-021 の試験結果はコスタイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) と ARCT-154 に外挿可能である。

以上より、コスタイベ筋注用 (1 価 (JN.1) ワクチン) 及び ARCT-154 を用いた非臨床薬物動態試験は ARCT-021 を用いた生体内分布試験で評価した。

### 1) ARCT-021 の非 GLP 組織分布試験 (マウス)<sup>20, 21)</sup>

BALB/cマウス (各時点雌雄各6例) に、25又は50  $\mu$ gのARCT-021を単回筋肉内投与後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)、精巣及び卵巣のmRNA-2002、ATX-126\*及びSタンパク質を測定した。

#### <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  $\mu$ g投与群の筋肉 (雄11.29pg/mg (5検体中4検体で定量下限未満 (BLOQ))、雌17.09 $\pm$ 22.65pg/mg (5検体中3検体でBLOQ))、並びに50  $\mu$ g投与群の筋肉 (雄27.78pg/mg (5検体中4検体でBLOQ)、雌14.29 $\pm$ 11.56pg/mg (5検体中2検体でBLOQ)) 及び鼠径リンパ節 (雌雄1.39pg/mg) 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。25及び50  $\mu$ g投与群のmRNA-2002の雌雄平均C<sub>max</sub>に基づくすべての組織内濃度は、筋肉>鼠径リンパ節>膝窩リンパ節>脾臓>肝臓>心臓>卵巣 $\sim$ 肺>腎臓>精巣>脳の順であった。

#### <ATX-126>

ATX-126は、ARCT-021の投与2時間後の時点で、25及び50  $\mu$ g投与群の脳並びに25  $\mu$ g投与群の精巣を除き、血漿及び全ての組織で検出された。最も高い濃度は筋肉 (50  $\mu$ g投与群の雄997.2 $\pm$ 386.5  $\mu$ g/g、雌659.8 $\pm$ 157.2  $\mu$ g/g) 及び鼠径リンパ節 (50  $\mu$ g投与群の雌雄190.0  $\mu$ g/g) 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 $\sim$ 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  $\mu$ g投与群でそれぞれ32及び64日 (雌のみ、雄は算出できず) であった。

#### <Sタンパク質>

Sタンパク質は、25  $\mu$ g投与群では筋肉、肺、リンパ節及び卵巣、50  $\mu$ g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  $\mu$ g投与群では雄12.22 $\pm$ 12.84ng/g、雌96.92 $\pm$ 43.69ng/g) に投与後15日で検出されなくなった。リンパ節は、25  $\mu$ g投与群では1時点で認められたが、50  $\mu$ g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13.71ng/g、膝窩リンパ節：雌雄17.73ng/g) でも検出された。血漿は同じく50  $\mu$ g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 $\pm$ 23.81ng/mL、雌40.48 $\pm$ 32.81ng/mL) として投与後31日目 (雄8.20 $\pm$ 2.84ng/mL、雌12.57 $\pm$ 19.86ng/mL) 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0.1ng/gとなった。

### 2) ARCT-021 の非 GLP 組織分布試験 (ウサギ)

①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  $\mu$ gのARCT-021を、隔週で3回筋肉内投与した時、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を採取し、mRNA-2002及びATX-126の濃度を測定した<sup>22)</sup>。

#### <mRNA-2002>

mRNA-2002は、1回目投与後31日目に筋肉 (投与部位) では1例 (40  $\mu$ g投与群の雌1.31pg/mg) に認められ、脾臓では投与量に依存して低い濃度 (40  $\mu$ g投与群の雄1.58 $\pm$ 0.82pg/mg、雌1.37 $\pm$ 0.72pg/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日目では、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。57日目に肝臓、脾臓、筋肉及び卵巣で検出された。

②交配28日前、交配14日前、並びに妊娠日数0、14及び28に雌ウサギ（各群44例）にARCT-021を0（PBS）、10又は20 $\mu$ gの投与量で筋肉内投与し、mRNA-2002及びATX-126の濃度を測定した<sup>23)</sup>。

mRNA-2002は、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が、母動物の血漿では10 $\mu$ g投与群の42試料中2試料及び20 $\mu$ g投与群の43試料中3試料に非常に低い濃度（各用量平均、10 $\mu$ g：7.42pg/mL、20 $\mu$ g：9.32pg/mL）で検出された。また、mRNA-2002は、胎児の血漿でも10 $\mu$ g投与群の20試料中1試料に非常に低い濃度（8.19pg/mL）で検出された。ATX-126は、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が、胎盤及び母動物の血漿では10及び20 $\mu$ g投与群で検出された。

\*ATX-126はLNPの構成成分の新規脂質であり、LUNAR-COV19ワクチンの添加剤である（「IV.2.(1)有効成分（活性成分）の含量及び添加剤」の項参照）。

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

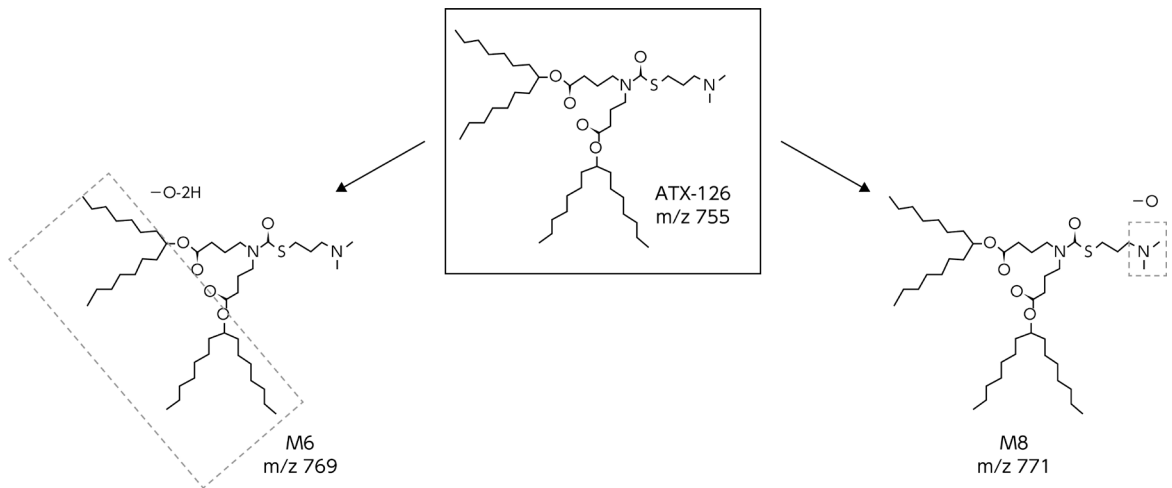
<参考>

原薬であるmRNA及びSタンパク質の代謝を評価する試験は実施していない。また、LNPの構成成分のDSPC、コレステロール及びPEG2000-DMGは、既承認薬で使用実績を有するため添加物の代謝を評価する試験は実施していない。LNPの構成成分の新規の脂質ATX-126の代謝をマウス、サル及びヒトの肝ミクロソーム及び肝細胞、ラット及びヒトの肝S9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。

#### 1) ATX-126の代謝プロファイル (*in vitro*)<sup>24,25)</sup>

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。ヒト肝ミクロソームを用いたATX-126の代謝において、1種類の代謝物（M6（脱水素化を伴う酸化））が同定された。ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（還元型）（nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (reduced form); NADPH)を添加した又は添加していないヒト肝S9を用いたATX-126の代謝試験において、1種類の代謝物（M6）がNADPHの有無にかかわらず同定されたことから、この代謝物の生成はNADPH非依存的である可能性が示唆された。ヒト肝細胞を用いたATX-126の代謝試験において、2種類の代謝物（M6及びM8（酸化））が同定された。肝ミクロソーム、肝S9及び肝細胞とのいずれのインキュベーションにおいても、加水分解による代謝物は検出されなかった。

*in vitro*試験系でのATX-126のヒトにおける推定代謝経路を示す。



図VII-2 ATX-126のヒトにおける推定代謝経路

2) ATX-126の代謝プロファイル (マウス)<sup>26)</sup>

雄CD-1マウスにATX-126及び5mg/kgの低分子干渉RNA (siRNA) 投与量で非標的siRNAを含むLNP製剤 (以下、ATX-LNP siRNA) を静脈内投与し、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。マウス血漿、尿、胆汁及び肝臓試料を用いたATX-126の代謝に関する定性的試験において、7種類の代謝物 [M1及びM3 (N-脱メチル化を伴うエステル加水分解)、M2及びM4 (エステル加水分解)、M5 (酸化を伴うエステル加水分解)、M6及びM7] が同定された。M1、M3及びM5は尿でのみ検出され、M2及びM4は尿及び肝臓で、M6は尿、肝臓及び胆汁で、M7は全ての試料で、それぞれ検出された。7種類全ての代謝物は尿中に排泄され、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M7を除き、5%未満であった。

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

プラットフォーム確立以降の変異株に対応したワクチンについては、薬物動態試験は実施していない。（「I.1. 開発の経緯」の項参照）

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 接種不適当者（予防接種を受けることが適当でない者）

- 2.1 明らかな発熱を呈している者
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっていることが明らかな者
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者 [8.4、9.1.6、11.1.1 参照]
- 2.4 上記に掲げる者のほか、予防接種を行うことが不適当な状態にある者

（解説）

予防接種法第 7 条及び予防接種法施行規則第 2 条に基づき、予防接種を受けることが適当でない者を記載した。

- 2.1 明らかな発熱とは、通常 37.5℃以上を指す。検温は、接種を行う医療機関（施設）で行い、接種前に対象者の健康状態を把握することが必要である<sup>27)</sup>。
- 2.2 重篤な急性疾患にかかっている場合には、病気の進行状況が不明であり、このような状態において予防接種を行うことはできない<sup>27)</sup>。
- 2.3 本剤の成分に対し重度の過敏症の既往歴のある者への本剤の接種は避けること。本剤の接種により重度の過敏症症状を発現する可能性がある。繰り返し接種を予定している予防接種により、アナフィラキシーを呈した場合には、同じワクチンの接種を行わないこと<sup>27)</sup>。
- 2.4 前記 2.1 から 2.3 以外で予防接種を行うことが不適当な状態にある者について、個別に接種医が判断することになる<sup>27)</sup>。

（公財）予防接種リサーチセンター「予防接種ガイドライン 2025 年度版」<sup>27)</sup> から転載（一部改変）

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠して使用すること。
- 8.2 被接種者について、接種前に必ず問診、検温及び診察によって健康状態を調べること。[9.1 参照]
- 8.3 被接種者又はその保護者に、接種当日は過激な運動は避け、接種部位を清潔に保ち、また、接種後の健康監視に留意し、局所の異常反応や体調の変化、さらに高熱、痙攣等の異常な症状を呈した場合には速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。
- 8.4 ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるため、接種前に過敏症の既往歴等に関する問診を十分に行い、接種後一定時間、被接種者の状態を観察することが望ましい。また、本剤接種後にショック、アナフィラキシーが認められた被接種者に対しては、以降の本剤の接種を行わないこと。[2.3、9.1.6、11.1.1 参照]
- 8.5 ワクチン接種直後又は接種後に注射による心因性反応を含む血管迷走神経反射を原因とした失神による転倒を避けるため、接種後一定時間は座らせるなどした上で被接種者の状態を観察することが望ましい。

- 8.6 心筋炎、心膜炎があらわれることがあるため、被接種者又はその保護者に対しては、心筋炎、心膜炎が疑われる症状（胸痛、動悸、むくみ、呼吸困難、頻呼吸等）が認められた場合には、速やかに医師の診察を受けるよう事前に知らせること。[11.1.2、15.1.1、15.1.2 参照]
- 8.7 コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン接種後に、ギラン・バレー症候群が報告されている。被接種者又はその保護者に対しては、ギラン・バレー症候群が疑われる症状（四肢遠位から始まる弛緩性麻痺、腱反射の減弱ないし消失等）が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。
- 8.8 本剤と他の SARS-CoV-2 に対するワクチンの互換性に関するデータはない。[7.3 参照]

（解説）

- 8.1 本剤の接種については「予防接種実施規則」及び「定期接種実施要領」に準拠することから設定した。
- 8.2 「予防接種実施規則」に基づき設定した。
- 8.3 「定期接種実施要領」に基づき設定した。
- 8.4 接種後にショック、アナフィラキシーを呈することがあるため、接種後少なくとも 15 分間は被接種者の状態を観察することが望ましい。また、過去にアナフィラキシーを含む重いアレルギー症状を引き起こしたことがある者については、接種後 30 分程度、状態の観察をすることが望ましいことから設定した。繰り返し接種を予定している予防接種により、アナフィラキシーを呈した場合には、同じワクチンの接種を行わないこと。
- 8.5 接種後に血管迷走神経反射として失神があらわれることがあるため、過去に採血等で気分が悪くなったり、失神等を起こしたことがある者については、接種後 30 分程度、体重を預けられるような場所で座らせるなどした上で、なるべく立ち上がらないように指導し、被接種者の状態を観察することが望ましいことから設定した。
- 8.6 接種後に重篤な心筋炎や心膜炎があらわれることがあり、重篤な心筋炎、心膜炎が発現した場合、医学的処置を行わないと急速に致命的となり得ることから設定した。
- 8.7 接種後にギラン・バレー症候群があらわれることがあり、ギラン・バレー症候群が疑われる症状が認められた場合、早期の医学的処置を要することから設定した。
- 8.8 本剤と他の SARS-CoV-2 に対するワクチンの互換性に関するデータは得られていないことから設定した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

- 9.1 接種要注意者（接種の判断を行うに際し、注意を要する者）  
被接種者が次のいずれかに該当すると認められる場合は、健康状態及び体質を勘案し、診察及び接種適否の判断を慎重に行い、予防接種の必要性、副反応、有用性について十分な説明を行い、同意を確実に得た上で、注意して接種すること。[8.2 参照]
- 9.1.1 抗凝固療法を受けている者、血小板減少症又は凝固障害を有する者  
本剤接種後に出血又は注射部位に血腫があらわれるおそれがある。
- 9.1.2 過去に免疫不全の診断がなされている者及び近親者に先天性免疫不全症の者がいる者
- 9.1.3 心臓血管系疾患、腎臓疾患、肝臓疾患、血液疾患、発育障害等の基礎疾患を有する者  
[9.2、9.3 参照]
- 9.1.4 予防接種で接種後 2 日以内に発熱のみられた者及び全身性発疹等のアレルギーを疑う症状を呈したことがある者
- 9.1.5 過去に痙攣の既往のある者
- 9.1.6 本剤の成分に対して、アレルギーを呈するおそれのある者  
[2.3、8.4、11.1.1 参照]

（解説）

- 9.1.1 心臓血管系疾患、血液疾患を有する者のうち、特に出血リスク増大に注意を要する被接種者において、筋肉内接種に引き続いて出血性の副反応が起こる可能性があるため、注意喚起として設定した。

9.1.2-9.1.6 「定期接種実施要領」に基づき設定した。

**(2) 腎機能障害患者**

**9.2 腎機能障害を有する者**

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

**(3) 肝機能障害患者**

**9.3 肝機能障害を有する者**

接種要注意者である。[9.1.3 参照]

(解説)

「定期接種実施要領」に基づき設定した。

**(4) 生殖能を有する者**

設定されていない

**(5) 妊婦**

**9.5 妊婦**

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には予防接種上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ接種すること。

(解説)

生殖発生毒性試験においては有害な所見は見られていないが、妊婦における本剤の使用経験は限られていることから設定した。

**(6) 授乳婦**

**9.6 授乳婦**

予防接種上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明である。

(解説)

生殖発生毒性試験においては有害な所見は見られていないが、授乳婦における本剤の使用経験は限られており、また、本剤及び本剤に対する抗体のヒト乳汁中への移行は不明であることから設定した。

**(7) 小児等**

**9.7 小児等**

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

18歳未満を対象とした臨床試験は実施していないことから設定した。

**(8) 高齢者**

**9.8 高齢者**

接種にあたっては、問診等を慎重に行い、被接種者の健康状態を十分に観察すること。一般に、生理機能が低下している。

(解説)

高齢者に対する一般的な注意事項として設定した。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副反応

次の副反応があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

### (1) 重大な副作用と初期症状

#### 11.1 重大な副反応

##### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

[2.3、8.4、9.1.6 参照]

##### 11.1.2 心筋炎、心膜炎（頻度不明）

[8.6、15.1.1、15.1.2 参照]

（解説）

以下の国内及び海外臨床試験成績に基づき記載した。

国内第Ⅲ相試験（ARCT-154-J01試験）（追加免疫）（1価：起源株）

国内第Ⅲ相試験（ARCT-2301-J01試験）（追加免疫）（2価：起源株／オミクロン株BA.4-5）

海外第Ⅰ／Ⅱ／Ⅲ相試験（ARCT-154-01試験）第Ⅲbパート（初回免疫）（1価：起源株）

11.1.1 国内臨床試験（ARCT-154-J01及びARCT-2301-J01）では、アナフィラキシーは認められていない。

海外臨床試験（ARCT-154-01）において、ARCT-154との関連を否定できない重篤なアナフィラキシー反応が1例1件、過敏症関連の重篤な副反応が3例3件（過敏症、薬物過敏症、Ⅳ型過敏症反応各1件）認められた。

類薬の製造販売後においてもショック、アナフィラキシーが報告されていることから設定した。

11.1.2 国内及び海外臨床試験において、心筋炎、心膜炎は認められていない。しかしながら、類薬の国内製造販売後において心筋炎、心膜炎が報告されていることから設定した。

### (2) その他の副作用

#### 11.2 その他の副反応

種類\頻度	10%以上	1～10%未満	1%未満
局所症状 （注射部位）	圧痛（92.9%） <sup>a)</sup> 、疼痛（83.8%） <sup>a)</sup> 、 腫脹（14.0%） <sup>a)</sup> 、硬結（12.4%） <sup>a)</sup> 、 紅斑（12.4%） <sup>a)</sup>	そう痒感	
過敏症			発疹、過敏症、そう痒症
精神神経系	頭痛（39.0%） <sup>a)</sup> 、めまい（19.2%） <sup>a)</sup>		感覚鈍麻、傾眠
心・血管系			動悸
消化器		下痢 <sup>a)</sup> 、悪心 <sup>a)</sup> 、嘔吐 <sup>a)</sup>	腹痛、上腹部痛、軟便、腹部不快感
呼吸器			鼻漏、咳嗽
筋・骨格系	筋肉痛（28.8%） <sup>a)</sup> 、関節痛（26.7%） <sup>a)</sup>		背部痛

全身症状	倦怠感 (44.8%) <sup>a)</sup> 、悪寒 (30.0%) <sup>a)</sup> 、 発熱 (20.1%) <sup>a)</sup>		異常感
感染症			咽頭炎

a) 臨床試験において日誌により収集した副反応の発現割合  
注) 海外臨床試験 (ARCT-154-01 試験 第Ⅲb パート) 及び国内臨床試験 (ARCT-154-J01 試験及び ARCT-2301-J01 試験) で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、共通して発現の認められた事象についてはより高い発現割合の値を記載した。

(解説)

海外臨床試験 (ARCT-154-01 試験 第Ⅲb パート) 及び国内臨床試験 (ARCT-154-J01 試験及び ARCT-2301-J01 試験) で収集した事象の発現割合をそれぞれ算出し、共通して発現の認められた事象についてはより高い発現割合の値を記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

##### 14.1.1 保存方法

本剤は冷蔵庫 (2~8℃) で 1 ヶ月間保存することができる。なお、冷蔵保存後は再冷凍せずに、有効期間を超えない範囲で 1 ヶ月間以内に使用すること。

##### 14.1.2 調製方法

- (1) 溶解前に室温に戻しておくこと。
- (2) 本剤は保存料を含まないため、操作にあたっては雑菌が迷入しないよう注意すること。
- (3) 本剤に日局生理食塩液 1.5mL を注入する。注入後、白色の均一な液になるまでゆっくりと転倒混和する。もし泡立った場合は、泡立ちが収まるまで静置する。
- (4) 溶解後の液に異物や変色がないことを確認する。異物や変色があるバイアルは使用しないこと。
- (5) 溶解後の液は 2 回接種分 (1 回 0.5mL) を有する。2 回を超えて採取しないこと。残量は廃棄すること。
- (6) 溶解後の液は速やかに使用すること。保存する場合は 2~25℃で保存し、一度針を刺した後は 9 時間以内に使用すること。9 時間以内に使用しなかった液は廃棄すること。
- (7) 溶解後保存の際には、室内照明による曝露を最小限に抑えること。直射日光及び紫外線が当たらないようにすること。

#### 14.2 薬剤接種時の注意

14.2.1 溶解後のバイアルから 0.5mL を抜き取り、異物や変色がないことを目視で確認すること。異常が認められる場合は使用しないこと。

14.2.2 溶解後に保存していた場合は、室温に戻してから、均一な液になるまでゆっくりと転倒混和して使用すること。泡立った場合には、泡立ちが収まるまで静置すること。

14.2.3 本剤を他のワクチンと混合して接種しないこと。[7.4 参照]

14.2.4 通常、上腕三角筋に筋肉内接種すること。静脈内、皮内、皮下への接種は行わないこと。

14.2.5 注射針の先端が血管内に入っていないことを確かめること。

14.2.6 組織・神経等への影響を避けるため下記の点に注意すること。

- (1) 針長は筋肉内接種に足る長さで、神経、血管、骨等の筋肉下組織に到達しないよう、各被接種者に対して適切な針長を決定すること。
- (2) 神経走行部位を避けること。

(3) 注射針を刺入したとき、激痛の訴えや血液の逆流がみられた場合は直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。

(解説)

14.1.1-14.1.2 本剤の特性、安定性試験成績及びワクチンの一般的な取り扱いを参考に設定した。

14.2.1-14.2.6 ワクチンの一般的な取り扱い、接種時の注意点として設定した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

#### 15.1 臨床使用に基づく情報

15.1.1 海外において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に心筋炎、心膜炎が報告されている。過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する 2 回目までの接種において報告された症例の多くは若年男性であり、特に 2 回目接種後数日以内に発現している。また、大多数の症例で、入院による安静臥床により症状が改善している<sup>28)</sup>。[8.6、11.1.2 参照]

15.1.2 コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチンの国内副反応疑い報告における心筋炎、心膜炎の報告率と、国内の医療情報データベースを用いて算出した一般集団から推測される心筋炎、心膜炎の発現率とを比較したところ、過去に SARS-CoV-2 ワクチンの接種歴のない者に対する 2 回接種後の若年男性で頻度が高いことが示唆された<sup>29)</sup>。[8.6、11.1.2 参照]

15.1.3 海外において、皮膚充填剤との関連性は不明であるが、皮膚充填剤注入歴のある被接種者において、コロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に、皮膚充填剤注入部位周辺の腫脹 (特に顔面腫脹) が報告されている。

(解説)

海外及び国内で他のコロナウイルス (SARS-CoV-2) RNA ワクチン接種後に報告された情報に基づき設定した。

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ARCT-021 及び ARCT-154 のウサギを用いた反復投与毒性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギを用いた反復投与毒性試験の結果に基づき ARCT-021 及び ARCT-154 の安全性薬理評価を実施した<sup>30-32)</sup>。

ARCT-021 (投与量: 0、20 及び 40  $\mu\text{g}$ /回/例) を隔週で 2 週間又は 4 週間投与、並びに ARCT-154 (投与量: 0、16.75、25.1 及び 33.55  $\mu\text{g}$ /回/例) を隔週で 4 週間投与した際、中枢神経系、呼吸器系及び心血管系に対して有害な兆候を示唆するいずれの一般症状も認められなかった。ARCT-021 及び ARCT-154 とともに投与後に一過性の体温上昇が認められたが、これはワクチン投与に関連した典型的な一過性の反応であると考えられた。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>30-32)</sup>

動物種	試験物質/ 投与期間	投与経路/ mRNA 投与量 ( $\mu\text{g}$ mRNA/回/ 例)	無毒性量 ( $\mu\text{g}$ mRNA/回/ 例)	主な所見
ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各 7 例/ 群) <sup>30)</sup>	ARCT-021 2 週間 (Day 1 及び 15 に投 与)、休薬期間 14 日間	筋肉内 0 (生理食塩 水)、20、40	40	$\geq 40$ : 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、血小板数・単球数・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
ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各 7 例/ 群) <sup>31)</sup>	ARCT-021 4 週間 (Day 1、15 及び 29 に投与)、休薬 期間 28 日間	筋肉内 0 (生理食塩 水)、20、40	40	$\geq 20$ : 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
ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各 7 例/ 群) <sup>32)</sup>	ARCT-154 4 週間 (Day 1、15 及び 29 に投与)、休薬 期間 28 日間	筋肉内 0 (PBS)、 16.75、 25.1、33.55	33.55	$\geq 16.75$ : 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

#### (3) 遺伝毒性試験

ARCT-154 に含まれる mRNA は天然型の核酸から構成されている。

ARCT-154 に含まれる添加剤であるコレステロール、PEG2000-DMG、及び DSPC 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。

ARCT-154に含まれる新添加剤 ATX-126 (LNP の構成成分である機能性脂質) に対して、構造活性相関による変異原性評価の結果、ATX-126 はルールベース予測法及び統計学的予測法を用いた *in silico* 評価<sup>33)</sup> で変異原性陰性であった。

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

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、がん原性試験は実施していない。

#### (5) 生殖発生毒性試験<sup>34)</sup>

動物種	ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌、各群44例)
試験物質	ARCT-021
投与経路	筋肉内
RNA投与量	0 (PBS)、10、20 $\mu$ g/回/例
方法	交配前28日、交配前14日、並びに妊娠 (GD) 0、14及び28日目に投与。GD29に各群22例を帝王切開して母動物及び胎児評価を行い、残りの22例はそのまま自然分娩させた。
結果	<p><u>受胎能に対する潜在的な影響</u> F0世代の受胎能又は交配に対するARCT-021の影響は認められなかった。</p> <p><u>胚・胎児に対する潜在的な影響</u> 胎児の外表、内臓及び骨格にARCT-021投与に起因した異常 (奇形又は変異) はいずれも認められなかった。</p> <p><u>出生後の発生に対する潜在的な影響</u> ARCT-021の母動物投与に起因した死亡、毒性学的意義のある状態変化、肉眼的病変、又はF1世代の離乳前の発生所見又は群平均出生体重に対する影響は認められなかった。</p> <p><u>無毒性量</u> 母動物の一般毒性に関するARCT-021の無毒性量は、体重及び摂餌量への影響から10 <math>\mu</math>g/回/例と判断された。</p> <p>最高用量の20 <math>\mu</math>g/回/例においても母体の受胎能、胚・胎児発生及び出生後の発生にARCT-021の影響は認められなかったことから、胎児及び出生児の無毒性量は20 <math>\mu</math>g/回/例と判断された。</p>

#### (6) 局所刺激性試験

ARCT-154のウサギを用いた反復筋肉内投与毒性試験

ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各7例/群) に、ARCT-154を0 (PBS)、16.75、25.1及び33.55  $\mu$ g/回/例の用量で、試験1、15及び29日目に隔週で反復筋肉内投与した4週間反復投与毒性試験及び4週間回復性試験において、投与部位の肉眼的観察、剖検及び病理組織学的検査により局所刺激性を評価した。その結果、対照群とARCT-154投与群でドレイズスコアの陽性反応に差はみられず、投与部位の剖検及び病理組織学的検査において局所刺激性を示唆する毒性学的意義のある所見は認められなかった<sup>35)</sup>。

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

プラットフォーム確立以降の変異株に対応したワクチンについては、非臨床試験 (安全性薬理試験及び毒性試験) は実施していない。(「I.1. 開発の経緯」の項参照)

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：コスタイベ筋注用（2人用）（1価（XEC）ワクチン） 劇薬、処方箋医薬品<sup>注</sup>

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質をコードする mRNA 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：9 ヶ月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：-20℃±5℃

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

外箱開封後は遮光して保存すること。

### 5. 患者向け資料

ワクチン接種を受ける人へのガイド：有

く す り の し お り：有

そ の 他 の 患 者 向 け 資 材：

<RMP のリスク最小化活動のために作成された資料>

医療従事者向け資料：適正使用ガイド

被接種者向け資料：コスタイベ筋注用の接種を受ける方へ

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」「XIII. 2. その他の関連資料」の項参照）

<患者向け資料>

コスタイベ筋注用 接種を受ける方の説明書

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：コミナティ筋注、スパイクバックス筋注、ダイチロナ筋注

（コロナウイルス（SARS-CoV-2）RNA ワクチン）

ヌバキソビッド筋注

（組み換えコロナウイルス（SARS-CoV-2）ワクチン）

### 7. 国際誕生年月日

2023年11月28日（日本）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
コスタイベ筋注用（2人用）	2025年8月28日	30700AMX00208000	薬価基準未収載	2025年9月26日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

8年

再審査期間：初回承認時再審査期間の残余期間（2025年8月28日～2031年11月27日まで）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
コスタイベ筋注用(2人用)	薬価基準未収載	薬価基準未収載	182148201	薬価基準未収載

14. 保険給付上の注意

本剤は保険給付の対象とならない（薬価基準未収載）。

# XI. 文献

## 1. 引用文献

- 1) ICMRA COVID-19 Omicron variant workshop. 08 May 2023.  
<https://icmra.info/drupal/en/covid-19/8may2023> (2025/7/3 アクセス)
- 2) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ相試験 (ARCT-021-01 試験) (2023年11月28日承認、CTD 2.7.3.1、2.7.4.2、2.7.6.3)
- 3) 社内資料：海外第Ⅱ相試験 (ARCT-021-04 試験) (2023年11月28日承認、CTD 2.7.3.1、2.7.4.1、2.7.4.2、2.7.6.5)
- 4) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (ARCT-154-01 試験) Ⅰ/Ⅱ/Ⅲa相 (2023年11月28日承認、CTD 2.7.3.3、2.7.4.2、2.7.6.1)
- 5) 社内資料：海外第Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ相試験 (ARCT-154-01 試験) Ⅲb相 (2023年11月28日承認、CTD 2.5.4.1、2.7.3.2、2.7.3.3、2.5.4.1、2.7.4.2、2.7.6.1)
- 6) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) (2023年11月28日承認、CTD 2.5.4.3、2.7.4.2、2.7.3.2、2.7.3.3、2.7.6.2、5.3.5.1)
- 7) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) (2023年11月28日承認、審査報告書)
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (ARCT-154-J01 試験) - Day181までの追加データ - 【D003032】
- 9) 社内資料：国内第Ⅲ相試験 (ARCT-2301-J01 試験) 【D003028】
- 10) 社内資料：海外第Ⅱa相試験 (ARCT-021-02 試験) (2023年11月28日承認、CTD 2.7.4.2、2.7.6.4)
- 11) 社内資料：マウス免疫原性試験 (コストイベ筋注用 (2人用) (1価 (XEC) ワクチン)) 【D003038】
- 12) 社内資料：ARCT-154、コストイベ筋注用 (2価 (起源/BA.4-5) ワクチン) 及びコストイベ筋注用 (1価 (XBB.1.5) ワクチン) の単回接種における免疫原性の比較 【D003033】
- 13) 社内資料：ARCT-154、コストイベ筋注用 (2価 (起源/BA.4-5) ワクチン) 及びコストイベ筋注用 (1価 (XBB.1.5) ワクチン) の追加接種における免疫原性の比較 【D003034】
- 14) 社内資料：マウスを用いた ARCT-154 及び ARCT-021 の免疫原性の比較 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.2.1)
- 15) 社内資料：非ヒト霊長類での ARCT-154 及び ARCT-021 の免疫原性の比較 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.2.2)
- 16) 社内資料：ARM3015 (ARCT-021) 又は ARM3013 (従来型 mRNA) を接種後の C57BL/6 マウスにおける液性及び T 細胞性免疫応答 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.3.1)
- 17) 社内資料：マウスを用いた ARCT-021 の SARS-CoV-2 ウイルスチャレンジに対する作用の検討試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.3.2)
- 18) 社内資料：ARCT-021 を接種した非ヒト霊長類を用いたウイルスチャレンジ試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.3.4)
- 19) 社内資料：マウスを用いた LUC-samRNA 及び LUC-mRNA の単回投与組織分布試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.4.4.1.1)
- 20) 社内資料：マウスを用いた ARCT-021 の単回投与組織分布試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.4.4.1.2)
- 21) 社内資料：マウス単回筋肉内投与における生体内分布 (CTD 4.2.2.3-02、参考) (2023年11月28日公開、審査報告書)
- 22) 社内資料：ウサギを用いた ARCT-021 の 4 週間 (3 回投与) 反復投与毒性試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.4.4.2.1)
- 23) 社内資料：ウサギを用いた ARCT-021 の受胎能、胚・胎児及び出生後の発生に関する試験 (2023年11月28日承認、CTD 2.6.4.4.2.2)
- 24) 社内資料：マウス、サル及びヒト肝ミクロソーム及び肝細胞、並びにラット及びヒト肝 S9 における ATX-126 の代謝プロファイル (2023年11月28日承認、CTD 2.4.3.5、2.6.4.5.1.1)
- 25) 社内資料：代謝 (CTD 4.2.2.4-01~4.2.2.4-03、参考) (2023年11月28日公開、審査報告書)

- 26) 社内資料：マウス血漿、尿、胆汁及び肝臓試料における ATX-126 の代謝プロファイル（2023年11月28日承認、CTD 2.6.4.5.2.1）
- 27) 公益財団法人予防接種リサーチセンター「予防接種ガイドライン 2025年度版」
- 28) Clinical Considerations : Myocarditis and Pericarditis after Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines Among Adolescents and Young Adults
- 29) 第73回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会、令和3年度第23回薬事・食品衛生審議会薬事分科会医薬品等安全対策部会安全対策調査会（合同開催）資料
- 30) 社内資料：ARCT-021 ワクチンの2週間筋肉内反復投与毒性試験及び2週間回復性試験（2023年11月28日承認、CTD 2.6.2.4、2.6.6.3.1）
- 31) 社内資料：ARCT-021 ワクチンの4週間筋肉内反復投与毒性試験及び4週間回復性試験（2023年11月28日承認、CTD 2.6.6.3.2）
- 32) 社内資料：ARCT-154 ワクチン4週間筋肉内反復投与毒性試験及び4週間回復性試験（2023年11月28日承認、CTD 2.6.6.3.3）
- 33) 社内資料：ATX-126 の *in silico* 変異原性評価（2023年11月28日承認、CTD2,4,4,2、2.6.6.9.1）
- 34) 社内資料：生殖発生毒性試験（2023年11月28日承認、CTD 2.6.6.6）
- 35) 社内資料：局所刺激性試験（2023年11月28日承認、CTD 2.6.6.7）

## 2. その他の参考文献

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

コスタイベ筋注用（2 人用）はいずれの国においても申請されていない。

欧州での販売承認申請は、Arcturus Therapeutics Europe B.V. によって行われ、起源株対応の 16 ドーズ製剤である KOSTAIVE<sup>®</sup>について、2025 年 2 月に欧州委員会（EC）より「18 歳以上における SARS-CoV-2 による COVID-19 の予防」を適応として販売承認が得られた。KOSTAIVE<sup>®</sup>の販売承認は、2025 年 4 月に Arcturus Therapeutics Europe B.V. から Seqirus Netherlands B.V. に移管された。本承認は、EU 加盟国および欧州経済地域（EEA）の計 30 か国すべてにおいて有効である。（2025 年 8 月現在）

### 2. 海外における臨床支援情報

該当しない

## XIII. 備考

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

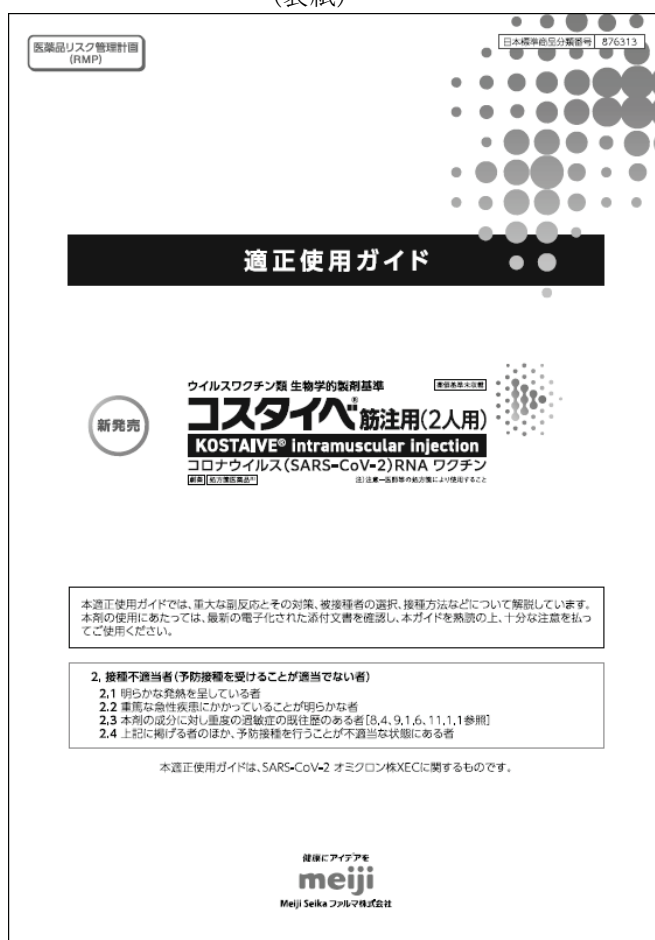
該当しない

### 2. その他の関連資料

<RMP のリスク最小化活動のために作成された資料>

医療従事者向け資料（適正使用ガイド）

（表紙）



参照先 URL :

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/e1c4f22e-90a8-4a47-bc9e-f8e4beb33f88/780009\\_631341PE2027\\_01\\_002RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/e1c4f22e-90a8-4a47-bc9e-f8e4beb33f88/780009_631341PE2027_01_002RMPm.pdf)

被接種者向け資料（コスタイベ筋注用の接種を受ける方へ）  
（表紙）

医薬品リスク管理計画 (RMP)

## コスタイベ<sup>®</sup>筋注用の接種を受ける方へ



この冊子は、新型コロナウイルスワクチン「コスタイベ<sup>®</sup>筋注用」の接種を受けた方、または、接種を受ける予定のある方とご家族など一緒に暮らしている方々に知っておいていただきたい情報を掲載しています。  
※以下、コスタイベ<sup>®</sup>筋注用を本ワクチンと書きます。

**本ワクチンを接種できる年齢や接種間隔などは以下のとおりです。**

接種対象年齢	18歳以上
接種時期	通常、前回の新型コロナウイルスワクチンの接種から少なくとも3ヵ月経過した後に接種することができます。
接種回数	過去に新型コロナウイルスワクチンの接種歴のない方は、およそ4週間の間隔を置いて2回接種できます。
同時接種	医師が必要と認めた場合には、他のワクチンと同時に接種することができます。

●本ワクチンの接種後に副反応（発熱や疲労・倦怠感などの全身症状）があらわれる可能性を考慮して、接種当日や翌日の予定を立てることをお勧めします。



定期接種の対象者は以下の方です。

- 65歳以上の方
- 60～64歳までの一定の基礎疾患\*を有する方
- \*心臓、腎臓または呼吸器の機能に障害があり、身の回りの生活が制限される人、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)による免疫の機能に障害があり、日常生活がほとんど不可能な方。

定期接種の対象者以外の方や、定期接種のタイミング以外で接種する場合には、任意接種としてワクチンの接種を受けることができます。

<b>本ワクチンの最新情報の入手について</b>	本ワクチンの最新情報については、Meiji Seika ファルマ株式会社の「次世代mRNAワクチン情報サイト」でご確認ください。右の二次元コードより確認できます。	<a href="http://meiji-rep.jp">http://meiji-rep.jp</a> 
--------------------------	---	--

株式会社メイジセキア  
**meiji** Meiji Seika ファルマ株式会社

参照先 URL :

[https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/e1c4f22e-90a8-4a47-bc9e-f8e4beb33f88/780009\\_631341PE2027\\_02\\_002RMPm.pdf](https://www.pmda.go.jp/RMP/www/780009/e1c4f22e-90a8-4a47-bc9e-f8e4beb33f88/780009_631341PE2027_02_002RMPm.pdf)

製造販売元

**Meiji Seika ファルマ株式会社**

東京都中央区京橋 2 - 4 - 16

IFK0024102